

T.C.
GAZI UNIVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTUSU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA LİPİD PEROKSİDASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ.YESİM ÖZKAN

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF.DR.BOLKAN SİMSEK

ANKARA - 1995

I Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No

I. GİRİŞ VE AMAC	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. AKCİĞER KANSERİ	3
II.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	3
II.1.2. Etiyoloji	4
II.1.3. Akciğer Kanseri Risk Faktörleri	4
1. Sigara	4
2. Akciğer Kanserli Kişide Respiratuvar Hastalık ve Ailesinde Akciğer Kanseri Anamnezinin Bulunması	16
3. Mesleki Maruziyet	17
4. Cinsiyet	19
5. Genetik Faktörler	19
6. Alkol	20
7. Diyet	21
II.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı	23
II.2. SERBEST RADİKALLER VE AKCİĞER HASTALIKLARI	33
II.2.1. Serbest Radikaller	34
II.2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları	35
II.2.2. Akciğer Antioksidan Savunma Sistemleri ..	40
II.2.2.1. Akciğer Intraselüler Antioksidan Savunma Sistemleri	41
II.2.2.2. Akciğer Ekstraselüler Antioksidan Savunma Sistemleri	42
II.2.3. Serbest Radikal Toksisitesi	46
II.2.3.1. Lipid Peroksidasyonu	48

	<u>Sayfa No</u>
II.2.3.2. Lipid Peroksidasyonun Kanserdeki Rolü	51
II.2.3.3. Lipid Peroksidasyonunun Ölçümü.....	56
III. MATERYAL VE YÖNTEM	63
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	63
III.2. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER	63
III.3. KULLANILANJ CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ	64
III.4. KULLANILAN HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AIT ÖZELLİKLER	64
III.4.1. Hasta Grubu	64
III.4.2. Kontrol Grubu	64
III.5. KULLANILAN YÖNTEMLER	66
III.5.1. Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini Yöntemi	66
III.5.1.1. Standart Grafiğinin Çizilmesi	66
III.5.1.2. Serum MDA Miktarının Tayini	69
III.5.1.3. Saptanabilen MDA Konsantrasyonunun Belirlenmesi	70
III.5.1.4. Serum MDA Tayin Yönteminin Uygulanabilirliği	72
III.5.1.5. Yöntemin Doğruluğu ve Verim Hesabı ...	73
III.5.1.6. Serum MDA Tayin Yönteminde Kullanılan Eksitasyon Emisyon Dalga Boylarının Seçimindeki Doğruluğun Gösterilmesi ..	73
III.5.2. Kolesterol Miktar Tayini	78
III.5.3. Trigliserit Miktar Tayini	78
IV. BULGULAR	80
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	95

VI. DZET	106
VII. SUMMARY	108
VIII. KAYNAKLAR	110
UZGECMIS	122



Değerli bilgi ve katkılarıyla çalışmalarına yön veren Sayın Hocam Prof.Dr.Bolkan ŞİMŞEK'e,

Çalışmalarım sırasında her yönden destek olan, yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Doç.Dr.Meral TORUN'a,

Çalışmalarım sırasında gerekli olan hasta serumlarının temininde sağladıkları kolaylıklardan dolayı Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi çalışanlarına, Trabzon S.S.K. Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Bütün çalışmalarım süresince gösterdikleri anlayış ve yardımlarından dolayı Arş.Gör.Sevgi AKAYDIN, Arş.Gör.Aymelek GÖNENC, ve Arş.Gör.Aysun BOZKIR'a,

Kolesterol ve trigliserit ölçümlerinin yapılmasında özveri ve yardımlarından dolayı Biyolog Sertaç SOLAK'a,

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim değerli Ailem'e,

Tezimin yazımında sabır ve özveriyle çalışan Nurten AYGAN'a bütün içtenliğimle teşekkür ediyorum.

GIRIŞ VE AMAC

Kanser; gelişen teknolojiye, kanser oluşumundaki etiyolojik faktörleri, moleküler mekanizmaları aydınlatmak amacıyla ve de erken tanı, teşhis ve tedaviye yönelik yapılan klinik çalışmalara rağmen hala gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en önemli sağlık problemlerinden biridir.

Akciğer kanseri, mide kanserinden sonra insidansı en yüksek kanser türüdür¹. Daha çok erkeklerde görülen bir kanser türü olmasına karşın, son yıllarda kadınlardaki akciğer kanseri artış oranının erkeklerde gözlenen artış oranından daha büyük olduğu bildirilmektedir².

Akciğer, geniş epitelyal ve endotelyal yüzey alanı ile oksidan hasara neden olabilecek gazlarla ve sirküle olan kan elemanları ile devamlı temas halindedir³. Solunan havadaki ozon, nitrojen dioksit veya sigara dumanındaki karbon ve nitrojen merkezli serbest radikaller, tiyoller, membran lipidleri ve proteinler gibi esansiyel hücresel bileşenleri oksitleyerek veya perokside ederek pulmoner dokuya direkt olarak zarar verebilirler^{4.5.6.7.8}. Ayrıca akciğer hiperoksiye, bazı ilaç ve ksenobiyotiklere maruz kalmakta ve direkt olarak toksik olmayan bu bileşiklerin metabolizması sonucunda oluşan süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen metabolitleri pulmoner hasara neden olabilmektedir^{9.10.11.12}.

Akciğer, endojen ve eksojen kaynaklı reaktif serbest radikal etkilerinden, sahip olduğu intrasellüler ve ekstrasellüler antioksidan savunma sistemleriyle korunmaktadır. Radikal oluşumunun antioksidan savunmanın karşılayabileceğinden fazla düzeyde oluşumu, karsinogenezin bütün safhalarında yer alabilen birçok hücre sel değişiklikleri ortaya çıkarmaktadır^{13.14}.

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin membran yapısındaki lipidlere atak yapması sonucu DNA hasarına neden olabilen lipid peroksi radikalleri, alkoksi radikalleri ve sitotoksik aldehyitlerin oluştuğu kompleks bir yoldur¹⁵. Malondialdehit lipid peroksidasyonu sonucu oluşan, peroksidasyona bağlı olarak düzeyi değişebilen bir aldehyittir¹⁶.

Son yıllardaki çalışmalarda serbest radikallerin birçok hastalığın patojenezinde yer alabileceğini gösteren bulgular, araştırmacıları serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun kanserin etiyolojisindeki rolünü araştırmaya yöneltmiştir. Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehitin bu kanser tipi için bir gösterge olabildiğini araştırdık.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. AKCİĞER KANSERİ

II.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Günümüzde, kanser dünyanın gelişmiş bölgelerindeki başlıca sağlık problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. 20.yy'ın başlarında akciğer kanseri yaygın olmayan bir ölüm nedeni iken 1950'li yıllardan sonra gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde majör ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir¹⁷.

Her yıl dünyada 591.000 yeni akciğer kanseri vakasının meydana geldiği tahmin edilmektedir¹. 1991 yılı verilerine göre, kanser ölümlerinin %28'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır¹⁸.

Erkeklerde görülen kanser ölümlerinin %30'u akciğer kanserinden kaynaklanmaktadır¹⁹. 1964 yılında erkeklerdeki akciğer kanseri mortalitesinin kadınlara oranı 6.7:1 iken 1980'lerin sonlarına gelindiğinde, endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda kadınlar arasındaki akciğer kanseri insidansı artmıştır². Yakın yıllarda, kadınlar arasındaki akciğer kanseri artış oranının erkeklerde gözlenen artış oranından daha büyük olduğu, kadınlarda akciğer kanserinden ölüm oranının diğer herhangi bir kanserden kaynaklanan ölüm oranından daha hızlı yükseldiği ve henüz sabit bir değere ulaşmadığı bildirilmiştir. Buna rağmen, hala erkekler arasındaki

akciğer kanseri mortalite oranı kadınlardaki mortalite oranından çok daha yüksektir^{2,20}. Bununla birlikte, şu andaki artış hızı devam ederse kadın-erkek akciğer kanseri ölüm oranınının 1990'ların sonlarında eşit olacağı tahmin edilmektedir²¹. Akciğer kanseri ölüm oranı siyah ırkta beyaz ırktan daha yüksek bulunmuştur².

Akciğer kanseri insidansı bölgelere göre en yüksekten en düşüğe doğru sıralandığında erkekler için; Kuzey Avrupa, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Avrupa, Avusturalya, Doğu Avrupa, Japonya iken, kadınlar için Kuzey Amerika/Avrupa, Avustralya,Batı Avrupa, Doğu Avrupa/Japonya'dır²².

II.1.2. Etiyoloji

Günümüzde gerek gaz fazı gerekse katran fazında içerdiği sitotoksik karsinojenik bileşiklerle oldukça zararlı kompleks bir karışım olan sigaranın kullanımı akciğer kanseri etiyojisinde yer alan en önemli faktördür⁸. Sigaranın yanısıra kirli hava, meslek koşullarından dolayı maruz kalınan arsenik, nikel, asbest, metalik demir ve demir oksitler, radyasyon ve kimyasallara maruziyet de akciğer kanserine neden olmaktadır⁵⁶.

II.1.3. AKCİĞER KANSERİ RISK FAKTÖRLERİ

1. Sigara

Sigaranın zararlı etkilerinin bilinmesine rağmen Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, Japonya, Kanada gibi

gelismis Ulkelerde tütUn Uretimi yılda %1.1 oranında azalırken, Türkiye, Çin, Hindistan, Brezilya, Tayland gibi gelişmekte olan Ulkelerde yılda %2.1 oranında artmaktadır¹. Ulkemizde tüketilen tütUn ürünlerinin içinde sigarının payı 1991 verilerine göre %99'a ulaşmıştır. Sağlık Bakanlığınca 1988'de ülkemizde 10 ilde 2048 kişi ile gerçekleştirilen çalışmada 15 yaş üstü yetişkin nüfusta erkeklerin %62.8'inin ve kadınların % 24.3'unun sigara kullandığı belirlenmiştir²⁴.

Sigara, respiratuvar, kardiyovasküler ve diğer birçok düzensizliğin etiyolojisinde yer alan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sigara kullanımının risk faktörü olarak görüldüğü başlıca kronik hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bunların yanısıra gastrik ve duodonal ülser, oral ve faringeal kanser, mesane, böbrek ve pankreas kanseri, sigara içen annelerde düşük doğum ağırlıklı bebekler, infertilite, sigara içen ailelerin çocuklarının öğrenme kabiliyetinde azalma, serviks kanseri, osteoporoz, katarakt insidansında artma gibi durumlarda sigara risk faktörü olarak görülmektedir^{22.25}.

Tablo 1: Sigara Kullanımıyla İlişkili Hastalıklar

■ Pulmoner Hastalıklar

Akciğer kanseri
Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
Amfizem
Kronik mukus hipersekresyonu (öksürük ve balgam)
Ekspiratuvar hava akışının tıkanmasıyla solunum yolu kalınlaşması ve daralması

■ Kardiyovasküler Hastalıklar

Ateroskleroz
Koroner kalp hastalığı
Periferel vasküler oklüzif hastalıklar
Serebrovasküler hastalıklar

Sigara akciğer kanseri için majör risk faktörüdür. Yapılan prospektif çalışmalarda sigara kullanımının akciğer kanseri riskini arttırdığı gözlenmiştir^{18,20,26,27}. Akciğer kanseri riski günde icilen sigara sayısına ve sigara içme süresine bağlı olarak değişmektedir. Günde 15 sigaradan fazla içenler içmeyenlerden 25 kat, eskiden sigara içenler de içmeyenlerden 3 kat daha fazla risk taşımaktadırlar^{28,29}. 20 yıl süre ile günde 2 paket sigara içenlerin 40 yıl süre ile günde 1 paket sigara içenlerden daha az risk taşıdıkları belirtilmektedir³⁰. 50 yıldan daha fazla süredir sigara içenler 20 yıldan daha az süredir sigara içenlerden 10 kat daha fazla risk taşımaktadırlar²⁷.

Akciğer kanseri riski sigarayı bıraktıktan sonra geçen süreye bağlı olarak da değişmektedir. Kuzey İsveç'te yapılan hasta-kontrol çalışmasında sigarayı bıraktıktan 1.5 yıl sonraki relatif riskin sigara kullanlar ile aynı olduğu fakat daha sonra derece derece azaldığı bildirilmektedir.

Ayrıca relatif riskteki bu azalma sigarayı bırakmadan önceki kullanım süresine de bağlıdır²⁷.

Akciğer kanseri histolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde, sigara kullanımının, kreyberg tip I (epidermoid ve küçük hücreli) kanseri ile olan ilişkisi, kreyberg tip II (adenokarsinom) kanseri ile olan ilişkisinden daha güçlü bulunmuştur^{18,27,31,32}.

Benhamou ve arkadaşlarının yapmış olduğu hasta-kontrol çalışmasında, akciğer kanseri ile sigara arasındaki ilişkinin erkeklerde kadınlardakinden daha fazla olması ve erkeklere oranla kadınlardaki kreyberg tip I akciğer kanseri riskinin daha düşük olması iki cinsiyet arasında sigara içme alışkanlığındaki farklılıkla açıklanmıştır. Buna göre kadınların sigaraya başlangıç yaş ortalaması (23 yaş) erkeklerinkinden (19 yaş) daha yüksek olup günde içilen ortalama sigara sayısı 22 ve sigara alışkanlığının ortalama süresi 34 yıl iken erkeklerde bu değerler sırası ile 24 sigara/gün ve 38 yıl olarak belirlenmiştir²⁰.

B.G.Campling ve W.S.Lofters tarafından yapılan araştırmada çoğunlukla sigara kullanımının neden olduğu küçük hücreli akciğer kanserinde (K.H.A.K.) hastaların teshis konmadan önce aniden veya herhangi bir neden olmaksızın sigarayı bıraktıkları gözlenmiştir. K.H.A.K'in çeşitli peptid hormonlar ve büyüme faktörleri oluşturduğu bilinmektedir ve bu tümörün sigaraya karşı nefret uyandıran madde salgılayabildiği ileri sürülmüştür³³.

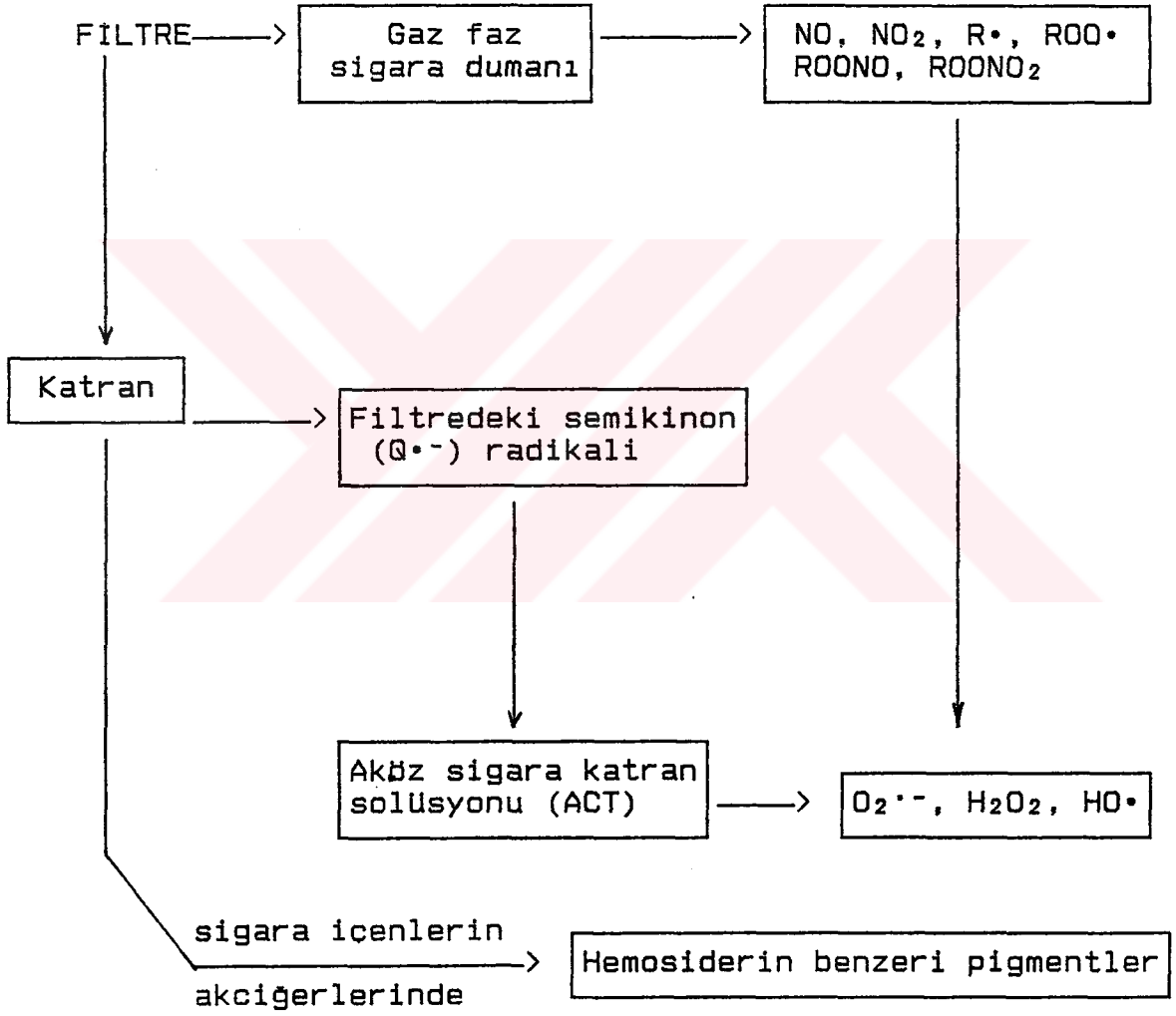
Aktif sigara içiminin yanısıra pasif içiminin de akciğer kanseri riskini arttırdığı ve sigara içen bir kişiyle yaşayan sigara içemeyen bir kişinin akciğer kanseri riskinin % 35 olduğu bildirilmiştir^{17.34.35.}

Tütün dumanı, çoğunluğu sitotoksik ve karsinojenik özellikte kimyasallar ve metallerden oluşan, yaklaşık 3000 bileşeni içeren kompleks bir karışımdır(Tablo 2)^{28.}

Sigara dumanının serbest radikaller içerdiği ve bu radikallerin sigara kullanımı ile indüklenen patolojik olaylarda yer aldığı yıllardır bilinmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar bu radikallerin yapı aydınlatması ve patolojik olaylardaki etki mekanizmaları üzerinde yoğunlaşmıştır^{8.36.37.38.39.}

Sigara dumanı, 0.1 mikrondan daha büyük partiküllerin %99'unu alıkoyabilen Chambridge glass-fiber filtre ile, farklı serbest radikal içeriğine sahip katran ve gaz fazı olmak üzere iki faza ayrılmaktadır(Sekil 1)^{36.}

Sekil 1: Chambridge glass-fiber filtre ile sigara dumanının ayrışması



Tablo 2: Sigaranın Toksik ve Tümorejenik Ajanları

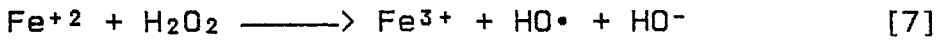
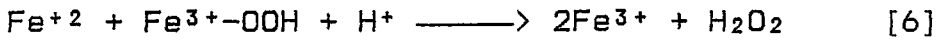
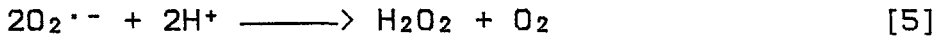
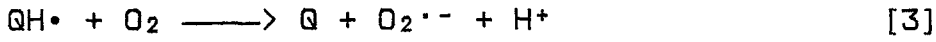
Gaz faz	Miktar/sigara	Partikül faz	Miktar/sigara
Karbon dioksit	10-80 mg	Total partikül faz	0.1-40 mg
Karbon monoksit	0.5-26 mg	Nikotin	0.06-2.3 mg
Nitrojen oksitler (NO _x)	16-600 µg	Toluen	108 µg
Amonyak	10-130 µg	Fenol	20-150 µg
Hidrojen siyanid	280-550 µg	Katesol	40-280 µg
Hidrazin	32 µg	Stigmasterol	53 µg
Formaldehit	20-90 µg	Total fitosterol	130 µg
Aseton	100-940 µg	Naftalen	2.8 µg
Akrolein	10-140 µg	1-Metilnaftalen	1.2 µg
Asetonitril	60-160 µg	2-Metilnaftalen	1.0 µg
Piridin	32 µg	Fenantren	2.0-80 ng
3-Vinilpiridin	23 µg	Benzo(a)antrasen	10-70 ng
N-Nitrosodimetilamin	4-180 ng	Piren	15-90 ng
N-Nitrosoetilmetilamin	1.0-40 ng	Benz(a)piren	8-40 ng
N-Nitrosodietilamin	0.1-28 ng	Kinolin	1-7 µg
N-Nitrosopirrolidin	0-110 ng	Metilkinolin	6-7 µg
		Harmon	1.1-3.1 µg
		Norharmon	3.2-8.1 µg
		Anilin	100-1200 ng
		O-Toluidin	32 ng
		1-Naftilamin	1.0-22 ng
		2-Naftilamin	4.3-27 ng
		4-Aminobifenil	2.4-4.6 ng
		N'-Nitrosoornikotin	0.2-3.7 µg
		4-(Metilnitrosoamino)- 1-(3-piridil)- 1-butanon	0.12-0.44 µg
		N'-Nitrosoanatabin	0.15-4.6 µg
		N'-Nitrosodietanolamin	0-40 ng

Sigara Katran Radikalleri

Sigara içen kişilerin akciğerlerinde içilen her sigara başına 20 mg kadar katran bulunmaktadır ve bu günde 1 g'a kadar ulaşmaktadır.

Sigara katranı, elektron spin rezonans spektroskopisi ile direkt olarak gözlenebilen oldukça yüksek konsantrasyonda stabil radikaller içermektedir. En dikkat çeken nispeten viskoz katran matriksteki kinon (Q) ve hidrokinoon

(QH₂) ile dengede olan semikinon (QH•) radikalidir (denklemler 1).



Semikinon ferrik demiri ferröz şekle (denk.2) ve dioksijeni de süperoksida (denk.3) redükleyebilmektedir. Oluşan süperoksid, hidrojen peroksit oluşturmak üzere dismutasyona uğrayabilmektedir (denk.5)³⁸.

Hem sellüloz sıvılarda hem de ortokinon gibi bazı katran bileşenleri ile kompleks halde bulunan demir, hidrojen peroksitten fenton reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşumunu katalizleyebilmektedir (denk.7)^{8,36,38}.

Cosgrove ve ark. tarafından yapılan çalışmada fazla miktarda süperoksit dismutaz ilavesinin hidroksil radikali oluşumunu tamamıyla inhibe etmediği gözlenmiştir. Bu durum, denklem 4 ve 6'da gösterildiği gibi perokso kompleksi yoluyla oluşan hidrojen peroksitten kaynaklanmaktadır. Katran akciğer matriksinde depolandığında, bu aktif oksijen türlerinin oluştuğu ve bunların da biyomoleküller ile reaksiyona girerek biyolojik hasara neden olduğu düşünülmektedir³⁸.

Sigara katranı hem prokarsinojenleri (benzo[a]-pyrene) hem de güçlü kokarsinojenleri (bunların en önemlisi kateşol'dür) içeren tam bir karsinojenik sistemdir³⁷.

Hidrokinonların hızlı oksidasyonunun, yüksek konsantrasyondaki katran fenolik fraksiyonunun güçlü kokarsinojenik özelliklerinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Fenollerin oksidasyonu radikaller oluşturmakta ve bu radikaller de prekarsinojenlere atak yaparak onların kookside olmasına neden olmakta ve böylece prekarsinojenleri karsinojenik formlarına dönüştürmektedir^{6,40}.

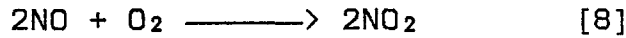
Gaz Faz Radikalleri

Sigara dumanının gaz fazında her içe çekişte 10^{15} 'ten fazla organik radikal meydana gelmektedir. Sigara katranındaki stabl radikallerin aksine, gaz fazındaki organik radikaller reaktif karbon ve oksijen merkezli radikallerdir ve kısa ömürlüdürler^{8,36}. Buna rağmen radikaller gaz fazında 10 dakikadan daha uzun süre yüksek konsantrasyonda kalabilmektedir. Bu çelişki, gaz fazındaki radikallerin bir steadystate konsantrasyonunda buldukları ve bu konsantrasyonda devamlı olarak oluştukları ve yıkıldıkları şeklinde açıklanmaktadır^{6,8,36}. Bu oldukça reaktif serbest radikallerin konsantrasyonu sigara dumanının eskimesiyle artmakta ve 1-2 dakika sonra dumanda maksimuma ulaşmaktadır⁴¹.

Sigara dumanının gaz fazı çok yüksek konsantrasyonlarda nitrojen oksidler (NO_x) içermektedir. Yeni sigara

dumanı 1000 ppm'e kadar NO_x içerirken başlıca NO_x, nitrik oksid (NO)'dir. Nitrojen dioksid (NO₂) çok az veya hiç bulunmamaktadır.

Nitrik oksid birçok organik yapıya karşı fazla aktivite göstermez. Fakat atmosferik oksijen ile çok daha reaktif olan NO₂'ye okside olmaktadır(denk.8).



Oluşan nitrojen dioksid, karbon merkezli radikaller oluşturmak üzere sigara dumanında 500 ppm düzeyinde bulunan izopren gibi doymamış bileşikler ile reaksiyona girerek karbon merkezli radikaller oluşturmaktadır(denk.9).



Karbon merkezli radikaller (R•) dumandaki oksijen ile hızla reaksiyona girerek peroksil radikalleri oluşturmaktadır (denk.10). Oluşan bu radikaller nitrik oksid tarafından hızla alkoksil radikallerine deoksijene edilmektedirler (denk.11)^{8.36}.

Nitrojen dioksid sigara dumanının yanısıra kirli şehir havasında da bulunmaktadır.

Nitrojen dioksidin, lipidlerdeki doymamış yağ asitlerinin otooksidasyonunu başlattığı, bu lipid peroksidasyon sürecinin pulmoner lipidlerin yıkılmasına ve membran hasarına neden olduğu ve hücre ölümüne yol açtığı düşünül-

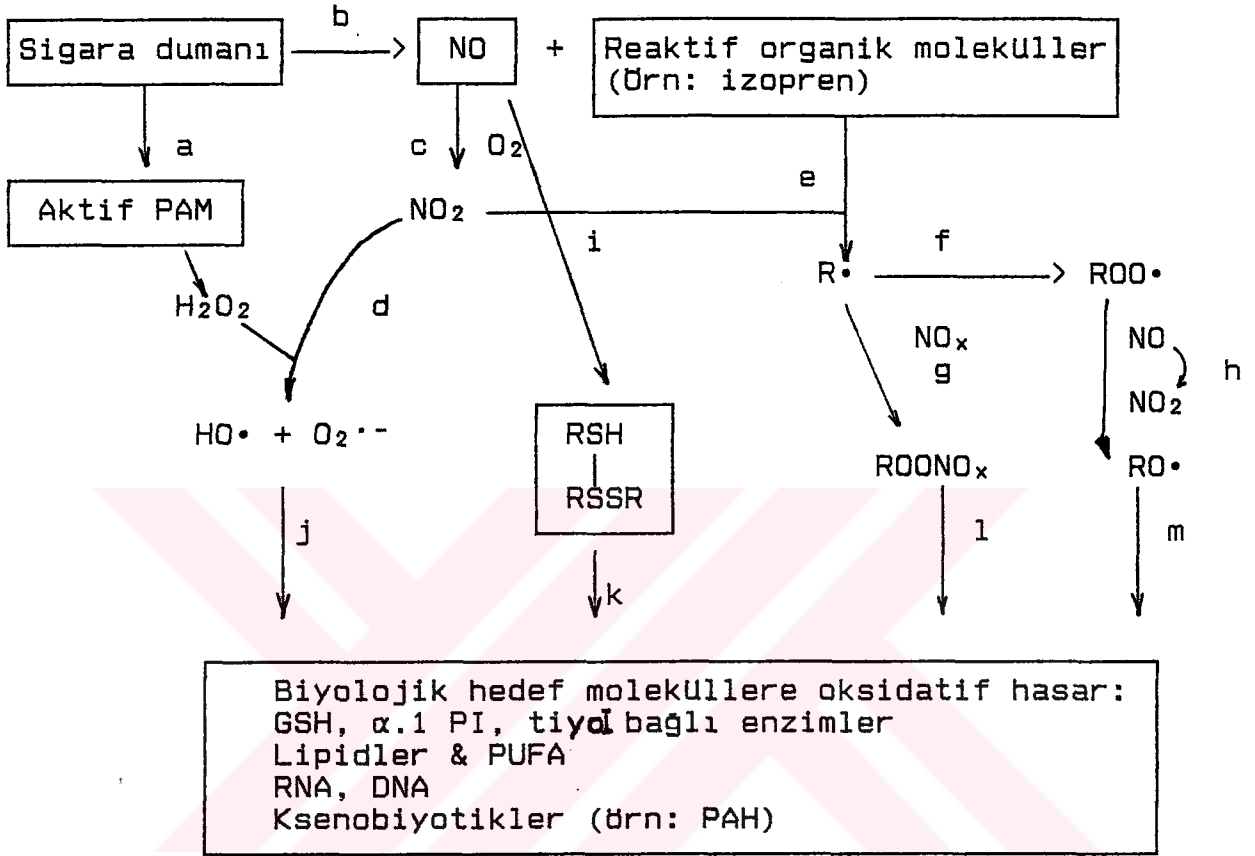
mektedir. Thomas ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada NO_2 'ye maruz bırakılan fakat α -totoferol verilmeyen sıçanların akciğer lipidlerinde belirlenen dien konjugasyonunun kontrol grubundan ve antioksidan verilen gruptan daha fazla olduğu bulunmuştur⁴².

Kirli havadaki nitrojen dioksit ile pulmoner lipidlerdeki doymamış yağ asitleri arasında meydana gelen reaksiyonlara model olarak, nitrojen dioksitin sikloheksan ile reaksiyonu çalışılmış ve nitrojen dioksit maruziyetin doymamış yağ asidi otooksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir⁴³. Ayrıca nitrojen dioksitin, serum proteinlerinden albumin, globulin ve göz lens proteini olan kristalinde hasara neden olduğu gösterilmiştir⁴⁴.

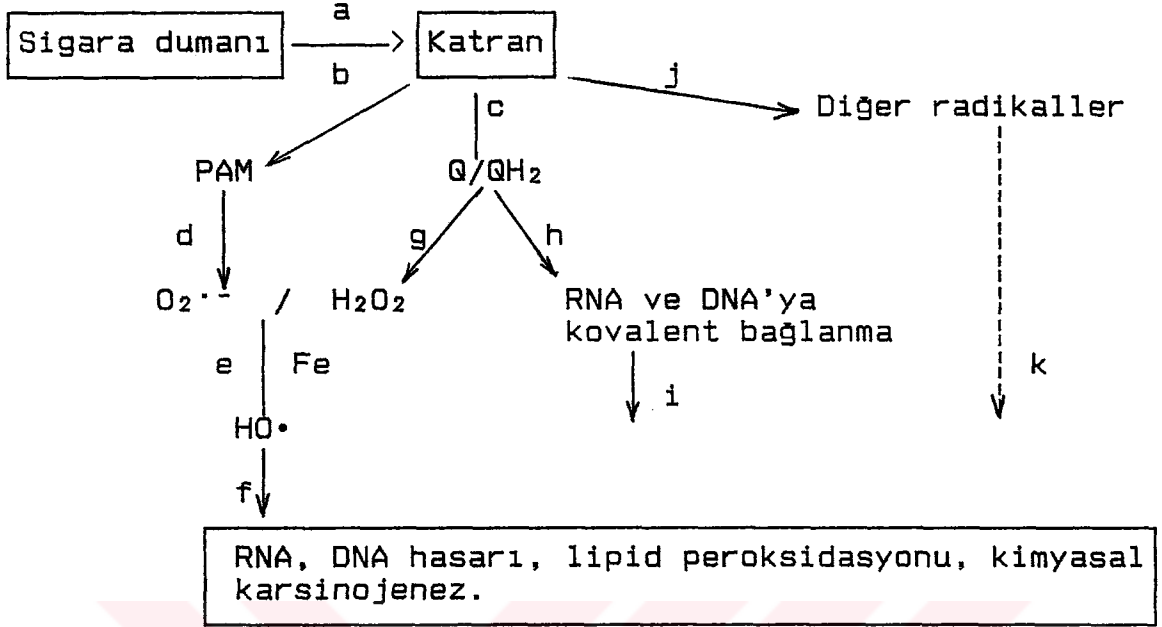
Sigara dumanı formaldehit, akrolein gibi silia-toksik ajanlar olarak bilinen maddeleri içermektedir ve mukosilier transport sigara içenlerde inhibe olmuştur. Sigara dumanı, epitelyumun intrasellüler luminal yüzeyinde defektlere, siliar hücrelerin kaybına ve skuamöz metaplaziye neden olmaktadır⁴⁵.

Nikotin ve nikotin ile ilgili tütün alkaloidlerinden oluşan nitrozaminler tütünde ve tütün dumanında bulunan bir grup karsinojenlerdir. Nikotin türevli nitrozamin keton (NNK) ve N'-nitroznornikotin (NNN), laboratuvar hayvanları üzerinde güçlü karsinojenik etkileri olan maddelerdir. Akciğere karşı NNK'nın organospesifitesi tütün dumanıyla akciğer kanserinin indüklenmesi şeklinde gösterilmiştir⁴⁶.

Sigara dumanı kompleks bir kimyasal sistemdir. Bu kimyasallar sigara içenlerin akciğerlerinde oluşabilen biyopolimerlerle etkileşebilmektedir (Şekil A)^{8,47}.



Şekil - A: Gaz faz sigara dumanının etkilerini özetlemektedir. Sigara dumanı pulmoner alveolar makrofajleri aktive etmekte ve bu yolak hidrojen peroksit ve süperoksit oluşturmaktadır. Bunlar da, demirin katalizlediği, reaksiyonlar ile direkt olarak biyolojik hasara neden olabilmektedirler (a). Nitrik oksid ve farklı reaktif organik moleküller (izopren gibi) dumanda meydana gelmektedir (b). Nitrik oksid, nitrogen dioksit oluşturmak üzere oksidasyona uğramaktadır (c). Nitrojen dioksit, α-1PI'nü inaktive eden ürünler oluşturmak üzere H₂O₂ ile reaksiyona girmektedir (d). Ayrıca NO₂ alkil radikalleri oluşturmak üzere diğer gaz faz komponentleri ile reaksiyona girmektedir (e). Oluşan karbon merkezli radikaller O₂ ile reaksiyona girerek peroksit hâle gelmektedirler (f). Peroksil radikalleri, pernitrit ve pernitrat esterleri oluşturmak üzere NO ve NO₂ ile reaksiyona girerler (g). Pernitrat esterleri α-1PI inhibe edebilir (l). Peroksil radikalleri ayrıca nitrik oksid ile deoksijenasyona uğrar ve alkoksil radikali oluşturur (h). Oldukça reaktif alkoksil radikalleri akciğerde birçok patolojik değişikliklere neden olmaktadır (m). NO ve NO₂ tiyollerini disülfid'e oksitlemekte ve bu da akciğerde glutasyonu oksitleyebilmektedir (k).



Sekil - B: Katran Pulmoner alveolar makrofajları (PAM) aktive eder (b). Süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumunu sağlar (d). Demir katalizörlü reaksiyonlar ile hidroksil radikali oluşturmaktadır (e). Hidroksil radikali biyolojik hasar meydana getirebilmektedir (f). Katrandaki semikinon radikali hidroksil radikali oluşturabilmekte ve DNA'ya bağlanabilmektedir (i). Diğer katran bileşenleri de bilinmeyen mekanizmalarla biyolojik etkiler oluşturabilmektedir (j,k).

2. Akciğer Kanseri Kişide Respiratuvar Hastalık ve Ailesinde Akciğer Kanseri Anamnezinin Bulunması

Yapılan çalışmalarda, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (KOPH) anamnezi olan hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür^{48,49,50}.

Samet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kronik bronşit ve amfizem anamnezi olan kişilerde akciğer kanseri riskinin iki kat arttığı ve aileden en az 1 kişide akciğer kanseri anamnezinin bulunmasının kanser riskini beş kat arttırdığı bulunmuştur. Yine bu çalışmada mukus hipersekresyonu ve kronik solunum yolu tıkanıklığı akciğer kanser-

ri riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Ancak malignant ve non-malignant hastalıklar arasındaki ilişkinin temelindeki mekanizma günümüzde tam olarak belirlenememiştir. Pulmoner yetersizliğin karsinojen klerensini azalttığı ve pulmoner dokuyu karsinojenlerin etkilerine hassas hale getirdiği düşünülmektedir⁴⁸.

Cohen ve arkadaşlarınınca yapılan çalışmada, akciğer kanserli hastaların ve kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan kişilerin 1.derece akrabalarındaki zorunlu ekspirasyon yetersizliğinin, pulmoner hastalığı olmayan kişilerin akrabalarında gözlenen zorunlu ekspirasyon yetersizliğinden daha yüksek olduğu gözlenmiş ve akciğer kanseri ile KOPH'ın pulmoner disfonksiyonla ilgili ortak bir ailesel patojenetik faktörü paylaştıkları ileri sürülmüştür⁴⁹.

Ancak Wu tarafından kadınlarda yapılan hasta-kontrol çalışmasında adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ile diğer akciğer hastalıkları (amfizem, bronşit, astım, tüberküloz) arasında bir ilişki bulunmazken, analizler 16 yaşından önce meydana gelen hastalıklar ile sınırlandırıldığında pnömoni ile ilişkili olarak riskte artma görülmüştür⁵¹.

3. Mesleki Maruziyet

Yapılan çalışmalar, çalışma ortamından dolayı kimyasallara, asbest ve radyasyona maruziyetin akciğer kanserine neden olduğunu göstermiştir^{52.53.54.55.56}.

1946-80 yılları arasında kauçuk endüstrisinde çalışan 36.445 kişiyi kapsayan çalışmada, genel populasyonla karşılaştırıldığında en yüksek mortalite oranı akciğer kanserinde görülmüştür. Çalışma süresiyle ilişkili olarak solventlere maruz kalan lastik sektöründe çalışanlarda bu ilişki en yüksek bulunmuştur⁵⁵. Yine ağaç endüstrisinde çalışan ve pestisit ve fenol, terpen, formaldehit gibi kimyasalara 5 yıldan fazla maruz kalanlarda akciğer kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir⁵⁴.

Asbest inflamasyona fibrozise ve kansere neden olan bir mineraldir. Asbest fiberleri fiziksel olarak hücresel membranlara zarar vererek ve hidroksil radikali oluşumu için katalitik yüzey yaparak etkisini göstermektedir^{11,57}.

Polisiklik aromatik hidrokarbonlara (PAH), PAH reaksiyonu ürünlerine, serbest radikallere, n-nitrozadimetilamin ve aflatoksin maruz kalan fırıncılarda da akciğer kanseri riskinde artış vardır⁵⁸.

Arsenik, kadmium, nikel, krom, kömür katranı gibi kimyasallara maruziyet de akciğer kanserini artırmaktadır^{53,59,60}.

Endüstrileşmiş ülkelerdeki en büyük sorunlardan olan hava kirliliği de, şehir havasının içermiş olduğu güçlü oksitleyiciler ozon, nitrojen dioksit, polisiklik hidrokarbonlar ve eksoz atıklarından dolayı akciğer kanseri için risk oluşturmaktadır^{2,61,62}.

4. Cinsiyet

Akciğer kanseri, son yıllarda kadınlar arasındaki insidansın artmasına rağmen çoğunlukla erkeklerde görülen bir kanser türüdür². Akciğer kanseri her iki cinsiyette de 35-75 yaşları arasında görülmektedir¹⁷. Greenberg tarafından yapılan çalışmada akciğer kanseri insidansının kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda pik oluşturduğu görülmüştür. Erkekler için bu değer 70-74 yaş arasında ve hücre tipine göre farklılık göstermezken, kadınlarda adenokarsinom için 50-59 yaş, skuamöz hücreli kanser için 70-79 ve küçük hücreli kanser için 60-69 yaş olarak belirlenmiştir⁶³. Ayrıca bir çok çalışmada, skuamöz hücreli kanserin erkeklerde ve adenokarsinomun kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir^{30,63,64}.

McDuffi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kadınlarda daha kısa süreli, daha az sayıda sigara kullanımına ve sigara ile sinerjistik olarak etkileyecek mesleki maruziyetin olmamasına rağmen erkeklerden daha erken yaşta primer akciğer kanseri geliştiği gözlenmiştir. Bunun, ev kadınlarının erkeklerden farklı olarak evin içerisindeki hava kirleticilerine maruz kalmalarından veya ekzojen faktörlerin yanısıra bilinmeyen, kadınlara özgü endojen bir faktörden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir³⁰.

5. Genetik Faktörler

Kimyasal karsinojenlere karşı hassasiyette, kişi-

ler arasında görülen farklılık, kanser riskindeki en önemli faktörlerden biridir⁶⁵. Yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin, sigara dumanındaki polinükleer aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrosaminlerin metabolik aktivasyonundan sorumlu olan enzimlerin aktivitesini etkilediği ve bunun sonucunda da kişiler arasında akciğer kanseri riskinin değişiklik gösterdiği bildirilmiştir^{66,67,68}.

Nakachi ve arkadaşları akciğer kanseri ile P₄₅₀IA1 geni DNA polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu ve "hassas" P₄₅₀IA1 gen genotipinde olanların, hassas olmayanlardan daha fazla risk taşıdıklarını gösterdiler⁶⁹.

Kişiler arasındaki Faz I (aril hidrokarbon hidroksilaz, etoksikumarin o-deetilaz) ve Faz II enzimlerinin (epoksid hidrolaz, glutatyon S-transferaz, UDP-glukuronozil transferaz) aktivitelerindeki farklılık 11 ile 440 kat arasında değişmektedir⁶⁶.

Yapılan çalışmalarda sigara dumanının glutatyon S-transferaz düzeylerini azaltırken diğer Faz I ve Faz II enzim düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir^{66,68,69}.

6. Alkol

Yapılan araştırmalarda bira, şarap veya ispirito tüketimindeki artış ile karaciğer, pankreas, larenks, akciğer, böbrek ve mesane kanserleri mortalitesindeki artış arasında ilişki bulunmuştur. Pollack ve arkadaşları tarafından 8006 birey üzerinde yapılan prospektif çalışmada

alkol tüketimi ve akciğer kanseri insidansı arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur. Bu ilişki en çok viski ve sarap tüketen grupta görülmüştür. Ancak sigara içme alışkanlığının bu gruplarda çok yüksek olmasından dolayı bulunan pozitif ilişkinin tamamıyla elimine edilemeyen sigaranın etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür^{70,71,72}.

7. Diyet

Hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen akciğer kanserinin en büyük risk faktörü olarak sigara kullanımı görülse de bu risk diyetel faktörler ile azaltılabilir. Sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin azaltılmasında sebze ve meyvelerin koruyucu etkisi hem hasta-kontrol çalışmalarında^{73,74,75,76,77} hem de kohort çalışmalarda^{78,79,80} gözlenmiştir. Bu etkiden sebze ve meyvelerin bulunan β -karoten, Vitamin C ve Vitamin E'den oluşan antioksidanların sorumlu olduğu bildirilmektedir^{81,82,83}.

Bu bileşikler kanser riskini azaltırken diğer epidemiyolojik çalışmalar yüksek oranda yağ ve kolesterol içeren diyetin akciğer kanseri riskindeki artışa etki edebileceğini göstermiştir^{77,84,85,86,87,88,89}. Yüksek yağ içeren diyet akciğer kanserinin hem başlamasını hem de ilerlemesini etkileyebilir.

Başlangıç safhası sigara dumanının genotoksik etkisinin ortaya çıkabilmesi için polinükleer aromatik hid-

rokarbonların metabolik aktivasyonunu gerektirmektedir. Bu metabolik aktivasyon, stokrom P₄₅₀ karma fonksiyonlu oksidazlar ile olduğu gibi prostaglandin sentetaz bağımlı veya hidroperoksit bağımlı kooksidasyon (farklı poliansatüre yağ asitlerinin varlığında) yoluyla da olabilir. Akciğer dokularını yüksek prostaglandin endoperoksit sentetaz düzeyine sahip olduğundan, yüksek yağ içerikli diyet alımı sonucunda sigara dumanının hızla karsinojenlere oksitlendiği kabul edilmektedir⁸⁴. Ayrıca kolesterolün oksidasyon ürünlerinin karsinogenik ve mutajenik olduğu bilinmektedir^{85,90}. Ancak dietsel kolesterol ve akciğer kanseri arasındaki ilişki tam olarak belirlenmiş değildir.

Serum kolesterol düzeyleri ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda serum kolesterol düzeyi ile kanser mortalitesi arasında herhangi bir ilişki bulunmazken^{91,92} yapılan diğer çalışmalarda total kolesterol ve LDL-kolesterol, erkeklerdeki genel kanser mortalitesiyle ters ilişkili bulunmuştur^{93,94,95}. Günümüze kadar nedensel bir ilişki bulunamamasına rağmen, hipokolesteroleminin kanserin nedeni olmaktan ziyade çok sonucu olduğu düşünülmektedir⁹⁵.

Primer akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada serum trigliserit, serbest yağ asitleri, fosfolipidler, LDL, total kolesterol, HDL kolesterol konsantrasyonları araştırılmış ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, primer akciğer kanserli hastaların daha düşük total kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerine sahip oldukları

gözlenmiştir. Diğer parametrelerde değişiklik gözlenmemiştir⁹⁶.

Farklı histolojik tipte akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada tümörlü dokuların kolesterol dağılımı ve plazma kompartmanındaki lipid parametreleri incelendiğinde tümörlü dokunun normal dokulardan 2 kat daha fazla kolesterol ve 3.5 kat daha fazla ester kolesterol içerdiği, serum HDL-kolesterol düzeyinin de kontrollerde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumun hızlı hücre proliferasyonu boyunca kolesterol esterlerinin hücre içerisine alındığı ve hücre proliferasyonu boyunca meydana gelen yeni membran biyosentezi için artan kolesterol talebini karşılamak amacıyla olduğu düşünülmektedir⁹⁷.

II.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı

Akciğer kanserinin erken belirtisi yoktur. Hastalık belirtileri oluştuğunda tedavi olasılıkları önemli bir şekilde azalmıştır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %5'i asemptomatik olup, rutin radyolojik incelemeler sırasında farkedilirler. %95'inde ise tümöre bağlı semptomlar vardır. Ancak bu semptomlar her zaman akciğer kanseri için spesifik değildir. Bu nedenle ciddi klinik belirtiler yerine hafif veya orta derecede klinik belirtilere önem verilmelidir. Böylece erken tanı kolaylaşır.

Klinik bulgular; tümörün göğüsteki yeri, metastatik yayılma veya ekstrapulmoner paraneoplastik belirtilerle

ilişkilidir. Vakaların çoğunda görülen halsizlik, iştahsızlık ve zayıflama gibi genel semptomlar dışındaki belirtiler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

I- Bronkopulmoner Belirtiler:

Öksürük (%75); karakter değiştirmiş öksürük hastalığın çok kez ilk belirtisidir, bronşun tümör tarafından iritasyonuyla oluşmaktadır. Özellikle öksürük artışına, sürekliliğine ve bununla ilgili balgam niteliklerine dikkat edilmelidir. %60 vakada tümörün ülserasyonu sonucu hafif hemoptizi mevcuttur. Hava yollarında tam veya kısmi tıkanma olması vizing ve dispre (%60)'ye yol açar. Tıkanma sonucu atelektazi ve infeksiyon meydana gelebilir ve hastada pnömoni veya abse semptomları görülebilir. Göğüs ağrısı (%40) çoğu kez künt inermitan olup tümörün bulunduğu tarafta Unilateraldir.

II- Ekstrapulmoner Belirtiler:

Nörolojik belirtiler; malign tümörlerde, özellikle brons kanserlerinde metastaz olmadığı halde bazı nöropatiler oluşmaktadır. En sık görülenler perifer nöropatiler, kortikosterbellar dejenerasyon ve nöromüsküler bozukluklardır. Brons kanserlerinin %20'sinde tambur comağı parmak oluşur, genellikle epidermoid kanserlerde izlenen hipertrofik pulmoner osteoartrpati yaklaşık %10 vakada bulunur. Vakaların %5'inde tromboflebit oluşmaktadır. Hiperkalsemi, hematolojik bozukluk olarak anemi, özellikle küçük hücreli kanserlerde ekstopik ACTH salgısı nedeniyle Cushing sendromu, Ektopik ADH sendromu da diğer ekstrapulmoner belirtilerdir.

III- Metastaz Belirtileri:

Birçok kanser metastazı için son dağılma yeri olan akciğerin kendi kanserleri de çok çabuk yayılır, metastaz yapar. Hastaların çoğunda tedavi başarısızlığının ve hastanın kaybedilmesinin nedeni, lokal tedavideki başarısızlıktan değil, disseminasyon ve metastazlardan olur.

Sürekli ve penetran (delici) göğüs ağrısı tümörün paryetal plevraya yayılmasıyla ilgilidir. Plevra sıvısı bronş kanserinin metastazlarında sık görülür. Yüz, boyun ve göğüs- te ödem oluşumu, göğüs derisi ve yüzde pletorik (kırmızı) görünümle karakterize süperiyör vena kaval sendromu, sol hilus'ta kitlenin tipik belirtisi olan nervus laringeus recurrens'in tutulmasıyla ses kısıklığı oluşması, tümörün mediasten istila etmesi ve özellikle özefagusa baskı yapması nedeniyle disfaji görülmektedir^{98,99,100}.

Kanserlerin çoğunda olduğu gibi akciğer kanserleri de lokal lenflere atak yapar. Vakaların %83'ünde mediastinal lenf nodlarının tutulduğu görülür. %29 abdominal lenf nodları, %30-50 vakada karaciğer metastazı mevcuttur. %5-40 arasında vakada kemik metastazı görülmektedir. Yine dalak, böbrek gibi arterial organ metastazları, %1 oranında over metastazı görülebilir. Akciğer kanserleri beyinde parankimal metastatik lezyon meydana getirir, fakat beyin zarlarına metastaz pek görülmez¹⁰¹.

Dikkatli alınan öykü ve fizik muayene hastayı değerlendirmede çok önemlidir. Rutin laboratuvar çalışmaları bronkojenik karsinoma tanısında nadiren yararlıdır.

Radyolojik inceleme akciğerlerde bir malignitenin varlığını saptamada, çok önemli bir tanı yöntemidir. Her ne kadar yarım santimetrenin altındaki çapa sahip lezyonların radyogramda görülmesi zor ise de hastalığın erken tanısında ve izlenmesinde bu incelemenin değeri büyüktür¹⁰⁰.

Bilgisayar aksiyal tomografisi, standart radyografi ve tomografide belirlenemeyen lezyonların görülmesini sağlar. Bilgisayar tomografiyle akciğer kanserlerinin tanısında lineer tomografiden daha olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bronş kanseri kuşkulanan hastaların büyük çoğunluğunda bronkoskopi uygulanır. Bronkoskopik biyopsi, kapalı veya açık akciğer ve plevra biyopsisi, transbronşiyal mediasten lenf bezi biyopsisi, skalen lenf bezi biyopsisi tanı için kullanılan değişik biyopsi yöntemleridir. Son yıllarda kullanılan iğne aspirasyonu da kolay bir yöntemdir⁹⁸.

Rutin laboratuvar çalışmaları bronkojenik karsinoma tanısında nadiren yararlıdır. Fakat özellikle karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyumu ve kemik metastazını gösteren alkali fosfataz, hastalığın ekstratorasik yayılımını değerlendirmede çok yararlı olabilir.

Akciğer kanseri tanısında balgamın sitolojik incelenmesi çok önemlidir. Vakaların %70-90'ında balgamdan malign

hücreler saptanabilmekte ve bir çoğunda tümörün tipi de anlaşılabilenmektedir⁹⁹.

Tümörün erken tespiti ve prognozu değerlendirilmesine yardımcı olması açısından son yıllardaki araştırmalar tümör markerları üzerinde yoğunlaşmıştır. Akciğer kanserinde birçok tümör marker'ı çalışılmıştır. Maalesef bunların hiçbiri diagnostik amaçlar için yeterince hassas ve spesifik görünmemektedir. Ancak en azından bunların bir kaçının hastalıkların gidişi ve prognozunu değerlendirmek için yararlı olabileceği yönünde deliller mevcuttur. Aktif tedavi sürecinde, bir tümör marker'ı tedavinin etkisinin doğru belirlenmesini sağlayabilir. Hastalık nüksünün erken belirlenmesi, tümörün nüks ettiğini gösteren normal klinik belirtilerden birkaç hafta önce tedavinin değiştirilmesini mümkün kılmaktadır. Doku polipeptid antijeni (TPA), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve skümöz karsinom antijen (SCC-og)'ler, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, nöron-spesifik enolaz (NSE), bombesin/gastrin salıcı peptid (BN/GRP) ve kreatin fosfokinaz-BB (CPK-BB) ise, küçük hücreli akciğer kanserinde en verimli tümör markerları olarak görünmektedirler¹⁰⁴.

Primer akciğer kanserinin histolojik sınıflandırması Dünya Sağlık Teskilatı'nın sistemine göre yapılmaktadır. Tablo 3, en yaygın 4 farklı histolojik tipte akciğer kanseri sınıflandırması gösterilmektedir^{102,103}.

Tablo 3: WHO'ya Göre Akciğer Kanseri Sınıflandırması

HÜCRE TİPİ	GÖRÜLME SIKLIĞI	KITLENİN KATLANMA SÜRESİ (GÜN)	GENEL TANITICI ÖZELLİKLER
Epidermoid (sküamöz hücreli) kanser	30-35 %	90	Merkezi lezyon/ Obstrüktif atelektazi/Çok yaygın kaviter tümör/Merkezi nodüller yayılma.
Adenokarsinom	35-40 %	180	Periferik lezyon/Nadiren kaviteasyon/Özel alt grupları vardır(örn:bronkoalveolar hücreli kanserler)/ Erken beyin metastazi/Patolojik olarak primer ve metastatik kanserleri ayırt etmek zordur/ Yaygın olarak kadınlarda görülür.
Küçük hücreli anaplastik (oat cell-yulaf hücreli) kanser	25-30 %	30	Merkezi lezyon/Nadiren kaviteasyon/Trakeo-bronşiyal ağacın herhangi bir yerinden kaynaklanmakta/Bronş ve lenfatikleri tıkamakta/ %75-80'i ilk klinik belirtilerinin ortaya çıktığı ana kadar ekstratorasik yayılma gösterir.
Büyük hücreli anaplastik karsinoma	10-15 %	90	Periferik lezyon/Büyük nekrotik kitle oluşur/Nadiren kaviteasyon adenokarsinomun alt tipide olabilir (klinik ve radyolojik olarak benzer)

Akciğer karsinomlarının dışında, selim veya malign diğer akciğer tümörlerine oldukça nadir rastlanır. Bu grupta gerçek tümörlerin yanısıra tümöral lezyon niteliği taşıyan hamartomlar ve kronik granülomlar da yer almaktadır. Bu tümörleri altı grupta ayırmak mümkündür¹⁰⁵.

- 1- Sinirsel veya sinirsel kökenli olma olasılığı taşıyan tümörler,
- 2- Bronş epitelinden ve bronşiyal mukoz bezlerden çıkan tümörler,
- 3- Mezankimal dokulardan çıkan tümörler,
- 4- Akciğer malformatif tümörleri,
- 5- Akciğerin malign lenfomaları,
- 6- Akciğerin tümöral nitelikte granüloamatöz lezyonları.

Kanserin büyüklüğü ve yayılma özellikleri primer tümör (T), bölge lenf düğümü (N) ve uzak metastazına (M) göre değerlendirilir. Primer Tümör (T):

- Tx : Tümörün gelişimi kesin değerlendirilemez, tümör balgamdaki malignant hücrelerin varlığıyla veya bronşiyal yıkamayla tespit edilebilir. Fakat bronkoskopi veya röntgenografi ile gözlenemez.
- To : Primer tümörle ilgili belirti yoktur.
- Tis : Karsinoma in situ.
- T1 : Tümör büyüklüğü 3 cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevrayla sınırlıdır, invazyonun proximal bölgelere ulaştığına dair belirtiler yoktur.
- T2 : Tümör 3 cm'den daha büyüktür, ana bronşleri kapsamakta ve karinadan 2 cm veya daha uzaktadır. Atelektazi veya tüm akciğeri kapsamayan fakat hilar bölgelere yayılmış obstrüktif pnömonit vardır.
- T3 : Tümör, göğüs duvarı, diyafram, mediastinal plevra veya parietal perikardiyuma yayılmıştır. Ana bronstaki

tümör karinaya 2 cm veya daha yakındır. Fakat karinaya ulaşmamıştır. Tüm akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömonit mevcuttur.

T4 : Tümör, kalp, büyük damarlar, trake, özefagus, vertebral bölge, ve karinaya atak yapmıştır. Malignant plevral effüzyonlu tümör ve klinik tanı bu effüzyonun tümörle ilişkili olmadığını belirtiyorsa, effüzyon evrelendirme kriteri olarak düşünülmemekte ve hastalar T1, T2 veya T3 olarak sınıflandırılmalıdır.

Bölgesel Lenf Düğümler (N):

Nx : Lenf düğümü yayılması değerlendirilemez.

No : Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yoktur.

N1 : Ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf düğümlerine metastaz vardır.

N2 : Ipsilateral mediastinal ve/veya subkranyal lenf nodüllerine metastaz vardır.

N3 : Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalene veya subklavikular lenf nodüllerine metastaz vardır.

Uzak Metastazlar (M):

Mx : Uzak metastazın varlığı değerlendirilemez.

Mo : Uzak metastaz yoktur.

M1 : Uzak metastaz vardır.

Yeni Uluslararası Evrelendirme Sistemine göre akciğer kanseri aşağıdaki gibi evrelendirilmektedir^{17.102}.

Gizli	Tx	No	Mo
Evre 0	T1s	No	Mo
Evre I	T1	No	Mo
	T2	No	Mo
Evre II	T1	N1	Mo
	T2	N1	Mo
Evre IIIA	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	No	Mo
	T3	N1	Mo
	T3	N2	Mo
Evre IIIB	T(yok)	N3	Mo
	T4	N(yok)	Mo
	T(yok)	N(yok)	M1

Tedavi: Akciğer tümörlerinde tedaviyi belirleyen esaslar tümörün hücre tipi, tümörün TNM sınıflamasındaki yeri, hastanın genel durumu, yaşı, kardiyopulmoner fonksiyonlarıdır¹⁰⁶.

Akciğer kanserinde yalnız rezeksiyon cerrahi tedavisi iyileştirici olabilir. Diğer tedaviler palyatif ve hastalık gidişini yavaşlatıcı niteliktedir. Akciğer kanserlerinin ancak %30'unda rezeksiyon yapılır, rezeksiyon yapılan kanser vakalarının 5 yıl yaşama süresine erişenlerin oranı yaklaşık %20, iki yıl yaşama süresine erişenlerin oranı %30'dur⁹⁸.

Ancak olguların yaklaşık % 75'inde tanı konduğunda cerrahi tedavi sınırı geçilmiştir. Cerrahi girişimin yapılmadığı olgularda radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi ya da bunların kombinasyonu tedavide kullanılmaktadır.

Akciğer kanseri kemoterapisinde kullanılan ilaçlar

sunlardır: Alkilleyiciler Mekloretamin, siklofosfamid, anti-metabolitler, metatreksat, florourasil, bitki alkaloidleri, vinkristin, vinblastin; antibiyotikler, doksorubisin, bleomisin, mitomisin; nitrosüre grubu ilaç metil sikloheksil kloretil nitrosüre (MeCCNU); senetetik ajan olarak sis-platin'dir. Sistemik kanser kemoterapisi küçük hücreli akciğer kanserlerinde oldukça etkilidir. Epidermoid akciğer kanserlerinde ideal tedavi cerrahi ve radyoterapidir. Yine adenokarsinom için de ideal tedavi cerrahidir. Adenokarsinomda sistemik kemoterapi hayat süresini uzatmaktan çok yaşanan süreyi iyi gecirmeyi ve semptomlarda iyileşmeyi amaçlamaktadır^{17.106}.

Radyoterapi, yalnız bir hemitaroksa bölgesel bir akciğer kanseri varsa ve komşu lenf bezlerine yayılma göstermiş ise ve bu kanser inoperabl ise uygulanmaktadır. Işın tedavisi palyatif niteliktedir. Işının türü, dozu ve uygulama şekli tümörün yeri, büyüklüğü, hücre tipi, hastanın genel durumu ve bu tedaviye gösterdiği reaksiyon radyasyon tedavisindeki başarıyı etkiler. Vakaların %70'inde başarılı sonuç alınmaktadır. Radyoterapi başarısı hastalık belirtileri ve komplikasyonlarının uzaması yerine süresiyle ölçüldüğünde objektif sonuç azalmaktadır. Radyoterapi vakalarının 5 yıl yaşama oranı, rezeksiyon yapılanlardan yaklaşık 3 kat daha azdır^{17.98}.

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan günümüzün en iyi tedavi ve diağnoz şekillerine başvurulmasına rağmen, akciğer kanserinin genel tedavi oranı yalnızca %10'dur.

II.2. SERBEST RADİKALLER VE AKCİĞER HASTALIKLARI

Akciğer insan vücudunda eşsiz bir göreve sahip ve dış çevre ile direkt temas halinde bulunan bir organdır. Diğer organların aksine 50 m²'den daha büyük yüzey alanından dolayı akciğer serbest radikal reaksiyonları yoluyla direkt veya indirekt olarak akciğer dokusuna hasar verebilen, solunan hava (ozon, nitrojen dioksit) ve sigara dumanıyla (karbon ve nitrojen merkezli serbest radikaller) ilişkili oksidan veya serbest radikallere, hiperoksiye, çeşitli ilaç ve ksenobiyotiklere de maruz kalmaktadır^{4,5}. Genellikle bu ajanlar direkt toksik olmakla birlikte, reaktif oksijen metabolitleri (ROS) oluşturmak suretiyle de birçok akciğer hastalığının fizyopatolojisinde yer almaktadırlar (Tablo 4) 107, 108, 109, 110, 111.

Tablo 4: Reaktif oksijen türevleriyle akciğerde değişikliklere/hastalıklara neden olan ajanlar

Ajan	Mediyatör/Akciğerdeki Etkisi (Hastalık)
Hava kirleticileri (NO ₂ , O ₃)	ROS, lipid peroksidasyonu, aktive olmuş polimorfonükleer lökositler (PMN) (Yetişkin respiratuvar distres sendromu, astimatik hiperaktivite)
Asbest, silika	Aktif makrofajlar, Fe ²⁺ , ROS (asbestoz)
Sigara dumanı	NO _x , peroksil ve kinon radikalleri, stimüle olmuş makrofajlar ve PMN'ler, ROS (kanser, amfizem)
Parakuat (herbisit)	Redoks siklusu, ROS (ödem, akciğer fibrozisi)
Bleomisin (antikanser ajan)	ROS oluşumu (akciğer fibrozisi)

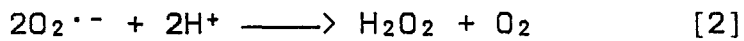
II.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikal, atomik veya moleküler orbitalinde çiftlenmemiş tek elektron içeren yapılardır. Radikaller, normal bir molekülün kovalent bağının ayrılması, molekülden tek bir elektronun ayrılması veya tek bir elektronun normal bir moleküle eklenmesi ile oluşabilmektedir^{112,113}.

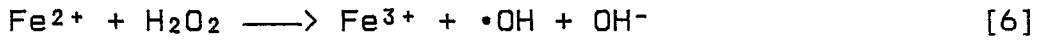
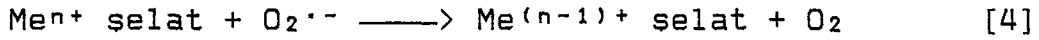
Serbest radikaller hücrelerde farklı birçok biyokimyasal reaksiyonlar ile meydana gelmektedir. Yüksek kimyasal reaktiviteleri nedeniyle oldukça zararlı olmalarına karşın canlı hücrelerin normal metabolik aktiviteleri için gereklidirler. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijen türevli radikallerdir. Moleküler oksijenin Univalen redüksiyonu süperoksit serbest radikal anyonu ("süperoksit") meydana getirmektedir (denk.1)



Süperoksit dismutasyona uğrayarak kendinden daha az reaktif olan hidrojen peroksiti oluşturmaktadır (denk.2). Ayrıca düşük pH'da süperoksit proton alarak daha reaktif oksidleyici türev olan perhidroksil radikaline (HO_2^{\cdot}) dönüşmektedir (denk.3). Ancak fizyolojik pH'da protonlanmış form %1'den azdır^{113,114}.



Hidrojen peroksit, metal selatları gerektiren Haber-Weiss reaksiyonu ile (denk.4, denk.5) veya Fenton reaksiyonu ile (denk.6) en reaktif ve en çok zarar veren oksijen serbest radikali olan hidroksil radikalini ($\cdot\text{OH}$) oluşturmaktadır^{115,116}.



Haber-Weiss reaksiyonunda yer alan metal iyonu ($\text{Me}^{(n-1)+}$) Ti^{3+} , Cu^+ , Fe^{2+} veya Co^{2+} olabilir. Ancak normal şartlar altında in vivo olarak sadece Fe^{2+} ve Cu^+ bağlı reaksiyonlar meydana gelmektedir¹¹⁵.

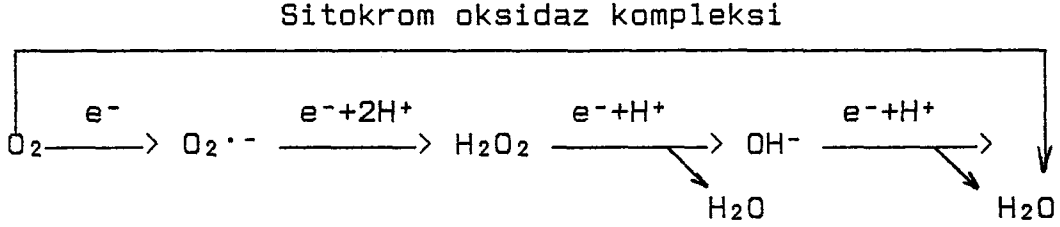
II.2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları

Akciğerin büyük miktarlarda reaktif oksijen metabolitleri (ROM) üreten birçok metabolik yolağı içerdigi bilinmektedir. Bu yolağların en bilinenleri mitekondrial elektron transport sistemi, mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz sistemi, fagositik NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve prostaglandin sentetazdır⁴.

Mitekondrial Elektron Transport Sistemi

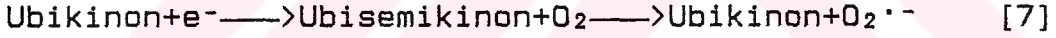
Normalde, hücreler tarafından tüketilen tüm oksijenin %95'inden daha fazlası mitekondrial elektron transport sistemi ile 2 su molekülü oluşturmak amacıyla tetravalent redüksiyone uğramaktadır. Bununla birlikte, tüketilen total

oksijenin %1-2'si süperoksit oluşturmak üzere univalent redüksiyona uğramaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: Oksijenin univalent redüksiyonu

Oluşan süperoksit enzimatik veya nonenzimatik dismutasyonla H_2O_2 'ye dönüşmektedir. Mitocondri tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerinin kaynağı NADH dehidrogenaz ve kısmen redüklenmiş ubisemikinon radikalidir (denk.7).



Hiperoksik şartlarda mitokondrilerin serbest radikal üretimine katkısı 20 kat artar ve tüm akciğer radikal üretiminin, %25'ini oluşturmaktadır^{4,5,117}.

Mikrozomal Karma Fonksiyonlu Oksidaz Sisteminde NADPH Sitokrom P₄₅₀ Redüktaz ve Redoks Siklusunun Rolü

Akciğerde, belirli ilaçların ve ksenobiyotiklerin metabolizması için baskın yollardan biri mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz sistemidir. Endojen veya yabancı bileşiklerin metabolizması; flavoprotein olan NADPH sitokrom P₄₅₀ redüktazın (veya NADH sitokrom b₅ redüktaz) yanısıra

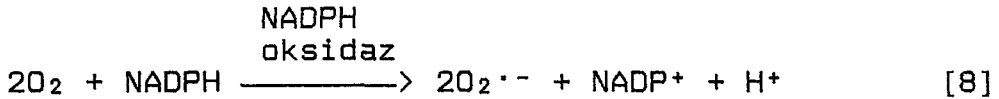
stokrom P₄₅₀ olarak bilinen farklı grup hemoproteinlere ve kofaktör olarak O₂ ve NADPH (veya NADH)'a ihtiyaç duymaktadır. Uygun elektron alıcı substratların olmadığı hiperoksit şartlarda karma foksiyonlu oksidaz sistemi O₂'i O₂'-'e ve sonuçta H₂O₂'e dönüştürecektir. Hiperoksinin yanısıra paraquat, doxorubisin ve mitomisin gibi ksenobiyotikler de, pulmoner enzimler ile serbest radikal ara ürünler oluşturmak üzere metabolize edilmekte ve O₂'-' ve H₂O₂ oluşturmaktadırlar⁴.

Fagositik NADPH Oksidaz

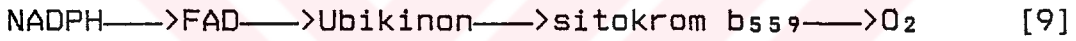
Akciğer, monositler, polimorfonükleer lökositleri (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ve makrofajları kapsayan fagositik lökositlerin en büyük rezervlerinden birini temsil etmektedir. Normal sigara içmeyen kişilerin bronkoalveolar lavaj sıvıları yaklaşık olarak 10⁷ makrofaj meydana getirmektedir. 300 g kabul edilen normal insan akciğerinin yas ağırlığınının gr'ında 0.3x10⁵ makrofaj hücresi bulunmaktadır. Bu, büyük miktarlarda ROM üretme özelliğine sahip fagositik lökositlerin, akciğerlerde fazla miktarda bulunduğunu göstermektedir⁴.

Oksidan stresin neden olduğu akciğer hasarında oldukça fazla sayıda polimorfonükleer lökosit (PMN) akciğere göç etmekte ve lökosit göçü hücresel hasarın başlamasıyla aynı anda olmaktadır. Bu durum fagositik hücrelerin, akciğer hasarınının artmasında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir⁵.

PMN'ler aktive edildiklerinde serbest radikaller salgılamaktadırlar. NADPH oksidaz sistemi, süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali oluşumuna doğrudan katıldığı kabul edilen, fagosit membranı üzerinde bulunan enzim sistemidir (denk.8).



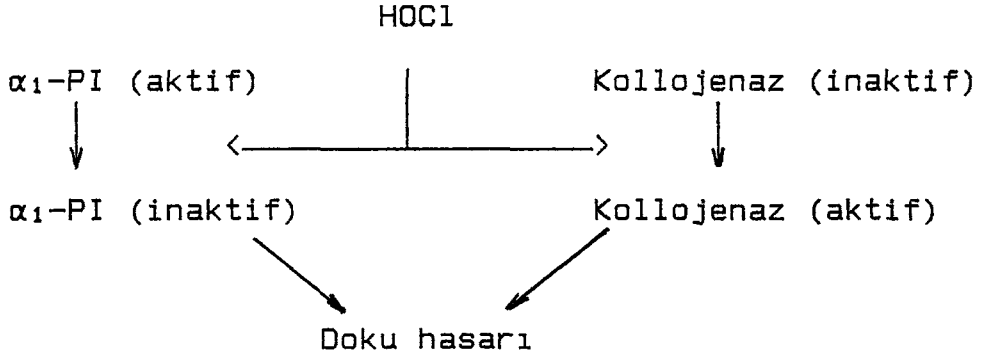
Enzim kompleksi, flavin adenin dinükleotid (FAD), b tip strokrom ve kinon'dan oluşmaktadır ve elektronların O_2 'ye denklem 9'daki gibi aktığı kabul edilmektedir.



PMN'ler ve monositler reaktif oksijen metabolitlerinin yanısıra yeşil hemoprotein olan myeloperoksidaz'ı ekstrasellüler aralığa salgılamaktadırlar. Burada myeloperoksidaz (MPO) güçlü oksidleyici ve klorlayıcı ajan olan HOCl'yi oluşturmaktadır (denk.10).



Oluşan HOCl, PMN granüllerindeki kollojenaz ve jelatinazı aktive ederken α_1 -proteinaz inhibitörünü inaktive etmektedir (Şekil 3) 118, 119, 120, 121.



Sekil 2: Nötrofil kaynaklı HOCl ile α_1 -PI, kollojenaz ve doku hasarı arasında ileri sürülen ilişki

Ksantin Oksidaz

Oksijen türevli radikaller, iskemik dokuların reperfüzyonu ile ilişkili mikrovasküler ve parenşimal hücre hasarına katılmaktadırlar. Iskemi, ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü başlatmakta ve ATP katabolizması hipoksantin yönünde ilerlemektedir. Doku reperfüze ediliğinde, oksijen hipoksantin ile reaksiyona girerek $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 oluşturmaktadır. Fe^{+3} varlığında $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 'den Haber-Weiss reaksiyonu ile $\cdot OH$ oluşturmakta ve oluşan bu radikal mikrovasküler ve parenşimal hücre hasarına neden olmaktadır⁴.

Prostaglandin Sentetaz

Prostaglandin sentetaz, iki enzimatik aktiviteye sahip bir hemoproteindir. Prostaglandin sentetaz, siklooksijenaz aktivitesi ile arasıdonatı prostaglandin G_2 'ye, hidroperoksit peroksidaz aktivitesiyle perokside PGG_2 'yi prostaglandin H_2 'ye dönüştürmektedir. Arasıdonat ve NADH (NADPH)'ın

prostaglandin sentetaz'a ilavesi $O_2^{\cdot-}$ patlaması meydana getirmektedir. ROM'in arasidonata bağlı yolaklar üzerinden olusumu akciğerde önemli olabilir çünkü akciğer dokusu zengin endotelyal hücre kaynağıdır⁴.

Bu kaynakların yanısıra akciğer sitezolu süperoksid anyon radikali üreten tiyoller, kateşolaminler ve flavinler gibi düşük molekül ağırlıklı çözünebilen molekülleri içermektedir(117).

Serbest radikal üretebilen akciğer hücrelerinin membran fraksiyonları endoplazmik retikulum, nükleer membran ve plazma membranından olusmaktadır. Membran oksijen radikalli oluşumunun önemi, bu farklı membranların sitozol, organel yüzeyleri ve ekstrasellüler alanlara yakınlığından kaynaklanmaktadır. Membran fraksiyonunda üretilen radikaller membranı çevreleyen sitozol veya ekstrasellüler alanlara diffüze olabilir ve hem oluştugu hücreye hem de çevredeki diğer hücrelere zarar verebilmektedirler⁴.

II.2.2. Akciğer Antioksidan Savunma Sistemleri

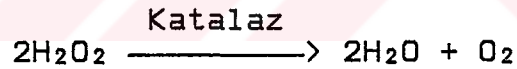
Akciğer, artmış olan endojen ve eksojen oksidan yükünden korunmak amacıyla birçok intrasellüler ve ekstrasellüler antioksidan sistemine sahiptir. Bu antioksidan sistemler, toksik oksijen radikallerini nötrale etme bakımından farklı spesifite göstermektedir. Oksidan toksisitesi ve antioksidan sistemler arasındaki hassas denge akciğerin normal fonksiyon ve yapısını devam ettirmesinde büyük önem taşımaktadır. Oksidan üretimindeki artma veya antioksidan

kapasitede azalma ya da her ikisindeki bozulma akut ve kronik hasara ve disfonksiyona neden olan patofizyolojik olayları kolaylaştırmaktadır¹²².

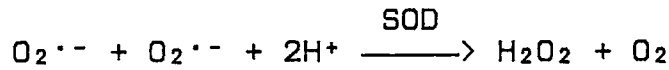
II.2.2.1. Akciğer Intraseküller Antioksidan Enzim Sistemleri

Katalaz, süperoksid dismutaz (SOD) ve glutatyon redoks siklusu primer intraseküller antioksidan savunma mekanizmalarıdır.

Katalaz: Akciğer parenşimal hücreleri dahil birçok hücrede bulunan, myeloperoksidaz ve glutatyon sistemiyle birlikte H₂O₂'nin uzaklaştırılmasında rol alan intraseküller antioksidan enzimdir. Memeli katalazı molekül ağırlığı 240.000 olan bir hem proteindir ve peroksidomda bulunmaktadır¹³.



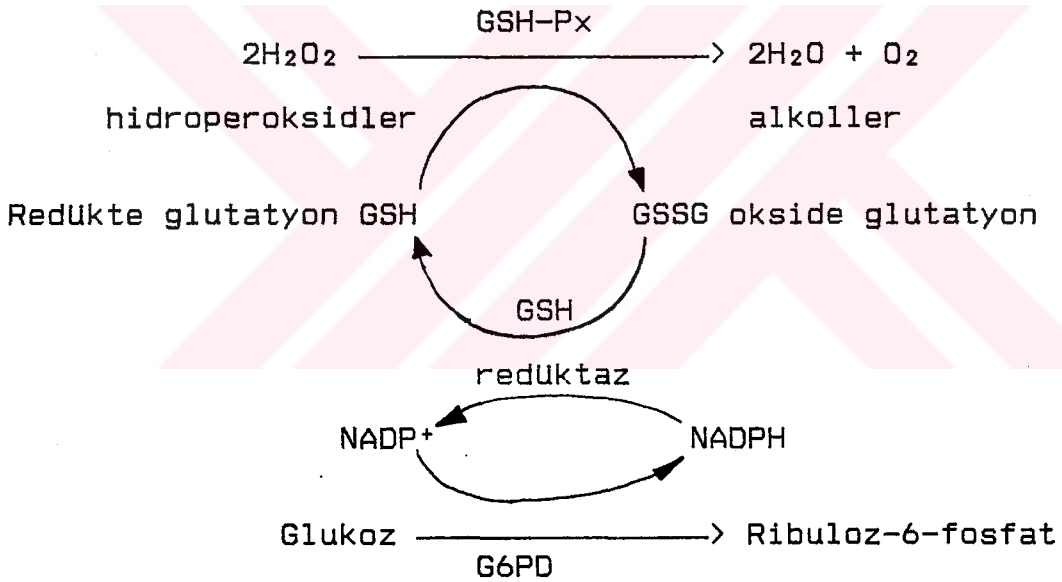
Süperoksid Dismutaz: Hem sitozolde hem de mitekondride yer alan intraseküller metalloproteindir ve aşağıdaki reaksiyonu katalizlemektedir.



Memeli hücrelerinin sitozolünde bulunan SOD, molekül ağırlığı 32.500 olan ve hem Cu²⁺ hem de Zn²⁺'yi aktif bölgesinde içeren bir homodimerdir. Katalitik siklus boyunca Cu²⁺ Cu⁺'e redüklenip sonra yeniden oksidlenirken Zn²⁺ valans değiştirmez ve enzimin yapısal stabilitesine katkıda

bulunmaktadır. Ayrıca ökaryotik hücreler mitekondri matriksinde yer alan aktif bölgesinde Mn^{3+} 95.000 molekül ağırlıklı, homotetramer yapıda ikinci bir SOD içermektedir¹³.

Glutasyon Redoks Siklusu: Intraselüler hidroperoksidlerin redüksiyonunu, büyük moleküllü lipid peroksidlerin ve lipooksijenazın katalizlediği reaksiyon ürünlerinin degradasyonunu sağlamaktadır. Glutasyon redoks siklusundaki anahtar enzim glutasyon peroksidazdır (GSH-Px). Glutasyon peroksidaz selenoenzimdir ve sitozolde bulunmaktadır^{13,41}.



II.2.2.2. Akciğer Ekstraselüler Antioksidan Savunma Sistemleri

Akciğerin ekstraselüler sıvı kompartmanları, solunum yolu sekresyonları, interstitial sıvı, lenf, plevral sıvı ve alveolar epiteli kaplayan sıvı (ELF)'dan oluşmaktadır. Antioksidan savunma açısından en çok çalışılan bornko-alveolar lavaj ile kolayca elde edilen ELF'dir^{41,123,124,125}.

Alveolar epiteli kaplayan sıvı antioksidanları; serum proteinleri albumin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon, vit.E, vit.C'dir.

Alveolar epiteli kaplayan sıvı içersindeki serum protein konsantrasyonu 7 mg/ml veya serum düzeylerinin %10'u kadar tahmin edilmektedir⁴¹.

Albumin: İnsan bronkoalveolar lavaj sıvısındaki (BAL) konsantrasyonu 3.5 mg/ml olarak tahmin edilmektedir. Albumin hem ELF'deki hem de serumdaki total proteinlerin %50'sini oluşturmaktadır. Albumin bakır ve demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu önlemekte, hidroksil radikali oluşumunu ve hipokloröz asit (HOCl) aracılı α_1 -antitripsin oksidasyonunu inhibe etmektedir¹²⁶.

Seruloplazmin: α_2 -globulin proteindir ve her molekülü 6-7 bakır atomu içermektedir. Normal insan serumunda yaklaşık olarak 140-400 $\mu\text{g/ml}$ düzeyinde mevcuttur⁴¹. Pacht ve Davis tarafından yapılan çalışmada seruloplazmin konsantrasyonu 22.2 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir ve seruloplazmin ferrokسيدaz aktivitesi yoluyla lipid peroksidasyonunu ve nötrofil myeloperokسيدaz aktivitesini inhibe etmektedir¹²⁴.

Transferrin: Normal insan serumunda 2-4 mg/dl konsantrasyonda bulunan β -globulin yapıda proteindir. Her transferrin molekülü iki ferrik demir molekülü bağlayabilmektedir. In vivo transferrinin % 30-35'i doymuş olduğu için

transferrin serbest demiri bağlamakta, hidroksil radikali ve lipid peroksidasyonu oluşumunu önlemektedir. Normal ELF konsantrasyonu 324 µg/ml'dir¹²⁴.

Laktoferrin: Laktoferrin ekzokrin salgılarda ve nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunan bir proteindir^{41,118}. Transferrine benzeyen ancak immunolojik olarak farklı olan laktoferrin ekstrasellüler demiri bağlamakta ve lipid peroksidasyonunu önlemektedir. Normal insan serumunda 0.5 µg/dl düzeyindedir^{41,124}.

Glutatyon: Bütün hücrelerde milimolar konsantrasyonlarda bulunan sülfidril grubu içeren bir tripeptittir. GSH hem tek başına hem de glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz ile birlikte en önemli intrasellüler antioksidanlardan biridir. Antioksidan fonksiyonu, H₂O₂, lipid peroksidleri ve myeloperoksidaz ürünlerinin uzaklaştırılmasıdır. GSH, akciğerde lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlamaktadır. ELF GSH konsantrasyonu 429 µM'dür ve plazma düzeylerinden 140 kat daha fazladır⁴¹.

Katalaz: Normal insan ELF katalazı 154 Unite/mg albumin olarak bulunmuştur(41). ELF katalazının spesifik orjini bilinmemektedir. Katalaz normalde hücrelerden salınmaktadır. Fakat katalazın, ELF'nin normal turnover'ı esnasında akciğer inflamatuvar ve parenşimal hücrelerinden alt solunum yolu epitelyal yüzeyine salındığı ve ELF'nin yavaş turnover'ı nedeniyle burada biriktiği düşünülmektedir¹²³.

Süperoksid Dismutaz: ELF veya BAL'daki SOD enzim düzeyleri bilinmemektedir. Enzimin üçüncü formu olan ekstrasellüler SOD, aminoasit içeriği ve antijenik özellikleri bakımından diğerlerinden farklıdır ve ekstrasellüler sıvılardaki başlıca SOD türüdür. Ekstrasellüler SOD enzimatik aktiviteden sorumlu 4 bakır ve 4 çinko atomu içeren 4 eşit non-kovalent bağlı alt Unitelerden oluşan bir glikoproteindir⁴¹.

Vitamin E (α -tokoferol): Hücre membranlarına lokalize olmuş yağda çözünen doğal bir antioksidandır. Vit. E $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , singlet oksijen (1O_2) ve lipid peroksi radikallerini redükleyerek hücrelerde lipid peroksidasyonunu önlemektedir¹²⁷. Vit.E'nin serum konsantrasyonu 8-12 $\mu g/ml$ 'dir ve serum Vit E'si doku ve diğer ekstrasellüler sıvılar için Vit. E kaynağıdır. İnsan BAL sıvısında 20.7 ng/ml olarak ölçülmüştür. Hem serum hem de BAL düzeyleri yüksek dozda oral Vit. E verilerek yükseltilebilir. Vit. E'nin başlıca fonksiyonu membran lipidlerini korumak olduğu için, Vit E'nin ekstrasellüler sıvılarda nasıl bir fonksiyon görebildiği açık değildir. Sirküle eden sürfaktan ve lipidleri koruyabilir veya hücreler ile ekstrasellüler sıvı arasındaki ara yüzeyde antioksidan koruma sağlayabilir. Patch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; sigara içenlerin alveollerini kaplayan sıvının Vit. E bakımından yetersiz olduğu gözlenmiş ve bu durum, içmeyenlere oranla sigara içenlerde Vit.E oksidasyonundaki artışa ve de akciğer parenşimal hü-

releri ve alveolar makrofajlarca vit E alımındaki artışa bağlanmıştır^{125,128}.

Vitamin C (Askorbat): Belirli konsantrasyonlarda prooksidan olarak fonksiyon görebilen bir antioksidandır. Vitamin C suda çözünmekte ve çoğu hücrelerde ve ekstrasellüler sıvılarda bulunmaktadır. Vit C redüklenmekte ve yeniden okside Vit.E ve lipid peroksidleri meydana getirmektedir^{41,129}.

II.2.3. Serbest Radikal Toksisitesi

Reaktif serbest radikaller DNA'ya yakın oluşurlar ise mutasyon veya sitotoksisite ile sonuçlanan yapısal değişiklikler meydana getirebilirler. Okside edici serbest radikaller $NAD^+/NADH$ ve $NADP^+/NADPH$ çiftlerinin redoks dengesi ni değiştirebilir ve dimerize olabilen $NAD(P)\cdot$ 'yi meydana getirebilir. Ayrıca serbest radikaller nükleotidlere eklenecek nükleoitidlerin biyolojik özelliklerinde önemli değişikliklere neden olabilirler. Protein ve protein olmayan tiyol grupları radikaller ile hızlı okside olabilir ve meydana gelen tiyol radikali, dimerize olabilir. Tiyol gruplarının bu şekilde serbest radikallerle etkileşimi enzim aktivitesinde büyük değişikliklere yol açabilmektedir. Serbest radikal oluştuğunda meydana gelen metabolik bozukluğun majör yolağı kovalent bağlanmadır. Bu durumda reaktif serbest radikal ara ürünleri protein, lipid ve nükleik asit gibi hücre komponentleri ile etkilesecektir ve hücre yapı ve fonksiyonunu bozan stabil kovalent bağlar olusturacaktır.

Serbest radikaller, hücre hasarını membrana zarar veren yollarla da oluşturabilirler. Bunu, membran enzim ve reseptörlerine bağlanıp membran bileşenlerinin aktivitesini değiştirerek; membran bileşenlerine bağlanıp yapısını değiştirerek; kovalent bağlanma, tiyol grubu oksidasyonu ve doymamış yağ asiti:protein oranını değiştirip transport sistemlerini bozarak ve membran yapısına direkt etki ile doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu başlatarak, peroksidasyon ürünlerinin membran akıcılığı ve membran yapı ve fonksiyonuna etkileriyle yapmaktadırlar^{15,117,130}. Tablo 5 hücre serbest radikal hedeflerini göstermektedir.

Tablo 5: Hücre serbest radikal hedefleri

Hedef	Sonuc
Tiyol içeren küçük moleküller Aminoasitler	Protein denatürasyonu ve çapraz bağlanma, enzim inhibisyonu Organel ve hücre geçirgenliğinde değişiklikler
Nükleik asit bazları	Hücre siklus değişikliği, mutasyon
Karbohidratlar	Hücre yüzey reseptör değişiklikleri
Doymamış lipidler	Kolesterol ve yağ asiti oksidasyonu, lipid çapraz bağlanması Organel ve hücre geçirgenliğinde değişiklikler
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerde ve aktivitelerinde azalma
Nörotransmitterler	Aktivitede azalma
Antioksidanlar	Antioksidan yüzeyinde azalma
Makromoleküller	
- Protein	Peptid zincir ayrılması, denatürasyon
- DNA	Bağ kırıkları, baz modifikasyonu
- Hyaluronik asit	Sinoviyal sıvı viskozitesinde değişme

II.2.3.1. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, yağ asidi veya yağ asidi açıl yan zincirine, yan zincirdeki allilik hidrojen atomunu koparabilecek yapıların atağı ile başlayan bir reaksiyonlar zinciridir¹³¹.

Membranlar, temel olarak fosfolipidler, kolesterol ve membran lipidlerine iyonik ve hidrofobik güçler ile tutunmuş proteinlerden oluşmaktadır ve yapılarında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin içerdiği doymamış bağlar hızla serbest radikallerle reaksiyona girecek ve peroksidasyona uğrayacaktır¹³².

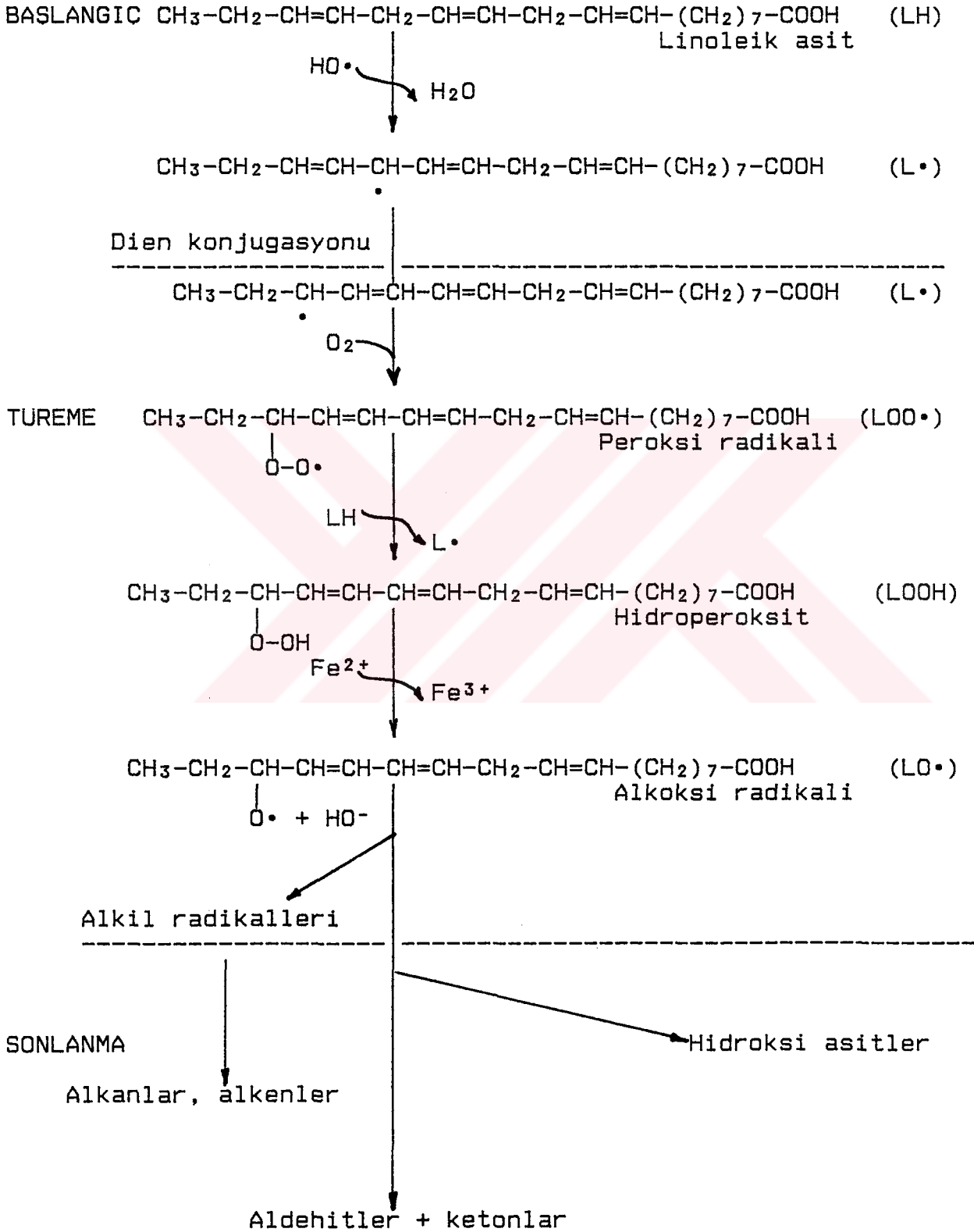
Lipid peroksidasyonu, hem metal katalizörlü reaksiyonlar yoluyla oluşan HO• radikali ile hem de metal merkezli radikaller ile başlatılabilir. Süperoksitin kendisi membran peroksidasyonunu başlatmamaktadır. Fakat belirli metal selatları redükleyerek perferil ara ürününü meydana getirmekte (denk 1) ve H₂O₂'den geçiş metal iyonları aracılığı ile OH• oluşumunu stimüle edebilmektedir^{133,134,135}.



Lipid peroksidasyonu 3 farklı basamaktan oluşmaktadır. (Şekil 3)^{126,131}. Başlangıç basamağında: allilik hidrojen atomunun koparılması ile zincir radikal özelliği kazanmaktadır. Oluşan karbon radikali molekül içi düzenleme ile daha stabil olan dien konjugatlarını oluşturmaktadır.

Aerobik şartlarda moleküler oksijenin atağı ile devam eden türeme basamağında peroksi radikali oluşmakta ve oluşan peroksi radikali başka bir lipid molekülünden veya komsu yağ asidi yan zincirinden hidrojen atomu koparabilecek özelliktedir. Böylece lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu devam etmektedir. Oluşan peroksi radikali başka bir yağ asidinden hidrojen alarak yeni bir lipid radikali ve hidrokperoksitleri oluşturmaktadır. Oluşan hidroperoksitlerin sayısı doymamış yağ asidindeki çift bağ sayısına (n) bağlıdır ve $2n-2$ 'ye eşittir¹³⁶. Türeme zincirinin uzunluğu membranın lipid: protein oranına, yağ asidi içeriğine, oksijen konsantrasyonuna ve zincir kırıcı antioksidanların membrandaki varlığına bağlıdır¹³⁵.

Sekil 3: Hidroksil radikali ile linolenik asidin (18:3[n:3]) peroksidasyonu



Lipid peroksitleri kararsız yapılardır ve ortam şartlarına bağılı olarak ikincil ve üçüncül reaksiyonlara girmektedirler. Bu basamak sonlanma basamağı olarak adlandırılmaktadır. Oluşan dekompozisyon reaksiyonları da 3'e ayrılmaktadır.

- Zincir ayrılma ürünleri: n-alkanaller; 2-alkanaller, 2,4 alkadienaller, alkatrienaller, hidroksialdehitler, 4-hidroksialkenaller, malondialdehit, alkoller, ketonlar, furanlar, laktonlar, alkanlar, alkenler.
- Monohidroperoksit veya devamında oluşan ürünlerin yeniden düzenlemesi ile oluşan ürünler: Monosiklik peroksitleri hidroksieperoksitler, dihidroperoksitler, bisiklikendoperoksitler ve monohidroksi, dihidroksi, trihidroksi, ketohidroksi ve epoksihidroksi bileşikler.
- Peroksidize lipid molekülleri arasındaki eter-, peroksi-, ve C-C çapraz bağlanmalara neden olan di- ve polimerizasyon reaksiyonlarından oluşan yüksek molekül ağırlıklı oksidasyon ürünleri.

II.2.3.2. Lipid Peroksidasyonunun Kanserdeki Rolü

Tümörler, tutulan organın fizyolojik gereksinimlerine bağılı olmaksızın, büyümesi normal dokudan daha hızlı ve bu dokuyla uyumsuz olan ve değişimi başlatan uyarı ortadan kalktıktan sonra bile büyümesi devam eden anormal doku kitlesidir. Normal dokuların malign hale dönüşümü oldukça kompleks ve çok basamaklı süreçleri içermektedir. İlk basa-

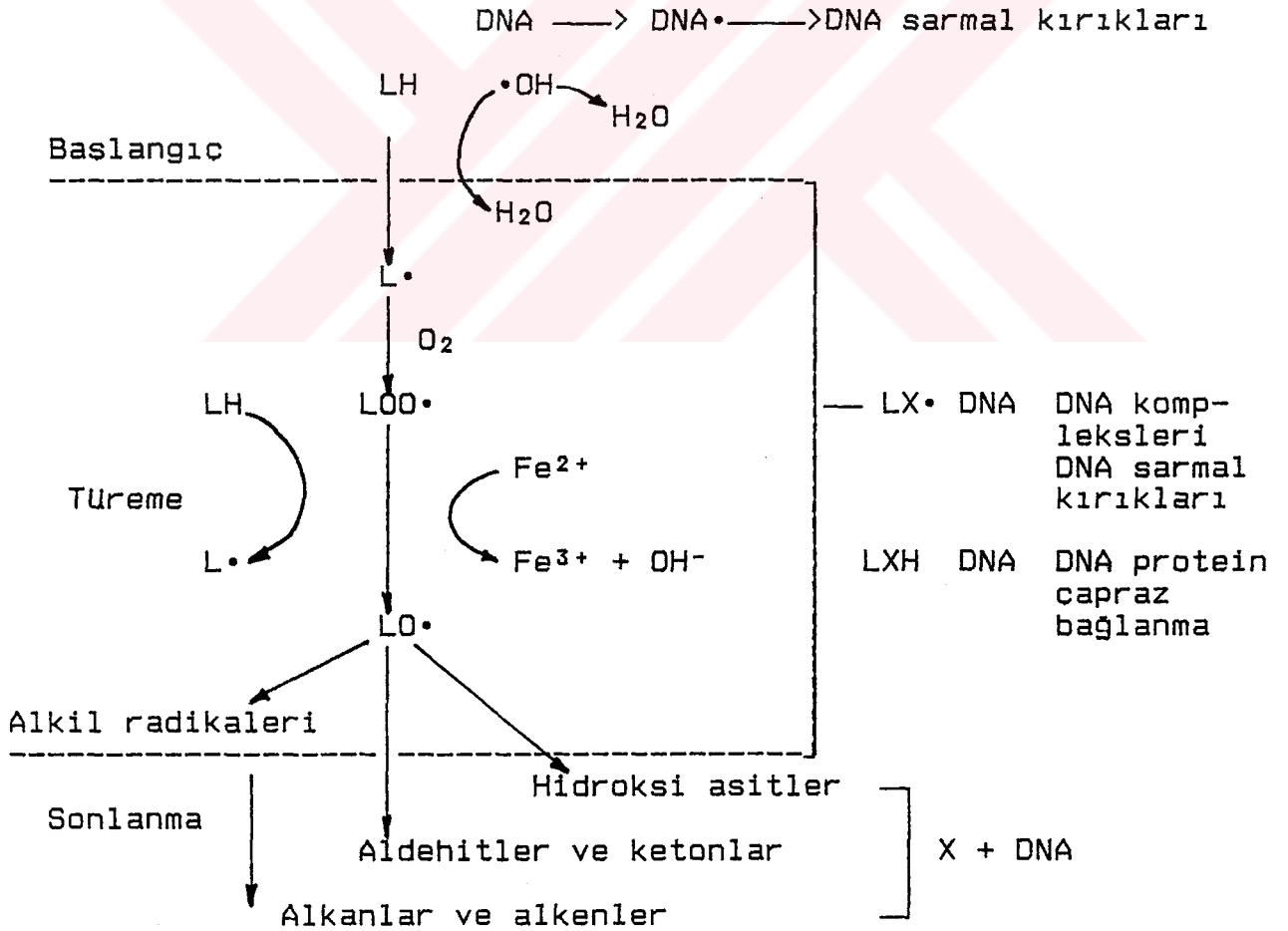
mak, karsinojenlerin DNA ile reaksiyonu ve bu reaksiyon sonucu tek bir somatik hücrenin letal olmayan katılsal mutasyonundan oluşmaktadır. İlerleme aşamasında hücre farklılaşmasını ve büyümesini regüle eden genlerdeki mutasyon sonucu bu hücreler tümör ilerleticilerine maruz kaldıklarında normal hücrelerinin aksine büyüme yönünden uyarılacaklardır. Tümör ilerleticilerin oluşturduğu premalignant lezyon son aşamada malignant hale dönüşmektedir^{14,15,126}.

Oksidatif stres çok yönlü hücrenel etkiler oluşturabilir ve karsinogenezisin tüm safhalarında yer alabilir. Gen DNA yapısında baz değişikliği sonucu tümör supresör genleri inaktive edilebilir veya benzer şekilde hücrenel genler tek baz çiftindeki değişiklikle onkogenlere dönüşebilirler ve guanin-sitozin baz çifti mutasyon için yaygın hedeftir. Oksidanların karsinogenezisi başlatma kapasiteleri, bu genlerin DNA'sındaki baz değişikliklerini indükleyebilmelerinden kaynaklanmaktadır. Dominant baz değişikliği guanin-sitozin—>adenin-timin geçiş mutasyonudur^{14,137,138}.

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan lipid radikali lipid peroksi radikali ve alkoksi radikalleri reaktivitedlerinden ve kısa ömürlü olmalarından dolayı çoğunlukla membran yapısıyla reaksiyona girmektedirler. Burada stabil son ürünlerin oluşumuna kadar lipid peroksidasyonunun türeme reaksiyonlarına katılmaktadırlar. Membranın yanısıra DNA'da primer hedef olarak görülmektedir ve nükleer membran bağlanma bölgeleri lipid serbest radikal-

leri ile DNA arasındaki direkt reaksiyonun olduğu bölge olarak görülmektedir.

Lipid peroksidasyonunun türeme basamağında oluşan radikaller DNA ile reaksiyona girebileceği gibi sonlanma basamağında oluşan radikal olmayan ürünlerinde DNA ile reaksiyona girebileceği ve de bu reaksiyonlarla oluşan nükleobazlardaki değişiklikler ve DNA'daki yapısal bozukluklar eğer endojen mekanizmalar ile yeterince onarılmazsa DNA'nın "priming" aktivitesinde yetersizliğe ve hücrelerin aşırı bölünmesine neden olabileceği düşünülmektedir (Şekil 4)¹³¹.



Şekil 4: DNA ve lipid peroksidasyon ürünlerinin etkileşimi

Lipid peroksidasyonunun oluşturabileceği genotoksisitenin temelindeki mekanizmaları aydınlatmadaki en büyük problem; lipid peroksidasyonunun başlaması için gerekli serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarı ile lipid peroksidasyon ara ve son ürünlerin oluşturduğu DNA hasarı arasındaki ayrımın yapılamamasıdır.

Lipid hidroperoksitlerinin ve sekonder oksidasyon ürünlerinin DNA ile etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada okside metil linoleat ve linolenat monohidroksitlerinin en yüksek floresan oluşturan yapılar olduğu ve linolenat hidroperoksi epoksidlerinin ve linoleat ve linolenat hidroperoksitlerinin DNA ile floresan oluşturan en aktif sekonder ürünler olduğu gözlenmiştir¹³⁹.

Peroksidler ve hidroperoksitler gibi serbest radikal oluşturan bileşiklerin in vivo tümör ilerleticileri olabilecekleri ve tümörün ilerlemesi ile ilgili hücrel değişiklikleri etkileyebilecekleri düşünülmektedir. Peroksil radikallerinin stabilitesi oluştukları bölgeden uzak hücrel alanlara diffüze olabileceklerini göstermektedir. Stabilitesinden dolayı peroksil radikalleri, DNA ve diğer makromoleküller ile reaksiyonlarında hidroksil radikalinden çok daha selektif olacağı ve alternatif bir olasılık olarak peroksil radikallerinin, kendisini diğer hücrel bileşenlerle reaksiyona giren türevlere dönüştüren, diğer hücrel komponentler ile reaksiyona girebileceği düşünülmektedir¹⁴⁰.

Malondialdehit (MDA), in vivo hem enzimatik lipid peroksidasyon ürünü olarak hem de prostaglandin metabolizmasında siklooksijenaz reaksiyonunun ürünü olarak meydana gelmektedir^{107,126}. Total MDA atılımı in vivo lipid peroksidasyonunu stimüle eden şartlarda, örneğin vitamin E yetersizliğinde, Fe veya CCl₄'e maruziyette ve dokuların PUFA yönünden zengin olduğu durumlarda artmaktadır. N-asetil-ε-(2-propenal)lizin sıçanlar ve insan idrarındaki majör üriner metabolit olarak belirlenmiştir. Sıçanlara oral olarak radyoaktif (¹⁴C) MDA verildiğinde %60-70'inin ¹⁴CO₂ olarak atıldığı gözlenmiştir¹⁴¹.

Peroksidasyon sonucu oluşan malondialdehit çapraz bağlanmaya ve membran komponentlerinin polimerizasyonuna neden olabilir. Bunun sonucunda, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrin-sik membran özellikleri değişmektedir. Malondialdehit, aminoasit ve proteinler ile reaksiyona girerek karakteristik floresans oluşturan aminoiminopropen yapılarını (R-N-C-C=C-N-R) oluşturmaktadır. Malondialdehit diffüze olabildiği için DNA'nın nitrojenli bazlarıyla reaksiyona girebilir. Bu etkiler de MDA'nın mutajenik, kültüre hücrelerde genotoksik ve karsinojenik oluşunu açıklayabilir^{117,136}.

Reiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DNA'nın malondialdehit ile reaksiyonu sonucu, adenin ve guaninin malondialdehit ile reaksiyonundan elde edilen maksimum absorpsiyon pikilerinin aynı olduğu gözlenmiştir. Özellikle

floresan Ürünlerin oluşumu ile templat aktivite kaybı arasındaki korelasyon malondialdehitin DNA yapısını değiştirdiği fikrini desteklemektedir¹⁴².

II.2.3.3. Lipid Peroksidasyonunun Ölçümü

İnsan hastalıkları patogenezinde serbest radikal-lerin rolüne ilginin artması serbert radikalleri ve serbest radikal reaksiyonlarını in vivo ve en önemlisi klinik şartlarda ölçen tekniklere ihtiyacın artmasına yol açmıştır.

Bilindiği gibi serbest radikaller çok reaktif ve çok kısa ömürlüdürler. Bunun sonucu olarak da serbest radikaller, direkt ölçüm için uygun değildirler. Serbest radikal aktivitesi, genellikle radikallerin lipidler, proteinler ve DNA ile reaksiyonundan oluşan farklı son ürünlerin ölçümü gibi indirekt metodlar ile değerlendirilmektedir.

Lipid peroksidasyonunu ölçmek amacıyla çeşitli analitik teknikler geliştirilmiştir. Ancak bu tekniklerin hepsi in vivo şartlarda uygulanabilir özellikle değildir¹⁴³.

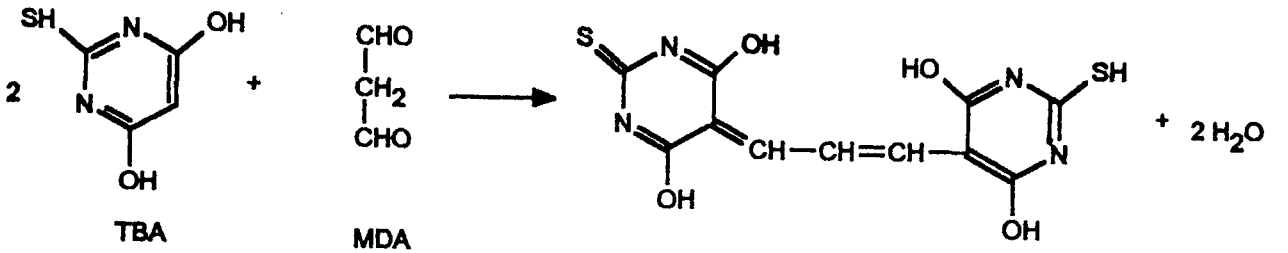
I- Tiyobarbitürik Asit (TBA) Testi:

Tiyobarbitürik asit testi, biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunun ve serbest radikal aktivitesinin indikatörü olarak kullanılan metodların en eski, en popüler ve en kolay olanıdır. Kullanılan yöntem göre çeşitli değişiklikler olsa da temel olarak, örnek asidik şartlarda TBA ile ısıtılmaktadır ve oluşan pembe renkli kromojenin 532

nm'de absorbanası veya kompleks butanol gibi bir organik solvante ekstrakte edildikten sonra 553 nm'de floresansı ölçülmektedir^{135.143.144.}

Yakın zamana kadar biyolojik materyallere TBA reaksiyonu uygulandığında direkt olarak MDA'nın ölçüldüğü düşünülmekteydi. Ancak günümüzde ucucu olmayan lipid peroksidik prekürsörler MDA salmak üzere sıcaklık ve asidik reaksiyon şartlarında parçalandığı ve bu prekürsörlerin monosiklik peroksidler veya bisiklik endoperoksidler olduğu belirtilmektedir^{16.145.}

TBA testi malondialdehit ile kalibre edildiği için sonuçlar genellikle oluşan MDA miktarı üzerinden ifade edilmektedir. Malondialdehit 2 molekül tiyobarbitürik asitle pembe renkli kompleks oluşturmaktadır (Şekil 5). Kompleksin floresans yoğunluğu, kompleksin konsantrasyonuyla paralel olarak oluşmaktadır^{115.146.}



Şekil 5: Tiyobarbitürik asitin malondialdehit ile reaksiyon

Birçok biyolojik bileşik TBA ile reaksiyona girmektedir ve fluorometrik metodun spektrofotometrik yöntemle

Ustünlüğü bu gibi maddelerin bu metodla elimine edilmesidir. Bu maddelerden sialik asit, trikloroasetik asitli ortamda olanın aksine asetik asitli ortamda TBA ile reaksiyona girememektedir. Lipidler fosfotungustik asit-sülfürik asit sistemi ile çöktürülerek ayrılır. Böylece TBA ile reaksiyona girerek lipid peroksidler ile aynı ürünü veren suda çözünen bileşikler ortamdaki uzaklaştırılmış olur.

Bilirubin de TBA ile reaksiyona girmektedir. Ancak lipid peroksidlerinin reaksiyon ürününün 553 nm'de floresans şiddeti, bilirubinin TBA ile oluşturduğu ürünün floresansı farklı olduğu için etkilenmeyecektir^{115,146,147}.

Herhangi bir tayinde oluşan pembe rengin kaynağını aydınlatmak amacıyla ilave analizler yapılmaktadır. Reaksiyon karışımındaki MDA-TBA kompleksinin gerçek miktarı HPLC ile tayin edilebilir. Ayrıca serbest MDA'nın direkt belirlenmesi de yine HPLC ile yapılabilmektedir^{147,148}.

II- Dien Konjugasyonu:

Lipid hidroperoksitleri 230-235 nm arasında karakteristik UV absorpsiyonu gösteren konjuge dien yapılarına sahiptirler. Bu absorpsiyonun ölçümü, saf lipid sistemlerinde ve deney hayvanlarında hazırlanan doku preparatlarında lipid peroksidasyonunun belirlenmesinde çok kullanılmaktadır. İnsan plazmasındaki konjuge dienlerin çoğunluğu (%90) lino-leik asitin oksijen içermeyen izomeridir. Bu ürün oksidatif strese maruz kalmış hayvanların plazmasında bulunmamıştır. Oluşan ürün diyetle orijinli olabilir dolayısıyla insan vücut

sıvılarında konjuge dien metodunun uygulanması, lipid peroksidasyonunu ölçmemektedir ve insan çalışmalarında uygun görülmemektedir^{135,143,144}.

III- Peroksitlerin Ölçümü:

Lipid hidroperoksitleri, lipid peroksidasyonunun majör başlangıç ürünleridirler ve plazmada çeşitli teknikler ile ölçülebilirler.

III. 1) İyot Salınımı:

Lipid peroksitleri iyodür (I⁻) iyonlarını iyot (I₂)'a oksitleyebilmektedir, bu sodyum tiyosülfat titrasyonu ile ölçülebilir.



Bu metot biyolojik sistemlerde nadiren kullanılır. Çünkü hidrojen peroksit gibi diğer bazı oksitleyici ajanlar da iyodürü iyota dönüştürebilir^{126,135}.

2) Peroksitlerin Hem Yıkımı:

İzole hem ve proteinlerin hem kısmı reaktif ara ürünlerin oluşumu ile lipid peroksitlerini parçalayabilir. Bu reaksiyon peroksidlerin miktarının belirlenmesinde birçok tekniğe temel oluşturmıştır. Oluşan radikaller izoluminal ile ışık oluşturmak üzere reaksiyona girebilir. Metodun hassasiyeti oldukça yüksektir^{126,135}.

3) Glutatyon Peroksidaz:

Glutatyon peroksidaz H_2O_2 ve yağ asidi hidroperoksitleri ile reaksiyona girmekte, simültane olarak GSH'ı GSSG'ye çevirmektedir. Aşırı glutatyon peroksidaz, GSH ve glutatyon redüktaz varlığında, NADPH tüketim oranı sistemin peroksit içeriğiyle ilişkili olabilmektedir. Hassasiyet 3 nmol peroksid/L'dir.

4) Siklooksijenaz:

Siklooksijenaz prostanooid sentezindeki ilk basamağı katalizlemektedir ve enzimin arasonik asit ile reaksiyonunun oranı, lipid peroksitlerin submikromolar düzeylerde bulundurulması ile artırılabilir. Enzim aktivitesi O_2 alımıyla ölçülebilir ve metot pikomol düzeyinde peroksidi tespit edebilir. Bu metod mevcut spesifik peroksidleri belirlemek için kullanılamaz^{126.135}.

IV- Hidrokarbon Gazların Ölçümü:

Bu teknik, lipid peroksidasyonu esnasında etan ve pentan gibi hidrokarbon gazlarının oluşumuna dayanmaktadır. Bu gazlar, gaz-likid kromatografisi tekniği ile kolayca ölçülebilirler. Oluşan bu gazlar peroksidasyonun minör ürünleridir ve oluşumları peroksitleri dekompoze edecek metal iyonlarının varlığına bağlıdır. Bundan dolayı gaz üretimindeki artma peroksidasyondaki artmadan ziyade bu metal iyonlarındaki artmayı yansıtmaktadır. Ayrıca hidrokarbon oluşumunun oksijen konsantrasyonundan etkilendiği bildi-

rilmıştır. Bu yöntemdeki belirgin problem, lipid peroksidasyon ürünlerinin kaynaklandığı dokunun direkt olarak belirlenememesidir. In vivo intestinal bakterilerin önemli miktarlarda uçucu hidrokarbon oluşturabileceğinin gösterilmesine karşın son zamanlardaki deliller ekspire edilen havadaki etan ve pentanın majör kaynağının PUFA'nın peroksidasyonu olduğu yönündedir^{149,150}.

V- Lipid Peroksidasyonunun Floresan Ürünlerinin Ölçümü:

Malondialdehit gibi aldehitler, $R-N=C-C=C-N=R$ ana yapısında aminoiminopropen schiff bazı olarak adlandırılan floresan moleküller oluşturmak üzere proteinlerdeki amino grupları ile ve amino asitler ile çapraz bağlanabilmektedir. Floresan özelliğe sahip ürünler MDA'nın polimerizasyonu ile de oluşabilmektedir. Bu bileşiklerin oluşum mekanizmalarının oldukça kompleks olmasına karşın, peroksidasyonun belirlenmesi açısından oluşan floresanın ölçülmesi çok hassas bir metoddur.

VI- MDA Dışındaki Aldehitlerin Ölçümü:

Lipid peroksidasyonu süresince farklı birçok aldehit oluşmaktadır. Bu aldehitler biyolojik aktiviteleri ve neden oldukları hasar bakımından birbirlerinden oldukça farklıdırlar. 4-hidroksinonenal (HNE) gibi hidroksi alkenaller sitotoksiste yönünden lipid peroksidasyon prosesinde oluşan en önemli son ürünlerdir. HNE biyolojik olarak aktif ve önemli bileşik olduğundan GC-kütle spektrometri yöntemi ile veya HPLC ile ölçülebilirler. Ancak bunlar oldukça pahalı yöntemlerdir.

VII- Işık Emisyonu:

Doku fraksiyonlarının lipid peroksidasyonu, ışık emisyonu ile ilişkilidir ve bu kemilüminesans ile diğer lipid peroksidasyon ölçütleri arasında makul bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Hem uyarılmış karboniller hem de singlet oksijen "ground state" hale geçerken ışık yaymaktadırlar. Düşük düzeyde kemilüminesansın ölçümü, organların tümündeki reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ölçmek için kullanılabilir bir metod olmakla birlikte, yayılan ışık birçok kaynaktan ortaya çıkıyor olabilir^{126.135}.

VIII- Yağ Asitlerinin Kaybı:

Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asidi yan zincirlerinin aşırı yıkımıyla sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı her bir yağ asidinin kaybını ölçerek lipid peroksidasyonunun genel oranını ölçmek mümkündür. Salınan yağ asitleri HPLC ile veya kimyasal olarak uçucu ürünlere dönüştürülerek gaz-likit kromatografisi ile ayrılabilirler¹³⁵.

IX- Oksijen Tutulması:

Peroksidasyona, peroksi radikallerinin oluşumunda ve ayrıca bunu takip eden yıkım reaksiyonlarında oksijen tutulması eşlik ettiği için, oksijen elektrodu ile oksijen tutulması oranının ölçümü peroksidasyonun ilerlemesinin genel bir göstergesi olarak yararlıdır^{126.135.144}.

III. MATERYAL VE YÖNTEM

III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP)	% 97 (Sigma)
2-Tiyobarbitürik Asit (TBA)	(Merck)
Sülfürik Asit	% 95-98 (Merck)
Glasiyel Asetik Asit	% 100 (Merck)
Fosfotungustik Asit-hidrat	(Merck)
1-Butanol	(Merck)

III.2. KULLANILAN ARAC VE GEREÇLER

Spektrofluorometre	(Jasco FP-550)
Hassas terazi	(Bosch S 2000)
Magnetik karıştırıcı	(NUve)
Etüv	(Heraus)
Santrifüj	(Hettich Eba III)
Otomatik mikropipet	(-50 µl) (Transferpette)
Pipet	200 µl, 1 ml, 2 ml, 5 ml
Balonjoje	100 cc
Dereceli mezür	100 cc
Santrifüj tüpü (kapaklı)	10 cc
Su banyosu	(Kotterman)

III.3. KULLANILAN CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ

Kullanılan cam malzemeler deterjanlı su ile yıkanıp normal su ile çalkalandıktan sonra distile sudan geçirilerek etüvde kurutulmuştur.

III.4. KULLANILAN HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AIT ÖZELLİKLER

III.4.1. Hasta Grubu

Hasta grubuna ait kan örnekleri Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde primer akciğer kanseri teşhisi konulmuş 40 erkek ve 2 kadın hastadan temin edilmiştir. Hastalardan bir tanesi kemoterapi almakta olup diğer hastalara herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmamıştır. Her hasta birey için ayrı anket formu düzenlenmiştir. Hastalardan temin edilen kan örneklerinden elde edilen serumlar ağızları parafilm ile kapatılarak -20°C'de ölçüm zamanına kadar saklanmıştır.

III.4.2. Kontrol Grubu

Sağlıklı 52 erkek ve 4 kadından oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubuna ait anket sonuçlarına dayanan özellikler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

		Hasta	Kontrol
SAYI		42	56
YAŞ		57.8 ± 9.34	60.5 ± 8.36
CINSİYET	Erkek	40	52
	Kadın	2	4
KALITSAL KANSER HİKAYESİ	1.Derece	4	-
	Diğer akrabalar	2	-
	Yok	36	-
SIGARA İÇME ALIŞKANLIĞI	Sigara içmeyen	6	14
	Sigarayı bırakan	27	27
	Sigara içen	9	15
DİYET	Yeşil sebze, Meyve	15	38
	Etlı yiyecekler	3	5
	Hamurlu gıdalar	18	8
	Süt ve süt ürünler	2	5
YAĞ	Sıvı yağ	15	16
	Margarin	9	4
	Tereyağ	18	36
ALKOL ALIŞKANLIĞI	Kullanan	12	6
	Kullanmayan	30	50
TEDAVİ	Kemoterapi	1	-
	Radyoterapi	-	-
	olmayan	41	-
QUATELET İNDEKSİ (kg/m ²)		22.26±3.90	26.42±4.65
METASTAZ VARLIĞI	Var	10	-
	Yok	32	-

III.5. KULLANILAN YÖNTEMLER

III.5.1. Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini Yöntemi

Serum malondialdehit (MDA) miktarını tayin etmek için Kunino Yagi yöntemi kullanılmıştır(151).

Yöntemin Prensipleri: TBA reaktifi ile reaksiyona girdiğinde, lipid peroksidleri ile aynı ürünü veren suda çözünen bileşikler elimine etmek amacıyla lipidler proteinler ile birlikte sülfürik asit fosfotungstik asit sistemi kullanılarak çöktürülür. TBA belirteci ilave edilerek 95°C'de su banyosunda bekletilip soğutulduktan sonra 1-butanol ilave edilerek, oluşan pembe renkli kompleksin butanol fazına geçmesi sağlanır. Ayrılan butanol fazının 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda fluorensans şiddeti okunur. Formül ile MDA olarak ifade edilen lipid peroksid düzeyleri hesaplanır.

III.5.1.1. Standart Grafiğinin Çizilmesi

MDA stok standardı: %97'lik 1,1,3,3-tetraeoksipropan (TEP) kullanılmıştır. Çalışma süresince 4°C'de muhafaza edilmiştir.

Stok Standart Çözeltisinin Hazırlanışı:

%97'lik TEP çözeltisinden 1 ml alınarak kalibre edilmiş 1 L'lik balon jofede distile su ile 1000 mL'ye seyreltilir. Bu ana stok standart çözeltisinden 1 mL alınarak tekrar 1 L'lik balon jofede distile su ile 1000 mL'ye seyreltilir. Elde edilen çözeltinin konsantrasyonu 0.97×10^3 ng/mL'dir.

Elde edilen bu cözeltiden Tablo 2'de gösterilen miktarlarda alınarak distile su ile 100 mL'ye tamamlanır ve yedi farklı konsantrasyonlarda stok standart çalışma cözeltileri hazırlanır.

Tablo 2: Stok Çalışma Standartının Hazırlanış Tablosu

Stok Standart MDA Cözeltisi (mL)	Distile Su (mL)	MDA Konsantrasyonu (mL)
5.678	94.322	0.250
8.517	91.483	0.375
11.356	88.644	0.500
14.195	85.805	0.625
17.034	82.966	0.750
19.872	80.128	0.875
22.711	77.289	1.000

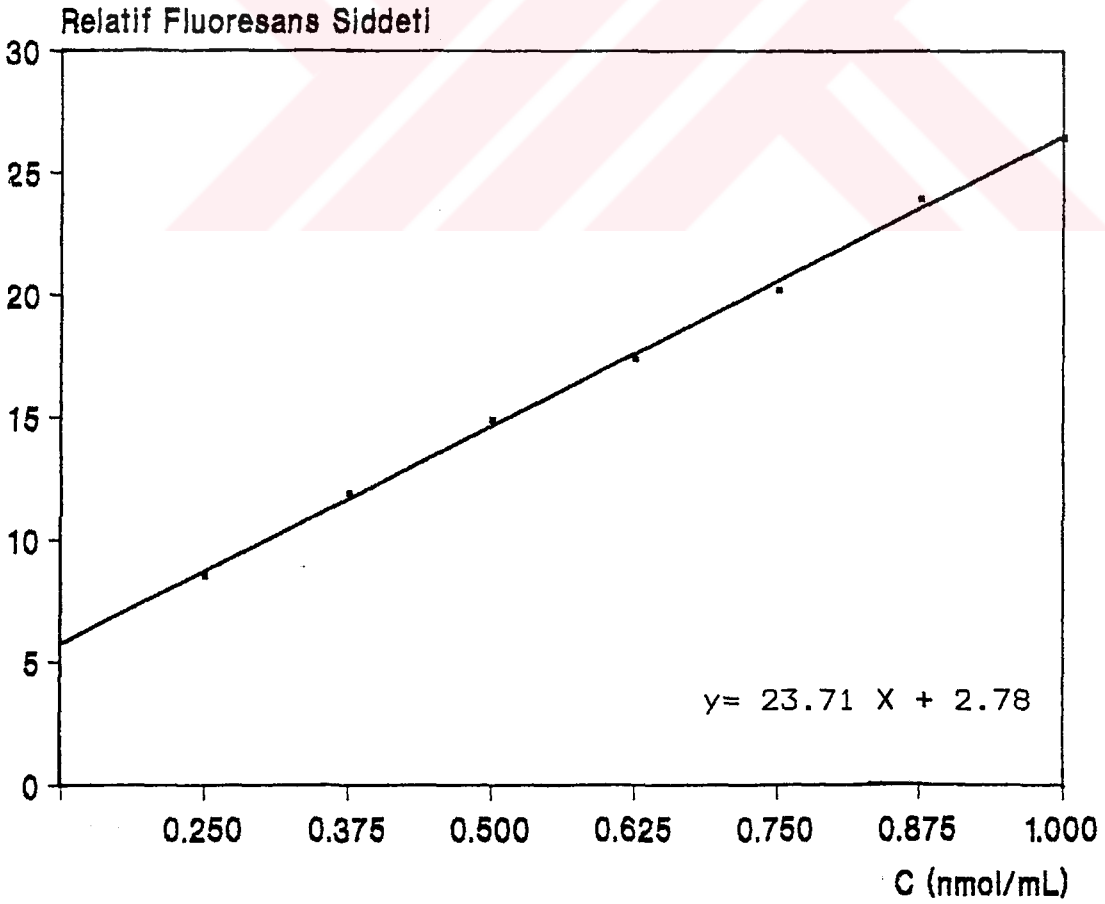
TBA Beliteci: Esit hacimde %0.67'lik TBA'ın sudaki cözeltisi ile glasiyel asetik asit karışımından oluşur. Reaksiyon başlatılmadan hemen önce hazırlanmalıdır.

Hazırlanmış olan çalışma stok standart cözeltilelerinden 1'er ml alınıp Uzerlerine 4 ml distile su ilave edilir. 1'er ml TBA belirtice ilave edildikten sonra 95°C'de 1 saat süre ile bekletilir. Su banyosundan çıkarılarak musluk suyunda soğutulur. Uzerlerine 5 ml 1-butanol ilave edilip iyice çalkalandıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. Butanol tabakası ayrılarak 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyon dalga boylarında fluoresans şiddetleri okunur.

Elde edilen sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Bu değerlerden kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 1).

Tablo 3: Çalışma standart çözeltileri fluoresans şiddetleri

Standart Konsantrasyonları (nmol/mL)	Fluoresans Şiddeti
0.250	8.5
0.375	11.9
0.500	14.9
0.625	17.4
0.750	20.2
0.875	23.9
1.000	26.40



Şekil 1: Kalibrasyon Grafiği

III.5.1.2. Serum MDA Miktarının Tayini

20 µL serum üzerine 4 ml N/12 sülfürik asit çözeltisi ve 0.5 mL %10'luk fosfotungustik asit ilave edilir ve karışım iyice karıştırılır. Oda sıcaklığında 5 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. Süpernatant ayrıldıktan sonra sedimente 2 ml N/12 sülfürik asit ve 0.3 mL %10'luk fosfotungustik asit ilave edilir. Karıştırıldıktan sonra 3000 rpm'de tekrar 10 dakika santrifüj edilir. Süpernatant atıldıktan sonra sediment üzerine 4 ml distile su ve 1 ml TBA belirteci ilave edilip 95°C'lik su banyosunda 1 saat bekletilir. Süre sonunda soğutulduktan sonra, üzerine 5 ml 1-butanol ilave edilir, karıştırılır ve 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilir. Butanol tabakası alınıp 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda kör olarak 1-butanol kullanılarak fluoresans şiddeti okunur.

Ölçülen değerler aşağıdaki formül kullanılarak serum lipid peroksit düzeyi olarak ifade edilir.

$$\text{Serum Lp} = 0.5 \frac{f}{F} \times \frac{1.0}{0.02} = \frac{f}{F} \times 25 \text{ (nmol/mL serum)}$$

Lp : Malondialdehit olarak ifade edilen lipid peroksit düzeyi

f : Serum için okunan fluoresans şiddeti

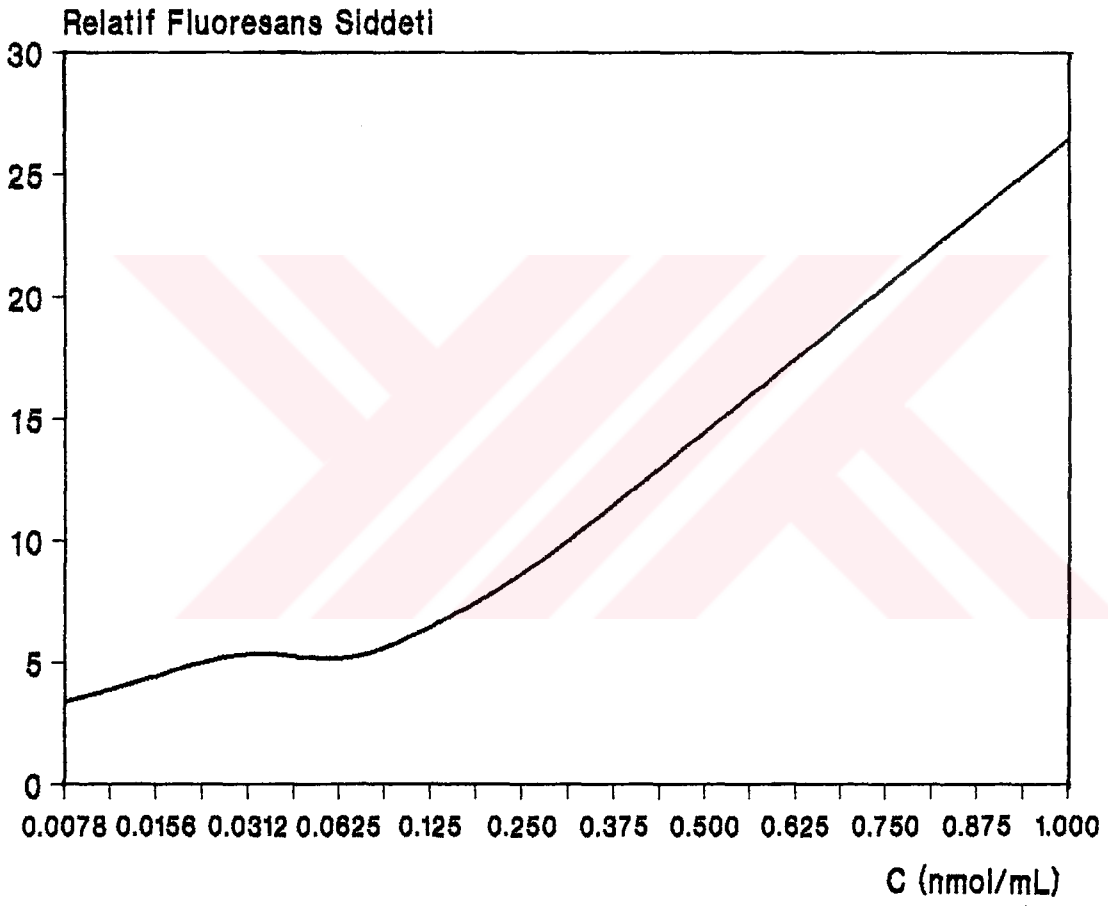
F : 0.5 nmol TEP'in TBA ile reaksiyonu sonucu ölçülen fluoresans şiddeti

III.5.1.3. Saptanabilen MDA Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Kalibrasyon grafiği oluştururken seçilen en düsük çalışma standart czeltisinin konsantrasyonunun, doğrusallığını belirlemek amacı ile yapıldı. Tablo 4'deki konsantrasyonlarda standartlar hazırlanarak fluoeresans değerleri ölçüldü. Bu grafikten alınabilecek minimum konsantrasyonun 0.0625 olduğu görülmüştür (Sekil 2).

Tablo 4: Minimum Saptanabilirlik İçin Kullanılan Standart Konsantrasyonları ve lclen Fluoresans Sıddetleri

Standart No	Konsantrasyon (nmol/mL)	Fluoresans Sıddeti
1	0.0078	3.4
2	0.0156	4.4
3	0.0313	5.9
4	0.0625	4.7
5	0.125	6.4
6	0.250	8.5
7	0.375	11.9
8	0.500	14.9
9	0.625	17.4
10	0.750	20.2
11	0.875	23.9
12	1.000	26.4



Sekil 2: Saptanabilirlik için olusturulan kalibrasyon grafiği

III.5.1.4. Serum MDA Tayin Yönteminin Uygulanabilirliği

Kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini belirlemek amacı ile birbirini izleyen üç günde farklı üç serum çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5: Ölçülen Serum MDA Düzeylerinin Kullanılan Yönteme göre Tekrarlanabilirliği

	SERUM A	SERUM B	SERUM C
1. GÜN	5.86	4.65	6.03
	5.34	4.31	5.86
2. GÜN	5.68	3.57	7.58
	6.37	3.40	7.82
3. GÜN	5.78	4.93	7.41
	5.95	4.08	6.29
ORTALAMA	5.83	4.16	6.79
STANDART SAPMA (SS)	0.34	0.59	0.83
VARYASYON KATSAYISI (VK)	0.05	0.14	0.12

III.5.1.5. Yöntemin Doğruluğu ve Verim Hesabı

Kullanılan yöntem ile ölçülen serum MDA düzeylerinin doğruluğunu ve verimini belirlemek amacı ile üç farklı seruma hem standart 3 hem de standart 7 ilave edilerek okunan değerlerden serum MDA konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6'da verilmştir.

Tablo 6: Serumlara ve Standart ilave Edilen Serumlara Ait MDA Konsantrasyonları ve % Verim Değerleri

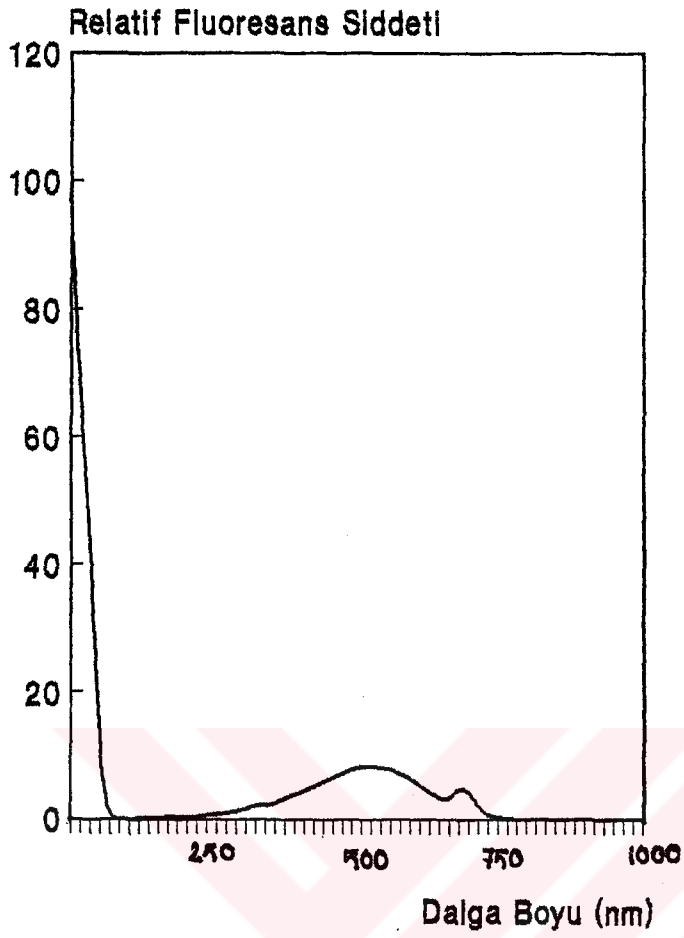
	Serum MDA konsantrasyonu (nmol/mL)	İlave Edilen MDA konsantrasyonu (nmol/mL)	Ölçülen MDA konsantrasyonu (nmol/mL)	Verim (%)
I. Analiz Günü	5.34	25.00	24.31	80.13
	5.34	39.13	40.34	90.71
	4.31	25.00	22.93	78.23
	4.31	39.13	38.62	88.90
	5.86	25.00	25.17	81.56
	5.86	39.13	39.48	87.75
II. Analiz Günü	6.46	25.00	26.87	85.41
	6.46	40.64	41.66	88.45
	3.40	25.00	23.97	84.40
	3.40	40.64	39.62	89.96
	7.48	25.00	26.02	80.11
	7.48	40.64	42.17	87.63

III.5.1.6. Serum MDA Tayin Yönteminde Kullanılan Eksitasyon Emisyon Dalga Boylarının Seçimindeki Doğruluğun Gösterilmesi

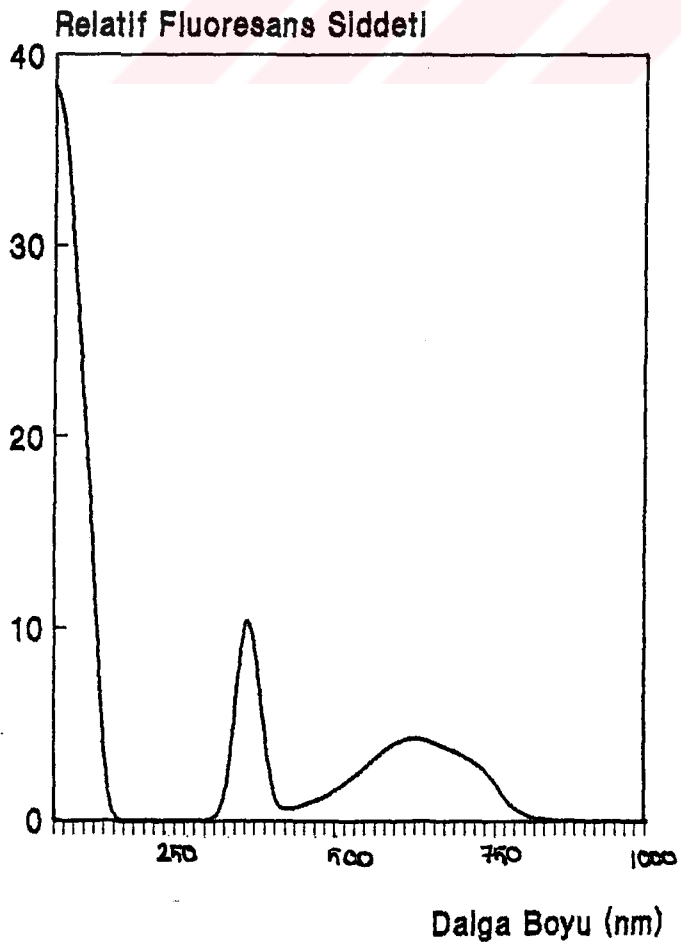
MDA tayininde oluşan floresans şiddeti, eksitasyon için 515 nm ve emisyon için 553 nm dalga boyları kullanılarak ölçüldü. Kullanılan bu dalga boylarında sırasıyla serum,

standart 3 ve standart 3 ilave edilmiş serum için önce emisyon sonra eksitasyon sabit tutulmak suretiyle değerler artırılarak relatif floresans şiddeti okundu. Aynı numune için emisyon sabit tutulup eksitasyon 515 nm'de okunduğunda ve eksitasyon sabit tutulup emisyon 553 nm'de okunduğunda elde edilen relatif fluoeresans şiddetleri birbirinin aynısı bulundu. Her bir numune için dalga boylarına göre relatif fluoeresans şiddetleri Sekil 3a, Sekil 3b, Sekil 4a, Sekil 4b, Sekil 5a, Sekil 5b'de gösterilmiştir.

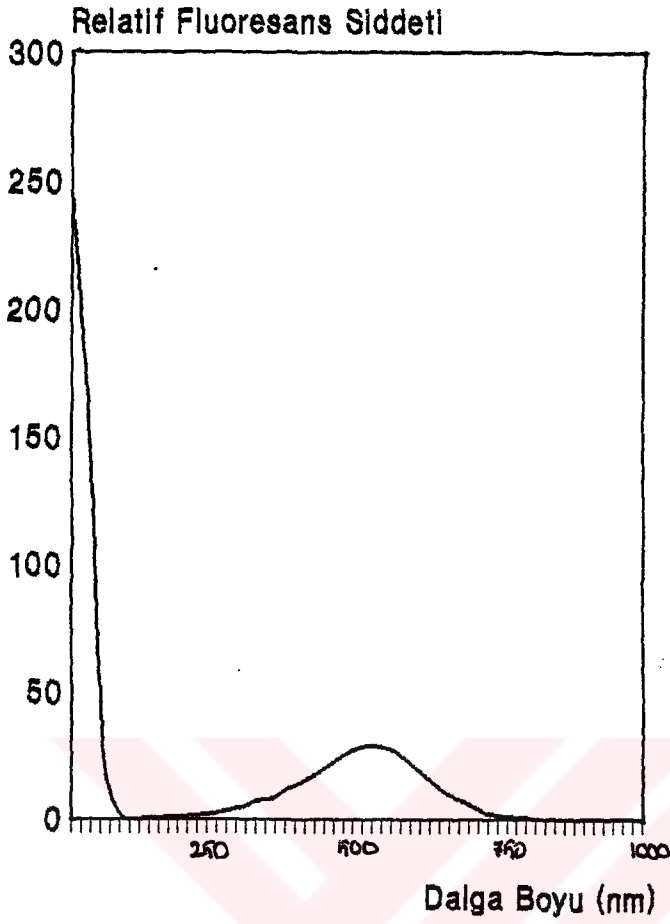




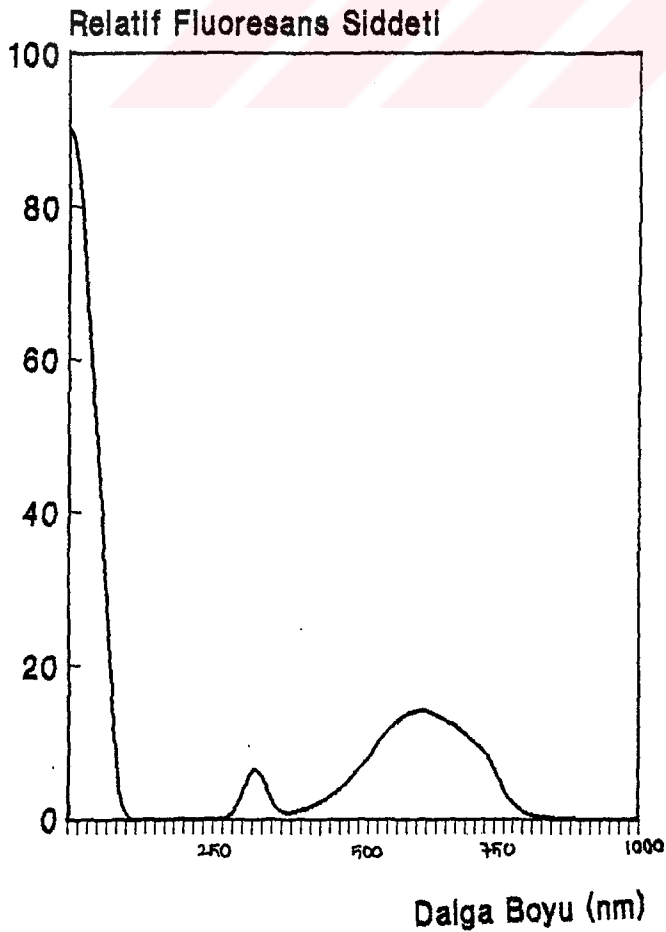
Sekil 3a. Serum için oluşturulan floresans spektrumu (eksitasyon: 515)



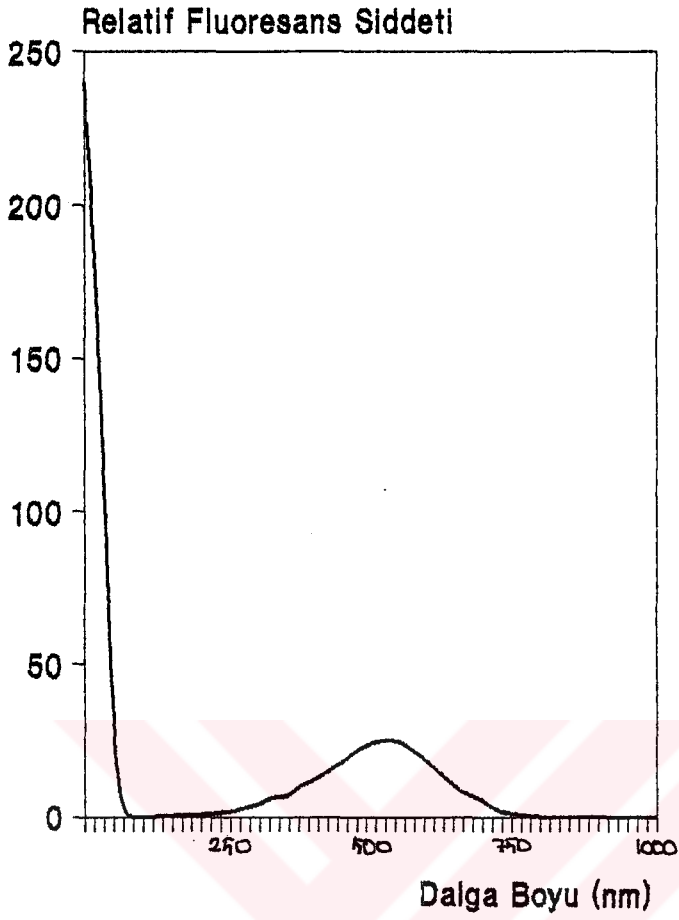
Sekil 3b. Serum için oluşturulan floresans spektrumu (emisyon: 553)



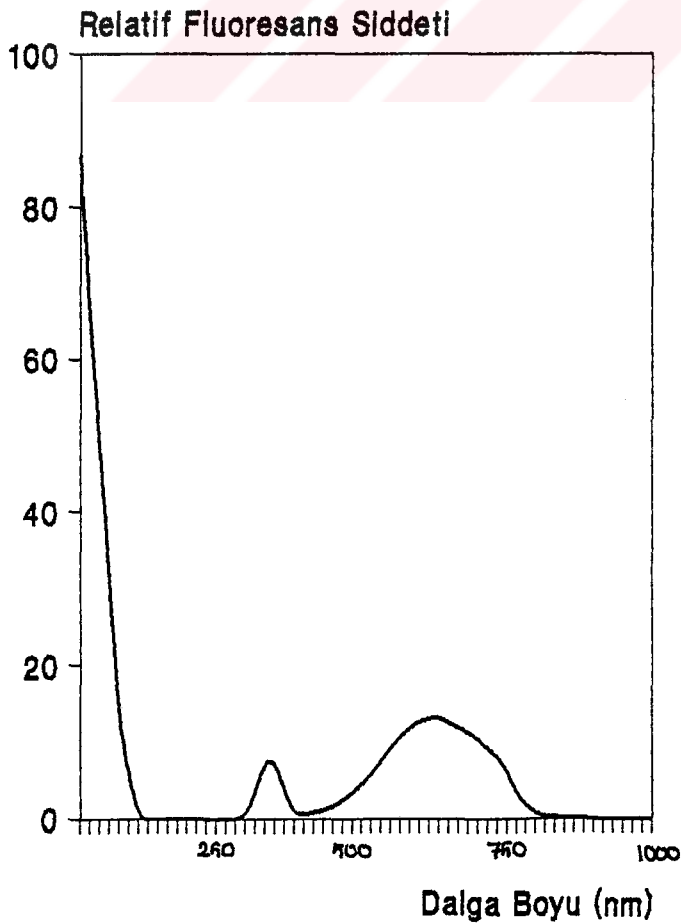
Sekil 5a. 0.5 nmol/mL MDA standart cözeltisi ilave edilmiş serum için oluşturulan floresans spektrumu (eksitasyon: 515)



Sekil 5b. 0.5 nmol/mL MDA standart cözeltisi ilave edilmiş serum için oluşturulan floresans spektrumu (emisyon: 553)



Sekil 4a. 0.5 nmol/mL
MDA standart çözeltisi
için oluşturulan spek-
trum (eksitasyon: 515)

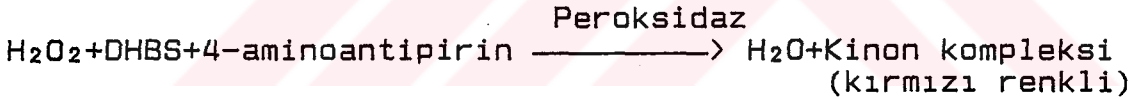
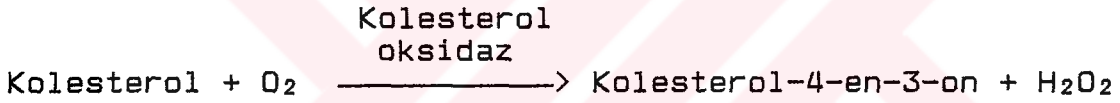
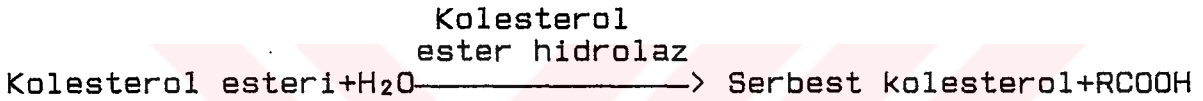


Sekil 4b. 0.5 nmol/mL
MDA standart çözeltisi
için oluşturulan spek-
trum (emisyon: 553)

III.5.2. Kolesterol Miktar Tayini

Total kolesterol tayini Trinder'in kolorimtrik yöntemine uygun şekilde hazırlanmış olan Sclavo Diagnostik kiti kullanılarak yapıldı (Katalog no: 81411).

Yöntemin Prensipleri: Serum örneklerinin, kolesterol ester hidrolaz, kolesterol oksidaz, peroksidaz, 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzen sülfonik asit (DHBS) ve 4-aminoantipirin içeren reaktifle muamele edilmesi esasına dayanır.



Enzimatik kolorimtrik bir analizdir.

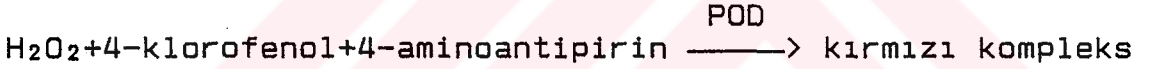
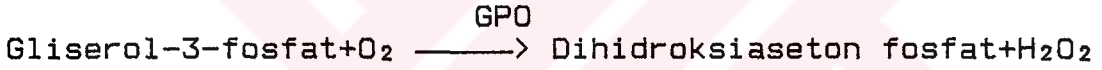
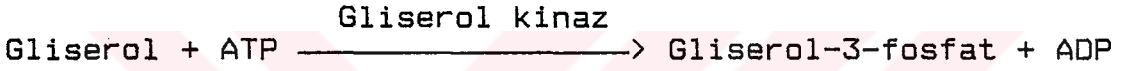
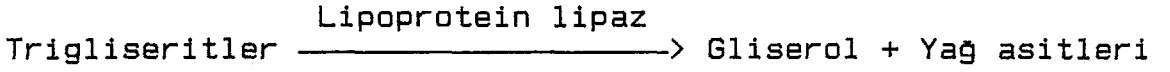
III.5.3. Trigliserit Miktar Tayini

Trigliserit tayini Trinder ve Jacobs'un gliserolfosfat oksidaz metoduna uygun şekilde hazırlanmış olan Sclavo Diagnostik kiti kullanılarak yapıldı (Katalog no: 81862).

Yöntemin Prensipleri: Serum örneğindeki trigliseritler mikrobiyal lipoprotein lipaz ile gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz edilir. Açığa çıkan gliserol, gliserol

kinazın katalizlediği reaksiyonla gliserol-3-fosfata fosforillenir. Gliserol-3-fosfat oksidaz (GPO) varlığında fosforillenmiş gliserol, hidrojenperoksit ve dihidroksiaseton fosfat oluşturmak üzere oksitlenir.

Son aşamada, hidroperoksit 4-klorofenol ve 4-aminoantipirin ile peroksidaz (POD) katalizörlüğünde kırmızı renkli bir kompleks oluşturur.



Trigliserit ve kolesterol ölçümleri Tecnicon-Tx Otoanalizör ile yapılmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmamızda akciğer kanseri teşhisi konulmuş 42 birey hasta grubu olarak ve 56 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin serum MDA, kolesterol, trigliserid düzeyleri belirlenmiştir.

Ayrıca sigara içme alışkanlığı, yaş, kalıtsal kanser hikayesi, metastaz varlığı, alkol kullanımı, diyet ve yağ alışkanlığı gibi faktörlerin serum MDA düzeylerine olan etkisi incelenmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Statgraph istatistik programında yapılmıştır. Değerlendirmede Student "t" testi, Mann-Whitney "U" testi ve regresyon analizi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 1).

Tablo 1: Akciğer kanserli hasta ve kontrol grubunun serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.
Hasta	42	5.71 \pm 1.69	3.44	9.10
Kontrol	56	3.18 \pm 1.06	1.67	5.79
		t = 9.05	p < 0.05	

Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede; hem akciğer kanserli hastalarda hem de kontrollerde yaş grupları arasında MDA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 2: Akciğer kanserli hastalarda yaş gruplarına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

Yaş	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
< 50	8	6.48 \pm 2.03	3.67	8.83	-1.09	>0.05
50 \leq x < 65	20	5.49 \pm 1.62	3.44	9.10		
< 50	8	6.48 \pm 2.03	3.67	8.83	-1.06	>0.05
\geq 65	14	5.58 \pm 1.60	3.44	7.78		
50 \leq x < 65	20	5.49 \pm 1.62	3.44	9.10	-0.02	>0.05
\geq 65	14	5.58 \pm 1.60	3.44	7.78		

Tablo 3: Kontrol grubunda yaş gruplarına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

Yaş	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
< 50	8	3.85 \pm 1.39	1.67	5.71	-1.48	>0.05
50 \leq x < 65	26	3.01 \pm 1.01	1.96	5.79		
< 50	8	3.85 \pm 1.39	1.67	5.71	-1.29	>0.05
\geq 65	22	3.14 \pm 0.92	1.89	5.46		
50 \leq x < 65	26	3.01 \pm 1.01	1.96	5.79	0.56	>0.05
\geq 65	22	3.14 \pm 0.92	1.89	5.46		

Yaş gruplarına göre akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunun serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 4).

Tablo 4: Yaş gruplarına göre akciğer kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
< 50	Hasta	8	6.48 \pm 2.03	3.67	8.83	-2.15	<0.05
	Kontrol	8	3.85 \pm 1.39	1.67	5.71		
50 \leq x < 65	Hasta	20	5.49 \pm 1.62	3.44	9.10	-4.84	<0.05
	Kontrol	26	3.01 \pm 1.01	1.96	5.79		
\geq 65	Hasta	14	5.58 \pm 1.60	3.44	7.78	-4.17	<0.05
	Kontrol	22	3.14 \pm 0.92	1.89	5.46		

Akciğer kanserli hastaların sigara içme alışkanlığına göre eskiden sigara içenler ile hala sigara içen hastalar arasında MDA düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken ($p < 0.05$), diğer gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 5).

Tablo 5: Akciğer kanserli hastalarda sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Sigara içmeyen	6	5.21 \pm 2.09	3.44	8.61	0.70	>0.05
Eskiden sigara içen	27	5.34 \pm 1.40	3.44	7.92		
Sigara içmeyen	6	5.21 \pm 2.09	3.44	8.61	1.65	>0.05
Hala sigara içen	9	6.96 \pm 1.82	3.67	9.10		
Eskiden sigara içen	27	5.34 \pm 1.40	3.44	7.92	2.28	<0.05
Hala sigara içen	9	6.96 \pm 1.82	3.67	9.10		

Sağlıklı bireylerin sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 6).

Tablo 6: Sağlıklı bireylerin sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Sigara içmeyen	14	2.99 \pm 0.93	1.96	5.21	0.67	>0.05
Eskiden sigara içen	27	3.34 \pm 1.14	1.67	5.79		
Sigara içmeyen	14	2.99 \pm 0.93	1.96	5.21	0	>0.05
Hala sigara içen	15	3.08 \pm 1.03	1.89	5.46		
Eskiden sigara içen	27	3.34 \pm 1.14	1.67	5.79	-0.83	>0.05
Hala sigara içen	15	3.08 \pm 1.03	1.89	5.44		

Sigara icme alışkanlığına göre akciğer kanserli hasta grubu ile kontrol grubunun serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 7).

Tablo 7: Sigara icme alışkanlığına göre akciğer kanserli hasta ve kontrol grubunun serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Sigara içmeyen	Hasta	6	5.21 \pm 2.09	3.44	8.61	-2.52	<0.05
	Kontrol	14	2.99 \pm 0.93	1.96	5.21		
Eskiden sigara içen	Hasta	27	5.34 \pm 1.40	3.44	7.92	-4.74	<0.05
	Kontrol	27	3.34 \pm 1.14	1.67	5.79		
Hala sigara içen	Hasta	9	6.96 \pm 1.82	3.67	9.10	-3.76	<0.05
	Kontrol	15	3.08 \pm 1.03	1.89	5.44		

Hala sigara kullanan akciğer kanserli hastaların ve kontrollerin serum MDA düzeyleri günde kullandıkları sigara sayısına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 8, Tablo 9).

Tablo 8: Sağlıklı bireylerin günde kullandıkları sigara sayısına göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
1-10 sig./gün	5	2.56 ± 0.55	2.08	3.33	0.57	>0.05
11-20 sig./gün	7	2.95 ± 0.94	1.89	4.63		
1-10 sig./gün	5	2.56 ± 0.55	2.08	3.33	1.79	>0.05
20-> sig./gün	3	4.25 ± 1.16	3.15	5.46		
11-20 sig./gün	7	2.95 ± 0.94	1.89	4.63	1.49	>0.05
20-> sig./gün	3	4.25 ± 1.16	3.15	5.46		

Tablo 9: Akciğer kanserli hastaların günde kullandıkları sigara sayısına göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
11-20 sig./gün	3	7.20 ± 3.06	3.67	9.10	-0.65	>0.05
20-> sig./gün	6	6.84 ± 1.23	5.32	8.47		

Not: 1-10 sig./gün grubuna giren hasta olmadığından değerlendirmeye katılmamıştır.

Günde icilen sigara sayısına göre akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunun serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının günde içilen sigara sayısına göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
11-20 sig./gün	Kontrol	7	2.95 ± 0.94	1.89	4.63	2.05	<0.05
	Hasta	3	7.20 ± 3.06	3.67	9.10		
20-> sig./gün	Kontrol	3	4.25 ± 1.16	3.15	5.46	1.94	<0.05
	Hasta	6	6.84 ± 1.23	5.32	8.47		

Akciğer kanserli hastaların ve sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyleri alkol kullanma alışkanlığına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 11: Akciğer kanserli hastaların alkol kullanma alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Alkol kullanmayan	30	5.60 ± 1.68	3.44	9.10	0.65	>0.05
Alkol kullanan	12	5.99 ± 1.77	3.78	8.83		

Tablo 12: Sağlıklı bireylerin alkol kullanma alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Alkol kullanmayan	50	3.10 ± 1.03	1.67	5.79	1.73	>0.05
Alkol kullanan	6	3.88 ± 1.16	2.59	5.46		

Akciğer kanserli hastalar ile sağlıklı bireyler alkol kullanma alışkanlığına göre karşılaştırıldığında serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 13).

Tablo 13: Akciğer kanserli hastalar ile sağlıklı bireylerin alkol kullanma alışkanlığına göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Alkol kullanmayan	Hasta	30	5.60 \pm 1.68	3.44	9.10	-6.07	<0.05
	Kontrol	50	3.10 \pm 1.03	1.67	5.79		
Alkol kullanan	Hasta	12	5.99 \pm 1.77	3.78	8.83	-2.15	<0.05
	Kontrol	6	3.88 \pm 1.16	2.59	5.46		

Diyet alışkanlığına göre akciğer kanserli hastaların serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 14).

Tablo 14: Akciğer kanserli hastaların diyet alışkanlığına göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Yeşil sebze, meyve	19	5.89 ± 1.77	3.44	9.10	-0.29	>0.05
Etli yiyecekler	3	5.67 ± 2.45	3.89	8.47		
Yeşil sebze, meyve	19	5.89 ± 1.77	3.44	9.10	-0.32	>0.05
Hamurlu gıdalar	18	5.68 ± 1.58	3.44	8.61		
Yeşil sebze, meyve	19	5.89 ± 1.77	3.44	9.10	-1.39	>0.05
Süt ve süt ürünleri	2	4.13 ± 0.65	3.67	4.59		
Etli yiyecekler	3	5.67 ± 2.45	3.89	8.47	0.15	>0.05
Hamurlu gıdalar	18	5.68 ± 1.58	3.44	8.61		
Etli yiyecekler	3	5.67 ± 2.45	3.89	8.47	-0.87	>0.05
Süt ve süt ürünleri	2	4.13 ± 0.65	3.67	4.59		
Hamurlu gıdalar	18	5.68 ± 1.58	3.44	8.61	-1.26	>0.05
Süt ve süt ürünleri	2	4.13 ± 0.65	3.67	4.59		

Diyet alışkanlığına göre sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında; yeşil sebze, meyve ile etli yiyecekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken ($p < 0.05$) diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 15).

Tablo 15: Diyet alışkanlığına göre sağlıklı bireylerin serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Yeşil sebze, meyve	38	2.97 ± 0.95	1.89	5.21	2.06	<0.05
Etli yiyecekler	5	3.97 ± 0.95	3.15	5.46		
Yeşil sebze, meyve	38	2.97 ± 0.95	1.89	5.21	1.20	>0.05
Hamurlu gıdalar	8	3.71 ± 1.50	1.67	5.79		
Yeşil sebze, meyve	38	2.97 ± 0.95	1.89	5.21	0.97	>0.05
Süt ve süt ürünleri	5	3.18 ± 0.61	2.46	3.80		
Etli yiyecekler	5	3.97 ± 0.95	3.15	5.46	-0.22	>0.05
Hamurlu gıdalar	8	3.71 ± 1.50	1.67	5.79		
Etli yiyecekler	5	3.97 ± 0.95	3.15	5.46	-1.26	>0.05
Süt ve süt ürünleri	5	3.18 ± 0.61	2.46	3.80		
Hamurlu gıdalar	8	3.71 ± 1.50	1.67	5.79	-0.51	>0.05
Süt ve süt ürünleri	5	3.18 ± 0.61	2.46	3.80		

Diyet alışkanlığına göre akciğer kanserli hasta ile kontrol grubunun serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında etli yiyecekler ve süt/süt ürünleri grubu dışındaki gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 16).

Tablo 16: Diyet alışkanlığına göre akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunun serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Yeşil sebze, meyve	Hasta	19	5.89 ± 1.77	3.44	9.10	-5.26	<0.05
	Kontrol	38	2.97 ± 0.95	1.89	5.21		
Etli yiyecekler	Hasta	3	5.67 ± 2.45	3.89	8.47	-0.89	>0.05
	Kontrol	5	3.97 ± 0.95	3.15	5.46		
Hamurlu gıdalar	Hasta	18	5.68 ± 1.58	3.44	8.61	-2.47	<0.05
	Kontrol	8	3.71 ± 1.50	1.67	5.79		
Süt ve süt ürünleri	Hasta	2	4.13 ± 0.65	3.67	4.59	-0.96	>0.05
	Kontrol	5	3.18 ± 0.61	2.46	3.80		

Tüketilen yağın türüne göre akciğer kanserli hastalar ve sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 17, Tablo 18).

Tablo 17: Sağlıklı bireylerde tüketilen yağın türüne göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Sıvı yağ	16	2.89 ± 1.00	1.67	5.21	0.05	>0.05
Margarin	4	2.86 ± 0.88	2.27	4.13		
Sıvı yağ	16	2.89 ± 1.00	1.67	5.21	1.49	>0.05
Tereyağ	36	3.35 ± 1.09	1.96	5.79		
Margarin	4	2.86 ± 0.88	2.27	4.13	0.74	>0.05
Tereyağ	36	3.35 ± 1.09	1.96	5.79		

Tablo 18: Akciğer kanserli hastalarda tüketilen yağın türüne göre serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Sıvı yağ	15	5.98 ± 1.99	3.44	9.10	0.06	>0.05
Margarin	9	5.79 ± 1.35	4.14	7.92		
Sıvı yağ	15	5.98 ± 1.99	3.44	9.10	-0.71	>0.05
Tereyağ	18	5.45 ± 1.64	3.44	8.61		
Margarin	9	5.79 ± 1.35	4.14	7.92	-0.90	>0.05
Tereyağ	18	5.45 ± 1.64	3.44	8.61		

Tüketilen yağın türüne göre akciğer kanserli hastalar ile sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 19).

Tablo 19: Tüketilen yağın türüne göre akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunun serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Sıvı yağ	Hasta	15	5.98 ± 1.99	3.44	9.10	-3.97	<0.05
	Kontrol	16	2.98 ± 1.00	1.67	5.21		
Margarin	Hasta	9	5.79 ± 1.35	4.14	7.92	-2.70	<0.05
	Kontrol	4	2.86 ± 0.88	2.27	4.13		
Tereyağ	Hasta	18	5.45 ± 1.64	3.44	8.61	-4.29	<0.05
	Kontrol	36	3.35 ± 1.09	1.96	5.79		

Metastaz durumuna göre, metastazlı hasta grubu ile metastazsız hasta grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 20).

Tablo 20: Metastazlı hasta grubu ile metastazsız hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Metastaz bulunmayan	32	5.51 \pm 1.61	3.44	9.10	1.15	>0.05
Metastaz bulunan	10	6.36 \pm 1.86	3.78	8.83		

Kalıtsal kanser anamnezine göre, akciğer kanserli hastaların serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 21).

Tablo 21: Kalıtsal kanser anamnezine göre hasta grubunun serum MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	Z	P
Kalıtsal kanser anamnezi bulunmayan	36	5.84 \pm 1.68	3.44	9.10	-1.46	>0.05
Kalıtsal kanser anamnezi bulunan	6	4.95 \pm 1.71	3.44	7.38		

Akciğer kanserli hastalar ve sağlıklı bireyler için tayin edilen serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22: Hasta ve kontrol grubuna ait total kolesterol ve trigliserid düzeyleri

	HASTA				n	KONTROL			Normal değerler
	n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.		$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	
Total kolesterol (mg/dL)	42	177.88±35.60	108	271	56	209.36±41.45	112	3.15	160-330
trigliserit (mg/dL)	42	134.05±60.19	58	283	56	147.41±58.18	59	290	70-170

Akciğer kanserli hasta grubu ile kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken ($p < 0.05$), hasta grubu ile kontrol grubu trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 23).

Tablo 23: Akciğer kanserli hasta grubu ile sağlıklı bireylerin kolesterol ve trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması (mg/dL)

		n	$\bar{X} \pm S.S.$	Min.	Max.	t	P
Kolesterol (mg/dL)	Hasta	42	177.88±35.60	108	271	-3.95	<0.05
	Kontrol	56	209.36±41.45	112	315		
Trigliserit (mg/dL)	Hasta	42	134.05±60.19	58	283	-1.11	>0.05
	Kontrol	56	147.41±58.18	59	290		

Akciğer kanserli hasta grubunun serum MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 24).

Tablo 24: Akciğer kanserli hastaların serum MDA düzeyleri ile serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında korelasyonun regresyon analizi ile gösterilmesi

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	F	r	R ² (%)	P
MDA	42	5.71 ± 1.69	5.10	0.34	11.31	>0.05
Kolesterol	42	177.88±35.60				
MDA	42	5.71 ± 1.69	1.68	0.20	4.02	>0.05
Trigliserit	42	134.05±60.19				

Sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 25).

Tablo 25: Sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyleri ile serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında korelasyonun regresyon analizi ile gösterilmesi

	n	$\bar{X} \pm S.S.$	F	r	R ² (%)	P
MDA	56	3.18 ± 1.06	0.043	-0.03	0.08	>0.05
Kolesterol	56	209.36±41.45				
MDA	56	3.18 ± 1.06	0.57	0.10	1.05	>0.05
Trigliserit	56	147.41±58.18				

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endojen olarak normal metabolik reaksiyonlardan ve eksojen olarak tütün dumanı, kirli hava, radyasyona maruziyet ve bazı ilaçların kimyasalların ve pestisidlerin metabolizması sonucu oluşan serbest radikaller lipidler, karbohidratlar, proteinler ve DNA gibi biyolojik moleküllere atak yaparak membran hasarına, proteinlerin denatürasyonuna, enzim inaktivasyonuna, DNA sarmal kırıklarına ve DNA baz modifikasyonuna neden olabilmektedir. Meydana gelen bu değişiklikler kanser, yetişkin respiratuvar distres sendromu, katarakt, miyokard iskemisi ve reperfüzyon hasarı, serebrovasküler hasar, romatoid artrit, yaşlanma ve amfizem gibi birçok patolojik olaylarla sonuçlanabilmektedir^{15.109,110,128,152.}

Serbest radikallerin birçok hastalığın patojenezindeki rolünü araştırmaya yönelik çalışmalar, serbest radikallerin kanser etiolojisinde rolü olduğunu ve vitamin E ve vitamin C gibi antioksidanların kanser gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir^{90.137,153.}

Son yıllarda, kanserde lipid peroksidasyonunun rolü birçok araştırmacıya konu olmuştur^{154,155.} Lipid peroksidasyonu yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu lipid hidroperoksidlerinin, MDA'nın, uçucu hidrokarbonların olduğu kompleks bir yoldur. Bazı hastalıklarda membranda meydana gelen hasar, membranda lipid peroksidasyonu oluşumunu hare-

kete gecirmekte ve membranın yapı ve fonksiyon bozukluğunu hızlandırmaktadır. Olusan lipid peroksidler belirli bir düzeye ulastıktan sonra organ ve dokulardan kan dolasımına katılmakta ve serum ve plazmadaki lipid peroksid düzeyi artmaktadır ve kan lipid peroksid düzeyindeki anormal artış hastalığın ve hastalığın şiddetinin göstergesi olabilmektedir¹⁵⁶. Malondialdehit, lipid peroksidasyonu sonucu çapraz bağlanma ve membran bileşenlerinin polimerizasyonuna neden olabilmektedir^{117,142}. Malondialdehitin biyolojik materyallerdeki düzeyini belirlemek suretiyle doku membranlarında meydana gelen oksidatif hasarın düzeyi belirlenebilmektedir^{16,135,143}.

Otomiri ve arkadaşları insan kolorektal kanserli doku örneklerinde fosfolipaz A₂ aktivasyonu granülosit nötrofil infiltrasyonu ile ilişkili olarak lipid peroksidasyon düzeylerini incelemişler ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'nın, fosfolipaz A₂ aktivitesinin ve granülosit nötrofil markeri olan myeloperoksidaz aktivitesinin normal dokular ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlediler. Lipid peroksidasyonu, fosfolipaz A₂ ve myeloperoksidaz aktivitesinin insan kolorektal kanseriyle ilişkili olduğunu bildirdiler¹⁵⁷.

Brown ve arkadaşlarının, T hücreli ve yaygın akut lenfoblastik lösemili (AAL) ve de T lenfoblastik lenfomalı çocukların teshisinde lipid peroksidasyon ürünlerinin serum tiyobarbitürik asit reaktivitesini araştırdıkları çalışmada, ortalama TBA reaktivitesinin ($\mu\text{mol MDA/L serum}$) T hücreli

akut lenfoblastik lösemide; yaygın lenfoblastik lösemi, T lenfoblastik lenfoma ve kontrollere oranla daha yüksek olduğunu gözlediler. Lipid peroksidasyonunun çocuklardaki T hücre lösemisi için karakteristik olduğu ve lipid peroksidasyon kaynağının sirküle olan T lenfoblastlarının olduğu düşünülmektedir¹⁵⁸.

Boyd ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mamografik displazili premenopozal kadınlar ile sağlıklı premenopozal kadınların 24 saat boyunca Uriner MDA atılımı incelendiğinde, meme kanseri riski yüksek olan mamografik displazili kadınlardaki MDA atılımının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar mamografik displazinin lipid peroksidasyonu ile ilişkili olabileceğini, ayrıca bu süreç boyunca oluşan mutajenik ürünlerin meme kanseri riskini etkileyebileceği olasılığını düşündürmüştür¹⁵⁹.

Yüksek lipid peroksidasyon düzeylerinin gözlendiği bu çalışmanın aksine aynı prooksidan şartlarda, normal sıçan karaciğeri ile karşılaştırıldığında Yoshida hepatoma ve mikrozoamlarında lipid peroksidasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu azalma bazı lipid peroksidasyon tiplerinin başlangıç ve ilerleme basamaklarında yer alan NADPH-stokrom c redüktaz ve NADPH-stokrom P₄₅₀ elektron transport zinciri düzeylerinin Yoshida hepatoma hücrelerinde çok düşük olması ile veya stokrom P₄₅₀ ve poliansatüre yağ asidi içeriğindeki azalmanın eşlik ettiği intrasellüler ve plazma membranları α - tokoferol düzeylerindeki artış ile açıklanmıştır¹⁵⁵.

Akciğer kanserli hastalardaki lipid peroksidasyon düzeylerini araştırmaya yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. İlk olarak Petruzelli ve arkadaşlarının akciğer kanserli ve akciğer kanserli olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada, aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH), 7-etoksikumarin-o-deetilaz (ECDE), epoksid hidrolaz (EH), glutatyon S-transferaz (GST), UDP-glukuronozil transferaz (UDPGT) ve MDA düzeyleri parenşimal dokuların 12000xg süpernatant (S-12) fraksiyonunda incelenmiştir. AHH, ECDE, EH ve UDPGT aktiviteleri birbiri ile pozitif olarak korelasyon gösterirken GSH ile diğer enzimler arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir. MDA konsantrasyonu çalışmada yer alan diğer değişkenler ile belirgin bir korelasyon göstermezken ameliyattan önceki 30 gün içinde sigarayı bırakanlardaki MDA konsantrasyonu, bu süreden çok daha önce sigarayı bırakanlardan daha yüksek bulunmuştur⁶⁶.

Aynı araştırma grubu tarafından yapılan diğer bir çalışmada yine akciğer kanserli ve malignant hastalığı olmayan hastalarda lipid peroksidasyonunun sigara kullanma alışkanlığı ve solunum yolu tıkanıklığı ile olan ilişkisinin derecesi araştırılmıştır. S-12 fraksiyonlarında lipid peroksidasyon ürünü olarak ölçülen MDA ile sulu faz antioksidan etkinliğinin göstergesi olarak ölçülen GSH arasında ilişki bulunamamıştır. Redükte GSH düzeyinin ölçümünün, GSH ile ilgili antioksidan kapasitedeki minör değişiklikleri tam yansıtmadığı düşünülmüştür. Bir ay veya daha az süredir sigara içenlerin akciğer dokularındaki MDA düzeyinin diğer

hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı gözlenmiştir ve sigara dumanının pulmoner lipid peroksidasyon düzeyini belirgin olarak arttırdığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar sigara kullanımının karsinojenik süreçlerde yer alabilecek serbest radikal reaksiyonları indükleyebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmada sigara alışkanlığına bağlı kalmaksızın yüksek MDA düzeylerinin sıklıkla akciğer kanserli hastalarda gözlenmesi lipid peroksidasyonunun akciğer kanseri riskindeki artışla ilişkili olabileceğini göstermiştir¹⁶⁰.

Akciğer kanserinde en büyük risk faktörü olan sigaranın lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitesine etkilerini araştırmak amacıyla Gupta ve arkadaşları tarafından sıçan akciğerlerinde yapılan çalışmada, sigara dumanı inhalasyonunun pulmoner lipid peroksidasyonu ve GSH içeriğinde anlamlı bir artışa neden olurken, SOD, katalaz, GSH-Px ve glutatyon redüktaz düzeylerini etkilemediği görülmüştür. Bu çalışmada hem sigara dumanının hem de sigara dumanındaki majör karsinojen olan benzo[a]piren'in pulmoner lipid peroksidasyonunu artırdığı düşünülmüştür¹⁶¹.

Sagai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 22 ay boyunca 0.05 ppm O₃, 0.05 ppm O₃ + 0.04 ppm NO₂ ve 0.05 ppm O₃ + 0.4 ppm NO₂'ye maruz bırakılan sıçanların akciğer homojenatlarında lipid peroksid ürünleri, antioksidan içeriği ve koruyucu enzimlerin antioksidatif aktiviteleri incelenmiştir. Bu enzimlerden glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, 6-fosfo-

glukonat dehidrogenaz, GSH redüktaz, GSH peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve SOD aktivitesinde değişiklik görölmezken NO₂ ve O₃'ün kirli havaya eşdeğer konsantrasyonlarında lipid peroksidasyonunun ve akciğer tümörlerinin oluştugu gözlenmiştir. Sonuç olarak kombine kullanılan gazların tümörojenik etkisinin serbest radikal aracılığı ile olusan lipid peroksidasyonundan kaynaklanabileceği düşünölmüştür⁶¹.

Respiratuvar sistemdeki tümör gelişimi üzerine sigara dumanının kısa süreli potansiyel ilerletici etkileri Takahashi ve arkadaşları tarafından Syran golden hamsterlerde çalışılmış, bu amaçla dietilnitrozamin verilen üç grup deney hayvanı 12 hafta süre ile sırasıyla filtresiz sigara dumanı ve filtreli sigara dumanına maruz bırakılmışlardır. Ortalama hiperplazi papillom sayısı sigara dumanına maruz kalmayan grupla kıyaslandığında, filtreli ve filtresiz sigara dumanına maruz kalan hamsterlerde daha fazla bulunurken en yüksek papillom sayısı filtresiz sigara dumanına maruz kalan grupta olmuştur. Bu artış filtre edilmeyen sigara dumanındaki bazı kimyasal maddelerin tümör ilerleticisi olduğunu göstermiştir.

Diğer bir çalışmada iki grup hamsterden bir grubu sigara dumanına maruz bırakılırken diğeri kontrol grubu olarak kullanıldı ve ortalama MDA düzeyi 2. haftada sigara dumanına maruz kalan grupta kontrol grubundan %25 daha fazla bulundu. 4. ve 8. haftalarda belirgin bir artış gözlenmezken 12. haftada kontrollere kıyasla %138.6'lık bir artış gözlenmiştir. MDA düzeylerindeki bu değişkenlik akciğerlerin diğer

organlara kıyasla daha fazla doymuş yağ içermesi ve solunumla çevreden gelen irritan ajanlara sürekli maruz kalmasının yanı sıra antioksidan savunma sistemlerinin harekete geçmesiyle açıklanmıştır¹⁴².

Sağlıklı bireylerdeki malondialdehit düzeyleri, sağlıklı erkekler için 3.42 ± 0.94 nmol/L, sağlıklı kadınlar için ise 3.10 ± 0.62 olarak bildirilmektedir¹⁵⁶.

Çalışmamızda akciğer kanseri teşhisi konulmuş hasta grubunun serum malondialdehit düzeyleri (ortalama 5.71 ± 1.69) sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum MDA düzeylerine göre (ortalama 3.18 ± 1.06) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 1).

Akciğer kanseri, kadınlardaki insidansının artmasına rağmen çoğunlukta erkeklerde görülmekte ve hem erkeklerde hem de kadınlarda 35-75 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Ancak kanser insidansındaki artış erkeklerde 70-74 yaş arasında oluşurken kadınlarda daha erken yaşta görülmektedir^{2,63,30}.

Çalışmamızda yaşın serum MDA düzeylerine olan etkisi incelendiğinde, akciğer kanserli hastalarda ve kontrollerde yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 2, Tablo 3). Yaş gruplarına göre akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunun MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubu serum MDA düzeylerinin kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu

bulunmustur ($p < 0.05$, Tablo 4). Çalışmamızda kadın hasta sayısı yeterli olmadığı için cinsiyetin serum MDA düzeyleri üzerine etkisi incelenememiştir.

Sigara kullanımı akciğer kanseri için majör risk faktörüdür. Sigara, gerek katran fazında gerekse gaz fazında içermiş olduğu tümör başlatıcıları, tümör ilerleticileri, kokarsinojenler ve organospesifik karsinojenlerden oluşan kompleks bir karışımdır. İçermiş olduğu birçok oksidan serbest radikaller ve radikal reaksiyonlarından oluşan stabil ürünler hücre sel bileşenlerle reaksiyona girebilmekte ve hücre bileşenlerini inaktive edebilmektedir^{5,8,36,163}. Ayrıca kullanılan sigara sayısındaki artış da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır^{28,29,30}.

Çalışmamızda sigara kullanımının serum MDA düzeylerine olan etkisi incelendiğinde, hem akciğer kanserli hastalarda hem de kontrollerde sigara içmeyen, hala sigara içen ve eskiden sigara içen gruplar arasında serum MDA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 5, Tablo 6). Sigara içme alışkanlığına göre, akciğer kanserli hastaların kontrollerden anlamlı derecede yüksek serum MDA düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 7). Hala sigara kullanan hastaların ve kontrollerin serum MDA düzeyleri günde içilen sigara sayısına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 8, Tablo 9). Günde içilen sigara sayısına göre, akciğer kanserli

hastaların serum MDA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti($p < 0.05$, Tablo 10).

Yapılan araştırmalarda alkol alımı ile karaciğer, akciğer, larenks, pankreas ve böbrek kanserli mortalite artışı arasında ilişki bulunmuştur^{70,72}.

Çalışmamızda, alkol kullanma alışkanlığına göre akciğer kanserli hasta ve kontrol gruplarının serum MDA düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p > 0.05$, Tablo 11 ve 12).

Yapılan çalışmalarda ailesinde kanser ve kronik obstrüktif pulmoner hastalık anamnezi bulunan kişilerde akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ailesinde en az bir kişide akciğer kanseri anamnezi bulunmasının kanser riskini beş kat artırdığı bildirilmektedir^{123,124,129}.

Çalışmamızda serum MDA düzeyleri üzerine kalıtsal kanser anamnezinin etkisi incelendiğinde, akrabalarında kalıtsal kanser anamnezi bulunan hastalar ile kalıtsal kanser anamnezi bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında iki grubun serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p > 0.05$, Tablo 21).

Akciğer kanseri çok çabuk yayılır ve daha çok lenf nodlarına olmak üzere, karaciğer, kemik, dalak ve böbreğe metastaz yapmaktadır¹⁰¹.

Çalışmamızda akciğer kanserli hastaların serum MDA düzeylerine metastazın etkisi incelendiğinde, metastazlı hasta grubunun serum MDA düzeyleri ile metastaz bulunmayan hasta grubunun serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 21).

Diyetsel faktörlerin akciğer kanseri riskini azaltıcı etkiye sahip olduğu ve yeşil sebze ve meyve ağırlıklı diyetlerin daha koruyucu olduğu bilinmemektedir^{73,85,78,80}. Yüksek yağ içerikli diyet ise akciğer kanserinin hem başlamasında hem de ilerlemesini etkilemektedir⁸⁴.

Çalışmamızda diyet alışkanlığına göre akciğer kanserli hastaların serum MDA düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 14). Kontrol grubunda ise etli yiyecek tüketen bireyler ile karşılaştırıldığında, yeşil sebze ve meyve tüketen bireyler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük MDA düzeylerine sahiptiler (Tablo 15). Diyet alışkanlığına göre hasta gruplarının kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 16).

Tüketilen yağ tiplerinin serum MDA düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde, hem akciğer kanserli hasta gruplarında hem de sağlıklı bireylerin oluşturduğu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, tablo 17, tablo 18). Tüketilen yağ tiplerine

göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 19).

Çalışmamızda akciğer kanserli hasta grubunun, kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken ($p < 0.05$) trigliserit düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 23). Çalışmamızda diğer akciğer kanserli hasta grubunun serum MDA düzeyleri ile serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında regresyon analizi yapılmak suretiyle bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 24, Tablo 25).

Çeşitli kanser türlerinde lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak serum MDA düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar bulunmakla birlikte, akciğer kanserli hastaların MDA düzeylerini belirlemek amacıyla yapılan ilk çalışmalar Petruzelli tarafından akciğer doku homojenatlarında yapılmış olan çalışmalardır. Bizim çalışmamızda, daha önceki çalışmalardan farklı olarak serum biyolojik materyal olarak kullanılmıştır. Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında akciğer kanserli hastaların serum MDA değerleri daha yüksek bulunmuştur. Akciğer kanserli hastaların serum MDA düzeylerindeki artış kansere bağlı olarak artan lipid peroksid düzeylerini yansıtabilmekle birlikte, bronkoalveolar lavaj sıvısında veya akciğer doku homojenatlarında lipid peroksid düzeylerinin ve antioksidan düzeylerinin belirlenmesinin, konuyu aydınlatmada daha yararlı olacağı kanısındayız.

VI. ÖZET

Lipid peroksidasyonu serbest radikal türlerinin katıldığı bir zincir reaksiyonudur. Lipid peroksidasyonunun birçok hücre sel fonksiyonlardaki değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir. Yakın yıllardaki çalışmalar lipid peroksidasyon prosesleriyle karsinogenez arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir.

Çalışmamızda kanserli hastalarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehit düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

Çalışmamızda primer akciğer kanseri teşhisi konmuş 42 hasta ve 56 sağlıklı bireyin serum malondialdehit, kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçüldü. Yaş, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, kalıtsal kanser hikayesi, metastaz, diyet alışkanlığı ve diyet sel yağ tüketiminin serum MDA düzeylerine etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Hasta grubunun ortalama MDA düzeyleri 5.71 ± 1.69 nmol/mL olarak bulundu. Bu artış kontrol grubu ile (ortalama 3.18 ± 1.06 nmol/mL) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Verilerimize göre, serum MDA düzeyleri ile yukarıdaki faktörler arasında görünür bir ilişki yoktu. Sadece et tüketen sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, yeşil sebze ve meyve tüketen sağlıklı bireyler istatistiksel

olarak anlamlı derecede düşük MDA düzeylerine sahiptiler ve eskiden sigara içen hastaların MDA düzeyleri ile hala sigara içen hastaların MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Akciğer kanserli hastaların MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (sırasıyla $r=-0.03$, $r=0.10$).



VII. SUMMARY

Lipid peroxidation is a chain reaction process that involves the participation of free radical species. Lipid peroxidation has been shown to induce alteration in several cellular functions. Recent reports have suggest that there is a relationship between lipid peroxidation processes and carcinogenesis.

We aimed to measure the level of malondialdehyde as an index of lipid peroxidation in cancer patients. In our study, serum malondialdehyde (MDA), cholesterol and triglyserides levels of 42 patients diagnosed as primary lung cancer and 56 healthy subject were measured. The effects of factors such as age, smoking and drinking habits, inherited cancer history, metastasis, dietary habits and dietary fat consumption on serum MDA levels were evaluated statistically. The average MDA levels of patient group was found as 5.71 ± 1.69 nmol/mL. This increase was statistically significant when compared control group (average 3.18 ± 1.06 nmol/mL) ($p < 0.05$). Our data indicate that there are no apparent associations between serum MDA levels and above factors. Only, healthy subject nourished with green-yellow vegetables and fruits had lower MDA levels compared to healthy subject nourished with meat.

And there is only statistically significant relationship between the MDA levels of exsmoker patients and the MDA levels of currentsmoker patients. There is no correlation between MDA levels of patients with lung cancer and cholesterol and triglyseride levels (respectively, $r=-0.03$, $r=0.10$).



VIII. KAYNAKLAR

- 1- STANLEY,K.: Lung Cancer and Tobacco - A Global Problem, Cancer Detection and Prevention, 9: 83-9 (1986).
- 2- SAMET,J.M: The Epidemiology of Lung Cancer, Chest 103: 205-295 (1983).
- 3- PANUS,P.C., SHEARER,J., FREEMAN,B.A.: Pulmonary Metabolism of Reactive Oxygen Species, Experimental Lung Research, 14: 959-976 (1988).
- 4- GRISHAM,M.B., GRANGER,D.N.: Metabolic Sources of Reactive Oxygen Metabolites During Oxidant Stress and Ischemia with Reperfusion, Clin. in Chest Med., 10(1): 71-81 (1989).
- 5- JENKINSON,S.G.: Free Radical Effects on Lung Metabolism, Clin. in Chest Med., 10(1): 37-47 (1989).
- 6- PRYOR,W.A.: Free Radical Biology: Xenobiotics, Cancer and Aging, Ann.N.Y.Acad.Sci., 393: 1-22 (1982).
- 7- KIKUGAWA,K., KATO,T., OKAMOTO,Y.: Damage of Amino Acids and proteins Induced by Nitrojen Dioxide, a Free Radical Toxin, in Air. Free Rad.Biol.Med., 16(3): 373-382 (1994).
- 8- CHURCH,D.F., PRYOR,W.A.: Free Radical Chemistry of Cigarette Smoke and its Toxicological Implications, Envir.Health Persp., 64: 111-126 (1985).
- 9- JUNOD,A.F.: Oxygen Free Radicals and Lungs, Int. Care Med., 15:21-3 (1989).
- 10- BUS,J.,S., AUST,S.D, GIBSON,J.E.: Superoxide and Singlet Oxygen-Catalyzed Lipid Peroxidation as a Possible Mechanism for Paraquat (methyl Viologen) Toxicity. Biochem.Biophys. Res.Comm., 58(3): 749-755 (1974).
- 11- WEITZMAN,S.A., GRACEFFA,P.: Asbestos Catalyzes Hydroxyl and Superoxide Radical Generation from Hydrogen Proxide. Arch.Biochem.Biophys., 228(1):373-6(1984).
- 12- FRANK,L., MASSARO,D.: The Lung and Oxygen Toxicity. Arch.Intern.Med., 139:347-350 (1979).
- 13- FRIDOVICH,I.: Antioxidant Defenses in the Lung. Ann.Rev.Physiol., 48: 693-702 (1986).
- 14- GUYTON,K.Z., KENSLER,T.W.: Oxidative Mechanisms in Carcinogenesis. Br.Med.Bull., 49(3): 523-544 (1993).

- 15- KEHRER, J.P.: Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease, Critical Reviews in Toxicology, 23(1): 21-48 (1993).
- 16- DRAPER, H.H., HADLEY, M.: Malondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation. Methods in Enzymology, 186: 421-431 (1990).
- 17- DEVITA, V.T., HELLMAN, S., ROSENBERG, S.A.: Cancer, principles and Practise of Oncology, Vol.1, 3rd Edition The Murray Printing Company, Philadelphia (1989).
- 18- CHYOU, P., NOMURA, A.M.Y., STEMMERMANN, G.N., KATO, I.: Lung Cancer: A Prospective Study of Smoking, Occupation, and Nutrient Intake. Arch.Envir.Health, 48(2): 69-72 (1993).
- 19- ROSSING, T., ROSSING, R.G.: Survival in Lung Cancer. An Analysis of the Effects of Age, Sex, Resectability and Histopathologic Type. Am. Rev. Respir.Dis., 126: 771-7 (1982).
- 20- BENHAMOU, E., BENHAMOU, S., FLAMANT, R.: Lung Cancer and Women: Results of a French Case-Control Study. Br.J.Cancer, 55: 91-5 (1987).
- 21- STARZYK, P.M.: Lung Cancer Deaths: Equality by 2000?, New Eng.J.Med., 308(21): 1289-1290 (1983).
- 22- DIANA, J.N.: Tobacco Smoking and Nutrition, Ann.N.Y.Acad. Sci.686:1-11 (1993)
- 23- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C.: Free Radical and Antioxidant Protection: Mechanisms and Significance in Toxicology and disease, Human Toxicol., 7: 7-13 (1988).
- 24- KOÇABAS, A.: Türkiye'de Sigara İçme Alışkanlığının Yaygınlığı ve Bazı Özellikleri, Solunum Hastalıkları, 5(1):20-6 (1994).
- 25- ARON, J.: Biochemical Links Between Cigarette Smoking and Pulmonary Emphyseme. J.Appl.Physiol., 55(2): 285-293 (1989).
- 26- GARFINKEL, L., STELLMAN, S.D.: Smoking and Lung Cancer in Women: Findings in a Prospective Study. Cancer Res., 48: 6951-5 (1988).
- 27- DAMBER, L.A., LARSSON, L.G.: Smoking and Lung Cancer with Special Regard to Type of Smoking and Type of Cancer. A Case-Control Study in North Sweden. Br.J.Cancer, 53: 673-681 (1986).

- 28- WYNDER,E.L., GOODMAN,M.T.: Smoking and Lung Cancer: Some Unresolved Issue. Epidemiologic Reviews, 5: 177-207 (1983).
- 29- KNEKT,P.: Vitamin E and Smoking and the risk of Lung Cancer. Ann.N.Y.Acad.Sci.,686:281-7(1993).
- 30- MCDUFFIE,H.H., KLAASSEN,D.J., DOSMAN,J.A.: Female-Male Differences in Patients with Primary Lung Cancer, Cancer, 59: 1825-1830 (1987).
- 31- ÖZBEK,U., ÇILDAG,O., GİRGİC,Y.M.: Primer Akciğer kanserli 116 Hastanın Değerlendirilmesi, Solunum Hastalıkları, 5(1):12-5(1994).
- 32- LUBIN,J.H., BLOT,W.J.: Assesment of Lung Cancer risk Factors by Histologic Category. JNCI, 73(2): 383-389 (1984).
- 33- CAMPLING,B.G., LOFTERS,W.S.: Smoking Cessation and Small Cell Lung Cancer. The Lancet, 344: 68-9 (1994).
- 34- WEISS,S.T.: Passive Smoking and Lung Cancer. Am.Rev.repir.Dis., 133: 1-3 (1986).
- 35- UBERLA,K.: Tobacco-Specific Lung Cacinogen and Exposure to Passive Smoking. New Eng.J.Med.,330:1016-7 (1994).
- 36- PRYOR,W.A. STONE,K.: Oxidants in Cigarette Smoke: Radicals, Hydrogen Peroxide, Peroxynitrate and Peroxynitrite. Ann.N.Y.Acad.Sci.,686:12-27(1993).
- 37- PRYOR,W.A., HALES,B.J., PREMOVIC,P.J., CHURCH,D.F.: The Radicals in Cigarette Tar: Their Nature and suggested Physiological Implications. Science, 220:425-7 (1983).
- 38- COSGROVE,J.P., BORISH,E.T., CHURCH,D.F., PRYOR,W.A.: The Metal-Mediated Formation of Hydroxyl Radical by Aqueous Extracts of cigarette tar. Biochem.Biophys.Res.Comm., 132(1): 390-6 (1985).
- 39- MANCINI,N.M., BENE,M.C., GERARD,H., CHABOT,F.,FAURE,G., POLU,J.M., LESUR,O.: Early Effects of Short-Time Cigarette Smoking on the Human Lung: A Study of Bronchoalveolar Lavage Fluids, Lung, 171: 277-291 (1993).
- 40- SULLIVAN,P.D.: Free Radicals of Benzo(a)pyrene and Derivatives, Environmental Health Perspectives, 64: 283-295 (1985).
- 41- CRYSTAL,R.G., WEST,J.B.: Lung Injury, Raven Press, New York (1992).

- 42- THOMAS,H.V., MUELLER,P.K., LYMAN,R.L.: Lipoperoxidation of Lung Lipids in Rats Exposed to Nitrogen Dioxide, Science, 159: 532-4 (1968).
- 43- PRYOR,W.A., LIGHTSEY,J.W.: Mechanisms of Nitrogen dioxide Reactions: Initiation of Lipid Peroxidation and the Production of Nitrous Acid. Science, 214: 435-7 (1981).
- 44- KIKUGAWA,K., KATO,T., OKAMOTO,Y.: Damage of Amino Acids and proteins Induced by Nitrojen Dioxide, a Free Radical Toxin, in Air. Free Rad.Biol.Med., 16(3): 373-382 (1994).
- 45- HARRIS,C.C.: Tobacco Smoke and Lung Disease: Who is Susceptible?. Ann.Int.Med., 105(4): 607-9 (1986).
- 46- HECHT,S.S., HOFFMANN,D.: Tobacco Specific Nitrosamines, an Important Group of Carcinogens in Tobacco and Tpbacco Smoke, Carcinogenesis, 9(6): 875-884 (1988).
- 47- PRYOR,W.A.: Cigarette Smoke and the Involvement of Free Radical Reactions in Chemical Carcinogenesis, Br.J.Cancer, 55(suppl VIII): 19-23 (1987).
- 48- SAMET,J.M., HUMBLE,C.G., PATHAK,D.R., Personal and Family History of Respiratory Disease and Lung Cancer Risk, Am.Rev.,Respir.Dis., 134: 466-470 (1986).
- 49- COHEN,B.H., DIAMOND,E.L., GRAVES,C.G., KREISS,P., LEVY,D.A., MENKES,H.A., PERMUTT,S., QUASKEY,S., TOCKMAN,M.S.: A Common Familial component in Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, The Lancet, 523-6 (1977).
- 50- WHITE,C.: Research on Smoking and Lung Cancer: A Landmark in the history of Chronic Disease Epidemiology, The Yale Journal of Biology and Medicine, 63: 29-46 (1990).
- 51- WU,A.H., HEMDERSON,B.E., PIKE,M.C., YU,M.C.: Smoking and Other Risk Factors for Lung Cancer in Women, JNCI, 74(4): 747-751 (1985).
- 52- LERCHEN,M.L. WIGGINS,C.L., SAMET,J.M.: Lung Cancer and Occupation in New Mexico, JNCI, 79(4): 639-645 (1987).
- 53- WANG,X.W., IMBRA,R., COSTA,M.: Characterization of Mouse Cell Lines Resistant to Nickel(II) Ions. Cancer Res., 48: 6850-4 (1988).
- 54- KAUPPINEN,T.P.,PARTANEN,T.J.,NURMINEN,M.M.,NICKELS,J.I., HERNBERG,S.G.,HAKULINEN,T.R.,PUKKALA,E.I.,SAVONEN,E.T.: Respiratory Cancers and Chemical Exposures in the wood Industry: a Nested Case-Control Study. Br.J.Ind.Med., 43: 84-90 (1986).
- 55- SORAHAN,T., PARKES,H.G., VEYS,C.A., WATERHAOUS,J.A.H.: Cancer Mortality in the British Rubber Industry: 1946-80. Br.J.Ind.Med., 43: 363-373 (1986).

- 56- WILLIAMS,C.: Lung Cancer, Oxford University Press, New York, Toronto (1984).
- 57- HODGSON,J.T., JONES,R.D.: Mortality of Asbestos Workers in England and Wales 1971-81. Br.J.Ind.Med., 43: 158-164 (1986).
- 58- TUCHSEN,F., NORDHOLM,L.: Respiratory Cancer in Danish Bakers: a 10 Year Cohort Study. Br.J.Ind.Med., 43: 516-521 (1986).
- 59- ELINDER,C.G., KJELLSTRÖM,T., HOGSTEDT,C., ANDERSSON,K., SPANG,G.: Cancer Mortality of Cadmium Workers. Br.J.Ind.Med., 42: 651-5 (1985).
- 60- CHEN,C.J., CHUANG,Y.C., YOU,S.L., LIN,M., WU,H.Y.: A Retrospective Study on Malignant Neoplasms of Bladder, Lung and Liver in Blackfoot Disease Endemic Area in Taiwan. Br.J.Cancer, 53: 399-405 (1986).
- 61- SAGAI,M., ICHINOSE,T.: Biochemical Effects of Combined Gases of Nitrogen Dioxide and Ozone. IV.Changes of Lipid Peroxidation and Antioxidative Protective Systems in Rat Lungs upon Life Span Exposure. Toxicology, 66: 121-132 (1991).
- 62- BLINDAUER,K.M., ERICKSON,L., MCELWEE,N., SORENSON,G., GREN,L.H., LYON,J.L.: Age and Smoking-Adjusted Lung Cancer Incidence in a Utah County with a Steel Mill. Arch.Envir.Health, 48(3): 184-190 (1993).
- 63- GREENBERG,E.R., KORSON,R., BAKER,J., BARRETT,J.: Incidence of Lung Cancer by Cell Type: A Population-Based Study in New Hampshire And Vermont, JNCI, 72(3): 599-603 (1984).
- 64- KABAT,G.C., WYNDER,E.L.: Lung Cancer in Nonsmokers, Cancer, 53: 1214-1221 (1984).
- 65- BUCHHAGEN,D.L.: Molecular Mechanisms in Lung Pathogenesis. Biochimica et Biophysica Acta, 1072: 159-176 (1991).
- 66- PETRUZZELLI,S., CAMUS,A., CARROZZI,L., GHELARDUCCI,L., RINDI,M., MENCONI,G., ANGELETTI,C.A., AHOTUPA,M., HIATANEN,E., AITIP,A., SARACCI,R., VARTSCH,H.,GIUNTINI,A.:Long-Lasting Effects of Tobacco Smoking on Pulmonary Drug-Metabolizing Enzymes: A Case-Control Study on Lung Cancer Patients. Cancer Res.,48:4695-4700 (1988).
- 67- NAKACHI,K., IMAI,K., HAYASHI,S., WATANABEJ., KAWAJIRI,K.: Genetic Susceptibility to Squamous Cell Carcinoma of the Lung in Relation to Cigarette Smoking Dose, Cancer Research, 51: 5177-5180 (1991).

- 68- PETRUZELLI,H.B., FLURA,S., HIETANEN,E., CAMUS,A.M., CASTEGNARO,M., GENESTE,O., CAMOIRANO,A., SARACCI,R., GIUNTINI,C.: Carcinogen Metabolism and DNA Adduct in Human Lung Tissues as Affected by Tobacco Smoking or Metabolic Phenotype: A Case-Control Study on Lung Cancer Patients. Mut.Res., 250: 103-4 (1991).
- 69- HIETANEN,E., CAMUR,A.M., CASTEGNARO,M., ALEXANDROV,K., ROJAS,M., SARACCI,R., GIUNTINI,C.: Carcinogen Metabolism in Human Lung Tissues and the Effects of tobacco Smoking: Results from a Case-Control Multicenter Study on Lungcancer patients. Environmental Health Perspectives, 98: 119-124 (1992).
- 70- Epidemiological Problems, with Alcohol, Lancet, 1: 762-763 (1981).
- 71- SARACCI,R.: The Interactions of Tobacco Smoking and Other Agents in Cancer Etiology, Epidemiologic Reviews, 9: 175-193 (1987).
- 72- POLLACK,E.S.,NOMURA,A.M.Y., HEILBRUN,L.K., STEMMERMANN,G.N., GREEN,S.B.: Prospective Study of Alcohol Consumption and Cancer, New Eng.J.Med.,310(10):617-621 (1984).
- 73- PISANI,P., BERRINO,F., MACALUSO,M., PASTORINO,U., CROSIGNANI,P., BALDASSERONI,A.: Carrots, Green Vegetables and Lung Cancer: A Case-Control Study. Int.J.Epidem., 15(4): 463-8 (1986).
- 74- METTLIN,C., GRAHMA,S., SWANSON,M.: Vitamin A and Lung Cancer JNCI, 62: 1435-8 (1979).
- 75- ZIEGLER,R.G., MAJOR,T.J., STEMHANGEN,A., HOOVER,R., SCHOENBERG,J.B., GRUDLEY,G., VIRGO,P.W., FRAUMENI,J.F.: Carotenoid Intake, Vegetables and the Risk of Lung Cancer Among White Men in New Jersey. Am.J.Epidem., 123(6): 1080-1093 (1986).
- 76- JAIN,M., BURCH,J.D., HOWE,G.R., RISCH,H.A., MILLER,A.B.: Dietary Factors and risk of Lung Cancer Results from a Case-Control Study, Toronto, 1981-1985. Int.J.Cancer, 45: 287-293 (1990).
- 77- BYERS,T.E., GRAHAM,S., HAUGHEY,B.P., MARSHALL,J.R., SWANSON,M.K.: Diet and Lung Cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. Am.J.Epidemiol., 125(3): 351-362 (1987).
- 78- KVALE,G., BJELKI,E., GART,J.J.: Dietary Habits and Lung Cancer Risk Int.J.Cancer, 31: 397-405 (1983).
- 79- FRASER,G.E., BEESONW,L., PHILLIPS,R.L.: Diet and Lung Cancer in California Seventhday Adventists. Am.J.Epidemiol., 133: 683-693 (1991).

- 80- KNEKT,P., JARVINEN,R., SEPPANEN,R., RISSANEN,A.,
AROMAA,A., HEINONEN,O.P., ALBANES,D., HEINONEN,M.,
PUKKALA,E., TEPPU,L.: Dietary Antioxidants and the Risk
of Lung Cancer. *Am.J.Epidemiol.*, 134: 471-9 (1991).
- 81- MENKES,M.C., COMSTOCK,G.W., VUILLEUMIER,J.P., HELSING,
K.J., RIDER,A.A., BROOKMEYER,R.: Serum Beta-Carotene,
Vitamins A and E, Selenium, and the Risk of Lung
Cancer. *N.Engl.J.Med.*, 315: 1250-4 (1986).
- 82- COLDITZ,G.A., STAMPFER,M.J., WILLETT,W.C.: Diet and
Lung Cancer. *Arch.Intern.Med.*, 147: 157-160 (1987).
- 83- WILLETT,W.C.,MacMAHON,B.: Diet and Cancer - an
Overview. *N.Engl.J.Med.*, 310(10): 633-8 (1984).
- 84- WYNDER,E.L., HEBERT,J.R., KABAT,G.C.: Association of
Dietary Fat and Lung Cancer. *JNCI*, 79: 631-7 (1987).
- 85- HINDS,M.W., KOLONEL,L.N., LEE,J., HANKIN,J.H.: Dietary
Cholesterol and Lung Cancer Risk Among Men in Hawaii.
Am.J.Clin.Nutr., 37: 192-3 (1983).
- 86- GOODMAN,M.T., KOLONEL,L.N., YOSHIZAWA,C.N.,HANKIN,J.H.:
The Effect of dietary Cholesterol and Fat on the Risk
of Lung Cancer in Hawaii. *Am.J.Epidemiol.*, 128(6):
1241-1255 (1988).
- 87- FREUDENHEIM,J.L.,GRAHAM,S.: Toward a Dietary Prevention
of Cancer. *Epidemiologic Reviews*, 11: 229-235 (1989).
- 88- SHEKELLE,R.B., ROSSOF,A.H., STAMLER,J.: Dietary
Cholesterol and Incidence of Lung Cancer: The Western
Elecetric Study. *Am.J.Epidemiol.*, 134: 480-4 (1991).
- 89- ALAVANJA,M.C.R., BROWN,C.C., SWANSON,C., BRONSON,R.C.:
Saturated Fat Intake and Lung Cancer Risk Among Nonsmo-
king Women in Missouri. *JNCI*, 85: 1906-1916 (1993).
- 90- AMES,B.N.: Dietary Carcinogens and Anticaconigen,
Science, 221: 1256-1263 (1993).
- 91- DYER,A.R.,STAMLER,J.,PAUL,O.,SHEKELLE,R.B.,SCHOENBERGER,
J.A. BERKSON,D.M., LEPPER,M., COLLETTE,P., SHEKELLE,S.,
LINDBERG,H.A.: Serum Cholesterol and Risk of Death from
Cancer and Other Causes in Three Chicago Epidemiolo-
gical Studies. *J.Chron.Dis.*, 34: 249-260 (1981).
- 92- HIATT,R.A., FIREMAN,B.H.: Serum Cholesterol and the
Incidence of Cancer in a Large Cohort. *J.Chron.dis.*,
39(11): 861-870 (1986).

- 93- KAGAN,A., MCGEE,D.L., YANO,K., RHOADS,G.G., NOMURA,A.: Serum Cholesterol and Mortality in a Japanese-American Population. Am.J.Epidemiol., 114(1): 11-20 (1981).
- 94- COWAN,L.D., O'CONNELL,D.L., CRIQUI,M.H., BARRETT-CONNOR,E., BUSH,T.L., WALLACE,R.B.: Cancer Mortality and Lipid and Lipoprotein Level. Am.J.Epidemiol., 131(3): 468-482 (1990).
- 95- ALEXOPOULOS,C.G., BLATSIOS,B., AVGERINOS,A.: Serum Lipids and Lipoprotein Disorders in Cancer Patients. Cancer, 60: 3065-3070 (1987).
- 96- UMEK,S.: Decreases in Serum Cholesterol Levels in Advanced Lung Cancer. Respiration, 60: 178-181 (1993).
- 97- DESSI,S., BATETTA,B., PULISCI,D., SPANO,O., CHERCHI,R., LANFRANCO,G., TESSITORE,L., COSTELLI,P., BACCINO,F.M., ANCHISI,C., PANI,P.: Altered Pattern of Lipid Metabolism in Patients with Lung Cancer. Oncology, 49: 436-441 (1992).
- 98- GAZIOGLU,K.: Akciğer Hastalıkları, I.U.Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul (1991).
- 99- CECIL, Essential of Medicine Türkçesi, Yüce Yayınları, İstanbul (1990).
- 100- ÖBEK,A., BAYINDIR,U.: İç Hastalıkları, 4.Baskı Kara Matbaası, İstanbul (1990).
- 101- DİNÇTURK,C.: Metastatik Onkoloji, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara (1988).
- 102- BRAGG,O.: The Diagnosis and Staging of primary Lung Cancer. Radiologic Clinics of North America, 32(1): 1-14 (1994).
- 103- WHO: The World Health Organization Histological Typing of Lung Tumours. Am.J.Clin.Pathol., 77:123-136 (1982).
- 104- SARIGNO,O., BUCCHERI,G., DIGGI,A.: Serum Tumour Markers in Lung Cancer. European Respiratory Journal, 7: 186-197 (1994).
- 105- HACIHANEFİOĞLU,U.: Akciğer Hastalıkları Patolojisi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1993).
- 106- YENEL,F., UMUT,S., ERK,M., YILDIRIM,N.: Akciğer Hastalıklarında Tedavi, I.U.Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul (1990).
- 107- RYRFELDT,A., BANNENEBERG,G., MOLDEUS,P.: Free Radicals and Lung Disease, Br.Med.Bull., 49(3): 588-603 (1993).

- 108- BRIGHAM,K.L.: Role of Free Radicals in Lung Injury. Chest, 89(6): 859-863 (1986).
- 109- HAMMOND,B., KONTOS,H.A., HESS,M.L.: Oxygen Radicals in the Adult Respiratory Distress Syndrome, in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury, and in Cerebral Vascular Damage, Can.J.Physiol.Pharmacol., 63: 173-187 (1985).
- 110- BULKLEY,G.B.: The role of Oxygen Free Radicals in Human Disease Processes, Surgery, 94(3): 407-411 (1983).
- 111- YALCIN,S.. Serbest Radikaller ve Patolojik Etkileri, Sendrom, 4(10): 40-3 (1992).
- 112- PRYOR,W.A.. Free Radical Reactions and their Importance in Biochemical Systems.Federation Proceedings, 32(8): 1862-9 (1973).
- 113- CHEESEMAN,K.H., SLATER,T.F.: An Introduction to Free Radical Biochemistry,Br.Med.Bull.,49(3):481-493 (1993).
- 114- PRYOR,W.A.. Oxy-Radicals and Related Species: Their Formation, Lifetimes, and Reactions. Ann.Rev.Physiol., 48: 657-667 (1986).
- 115- HALLIWELL,B., GUTTERIDGE,M.C.: Oxygen Radicals and Singlet Oxygen. Molec.Aspect.Med. 8: 93-133 (1985).
- 116- LIOCHEV,S.I., FRIDOVICH,I.: The Role of $O_2^{\cdot-}$ in the Production of HO^{\cdot} :In Vitro and In Vivo. Free Radical Biology&Medicine, 16: 29-33 (1994).
- 117- FREEMAN,B.A., CRAPO,J.D.: Biology of Disease, Free Radicals and Tissue Injury. Lab.Inves., 47(5): 412-426 (1982).
- 118- KLEBANOFF,S.J.: Oxygen Metabolism and the Toxic Properties of Phagocytes. Ann.J.Int.Med., 93: 480-9 (1980).
- 119- NATHAN,C.F.: Secretory Products of Macrophages. J.Clin.Invest., 79: 319-326 (1987).
- 120- FANTONE,J.C., WARD,P.A.: Polymorphonuclear leukocyte-mediated Cell and Tissue Injury: Oxygen Metabolites and Their Relations to Human Disease. Human Pathology, 16(10): 973-8 (1985).
- 121- WEISS,S.J.: Tissue Destruction by Neutrophils. New.Eng.J.Med., 320(6): 365-375 (1989).
- 122- MAIER,K.L.: How the Lung Deals with Oxidants, Eur. Respir.J., 6: 334-6 (1993).

- 123- CANTIN,A.M., FELIS,G.A., HUBBARD,R.C., CRYSTAL,R.G.: Antioxidant Macromolecules in the Epithelial Lining Fluid of the Normal Human Lower Respiratory Tract. J.Clin.Invest., 86: 962-971 (1990).
- 124- PACTH,E.R., DAVIS,B.: Role of Transferrin and Ceruloplasmin in Antioxidant Activity of Lung Epithelial Lining Fluid. J.Appl.Physiol., 64(5): 2092-2099 (1988).
- 125- PACTH,E.R.,KAJEKI,H.,MOHAMMED,J.R.,CORNWELL,D.G.,DAVIS,W.B.: Deficiency of Vitamin E in the Alveolar Fluid of Cigarette Smokers. J.Clin.Invest., 77: 789-796 (1986).
- 126- HALLIWELL,B., GUTTERIDGE,J.M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine, Second Edition, Clarendon Press, Oxford (1991).
- 127- MACHLIN,L.J., BENDICH,A.: Free Radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients, FASEB J., 1: 441-5 (1987).
- 128- HALLIWELL,B., GUTTERIDGE,J.M.C.: Free Radical and Antioxidant Protection: Mechanisms and Significance in Toxicology and Disease. Human toxicol., 7: 7-13 (1988).
- 129- KRINSKY,N.I.: Membrane Antioxidants. Ann.N.Y.Acad.Sci., 551:17-34(1988).
- 130- SLATER,T.F.: Free Radical Mechanisms in Tissue Injury. Biochem.J., 222: 1-5 (1984).
- 131- VACA,C.E., WILHELM,J., HARMS-RINGDAHL,M.: Interaction of Lipid Peroxidation Products with DNA A Review. Mut.Res., 195: 137-149 (1988).
- 132- DEMOPOULOS,H.B.: The Basis of Free Radical Pathology. Federation Proceedings, 32(8): 1859-1861 (1973).
- 133- MINOTTI,G.: Metals and Membrane Lipid Damage by Oxy-Radicals. Ann.N.Y.Acad.Sci.,551:34-44(1988).
- 134- TUEN,M., SVINGEN,B.A., AUST,S.D.: Superoxide Dependent Lipid Peroxidation. Federation Proceedings, 40(2): 179-182 (1981).
- 135- HALLIWELL,B., CHIRICO,S.: Lipid Peroxidation: Its Mechanism, Measurement and Significance. Am.J.Clin.Nutr., 57(suppl): 715-752 (1993).
- 136- ESTERBAUER,H.: Cytotoxicity and Genotoxicity of Lipid Oxidation Products. Am.J.Clin.Nutr., 57(suppl): 779-786 (1993).
- 137- VUILLAUME,M.: Reduced Oxygen Species, Mutation, Induction and Cancer Initiation, Mutation Research, 186: 43-72 (1987).

- 138- CERUTTI,A.P. Prooxidant States and Tumor Promotion. Science, 227: 375-381 (1985).
- 139- FUJIMOTO,K., NEFF,W.E., FRANKEL,E.N.: The Reaction of DNA with Lipid Oxidation Products, Metals and Reducing Agents, Biochimica et Biophysica Acta, 795: 100-107 (1984).
- 140- MARNETT,L.J.: Peroxyl Free Radicals: Potential Mediators of Tumor Initiation and Promotion Carcinogenesis, 8(10): 1365-1373 (1987).
- 141- DRAPER,H., MCGIRR,L.G., HADLEY,M., The Metabolism of Malondialdehyde. Lipids, 21(4): 305-7 (1986).
- 142- REISS,U., TAPPEL,A.L., CHIO,K.S.: DNA-Malonaldehyde Reaction: Formation of Fluorescent Products, Biochemical and Biophysical Research Communications, 48(4): 921-6 (1972).
- 143- HOLLEY,A.E., CHEESEMAN,K.H.: Measuring Free Radical Reactions In Vivo. Br.Med.Bull., 49(3): 494-505 (1993).
- 144- SLATER,T.F.: Overview of Methods used for Detecting Lipid peroxidation. Methods in Enzymology, 105: 283-293 (1984).
- 145- WADE,C.R., VAN RIJ,A.M.: Plasma Thiobarbituric Acid Reactivity: Reaction Conditions and the Role of Iron, Antioxidants and Lipid Peroxy Radicals on the Quantitation of Plasma Lipid Peroxides. Life Sciences, 43(13): 1085-1093 (1988).
- 146- ESTERBAUER,H.,LANG,J.,ZADRAVEC,S.,SLATER,T.F.:Detection of Malondialdehyde by High-Performance Liquid Chromatography. methods in Enzymology, 105: 319-328 (1984).
- 147- GUTTERIDGE,J.M.C., TICKNER,T.R.: The Characterization of Thiobarbituric Acid Reactivity in Human Plasma and Urine. Analytical Biochemistry, 91: 250-7 (1978).
- 148- ESTERBAUER,H., CHEESEMAN,K.H.: Determination of Aldehydic Lipid Peroxidation products: Malondialdehyde and 4-Hydroxnonenal. Methods in Enzymology, 186: 407-421 (1990).
- 149- WADE,C.R., VAN RIJ,A.M.: In Vivo Lipid Peroxidation in Man as measured by the Respiratory Excretion of Ethane, Pentane, and Other Low-Molecular-Weight Hydrocarbons. Analytical Biochemistry, 150: 1-7 (1985).
- 150- PITKANEN,O.M., HALLMAN,M.,ANDERSSON,S.M.: Determination of Ethane and Pentane in Free Oxygen. Radical-Induced Lipid Peroxidation. Lipids 24(2): 157-9 (1989).

- 151- YAGI,K.: A Simple Fluorometric Assay for Lipoperoxide in Blood Plasma. *Biochemical Medicine*, 15:212-6 (1976).
- 152- NIKI,E., MINAMISAWA,S., OIKAWA,M., KOMURO,E.: Membrane Damage from Lipid oxidant Induced by Free Radicals and Cigarette Smoke. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 29-37.
- 153- CHOW,C.K.: Dietary Vitamin E and Cellular Susceptibility to Cigarette Smoking, *Ann. New York Aca.Sci.*, 393: 426-436 (1982).
- 154- HEITANEN,E., PUNNONEN,K, PUNNONEN,R., AUVINEN,O.: Fatty Acid Composition of Phospholipids and Neutral Lipids and Lipid Peroxidation in Human Breasts Cancer and Lipoma Tissue. *Carcinogenesis*, 7(12): 1965-9 (1986).
- 155- CHEESEMAN,K.H., EMERY,S., MADDIX,S.P., SLATER,T.F., BURTON,G.W., INGOLD,K.U.: Studies on Lipid Peroxidation in Normal and Tumour Tissues. *Biochem.J.*, 250: 247-252 (1988).
- 156- YAGI,K.: Lipid Peroxides and Human Diseases, *Chemistry and Physics of Lipids*, 45: 337-351 (1987).
- 157- OTAMIRI,T., SJÖDAHL,R.: Increased Lipid peroxidation in Malignant Tissues of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer*, 64: 422-5 (1989).
- 158- BROWN,R.E., ALADE,S.L., WU,M., WU,F.M., BOWMAN,W.P.: Lipoperoxidation and T-cell Leukemia of Childhood. *Cancer*, 64: 2090-5 (1989).
- 160- PETRUZZELLI,S., HIETANEN,E., BARTSCH,H., CAMUS,A.M., MUSSI,A., ANGELETTI,C.A. SARACCI,R., GIUNITINI,C.: Pulmonary Lipid Peroxidation in Cigarette Smokers and Lung Cancer patients, *Chest*, 98: 930-5 (1990).
- 161- GUPTA.M.P., KHANDUJA,K.L., SHARMA,R.R.: Effects of Cigarette Smoke Inhalation on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in the Rat. *Toxicology Letters*, 41: 107-114 (1988).
- 162- TAKAHASHI,M., IMAIDA,K., MITSUMORI,K., OKAMIYA,H., SHINODA, K., YOSHIMURA,H., FURUKAWA,F., HAYASHI,Y.: Promoting Effects of Cigarette Smoke on the Respiratory Tract Carcinogenesis of Syrian Golden Hamsters Treated with Diethylnitrosamine. *Carcinogenesis*, 13(4):569-572 (1992).
- 163- HIGAHIMOTO,Y., FUKUCHI,Y., ISHIDA,K., SHIMADA,Y., OHATA,M., FUNASAKO,M., SHU,C., TERAMOTO,S., MATSUSE,T., SUDO,E., ORIMO,H.: Effect of Chronic Tobacco Smoke Exposure on the Function of Alveolar Macrophages in Mice. *Respiration*, 61: 23-7 (1994).

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Trabzon'da doğdum. 1981 yılında Derecik ilkokulu'ndan, 1984 yılında Derecik Ortaokulu'ndan, 1987 yılında Trabzon Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl girdiğim Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldum. 1992 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladım.

