

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

**MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI TOTAL
ANTİOKSİDAN KAPASİTE ESER ELEMENTLER
VE LİPİT PEROKSİDASYONU**

(Yüksek Lisans Tezi)

Ayşegül TOY

Referans no: 425560

EDİRNE-2012

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd.Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

**MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI TOTAL
ANTİOKSİDAN KAPASİTE ESER ELEMENTLER
VE LİPİT PEROKSİDASYONU**

(Yüksek Lisans Tezi)

Ayşegül TOY

Destekleyen Kurum: TÜBAP

Tez No :

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süersince her konuda bilgi ve becerileri ile bana yol gösteren Biyofizik AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tefvik GÜLYAŞAR'a ve Biyofizik AD öğretim üyesi Doç. Dr. Tamam SİPAHI'ye tez materyalini elde edilmesinde yardımını esirgemeyen Radyasyon Onkolojisi AD başkanlığına, öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ruşen Çoőar ARLAS'a ve Medikal Onkoloji öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sernaz UZUNOĞLUNA, tezimde her zaman yardımcı olan Suat ÇAKINA'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman desteğini ve emeğini esirgemeyen Anatomi AD başkanı Prof. Dr. Oğuz TAŐKINALP'e, Dr. Mehdi SASANI'ye ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KANSER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	3
MEME KANSERİ	4
MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	6
MEMENİN ANATOMİSİ	8
SERBEST RADİKALLER	10
LİPİT PEROKSİDASYONU	15
ANTIOKSİDANLAR	18
ESER ELEMENTLER	23
KEMOTERAPİ	28
RADYOTERAPİ	28
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	38
TARTIŞMA	47
SONUÇ	52
ÖZET	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58
ŞEKİLLER LİSTESİ	70
ÖZGEÇMİŞ	72
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CAT	: Katalaz
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
Fe	: Demir
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
Gy	: Gray
MDA	: Malondialdehyde
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RNA	: Ribonükleik Asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Kapasite
TOS	: Total Oksidan Kapasite
Zn	: Çinko

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Dünyanın çeşitli ülkelerinde meme kanseri %1-2 oranında artış göstermekte olup, her yıl yaklaşık bir milyon kadına yeni tanı konulduğu bildirilmektedir. Diğer taraftan yaşam boyunca her on kadından birinin meme kanseri olma, üçte birinin ise meme kanserinden ölme tehlikesi ile karşı karşıya olduğu tahmin edilmektedir (1). 2000 yılında kanser kadınlar arasında yaklaşık 375,000 ölüme neden olmuştur (2). 2011 yılında ABD’de 230,480 meme kanserli yeni olgu 39,520 meme kanserine bağlı ölüm olacağı tahmin edilmektedir (3).

Meme kanseri, en çok lobul ile terminal duktus birleşme yerindeki epitelden köken alan bir adenocarsinomdur. Son yıllardaki bilgilere göre meme kanseri (invaziv duktal kanser) gelişmeden önce duktus epiteli, atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma insitu gibi evrelerden geçer ve sonunda meme kanseri oluşur (4).

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavinin düzgün bir prensiple uygulanması hastaların yaşam sürelerini önemli olarak etkiler. Son yıllarda meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler, kanserin erken dönemde yakalanmasını ve sağ kalım süresinde uzamayı beraberinde getirmiştir. Bu uzun yaşam beklentisi hastalarda yaşam kalitesi kavramını gündeme getirmektedir (5).

Yaşlanma, koroner kalp hastalıkları ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir (6). Birçok çalışmada tümörlerde lipid peroksidasyonunun arttığı bildirilmiştir. Lipid hidroperoksitler doğrudan DNA zincirini kırabilir ve lipid peroksil ve alkoksil radikalleri DNA’da oksidasyona sebep olurlar ve kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynayabilirler (7).

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen ortadan kaldıran ya da kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Doğrudan etkiyle oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidan adı verilmektedir (8). Biyolojik sistemler enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan defans mekanizması oksidatif stres ile mücadele eder (9). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, total antioksidan kapasite ölçümü oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul görmektedir. Oksidatif stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi hücre içi toplam oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir (10). Ayrıca serum içinde halen bilinmeyen antioksidanlar olabilir bu nedenle biz bu çalışmada total antioksidan kapasite (TAS) ve total oksidan seviyesini (TOS) ölçmeyi amaçladık.

Eser elementler organizmada çeşitli biyolojik olayların regülasyonunda gerekli olan maddelerdir (11). Bağlanma bölgeleri için metalloprotein ve diğer proteinlerle rekabet eder onları aktive eder ya da enzim reaksiyonlarını durdurur. Hücre zarı geçirgenliğini modüle eder, gen ekspresyonunu düzenler, elektron taşımaya, hormon ve vitamin sentezine katılır (12,13). Çeşitli eser elementlerin meme kanseri karsinogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (12,14,15). Meme dokusu ilk neoplastik süreç için çeşitli eser elementler (demir, bakır, çinko, selenyum) biyobelirteçleri olarak belirlenmiştir (16). Fakat hala eser elementlerin meme kanseri karsinogenezindeki rolü tam olarak belirlenememiştir.

Bu çalışmada amacımız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji ya da medikal Onkoloji bölümünde meme kanseri tanısı konularak opere olmuş meme kanserli hastalarda radyoterapi, kemoterapi tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası total antioksidan-oksidan kapasite, eser elementler, lipid peroksidasyonu düzeyleri arasındaki ilişki ve bunların tedavi sürecindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KANSER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz ve hızlı bir şekilde bölünerek çoğalmaları ile kendini gösteren patolojik bir durumdur. Kanserin genel özellikleri; hızlı büyümesi, çoğu zaman kapsülünün bulunmaması, çevre dokulara yayılması, kan ve lenf damarları ile uzak metastaz yapabilmesidir (16). Sağlıklı hücreler vücudun büyümesi, gelişmesi, kendini yenilemesi ve hasar görmüş hücrelerin tamir edilmesinde önemli yer tutmaktadır. Fakat bazen normal hücreler bu özelliklerini kaybederek, çok hızlı bir şekilde çoğalırlar ve vücudun diğer kısımlarına yayılarak, tümör hücrelerini oluşturmaya başlarlar (17).

Normal bir hücrenin farklılaşarak kanser hücresine nasıl dönüştüğü hakkında kesin bir şey söylemek mümkün değildir. Ancak serbest radikallerin oluşmasına yol açan, ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, hava kirliliği, diyet, kimyasal faktörler, sigara içimi ve alkol tüketiminin yanısıra genetik yatkınlık, immun yetmezlik, cinsiyet, hormonlar, virüsler ve parazitler gibi birçok etkenin kanser oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (18-20).

Kanserin Oluşum Mekanizması

Kanserin gelişiminde tümör oluşmasına neden olabilecek genler, ilk kez 1970'lerde tanımlanmış ve onkojenler olarak adlandırılmıştır. Onkojenlerin hücreyi etkilemelerinde ki esas rolü polifosfoinozidler oynamaktadır. Onkojenler polifosfoinozid aracılığı ile hücreyi transforme edebilirler ve kansere neden olabilirler.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) onkojenleri, fosfatidilinozitolü fosforile ederek, polifosfoinozid şekillenmesini arttıırırlar. Bu onkojen mahsülleri diasilgliserole fosfat

ekleyerek fosfatidik asiti oluştururlar. İkinci haberci diasilgliserolün hem şekillenmesini hem de ortadan kaldırılmasını sağlarlar. Polifosfoinozotid parçalanmasıyla meydana gelen ikinci habercilerden birisi olan diasilgliserol, protein kinaz C'yi aktive ederek hücre çoğalmasını doğururlar ve sonuçta kanserin oluşumuna neden olurlar (21,22).

Onkojenlerden başka, hücre bölünmesini harekete geçiren proto-onkojen olarak bilinen genlerde bulunur. Proto-onkojenler belirli koşullar altında mutasyon geçirip onkojen haline gelirler. Oluşan onkojenler de daha sonra hücre çoğalmasını harekete geçirirler. Bu hücre çoğalması da, kısa bir süre sonra kontrol altına alınamaz bir hal alır. Aslında proto-onkojenler, embriyonun gelişme döneminde ve erken çocukluk dönemlerinde normal olarak aktif halde bulunurlar. Ama o dönem zaten, hızlı büyümeye gereksinim olduğu bir dönemdir. Proto-onkojenlerden başka kontrolsüz hücre çoğalmasını önlemekle görevli tümörü baskı altına alan genler de bulunur. Proto-onkojenler, bu genler tarafından pasif hale getirilirler. Fakat mutajenler, kimyasal kanserojen maddeler, elektromanyetik enerji, aflatoksinler, nükleer radyasyon, virüsler ve hormonlar gibi sayısız dış faktör, bu proto-onkojenleri yeniden aktif hale getirebilir. Onkojenlerin mutasyonu sonucu bu tümörleri baskı altına alan genler pasifleşirse, bunlar da artık tümör büyümesine katkıda bulunurlar (23,24).

Kanserin oluşumu tek basamakta gerçekleşen bir olay olmayıp, sadece gelişme sürecini başlatmak kansere yol açmaz. Kanserin oluşumundaki ilk basamak olan gelişim sürecinde, sadece bağımsız prekanserojenlerin bir kısmı üretilir. Üretilen bu prekanserojenler çoğaldıkları alanlardan diğer kısımlara yayılamazlarsa veya immun sistemin aktifliğine bağlı olarak yıkılacak olurlarsa kanser hücresi gelişmeyecektir. Kanserin oluşumundaki diğer bir basamak olan yayılma sürecinde ise, prekanserojen hücrelerin hızlı bir şekilde yeniden çoğalması ve membranda ki yüzey özelliklerinin malignant hücrelerin özelliklerine dönüşmesi ile gerçekleşir (25,26).

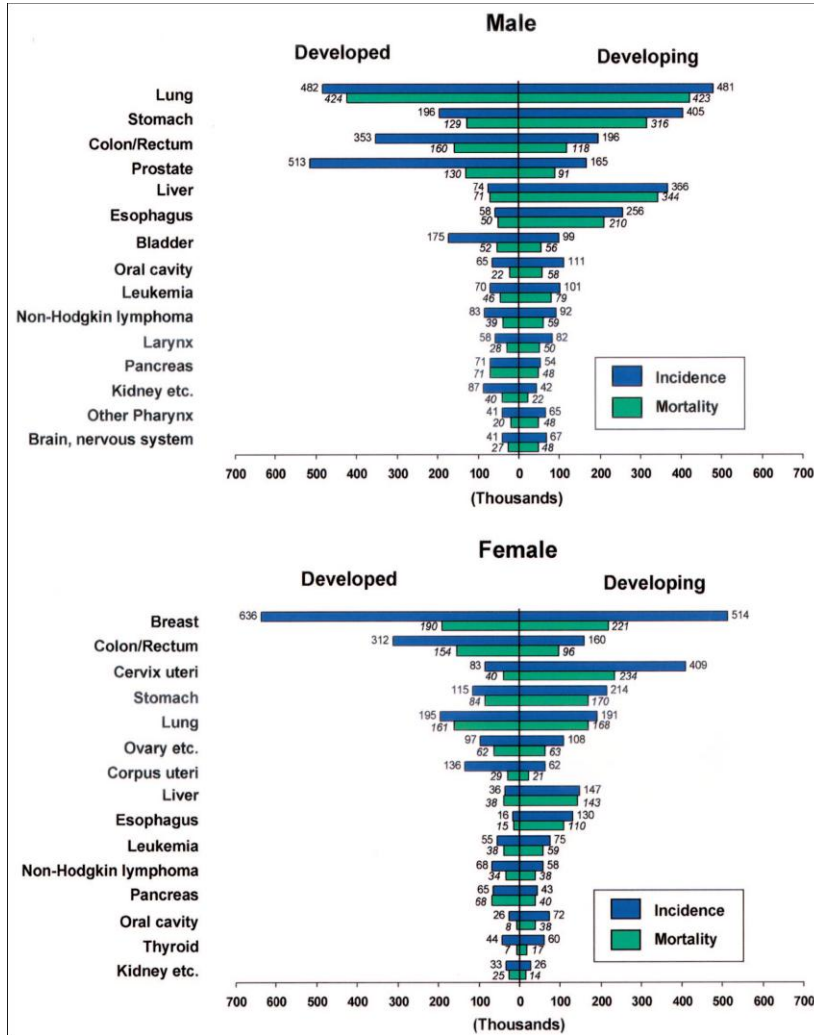
MEME KANSERİ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (27,28). Meme kanseri kadınlarda akciğer kanserinden sonra kanser ölümlerinin en sık ikinci nedeni olarak belirtilmektedir. Türkiye'nin doğusunda meme kanseri insidansı 20/100 000, batısında bu oran 50/100 000 olarak bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1990 yılında yaptığı çalışmada, 796.000 yeni meme kanserli olgu ve 314.000 meme kanserinden ölüm saptanmışken, yine WHO'ya bağlı International Agency on Cancer for Research'ün (IARC) 2002 yılındaki

değerlendirmesinde; 1.152.000 yeni meme kanserli olgu ve 411.000 meme kanserinden ölüm hesaplanmıştır (29).

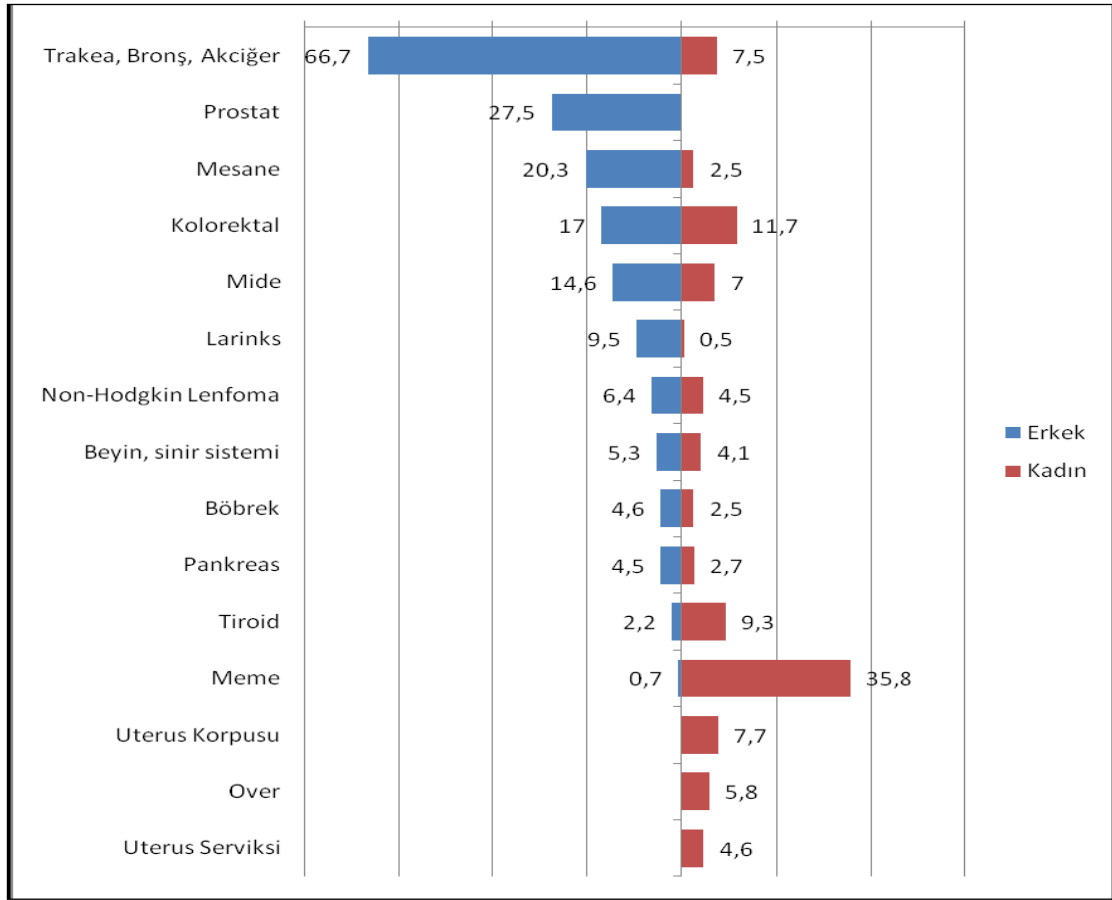
2002 yılı verilerine dayanarak, cinsiyete göre dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ki kanser görülme sıklığı ve ölüm oranlarına bakıldığında, erkeklerde en çok akciğer ve mide kanseri, kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserlerin başta geldiği görülmektedir. Her iki cins için de kanser görülme sıklığı sırasıyla akciğer, meme ve kolorektal kanserler şeklindedir (Şekil 1) (30,31).

Meme kanseri erkeklerde nadir olarak görülür. Erkeklerde 2003 yılı itibariyle 1300 yeni vaka tanısı konmuştur. Erkeklerde görülen meme kanseri tüm meme kanserleri içerisinde %0.6 oranında yer alırken erkeklerde görülen tüm maligniteler içerisinde ise %1'in altında bir yer almaktadır (32).



Şekil 1. Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki kanser vakalarının 2002 yılı insidans ve mortalite değerleri (30)

Ülkemizde henüz düzenli bir meme kanseri kayıt programı olmadığından, kesin sıklığının belirlenmesi güçtür. Ancak mevcut verilere göre, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 50/100.000 oranında bir sıklığın olduğu tahmin edilmektedir. Bu sıklık farkı, batı Türkiye'deki yaşamın Avrupa'dakine benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir (Şekil 2) (29).



Şekil 2. Türkiye’de en sık görülen kanserler (8 il 2004- 2006 yılları kanser insidansı sağlık bakanlığı) (29)

MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserinin nedenleri ile ilgili olarak kesin bir açıklama bulunmamakla birlikte meme kanseri riskini yükselten birçok risk faktörünün bulunduğu (Tablo 1) ifadedilmektedir (33).

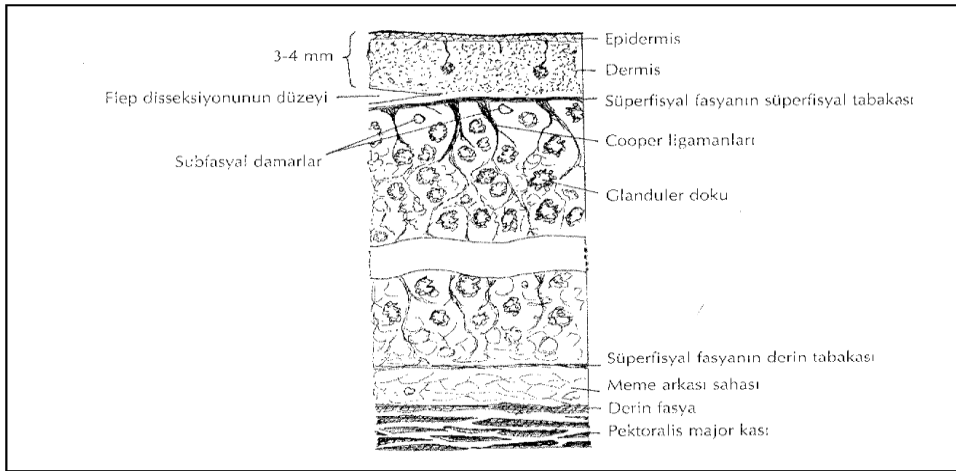
Tablo 1. Meme kanserinde risk faktörleri (33)

• Cinsiyet (kadın olmak)	Arttırır	•Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlarda, %1'i erkeklerde görülmektedir
• Yaş	Arttırır	• Meme kanserinde yaş en önemli risk faktörüdür, genellikle postmenepoz döneminde görülmektedir, yaş arttıkça risk artmaktadır.
• Daha önce maling ya da being meme kanseri öyküsünün olması	Arttırır	•Bir memede kanser varlığı ortalama popülasyona göre diğer memede kanser riskini 2-6 kez arttırır. •Memede atipik hiperplazi meme kanseri riskini 4-5 kez arttırır. Bening meme hastalığının kanser riski tartışmalıdır.
• Aile öyküsü Anne veya kız kardeş veya her ikisinde meme kanseri bulunması • BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde mutasyon olması P53 geninde mutasyon olması	Arttırır	•Anne veya kız kardeşlerden herhangi birinde meme kanseri riski %2 ile %3 kez arttırırken her ikisinde de kanser olması riski %8 arttırır. Menapoz öncesinde tanı konmuş ve kanser çift taraflı ise risk daha da artar. • Meme kanserinin sadece %10-15'i herediter kökenli iken, bunların yarısından fazlası (%50-60) BRCA-1 genindeki mutasyondan, %10 ile %30'u ise BRCA-2 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Normalde BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinin DNA tamirinde ve kopyalanmasında önemli rolleri vardır.
• İrk	Arttırır	•Beyaz kadınlarda meme kanseri gelişme riski daha yüksek olmasına rağmen Afrika kökenli Amerikalı kadınların bu hastalıktan ölme riski daha yüksektir.
• Menstrüal öykü	Arttırır	•Menarş ve menopoz arasındaki interval'in uzaması meme kanseri riskini yükseltir. •Kısalması riski azaltır.
• Doğum öyküsü	Arttırır	•Doğum yapmamış kadınlar meme kanseri açısından yüksek riskli gruba girerler.
• Emzirme	Tartışmalı	•Meme kanseri riskini azaltma da emzirmenin etkisini inceleyen çalışmalarda bulgular tartışmalıdır.
• Östrojen alımı (Oral kontraseptifler ve hormone replasman tedavisi)	Tartışmalı	•Erken veya uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, ve uzun süreli (10-15 yıl üzeri)östrojen replasman tedavisinin riski artırdığı saptanmıştır. •Östrojen ve progesteron kombine kullanılan preparatların meme kanseri riskini etkilemediği saptanmıştır.
• Alkol	Arttırır	•Günde iki bardak'tan fazla alkol alınması riski arttırmaktadır. Etiyolojisi kesin açıklanamamakla birlikte, araştırmacılar alkol alımının kanserojenik olabilecek sitotoksik ürünlerin ortaya çıkmasına neden olduğuna inanmaktadır. Diğer olası bir nedenin ise alkolün meme dokusundaki hücre permabilitesinde değişikliğe yol açması olduğuna inanılmaktadır.
• Yağlı diyet	Tartışmalı	•Özellikle aşırı yağlı diyetin meme kanserini artırdığı düşünülmektedir. Yüksek yağlı diyet obesiteye yol açmakta ve salınan insülin düzeyini arttırmaktadır. Bazı araştırmacılar da bunun tümör'ün büyümesini stimüle ettiğine inanmaktadır.
• Obesite	Tartışmalı	•Meme kanseri riskini artırdığı bildirilmesine rağmen hala tartışılmaktadır.
• Radyasyon	Arttırır	•Özellikle 30 yaş'ın altında ve puberteden önce radyasyona maruz kalma riski arttırır.

MEMENİN ANATOMİSİ

Meme göğüs ön duvarında, 2. ile 6. interkostal aralıklar arasında; medialde sternum, lateralde ön aksiller çizgi arasında aksillaya doğru uzantısı olan bir bezdir. Memeler erkeklerde görev yapmayan bezler olarak yer alırken kadınlarda ön hipofiz ve overlerin etkisi altında gelişir ve aktivite gösterirler (34).

Memenin üst-dış kadranı diğer kadranlara nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna “Spence'nin aksiller kuyruğu” denir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir (35). Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Meme derisinden derin fasyaya doğru uzanan ligamentlere Cooper ligamentleri denir (34,35). Bu ligamanlar yüzeyle; yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (Şekil3) (36).



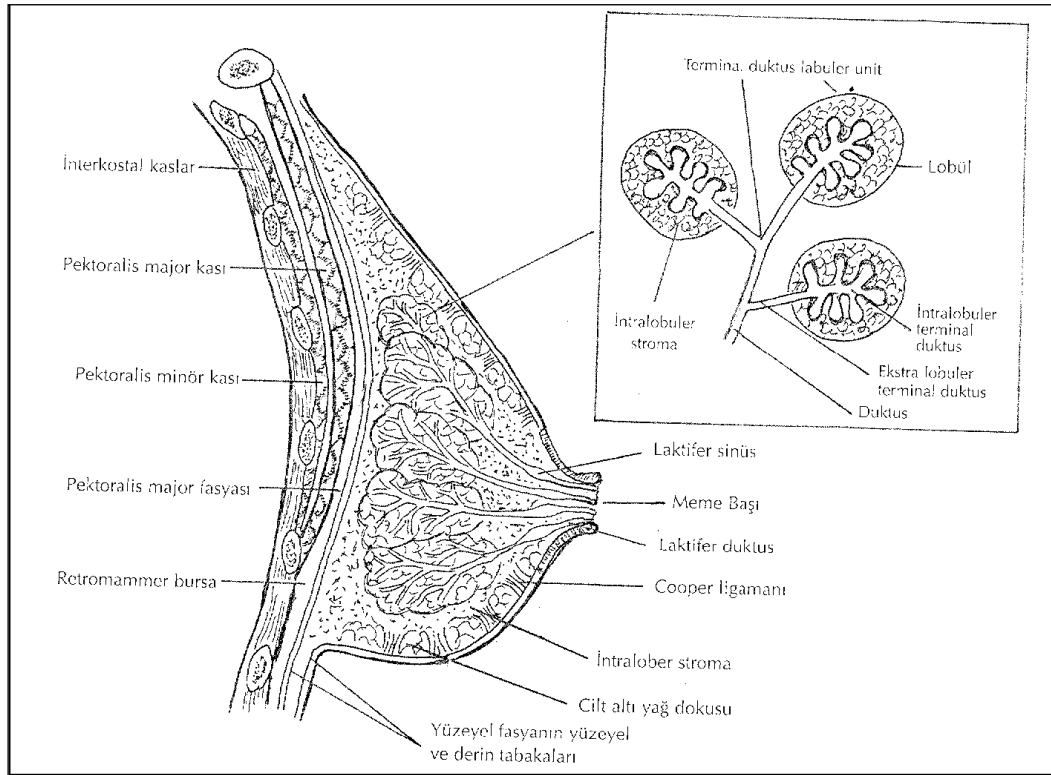
Şekil 3. Memenin fasya ilişkileri (36)

Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Gelişmiş meme; sinüsler, duktuslar, ve stromal elemanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silindirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarılıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüslerde

lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme basına açılan 15-20 lobdan oluşur (35,37,38).

Her lob da 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir memenin 8 lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümündedirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler sekline dönüşürler. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında(ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (Şekil4) (39).



Şekil 4. Memenin mikroskobik yapısı (39)

Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitelyum hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar duktus ağızlarını bir tıkaç gibi kapatırlar (38).

Memenin Kan Dolaşımı

Arteryal dolaşım: Meme kanlanması iyi olan ve bir çok kaynaktan beslenen bir organdır (36). Memenin arteryal beslenmesini sağlayan internal torasik arterin perforan dalları, posterior interkostal arterlerin lateral dalları, aksiler arterin dalları olmak üzere üç ana arter bulunmaktadır (40).

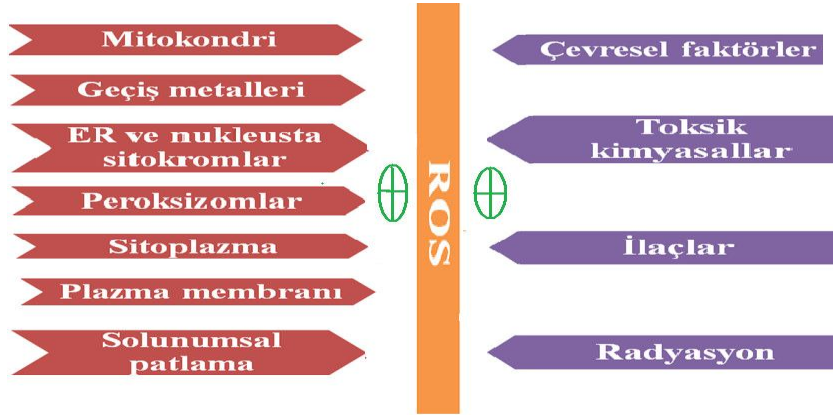
Venöz dolaşım: Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (38,40).

Memenin lenfatik drenajı: Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf ganglionlarından geçer. Tüm memenin lenfatik akımının %3-25'inin internal mammaryan, %75-97'sinin aksiler lenf ganglionlarına drene olduğu gösterilmiştir. Meme kanserlerinde aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi çok önemlidir (41).

SERBEST RADİKALLER

Dış orbitallerin de bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron ihtiva eden kısa ömürlü, reaktif atom ve moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikallerin en önemli özelliği son derece reaktif olmalarıdır. Bu özelliklerinden dolayı karşılaştıkları atom ve moleküllerle kolayca reaksiyona girerek onları kararsız bir yapı haline dönüştürürler (42-44).

Serbest radikaller, eşlenmemiş elektronun belirtilmesi amacıyla üst kısımlarına yazılan bir nokta (X^\bullet) ile gösterilirler (45). Oksijenle yaşayan tüm canlılarda, normal metabolik olaylar sırasında serbest oksijen radikali kaçınılmaz şekilde üretilmektedir. Bu nedenle normal metabolizma sırasında oksido-redüksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin oluşması biyolojik bir bozukluk olarak değerlendirilmemelidir. Serbest radikaller diğer moleküllerle birleşerek dış yörüngedeki elektron sayısını çiftleştirmeye ve böylece kararlı bileşiklere dönüşmeye çalışırlar. Ancak hiperoksi, inflamasyon, iskemi, radyasyon, antibiyotik tedavisi gibi bazı hücre metabolizmasını etkileyen durumlarda büyük oranda üretilen serbest oksijen radikalleri, membranlar, enzimler, nükleik asitler ve polisakkaritler üzerinde toksik etkiler yaparak çeşitli doku hasarlarına neden olmaktadırlar (Şekil6) (46,47).

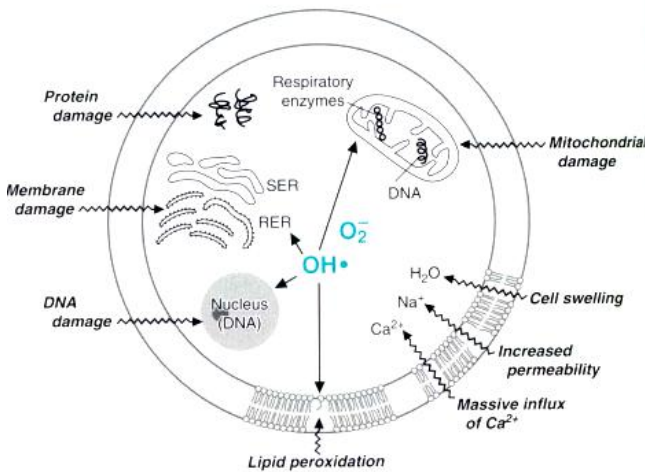


Şekil 6. Serbest radikallerin kaynakları (47)

Yaşam süreleri çok kısa olmasına rağmen oldukça reaktif yapıya sahip olan serbest radikaller, elektronu çiftleyebilmek için tüm hücre bileşenleri ile etkileşime girebilirler (48).

Serbest radikallerin organizmaya yararlı oldukları bazı durumlar da mevcuttur. Bunlar fagositoz olayında aktive nötrofillerden salınarak bakterilerin etkisiz hale getirilmesi, mitokondriyal oksidasyon, hemoglobinin oksijen taşınması, nonsiklooksijenaz yoluyla prostoglandinlerin oluşumu ve DNA replikasyonu olarak örneklenebilir (49).

Birçok fizyolojik olayda rol oynayan serbest radikaller, aşırı miktarda üretildiğinde veya antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldığında biyomoleküller ve doku komponentlerine zarar verirler. Serbest radikaller hücrenin lipit, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunum ve kapiller permeabilityyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır (Şekil7) (49).



Şekil 7. Hücrede serbest radikallere bağlı hasarlar (49)

Reaktif oksijen türleri, kimyasal olarak reaktif olan çok sayıda molekülü kapsar. Bu moleküllerden hidroksil radikali aşırı reaktif olmasına rağmen, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi radikaller daha az reaktiflerdir. ROS'un çoğu, biyomoleküllerle kolayca reaksiyona girerek zincir reaksiyonlarını başlatırlar. Serbest radikalle reaksiyona giren moleküller bir elektronunu kaybettiğinden, etrafındaki moleküllerden bir elektron alacak derecede reaktif hale gelir. Böylece radikaller zincir reaksiyonu şeklinde çoğalırlar (49,50).

Serbest radikaller özellikle lipit peroksidleri; ateroskleroz, iskemireperfüzyon hasarı, inflamasyon, diabetes mellitus, akciğer hastalıkları, böbrek bozuklukları, kas hastalıkları, göz ve cilt bozuklukları gibi birçok hastalığın oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olmasının yanında, özellikle kanser oluşumunda çok önemli role sahiptirler. Serbest oksijen radikalleri, kimyasal maddelerin neden olduğu kanserin başlama, ilerleme ve gelişme evrelerinde katkıda bulunurlar (51).

Reaktif Oksijen Türleri

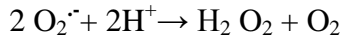
Oksijen bulunan bir ortamda oksijenin metabolize edildiği aerobik canlılarda daima radikal üretimi gerçekleşir. Hücrel koşullarda oluşabilen oksijen radikalleri ile oksijen içeren reaktif türlerin önemli olanları Tablo 2 gösterilmiştir (52).

Tablo 2. Sık Karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri (52)

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H [•]	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O ^{•-}	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH [•]	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O ₂ ⁻	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif etki
Perhidroksi radikal	HO ₂ [•]	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO ⁻	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl ₃	CCl ₃ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS [•]	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO [•]	Organik peroksidlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L- arjinin amino asitinden in vivo üretilir.
Nitrojen dioksit	NO ₂	NO'nin oksijen ile reaksiyonundan üretilir.

Süperoksit Radikali

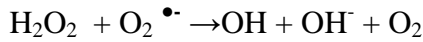
Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\bullet-}$) meydana gelir. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direkt olarak asıl zarardan sorumlu değildir. Asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olmasıdır (47,49,53,54). Lipit membranına girme yeteneğine sahip olmadığı için, meydana geldiği hücre bölümlerinde tutulur. Süperoksit radikalleri sıvı ortamda kendiliğinden dismutasyon reaksiyonu ile veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle HO ve oksijene dönüşürler (49).



Hidrojen Peroksit Radikali

Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin asıl kaynağı süperoksit radikalının dismutasyonudur. İki süperoksit molekülü iki proton alarak H_2O_2 ve O_2 oluşturur. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir (55).

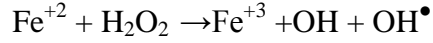
Bu dismutasyon ya spontandır ya da süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenir. Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü peroksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir (47,54).



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Haber-Weiss reaksiyonu ya katalizör varlığında ya da katalizörsüz cereyan edebilir (47,54).

Hidroksil Radikali

Oldukça reaktiftir ve tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilir. Diğer serbest radikal türlerine nazaran biyolojik sistemlere daha fazla zarar verme yeteneğine sahiptir (56). Hidrojen peroksit geçiş metalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikali gibi daha güçlü oksidanları oluşturur.



Bu reaktif oksijen türleri (OH^\bullet) çok hızlı olarak komşu radikallerle reaksiyona girerler. Yarı ömürleri çok kısadır (48,57).

Singlet Oksijen

Singlet oksijen (O_2), eşleşmemiş elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu oluşabildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olabilir (48).

Peroksil Radikali

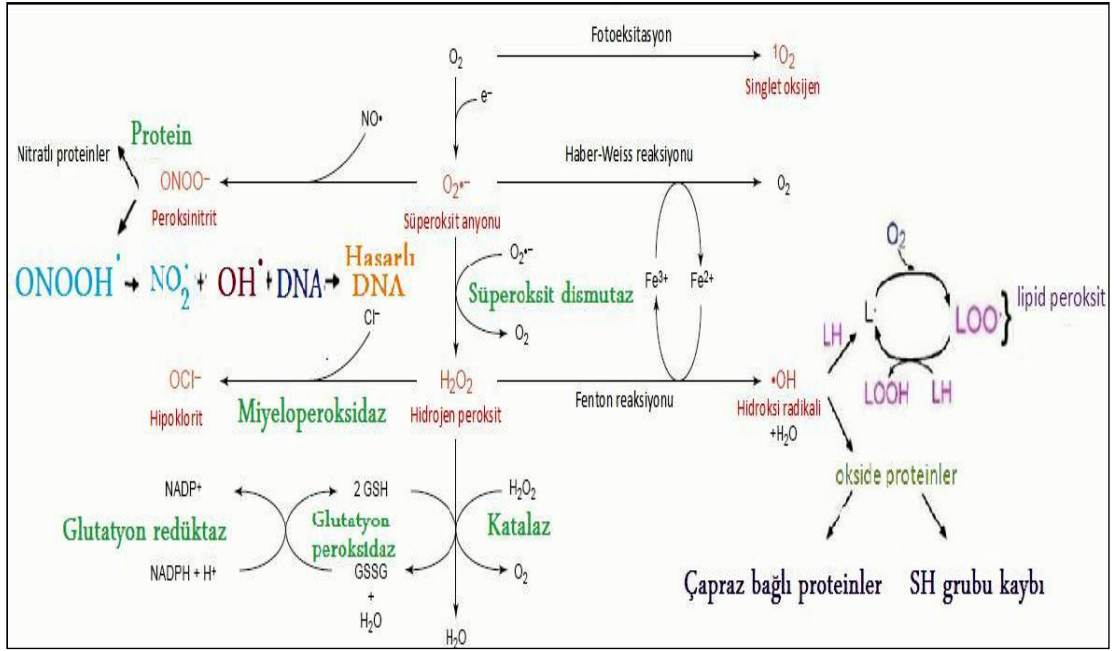
Karbon merkezli radikaller hızlı bir şekilde oksijen ile reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturmaktadır. Çok uzun ömürlü olan bu radikal lipid peroksidasyonunda yer almaktadır (57).

Hidroksil Radikali

Süperoksit radikalinin protonlanmasıyla oluşmaktadır. Biyolojik membranları kolay geçebilmesi ve yağ asitleriyle direkt etkileşime girebilmesi önemlidir (57).

Reaktif Oksijen Türevlerinin Etkileri

Metal iyonlarının ve enzimlerin kataliz ettiği redoks reaksiyonları ve suyun radyolizi serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. ROS, RNS ve vücudun savunma sistemi arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Şekil 8) (58).



Şekil 8. Reaktif oksijen türevlerinin etkileri (58)

LİPİT PEROKSİDASYONU

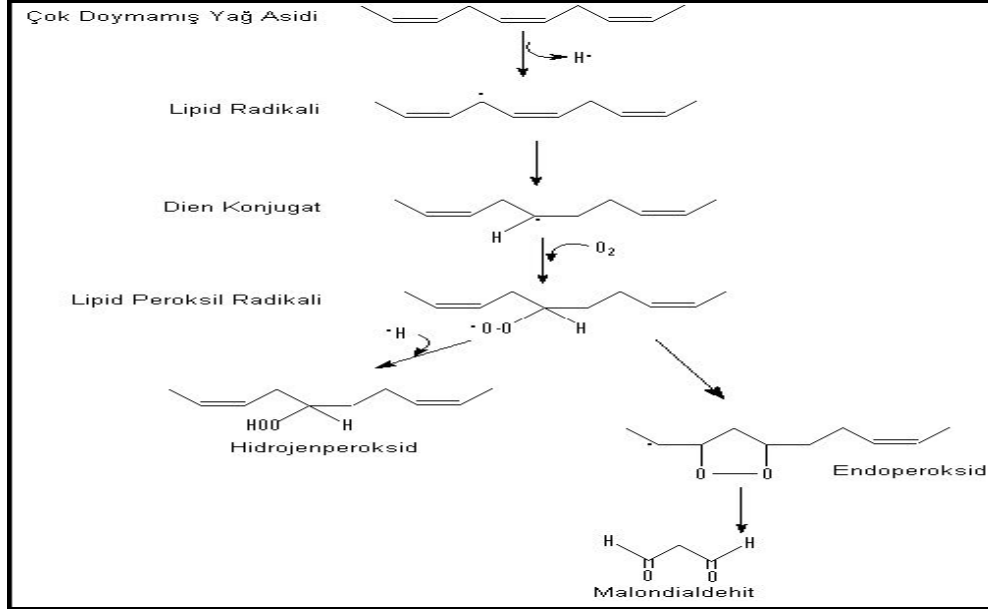
Stres; organizmanın normal fizyolojisine ters olan çevresel, besinsel, toplumsal, patolojik ve fizyolojik değişikliklere karşı gösterdiği tepkileri kapsamaktadır. Stres altında bulunan organizmanın homeostatik dengesi bozulur ve organizma her türlü tehlikeye karşı dirençsiz kalır (59).

Lipit peroksidasyonu çoklu doymamış lipidlerin oksidatif bozunması olarak A.L. Tappel tarafından tanımlanmıştır. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) iki ya da daha fazla karbon- karbon çift bağları içerirler (60).

Lipit peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan, membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece membran lipid yapısını değiştirerek hücre yapı fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır (61,62,63). Bu reaksiyon sonucunda lipit peroksidasyonu artışı serbest radikal aktivasyonunun indirek bir göstergesidir (64,65). Organizmada, özellikle hücre membranlarında ve kanda bulunan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) reaktif oksijen türlerine oldukça duyarlıdır (66).

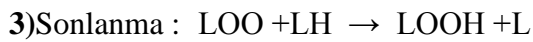
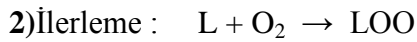
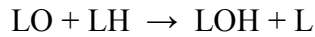
Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonları şeklinde oluşur, organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirlerinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılmasıyla başlar. Bunun sonucunda yağ asidi zinciri bir lipit radikali niteliği kazanır. Oluşan lipit radikali dayanıksız bir bileşiktir ve

bir dizi değişikliğe uğrar. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. En önemli peroksidasyon ürünü malondialdehittir (Şekil 9) (67,68).



Şekil 9. Lipit peroksidasyon basamakları ve malondialdehit oluşumu (68)

Lipit Peroksidasyonu Üç Safhada Gerçekleşir



Başlama: Lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli bir radikal etkisi ile membran yapısında bulunan konjuge olmayan çoklu doymamış yağ asiti zincirindeki metilen gruplardan bir hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlamaktadır (69). Reaksiyonun başlaması için demir, bakır gibi eşleşmemiş elektronlara sahip olan geçiş metal iyonlarının varlığı, peroksidasyonun başlaması için gereklidir (67,70).

Serbest radikal etkisiyle yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, yağ asidi zincirinin radikal haline dönüşmesine neden olmaktadır. Oluşan bu lipit radikal (L^{\bullet}), dayanıksız bir bileşik olup, molekül içi çift bağ aktarılması sonucunda dien konjugatlarına dönüşmektedir. Daha sonra moleküler oksijenin katılması ile lipit peroksit (LOO^{\bullet}) radikali oluşmaktadır (71).

Yayılma: Bu peroksi radikali, diğer bir peroksi radikaliyle birleşebilir ya da membran proteinleri ile etkileşebilir, fakat en önemlisi peroksi radikallerinin membrandaki komşu yan zincirlerden hidrojen atomlarını çıkarabilmeleri ve peroksidatif zincir reaksiyonunu yaymalarıdır. Böylece, yan zincirden hidrojen atomu çıkarılması ile her defasında lipit peroksitleri ($LOOH$) ve yeni bir lipit radikali oluşturmaktır. Peroksidasyon, bir kere başladıktan sonra, otokatalik olarak yayılabilmekte ve yüzlerce asit zinciri, lipit hidroperoksitlere çevrilebilmektedir (70). Yayılma reaksiyonunun uzunluğu, lipit/protein oranı (yağ asidi bileşimi (PUFA) miktarının fazlalığı; fosfolipit, glikolipit, gliserit ve sterol gibi) ve oksijen konsantrasyonu gibi faktörlere bağlıdır. Bundan sonra LPO ya otokatalitik olarak devam eder ya da lipit hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona erer (67,70,72).

Sonlanma: $LOOH$ ve LOO^{\bullet} radikalleri, serbest oksijen radikalleri gibi, hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek, selüler ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini gösterirler. Bu radikaller, membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna, membranlar arasında iyon geçişinin bozulmasına, mitokondride oksidatif fosforilasyonun çözümlenmesine, mikrozomal enzim aktivitelerinde değişikliklerin oluşmasına ve lizozom gibi hücre içi organellerin bütünlüğünün kaybolmasına neden olurlar (71).

Lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerin etan, pentan gibi hidrokarbon gazları ve ROH , $ROOH$, $RCHO$, $RCOOH$ grupları içeren kısa zincirli yağ asitlerine dönüşmesi ile sona ermektedir (72,73).

Peroksidasyonda oluşan malondialdehid, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler malondialdehidin niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (67).

Protein oksidasyonu, ROS veya diğer oksidan metabolitler ile proteinlerin kovalent modifikasyonu sonucu oluşmaktadır (74).

PROTEİN OKSİDASYONU

Proteinlerin oksidatif hasarı ve parçalanma süreçleri birbiriyle bağlantılıdır. Bu değişimler protein aktivitesi üzerinde değişikliklere neden olurlar. Bu da protein yıkımında artışa neden olur (75).

Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca mekanizmalar; protein karbonyl gruplarının oluşumu, metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol gruplarının kaybı, nitrotirozin ve ileri protein oksidasyon ürünlerinin oluşumudur (76).

Araştırmacılar protein oksidasyonuna yol açan ana mekanizmaların, polipeptid omurgasındaki çeşitli amino asitlerin α -karbon atomlarından OH^\bullet radikalinin etkisiyle hidrojen atomunun çıkarılması sonucunda başladığını saptamışlardır. Protein oksidasyonu esas olarak OH^\bullet ile başlar. Diğer taraftan oksidasyon sürecinde O_2 ile birlikte O_2^\bullet ve onun protonlanmış formu olan HO_2^\bullet 'nin varlığı da gereklidir. Adı geçen bu reaktif oksijen bileşikleri aminoasitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyonu yolu ile proteinlerin parçalanmasına neden olur (77).

OH^\bullet , aminoasit modifikasyonundan sorumlu başlıca radikaldir. Sistein, Histidin, Triptofan ve trozin bu radikale karşı oldukça duyarlıdır (78).

Protein oksidasyonunun sonuçları; enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının ve proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış ya da azalmış yatkinlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler ve immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (79).

ANTIOKSİDANLAR

Oksijenli yaşama birlikte aerobik organizmalarda oksijen kaynaklı radikaller oluşmaya başlamıştır. Oluşan bu radikallere karşı organizmada antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında hassas denge mevcuttur. Bu hassas denge korunamadığı zaman hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkar (80). Antioksidanlar, ROS oluşumu sonucunda gelişen hasarı önlemek için vücutta geliştirilmiş olan savunma sistemleri olarak bilinirler (81).

Aktif oksijen oluşumunu engelleyen ya da oluşan aktif oksijenleri tutarak, oksitlenmenin neden olduğu zararları, hücresel düzeyde engellemekte ve dejeneratif hastalıkların oluşumunu durduran antioksidan sistem mevcuttur (82). Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda bile oksitlenme hızını anlamlı ölçüde engelleyen moleküllerdir (83).

Canlılarda, kimyasal süreçler, özellikle oksitlenme, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküller ile kolayca reaksiyona girebilir ve bunun sonucunda hücrelere, canlıya zarar verebilirler. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek radikallerin hücrelere zarar vermelerini önlerler. Bu özellikleriyle hücrenin tümör oluşturma riskini ve hücre yıkımını da azaltırlar. Antioksidan özelliği keşfedilen birçok farklı madde vardır. Antioksidanların bir kısmını vücut diyetle alırken, diğer bir kısmını da kendisi, serbest radikallere karşı bir savunma sistemi olarak üretir (84).

Antioksidanlar değişik etki mekanizmalarına sahiptirler. Bu mekanizmalar başlıca şu şekilde sınıflandırılabilir,

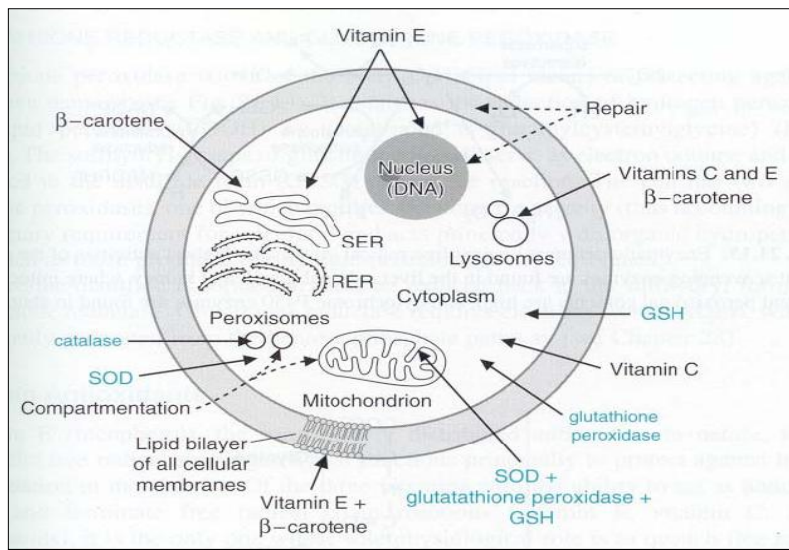
1) Onarıcı etki ile serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması: Lipid, protein, ve DNA gibi yapılarda olan biyolojik moleküler hasarı onarma (85)

2) Zincir kırıcı etki ile serbest oksijen radikallerini bağlayarak, zincirlerini kırıp işlevlerini engelleme (85); serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurma (86)

3) Baskılayıcı etki ile serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak etkinliklerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme; reaksiyon hızını azaltma (87)

4) Temizleme etkisiyle oksidanları tutma ve zayıf bir moleküle dönüştürme şeklinde gerçekleştirilen bu etki enzimler tarafından yapılmaktadır (88)

Antioksidanlar; lipitler, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi hedef moleküller koruyucu etkilerle donanmıştır (Şekil10) (89).



Şekil 10. Antioksidanların hücre içindeki koruyucu etkileri

Endojen (Doğal) Antioksidanlar

Enzimler

- Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
- Superoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz
- Glutasyon-S-transferaz

Enzim olmayanlar

- Lipid fazda bulunanlar: Alfa-tokoferol, Beta-karoten
- Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında) bulunanlar: Askorbik asit, Ürat, Sistein, Seruloplazmin, Transferin, Laktoferrin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Albumin, Bilirubin, Glutasyon
- Hem sıvı hem de lipid fazda bulunanlar: Melatonin

Ekzojen Antioksidanlar

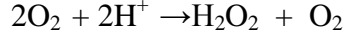
- Ksantin Oksidaz inhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin, aldehit, tungsten
- İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Rekombinant superoksit dismutaz
- Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin
- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferrioksamin, seruloplazmin
- Soya Fasulyesi inhibitörleri: Ksantin dehidrogenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.

Gıda Antioksidanlar

- Butylated hidroksitoluen (BHT)
- Butylated hidroksiyanisol (BHA)
- Sodyum benzoat
- Ethoksikuin
- Propil galat (90,91,92).

Süper Oksit Dismutaz (SOD)

Süper oksit dismutaz (SOD) enzimi süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler ve hücre içinde süperoksit radikal seviyesini azaltılır. Radikallere karşı organizmada ilk savunma bu enzim sayesinde gerçekleşir (93,94). Antioksidan enzimlerde en önemlisi olan SOD, hepatositlerin, eritrositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunur. Kararlı bir yapıya sahiptir (95,96).

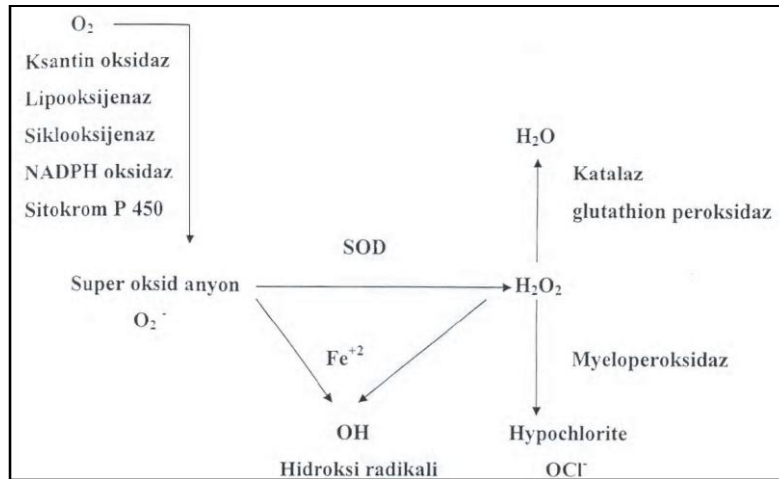
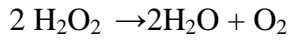


SOD' un insanlarda iki izoenzimi vardır. Sitozolda bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren SOD ile mitokondrilerde bulunan tetramerik yapıdaki Mn içeren Mn-SOD'dır. SOD'un fizyolojik görevi hücreleri süperoksit radikaline karşı korumaktır. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi fazladır (97,98).

Katalaz (CAT)

Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Enzimin molekül ağırlığı 240.000 daltondur. Dört adet hem grubu içeren bir hemoprotein yapısında olan katalazın (CAT) doku aktiviteleri farklılıklar gösterir. En yüksek aktivite karaciğer ve böbrekte saptanırken, en düşük aktivite destek dokusunda izlenmektedir. Dokularda esas olarak mitokondri ve peroksizom partiküllerine bağlı olarak bulunurken, sitoplazma ve endoplazmik retikulumda da aktivitesi mevcuttur.

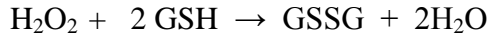
H_2O_2 , biyolojik sistemler için zararlıdır ve HO^\bullet oluşumunu arttırmaktadır. Bu yüzden H_2O_2 ' nin uzaklaştırılması hücreler için avantajlıdır. Bu amaçla hücre içinde H_2O_2 ' yi yıkan enzimlerden biriside katalazdır (Şekil 11) (99,100).



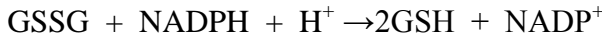
Şekil 11. Serbest oksijen radikali oluşum ve yıkımında temel enzimatik reaksiyonlar (99)

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. GSH-Px enzimi hücrelerin stoplazmalarında (sitozolde) bulunur ve zararlı hidroksit asitlerinin olumsuz etkilerini azaltır. 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Redükte glutasyonun (GSH)-SH grubundan, su oluşturmak için hidroksil radikali ya da hidrojen peroksitle birleşmek üzere hidrojen çıkartmasını sağlar. GSH-Px glutasyonu okside hale getiren reaksiyonu katalizler. Glutasyon aynı zamanda, inflamatuvar hadiselerde rol alan lökotrien sentezinde önemli role sahiptir. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksid düzeylerinin yükselmesine ve hücre hasarına yol açmaktadır (101,102).

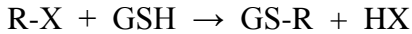


GSH-Px'in iki substratından Peroksitler alkole indirgenirken diğer substrat olan Glutasyon (GSH) yükseltgenir. Yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), glutasyon redüktaz enzimin katalizlediği bir başka reaksiyonla tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşür (103,104).



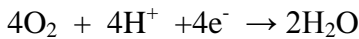
Glutasyon Transferaz

Dimerik yapıdadır. Sitozolde bulunur çok sayıda izoenzimi vardır. Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli rol oynayan GSH-transferaz'lar endojen ve eksojen bileşiklerin glutasyonla konjugasyonunu katalizler (105,106).



Stokrom Oksidaz

Mitokondrilerde solunum zincirinin en son basamağında yer alan ve bakır içeren bir enzimdir. Süperoksit radikalının suya dönüşümünü sağlar (107).



E Vitamini

E vitamini hidroksi 6-kroman türevidir. Bunlar doğada yan zinciri doymuş olan tokoferoller (alfa, beta, gamma, lambda) ve yan zinciri doymamış olan tokoferoller halinde bulunur (108).

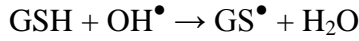
E vitamini zincir kırıcı antioksidan olarak etkisi, lipit peroksidlerini etkisizleştirerek peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktır.

E vitamini pasif bir taşıyıcı protein olmadan pasif difüzyonla emilir. Dokularda, mitokondri ve mikrozoimler gibi membrandan zengin hücre fonksiyonlarında bulunur. Çok güçlü bir antioksidan olarak membran fosfolipitlerinin yapısındaki PUFA, serbest radikallerin saldırısından koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Bir α -tokoferol molekülü 100 molekül PUFA'nın peroksidasyonunu engelleyebilir. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini ve diğer radikalleri indirger, nitrikasit ile de reaksiyona girebilir (109,110).

Glutasyon (GSH)

Glutasyon başta karaciğer olmak üzere çoğu dokuda yüksek düzeylerde bulunan glutamat, sistein ve gliserinden sentezlenen bir tripeptiddir. Suda çözünür bir antioksidan ve indirgeyici bir ajandır. Glutasyon, serbest radikal ve peroksidlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Aminoasitlerin membran transportunu sağlar. Hemoglobinin methemoglobine dönüşmesini önler (111,112).

GSH'un diğer bir biyokimyasal özelliği bazı problemlere yol açmaktadır. Örneğin; GSH'un OH^\bullet radikali ile verdiği hızlı reaksiyonla (GS^\bullet) radikali oluşur (107).



C Vitamini(Askorbik Asit)

Yeşil renkli taze meyve, sebze ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. C vitamini organizmada birçok hidrosilasyon reaksiyonlarında indirgeyici olarak görev yapar. Güçlü indirgeyici özelliğinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. O_2^\bullet ve HO^\bullet ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (113). Sulu fazda bulunmasına karşın lipit peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek lipitleri ve zarları oksidatif hasara karşı korur (114).

ESER ELEMENTLER

Birçok element sabit olarak canlı dokularda meydana gelir. Önceleri bu elementlerin küçük miktarlarını duyarlı olarak ölçemeyen araştırmacılar bunları eser miktarda oluşan elementler şeklinde tanımlamışlardır. Sonraları teknolojik gelişimle birlikte bu elementlerin büyük doğrulukla saptanabilmesine rağmen eser element terimi, kısa oluşu, tarihsel yaklaşımı

ve hayvanlarla çalışan pek çok araştırmacı tarafından kabul edilebilir içerikte olması nedeniyle popüler kullanımda aynı isimde bırakılmıştır (115).

İnsan sağlığının dengeli bir şekilde devam ettirilmesinde hücre sıvısı, vücut dokuları ve organlar içinde bulunan otuza yakın eser elementin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnsan vücuduna eser elementlerin alınımı başlıca besin ve hava yoluyla olmaktadır (116,117).

Eser elementler vücutta denge halinde buldukları zaman birçok yaşamsal olayda görev almaktadırlar. Bunlara örnek olarak antioksidant olarak görev yapmaları, çeşitli enzimlerin kofaktörü olmaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları (örneğin tiroit hormonundaki iyot gibi), asimilasyon işlemine katılmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları, insan sağlığı için toksik olan minerallere karşı koruyucu görev yapmaları, çeşitli maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasına yardımcı olmaları, yaraların tamiri ve azaltılması işlemine katılmaları ile çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları verilebilir (116,118).

Eser elementlerden yararlı olanlarının eksikliklerinde olduğu gibi fazla miktarda alındıklarında da vücut direncini bozarak zararlı etkiler yaparlar. Vücut için yararlı olmayan eser elementlerde çeşitli yollardan alınarak vücutta zararlı olmaktadır ve kolay kolay vücuttan atılamazlar (119).

Demir (Fe), çinko (Zn) ve bakır (Cu) çeşitli metalloenzimlerin yapısında bulunan bileşenlerdir. Bu enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikalini hidrojen perokside ve oksijene dönüştürürken, katalaz (CAT) da hidrojen peroksiti suya dönüştüren antioksidan enzimlerdir. Aşırı hidrojen peroksit ile birleşen Fe ve Cu gibi geçiş elementleri Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşumunu arttırmaktadır. Hidroksil radikali de aşırı okside edici bir reaktif radikal olup DNA hidroksilasyonuna, protein agregasyonuna, membran lipid peroksidasyonuna neden olmakta ve çoğu biyomolekülle reaksiyona girebilmektedir (120,121).

Demir(Fe)

Fe canlıların yaşam boyu temel bir ihtiyacıdır ve eser elementler içinde en bol bulunanıdır. Vücudun organları arasında karaciğer ve dalak genellikle, böbrek, kalp, iskelet kasları ve pankreas yüksek Fe miktarına sahiptirler. Normal yetişkin bir insanda total olarak 4-5gr Fe hesaplanmıştır. Genel olarak, demir ihtiyacı 0-2 yaş dönemi, gelişme çağı ve kadınlarda gebelik dönemlerinde en yüksek düzeydedir (122).

Demirden yoksun bir beslenme alışkanlığı, kişide çevreye kayıtsızlık ve bitkinlik, bağışıklık sisteminin zayıflaması ile kalp atışı ve solunum hızında yükselme gibi etkilere yol açar. Çocuklardaki Fe eksikliği de büyüme sürecinin yavaşlamasına neden olmaktadır. Öte yandan, demirin gereğinden yüksek olması da sağlığa zararlıdır. Yüksek düzeylerdeki demir, karaciğerde siroza, pankreasta fibrozise yol açabilmekte, şeker hastalığına ve kalp rahatsızlıklarına neden olabilmektedir (123).

Günlük Fe kaybı en fazla gastrointestinal sistemden olmak üzere ortalama 1mg'dır. Demirin büyük kısmı (%75) hemoglobin ve miyoglobin gibi hem proteinlerine bağlı olarak bulunur. Kalan kısmı ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleriyle, sitokrom ve katalaz gibi kritik enzim sistemlerinde yer alır. Normalde her gün çok küçük miktarda demir vücuda girer ve vücudu terk eder. Erişkinler demir ihtiyacının %95'ini eritrositlerin retikülo endotelyal sistemde yıkılmasından ortaya çıkan demirin tekrar kullanılmasıyla karşılar. Çocuklarda ise bu oran %70 dir (124).

Fe hemoglobin yapımı sayesinde dokulara oksijen transportunda önemli rol oynar. Miyoglobin yapısında bulunarak iskelet sistemindeki çizgili kasların ve kalbin çalışması için oksijen taşır. Enerji üretimi ve protein metabolizmasına etkili enzimler olan katalaz ve peroksidaz için Fe önemli bir kofaktör olan Fe karnitine olan etkisi ile yağ asitlerinin metabolizmasında da etkilidir. RNA'ya kuvvetli şekilde bağlanan Fe'in, purin ve pirimidin bazlarına veya her ikisine kovalent bağlar boyunca zincirlenerek RNA molekülünün figürasyonunda rol oynadığı belirtilmekte olup protein senteziyle fonksiyonel bir bağlantı durumunda olduğu ve genetik genetik informasyonun taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir (125).

Demir ve Oksidatif Stres

Fe, Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikallerinin oluşmasını sağlarken stabil lipid hidroperoksitlerinin peroksi ve alkoksi radikallerine dönüşümünü hızlandırabilir (126). Daha önce yapılan Fe uygulamalı çalışmalarda, demirin oksidan stres faktörü olduğu, plazmada MDA'nın çok anlamlı artışıyla saptanmıştır (127). Nörolojik durumlar, kanser, damar hastalıkların ve birçok çeşitli hastalıkların vücutta artan Fe miktarı ile ilişkisinin olduğunu hayvansal derlemeler ve insan verileri ile desteklenmiştir (128).

Bakır (Cu)

Cu, çok yaygın bir madde olup doğada doğal olarak bulunur. Cu endüstride ve tarımda yaygın olarak kullanılır. Cu, gıda, su ve havada bulunabilir. Her gün yiyerek, içerek ve soluyarak önemli miktarda vücudumuza bakır alırız. Çeşitli oksidazların yapılarını tamamlayıcı özelliği nedeni ile bakır yaşam için zorunludur. Cu konsantrasyonunun vücutta artması önemli sağlık problemlerinin oluşmasına neden olur (125).

İnsan vücudunda bulunan Cu'nun %10'unu dolaşımda (plazma ve eritrositlerde), %90'ı dokulardadır. Bakırın en yüksek düzeyde bulunduğu dokular karaciğer, beyin, böbrek, dalak ve kalptir (129).

Bakır, hemoglobin sentezi için gerekli olduğu gibi, sitokrom oksidazın, tirozinazın, askorbat oksidazın, dopamin β -hidroksilazın, seruplazminin, süperoksit dismutazın, lizil oksidazın vb. bir bileşenidir (130,131).

Bakır gastrointestinal sistemden plazmaya geçtikten sonra başta histidin olmak üzere, aminoasitlere ve albumine bağlanarak karaciğere taşınır (132). Plazma Cu düzeyinin %90'ı seruloplazmine bağlıdır (133). Vücuttan Cu atılımı karaciğerden safra yoluyla gerçekleşir (132).

Bakır eksikliği, en sık kötü beslenen ve uzun süre inek sütü alan çocuklarda görülür (133). Buna ek olarak uzun süreli Cu içermeyen total parenteral nutrisyon uygulaması, kronik diyare veya sekonder intestinal malabsorbsion durumlarında da Cu eksikliği oluşur (134).

Bakır eksikliğinin belirti ve bulguları; anemi, nötropeni, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, vasküler anevrizmalar, kan damarı rüptürü ve saç kırılabilirliğinde artıştır (135).

Bakır ve Oksidatif Stres

Bakır bazı endojen antioksidan enzimlerin önemli bileşeni olduğu bilinmektedir. Beslenmedeki bakır seviyesinin kanser gelişimine etkisi ve serbest radikallerin karsinogenez sürecindeki rolü araştırılmaktadır (136). Yapılan birçok çalışmada, hücre içi ve hücre dışı bakır değerlerinin genotoksik olmadığı gösterilmiştir (137). Bununla birlikte bakır konsantrasyonunun yüksek olduğu ortamlarda kanser hücrelerinde tümörün proliferasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Brewer ve arkadaşları farklı metastatik kanser türüne sahip 6 hastada TM (diyetle alınan bakırı tutarak vücut tarafından emilmesini engelleyen ilaç, tetrathiomolybdate) uyguladılar, mevcut olan tümörlerin büyümediğini ve yeni tümörlerin oluşmadığını gördüler. Bu nedenle diyetle alınan bakırın tutulmasını sağlayarak serum bakır düzeyini azaltan ilaçların, ilerlemiş kanseri stabilize edebileceği ileri sürülmüştür. Cerrahi,

kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin yanı sıra ya bu ilacın tek başına ya da bu tedavilerle kombinasyon olarak verilmesini savunmuşlardır (138).

Çinko (Zn)

Zn doğada serbest halde bulunmayan bir eser elementtir (139). Zn doğada mineralleri şeklinde bulunur. En çok çinko sülfür (ZnS) ve çinko silikat (ZnSiO₄H₂O) şeklindedir. Zn metali değişik endüstriyel kullanım yerlerine sahiptir. Vücut yoğunluğu bakımından eser elementler arasında demirden sonra ikinci sırayı alır (140).

Çeşitli bitkisel ve hayvansal besinlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Besinlerden çinko yönünden zengin olanlar; kabuklu deniz hayvanları, balık ve et ürünleri, hububat, baklagiller, fındık ve ceviz gibi kabuklu yiyeceklerdir. Süt ürünleri, sebze ve meyveler daha düşük oranda çinko içerirler (141).

Besinlerle alınan Zn'nin %20-80'i gastrointestinal sistemde emilmektedir. Gastrointestinal sisteme geçen Zn'nin %60'ı duodenumdan, geri kalan %40'ı jejunum ve ileumdan emilmektedir. Çinkonun mide, çekum ve kolondan emilim miktarı önemsiz düzeydedir (142). Gastrointestinal sistemden absorbe edilen Zn ince bağırsağın bazolateral membranından portal dolaşıma katılarak karaciğere gider (143). Çinko metabolizmasında rol oynayan esas organ karaciğerdir. Organizmada çinko atılımı dışkı ve idrarla olmaktadır.

Günlük gereksinim ilk 6 ayda 3mg/gün, 1-10 yaşta 10 mg/gün, adolesan dönemde 15 mg/gün olarak belirlenmiştir. Organizmaya alınan çinko prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, iskelet kası, pankreas, sindirim kanalı, dalak ve kan gibi organ ve dokularda değişik miktarlarda bulunmaktadır (141).

İnsan vücudu yaklaşık olarak 1.4-2.3 gr Zn içermektedir. Total vücut Zn düzeyinin %1'inden azı kan dokusunda bulunur. Kanda bulunan Zn'nin %80'i eritrositlerde, %3'ü lökositlerde ve az bir kısmı da trombositlerde dir. Geriye kalan Zn plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur (143).

Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur.

Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir.

Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (144).

Eksikliğinde çocuk ve gençte büyüme geriliği, erkekte hipogonadizm, hafif dermatit, iştahsızlık, yaraların geç iyileşmesi, karanlığa uyumda anormallik, mental letarji ve zayıflamış bağışıklık yanıtı gözlenir. Bu hastalığın klinik bulguları içinde çinko eksikliği, büyümede gecikme, hipogonadizm, sindirim bozuklukları, dermatolojik ve lezyonlar vardır (145).

KEMOTERAPİ

Kemoterapi kelimesi ilk kez Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmıştır. Bu tedavi yönteminde birçok kemoterapi ilacı kullanılmakla birlikte I. Ve II. Dünya Savaşında İngiltere tarafından gizli gaz programı kapsamında kullanılan alkilleyici ajanlar kemoterapötik ilaçların ilk sınıfını oluştururlar. II. Dünya Savaşında bu ajana maruz kalan kişilerde ilik ve lenfoid hipoplazisi saptanmış ve daha sonraları hematolojik neoplazmlarda bunun gibi ajanların direkt uygulanımı söz konusu olmuştur (146).

Batı ülkelerinde meme kanserine bağlı ölümler azalmaktadır. Bu durumun, kısmen de olsa, kemoterapilerde görülen ilerlemeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni emoterapötik ajanların ve hedefe yönelik tedavilerin bulunması ve bu tedavilerin daha etkili uygulama yöntemlerinin belirlenmesi, gerek erken evre gerek metastatik meme kanserinde ömrün uzamasına yol açmaktadır (147).

Kanser tedavisinde kullanılan en yaygın tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapi, kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyen ve sitotoksik etkisiyle bu hücreleri yok eden ilaçlarla yapılan bir tedavi şeklidir (146).

Alkilleyici ajanların dışında kemoterapide kullanılan pek çok kemoterapötik bulunmaktadır. Platin ilaçlardan oksaliplatin, antimetabolitlerden 5-fluorourasil, topoizomeraz etkileşimli ilaçlardan irinotekan, antimikrotübül ajanlardan dosetaksel ve paklitaksel, antibiyotiklerden adriamisin bunlardan önemli birkaçıdır (148).

RADYOTERAPİ

Radyoterapi doğal radyoaktif kaynaklar ile çalışan cihazları kullanarak belirli bir organda yerleşmiş kanser hücrelerini eradike etmektir. Radyoterapi iyonlaştırıcı radyasyon ile kanser ve nadiren kanser dışı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Radyoterapinin amacı, uygulanması istenen tümör yayılım alanına tümörü kontrol edecek miktarda ışını homojen bir şekilde tatbik etmek, tümör çevresindeki normal dokuların ise minimal miktarda ışın almasını sağlamaktır (149).

İyonize edici radyasyonun temel hücrel etkisi, elektronlar ve serbest radikaller ile DNA sarmalına (helix) verilen zarardan oluşmaktadır (150). Serbest radikaller, X ve gama ışınlarının suyla etkileşimi yoluyla ya da biyolojik moleküllerde yörüngelerinden atılan hızlı elektronlar yoluyla meydana getirilir. Radyasyonun DNA üzerindeki etkisi; tek ya da çift sarmal kırığı oluşturmaktadır ki; bunların bazıları endojen sülfhidril bileşimlerin onarıcı faaliyetiyle tamir edilebilir ya da korunabilir. Tümör hücrelerine verilebilecek kalıcı zarar, peroksit üretimine ve oksijenin varlığına bağlıdır. Bu nedenle oksijen basıncı düştüğünde, mevcut oksijenle rekabet etmede sülfhidrilli radyo-koruma daha etkilidir (151). Bazı kanser hücreleri gibi hızlı bölünen hücreler, yavaş bölünen hücrelere göre dayanıksızdırlar ve daha fazla etkilenirler. Radyasyona bağlı DNA hasarının onarımı normal hücrelerde kanser hücrelerine göre daha etkili ve kolay olmaktadır. İyi oksijenlenen tümörler radyasyona daha büyük yanıt vermektedirler. İyonizasyon sırasında oluşan oksijen serbest radikalleri yakın moleküllerle kolayca etkileşir ve hücrel hasara neden olurlar. Radyasyonun absorpsiyon birimi gray (Gy)'dir (152).

Hastanın ve tümörün taşıdığı özelliklere göre bazen radyoterapi bazen de kemoterapi ameliyat sonrası ilk verilecek tedavi olur. Radyoterapi, kemoterapi tamamlandıktan sonra veya kemoterapi kürlerinin arasındada verilebilir. Radyoterapi toplam 5-6 hafta sürer, hastalar haftanın 5 günü hastaneye gelip tedavilerini alıp evlerine dönebilirler. Radyoterapisini tamamlayan hastalar radyoterapiye bağlı gelişmesi muhtemel yan etkiler tedavi kontrolü açısından bu bölümün doktorları tarafından belli aralıklarla izlenirler (153).

GEREÇ VE YÖNTEM

Meme kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası total antioksidan kapasite, eser elementler ve lipit peroksidasyonu başlıklı çalışmamız Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 20-04-2011 tarihinde TÜBADK 2011/96 no'lu protokol ile onaylandı (Ek 1).

Bu çalışmada 2010-2011 yılları arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisinde ya da Medikal Onkolojide meme kanseri tanısı konularak opere edilmiş radyoterapi ve kemoterapi tedavisi almamış 38 kadın hastadan, aynı hasta grubu izlenerek 20 kadın hastanın tedavi sonrası ve kontrol grubunun kan örnekleri alındı.

Çalışmamızda kontrol grubu hasta grubuyla yaş ortalaması ve cinsiyet olarak uyumlu ailesinde veya kendisinde herhangi bir kanser hastalığı ve klinik şikayeti olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Hasta ve kontrol gruplarının belirlenmesinin ardından bireylerin kanları düz tüp ve EDTA'lı tüplere alındı. Eser Element, Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Kapasite ölçümleri için düz tüpe alınan kan 5000 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi, serum kısmı ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Lipit peroksidasyonu için EDTA'lı tüplere alınan kanlar 4000 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi ve plazması ayrılıp -20 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Analizde Kullanılan Laboratuvar Malzemeleri

- Vorteks (Nüve NM110)
- Serum Saklama tüpleri
- Spektrofotometre(Biotech)
- Ayarlanabilir Otomatik Pipetler
- Atomik Adsorbsiyon Spektrofotometresi (Shimadzu AA-6800)
- Ticari Kit (Rel-Assay-Dragrastics-Total oxidant Status)
- Ticari Kit (Rel-Assay-Dragrastics-Total Antioxidant Status)
- Qurtz küvetler
- Santrifüj (Hettich)
- Vorteks (Velp)
- Manyetik Karıştırıcı (Nüve)
- Su Banyosu

Analizde Kullanılan Kimyasllar

- Demir Standart Stok Çözeltileri
- Bakır Standart Stok Çözeltileri
- Çinko Standart Stok Çözeltileri
- Triklorasetik Asit(TCA)
- Tiyobarbitürik Asit(TBA)
- Hidroklorik Asit(HCL)

Serumda Eser Element Düzeyinin Belirlenmesi

Alınan kan örneklerin serumları -20' den alınarak oda sıcaklığına gelmesi beklendi.

Daha sonra serum örnekleri üzerine bidistile su ilave edilerek toplam hacim 7ml ye tamamlandı.

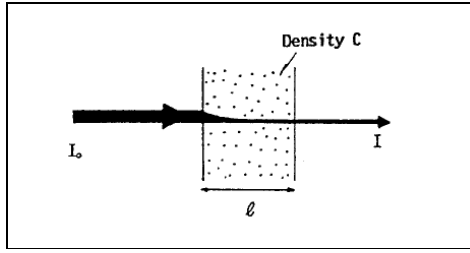
● Eser element ölçümleri için Titrisol 1000 $\pm 0,002$ mg (Merck) standart stok solüsyonundan demir, bakır ve çinko için 0.5, 1, 2g/mg'lik standart stok çözeltiler hazırlandı.

● Blank olarak bidistile su kullanıldı. Alette her elemente ait özel dalga boyuna ışık veren HCL (Hollow Cathod Lamp) lambaları ile yine her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı slit aralığı, HCL ve BGC (Back Ground Correction) modları seçildi.

• Shimadzu AA-6800 Absorbsiyon aletine standart çözeltiler verilmek suretiyle her bir elementin konsantrasyon-kalibrasyon grafikleri çizildi.

• Her grubun serum örneklerinden Fe, Cu ve Zn düzeyleri belirlendi.

Prensip: Belirli yoğunluktaki ışık temel durumdaki atomlara verildiğinde bu ışığın bir kısmı atomlar tarafından absorbe edilir. Absorbsiyon oranı atomik yoğunluğa göre belirlenir. Işık I_0 yoğunluğunda yollandığında c yoğunluklu l yolunu geçer (Şekil12).

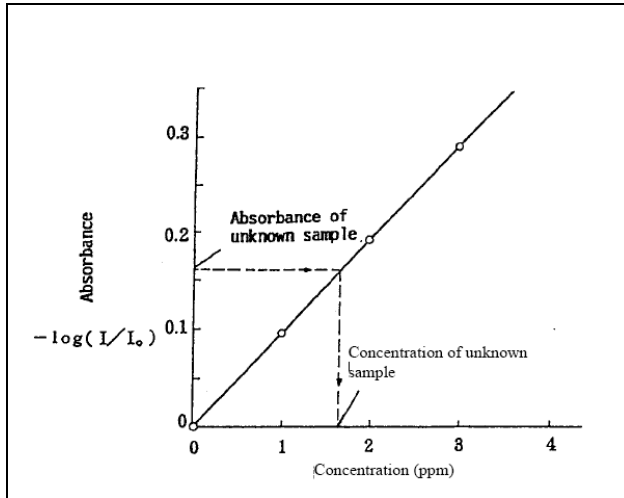


Şekil 12. Atomik absorpsiyon prensipleri

Işık emilir ve yoğunluğu zayıflamış I elde edilir. I ve I_0 arasında aşağıdaki formül uygulanır.

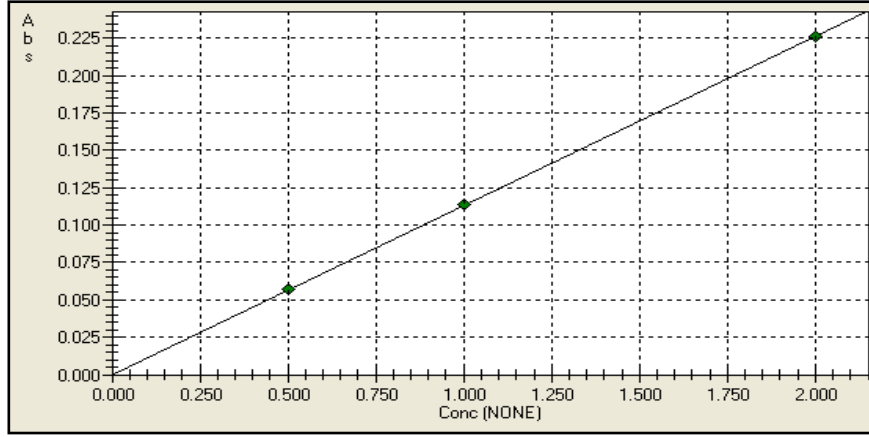
$$I = I_0 \cdot e^{-k/c} \quad (\text{Lambert-Beer's yasasına göre absorbans değeri})$$

Yukarıdaki formül absorbans atom yoğunluğu ile orantılı olduğunu gösterir. Absorbans örneğin; 0.5, 1, 2 konsantrasyonlarda verilen standart çözeltiler üzerinden çizilir ve lineer doğru şeklinde kalibrasyon grafiği elde edilir. Bilinmeyen bir numune absorblandığında konsantrasyonu, bu kalibrasyon grafiğinden belirlenebilir (154).

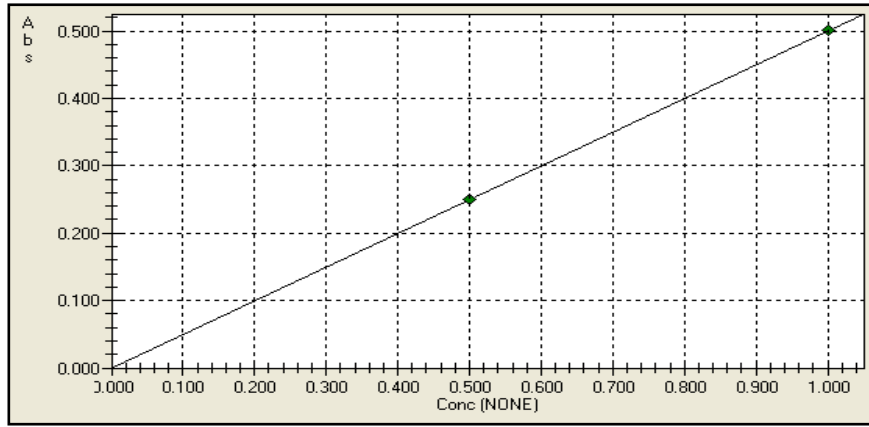


Şekil 13. Kalibrasyon grafiği

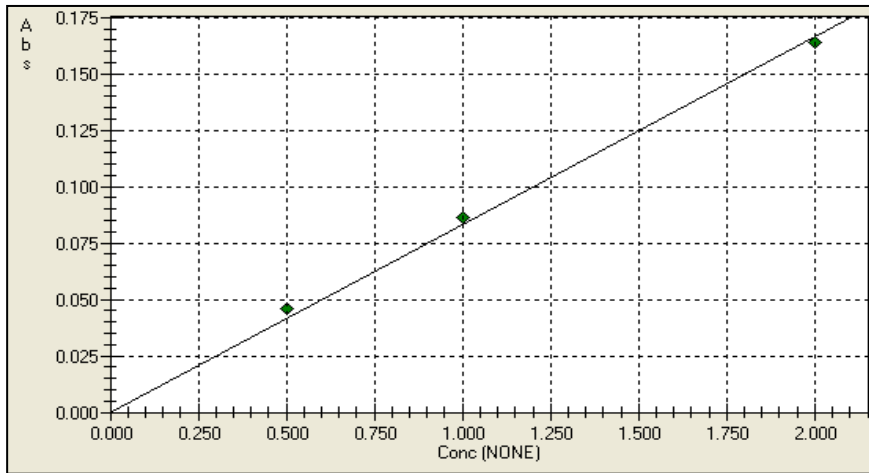
Demir, bakır ve çinko kalibrasyon grafikleri Şekil 14, Şekil 15, Şekil 16’da çizildi.



Şekil 14. Bakır Kalibrasyon Grafiği



Şekil 15. Çinko Kalibrasyon Grafiği



Şekil 16. Demir Kalibrasyon Grafiği

Serumda Total Oksidan Düzeyinin Belirlenmesi

Serumda total oksidan düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında ticari kit (Rel-Assay-Dragrastics-Total oxidant Status) kullanılarak yapılmıştır.

- Analizde standart 1'in hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 75 mikro litre standart 1 eklenmiştir.
- Standart 2'nin hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 75 mikro litre standart 2 eklenmiştir.
- Örnek için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 75 mikro litre örnek eklenmiştir.
- Elde edilen karışımlar 530nm 'de ilk absorbans okunmuştur.
- Aynı küvetlere 25 mikro litre reagent 2 konularak 37 °C' lik su banyosunda 5 dakika inkübe edilmiştir.
- İkinci kez 530nm'de absaorbansı alınmıştır.

Hesaplama

Standart 1'in absorbansı = Standart 1'in ikinci absorbansı – Standart 1'in ilk absorbansı
Standart 2'nin absorbansı = Standart 2'in ikinci absorbansı – Standart 2'in ilk absorbansı
Örneğin absorbansı = Örneğin ikinci absorbansı – Örneğin ilk absorbansı

SONUÇ = (Standart 1'in absorbansı – Örneğin absorbansı) / (standart 1'in absorbansı– Standart 2'nin absorbansı) * Standart 2'nin değeri

Standart 2'nin değeri = 20 µmol H₂O₂ Equiv/L

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar, Fe⁺² –o- dianisidine kompleksini Fe⁺³ iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Fe⁺³ iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerinin miktarı ile orantılıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar µmol H₂O₂ Ekvivalent/L olarak ifade edilir (156).

Total Antioksidan Düzeyinin Belirlenmesi

Serumda total antioksidan düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında ticari kit (Rel-Assay-Dragnostics-Total Antioxidant Status) kullanılarak yapılmıştır.

- Analizde standart 1'in hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 30 mikro litre standart 1 eklenmiştir.
- Standart 2'nin hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 30 mikro litre standart 2 eklenmiştir.
- Örnek için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 30 mikro litre örnek eklenmiştir.
- Elde edilen karışımlar 660nm 'de ilk absorbans okunmuştur.
- Aynı küvetlere 75 mikro litre reagent 2 konularak 37 °C' lik su banyosunda 5 dakika inkübe edilmiştir.
- İkinci kez 660nm'de absorbansı alınmıştır.

Hesaplama

Standart 1'in absorbansı = Standart 1'in ikinci absorbansı – Standart 1'in ilk absorbansı

Standart 2'nin absorbansı = Standart 2'nin ikinci absorbansı – Standart 2'nin ilk absorbansı

Örneğin absorbansı = Örneğin ikinci absorbansı – Örneğin ilk absorbansı

SONUÇ = (standart 1'in absorbansı – örneğin absorbansı) / (standart 1'in absorbansı – standart 2'nin absorbansı)

Prensip

İndirgenmiş ABTS molekülü asit ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3,6) H₂O₂ kullanılarak ABTS^{•+} molekülüne okside edilir. Asetat tampon solüsyonunda, konsantre (koyu yeşil) ABTS^{•+} molekülü uzun süre dayanıklılığını korur. Yüksek pH' daki daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0,4 mol/L, pH:5,8) ile dilüe edildiğinde, renk kendiliğinden yavaşça açılır. Örnekte bulunan antioksidanlar konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı hızlandırır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve renkteki açılma total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan

kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edilir (155).

Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Ekivalent/L})}{\text{TAS}(\mu\text{mol Trolox Ekivalent/L})} \times 100$$

Hesaplama yapılmadan önce Total antioksidan kapasitenin birimi mmol Trolox Ekivalent/L den $\mu\text{mol Trolox Ekivalent/L}$ ' ye dönüştürülmüştür.

Plazmada Lipit Peroksidasyonu Tayini

Plazmada lipit peroksidasyonu düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında ölçülmüştür.

Analizde ölçümler için;

- %75'lik TBA (Tiyobarbitürik Asit)
- %30'luk TCA (Triklorasetik Asit)
- 5 Molarlık HCL (Hidroklorik Asit) hazırlandı.
- Kimyasallardan 1.5 ml TBA, 1ml TCA ve 0.1ml HCL cam tüplere konuldu ve 37 °C'lik su banyosunda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Aynı tüplerin içine 0.2ml plazma eklendi. Tüpler 100 °C'lik su banyosunda 15 dakika tutuldu.
- Tüpler soğuduktan sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
- Elde edilen karışım küvetlere konularak 535nm de absorbansı okundu.

Hesaplama:

$$\text{SONUÇ} = [(\text{absorbans}) / (1,56 \times 10^5)] \times 14$$

Prensip

Plazma MDA düzeyleri Yagi ve ark tarafından tanımlanan spektrofotometrik metodun modifikasyonu ile ölçüldü. Bu yöntem, Lipid peroksidasyonun bir ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 535 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibine dayanmaktadır (nmol/mL) (157).

Radyoterapi Uygulaması

Medikal onkoloji ya da radyasyon onkolojisinde meme kanseri teşhisi konularak opere edilmiş medikal onkoloji bölümünde kemoterapi tedavisi tamamlanmış hastaların tümüne 6/15 Mev foton ile 25 fraksiyonda 50 Gy (Gray) radyoterapi uygulaması yapıldı.

Ek doz olarak tümör yatağına elektron terkmisi ile 5-8 fraksiyonda 10-16 Gy radyoterapi uygulandı.

Kemoterapi Uygulaması

Kemoterapi olarak çoğunlukla hastanın risk faktörleri değerlendirilerek aşağıdaki rejimlerden biri tercih edildi.

- 4 kür doksorubisin+siklofosfamid (AC) (21 günlük periodlarla)
- 6 kür fluoraasil+ doksorubisin + siklofosfamid veya fluoraasil + epirubisin + siklofosfamid (FEC veya FAC) (21 günlük periodlarla)
- 4 kür doksorubisin+siklofosfamid sonrası 4 kür dosetaksel (21 günlük periyotlarla)
- 4 kür doksorubisin+siklofosfamid (21 günlük periyotlarla) sonrası 12 hafta paklitakse (7 günlük periyotlarla)
- 6 kür dosetaksel+doksorubisin+siklofosfamid(21 günlük periyotlarla) kemoterapi rejimleri uygulandı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na kayıtlı SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her grupta verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini inceleyebilmek için normal dağılıma uygunluk ve varyans homojenliği testi One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test uygulandı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sonuçların değerlendirilmesinde parametrik olan verilerin karşılaştırması yapılırken T-Testi kullanıldı. Nonparametrik verilerde ise Mann-Whitney U testi yapıldı.

BULGULAR

Biz bu çalışmada, opere olmuş kemoterapi ve radyoterapi almamış 38 meme kanserli hasta grubu ile aynı hasta grubunun kemoterapi ve radyoterapi sonrası ulaştığımız 20 birey ve 30 sağlıklı bireylerden oluşan çalışma grubunu 3'e ayırdık. Grup 1 tedavi öncesi (n=38), grup 2 tedavi sonrası (n=20), grup 3 kontrol (n=30). Oluşturulan grupların karakteristik özellikleri Tablo3 de verilmiştir.

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarının yaş ortalamaları (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Kontrol ve Hasta Grubunun Karakteristik Özellikleri		
Grup	Kontrol	Hasta
Cinsiyet (E:K)	K:30	K:38
Ortalama Yaş ± SS	42 ± 6	49 ± 12

Grupların oksidatif stres indeksleri Tablo 4'de verilmiştir

Tablo 4. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda oksidatif düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

MDA			
Gruplar	n	Ort.±SS	Min-Max
Kontrol	30	0,62 ± 0,21	0,29-1,39
Tedavi Öncesi	38	1,78 ± 0,71 §	0,68-4,22
Tedavi Sonrası	20	1,28 ± 0,72 ¶‡	0,25-2,99

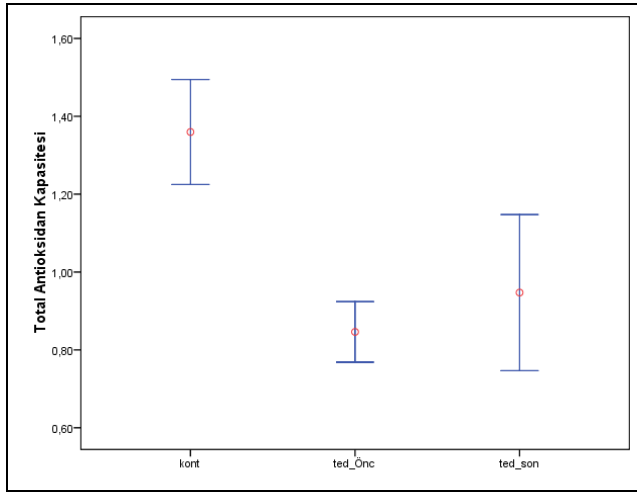
§p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır),

¶p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır),

‡p= 0,021* (Tedavi öncesi grubu ile karşılaştırılmıştır).

*=p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001.

Oksidatif stres indeksi kontrol grubunda $0,62 \pm 0,21$, tedavi öncesi grubunda $1,78 \pm 0,71$, tedavi sonrası grubunda $1,28 \pm 0,72$ olarak bulundu. Kontrol grubunun oksidatif stres düzeyleri, tedavi öncesi oksidatif stres düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,00$). Kontrol grubunun oksidatif stres düzeyleri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,00$). Tedavi öncesi oksidatif stres düzeyleri, tedavi sonrası oksidatif stres düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,021$). Oksidatif stres indekslerinin karşılaştırması Şekil 17’de verildi.



Kont: Kontrol, **Ted_Önc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 17. Serum oksidatif stres indeksinin karşılaştırılması

Total antioksidan kapasitesi değerleri Tablo 5’te verildi.

Tablo 5. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda total antioksidan düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Ekivalent/L)			
Gruplar	n	Ort.±SS	Min-Max
Kontrol	30	1,36±0,41	0,94-2,08
Tedavi Öncesi	38	0,85±0,21§	0,47-1,25
Tedavi Sonrası	20	0,95±0,43 ¶ ‡	0,50-1,75

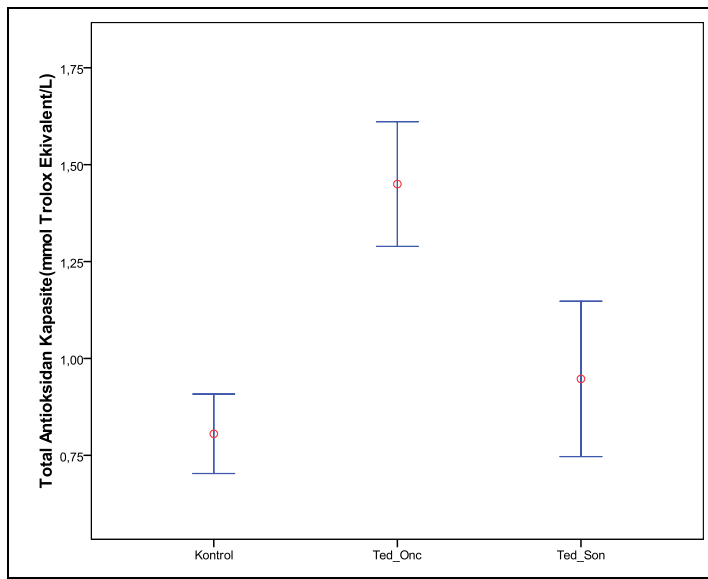
§p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

¶p= 0,019* (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡p= 0,191 (Tedavi öncesi grup ile karşılaştırılmıştır).

*=p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001.

Total antioksidan kapasite düzeyleri kontrol grubunda $1,36\pm 0,41$ mmol Trolox Ekivalent/L, tedavi öncesi grubunda $0,85\pm 0,21$ mmol Trolox Ekivalent/L, tedavi sonrası grubunda $0,95\pm 0,43$ mmol Trolox Ekivalent/L olarak bulundu. Kontrol grubunun total antioksidan düzeyleri, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,00$). Kontrol grubu total antioksidan kapasite düzeyleri, tedavi sonrası grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,019$). Tedavi öncesi grubu total antioksidan düzeyleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunamadı ($p=0,191$). Total antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 18’de verildi.



Kont: Kontrol, **Ted_Onc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 18: Total Antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması

Total oksidan kapasite değerleri tablo 6’da verildi

Tablo 6. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda total oksidan düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L)			
Gruplar	N	Ort. \pm SS	Min-Max
Kontrol	30	4,93 \pm 0,81	3,36-6,56
Tedavi Öncesi	38	22,2 \pm 5,38 §	8,16-28,69
Tedavi Sonrası	20	9,12 \pm 3,82 ¶ ‡	4,16-17,60

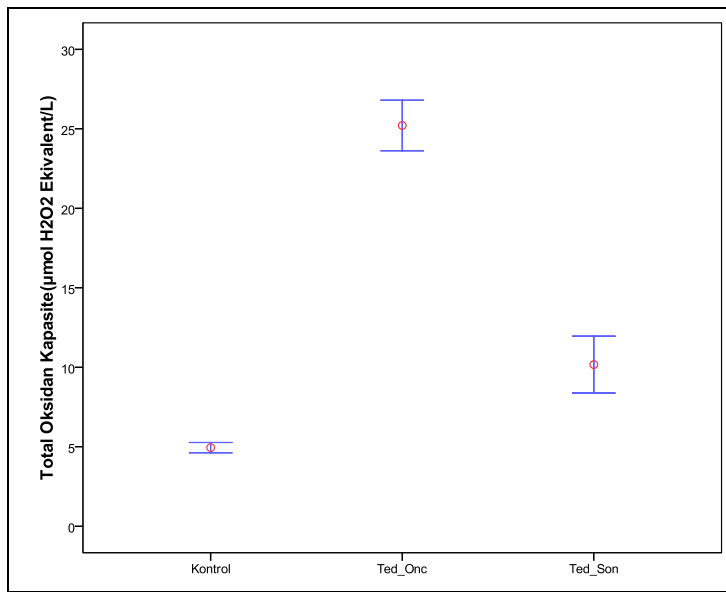
§p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

¶p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡p= 0,000*** (Tedavi öncesi ile karşılaştırılmıştır).

*=p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001.

Total oksidan kapasite düzeyleri kontrol grubunda $4,928 \pm 0,808$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L, tedavi öncesi hasta grubunda $22,2 \pm 5,38808$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L, tedavi sonrası grubunda $9,12 \pm 3,822$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L, olarak bulundu. Kontrol grubu düzeylerinin total oksidan düzeyleri, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,00$). Kontrol grubunun total oksidan düzeyleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,00$). Tedavi öncesi total oksidan düzeyleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,00$). Total antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 19’da verildi.



Kont: Kontrol, **Ted_Onc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 19. Serumda total oksidan değerlerinin karşılaştırılması

Lipit peroksidasyon değerleri Tablo 7’de verildi

Tablo 7. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının plazmada MDA düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

MDA			
Gruplar	N	Ort.±SS	Min-Max
Kontrol	30	2,64±0,95	0,90-5,65
Tedavi Öncesi	38	5,23±2,97 §	2,69-12-47
Tedavi Sonrası	20	2,72±0,96 ¶ ‡	1,71-4,58

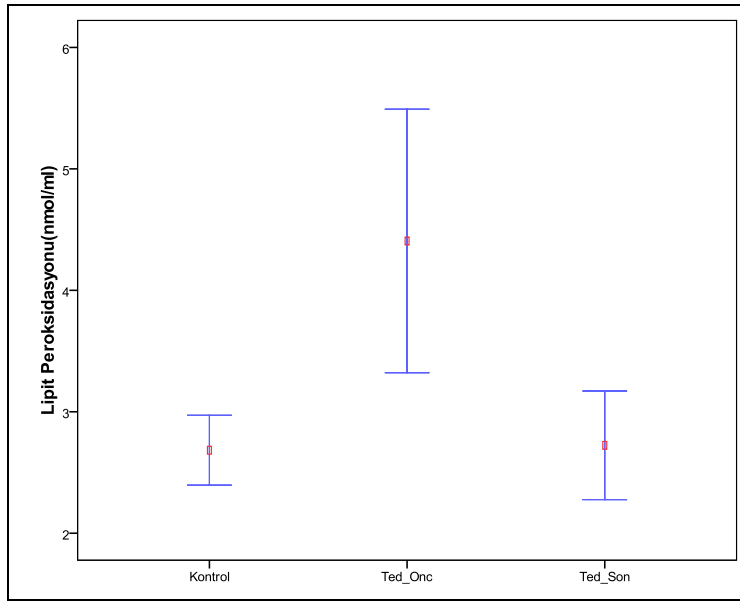
§p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

¶p= 0,897 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡p= 0,000***(Tedavi öncesi grubu ile karşılaştırılmıştır).

*=p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001.

MDA düzeyleri kontrol grubunda $2,64 \pm 0,95$ nmol/ml, tedavi öncesi hasta grubunda $5,23 \pm 2,97$ nmol/ml, tedavi sonrası grubunda $2,72 \pm 0,96$ nmol/ml, olarak bulunmuştur. Kontrol grubu MDA düzeyleri tedavi öncesi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,00$). Kontrol grubu MDA düzeyleri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p=0,897$). Tedavi öncesi grubu MDA düzeyleri, tedavi sonrası grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Plazmada MDA düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 20’de verildi.



Kont: Kontrol, **Ted_Onc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 20. Plazmada MDA düzeylerinin karşılaştırılması

Bakır değerleri Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda bakır düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

MDA (nmol/ml)			
Gruplar	n	Ort.±SS	Min-Max
Kontrol	30	107±22,56	77-170
Tedavi Öncesi	38	115,53±19,67 §	72-154,2
Tedavi Sonrası	20	161,09±35,74 ¶ ‡	124,4-232,38

§p= 0,045* (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

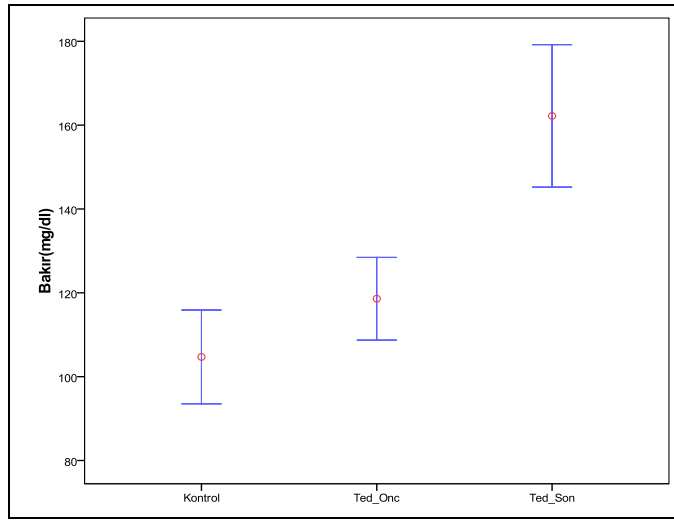
¶p= 0,000*** (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡p= 0,000*** (Tedavi öncesi grubu ile karşılaştırılmıştır).

*=p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001.

Bakır düzeyleri kontrol grubunda $107 \pm 22,56$ $\mu\text{g/dl}$, tedavi öncesi grubunda $115,53 \pm 19,67$ $\mu\text{g/dl}$, tedavi sonrası grubunda $161,09 \pm 35,74$ $\mu\text{g/dl}$, olarak bulunmuştur. Kontrol grubu bakır düzeyleri, tedavi öncesi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,045$). Kontrol grubu bakır düzeyleri tedavi sonrası grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,000$). Tedavi öncesi grubu bakır düzeyleri, tedavi sonrası bakır düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,000$).

Serumda bakır düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 21’de verildi.



Kont: Kontrol, **Ted_Onc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 21: Serumda bakır düzeylerinin karşılaştırılması

Demir değerleri Tablo 9’da verildi.

Tablo 9. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda demir düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel karşılaştırılması

Demir ($\mu\text{g/dl}$)			
Gruplar	N	Ort.±SS	Min-Max
Kontrol	30	$111 \pm 45,46$	46-218
Tedavi Öncesi	38	$103,7 \pm 50,35$ §	40,32-321,70
Tedavi Sonrası	20	$113,8 \pm 64,67$ ¶ ‡	52,20-184,05

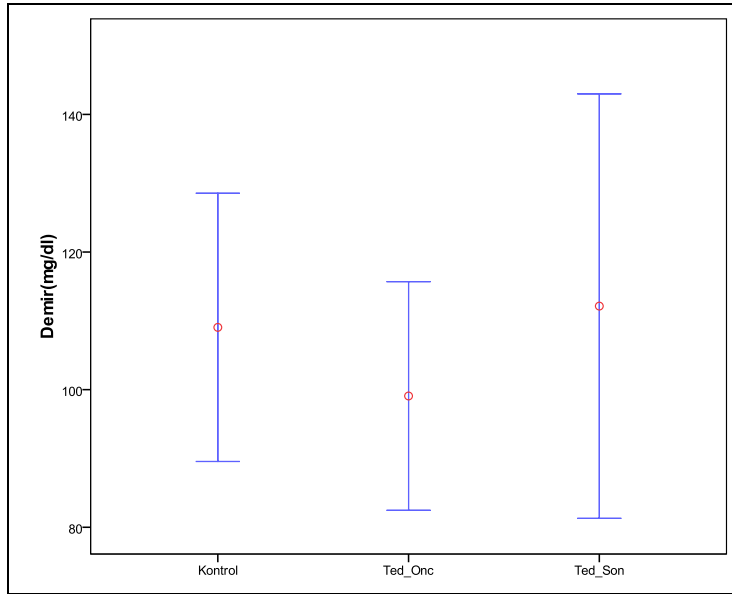
§ $p= 0,438$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

¶ $p= 0,863$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p= 0,323$ (Tedavi öncesi grubuyla karşılaştırılmıştır).

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Demir düzeyleri kontrol grubunda $111 \pm 45,46$ $\mu\text{g/dl}$, tedavi öncesi grubunda $103,7 \pm 50,35$ $\mu\text{g/dl}$, tedavi sonrası grubunda $113,8 \pm 64,67$ $\mu\text{g/dl}$, olarak bulunmuştur. Kontrol grubu demir düzeyleri, tedavi öncesi grubu demir düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunamadı ($p=0,438$). Kontrol grubu demir düzeyleri, tedavi sonrası demir düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunamadı ($p=0,863$). Tedavi öncesi demir düzeyleri, tedavi sonrası demir düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunamadı ($p=0,323$). Serumda demir değerlerinin karşılaştırılması Şekil 22’de verildi.



Kont: Kontrol, **Ted_Onc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 22: Serumda demir değerlerinin karşılaştırılması

Çinko değerleri Tablo 10’da verildi.

Tablo 10. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda çinko düzeylerinin ortalama (ort), standart sapma (ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel karşılaştırılması

Çinko ($\mu\text{g/dl}$)			
Gruplar	n	Ort. \pm SS	Min-Max
Kontrol	30	93,82 \pm 24,22	66,63-148,96
Tedavi Öncesi	38	106,6 \pm 34,66 §	75,36-218,19
Tedavi Sonrası	20	84,93 \pm 23,16 ¶ ‡	60,90-98,96

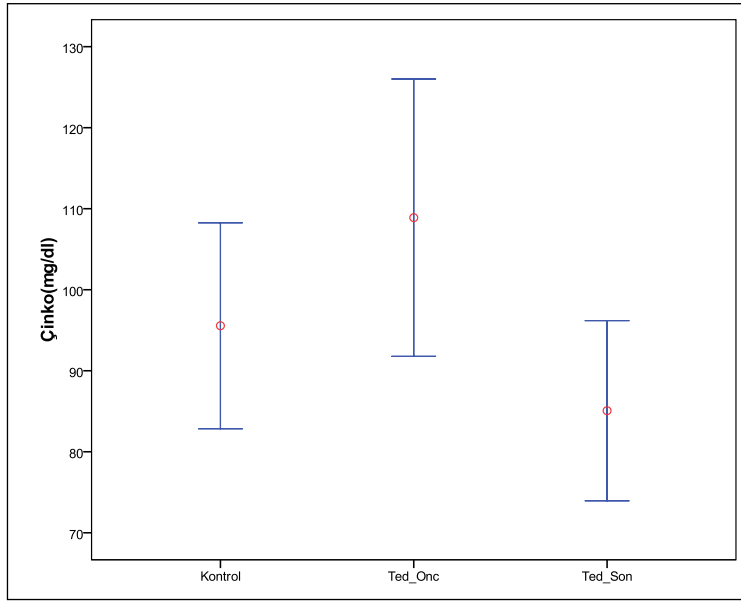
§ $p=0,004^{**}$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

¶ $p=0,157$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p=0,003^{**}$ (Tedavi öncesi grubu ile karşılaştırılmıştır).

*= $p<0,05$, ** = $p<0,01$, *** = $p<0,001$.

Çinko düzeyleri kontrol grubunda $93,82 \pm 24,22$ $\mu\text{g/dl}$, tedavi öncesi grubunda $106,6 \pm 34,66$ $\mu\text{g/dl}$, tedavi sonrası grubunda $84,93 \pm 23,16$ $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubu çinko düzeyleri, tedavi öncesi grubu çinko düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.01$). Kontrol grubu çinko düzeyleri tedavi sonrası grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.157$). Tedavi öncesi grubu çinko düzeyleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$). Serumda çinko değerlerinin karşılaştırılması Şekil 23'te verilmiştir.



Kont: Kontrol, **Ted_Onc:** Tedavi öncesi, **Ted_Son:** Tedavi Sonrası.

Şekil 23: Serumda çinko değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSI, TAS, TOS, MDA, Fe, Zn, Cu değerlerinin ortalama, standart sapma ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSI, TAS, TOS, MDA, Fe, Zn, Cu değerlerinin ortalama, standart sapma ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Grup	Kontrol Ort. ± SS	Tedavi Öncesi Ort. ± SS	Tedavi Sonrası Ort. ± SS
OSI	0,62 ± 0,21	1,78 ± 0,71 A***	1,28 ± 0,72 B***, C*
TAS (mmol Trolox Ekvivalent/L)	1,36±0,41	0,85±0,21 A***	0,95±0,43 B*
TOS (µmol H₂O₂ Ekvivalent/L)	4,93±0,81	22,2±5,38 A***	9,12±3,82 B***, C***
MDA(nmol/ml)	2,64±0,95	5,23±2,97 A***	2,72±0,96 C***
Fe(µg/dl)	111±45,46	103,7±50,35	113,8±64,67
Cu(µg/dl)	107±22,56	115,53±19,67 A*	161,09±35,74 B***, C***
Zn(µg/dl)	93,82±24,22	106,6±34,66 A**	84,93±23,16 C**

OSI: Oksidatif Stres İndeksi, **TAS:** Total Antioksidan Kapasite, **TOS:** Total Oksidan Kapasite, **MDA:** Malondialdehide, **Fe:** Demir, **Cu:** Bakır, **Zn:** Çinko.

*=p<0.05, ** = p<0.01, *** = p<0.001.

A= Kontrol grubu, tedavi öncesiyle karşılaştırıldı

B= Kontrol grubu tedavi sonrası ile karşılaştırıldı

C= Tedavi öncesi tedavi sonrası ile karşılaştırıldı

TARTIŞMA

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %16'sını oluşturmaktadır. Dünyada meme kanseri insidansı düzenli olarak %2 oranında artış göstererek meme kanserine bağlı ölümler hızlı bir şekilde artmaktadır. Meme kanserinin takip ve tedavisinde büyük ilerlemeler olmasına rağmen etiyojisi tam olarak bilinmemektedir (158).

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavinin düzgün bir prensiple uygulanması hastaların yaşam sürelerinin uzamasına önemli katkı sağlamaktadır (159).

Oksidatif stresin meme kanseri patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (158). ROS'nin seviyesi ve oksidatif savunma sistemi sağlıklı bireylerde denge halindedir. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasına neden olmaktadır (160).

Hücre dışında üretilen serbest radikaller hücre bileşenleriyle etkileşmeden önce hücre zarını geçmek zorundadırlar. Oksijen molekülünün membran lipidlerine karşı yüksek affinitesi olduğundan hücre zarı, serbest radikal reaksiyonları için önemli bir hedeftir. Serbest oksijen radikalleri, membranlarda bulunan doymamış yağ asitlerine bağlanarak lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipit peroksidasyonu, oksidatif stresin en önemli sonuçlarından biridir hücre yapı ve bütünlüğünün bozulmasına ve kanser gibi birçok hastalığın oluşumuna katkı sağladığı bilinmektedir (161).

Yapılan çalışmalarda 2002 yılında Türkiye'de Polat ve ark. (162), 2003 yılında Kore'de Kim ve ark. (163), 2004 yılında Tayvan'da Huang ve ark. (164), 2006 yılında

Türkiye’de Şener ve ark. (165), 2011 yılında Hindistan’da Pande ve ark. (166), yaptığı çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu MDA düzeyi meme kanserli grup ile karşılaştırıldığında meme kanserli grupta anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubu MDA düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,000$). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu MDA düzeyleri, tedavi sonrası hasta grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,000$). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (0,897).

Azalan antioksidan savunma sistemi ROS’lerinin artışına ve lipit peroksidasyonun ürünlerindeki artışa neden olduğunu sonuç olarak meme kanseri patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (165,166).

Yapılan çalışmalarda 2003 yılında Kore’de Kim ve ark. (163), 2006 yılında Türkiye’de Şener ve ark. (165), 2011 yılında Çin’de Feng ve ark. (158), 2011 yılında Hindistan’da Pande ve ark. (166), yaptığı çalışmalarda meme kanserli grup sağlıklı total antioksidan düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak meme kanserli grupta düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubu TAS düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında düşük bulundu (0,000). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu TAS düzeyleri tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (0,191). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu TAS düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında düşük bulundu (0,019). Elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla uyum göstermektedir.

Önceki çalışmalarda meme kanserli hastalar kontrol grubu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında TOS ve OSI düzeyleri anlamlı olarak yüksek TAS düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu değişimin meme kanseri patogenezinde, oksidatif stresin antioksidan/oksidan denge ile potansiyel olarak bağlantılı olduğunu göstermektedir (1).

Yapılan çalışmalarda 2011 yılında Çin’de Feng ve ark. (158) yaptığı çalışmada meme kanserli grup TOS düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak meme kanserli grupta yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubu TOS düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,000). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu TOS düzeyleri tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (0,000). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu TOS düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,000). Elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla uyum göstermektedir.

Bütün kemoterapikler kanser hücrelerini apoptozisie götördükleri için belirli düzeylerde ROS oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir.

Kemoterapide kullanılan ilaç kombinasyonu meme kanserli hastaların kan hücrelerinde bulunan kronik oksidatif stresi daha da arttırdığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Yine bu çalışmada kemoterapinin yaşla ilişkili olarak bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (167).

Kemoterapi ile tedavi edilmiş meme kanserli hastaların eritrositlerinde, antikanser ajanların metebolitleri antioksidan enzimlerini (SOD, CAT, GPx, GR, GST) inaktive ederek lipid peroksidasyonunun indüklediği bildirilmiştir (164). Kemoterapi ve radyasyon tedavileri membran fosfolipitlerinde doymamış yağ asitlerini hidrolizleyerek serbest radikalleri arttırarak eritrosit membran mimarisindeki değişimi ile meme kanserli hastalarda membran hasarını arttırdığı bildirilmiştir (169).

Yapılan çalışmalarda 2011 yılında Çin'de Feng ve ark. (158) yaptığı çalışmada kontrol grubu OSI düzeyleri meme kanserli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak meme kanserli grupta yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubu OSI düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,000). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu OSI düzeyleri tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (0,021). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu OSI düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,000). Elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla uyum göstermektedir.

Eser elementler çok sayıda biyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Metalloproteinlerin bağlanma bölgeleri için diğer elementlerle yarışmak suretiyle, enzim reaksiyonlarını ya aktive ya da inhibe ederler. Eser elementler fazla miktarda bulunduğu toksik ve karsiogenetik etki yapabilirler. Metal iyonları hidrojen peroksit ve hidroksil

radikalini süperoksite dönüştüren reaksiyonlara katılırlar (170). Serbest oksijen radikalleri aşırı üretildiğinde odatif hasarına neden olarak mutasyon, lipit peroksidasyonu ve karsiogenesisine neden olabilir. Metal iyonları sadece nüleustaki DNA'yı oksidatif hasarını tetiklemekle kalmaz aynı zamanda oksidanlara son derece hassas olan fosfolipitlerin doymamış yağ asitleri gibi hücrenel bileşenlerindeki oksidatif hasara uğratılırlar (171). Böylece, eser element düzeyleri hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda oksidant/antioksidant yapı ile yakın ilişki göstermektedirler.

Kuo ve ark. çeşitli eser elementleri (Fe, Cu, Zn) meme kanserinde başlangıç neoplasitik süreç için biyomarker olarak tanımlamışlardır (172).

Meme kanserli hastaların serum ve dokudaki eser element miktarları tanı ve prognostik süreçlerde yararlı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, meme karsinogenesinde eser elementlerin rolü tam olarak bilinmemektedir (173).

Yapılan çalışmalarda 1999 yılında Tayvan'da Huang ve ark. (164), 2011 yılında Çin'de Feng ve ark. (154), yaptığı çalışmada kontrol grubu Fe düzeyleri meme kanserli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kontrol grubunda düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubunda Fe düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlılık bulunamadı (0,438). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu Fe düzeyleri tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı (0,323). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu Fe düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlılık bulunamadı (0,863).

Yapılan çalışmalarda 2011 yılında Çin'de Feng ve ark. (158), 1999 yılında Tayvan'da Huang ve ark. (160), yaptığı çalışmada meme kanserli grup Cu düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hasta grubunda yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubu Cu düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,045). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu Cu düzeyleri tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulundu (0,000). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu Cu düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,000). Elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla uyum göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda 2011 yılında Çin'de Feng ve ark. (158), yaptığı çalışmada kontrol grubu Zn düzeyleri meme kanserli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. 1999 yılında Tayvan'da Huang ve ark. (164), yaptığı çalışmada kontrol grubu Zn düzeyleri meme kanserli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konup kısmen yada tamamen opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemiş hasta grubu Zn düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yüksek bulundu (0,004). Tedavi öncesi meme kanserli hasta grubu Zn düzeyleri tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulundu (0,003). Kemoterapi ve radyoterapi tedavi sonrası hasta grubu Zn düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlılık bulunamadı (0,157). Elde ettiğimiz sonuçlar Feng ve ark. ile uyum göstermekte, Huang ve ark., ile uyum göstermemektedir.

Günümüzde eser elementler ve oksidant/antioksidan sistem arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda oksidatif stres ile meme kanseri arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığını araştırmak amacıyla TAS, TOS, OSI, lipit peroksidasyonu ve eser elementleri meme kanserli hastalar ve sağlıklı bireylerde karşılaştırdık.

Bazı enzimatik ve enzimatik olmayan enzimleri meme tümörlerinde farklı etki gösterebileceğini ve TAS miktarının oksidatif hasarı belirlemede yeterli olmadığını düşünmektedirler. Biz onlarla aynı görüşte değiliz. İlk olarak serumda mutlaka bilinmeyen antioksidan türlerinin bulunduğu ve ölçüm sırasında bunların değerlendirilemeyeceği için ikinci olarak da bir ya da birkaç enzim aktivitesi ölçülerek hücre içi total antioksidan savunmanın belirlenemeyeceği görüşündeyiz.

Aynı şekilde serumda TOS ölçümleri henüz bilinmeyen oksidan türlerini içerebilir. Bu nedenle TAS ve TOS düzeylerini ölçmek bireysel olarak antioksidan ve oksidan enzimlerini ölçmekten daha çok avantaj sağlayabilir. Özellikle TOS'un TAS'a oranı net OSI'ni belirlemede yardımcı olabilir.

Oksidatif stres 100'den fazla hastalığın patogenezisinde rol oynadığı düşünülürse TAS, TOS ve OSI'de meydana gelen değişimlerin sadece meme kanserine özgü olmadığı görülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda meme kanseri tanısı konularak opere olmuş meme kanserli hastalarda radyoterapi, kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası total antioksidan-oksidan kapasite, eser elementler, lipit peroksidasyonu düzeyleri arasındaki ilişki ve bunların tedavi sürecindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Biz bu çalışmada, opere olmuş kemoterapi ve radyoterapi almamış 38 meme kanserli hasta grubu ile aynı hasta grubunun kemoterapi ve radyoterapi sonrası ulaştığımız 20 birey ve 30 sağlıklı bireylerden oluşan çalışma grubunu 3'e ayırdık.

Grup 1 tedavi öncesi (n=38): Meme kanseri tanısı konularak opere edilmiş kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almamış, Grup 2 tedavi sonrası (n=20): tedavi öncesi grup izlenerek kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almış, Grup 3 kontrol (n=30): hasta grubuyla yaş ortalaması ve cinsiyet olarak uyumlu ailesinde veya kendisinde herhangi bir kanser hastalığı ve klinik şikayeti olmayan bireylerden 3 çalışma grubu oluşturuldu.

Yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz sonuç ve öneriler aşağıda sunulmuştur.

Meme kanserli hastalarda normal değerlere göre OSI, TOS, MDA, Cu ve Zn düzeylerinde artma, TAS düzeylerinde ise düşme gözlemledik. Tedavi sonrası MDA ve Zn değerleri normal değerlere dönmesine karşın OSI, TOS değerlerinde azalma gözlemledik ancak normal değerlere dönemedi. Ayrıca Cu düzeyinde normal ve tedavi öncesi değerlere göre artış gözlemledik. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fe değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

- TOS düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası ile karşılaştırıldığında TOS değerlerinde anlamlı olarak düşme gözlemledik fakat normal değerlere tam olarak dönmediğini gördük. Hastalara uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin tedavinin yanı sıra hastalar üzerinde kısmen oksidatif strese yol açtığını, bunun sonucu olarak da TOS düzeyinin normal dönememesinin nedeni olarak düşünülebilir.

- Hasta grubunun tedavi sonrası TAS düzeyleri normal değerlere dönmediğini bunda kemoterapi ve radyoterapi ile oluşan oksidatif stresin antioksidan enzimler üzerine olumsuz etkisinin olduğunu ve TAS miktarının normal değerlere dönememesinin nedeni olabilir.

-Meme kanserli hastalarda tedavi öncesinde TOS düzeyi ve Cu değerlerinin normal değerlere göre arttığını gördük fakat tedavi sonrasında TOS değerlerinde kısmi bir azalma olmasına karşın, Cu düzeylerinde ise artış olduğunu bunun nedeni olarak hastalara verilen kemoterapi ilaç kombinasyonunun içeriği ve uygulanan anti-hormonal tedavi nedeniyle TAS düzeyinin normale dönememesi ve Cu değerlerinin artışa devam etmesinin nedeni olabilir.

-Kemoterapi ve radyoterapi sonrası yüksek Cu/Zn oranının TOS ile birlikte izlenmesi hastalar açısından yararlı olabilir.

-MDA'nın Zn değerleri ile uyumlu olarak tedavi sonrasında normal değerlere döndüğünü gözlemledik buda yapılan tedavinin MDA ve Zn üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak meme kanserli hastaların kemoterapi ve radyoterapi öncesi ve sonrası, belirlediğimiz bu parametreler üzerinde oluşan değişimlerin izlenmesi tedavi sürecine katkı sağlayabilir.

ÖZET

Bu çalışmada meme kanserli hastalarda radyoterapi, kemoterapi tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası total antioksidan-oksidan kapasite, eser elementler, lipit peroksidasyonu düzeyleri arasındaki ilişki ve bunların tedavi sürecindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisinde ya da Medikal Onkolojide meme kanseri tanısı konularak opere edilmiş radyoterapi ve kemoterapi tedavisi almamış 38 kadın hastadan, aynı hasta grubundan tedavi sonrası izlenerek 20 kadın hastanın tedavi sonrası ve 30 sağlıklı kontrol grubundan kan örnekleri alındı.

Serumda total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite, düzeyleri ticari kit yardımıyla spektrofotometrik yöntemle saptandı. Oksidatif stres indeksi total oksidan kapasitesinin total antioksidan kapasiteye oranlanmasıyla bulundu. Plazmada lipit peroksidasyonu spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serumda eser element düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak ölçüldü.

Meme kanserli tedavi öncesi grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, total oksidan kapasite, malondialdehit düzeyi, oksidatif stres indeksi, bakır, çinko düzeyleri yüksek, total antioksidan düşük, demir değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Meme kanserli tedavi öncesi hasta grubu, tedavi sonrası hasta grubu ile karşılaştırıldığında, total oksidan kapasite, oksidatif stres indeksi, bakır, çinko yüksek, malondialdehit düzeyi düşük, total antioksidan kapasite ve demir düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Tedavi sonrası hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total antioksidan kapasitesi düşük, total oksidan kapasitesi, oksidatif stres indeksi, bakır yüksek, malondialdehit çinko, demir arasındaki fark bulunamadı.

Sonuç olarak meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası belirlediğimiz bu parametreler üzerinde oluşan değişimlerin izlenmesi tedavi sürecine katkı sağlayabilir. Hastalara uygulanan kemoterapi ve radyoterapi meme kanserli hastaları tedavi etmesinin yanı sıra bir miktar oksidatif strese neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite, eser elementler, lipit peroksidasyonu, meme kanseri.

**THE LEVELS OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY TRACE
ELEMENTS AND LIPIT PEROXIDATION IN BREAST CANCER
PATIENTS BEFORE AND AFTER THERAPY**

SUMMARY

In this study, we have aimed to determine the relationship between the levels of total antioxidant-oxidant capacity, trace elements and lipid peroxidation before and after treatment with radiation therapy and chemotherapy in breast cancer patients and to determine their role in the treatment process.

In this study, blood samples were drawn from 38 women diagnosed as breast cancer but no received any radiotherapy and chemotherapy treatment and 20 women in the same patient group after the treatment in the Department of Radiation Oncology or Medical Oncology at Faculty of Medicine, Trakya University, and from 30 healthy women in the control group.

The total antioxidant and total antioxidant capacity levels in the Serum were determined by spectrophotometric method by using a commercial kit. Oxidative stress index was found with the proportion of the total oxidant capacity to the total antioxidant capacity. Lipid peroxidation in plasma was measured by spectrophotometric method. Trace element levels in serum were measured by using atomic absorption spectrometry.

When the group before the treatment with breast cancer was compared to the control group, it was seen that the total oxidant capacity, oxidative stress index, copper, zinc levels were high and lipid peroxidation was low and a meaningful difference between the total

antioxidant capacity and iron levels couldn't be found. After the treatment when the patient group was compared to the control group, it was clear that the total antioxidant capacity was low and the total oxidant capacity, oxidative stress index and copper were high and the difference between lipid peroxidation, zinc and iron couldn't be found.

As a result, before and after the health care process of breast cancer patients watching the changings on the parameters that we have stated can provide an assistance to the health care process. Chemotherapy and radiotherapy treats patients in breast cancer as well as, it causes some oxidative stress.

Key words: Total antioxidant capacity, total oxidant capacity, trace elements, lipid peroxidation, breast cancer

KAYNAKLAR

1. Darendeliler E, Ağaoğlu FY. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Topuz E, Aydın A, Dinçer M(Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003 s13-33.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cance incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base. 2001;153–156.
3. Desantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:409–418.
4. Aydınтуğ S. Meme kanserinde erken tanı. Sted 2004; 13(6): 226-228.
5. Julie L, Pamela J, Louise J, Sophie L, Valérie T et al. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1-54.
6. Ueda K, Kobayashi S, Morita J, Komano T. Site-specific DNA damage caused by lipid peroxidation products. Biochim Biophys Acta. 1985; 824: 341-348.
7. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med. 1991; 91:23-29.
8. Onat T, Emerk K. Temel biyokimya. Saray medikal yayıncılık. Cilt2, 1997;525-526.
9. Rajneesh CP, Manimaran A, Sasikala KR, Adaikappan P. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. Singapore Med J 2008;49(8):640-643.
10. Davies KJA. Oxidative stress, antioksidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. IUBMB Life 2000;50: 273-285.
11. Seven A, Erbil Y, Seren R, İnci F, Gülyaşar T, Barutçu Ü.B, Candan G. Breast cancer and Bening disease patients evaluated in relation of oxidative stress. Cancer Biochem. Biophy Vol. 1998; 16 p 333-345.
12. Moore AB, Shannon J, Chen C et al. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case–control study in Shanghai. Int J Cancer 2009;125:1110–1117.

13. Hughes S, Samman S. The effect of zinc supplementatio in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr* 2006; 25:285–291.
14. Andreini C, Bertini I, Cavallaro G et al. Metal ions in biological catalysis: from enzyme databases to general principles. *J Biol Inorg Chem*. 2008; 13:1205–1218.
15. Moore AB, Shannon J, Chen C et al. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case–control study in Shanghai. *Int J Cancer* 2009; 125:1110–1117.
16. Robbins SL, Cotran RS. Kumar v basic patoloji. Fourth edition. WB Saunders Company, philadelphia. 1990; 236-299.
17. Geritti PA. Prooksidant status and tumor promotion. *Science* 1985; 127: 375-381.
18. Dreher D, Junot AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996; 32: 30-38.
19. Elias J, Kew MC. Evalution of CA 125 as a serum marker of hepatocellular carinoma. *Int. J. Cancer* 1990;46: 805-807.
20. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am. J. Med*. 1991; 91:14-21.
21. David W, Martin JR, Peter AM, Victor WR, Daryl K G. Harper’s Review of Biochemistry. Twentieth Edition. 1988; 118-125.
22. Miller JK, Slebodzinska EB, Madsen FC. Oxidative stres, oxidants and animal function. *J.Dairy Sci*. 1993;76: 2812-2823.
23. Kadayıfçı A, Benekli M, Savaş C. Tümör belirleyicileri. *Türkiye Tıp Dergisi*, 1994; 1: 273-284.
24. Sipahioglu H. Medikal Onkolojide Tedavi Prensipleri ve Protokoller. 1981;1-12.
25. Richard A. Passwater D. The trace mineral that can make a life-or-death difference and that many of us lack. Selenium against cancer and aids keats publishing, Inc. New Canan, Connecticut 1996; 12-20.
26. Kızıl M. Benzo(A)piren verilen ratlarda E vitamini ve selenyum kan ve dokularda lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzimler üzerine etkileri(tez). Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2007.
27. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J. Clin*: 2000; 50: 7-33.
28. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. *CA. Cancer J Clin*. 1993; 43:4-26.
29. Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4:7-12.

30. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
31. Ozet A. Türkiye ve dünyada kanser epidemiyolojisi 2000. http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kanser_epidemiyolojisi.htm
32. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. Cancer 2004; 101: 51-57.
33. Somunoğlu S. Meme Kanserinde Risk Faktörleri (tez). Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi;2007.
34. Karayurt Ö. Meme Kanseri 2003. http://www.saglik.gov.tr/extras/birimler/ksdb/meme_kanseri.
35. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders 1995;22-42.
36. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast. 3rd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders.1986;516-576.
37. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel Cerrahi cilt 1. Nobel tıp kitap evleri İstanbul.2002; 537-542.
38. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders. 1995;16-21.
39. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders. 1995;16-21.
40. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol. 1977;9: 71-85.
41. Aydın A, Topuz E. Meme kanseri tanı tedavi takip. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ;2007.
42. Aruoma OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidant, Food Chem Toxic. 1994; 32:671-683.
43. Reiter RJ. Aging and oxygen toxicity: relation to changes in melatonin age.1997;20, 12-15.
44. Dündar Y ve Aslan R. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. Cerrahi Tıp Bilim Dergisi. 1999;2:134-142.

45. Gutteridge JMC and Halliwell B. Transition metal ions and antioxidant proteins in extracellular fluids in "Atmospheric Oxidation and Antioxidants". Ed G Schott 1993; 71-95.
46. Bulkley GB. The role of oxygen free radicals in human disease processes. *Surgery*. 1983; 94(3): 407-11.
47. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br.Med. Bull.* 1993;49(3) 481-93.
48. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford University Press 1999.
49. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya. Mimoza yayınları. 1995:3-95.
50. Takabe W, Niki E, Uchida K, Yamada S, Satoh K and Noguchi N. Oxidative stress promotes the development of transformation: involvement of a potent mutagenic lipid peroxidation product, acrolein. *Carcinogenesis*. 2001;22(6): 935-941.
51. Trush MA, Kensler TW. An overview of the relationship between oxidative stress and chemical carcinogenesis. *Free Rad Biol Med*. 1991; 10:201-209.
52. Dündar, Y, Aslan, R. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. T.C. A.K.U, Yayın no:29, Uyum Ajans Ankara.2000; 4-6.
53. Wolf SP.1993 Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993;49:642 -652.
54. Deby C, Pincemail J. Oxygen toxicity, free radicals and defence mechanisms. In Fünfgeld EW 1988; 56-70.
55. Bors W, Saran M, Czapski G. A critical reevaluation of some assay methods for superoxide dismutase activity. *Free Radic Biol Med*. 1988;4(5):295-303.
56. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res*. 1999;31,(4):261-72.
57. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Chinical Chemistry*. 1995;41(12): 1819-28.
58. Temple MD, Perrone GG, Dawes IW, Complex cellular responses to reactive oxygen species. *Trends in Cell Biology* 2005; 15: 319-326.
59. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpasa Medi. Rev.* 1996;27: 41-50.
60. Gülyaşar T. Sıçanlarda adriamycin Kardiyotoksitesinin eser element, kan parametreleri ve serbest radikaller bakımından incelenmesi(tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi;2003.

61. Dormandy TL. An Approach to free radicals. *The Lancet* 1983;1010-1013, 1983.
62. Halliwell B, Chirico S. Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:715-25.
63. Hruskewycz AM. Lipid peroxidation and mtDNA degeneration. A hypothesis. *Mutation Research.* 1992;275:243-248.
64. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46: 15-32.
65. Teixeira HD, Meneghini R. Chinese hamster fibroblasts over expressing CuZn superoxide dismutase undergo a global reduction in antioxidants and an increasing sensitivity of DNA to oxidative damage. *Biochem J.* 1996;315: 821-825.
66. Azzi A, Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog. Lipid res.* 2000; 39: 231-255.
67. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.1995;68s.
68. Moslen MT. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis, *Free radicals in diagnostic medicine*, Ed. D. Armstrong Plenum Press, NewYork 1994;1-15.
69. Aruoma OL, Halliwell B, Laughton ME, et al. The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for an Iron (II) Iron (III) Complex. *Biochem. J.* 1989; 258: 617-620.
70. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem. Sci.* 1990; 15: 129-135.
71. Köse K, Doğan P. Lipid Peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi(Ek1)* 1992; 340-50.
72. Clemens MR, Waller HD. Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chem. Phys.Lipids* 1987; 45: 251-268.
73. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.*1993; 49(3):48-93.
74. McCay PB. Physiological significance of the lipid Peroxidation. *Federation Proc(FASEB j).* 1981; 40:173.
75. Oliver CV, Levine RL, Stadman IR. A role mixed-function oxidation reactions in the accumulation of altered enzyme forms during aging. *JAGS* 1987;35:947-56.
76. Halliwell B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo. *FEBS Lett* 1997; 411: 157-160.
77. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 83-9.

78. Levine RL, Gorland D, Oliver CV. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods-Enzymol.* 1990;186: 464-78.
79. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272(33): 20313-6.
80. Yalçın A.S. *Klinik Gelişim* 1998;11:342-346.
81. Halliwell B. Cellular stress and protection mechanisms. *Biochem. Soc. Transac.* 1996; 24: 1023-7.
82. Tosun İ, Karadeniz B. Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi. *OMÜ Zir. Fak. Dergisi* 2005; 20: 78-83.
83. Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs.* 1995; 49: 315-61.
84. Reilly PM, Schiller J, Bulkley GB. Pharmacological approach to tissue injury mediated free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am. J. Surg.* 1991; 161: 488-503.
85. Evelson P, Ordonez CP, Llesuy S, Boveris A. Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *J. Photochem. Photobiol. B* 1997; 38: 215-219.
86. Van-Der-Meulen JH, McArdle A, Jackson MJ, Faulkner JA. Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: The role of vitamin E. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83: 817-823.
87. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 1050-1055.
88. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Labratory investigation.*1982; 47(5) 412.
89. Onat T, Emerk K. *Temel Biyokimya.* Saray medikal yayıncılık. Cilt 2.1997;525-526.
90. Freeman BA, Cropo JD. Free radicals in human disease process, *Surgery* 1982; 94,407.
91. Gutteridge JM. Lipit peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*1991; 41 (12),1819–1828.
92. Scandalios, J.G. Oxidative stres: molecular perception and transduction of signals tiggering antioxidant gene defenses. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.*2005;38, 995-1014.
93. Kehrer JP. Free Radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit. Rev. Toxicol.* 1993; 23:21-28.
94. Southorn PA, Powis G. Free radicals in Medicine.I.Chemical Nature and Biologic Reactions. *Mayo Clin. Proc.*1988; 63:381-89.

95. Mc Intyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: The role of superoxide anion. *Hypertension*, 1999; 34: 539-545.
96. Armstrong DA. *Methods in molecular biology: Free radical and antioxidant protocols*. Toronto: Humana Pres 1998;108(8):5-52.
97. Freeman BA, Crapo JD. *Biology of disease, free radicals and tissue injury. Laboratory investigation*. 1982; 47(5) 412.
98. Barber DA, Horris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am. Pharm.* 1995;34(9):26-35.
99. Kara A. *Yeni Doğan Ratlarda Amikazine Bağlı Deneysel Böbrek Hastalıkları ve Antioksidanların Rolü(tez):Isparta. Süleyman Demirel Üniversitesi; 2007.*
100. Schaeffer F. and Stainer RY. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, kinetics and molecular properties. *Arc. Microbiol.* 1978;116:9-19.
101. Ursini F, Mairorino M, Valente M, Ferri L, Gregolin C. Purification from Pig Liver of a Protein which Protects Liposomes and Biomembranes from Peroxidative Degradation and Exhibits Glutathione Peroxidase Activity on Phosphatidylcholine Hydroperoxides. *Biochim Biophys Acta.* 1982; 710:197.
102. Koppenol WH. Oxyradical reactions: from bond-dissociation energies to reduction potentials. *FEBS Lett.*1990; 264,165.
103. Markey BA, Phan SH, Varani J, Ryan US, Ward PA. Inhibition of cytotoxicity by intracellular superoxide dismutase supplementation. *Free Radic. Biol. Med.*1990; 9:307-314.
104. Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidants of human extracellular fluids. *Arch. Biochem. Biophys.*1990; 280:1-8.
105. Halliwell B. Oxidant and human disease; Some new concepts. *FASEB J* 1987;1: 358-364.
106. Stocker R, Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Sies H. (Ed). *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. London, Academic Pres. 1991; 213-243.
107. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 2nd. Edt.Oxford Clarendon Pres 1989;p332.
108. Bertino JR. Antineoplastic drugs. In: *Text book of pharmacology*. Smith CM(Ed). Reynard AM, Saunders Company, 1992; 941-964.
109. Brown JE, Wahle KWJ. Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole blood aggregation in man. *Clinica Chemica Acta.* 1990;193:147-156.

110. Burton GW. Vitamin E: molecular and biological function. *proc. Nutr. Soc.* 1994;53(2):251-262.
111. Beutler E, Duron O, Kelly MB. Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.* 1963;16:882-888.
112. Junod AF. Data on oxidants and antioxidants. *Bull Eur. J. Physiopathol. Respir.* 1986; 22:253-255.
113. Balçioğlu A, Nitrik oksit: Yeni biyolojik ikincil haberci, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 1993;13:33-45.
114. Frei B. *Natural Antioxidants in Human Health and Disease.* San Diego: Academic Press, 1994;387-409.
115. Underwood EJ. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 3rd ed. New York. Academic Press 1971;217.
116. Copius-Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. *The Science of the Total Environment.* 1985;42: 1-27.
117. Alexander S. Minerals and human health, the rationale for optimal and balanced trace element levels. *Life Sciences.* 1995; 1-3.
118. Reusser ME, McCarron DA. Micronutrient effects on blood pressure regulation. *Nutrient Review.* 1994; 52: 367-375.
119. Boz S. Toksik metallerin çevreye ve metabolizmaya olan etkileri(tez). Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi; 2000.
120. Aydemir B, Kızıler AR, Onaran I, et al. Impact of Cu and Fe concentrations on oxidative damage in male infertility. *Biol Trace Elem Res.* 2006;112:193-204.
121. Gutteridge JMC. Iron promoters of the fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides. *FEBS Lett.* 1986;201:291-295.
122. Uluözlü D. Bazı eser elementlerin zenginleştirilmesi türlendirilmesi ve biyosorpsiyonu(tez). Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi; 2010.
123. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54:295-317.
124. McCance RA, Widdowson EM. Absorption and excretion of iron. *London. Lancet* ii. 1938;94:438.
125. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Karakonstantakis T, Georgala S, Kanavaki I, et al. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 599-603.

126. Agil A, Fuller CJ, Jialal I, Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: demonstration of a possible fenton reaction, *Clin Chem.* 1995;41: 220-225.
127. Seymen HO, Civelek S, Seven A, Yiğit G, Hatemi H, Burçak G. Iron supplementation in experimental hyperthyroidism: effects on oxidative stress in skeletal muscle tissue. 2004; 45(3):413-418.
128. Berg D, Gerlach M, Youdim MBH, Double KL, Zecca L, Riederer P, et al. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2001; 79:225–236.
129. Prasad AS. Clinical endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;14-567.
130. Tiez N. *Textbook of clinical chemistry.* W.B. Saunders company. 1986; 965-995.
131. Bottomley SO. Sideroblastic anemias, copper deficiency, İn: *Wintrobe's clinical hematology* 19th ed. London, Tea & Febigem 1983; 852-872.
132. Üsdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroglu S. *Biyokimya, Su ve elementler.* Erciyes Üniversitesi yayın no:16.1991;92-96.
133. Dallman PR. *Nutritional anemias.* Pediatrics, 8th ed. Appleton & Lange Connecticut. 1987; 1017-1021.
134. Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. *Minerals. Manual of nutritional therapeutics.* 3th ed. New York, 1995; 186-262.
135. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed). *Trace elements in human health and disease.* New York Academic Pres, 1996; 1: 345 -359.
136. Daniel KG, Harbach RH, Guida WC, Dou QP. Copper storage diseases: Menkes, Wilson's, and cancer. *Front Biosci* 2004; 2652–2662.
137. Olivares M, Pizarro F, Speisky H, Lonnerdal B, Uauy R. Copper in infant nutrition: safety of World Health Organization provisional guideline value for copper content of drinking water, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*1998; 251–257.
138. Brewer GJ, Dick RD, Grover DK, LeClaire V, Tseng M, Wicha M, Pienta K, et al. Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I study. *Clin. Cancer Res.* 2000;1–10.
139. Tuzen, M. Bazı Yabani ve Kültür Mantarlarında Ağır Metal Tayini ile Bu Metallerin Akümülayon (Birikme) Özelliklerinin Güncelenmesi.(tez). Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi. Trabzon;1997.
140. Üstdal M. Magnezyum, çinko, bakır, mangan ve lityum. Hekimlikte Biyokimya. Üstdal M, Özgünen T. *Bariş Kitabevi Adana.*1997; 103-108.

141. Saner G, Neyzi O, Ertuğrul T. Mineraller. Pediatri I, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1999; 330 -340.
142. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A conspectus of research on zinc requirements of man. J Nutr 1997; 104: 345 -378.
143. Arcasoy A.Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2.Baskı, 2002;1-23.
144. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. Pediatrics. 1998;102:1-5.
145. Agil A., Fuller C.J., Jialal I., Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: demonstration of a possible Fenton reaction, Clin Chem. 1995;41: 220-225.
146. Chu E, Vincent T, DeVita Jr. Cancer Principles&Practice of Oncology. Vincent T, DeVita, Jr, Hellman, S, Rosenberg, SA(Ed). 6th edition. 2001 p289.
147. Gökmen E. Meme Kanserinde Kemoterapi.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Dergisi 2008; 1:60-67.
148. Pamir A. Tıbbi Onkoloji Kitabı. İçli F(Ed). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp Yayınları 2005; 145.
149. Darendeliler E. Radyoterapinin Akut ve Kronik Yan Etkileri.Tapuz E, Aydın A. Klinik Onkoloji Temel İlkeler ve Hemşirelik Bakımı. 4. Baskı, İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 1997;25-27.
150. Bernstein M, Gutin PH. Interstitial irradiation of brain tumors: a review. Neurosurgery 1981; 9: 741-50.
151. Kayama T, Yoshimoto T, Fjimoto S et al: Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. JNeurosurgery 1991; 74: 55-9.
152. Karabacak Ü. Meme kanserli hastalarda konforu destekleyici hemşirelik bakımının ve eğitimin radyoterapi uygulaması ile etkileşimi(tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi;2004.
153. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet 2000;355:1757-1770.
154. Sprague, S, Slavin W, Determination of iron, copper and zinc in blood serum by an atomic absorption method requiring only dilution. At Absorp Newslett 1965 228-233.
155. Erel O. A New automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38(12):1103-11.

156. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
157. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. Armstrong D(Ed), *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. Plenum Press, New York,1994;1-15.
158. Feng JF, Lu L, Zeng P, Yang H, Luo J, Yang Y, Wang D. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. 2011;
159. Julie L, Pamela J, Louise J, Sophie L, Valérie T et al. Quality-of-Life Measurement in Randomized Clinical Trials in Breast Cancer: An Updated Systemic Review(2001-2009). *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1-54.
160. Mill CP, Chester JA, Riese DJ. EGFR may couple moderate alcohol consumption to increased breast cancer risk. *Breast Cancer London*. 2009:31–38.
161. Kızıl M. Benzo(A)piren verilen ratlarda E vitamini ve selenyum kan ve dokularda lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzimler üzerine etkileri(tez). Fırat Üniversitesi.Elazığ; 2007.
162. Polat MF, Taysi S, Gul M et al Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biochem Funct*. 2002;20:327–331.
163. Kim SY, Kim JV, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. 2003;47(2), 126-130.
164. Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer 1999;32(2) 131-136.
165. Sener DE, Goñenc, A, Akinci M et al Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct*. 2007;25:377–382.
166. Pande D, Negi R, Khanna S, Khanna R, Khanna HR. Vascular endothelial growth factor levels in relation to oxidative damage and antioxidant status in patients with breast cancer.2011;14(3)181-184.
167. Kasapovic J, Pejic S, Todorovic A et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages. *Cell Biochem Funct*. 2008;26:723–730.
168. Subramaniam S, Shyamala Devi CS. Erythrocyte antioxidant enzyme activity in CMF treated breast cancer patients. *Cancer Biochem Biophys* 1994;14:177–82.
169. Singh WV, Subramaniam S, Shyama S, Jagadeesan M, Devi CSS. Changes in erythrocyte membrane lipids in breast cancer after radiotherapy and chemotherapy. *Chemotherapy* 1996;42:65–70.

170. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J et al Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160:1–40.
171. Valko M, Morris H, Cronin MT Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12:1161–1208.
172. Kuo HW, Chen SF, Wu CC et al. Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 89:1–11.
173. Sharma K, Mittal DK, Kesarwani RC et al. Diagnostic and prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy. *Indian J Med Sci* 1994;48:227–232.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1: Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki kanser vakalarının 2002 yılı insidans ve mortalite değerleri	5
Şekil 2: Türkiye’de en sık görülen kanserler(8 il 2004- 2006 yılları kanser insidansı sağlık bakanlığı)	6
Şekil 3: Memenin fasya ilişkileri	8
Şekil 4: Memenin mikroskopik yapısı	9
Şekil 6: Serbest Radikallerin Kaynakları	11
Şekil 7: Hücrede serbest radikallere bağlı hasarlar	11
Şekil 8: Reaktif oksijen türevlerinin etkileri	15
Şekil 9: Lipit peroksidasyon basamakları ve malondialdehit oluşumu.....	16
Şekil 10: Antioksidanların hücre içindeki koruyucu etkileri	19
Şekil 11: Serbest oksijen radikali oluşum ve yıkımında temel enzimatik Reaksiyonlar	21
Şekil 12: Atomik absorpsiyon prensipleri.....	32
Şekil 13: Kalibrasyon grafiği	32
Şekil 14: Bakır Kalibrasyon Grafiği	33
Şekil 15: Çinko Kalibrasyon Grafiği	33
Şekil 16: Demir Kalibrasyon Grafiği	33
Şekil 17: Serum oksidatif stres indeksinin karşılaştırılması	39
Şekil 18: Total Antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 19: Serumda total oksidan değerlerinin karşılaştırılması.....	41

Şekil 20: Plazmada lipit peroksidasyonu düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 21: Serumda bakır düzeylerinin karşılaştırılması	43
Şekil 22: Serumda demir değerlerinin karşılaştırılması	44
Şekil 23: Serumda çinko değerlerinin karşılaştırılması	45

TABLolar

Tablo1. Meme kanserinde risk faktörleri.....	7
Tablo 2: Sık Karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri	12
Tablo 3: Kontrol ve hasta gruplarının yaş ortalamaları(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması	38
Tablo4: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda oksidatif düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	38
Tablo 5: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda total antioksidan düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	39
Tablo 6: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda total oksidan düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	40
Tablo 7: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının plazmada lipit peroksidan düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	41
Tablo 8: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda bakır düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	42
Tablo 9: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda demir düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel karşılaştırılması.....	43
Tablo 10: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının serumda çinko düzeylerinin ortalama(ort), standart sapma(ss) değerleri ve bu değerlerin istatistiksel karşılaştırılması.....	44
Tablo 11: Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSI, TAS, TOS, MDA, Fe, Zn, Cu düzeylerinin ortalama, standart sapma ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	46

ÖZGEÇMİŞ

24.07.1987 yılı Manisa doğumluyum. İlköğretimi Atatürk ilköğretim okulunda, ortaokulu Ayşe Temizel ilköğretim okulunda, liseyi Soma Linyit Lisesinde tamamladım. Üniversite öğrenimimi Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik bölümümde tamamlayarak aynı yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimime başladım.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜBADK 2011/96				
	PROTOKOL ADI	Meme Kanseri Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Total Antioksidan Kapasitesi, Eser Elementler (Fe, Cu, Zn) ve Lipit Peroksidasyonu				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜN VAN I / ADI	Yrd. Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09/ 08		Tarih: 20.04.2011			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında görevli Yrd. Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Ayşegül TOY'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İzinli
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İzinli
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Gül den ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMEN GİL
Dekan

Ek 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO : 2011/107

PRJ NİTELİĞİ : Yüksek Lisans

1- PROJE BAŞLIĞI

Meme Kanseri Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Total Antioksidan Kapasitesi, Eser Elementler (Fe, Cu, Zn) ve Lipit Peroksidasyonu

2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi :	Tevfik GÜLYAŞAR	Yrd. Doç. Dr.	Tel : 235 76 53 / 1552
Araştırmacılar :	Ruşen COŞAR	Yrd. Doç. Dr.	Cep: 535 427 55 57
	Sernaz UZUNOĞLU	Yrd. Doç. Dr.	
	Ayşegül TOY	Yük. Lis. Öğr.	
	Suat ÇAKINA	Yük. Lis. Öğr.	

3- PROJE BÜTÇESİ

Techezataın Tanımı	Fiyatı (TL)
Detay listesi ektedir.	

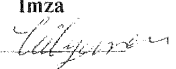
Ekonomik Kod		Fiyatı (TL)
05.3.1.11	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	5.200
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım, Bakım ve Onarım Giderleri	1.800
07.1.9.99	06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK		7.000

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1. Projenin Kabul Tarihi: 12.07.2010	4. I. Rapor Tarihi : 25.01.2012	Sonuç : (+/-)
2. Projenin Başlama Tarihi : 25.07.2011	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
3. Projenin Bitiş Tarihi: 25.07.2012	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
4. Projenin Süresi: 12 ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
	8. Sonuç Raporu Tarihi: 25.07.2012	Sonuç : (+/-)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58. maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülmüştür.		
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.		
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.		
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.		
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.		
Proje Yöneticisi	Adı ve Soyadı : Yrd. Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR	İmza :  Tarih : 28 07 - 2011

Komisyon Başkanı

...../.../2011

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU