



The Levels of Vitamins, Antioxidants and Heavy Metals of Gastric Cancer Patients Before and After Treatment

İnci DOĞAN SÖĞÜTLÜ^{1*} Nihat MERT² Handan MERT²

¹Ministry of Agriculture and Forestry, Food and Control Directorate, Food Business and Codex Department, Ankara, Turkey

²Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Van, Turkey

Received: 14.06.2019

Accepted: 19.07.2019

ABSTRACT

Gastric cancer, one of the most important diseases threatening human life, has a different etiology and affects the antioxidant system, mineral and vitamin levels. For this purpose, the study was performed in people who were diagnosed with gastric cancer and came to the Oncology Clinic of the Medical Faculty Research Hospital. A total of 77 subjects were selected as study materials, 30 of whom were healthy, 32 male and 47 female with adenocarcinoma. Prior to the treatment of cancer patients, detailed biochemical analyzes were performed on blood samples taken after chemotherapy. According to the elemental analysis technique the levels of ceruloplasmin, GSH-Px, SOD, retinol acetate and α -tocopherol by Mg, Fe, Zn, Cu, Cd, Pb, Ca and Co of serum and whole blood were measured. GSH-Px, SOD, retinol acetate, α -tocopherol levels were measured for each individual. Mg ($p \leq 0.001$), Fe ($p \leq 0.05$), Ca ($p \leq 0.01$) were significantly different, but there was no statistically significant difference between the groups. Although there were differences between the groups in the other parameters examined, no statistical significance was found. Ceruloplasmin, GSH-Px levels were significantly reduced in cancer patients before treatment compared to controls ($p \leq 0,0001$), whereas levels of SOD, retinol acetate ($p \leq 0.07$) and α -tocopherol ($p \leq 0.05$) were increased before treatment of cancer patients. As a result, changes in the levels of elements, enzymes, vitamins and antioxidants have been observed in gastric cancer, especially after administration of Cisplatin, decrease in serum Mg and ceruloplasmin and increase in SOD activity is remarkable.

Keywords: Antioxidants, Human, Gastric cancer, Minerals, Vitamins, Heavy metal

ÖZ

Mide Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Vitamin, Antioksidant ve Ağır Metal Düzeyleri

İnsan hayatını tehdit eden hastalıkların en önemlilerinden biri olan mide kanseri, farklı etiyojisi olup antioksidan sistem, mineral madde ve vitamin düzeylerini etkilemektedir. Bu amaçla Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğine gelen ve mide kanseri tanısı konmuş kişilerde çalışma yapıldı. 30 sağlıklı kontrol, 32 erkek 15 kadından oluşan 47 mide adenokarsinom tanısı konmuş hasta, toplam 77 kişi çalışma materyali olarak seçildi. Kontrollerden kanserli olanların tedavi öncesinde, kemoterapiyi takiben alınan kan örneklerinde detaylı biyokimyasal analizler yapıldı. Serum ve tüm kanda tekniğine uygun olarak Mg, Fe, Zn, Cu, Cd, Pb, Ca, Co element analizleri ile seruloplazmin, GSH-Px, SOD, retinol asetat, α -tokoferol düzeyleri herbir birey için ölçüldü. Mg ($p \leq 0.001$), Fe ($p \leq 0.05$), Ca ($p \leq 0.01$) düzeylerinde önemli değişim gösterirken incelenen diğer parametrelerde gruplar arası farklılık olmasına rağmen istatistiksel önem saptanmadı. Seruloplazmin, GSH-Px düzeyleri kanserli, tedavi öncesi grupta kontrollere göre önemli düzeyde azalmış ($p \leq 0.0001$) olarak bulunurken, SOD, retinol asetat ($p \leq 0.07$) ve α -tokoferol ($p \leq 0.05$) düzeyleri kanserli bireylerde tedavi öncesinde artmış olarak saptandı. Sonuç olarak mide kanserinde gerek element, vitamin ve gerekse antioksidan enzim düzeylerinde değişimler saptanmış olup, özellikle Cisplatin uygulanmasını takiben serum Mg düşüşü, ayrıca seruloplazmin azalması, SOD aktivite yükselmesi dikkati çeker niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidantlar, İnsan, Mide kanseri, Mineraller, Vitaminler, Ağır metal

GİRİŞ

Mide kanseri insan hayatını tehdit eden en önemli hastalıkların başında gelmektedir. Yakın zamana kadar

erkeklerde en sık rastlanılan kanser, mide kanseri iken gün geçtikçe erkeklerde akciğer kanserindeki artış dikkati çekmektedir. Mide kanserinin etiyojisi, diğer organ kanserlerinin ya da diğer bir ifadeyle kanserin etiyojisi

gibi henüz tam anlamıyla açıklanamamaktadır. Yalnız kalıtımın % 7-8 oranında etkili olduğu ileri sürülmekte, kan grubu ile ilişkilendirme yapılmakta, ekonomik olarak gelir düzeyi düşüklüğü ile ilişkilendirilmekte ve sosyal olarak kentlerde yaşamının risk faktörü olduğu söylenmekte, diyet alışkanlıklarının mide kanseri oluşumunda etkili olabileceği farklı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. Dünya nüfusunun büyük bir çoğunluğunu taşıdığı farklı etiyoloji ve prognozu ile tehdit eden mide kanseri vakalarında organizmada antioksidant sistem, mineral madde ve vitamin düzeylerinde değişiklikler olmaktadır. Kanser; neoplazi ve malignite genellikle teknik ve popüler literatürde birbirlerine dönüşebilen anlamlarda kullanılır (Falchuk 1977). Mide kanseri ABD deki tüm kanser tipleri arasında görülme sıklığı olarak 22800 hastayla 14. mortalite olarak 14700 ölüm ile 8. sıradadır (Nomura ve ark. 1991). Hollanda'da kanserden ölüm nedenlerinde 4. sıradadır. Mide kanserine rastlanılmada dünyanın farklı bölgelerinde farklılıklar görülmektedir. En sık olarak Japonya, Çin, Şili, Karayipler'in bazı kısımları ve Doğu Avrupa'da rastlanırken, Finlandiya, Avusturya, Çekoslovakya'da orta derecede, ABD, Avusturalya, Yeni Zelanda ve diğer Anglo Sakson ülkelerde şu anda daha az görüle bile (Menteş 1982; Bonenkamp ve ark. 1999), 1930' lu yıllarda bu ülkeler için oldukça tehlikeliydi. Geçen yıllar içinde tüm dünyada ve ülkemizde benzer şekilde görülme azlığı saptanmıştır (Örmeci ve Aktan 1988; Mayer ve ark. 1991; Winawer ve ark. 1992). Genel olarak çok gelişmiş ülkelerde daha sık, endüstrileşmiş olanlarda ise daha nadir gözlenir. Dikkati çeken bir durum ABD'de saptanmıştır; mide kanserinde azalma olurken proksimal mide kanseri sıklığı artmıştır.

Pilor ve kardiada gelişen kanserler hariç mide kanseri çoğunlukla ülser oluncaya, kanayınca, tıkanma veya metastazlara neden oluncaya kadar teşhis edilmez (Menteş 1982). Mide kanserlerinin küratif tedavisindeki tek yol cerrahi müdahaledir (Douglass ve Nova 1985; Örmeci ve Aktan; 1988 Winawer ve ark. 1992). Tümörün tamamen çıkarılması, komşu lenf nodüllerinin rezeksiyonu tedavi şansını yükseltir. Genellikle distal kanserlerde subtotal gastrektomi, proksimal kanserlerde totale yakın veya total gastrektomi uygulanır (Winawer ve ark. 1992). Kemoterapide opere edilemeyen adenokarsinomlarda semptomları azaltmak, yaşamı uzatmak için yapılır. Kombine kemoterapi uygun olup, en fazla 5-fluoro urasil, adriamisin ve mitomisin-C kullanılması sonucunda hastaların %30-50 sinde tümör kitlesinde %50 den fazla azalma olmaktadır. Tamamen kaybolma nadirdir, yaşamı uzatmadığı da rapor edilmiştir (Le Chevalier ve ark. 1985; Mayer ve ark. 1991).

Radyoterapi ve 5-floro urasilin birlikte uygulanmasında yaşam süreci bir miktar artmıştır (Allum ve ark. 1989). Semptomlara bağlı olarak destekleyici paraneoplastik nutrisyon yapılması kemoterapi, pre ve post operatif dönemin iyi geçmesini sağlar (Allum ve ark. 1989). Lokal ve ileri metastazlarda ikinci rejenerasyon kombinasyonu tedavileri önerilmiştir. Bunlar EAP (etoposid+duksorubusin+cisplatin), ELF (etoposid+5-fluorourasil+leukovorin), FP (cisplatin ile 5-fluorourasil'in devamlı infuzyonu) FAMTX (yüksek doz metotreksat +5FU+doksorubusin) kombinasyonlarıdır (O' Connell 1992; Wils 1996). Dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron bulunan kısa ömürlü reaktif atom veya moleküller serbest radikaller olarak tanımlanırken, radikal ve reaksiyonlarını önlemeye çalışan maddelere "antioksidant" denir. Sık rastlanılan radikaller; Hidrojen (H⁺), Süperoksit (O₂) hidroksil (OH⁻), Peroksit radikali (HO₂), Nitrojenoksit (NO), Nitrojendioksit (NO₂)'dir. Antioksidantlar yukarıda

sayılan radikalleri inhibe eden sistemlerdir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidad, tokoferol, askorbat, glutatyon, ürik asit, glukoz gibi maddeler antioksidant maddelerdir (Dündar ve Aslan 2000). Vitaminler özel hücre fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda gerek duyduğu organik bileşiklerdir. Yağda eriyen bir vitamin olan A vitamini ve β-karoten; Vitamin A, retinol olarak bilinen bir alkoldür (Kalaycıoğlu ve ark. 2000). β-karoten'in, singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt olarak etkileşerek antioksidant vazife gördüğü tespit edilmiştir (Akkuş 1995). Vitamin E besinlerle alınması şart olan, yağda eriyen antioksidant bir vitamin olduğu bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda ise vitamin E tanımlanarak saflaştırılmıştır. Doymamış yağ asitlerinin gıdalarla fazla alınması vitamin E ihtiyacını artırır. Yağda eriyen bir vitamin olduğu için lipit emilim bozukluklarında vitamin noksanlığı ortaya çıkabilir. Noksanlık durumunda eritrositlerin peroksidasyona duyarlılığı artmakta ve bu nedenle anormal hücre membranı oluşmaktadır (Mert ve ark. 1999). Wu ve ark. (2002) all-trans retinoik asidin (ATRA), mide kanseri hücresinde metastazı ve ilgili proteinleriyle arasındaki ilgiyi araştıran çalışmalarında (invivo, invitro) 0,7 mg/kg, iz dozunda ATRA bir gün aralıklarla doku kültürüne verilmesinin tümörün ve karaciğer metastazlarının büyümesini engellediğini, metastazla ilgili proteinlerin düzenlenmesi yoluyla bunun gerçekleştiğini belirtmişlerdir. ATRA angiogenezi engellediğinden klinik olarak da rahatlıkla kullanılabilir bir maddedir. Jacobs ve ark. (2002) Vitamin E ve C nin mide kanserinden ölümü azaltması ve koruması üzerine yaptıkları çalışmada bağlantı bulamazken, Vitamin E ve C nin serbest radikalleri azaltıcı, nitrosamin oluşumunu inhibe edici etkilerine vurgu yapmışlardır. Stahelin ve ark. (1991) İsviçre'de 15 yıl süreli 3000 erkekte antioksidant vitaminler A, E, C, karoten ile kanser oluşması arasındaki ilgiyi arayan çalışmalarında, mide ve bronş kanserlerinde düşük plazma karoten, mide kanserinde ise düşük plazma Vit-A düzeyi bulmuşlardır. Ayrıca düşük plazma karotinin bronş kanseri oluşması ile yüksek oranda riske, düşük karoten ve A vitamini ile tüm kanser türlerinin oluşmasında pozitif ilgiye dikkat çekmişlerdir. Chen ve ark. (1992) Pekin'deki çalışmasında 65 farklı bölgede kanserden ölüm oranında düşük plazma antioksidant düzeyinin etkili olduğunu, mide kanserinde retinoiden bağımsız olarak β-karotenin koruyucu etkisi olduğunu vurgulamıştır.

Ağır metaller iz elementlerdir ve dansitesi suya göre en az 5 kez daha fazladır. Stabil elementler olup vücut tarafından metabolize edilemezler, gıda zinciri ile insanlara gelir, biyoakümülyasyon şekillenir. En çok bilinen zararlı metaller Al, Ar, Cd, Cu, Pb, Hg ve Ni dir. Diğer ağır metaller bunlar kadar zararlı değildir. Genelde vücutta temel görevlere sahip değildir ve oldukça toksiktir. İçme suları, gıda ve insan yapımı binlerce kimyasal madde ve ürünlerinde bulunur. Vücuda solunum, sindirim ve deri emilimi yoluyla alınır (Wogan ve ark. 2004; Anonymus 2005). İz elementler, vücuttaki toplam ağırlığı 4 mg'dan az olduğu halde insanda, biyolojik fonksiyonlar için çok gerekli olan metallerdir. Bunlar vücutta sayısız enzimatik reaksiyonlardaki enzimlerin en az yarısının kofaktörüdürler (Yaylalı ve Sözer 1995). Bakır, çinko ve manganez gibi geçiş metalleri intra ve ekstrasellüler oksidazlar, oksijenazlar ve dismutazların kofaktörüdür. Ayrıca demir, bakır, manganez ve diğer metal iyonlarının kanda enzimatik olmayan lipid peroksidasyonuna aracılık ettikleri bilinir (Leonhardt ve ark. 1996). Bakır, magnezyum, krom, çinko, kalsiyum, selenyum gibi mineral

ve iz elementlerin de diyetlerdeki azlığı ya da fazlalığının kardiovasküler hastalıkların orijininde etkili olduğu kabul edilmektedir (Sürücüoğlu 1992). Kimyasal ve radyasyon gibi etkilere üretilen aktif oksijen türleri veya oksidantlar hiperoksi durumu DNA hasarı yapar, insan ve hayvan hücrelerinde mutajenezise yol açar. Ayrıca doku kültürü çalışmalarında aktif oksijen türlerinin malign transformasyonlar yaptığı bildirilmiştir (Parshad ve Sanford 1971; Hoffman ve Meneghini 1979; Weitzman ve ark. 1985). Mutajenite serbest radikallerin artan miktarlarına bağlı olarak şekillenen kromozomal hasarlar neticesinde şekillenir. Şu anda benimsenen görüş ise hidroksil radikallerinin DNA ile direkt interaksyonu oksijenin mutajenik kapasitesini doğurur yönündedir. H₂O₂ ve süperoksit radikalinin geçiş elementleri ile ilişkisi sonucu DNA hasarı üretilen OH radikalleri üretilir. H₂O₂ ve süperoksit direkt olarak DNA ile oksidatif lezyon üreten ilişkiye giremez. Karsinojenik bir molekül olan nitroloasetik asit, Cu ve Fe oksidatif DNA hasarını arttıran moleküllerdir (Aruama ve ark. 1991).

Sunulan çalışma ile mide kanserli ve kanser tedavisi görmüş hastalarda geniş bir metabolik profil çalışması yapmak, tedavi öncesi ve sonrasında muhtemel değişimleri belirlemek hedeflenmiştir. Bu amaçla Vitamin-A, E, SOD, GSH-Px, Seruloplazmin, Cu, Zn, Fe, Mg, Cd, Pb, Ca, Co düzeyleri, kanserli bireylerin tüm kan, serum ve plazmasında incelenecektir. Belirlenen değerler yardımıyla kanserli hastalar ile sağlıklı bireylerin kan değerleri farklılıkları, uygulanan tedavinin hastalık ve kan parametreleri üzerine etkisi yorumlanacaktır.

MATERYAL ve METOT

İnsan materyali

Bu çalışmada kullanılan kan örnekleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvurup mide kanseri tanısı konulan hastalardan alındı. Yaşları 45-76 arasında değişen 32 erkek, 15 bayan toplam 47 hasta çalışmada kullanıldı. Hastaların hepsine endoskopik biyopsi ile mide adenokarsinomu tanısı konuldu. Daha sonra hastalar akciğer grafisi, batin bilgisayarlı tomografisi, biyokimya, hemogram ve gerektiğinde MR (magnetic resonans) kullanılarak evrelendirildi. Lokalize evre olan hastalar cerrahi tedaviye uygun olduklarından çalışma dışı bırakıldı. Lokal ileri ve metastatik hastalar sistemik kemoterapiye aday olduklarından çalışmaya alındılar. Tedaviye başlanmadan önce her hasta bilgilendirilerek ve izin alınarak 2 şer tüp kan alındı (antikoagülanlı ve antikoagülanlı normal tüp).

Kemoterapi şeması

Hastalara cisplatin-5 FUFA (5Flourouracil-Folinik asit) 14 günde bir veya cisplatin-UFT 21 günde bir verildi. Tüm hastaların bu kemoterapiye cevabı 3-4 kür sonra klinik, radyolojik olarak araştırıldı. Alınan tüm kanların (antikoagülanlı) üzerindeki plazma santrifüj edilerek ayrıldı, kalan kısım % 0.9'luk NaCl çözeltisi ile 3 defa santrifüj edilerek yıkandı ve derin dondurucuda saklandı.

Ekstraksiyon ve HPLC analizleri (Vitamin-A ve Vitamin-E)

Plazma numunelerindeki vitamin A (retinol asetat) ve vitamin E (α -tokoferol) düzeyleri Miller ve Yang (Miller ve Yang 1985)'ın belirttiği ekstraksiyon metodu kullanılarak belirlendi. Vitamin A ve vitamin E düzeylerinin HPLC ile ayırımında C 18 kolonu (Tanılar deidore dedektörü ile 325 ve 290 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. (Zaspel ve Csallany 1983). SOD'un rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalinin (O₂-) hidrojen

peroksite (H₂O₂) ve moleküler oksijene (O₂) dismutasyonunu hızlandırmaktır. SOD aktivitesi, reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçüldü (Flohe ve Otting 1984; Xia ve ark. 1995). GSH-Px, hidroperoksit ile GSH'ı okside eden reaksiyonu katalizler. Ortamda GR ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) var ise yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu ile GSH'a indirgenir (Paglia ve Valentine 1967; Flohe ve Gunzler 1984). GSH-Px enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile otoanalizörde 340 nm' de ultraviyole metotla 37° C' de ölçüldü (Anonymous 1997). Serumda seruloplazmin tayini spektrofotometrik olarak modifiye Ravin metoduna göre gerçekleştirildi (Yenson 1986). Mineral madde analizleri absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır (Morton ve Roberts,1993).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler Duncan's Multiple Range testi ile istatistiksel olarak yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmada materyal olarak kullanılan bireylere ait kan örneklerinde element ve antioksidant düzeyleri tesbit edildi. Sağlıklı bireyler ile mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazı mineral madde düzeyleri Tablo 1 de yer almaktadır. Serum Mg düzeyi sağlıklı kontrol grubu ve mide kanserine sahip bireylerde tedavi öncesi düzey olarak yakın değerlere sahip iken (17.28-17.37 mg/L), tedavi sonrasında 15.78 mg/L düzeyine geldiği bu farklılığın istatistiksel olarak ta p \leq 0.001 düzeyinde önemli olduğu gösterildi. Kanserli bireylerde tedavi öncesinde serum Fe düzeyi azalma gösterirken (0.82 mg/L), kemoterapi sonrası 1.51 mg/L'e yükselerek, 1.14 mg/L'lik kontrol grubu düzeyine ulaştı. Serum Zn, Cu, Cd ve Co düzeyleri kontrol, tedavi öncesi ve sonrası grupta sırasıyla 0.80-0.91-0.88, 1.41-1.57-1.43, 0.02-0.02-0.03, 0.19-0.21-0.17 mg/L olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değişimler önemli bulunmadı. Serum Pb düzeyleri tedavi sonrası grupta en düşük olarak (0.32-0.31-0.21 mg/L) saptandı. Azalma istatistiksel olarak p \leq 0.05 düzeyinde önem gösterdi. Serum Ca düzeylerinde gruplar arası önemli farklılık saptandı. Kontrollerde % 8.86 mg iken tedavi öncesinde % 7.20 mg, tedavi sonrasında ise % 8.40 mg düzeyleri ölçüldü. Tedavi öncesi grubun değerlerine göre p \leq 0.01 düzeyinde istatistiksel önemle düşük olduğu saptandı. Sağlıklı bireyler ile mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazı vitamin ve antioksidant düzeyleri Tablo 2 de yer almaktadır. Antioksidant sonuçlardan seruloplazmin değerlerinde kanserli bireylerde tedavi öncesi ve sonrasında kontrollere göre çok önemli düzeyde düşüş saptandı (p \leq 0.0001). Değerler sırasıyla %67.06- 37.91 -37.19 mg'dır.GSH-Px düzeyi ise kontrol-tedavi öncesi ve sonrası grupta 4654.57-4483.20-4407.89 U/l olarak hesaplanırken gruplar arası farklılıkta istatistiksel önem bulunamadı. Retinol asetat miktarında kanserli tedavi öncesi grupta yükselme (0.50 μ g/ml) kontrol ve tedavi gruplarında ise sırasıyla 0.35-0.37 μ g/ml azlık saptandı. İstatistiksel olarak bu farklılık p \leq 0.07 düzeyinde anlamlı değişim olarak yorumlandı. α -tokoferol düzeylerinde kontrol, tedavi öncesi ve sonrası grupta (5.25-6.91-5.45 μ g/ml) farklı değerler bulundu. Tedavi öncesi grup iki gruba göre p \leq 0.05 düzeyinde önemi yüksek olarak saptandı. SOD değerlerinde ise kontrollerde 60.41 U/ml'lik düzey, kanserli bireylerde tedavi öncesinde 72.60 U/ml'ye yükselirken, tedavi sonrasında ise 63.74 U/ml'ye düştü.

Tablo 1. Sağlıklı bireyler ile mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazı mineral madde düzeyleri
Table 1. Levels of some mineral substances before and after gastric cancer treatment with healthy individuals

Parametre	n	Kontrol X ± SEM	n	Tedavi Öncesi X ± SEM	n	Tedavi sonrası	P
Magnezyum (mg/L)	31	17.28 ± 1.56	46	17.37 ± 1.61	21	15.78 ± 1.70	p ≤0.001
Demir (mg/L)	31	1.14 ± 0.87	28	0.82 ± 0.94	16	1.51 ± 2.09	
Çinko (mg/L)	31	0.80 ± 0.08	46	0.91 ± 0.65	13	0.88 ± 0.52	
Bakır (mg/L)	31	1.41 ± 0.32	46	1.57 ± 0.47	18	1.43 ± 0.29	
Kadmiyum (mg/L)	10	0.02 ± 0.01	31	0.02 ± 0.01	2	0.03 ± 0.013	
Kurşun (mg/L)	31	0.32 ± 0.12	38	0.31 ± 0.16	15	0.21 ± 0.14	p ≤0.05
Kalsiyum (%mg)	31	8.86 ± 2.41	46	7.20 ± 1.66	20	8.40 ± 0.98	p ≤0.01
Kobalt (mg/L)	30	0.19 ± 0.07	45	0.21 ± 0.10	17	0.17 ± 0.07	

Tablo 2. Sağlıklı bireyler ile mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazı vitamin ve antioksidant düzeyleri
Table 2. Levels of some vitamins and antioxidants before and after treatment in healthy individuals and gastric cancer patients

Parametre	n	Kontrol X ± SEM	n	Tedavi Öncesi X ± SEM	n	Tedavi sonrası	p
Seruloplazmin (%mg)	20	67.06 ± 3.41	47	37.91 ± 2.23	16	37.19 ± 3.81	p ≤0.0001
GSH-Px (U/l)	30	4654.57 ± 1798.59	48	4483.20 ± 665.18	18	4407.89 ± 596.29	
SOD (U / ml)	29	60.41 ± 6.37	45	72.60 ± 5.12	19	63.74 ± 7.87	
Retinol Asetat (µg/ml)	20	0.35 ± 0.19	46	0.50 ± 0.35	21	0.37 ± 0.20	p ≤0.07
α - Tokoferol (µg/ml)	20	5.25 ± 1.45	46	6.91 ± 3.33	23	5.45 ± 2.33	p ≤0.05

TARTIŞMA ve SONUÇ

Gelişmekte olan ülkelerde görünme oranı azalsa da mide kanseri (Czetzot ve ark. 2005) ve her yıl 500,000 kadının ölümüne sebep olması nedeniyle meme kanseri önemli hastalıklardır (Huang ve ark. 1999). Polonya ise dünyanın en fazla mide kanserine rastlanılan ülkesidir (Lissowska ve ark. 2004). Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmada serbest radikallerin kanser etiolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir. Serbest radikal tutucu vitaminlerin (C, E) hayvansal modellerde kanser oluşumunu engelleyici

olduğu gösterilmiştir (Ames 1983; Willett ve MacMahon 1984). İnsanlarda kansere karşı kimyasal koruyucu olarak değerlendirilebilir. Serbest radikallerin (SER) diğer radikal toplayıcıları veya inhibitörleri ise, neoplastik işlemleri geciktirici olarak tanımlanabilir (Kensler ve ark. 1983; Perchellet 1989; Salim 1992).

Lissowsko ve ark. (2004) Polonya'nın dünyada mide kanserinin en yüksek olduğu ülkelerden biri olduğuna dikkati çekerek nedenlerini araştırmışlar, işlenmiş et ürünlerinin, konserve gıdaların fazlaca kullanımının, taze sebze ve meyve tüketiminin etkili olduğunu ön bilgi olarak vermişlerdir. Araştırmacılar, Varşova'da 1994-1996 yılları

arasında erken teşhis koyulan mide kanserliler üzerinde bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. 274 hasta ve 463 kontrol üzerindeki direkt inceleme ve anket sonucunda; yüksek oranda meyva, koyu yeşil-sarı sebze tüketimi, Vit-C, E, α ve β karoten alınmasında kansere yakalanma riskinin azaldığı, yüksek düzeyde turşu ve salamura edilen sebze ve sucuk tüketiminde kanserin önemli derecede artmadığını bildirmişlerdir. Fazla ekmek, mısır gevreği, pirinç, makarna, işlenmiş tahıl ve yüksek karbonhidrat indeksi ile beslenmenin kanserle pozitif ilişkili olduğu, sebze meyvenin riski azalttığı, yüksek karbonhidratın kanser riskini arttırdığı ama bunun daha iyi analiz edilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

Wu ve ark. (2002) bir vitamin E türevidir olan α -tokoferil succinatın (VES), DNA sentezini durdurup, apoptosisi uyararak mide kanser hücresinin büyümesini engellediğini doku kültürü çalışmaları ile göstermiştir. VES' in insan mide karsinogenezini durdurmak için iyi bir kemotropik madde olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. Li ve ark. (2005) ise benzer bir denemeyle α -tokoferil succinatın (VES) apoptozisi uyararak 5-10-20 mg/ml dozlarının kanserli hücrelere doku kültürü ortamında 48 saat süre ile verilmesi halinde 10-20 mg/ml dozlarının kanseri engelleyerek normal DNA sarmallarının görülmesini arttırdığını, apoptozisi uyarıcı etki yaptığını bulmuşlardır.

Rumi ve ark. (2001) 40 sağlıklı, 21 mide kanseri olmak üzere 98 farklı kanserli hastada serum Vitamin-A, lutein, zeaksantin α ve β karoten düzeylerini ölçmüşlerdir. Kontrolde Vitamin-A düzeyi 2,07 mmol/L iken gastrointestinal tümörlerde 0,77 mmol/L düzeyine inmiş ($r < 0,001$), diğer karotinoidlerde değişme saptanmış ve zeaksantin düzeyi 0,143 den 0,042 mmol/L'ye düşmüştür. Serum kolesterol, total protein, albumin, hemoglobin düzeyinde ise önemli değişim saptanmamıştır. Karotinoidleri besinsel faktör olarak farklı kanser tiplerinin gelişmesinden sorumlu tutulurken, sadece Vitamin-A'nın pozitif etkisinin olmadığını vurgulanmıştır.

Mozsik ve ark. (2005) Macaristanda 8 özofagus, 21 mide, 15 karaciğer, 10 pankreas ve 53 kolorektal kanserde (70 erkek, 37 bayan) ve 57 sağlıklı bireyde serum retinoid düzeylerini incelemişlerdir. Mide kanserlerinde Vitamin-A, α - β karoten düzeylerini sırasıyla 1,2-3,85-8,01 μ mol/L, kontrollerde 2,07-3,95-8,59 μ mol/L olarak tespit etmişlerdir. Vitamin-A bütün kanser türlerinde azalırken, pankreas kanserinde normal düzeyde bulunmuştur. α ve β karoten düzeyleri ise yine normal düzeyde saptanmıştır. Zeaksantin düzeylerinde azalma görülürken α - β kriptoksantinde önemli değişim olmamıştır. Beno ve ark. (2000) uzun süre yeterli düzeyde meyve ve sebze alınmasının mide ve kolorektal kanser riskini önemli düzeyde azalttığını bildirmişlerdir. Vit-A, C, E, β karoten ve Se, Cu, Zn düzeylerini ölçerek vitamin ve β karotenlerin kanserlilerde önemli olarak azaldığını, Se'un da azalmasının, Cu düzeyinde artışın gözlemlendiğini, sonuçta ise prekanseröjen lezyonlarda kimyasal korunmanın önemli olduğunu belirtmişlerdir. Zhang ve ark. (1990) 600 gastrik prekanseröjen lezyonlu kişide serum β karoten, retinol, askorbik asit, α -tokoferol, Se, ferritin, Cu, Zn düzeylerini ölçmüşler, β karoten ve Vit-C'nin önemli olarak azaldığını, düşük ferritinde intestinal metaplazinin arttığını, temel besin maddelerinin azlığında gastrik karsinogenez riskinin arttığını vurgulamışlardır. Aynı araştırmacılar, prekanseröjen mide lezyonları ile serum mikro besinleri (Vit-A, β karoten, Vit-C, E, Se, Zn, Cu, Fe) arasındaki ilgiyi araştırmışlar, serum β karoten, vit-C, ferritin ile serum Zn/Cu oranının gastrik mukoz membranın patolojik değişimleri ile zıt etkili olduğunu, Vit-C, β karoten artışının metaplazileri azalttığını bildirmişlerdir.

Kobayashi (1990) mide kanserine sahip insanlarda kanserli ve normal doku iz elementleri ve kan Cu, Zn, Mn, Se, Fe düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında kanserli doku ile normal doku arasında Cu düzeyini benzer bulurken, tüm kan ve plazma Cu düzeyini hastalığın 4. evresinde 1. evreye göre yükselmiş olarak bulmuştur. Zn doku düzeyi kanserli ve normal doku arasında istatistiksel olarak önemsiz bildirilirken, kanserli dokuda Se düzeyi normallere göre çok yükselmiştir. Plazma Se düzeyi III. evrede I.evreye göre düşmüş, kanserli doku Fe düzeyi normallere göre azalmış, plazma Fe düzeyi kanserlilerde azalmış olarak yine aynı bilim adamı tarafından bildirilmiştir. Mc Millian ve ark. (2000) 12 adet aynı yaş, cinsiyet ve BMI 'e sahip gastrointestinal kanserli insanda yaptıkları çalışmada bazı vitamin ve antioksidantların yanı sıra dolaşımdaki Zn, Cu, Fe ve Se düzeylerini ölçerek kanserde yangıya paralel olarak seruloplazmin ve Cu hariç diğer elementlerde düşüklük tesbit etmişlerdir. Ayrıca İbuprofen (antiinflamatuvar) uygulanmasını takiben Fe, Se düzeyinde az bir artış, seruloplazminde ise düşüş saptanmıştır ($p \leq 0,05$). Sonuç olarak gastrointestinal kanserlilerde dolaşımdaki element düzeyinin düzenlenmesinde yangının magnitude'nin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda kadmiyum düzeylerinin karşılaştırılmasında ise tedavi sonrası grupta serum yetersizliği nedeniyle ancak 2 numunede analiz yapılabildiğinden sadece kontrol ve kanserli grup değerleri yorumlandı. Ortalama kadmiyum düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p \geq 0,05$). Serum kurşun düzeyinde ise kontrol ve kanserli grupta benzer değerler (0,32-0,31 mg/L) saptanırken kemoterapi alan grupta 0,21 mg/L ye düşüş saptanmış olup, bu farklılık $p \leq 0,05$ düzeyinde önem göstermiştir. Serum Ca düzeyi incelenen tüm gruplarda %8,86-7,20-8,40 mg olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi gruptaki düşüş $p \leq 0,01$ düzeyinde önemli olarak hesaplanmıştır. Serum Co seviyeleri 0,19-0,21-0,17 mg/L olarak ölçülmüş ve gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmazken kemoterapi alan grupla kanserlilere göre 0,04 mg/L'lik azalma hesaplanmıştır. Nourie ve ark. (2004) deneysel ve gözlemsel işlemler sonucunda Se noksanlığı saptanan nüfusta üst gastro intestinal kanser (GİK) oluşumunun azaltılması için yüksek serum Se düzeyinin olumlu etki yaptığını bulmuşlardır. 300 hastada serum Se düzeyini 82-155 mg/L olarak saptayarak Ardabil şehri civarlarında GİK ile Se arasındaki önemli ilişki vurgulanmıştır.

Ağır metal toksisitesine karşı, Vit-A, E, C, α lipoik asit, glutatyon, laktoferrin, Se, Zn, oksidatif streşten vücudu koruyan, kuvvetlendiren, kelatlanmayı, detoksifikasyonu arttıran, uyarıcı maddeler olarak değerlendirilir. Vitamin-C, uzun zamandan beri kalp hastalarına ve bazı kanserlere karşı koruyucu, immun fonksiyonu geliştirici, yara iyileştirici, sağlıklı deri ve damar oluşumunu destekleyici, allerjik reaksiyonları azaltıcı görevinin yanı sıra inhalasyon yoluyla alınan ağır metallerden koruyucu rolü vardır. Ayrıca Pb, Al, Cu, Si ve radyasyonun zararlı etkilerini azaltır (Cai ve ark. 2001). Reddy ve ark. (2002) Hindistan'da Andhr Tıp Fakültesine gelen mide ve böbrek kanserinde doku element düzeylerini araştırmışlardır. Mide kanserindeki değerleri Fe 2408-684, Zn 818-229, Cu 63,5-21,2, Pb 8,8-8,1, Ca 647-455, Co 19,4-15,6 mg/gr olarak saptarken Cd düzeyleri tayin düzeyinin altında olarak ölçmüşlerdir. Araştırmacılar Cl, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, düzeylerini normallere göre düşük, Cr, Ni, As, Br'u ise kanserli dokuda yüksek olarak saptamışlardır. Bununla birlikte, mide kanserli kişilerde aklorhidriye rastlanılma sıklığı fazla olduğunu belirtmişlerdir. Yüksek fosfatlı diyetlerde demir emiliminin erimeyen demir fosfatlı

kompleksler oluşmasına bağlı olarak azaldığı bildirilirken, mide kanserinde mide sıvısında yukarıdaki mekanizmaya bağlı olarak asit fosfataz aktivitesinde artışa işaret etmişlerdir. Azalmış doku Fe düzeyi mide kanseri başlangıcına işaret etmezken, mideden demirin düşük seviyede emilimi HCl asit yokluğuna dayanabilir ve bu midenin karsinojenik tabiata döndüğüne sinyal sayılabilir.

Polonya'da mide kanseri dokusunda Mg düzeyleri normal sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırılmış, serum Mg düzeyleri ölçülmüştür. Mg düzeylerinin kanserli dokuda yüksek olduğunu, yalnız serum Mg düzeylerinin kanserlilerde normale yakın düzeylerde dalgalandığını bildirmişlerdir. Doku-Mg düzeyinin hastalığın ilerlemesi ile artış gösterdiğini vurgulamışlardır (Pasternak ve ark. 1999).

Japonya'da mide kanserliler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada kan Mg ve Ca düzeyleri saptanmış (Tazawa ve ark. 1990) plazma ve tüm kanda yüksek Mg düzeyleri ile düşük Ca düzeyleri ölçülmüştür. Malignantlık ve metastaz ile tüm kan Ca ve tüm kan ve plazma Mg düzeyleri arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Serum Cu ve seruloplazmin düzeyleri, ilerlemiş mide kanserli 35 bireyde ölçülmüş olup, Cu düzeyi kanserli ve ilerlemiş durumlarda artış gösterirken, polikemoterapik ilaçlardan sonraki remisyon döneminde azalmıştır. Seruloplazminin ise hastalığın klinik değerlendirmesiyle ilgili olduğu, hastalığın diağnoz ve prognozunda Cu ve seruloplazminin önemli olduğu vurgulanmıştır (Scanni ve ark. 1979).

Memeli hücreleri Cu/Zn SOD ve Mn-SOD ye sahiptir. Mn-SOD mitokondriada bulunur ve ROS lara karşı olarak bilinir ve oksidatif hasara karşı en önemli koruma rolü oynadığına inanılır. 7000 dalton molekül ağırlığına sahip sülfidriden zengin bir protein olan metallothionein (MT) iz metal homeostazisinde, metal toksisitesine karşı korumada ve OH⁻ radikallerini toplamada görev yapar. MnSOD ve MT oksidatif stresle artar, mide kanseri oluşmasında MnSOD ve MT uyarılmasının kaybolduğu Lee ve ark. (2003) tarafından bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem özellikle reaktif oksijen türlerinin atağı neticesinde kanser oluşumuna kadar giden bir dizi patolojik olaya hassastır. 18 normal, 18 özofagus kanserli, 18 mide kanserli ve 62 kolorektal kanserli insanlarda yapılan doku çalışmalarında (Skrzydewska ve ark. 2003) SOD, GSH-Px, Glutasyon redüktaz, MDA, CAT, Glutasyon düzeyleri incelenmiş olup, özofagus tümörlerinde tüm enzim aktivitelelerinde artış, mide kanserinde SOD, MDA, düzeylerinde artış, GSH-Px, Glutasyon redüktaz aktivitelelerinde azalış, kolorektal kanserlerinde ise CAT hariç hepsinde artış saptanmıştır. Bütün kanserlerde glutasyon düzeyi yükselirken MDA düzeyleri düşmüştür. Tümör türlerindeki bu antioksidant düzeylerindeki dengesizlik ROS etkisini arttırmakta, lipid peroksidasyonunu genişletmekte ve kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Skrzydewska ve ark. 2003). Mide kanserlerinde oksidatif hasar ve kanser ilişkisinin incelendiği bir diğer çalışmada SOD, CAT, GSH-Px, MDA düzeyleri saptanmıştır. SOD ve CAT aktivitelelerinde önemli düşme bulunurken, GSH-Px de önemli değişme saptanamamıştır. MDA ise önemli düzeyde yükselmiştir. Artan MDA, azalan antioksidant enzim düzeylerinin mide kanseri riskini işaret edebilecek parametreler olarak yorumlanabileceğine dikkat çekilmektedir (Batcioglu ve ark. 2006). Mide ülseri ve mide kanserinde oluşumu başlatan ve ilerlemesine yardımcı olan etkenlerin başında oksidatif stresin olduğu yönünde yapılan deneysel çalışmalarda sıçanlarda soğuk stresi ile oluşturulan ülserde mide mukozasında lipid peroksidasyonunun ve SOD aktivitesinin arttığı, ülserli ve mide kanserli hastalarda ise LPO da artışa, SOD aktivitesinde ise düşüşü

rastlanıldığı, mide ülseri ve kanseri ile serbest radikallerce uyarılan oksidatif stres arasında pozitif korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır (Glover 1990). Kim ve ark. (2003) SOD'un mide kanseri hücrelerindeki biyolojik öneminin belirgin olmadığını ifade ederek, SOD'un prognostik öneminin klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini araştırmışlardır. MnSOD'in ekspresyonun ilerlemiş mide kanserine sahip hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğuna, Cu/ZnSOD ekspresyonu ile hastanın yaşayabilmesi arasında bağlantı olmadığına işaret etmişlerdir. MnSOD immuno reaktivitesinin mide kanserinde kötü prognozla önemli ilişkisi vurgulanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma ile tıp doktorlarının mide kanserini biyokimyasal değerlendirmesi ve ilaç uygulamalarının faydalarını klinik olarak değerlendirmesi için önemli laboratuvar bulguları sunuldu. Mide kanserine sahip hastalarda detaylı olarak mineral, vitamin ve antioksidant madde analizleri yapıldı. Kontrol grubu ile tedavi öncesi mide kanserli bireylerin tüm değerleri karşılaştırıldığında değişimler tesbit edildi. Serum Mg seviyesinde p<0.001önemli azalma tesbit edildi. Serum Ca p<0.01, Pb p<0.05 düzeyinde düşme saptanırken tedavi sonrasında antioksidant maddelerde özellikle seruloplazmin değerinde kontrollere göre düşme gözlemlendi. Bu ciddi azalma istatistiksek olarak çok önemli hesaplandı (p<0.0001). GSH- Px düzeyinde saptanan azalma tedavi sonrasında da bulundu. SOD aktivitesinde kanserli olanlarda yükselme saptanırken retinol asetat p<0.07 ve α-tokoferol p<0.05 düzeylerinde yine artış tesbit edildi.

KAYNAKLAR

- Akkuş İ (1995).** Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
- Allum WH, Hallissey MT, Kelly KA (1989).** Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. 5 year follow-up of first British Gastric Cancer Group trial. *Lancet*, 18, 571-574.
- Ames BN (1983).** Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, 221, 1256-1264.
- Anonymous (1997).** Glutathione Peroxidase Enzim Kiti, Randox Lab. Ltd., U.K.
- Anonymous(2005).** <http://216.109.117.135search/cache?p=gastric+cancer+antioxidants+heavy+metals>
- Aruama OI, Halliwell B, Gajewski E, Dizdaroglu M (1991).** Copper-ion-dependent damage to the bases in DNA in the presence of hydrogen peroxide. *Biochem J*, 273, 601-604.
- Batcioglu K, Mehmet N, Ozturk IC, Yilmaz M, Aydogdu N, Erguvan R, Uyumlu B, Beno I, Klvanova J, Magalova T, Brtkova A (2000).** Blood levels of natural antioxidants in gastric and colorectal precancerous lesions and cancers in Slovakia. *Neoplasma*, 47 (1),37-40.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van De Velde CJH (1999).** Extended Lymph-node Dissection for Gastric Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 340 (12), 908-914.
- Cai L, Cherian MG, Cherian MG (2001).** Roles of vitamin C in radiation-induced DNA damage in presence and absence of copper. *Chemico-Biological Interactions*, 137, 75-88.
- Chen J, Geissler C, Parpia B, Li J, Campbell TC (1992).** Antioxidant status and cancer mortality in China. *Int J Epidemiol*, 21 (4), 625-635.
- Czetzot H, Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M (2005).** Antioxidant barrier in patients with gastric cancer-preliminary study. *Pol Merkuriusz Lek*, Volume 19 (112),521-525.
- Douglass HO, Nava HR (1985).** Gastric adenocarcinoma-management of the primary disease. *Semin onkol*, 12, 32.
- Dündar Y, Aslan R (2000).** Hekimlikte Antioksidant Stres ve Antioksidantlar, Afyon Kocatepe Üniv. 29, 4-5.
- Falchuk KH (1977).** Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. *N Engl J Med*, 296, 1129.
- Flohe L and Gunzler WA (1984).** Assays of glutathione peroxidase, *Methods in Enzymology*, 105, 114-115.
- Glover J (1990).** Free Radical Biology: A paradox in cancer research. *J. Natl. Cancer Inst*, 82, 11, 902-903.
- Hoffman ME, Meneghini R (1979).** Action of hydrogen peroxide on human fibroblasts in culture. *Photochem Photobiol*, 30, 151-155.

- Huang YL, Sheu JY, Lin TH (1999).** Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clinical Biochemistry*, 32 (2), 131-136.
- Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML, Chao A, Jonas CR, Rodriguez C, Calle EE and Thun MJ (2002).** Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and gastric cancer mortality in the cancer prevention study II cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11, 35-41.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000).** *Biyokimya*, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şt, Ankara.
- Kensler TW, Bush DM, Kozumbo WJ (1983).** Inhibition of tumor promotion by a biomimetic superoxide dismutase. *Science*, 221, 75-77.
- Kim JJ, Chae Sw, Hur GC, Cho SJ, Kim MK, Choi J, Nam SY, Kim WH, Yang HK, Lee BL (2003).** Manganese superoxide dismutase expression correlates with a poor prognosis in gastric cancer. *Pathobiology*, 70 (6), 353-360.
- Kobayashi M (1990).** Studies on trace elements in cancerous gastric tissue of the patients with gastric cancer. *Hokkaido Igaku Zasshi*, 65 (3), 320-335.
- Le Chevalier T, Smith FP, Harter WK, et al (1985).** Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma. *Semin Onkol*, 12, 46.
- Lee TB, Lim DY, Jeon HJ (2003).** Differential induction of Mn-containing superoxide dismutase by paraquat in peripheral lymphocytes of normal subjects and gastric cancer patients. *Molecules and Cells*, 16 (1), 13-18.
- Leonhardt W, Hanefeld M, Müller G, Hora C, Meissner D, Lattke P, Paetzold A, Jaross W, Schroeder HE (1996).** Impact of concentrations of glycosylated hemoglobin, α -tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low density lipoproteins in patients with Type I Diabetes, Type II Diabetes and control subject. *Clinica Chimica Acta*, 254, 173-186.
- Li HW, Zhao L, Wu K (2005).** Effective molecular form of alpha-tocopheryl succinate in inducing apoptosis of SGC-7901 cells. *Wei Sheng Yan Jiu*, 34 (2), 149-151.
- Lissowska J, Gail MH, Pee D, Groves FD, Sobin LH, Nasierowska-Gutmajer A, Sygnowska E, Zatonski W, Blot WJ, Chow WH (2004).** Diet and stomach cancer risk in Warsaw. *Nutr. Cancer*, 48 (2), 149-159.
- Mayer RJ, Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci A, Root RK (1991).** Neoplasms of the esophagus and gastric. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 12 th ed. S 1248-1251. Mc Graw-Hill, New York.
- McMillian DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DS, McArdle CS (2000).** Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition*, 16(6), 425-428.
- Menteş NK (1982).** Mide kanseri. *Klinik Gastroenteroloji*. 4. Baskı. S 242-254. Sanem Matbaacılık.
- Mert N, Bildik A, Ertekin A, Dede S (1999).** *Biyokimya*, Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Yayını, Van.
- Miller KW, Yang CS (1985).** An Isocratic High-Performance Liquid Chromatography Method for the Simultaneous Analysis of Plasma Retinol, α -tocopherol and Various Carotenoids. *Analytical Biochemistry*, 145, 21-26.
- Morton S, Roberts DJ (1993).** University of Bristol Unicam AAS Methods, Manual Issue 2 (05/93)
- Mozsik G, Rumi G, Dömötör A, Figler M, Gasztonyi B, Papp E, Par A, Par G, Belagyi J, Matus Z, Melegh B (2005).** Involvement of serum retinoids and Leiden mutation in patients with esophageal, gastric, liver, pancreatic, and colorectal cancer in Hungary. *World J Gastroenterol*, 11(48), 7646-7650.
- Nomura A, Stemmemann G, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ (1991).** Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*, 325 (16), 1132-1136.
- Nourie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, Fakheri H, Zahedi MJ, Caldwell K, Abnet CC, Taylor PR, Malekzadeh R, Dawsey SM (2004).** Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancer in Iran. *World J Gastroenterol*, 10 (17), 2544-2566.
- O'Connell MJ (1992).** Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric cancer: An old lesson revisited. *J Clin Oncol*, 10, 515-516.
- Örmeci N, Aktan H (1988).** Midenin malign tümörleri. *Gastroenteroloji*. 1. Baskı, 103-109. Makro Yayınçılık. Ankara.
- Paglia DE and Valentine WN (1967).** Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med*, 70 (1), 158-168.
- Parshad R, Sanford KK (1971).** Oxygen supply and stability of chromosomes in mouse embryo cells in vitro. *J Natl Cancer Inst*, 47, 1033-1035.
- Pasternak K, Przystlak W (1999).** Magnesium in gastric cancer. *Magnes. Res*, Vo12 (2), 139-43.
- Perchellet JP, Perchellet EM (1989).** Antioxidant and multistage carcinogenesis in mouse skin. *Free Radical Biol Med*, 7, 377-408.
- Reddy SB, Charles MJ, Kumar MR, Reddy BS, Ch. Anjaneyulu, Raju GJN, Sundareswar B and Vijayan V (2002).** Trace elemental analysis of adenoma and carcinoma thyroid by PIXE method. *Nucl. Instr. And Meth. B*, Volume 196, 333-339.
- Rumi G Jr, Matus Z, Toth G, Par A, Nagy Z, Vincze A, Rumi G, Mozsik G (2001).** Changes of serum carotenoids in patients with esophageal, gastric, hepatocellular, pancreatic and colorectal cancer. *Physiol Paris*, 95 (1-6), 239-242.
- Salim AS (1992).** Removing oxygen-derived free radicals delays hepatic metastases and prolong survival in colonic cancer: a study in the rat. *Onkology*, 49, 58-62.
- Scanni A, Tomirotti M, Licciardello L, Annibali E, Biraghi M, Trovato M, Fittipaldi M, Adamoli P, Curtarelli G (1979).** Variations in serum copper and ceruloplasmin levels in advanced gastrointestinal cancer treated with polychemotherapy. *Tumori*, 65 (3), 331-8.
- Skrzydłewska E, Kozusko B, Sulowska M, Bogdan Z, Kozłowski M, Snarska J, Puchalski Z, Sulowski S, Skrzydłowski Z (2003).** Antioxidant potential in esophageal, gastric and colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 50 (49), 126-131.
- Stähelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Lüdin E, Bernasconi F, Thurneysen J, Brubacher G (1991).** Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-years follow-up of the prospective Basel Study. *Am J Epidemiol*, 133(8), 766-775.
- Sürücüoğlu MS (1992).** Kardiyovasküler hastalıklarda mineral ve iz elementlerin önemi. *Beslenme ve diyet dergisi*, 21(1), 71-82.
- Tazawa T, Itoh T, Kobayashi M, Saito K (1990).** Changes in blood magnesium and calcium concentrations in patients with gastric cancer. *Magnes Res.*, 3(4), 275-281.
- Weitzman SA, Weitberg AB, Clarck EP, Stossel TP (1985).** Phagocytes as carcinogens: malignant transformation produced by human neutrophils. *Science*, 227(4691), 1231-1233.
- Willett WC, MacMahon B (1984).** Diet and cancer, an overview (second of two parts). *N Engl J Med*, 310(11), 697-703.
- Wils J (1996).** The Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Semin Onkol*, 23(3), 397-406.
- Winawer SJ, Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC (1992).** Neoplasms of the gastric. *Cecil Textbook of Medicine*, 19 th ed. S 667-671.
- Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA (2004).** Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Bio.*, 14(6), 473-86
- Wu K, Zhao Y, Liu BH, Li Y, Liu F, Guo J, Yu WP (2002).** RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits human gastric cancer SGC-7901 cell growth by inducing apoptosis and DNA synthesis arrest. *World J Gastroenterol*, 8 (1), 26-30.
- Wu Q, Chen YQ, Chen ZM, Chen F, Su WJ (2002).** Effects of retinoic acid on metastasis and its related proteins in gastric cancer cells in vivo and in vitro. *Acta Pharmacol Sin*, 23(9), 835-841.
- Xia E, Rao G, Van Remmen H, Heydari AR and Richardson A (1995).** Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male Fischer 344 rats are altered by food restriction. *J. Nutr*, 125(2), 195-201.
- Yaylalı B, Sözer V (1995).** İnsan Hastalıklarında Eser Elementler. *Endokrinolojide Yönelişler*, 4 (1), 25-33
- Yenson M (1986).** *Klinik Biyokimya Laboratuvarı Ders Kitabı*, Beta Basım Yayın Ltd. Şti. İstanbul.
- Zaspel BJ, Csallany AS (1983).** Determination of Alpha-Tocopherol in Tissues and Plasma by High-Performance Liquid Chromatography. *Analytical Biochemistry*, 130(1), 146-150.
- Zhang L, Zhao L, Ma J (1995).** Relationship between serum micronutrients and precancerous gastric lesion. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 29(4), 198-201.
- Zhang XM, Ellis EF (1990).** Superoxide dismutase reduces permeability and induced by hypertension in rats. *Am. J. Physiol*, 259(2), 479-503.