

**SİGARA İÇENLERDE ANTIOKSİDAN ENZİMLER, FERRİTİN VE
HEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Emine Esra Çevrim

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca

Biyoloji Anabilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yöntem

98084

Temmuz 2000

Emine Esra Çevrim'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "SİGARA İÇENLERDE ANTİOKSİDAN ENZİMLER, FERRİTİN VE HEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

06.07.2000

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yöntem



Üye : Prof. Dr. Yunus Erdoğan



Üye : Prof. Dr. İsmail Kocaçalışkan



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ^{06/29}06.07.2000 gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Doç. Dr. Ramazan Köse

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

SİGARA İÇENLERDE ANTİOKSİDAN ENZİMLER, FERRİTİN VE HEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EMİNE ESRA ÇEVİRİM

Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez yöneticisi: Mustafa Yöntem

ÖZET

Bu çalışma ortalama 10 sene ve günde 1 paket sigara kullanan ve alkol kullanmayan, 19-45 yaşları arasında sağlıklı 16 erkek ve 23-43 yaşları arasında 16 bayan ile hiçbir sağlık şikayeti ve klinik bulgusu olmayan, hayatı boyunca sigara ve alkol kullanmamış, 19-45 yaşları arasında sağlıklı 15 erkek ile 21-44 yaşları arasında 17 bayan denek üzerinde gerçekleştirilmiştir. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

SOD ve G-Red tayinleri kinetik metodla, Hemoglobin değeri oksihemoglobin metoduyla, Ferritin tayini ise enzim immünoassay (EIA) metoduyla elde edilmiştir. Hem erkek hem de kadın grubunda elde edilen numunelerden SOD parametresi eritrositlerde, G-Red ve Ferritin parametreleri plazmada, Hemoglobin analizi ise total kanda tayin edilmiştir.

Sonuç olarak eritrosit içi SOD aktivitesi erkek sigara içenlerde istatistiki açıdan önemli olmamakla ($p>0,5$) beraber kontrol grubuna göre düşük olarak bulunurken kadın sigara içenlerde ise biraz yüksek bulunmuştur, ($p>0,4$). GSH-Red aktivitesinde sigara içen kadın grubunda bir değişme olmazken sigara içen erkeklerde ise istatistiki yönden önemli olmamakla beraber hafif bir yükselme gözlenmiştir ($p>0,5$). Sigara içen her iki grupta da ferritin düzeyi yüksek olduğu halde istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilememiştir ($p>0,4$). Hemoglobin düzeyinde erkeklerde istatistiki olarak bir farklılık bulunmadı. Buna karşılık kadın sigara içenlerde istatistiki açıdan önemli oranda ($p<0,025$) hemoglobin oranında düşme olduğunu gözlemledik. Sigara içenlerde antioksidan enzim sonuçları sigara dumanının oksidatif hasarla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak insanlarda oksidatif stresi gösteren testlerin düşük güvenilirliği nedeniyle in vivo şartlarda bu ilişkinin varlığı henüz tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Sigara içenler, SOD, GSH-Red, Ferritin , Hemoglobin.

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ENZYMES, FERRITIN, AND HEMOGLOBIN LEVELS IN SMOKING PEOPLE

EMİNE ESRA ÇEVİRİM

Department of Biology

Master Thesis

Supervisor: Mustafa Yöntem

SUMMARY

This study was performed over 16 healthy male subjects of age between 19-45 and 16 healthy female subjects of age between 23-43 who had been smoking one packet of cigarettes daily for about 10 years, and another group of 15 male subjects of age between 19-45 and 17 female subjects of age between 21-44 who had never used alcohol or cigarettes over their lives and neither have any health problems nor any clinical observations. The second group of subjects was considered as a control group.

The SOD and G-Red parameters were determined using the kinetic method, Hemoglobin by the oxyhemoglobin method, and Ferritin by the enzyme immunoassay (EIA) method. The SOD parameter was measured from the erythrocyte, G-Red and Ferritin parameters were measured from the plasma, and Hemoglobin values were measured from the whole blood in the samples obtained from both the female and male groups.

As a result, intra-erythrocyte SOD activity was found to be lower for the smoking male group as compared to the non-smoking male group, whereas it was found to be slightly higher in the female smoking group with a very low statistical significance ($p>0,5$, $p>0,4$). There was not any statistical change of GSH-Red activity on the smoking female group as compared to the non-smoking counterpart, whereas a very slight increase was observed with a very low statistical significance ($p>0,4$) on the smoking male group. A statistical change for the Hemoglobin level was not observed on the smoking male group. On the other hand, a significant decrease ($p<0,025$) in the Hemoglobin level was observed on the smoking female group. The antioxidant enzyme results obtained from the smoking group supports the fact that the cigarette smoke is correlated to the oxidative damage. However, the existence of this correlation is currently arguable in vivo because of the low reliability of the tests showing the oxidative stress on men.

Key words: Smoking, SOD, GSH-Red, Ferritin, Hemoglobin.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlaması ve sonuçlandırılmasında yardımcı olan danışman hocam sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa Yöntem'e derin teşekkürlerimi bir borç bilirim. Laboratuvar çalışmasını yaptığım Referans Laboratuvarı genel müdürlerinden Ahmet Kural, biyokimya bölüm şefi Serdar Kılınc ve biyokimya çalışanlarına yardımlarından dolayı, kan örneklerini verenlere deneylerin yapılmasını sağladıkları için teşekkür ederim. Deney sonuçlarının istatistik hesapları, grafik ortama aktarılması, ve tez yazımı aşamasında yardımlarından dolayı kardeşim Özgür Çevrim ve eşim Ömer Gerek'e teşekkür ederim. Son olarak, tez çalışması için bütün maddi ve manevi desteği sağlayan annem ve babama teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGERER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Serbest Radikaller.....	2
2.2. Serbest Radikal Kaynakları.....	6
2.2.1. Endojen kaynaklar.....	6
2.2.1.1. Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi.....	6
2.2.1.2. Sitokrom P ₄₅₀ ve b ₅ sistemi (Ksenobiotiklerin oksidasyonu).....	7
2.2.1.3. Granülosit ve makrofajların aktivasyonu.....	8
2.2.1.4. Çözünabilir Enzimler ve Proteinler.....	12
2.2.1.5. Peroksizomlar.....	12
2.2.1.6. Plazma membranı.....	12
2.2.1.7. Küçük moleküllerin otooksidasyonu.....	15
2.2.2. Eksojen kaynaklar.....	15
2.2.2.1. Aşırı oksijen konsantrasyonu (hiperoksi).....	15
2.2.2.2. İyonizan radrasyon.....	15
2.2.2.3. Antrasiklik antineoplastik ajanlar.....	15
2.2.2.4. Çevresel ajanlar.....	16
2.3. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri.....	16
2.3.1. Süperoksit radikali (O ₂ ^{•-}).....	16
2.3.2. Hidroksil Radikali (HO [•]).....	18
2.3.3. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂).....	19
2.3.4. Singlet Oksijen (¹ O ₂).....	20
2.4. Reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) organizmadaki etkileri.....	21
2.4.1. Membran lipidlerine etkileri (Lipid peroksidasyonu).....	24
2.4.2. Proteinlere etkileri.....	25
2.4.3. Nukleik asitler ve DNA'ya etkiler.....	26
2.4.4. Karbonhidratlara etkileri.....	26
2.4.5. Ekstrasellüler etki.....	26

2.4.6. Yaşlanma.....	27
2.5. Antioksidan savunma sistemleri.....	28
2.5.1. Endojen antioksidanlar (Doğal).....	29
2.5.2. Eksojen antioksidanlar.....	29
2.5.3. Gıda antioksidanları.....	29
2.6. Antioksidanlar.....	31
2.6.1. Antioksidan enzimler.....	31
2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) (E.C. 1.15.1.1).....	32
2.6.1.2. Glutasyon peroksidaz (GSH - Px) (E.C.1.11.1.9).....	33
2.6.1.3. Glutasyon redüktaz (GSSGR) (E.C.1.6.4.2).....	35
2.6.2. Enzim olmayan antioksidanlar.....	36
2.6.2.1. Vitamin E.....	36
2.6.2.2. Vitamin C.....	38
2.6.2.3. Karotenoidler.....	39
2.6.2.4. Flavonoidler.....	39
2.6.3. Küçük organik antioksidanlar.....	40
2.6.3.1. Melatonin.....	40
2.6.3.2. Glutasyon.....	40
2.6.3.3. Ürat.....	41
2.6.3.4. Seruloplazmin.....	41
2.7. Ferritin.....	41
2.8. Hemoglobin.....	44
2.9. Sigara ve Serbest Radikaller.....	46
2.9.1. Sigara oluşturan tütünün tarihçesi.....	46
2.9.2. Sigara ve bileşenleri.....	46
2.9.3. Sigaraya başlama nedenleri.....	47
2.9.3.1. Bağımlılık-bağımsızlık çatışması.....	47
2.9.3.2. Akran baskısı.....	48
2.9.3.3. Cinsel kimlik.....	48
2.9.4. Sigara dumanında bulunan zararlı maddeler.....	48
2.9.4.1. Katran fazı (Partiküler faz).....	50
2.9.4.2. Gaz fazı.....	52
2.9.5. Sigara dumanının oksidatif hasar mekanizması.....	54
2.9.5.1. Sigaranın gastrointestinal sistemdeki etkileri.....	54
2.9.5.2. Akciğerin oksidatif hasarı.....	54

2.9.5.3. Sigaranın katran kökenli radikalleri ile DNA'da oluşan hasar.....	56
2.9.5.4. Sigaranın immun sisteme etkileri.....	56
2.9.5.5. A ₁ PI' 'nün inaktivasyonu.....	57
2.9.5.6. Sigaranın yaralar üzerine etkisi.....	57
3. MATERYAL VE METOD.....	58
3.1. Materyal:.....	58
3.1.1. Kontrol grubu.....	58
3.1.2. Çalışma grubu.....	58
3.1.3. Kullanılan cihaz ve malzemeler.....	58
3.2. Metod.....	59
3.2.1. Süperoksid Dismutaz Tayini.....	59
3.2.2. Hemoglobin tayini.....	61
3.2.3. Glutasyon redüktaz tayini.....	62
3.2.4. Ferritin tayini.....	63
3.2.5. İstatiski analizler.....	64
4. SONUÇLAR.....	67
5. TARTIŞMA.....	78
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	83
EKLER:	
Araştırma anket formu	
Toplam sonuçlar	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Her bir elektron kazanımındaki reaktif ara ürünleri.....	5
Şekil 2.2. Sitokrom P-450'nin monooksijenaz ve peroksidaz siklusu. Fe : sitokrom P-450'yi, RH : substratı ve XOOH peroksidi göstermektedir.....	8
Şekil 2.3. Fagositoz durumunda oksijen radikallerinin ve reaktif oksijen türleri (H ₂ O ₂ , HOCl)'nin üretimi.....	10
Şekil 2.4. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi.....	14
Şekil 2.5. İskemi reperfüzyon hasarı.....	22
Şekil 2.6. Serbest radikallerin antioksidan enzimlerle ilişkisi.....	28
Şekil 2.7. Eritrosit membranlarında GSH - Px, selenyum ve vitamin E ilişkisi.....	34
Şekil 2.8. Glutasyon redüktazın şeması.....	35
Şekil 2.9. Besinlerin organizmadaki emilimi.....	42
Şekil 2.10. Demir metabolizmasının özeti.....	43
Şekil 2.11. Gelişmiş ülkelerde sigaranın neden olduğu yıllık ölüm sayısı.....	47
Şekil 2.12. Cambridge filtresiyle sigara dumanının fazlara ayrılması ve fazların içerdiği Radikaller.....	50
Şekil 4.1. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait SOD seviyelerini gösterir diyagram.....	69
Şekil 4.2. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait Hemoglobin seviyelerini gösterir Diyagram.....	70
Şekil 4.3. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait G-Red seviyelerini gösterir diyagram.....	70
Şekil 4.4. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait Ferritin seviyelerini gösterir diyagram....	71
Şekil 4.5. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait SOD seviyelerini gösterir diyagram.....	71
Şekil 4.6. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait Hemoglobin seviyelerini gösterir diyagram.....	72
Şekil 4.7. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait G-Red seviyelerini gösterir diyagram.....	72

Şekil 4.8. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait Ferritin seviyelerini gösterir diyagram...	73
Şekil 4.9. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait SOD seviyelerini gösterir diyagram.....	73
Şekil 4.10. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait Hemoglobin seviyelerini gösterir diyagram....	74
Şekil 4.11. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait G-Red seviyelerini gösterir diyagram.....	74
Şekil 4.12. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait Ferritin seviyelerini gösterir diyagram.....	75
Şekil 4.13. Sigara içen erkek grubunda Ferritin Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi Ve serpiştirme diyagramı.....	76
Şekil 4.14. Sigara içen kadın grubunda Ferritin Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi Ve serpiştirme diyagramı.....	76
Şekil 4.15. Sigara içen erkek ve kadın grubunda Ferritin Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.....	77



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Radikal ve nonradikaller.....	3
Çizelge 2.2. Bazı oksijen kaynaklı serbest radikal örnekleri.....	4
Çizelge 2.3. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin yarılanma ömürleri.....	21
Çizelge 2.4. Serbest radikallerin hücresel hedefleri.....	23
Çizelge 2.5. Doğal ve sentetik (ilaçlar) antioksidanlar.....	30
Çizelge 2.6. Filtreli sigaraların dumanında bulunan önemli toksik bileşkerler.....	49
Çizelge 4.1. Sigara içmeyen erkekler ve sigara içen erkeklere ait bulguların t testi sonuçları, p önemlilik dereceleri.....	67
Çizelge 4.2. Sigara içmeyen kadınlar ve sigara içen kadınlara ait bulguların t testi sonuçları, p önemlilik dereceleri.....	68
Çizelge 4.3. Sigara içmeyen kadınlar ve erkekler + sigara içen kadınlar ve erkeklere ait bulguların t testi sonuçları, p önemlilik dereceleri.....	68
Çizelge 4.4. Çalışma grubuna ait parametreler arasındaki r korelasyon ve p önemlilik Dereceleri.....	75

1. GİRİŞ

Serbest radikaller bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Bu moleküller, hem metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçlar, diğer zararlı ve kimyasal maddelerin etkisiyle oluşabilmektedir. Aerobik organizmalarda oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu diğer serbest radikallerden çok daha fazla olmaktadır. Bu reaktif moleküller arasında süperoksit radikali, hidroksil radikali, hidrojen peroksit sayılabilir ve bu grup moleküllere reaktif oksijen türleri (ROT) adı verilir. ROT başta lipidler, proteinler, nükleik asitler olmak üzere yükseltgenen tüm hücre elemanları ile etkileşir. Son yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda pekçok hastalığın ve kanserlerin etyolojisinde serbest radikal oluşumunun etken olduğuna ilişkin ipuçları elde edilmiştir (Steinberg, 1991; Şahin, vd., 1993; Cheeseman and Slater, 1993; Arslan, vd., 1995; Brien and Ming, 1997; Akyüz, vd., 1998).

Organizmadaki bir diğer önemli radikal grubu reaktif azot türleri (RNT)'dir. Nitrik oksit ve süper oksit radikalının birleşmesi ile oluşan peroksinitrit değişik hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar ve güçlü bir oksidandır. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki denge korunmadığı takdirde hücre hasarına sebep olan bir çok patolojik tablo ortaya çıkmaktadır. Demir iyonlarının kendileri serbest radikaldir ve moleküler oksijenle elektron transport reaksiyonlarına katılabilirler. Herhangi bir kaynaktan oluşan süperoksit radikali demirin varlığında Fenton kimyası ile hidroksil radikalının oluşumuna öncülük edebilir (Akkuş, 1995; Yaman et al., 1999; Türkozan, 1999).

Sigara dumanında birçok oksidan madde bulunmaktadır. Sigaranın neden olduğu oksidatif hasarın sigara dumanında bulunan oksidan ajanlar ile sigara dumanıyla uyarılan fagositik hücrelerden reaktif oksijen türlerinin yapılmasıyla meydana geldiği değişik yayınlarda belirtilmektedir (Pryor and Stone, 1993; Antwerpen, et al., 1993; Winrow, 1993).

Biz bu çalışmamızda sigara içiminin organizmadaki antioksidan savunma sisteminin nasıl etkilediğini belirlemek amacıyla antioksidan enzimlerden GSH-Red ve SOD enzimleri ile hücrelerin ihtiyacı olan oksijenin taşınmasını sağlayan hemoglobin ve serum Ferritin düzeylerini tayin ederek organizmada oluşan olumsuzlukları belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, birçok fizyolojik ve patolojik olay sırasında üretilen, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron içermeleri nedeni ile bulabilecekleri herhangi bir molekül ile etkileşime girerek bu molekülden elektron alır ya da ona elektron verirler. Negatif yüklü elektron sayısının nükleustaki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküller olan serbest radikaller, stabil değildirler ve elektron konfigürasyonlarını pozitif yükle dengelemeleri gerektiğinden çok reaktiftirler (Halliwell, 1991; Erbaş, 1993; Aslan; 1995; Yazan; 1999).

Serbest radikaller üç şekilde oluşurlar. Bunlar :

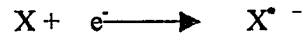
1. Normal bir molekülün kovalent bağlanması durumunda, homolitik yarılmaları ile oluşan eşleşmiş elektronlardan her birinin aynı parçada kalması ile meydana gelir.



2. Normal bir molekülden tek bir elektron kaybı veya bir molekülün kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomlarının birinde kalması ile oluşan heterolitik bölünmesi ile oluşur. Heterolitik bölünmede kovalent bağı meydana getiren her iki elektron atomlarının birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil; iyonlar meydana gelirler.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile meydana gelir.



(Akkuş;1995)

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller, pozitif yüklü veya elektriksel bakımdan nötral olabildikleri gibi organik veya inorganik moleküller şeklinde de olabilirler. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girip, onların yapısını bozan bu moleküllere “Serbest Radikaller” veya “Oksidan Moleküller” denmektedir (Erden, 1992).

Organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında ve çeşitli dış etkenlerin etkisi ile oluşan reaktif ara ürünlerin hepsi serbest radikaller adı altında toplanmalarına rağmen, tek

elektron eksiklikleri nedeni ile başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi yapabilen radikaller ve elektron eksiklikleri olmadığı halde başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde bileşebilen nonradikaller olarak çizelge 2.1'de görüleceği gibi iki ana gruba ayrılmaktadırlar (Randox, 1994) :

Çizelge 2.1. Radikal ve nonradikaller

Radikaller	Süperoksid radikali	$O_2^{\bullet -}$
	Hidroksil radikali	OH^{\bullet}
	Perhidroksil radikali	HO_2^{\bullet}
	Alkoksil radikali	LO^{\bullet}
	Semikinon radikali	HQ^{\bullet}
	Hemoproteine bağlı serbest radikaller	
Radikal olmayanlar	Hidrojen peroksid	H_2O_2
	Lipid hidroperoksid	$LOOH$
	Hipohalöz asit	HOX
	N halojenli aminler	$R-NH-R$
	Singlet oksijen	1O_2
	Ozon	NO_2

(Kılınç, 1998)

Aerobik canlılar da dahil olmak üzere her canlıda toksik etkili olan oksijenin tam olmayan indirgenmesi ile oluşturulan oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunun diğer serbest radikallerle karşılaştırıldığında çok daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Oksijen radikali serbest elektronunu eşleştirmek için başka bir molekülden elektron aldığı anda diğer molekülü

anstable hale getirir, çünkü o molekülün de elektron düzenini sağlaması için komşu bir molekülden elektron alması gerekir. Bu nedenle radikaller vücutta önemli moleküllere zarar veren bir seri tepkimeyi başlatabilirler. Bu grup moleküllere reaktif oksijen türleri (ROT) adı verilmektedir. Çizelge 2.2’de bazı oksijen kaynaklı serbest radikal türleri gösterilmektedir (Auroma, 1994; Halliwell, 1991) :

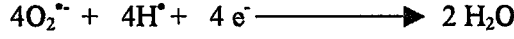
Çizelge 2.2. Bazı oksijen kaynaklı serbest radikal örnekleri

Bileşik	Özelliği
$O^{\bullet -}$ (Süperoksit anyon)	Bir-elektron redüksiyon durumu
H_2O^{\bullet} (Perhidroksil radikali)	Süperoksidin protonlaşmış formu
HO^{\bullet} (Hidroksil radikali)	Üç-elektron redüksiyon durumu, metallerin katelizediği Haber-Weiss reaksiyonu ile oluşur oldukça reaktiftir.
Singlet Oksijen	Bir e^- nun enerji olarak kendi sipininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesi ile oluşur.
RO^{\bullet} (Alkoksil radikali)	Oksijen merkezli organik radikal
$ROOH$ (Organik hidroperoksit)	Örneğin; lipid-OOH
ROO^{\bullet} (Peroksil radikali)	Organik hiperoksitten hidrojen çıkartılarak oluşur.

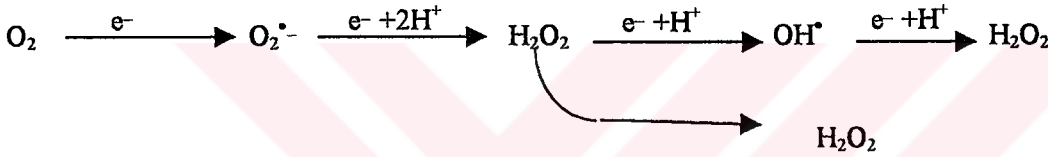
(Çıracı, 1995)

Normal koşullar altında organizmada biyolojik sistemler için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. 1924’de moleküler oksijenin (O_2) yapısında çiftleşmemiş elektronları kapsadığı belirlenmiştir. Oksijen radikal yapısına ve hatta çiftleşmemiş iki elektronu olduğu için diradikal olarak adlandırılmasına rağmen fazla reaktif değildir. Biyolojik sistemlerde var olan moleküler oksijenin çoğu sitokrom sisteminde yer alan aerobik glikolizis

sırasında ATP üretmek için kullanılan moleküler oksijen yapısına basamaklı olarak 4 e⁻ eklenmesi ile suya indirgenir (Bast et al., 1991; Halliwell, 1991).



Bu işlem sırasında moleküler oksijen yapısına elektronları sırası ile alır ve böylelikle şekil 2.1'de görüldüğü gibi her bir elektron kazanımında bir reaktif ara ürün oluşur. Oksijen bir elektron alınca süperoksit radikali (O₂^{• -}) meydana gelir. Bu reaksiyonu takiben eğer iki elektron transfer edilirse oluşan ürün hidrojen peroksittir (H₂O₂). Hidrojen peroksit bir radikal değildir fakat kuvvetli bir oksidan maddedir. İki den fazla elektron alarak oldukça sitotoksik olan ürünlere dönüşür. Ferro demir (Fe⁺²) hidrojen peroksitde 3. elektronunu transfer ederse O-O bağı kırılır. Sonuçta su ve hidroksil radikali (OH[•]) oluşur. OH[•] en güçlü serbest radikaldir (Bast, et al., 1991; Mc Cord, 1993).



Şekil 2.1. Her bir elektron kazanımındaki reaktif ara ürünleri.

Organizmadaki diğer önemli radikal grubu ise reaktif azot türleri (RNT)'dir. Bir azot ve bir oksijen atomundan meydana gelen nitrik oksit (NO) tabiatta bulunan en küçük on molekülden biridir. NO'nin oluşması için yüksek derecede ısı gerekmektedir. Bu yüzden önceleri böyle bir molekülün canlı organizmada sentez edilebileceği düşünülüyordu. Ancak son 5 yıl içinde yapılan çalışmalarda bu gazın önemli fizyolojik rollerinin olduğu ve pekçok patolojik olayda da yer aldığı ortaya konulmuştur. NO, eşleşmemiş elektrona sahip olması nedeni ile aktif yapıya sahip olan bir moleküldür. Bu nedenle NO, hücre içinde bulunan O₂ ve süperoksit (O₂^{• -}) molekülleri ile Fe⁺², Cu⁺², Mn⁺² gibi metallerle hızla reaksiyona girer (Ercan ve Öztürk, 1994; Erbaş, 1998).

NO, oksijenle reaksiyona girerek aktif olmayan NO₂ ya da NO₃ formundan birine dönüşür. Böylece oksijene karşı oldukça reaktif olan NO, hücre içinde herhangi enzimatik mekanizmaya ihtiyaç duymadan inaktive edilmiş olur. Nitrik oksit fizyolojik şartlarda vasküler tonus, tromboz oluşumu ve nöral aktiviteyi düzenleyen önemli bir hücreler arası mesajcıdır. NO, organizmada mediyator olarak davranan bir maddedir ve kimyasal yapısının gaz halinde olması sebebi ile nitrata kadarki oksidasyon basamaklarında stabil değildir. Nitrik oksit, Reaktif Azot Türleri'nin kaynağı olup sitotoksik etkiler göstermektedir. Bu toksisitenin başlıca sorumlusu olan peroksinitrit, NO'nin süperoksit dismutaz enzimi ile kompetisyona girmesi ve

süperoksit radikali ile etkileşmesi sonucu oluşmaktadır (Mutlu-Türkoğlu, vd, 1998; Haklar, 1999; Türközkan et al., 1999).

Birçok biyolojik moleküller çift elektronlara sahip radikal olmayan yapılardır. Radikaller birkaç yolla radikal olmayan moleküller ile reaksiyona girer. Bunlar:

-Bir radikal çiftleşmemiş elektronunu bir başka radikal olmayan moleküle vererek onu redükte edebilir.

-Radikal, bir başka molekülden elektron alıp onu okside ederek yapısında yeni bir elektron çifti oluşturabilir.

-İki serbest radikalın tepkimesi sonucunda radikal özellik ortadan kalkar. Bir radikal, radikal olmayan bir moleküle tepkimeye başka bir radikal oluşur. Bu tip karakteristiğe sahip moleküllerin organizmada zincir tepkimelerinin başlamasında ve devamında rol oynadıkları gözlenmektedir-Radikal, radikal olmayan bir moleküle tepkimeye girerek başka bir radikal oluşturur (Cheeseman, 1993; Auroma, 1994).

2.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikal molekülleri, hem metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçlar ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisiyle oluşabilmektedir. Bu oluşum kaynaklarını endojen ve eksojen olarak ikiye ayırarak sınıflandırabiliriz.

2.2.1. Endojen kaynaklar

2.2.1.1. Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi

Normalde hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağını elektron transport zincirinden elektron sızıntısı oluşturmaktadır. Mitokondri iç zarında yerleşmiş olan oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri indirgenmediği zaman süperoksit üretimi artar. Mitokondri de O_2 'nin suya indirgenmesi sitokrom oksidaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Fakat dört elektron transferi yapan bu enzim radikal olmayan ara bileşikler oluşturur. Dolayısıyla mitokondriyal süperoksit üretimi için bu enzimin bir kaynak olmadığı görülmüştür. Mitokondride süperoksit radikali oluşumu iç membranda yer alan solunuma ait zincir bileşenleri tarafından gerçekleştirilir. NAD^+ bağımlı substratlar, süksinat, ADP, oksijen solunumu düzenleyen endojen faktörler mitokondriyal radikal üretimini etkilerler. Mitokondride oksijen konsantrasyonu 1-3 mm Hg olduğunda sitokrom oksidaz ile suya redüksiyon kısıtlanır. Solunum zincirinde redüksiyon artar ve hücrede redüklenmiş kofaktör birikimi olur, bu da iskemik (dokunun kanla beslenememesi

durumda) elektron transport bileşenleri ile süperoksit üretimini artırır (Freeman and Crapo, 1982).

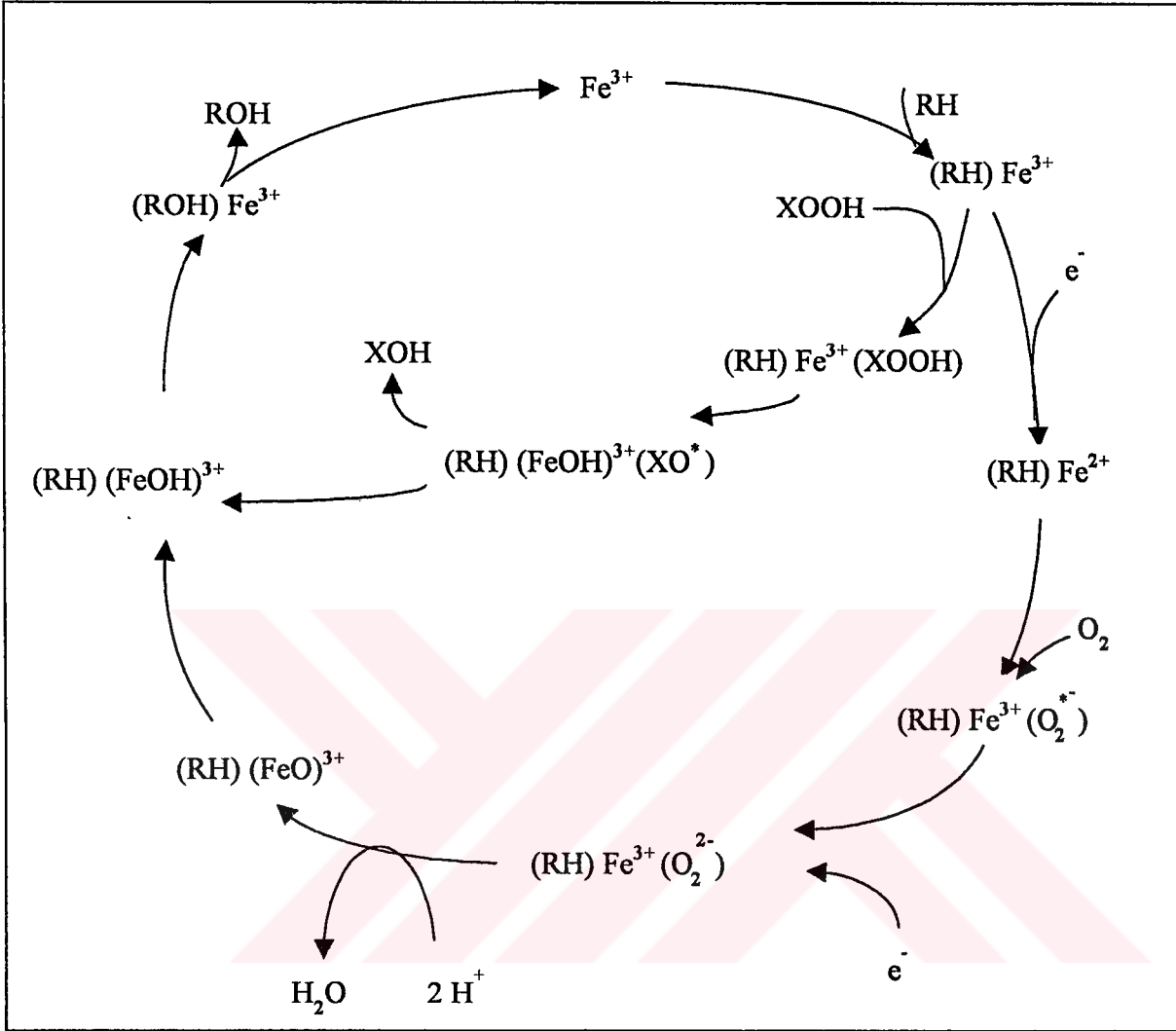
Mitekondride süperoksit üretiminin yapıldığı başlıca yer ubikinon sitokrom b bölgesidir. Bu bölgede süperoksidin oluşumu ubisemikinonun otooksidasyona uğrayabilen ve süperoksit üretimine yol açan elektron taşıyıcılarıdır. Mitokondriye ait solunum zincir bileşenleri türden türe hatta organdan organa bile farklılık gösterdiği için süperoksit ve hidrojen peroksit üretimi de farklıdır (Weiss and Lubuglio, 1982).

Süperoksit ve hidrojen peroksit üretimi mitokondriye ait O_2 tüketiminin % 1-2'si kadardır. H_2O_2 mitokondriden salındığı halde, süperoksit intramitokondrial süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen peroksite dönüştürülür. Ancak bir kısım süperoksit radikali intramitokondriyal SOD enziminin ortadan kaldırılmazsa sitoplazmaya geçerek hasara yol açarlar. Mitokondriyal SOD, intramitokondriyal süperoksit düzeyini en düşük konsantrasyonda tutmak zorundadır. Böylece mitokondriden sitoplazmaya çok az bir süperoksit geçişi olmaktadır. Hidroksil radikali de H_2O_2 gibi süperoksit oluşumuna bağlıdır. İlaveten hidroksil oluşumu için Fe gibi geçiş metallere ihtiyaç vardır (Freeman and Crapo, 1982).

2.2.1.2. Sitokrom P_{450} ve b_5 sistemi (Ksenobiotiklerin oksidasyonu)

Endoplazmik retikulum ve nükleer membranlarda bulunan bir hem proteini olan P_{450} ve b_5 , birçok endojen bileşiğin (örneğin katekolaminler, monosakkaritler, doymamış yağ asitleri, redükte dioksijen gibi) ve ksenobiyotiklerin hidroksilasyonunu katalize eder. Sitokrom P_{450} ve b_5 sisteminde yer alan enzimler elektron transfer reaksiyonları ile polar olmayan bileşikler hidroksil türevlerine dönüştüren karmaşık fonksiyonlu oksidazlardır. Tamamıyla spesifik olmasa da NADPH sitokrom P_{450} , NADH da sitokrom b_5 için spesifik kofaktörlerdir. Flavoprotein içeren sitokrom redüktazlar, sitokrom P_{450} (Şekil 2.2) ve b_5 'in aracılık ettiği, H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ 'nin oluştuğu otooksidasyon reaksiyonlarında elektron temininde görevlidir. Mikrozomal ve nükleer membran sitokromları direkt olarak bir elektron transferiyle süperoksit veya peroksisitokrom kompleksinin ayrıştırılması suretiyle H_2O_2 oluştururlar (Akkuş, 1995).

Bu reaksiyonlarda oksijen kaynağı olarak, moleküler oksijeni kullandığı gibi peroksitleri (ROOH) de kullanabilir. Böylece bir peroksidaz gibi etki eder. Ancak alkol ve asetonla indüksiyonunda olduğu gibi bazı hallerde, sitokrom P-450 aşırı miktarlarda süperoksit üreten bir izoenzime dönüşür. Hücrel radikal üretiminin ne kadarının endoplazmik retikulum ve nükleer membrandan kaynaklandığı bilinmemektedir (Erden, 1992; Freeman and Crapo, 1982; Erbaş, 1993 Erbaş, 1993).



Şekil 2.2. Sitokrom P-450'nin monooksijenaz ve peroksidaz siklusü. Fe : sitokrom P-450'yi, RH : sustratı ve XOOH peroksidi göstermektedir.

2.2.1.3. Granülosit ve makrofajların aktivasyonu

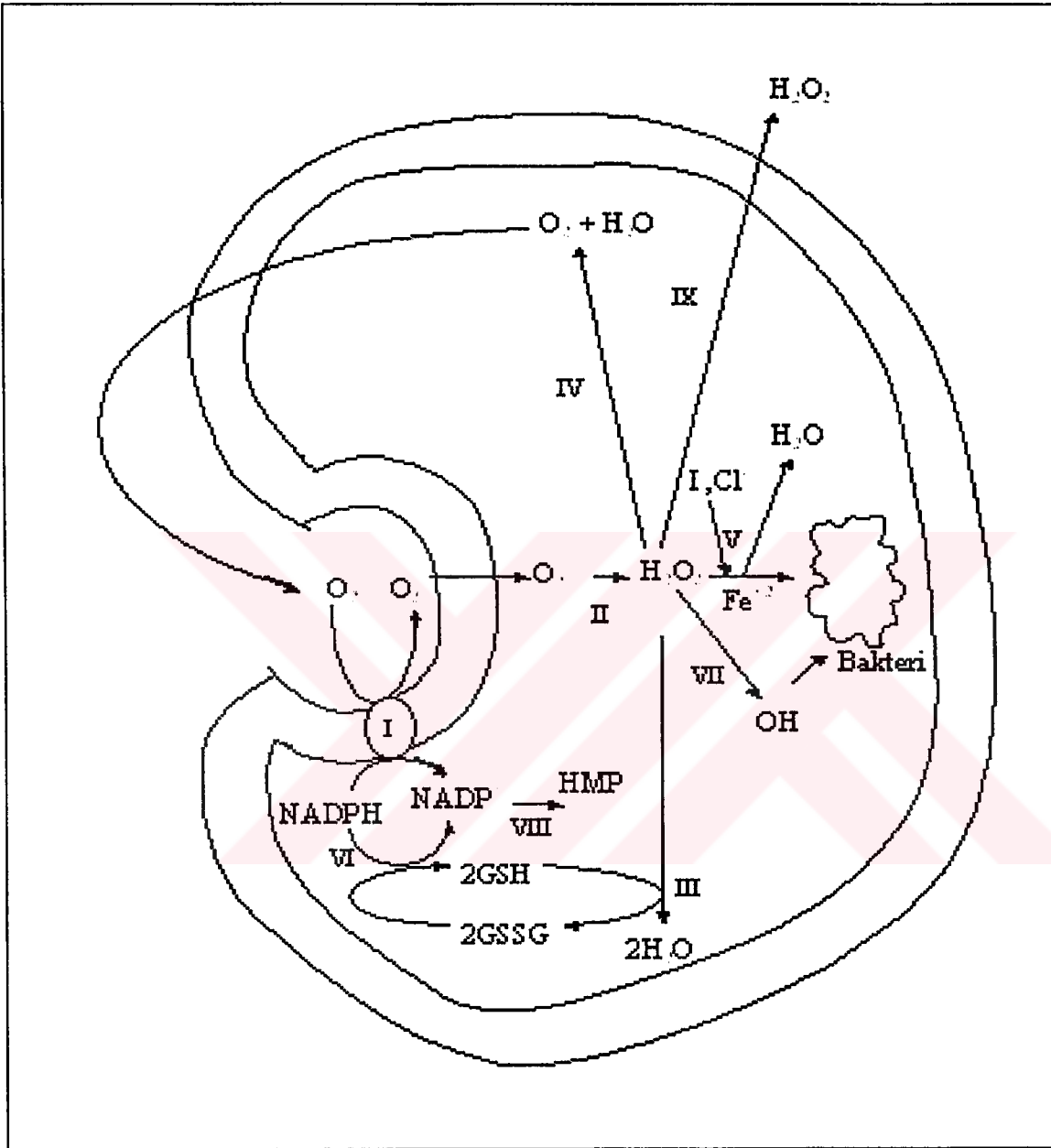
Ameboid hareket yapabilen, kemotaksisle yaklaşma ve uzaklaşma şeklinde yer değiştirebilen oldukça hareketli lökositler olan nötrofil granülositler fagositozda önemli bir rol üstlenirler. Aktif ve yüksek bir metabolizmaya sahip olan nötrofil granülositler, çeşitli biyolojik hedeflerin parçalanmasına ve hasarına sebep olabilen, enfeksiyona karşı vücudun hücre sel cevabını başlatan hücrelerdir (Halliwell, 1994).

Nötrofiller ve monositler bakterilerin öldürülmesi için hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler. Oksijen bağımlı mekanizmalar myeloperoksidaz

(MPO) sistemini ve serbest oksijen radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerir. Oksijenden bağımsız sistem, fagolizozomda patojenlerin öldürülmesinde pH değişikliklerini ve lizozomal enzimlerini kullanır. Bütününde, bu bakterisidal mekanizmaların etkisi MPO sistemidir. Fagositoz olduktan sonra, lökosit hücre membranında yerleşmiş NADPH oksidaz sistemi çevre dokulardaki moleküler oksijeni süperokside dönüştürür. Süperoksid oluşumuna eşlik eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi “solunumsal patlama” (respiratory burst) olarak adlandırılır (Ünalı, vd., 1989; Akkuş, 1995). Fagositik lökositler çözünebilir ya da partiküler bir stimulusla (opsonize mikroorganizmalar, kompleman fragmanı C₃ a, lökotrien B₄ gibi) uyarıldıktan sonra lizozomal komponentleri dışarı vermeye başlarlar ve reaktif oksijen metabolitleri oluşumuyla birlikte, mitokondri dışındaki oksijen tüketiminde bir patlama gösterirler (Ünalı, vd., 1989).

Fagosite edilmiş bakteri, bu solunumsal patlama ürünlerinin toksik etkisiyle öldürülür. Şekil 2.3’de görüldüğü üzere bu durumda polimorfonükleer lökositlerde (PMN) oksijen tüketimi 80 kat kadar artar ve bu oksijen özellikle kısa ömürlü (O₂⁻, H₂O₂, HO⁻) ve uzun ömürlü hipokloröz asit (HOCl) olmak üzere toksik oksijen türleri üretiminde kullanılır (Akkuş, 1995).

Bu mitokondriye ait olmayan solunum artışı demektir. Glikozun hekzos monofosfat yan yolundan tüketimi hızlanır. Bu olaylar fagositoz halindeki nötrofil , eozinofil ve monositler için söz konusudur. Lenfositler serbest radikal oluşturmada daha arkada yer alırlar. Daha sonra süperoksid, süperoksid dismutaz (SOD) ile hidrojen perokside dönüştürülür. Fagolizozomda bulunan lizozomal bir enzim olan MPO’ın varlığında peroksid ve klorür iyonları bakterisidal hipokloröz aside (HOCl) dönüştürülür. Fazla peroksid, katalaz veya glutatyon peroksidaz ile nötralize edilir (Akkuş, 1995; Mc Cord, 1992).



Şekil 2.3. Fagositoz durumunda oksijen radikallerinin ve reaktif oksijen türleri (H_2O_2 , $HOCl$)'nin üretimi

Oluşan toksik maddeler hücrelerin antioksidan savunma güçlerini aştıklarında veya hücrelerdeki enzim defekti sonucu normal konak hücrelerine zarar verirler ve çeşitli hastalıkların patolojisinde rol oynarlar. Bu hastalıklar:

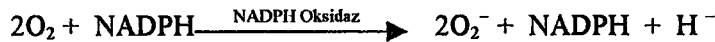
1. Kronik Granulomatöz Hastalığı: Çocuklukta başlayan, tekrarlayıcı ve şiddetli enfeksiyonlarla birlikte görülen bir hastalıktır. Nötrofil sitoplazmasında bakteri öldürülmesinde bozukluk vardır. Polimorfonükleer lökositlerin bakteriyi fagositozla içine aldığı normalde görülen solunum patlaması, bu hücrelerde görülmemektedir. Çünkü hastaların lökositlerinde solunum patlamasından sorumlu olan NADPH oksidaz enzimi eksiktir.

2. Miyeloperoksidaz Eksikliği: Otozomal resesif bir hastalıktır. Myeloperoksidaz yokluğunda, süperoksid radikali, hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek hidroksil radikali ve singlet oksijen oluşturur ki her ikisi de organizma için oldukça zararlı oksidantlardır.

3. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PDH) Eksikliği: Bu enzimin eksikliği sonucunda NADPH yapımında yetersizlik söz konusudur (Akkuş, 1995, Ünalı, vd., 1989).

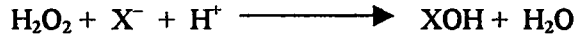
Hipokloröz asit süperoksitle indirgendiğinde hidroksil radikali oluşur. Bu mekanizma enfeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonlarda (artrit, yetişkinlerde görülen solunum güçlüğü (ARSD) gibi), normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi-reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlar da süperoksit oluşumuna yol açabilirler (Bast, et al., 1991).

NADPH oksidaz solunum patlamasından sorumlu bir ektoenzimdir. Nötrofilde , heksoz monofosfat şantı ile glukoz oksidasyonu artışı ve NADPH'ın oksidasyonu sonucu NADP^+ üretimi artar. Uygun bir stimulusla fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktive edilir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden (NADPH) iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir. Böylece iki molekül süperoksid oluşur. Süperoksidlerin çoğu da H_2O_2 'e dönüştürülür (Mc Cord, 1992; Ünalı, vd.,1989; Erbaş, 1993).



Solunum patlamasının amacı, fagositler tarafından mikroorganizmaların yok edilmesinde kullanabilecek oksidan ajanlar sağlamaktır. Bu oksidan ajanları kullanan mikrobisidal sistemlerden biri myeloperoksidaz sistemidir. Nötrofil ve monositler lizozomal granüllerde bir hem enzim olan myeloperoksidaz ihtiva ederler. H_2O_2 'nin myeloperoksidaz ve bir metal iyonu ile kombinasyonu güçlü antimikrobiyal aktivite gösterir. Myeloperoksidaz,

hidrojen peroksit varlığında florür dışındaki metal iyonlarının (klorür, iyodür, bromür) oksidasyonunu katalizler (Akkuş, 1995).



Myeloperoksidaz yokluğunda süperoksit radikali, bir metalle katalizlenen Haber-Weiss reaksiyonunda hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek hidroksil radikali ve singlet oksijen oluşturur. Oluşan ürünlerin her ikisinde organizma için oldukça zararlıdır (Babior, 1995).

Fagositin kendisi de bu reaktif oksidanların zarar vermelerine karşı hassastır. Bununla birlikte kendilerini oksidanlarına karşı koruyabilirler. Fagositlerin antioksidan sistemleri; SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, alfa tokoferol ve askorbik asittir. Bunlar aktive fagositin, öldürücü oksidanlarını hedefine göndermesine yetecek kadar uzun yaşamasını sağlarlar (Akkuş, 1995; Babior, 1995).

2.2.1.4. Çözünabilir Enzimler ve Proteinler

Birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller oluşur. En çok üzerinde araştırma yapılan ksantin oksidaz in vivo şartlarda NAD^+ bağımlı dehidrogenaz gibi davranarak radikal olmayan ara bileşikler üretir. Ama in vivo olarak iskemi durumunda veya enzimin saflaştırılmasında proteolitik modifikasyon esnasında enzim dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşür ve süperoksit üretimine neden olur. Aldehid oksidaz, dihidrofolat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi enzimler de radikal oluşmasına sebep olurlar (Akkuş, 1995; Erden, 1992).

2.2.1.5. Peroksizomlar

Peroksizomlarda oksidazlar yüksek konsantrasyonlarda bulunmalarından dolayı güçlü hücre içi H_2O_2 kaynağıdır. Bu organeldeki D-amino asit oksidaz, ürat oksidaz, L-hidroksil asit oksidaz ve yağ asidi açil-CoA oksidaz gibi oksidazlar süperoksit üretmeden, bol miktarda H_2O_2 üretimine sebep olurlar. Ancak, peroksizomlarda katalaz aktivitesi de çok yüksek olduğu için bu organelden sitozole ne kadar H_2O_2 geçtiği bilinmemektedir (Akkuş, 1995; Erden, 1992; Freeman and Crapo, 1982).

2.2.1.6. Plazma membranı

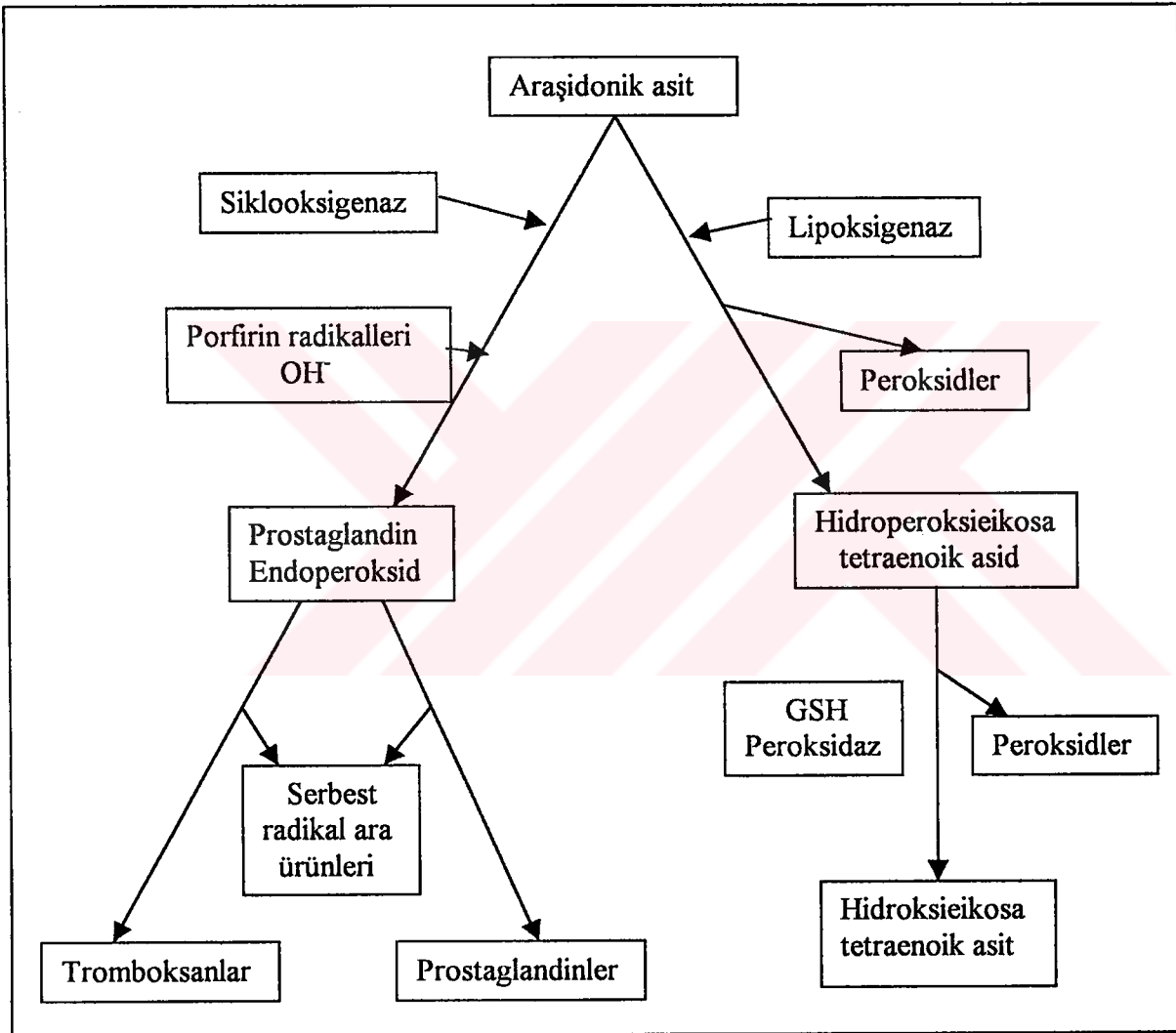
Plazma membranı serbest radikal reaksiyonlarının meydana geldiği önemli bir bölgedir. Hücre yüzeyi serbest radikaller için hem bir hedef olmakta hem de bir geçit vazifesi

görmektedir. Hücre dışında oluşan serbest radikaller diğer hücre bileşenleri ile reaksiyona girmeden önce plazma membranını geçer ve toksik reaksiyonlarını ilk olarak membranda başlatırlar. Membranlar fosfolipidler, glikolipidler, gliseridler ve steroller gibi doymamış yağ asitlerinin yanı sıra transmembran proteinleri okside olabilen amino asitleri içerirler. Bu yapı bileşenleri nedeni ile plazma membranları serbest radikal hasarına duyarlıdır. Membran permabilitesindeki artma lipid peroksidasyonuna ve zarın yapısal proteinlerinin oksidasyonuna yol açarak sonuçta membran iyon geçirgenliğinin bozulmasına ve sekresyon fonksiyonlarından kayıplara ve hücre içi metabolik olayların düzenlenmesi aksamalara sebep olur (Erden, 1992).

H_2O_2 , membrandan suya benzer şekilde kolayca geçerken süperoksit molekülü ise membranı anyon kanalları aracılığı ile geçer. Düşük pH değerlerinde süperoksit molekülü perhidroksil radikaline (HO_2^{\cdot}) protonlanır. HO_2^{\cdot} süperoksitten daha güçlü bir oksidandır. Hücre zarının yapısında bulunan lipid tabakanın içinde ve proteinlerin hidrofobik cepleri içinde daha iyi dağılarak toksik etkilerini gösterir (Freeman and Crapo, 1982).

Fagositik hücrelerin plazma membranları, NADPH oksidazın aracılık ettiği serbest radikal üretiminde önemli bir kaynaktır. Fagositik hücrelerin uyarılması fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve plazma membranında araşidonik asitin salınımına yol açar (Şekil 2.4) (Akkuş, 1995).

Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri, plazma membranı ve mikrozomal serbest radikal üretimi ile ilgilidir. Bu enzimler substratlarını biyolojik olarak etkili ürünlere (prostaglandinler, trombaksanlar, lökotrienler gibi) dönüştürürler. Membrana bağlı siklooksijenaz tarafından araşidonik asitin enzimatik oksidasyonu ile lipid peroksidasyonu başlar ve serbest radikal ara bileşikleri oluşturulur. Araşidonik asitin oksijen karbon -, hemoprotein merkezli serbest radikal ara bileşikleri biyoaktif ürünlere dönüşmesi doku hasarına yol açar (Freeman and Crapo, 1982; Akkuş, 1995).



Şekil 2.4. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi

2.2.1.7. Küçük moleküllerin otooksidasyonu

Çözünabilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamda oksidasyon – redüksiyon reaksiyonlarına girebilen hücre komponentlerinden çoğu hücre içi olarak serbest radikalleri açığa çıkarırlar. Tiyoller, hidroquinonlar, flavinler, tetrahidropterinler dioksijenin redüksiyonu yolu ile süperoksit oluştururlar (Freeman and Crapo, 1982).

2.2.2. Eksojen kaynaklar

2.2.2.1. Aşırı oksijen konsantrasyonu (hiperoksi)

Oksijen için yüksek K_m 'i olan enzim sistemlerini aktive eder ve bazıları oksijen radikalleri üretir. Hem solunan havada hem de arteriyal kanda yüksek koşullarda oksijene maruz kalınmasının oksijenden türeyen radikallerin birikimine yol açtığı sanılmaktadır (Randox; 1994).

2.2.2.2. İyonizan radyasyon

X ve γ ışınları, parçacıklı radyasyon (elektron, proton, nötron, dötron, α ve β parçacıkları) OH^\bullet ve H^\bullet gibi radikallerin oluşumuna neden olur. Bu maddeler enerjilerini su gibi hücrenel bileşenlerine transfer ederek radikal üretirler (Halliwell, 1994; Balabanlı, vd., 1998; Gürbüz, 1998; İnal, 1998).

Yeryüzüne ulaşan UV ışınlarının % 95'ı ultraviole A (UV A) ışınlarından oluşmaktadır. Ultraviole B ışınlarından daha derine nüfuz eden UV A ışınları, insanlarda güneş ışınlarının oluşturduğu oksidatif stress ve karsinojenik etki açısından letal ve mutajenik sorumlu bir ışın türüdür. Yüksek dozda UV A ışınlarının indüklediği oksidatif hasardan $O_2^{\bullet -}$, OH^\bullet ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen türlerinin sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Kahraman, 1998).

2.2.2.3. Antrasiklik antineoplastik ajanlar

Antibiyotikler yapılarındaki quinoid grupları, bağlı metaller ve adriamisin, donorubisin, doksorubisin gibi antineoplastik ajanlar da oksijen radikallerini oluşturacak aktiviteye sahiptirler. Kemoteropetiklerin sitotoksik yan etkileri bu ilaçların oksijeni süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine indirgemesine bağlıdır (Kayaalp, 1978; Freeman and Crapo, 1982; Bolzan, et al., 1992).

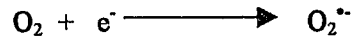
2.2.2.4. Çevresel ajanlar

Hava kirliliğine yol açan fotokimyasal maddeler, pestisidler, sigara dumanı, alkol, uyuşturucular, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar da hücrede serbest radikal hasarına yol açarlar (Freeman and Crapo, 1982; İşcan ve Çoban 1995).

2.3. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri

2.3.1. Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$)

Süperoksit radikali bütün aerobik hücrelerde moleküler oksijenin tek elektronla indirgenmesi sonucunda meydana gelmektedir (Halliwell, 1991; Aslan, vd., 1995).



Süperoksit radikali çok reaktif bir radikal değildir . Süperoksit radikalının asıl önemi hidrojen peroksitin kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının redükleyicisi olmasıdır (Sun et al., 1988).

Mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki hücresel elektron transport zincirinin çeşitli kısımlarından O_2 'e elektron sızması sonucu oluşur. Aşırı solunumla O_2 konsantrasyonunun artması sonucu sızma miktarı ve buna bağlı olarak süperoksit üretim hızı artar (Halliwell, 1991; McCord, 1993).

Süperoksit radikali canlı organizmalarda etkin bir şekilde süperoksit dismutaz adı verilen enzim tarafından O_2 ve H_2O_2 ' e dönüştürülerek elimine edilir. Süperoksit bir serbest radikal olmakla beraber kendisi direkt olarak fazla zarar vermez (Bast, et al., 1991).

Süperoksit radikali en çok mitokondri, endoplazmik retikulum gibi hücresel elektron transport zincirinin çeşitli bölümlerinden O_2 'e elektron sızması ile oluşur. Aşırı solunumla O_2 konsantrasyonu artar. Sızma miktarı ve buna bağlı olarak da süperoksit üretim hızı artar. Elektron, mitokondriyal elektron transport zincirinden; NADH dehidrogenaz basamağında ve koenzim Q veya ubikinon basamağından olmak üzere 2 yerden sızar. Elektronların O_2 'e taşınmasında sorumlu olan sitokrom oksidazdır. Bu enzim oksijenin % 98' ini harcayarak suya indirger. Yalnızca oksijenin % 2'si transport zincirinden sızan elektronlarla $O_2^{\bullet-}$ oluşturur (Halliwell and Gutteridge, 1984).

Endoplazmik retikulum ve çekirdek zarlarında ise membrana bağlı sitokrom oksidasyonu serbest radikaller yapılmaktadır. Flavoprotein içeren sitokrom redüktazlar da otooksidasyonla süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturur (Halliwell and Gutteridge, 1984; McCord, 1993).

Süperoksit radikali fagositik hücrelerde de solunum patlaması esnasında oluşur. Aktive olmuş fagositik hücreler, monositler, nötrofiller, eozinofiller tüm makrofajlarda gösterildiği gibi $O_2^{\cdot-}$ meydana getirirler (Halliwell, 1991; Akkuş, 1995).

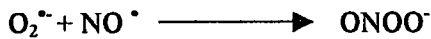
Nötrofiller tarafından kullanılan diğer bir öldürme mekanizması ise myeloperoksidaz enzimidir. Bu enzimin katalizi ile florür dışındaki halojenleri (Cl^- , I^- , Br^-) ve H_2O_2 'ı kullanarak hipohalous asitler meydana gelmektedir. Bu asitler güçlü antibakteriyel ajanlar ve oksidantlardır (Halliwell, 1994; McCord, 1993; Akkuş, 1995).



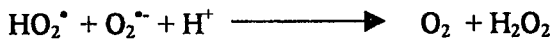
Hücrelerde $O_2^{\cdot-}$ oluşumuna neden olan diğer bir enzim ksantin oksidazdır. Sağlam dokularda % 90'ı ksantin dehidrogenaz (XD) formunda bulunan ksantin oksidaz enzimi düşük oksijen basıncında inaktifken yüksek oksijen basıncında aktif hale gelir. Ksantin oksidaz enzimi ksantinin ürik aside dönüşümü sırasında süperoksit radikalleri oluşumuna neden olur (Benli, vd., 1998).



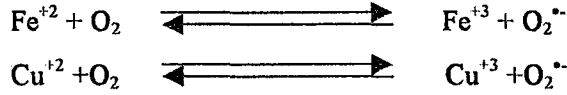
Organizmada aynı zamanda süperoksit radikali, prostaglandin sentezi ve lipooksijenaz yoluyla araşidonik asit metabolizmasında üretilir. Süperoksitin, fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit aşağıda görüldüğü gibi meydana gelmektedir. Vasküler endotelde, fagositlerde ve beyinde üretilen nitrik oksit pek çok faydalı fizyolojik fonksiyonları olan ama fazlası toksik olan bir serbest radikaldir. Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2), hidroksil radikali (HO^{\cdot}) ve nitronyum iyonu (NO_2^{\cdot}) gibi başka toksik ürünlere de dönüşürler (Balabanlı, vd., 1998; Tecder-Ünal, vd., 1998).



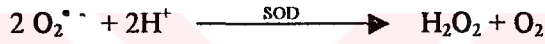
Süperoksit ve perhidroksil (HO_2^{\cdot}) radikali birbiri ile reaksiyona girince biri okside olurken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda O_2 ve hidrojen peroksit meydana gelir (Weiss and Lubuglio, 1982).



Süperoksit anyonu hem oksitleyici hem de indirgeyici özelliğe sahiptir. Ferristokrom C' yi ve nitroblue tetrazolium'u indirger. Adrenalin, dopamin, askorbat ve hidroksilamini okside eder. İndirgenmiş geçiş materyallerinin otooksidasyonu da süperoksit meydana getirebilir Bu reaksiyonlar geri dönüşümlüdür. Bu yüzden geçiş metal iyonlarının O_2 ile geri dönüşümlü redoks reaksiyonları olarak düşünülebilir (Halliwell and Gutteridge, 1984 ; Akkuş, 1995).



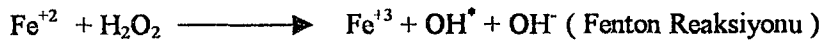
Süperoksit radikali canlı organizmalarda etkin bir şekilde spontan veya süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği reaksiyonla H_2O_2 'e dönüşür. Spontan dismutasyon en hızlı pH 4.8 de gerçekleşir (Halliwell, 1994).



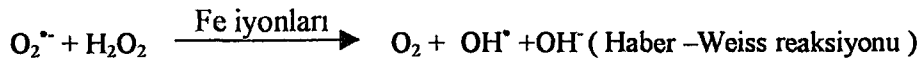
2.3.2. Hidroksil Radikali (HO^{\cdot})

Hidroksil radikali bütün biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilen yüksek derece reaktif oksidan bir maddedir. Oksijen radikalleri içinde en reaktif ve küçük miktarlarda bulunduğu yerde bile toksik etkili olan bir radikaldir (Halliwell, 1994).

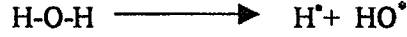
Hidroksil radikali hidrojen peroksidin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi (Fenton reaksiyonu) ile oluşan son derece reaktif bir radikaldir (Akkuş, 1995).



Hidrojen peroksidin süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucunda da (Haber – Weis reaksiyonu) meydana gelir. Haber – Weis reaksiyonu katalizörsüz çok yavaş olduğu halde Fe^{+2} katalizörlüğünde çok hızlı oluşur (Halliwell and Gutteridge, 1984; Halliwell, 1994).

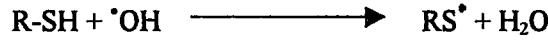


Düşük dalga boylu elektromanyetik radyasyon oluşturan gama ışınları vücuttaki hücre içi H_2O üzerine etki ederek oksijen – hidrojen kovalent bağının parçalanmasına ve hidroksil radikalinin oluşmasına yol açar (Halliwell, 1994).



Hidroksil radikalının yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştığı yerde büyük hasara sebep olur. Çok reaktif olduğu için hemen yakın çevredeki moleküllerle birleşir. Radikal olmayan biyolojik moleküllerle zincir reaksiyonları başlatır. OH^{\bullet} radikali DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile reaksiyona girerek DNA baz modifikasyonlarına yol açabilir (Guyton and Kensler, 1993).

Hidroksil radikalleri tiyoller gibi pek çok biyolojik molekülden hidrojen atomlarını ayırarak sülfür radikallerini oluştururlar. Sonuçta sülfür radikalleri; RSO_2^{\bullet} (tiyol peroksid) ve RSO^{\bullet} (sülfenil) gibi biyolojik molekülleri hasara uğratan oksisülfür radikalleri oluşturmak üzere oksijen ile birleşirler (McCord, 1993).

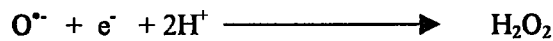
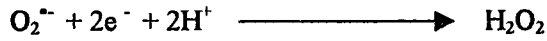


Hidroksil radikali membran fosfolipidlerindeki aşırı doymamış yağ asitlerinin yan zinciri ile reaksiyona girip ilk olarak araşidonik asitin yan zincirindeki karbon atomlarının birinden hidrojeni ayırarak su ile birleştirir. Bu reaksiyon sonucunda lipid peroksidasyonu zinciri başlatmış olur (McCord, 1993; Cheeseman, 1993).

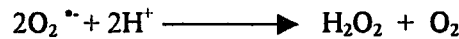


2.3.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Oluşan peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir (Jenkins, 1980; Cheeseman and Slater, 1993).

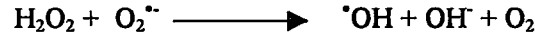


İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksiti ve moleküler oksijeni oluşturur. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu reaksiyon tipine dismutasyon reaksiyonu denmektedir (Hiedeg and Hankovszky, 1993).

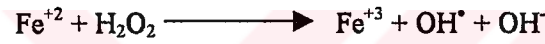
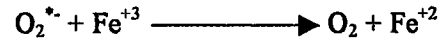


Bu dismutasyon ya pH 4,8'de en hızlı olarak meydana gelen spontan reaksiyon veya daha geniş bir pH aralığında süperoksit dismutaz enzimi ile meydana gelen enzimatik reaksiyon oluşmaktadır. Enzimatik reaksiyon spontan reaksiyona göre 10^4 kez daha hızlı gerçekleşir (Weiss and Lubaglio, 1982; Freeman and Crapo, 1982).

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü; süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu denir (Akkuş, 1995).



Bu reaksiyon ya katalizör varlığında ya da katalizörsüz olarak cereyan edebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlerken demirle katalizlenen ikinci reaksiyon ise çok hızlıdır. Aşağıda görüldüğü gibi katalizörlü reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{+3}) süperoksit tarafından ferro demire (Fe^{+2}) indirgenir, sonra bu ferro demir kullanılarak hidrojen peroksitten OH^{\bullet} ve OH^- üretilir. Bu reaksiyona Fenton reaksiyonu adı verilir (Fantone and Ward, 1982).



2.3.4. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

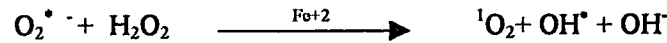
Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spinin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesidir. Singlet O_2 ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olabilir. Σ , Δ olmak üzere iki tipi vardır (Akkuş, 1995).

In vivo olarak singlet oksijen üretimine neden olan başlıca tepkimeler şunlardır:

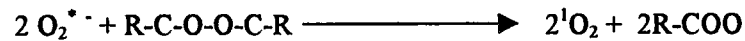
1. Süperoksit anyon radikalının kendiliğinden dismutasyonu sonucunda:



2. Haber-Weiss tepkimesi sonucunda:



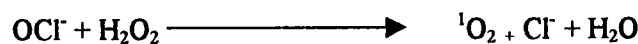
3. Süperoksit radikallerinin diaçil peroksidlerle tepkimesi sonucunda:



4. Süperoksit anyon ve hidroksil anyon radikalının etkileşmesi sonucunda



5. Fagositoz yapan hücrelerde fagositoz sırasında H_2O_2 ve halojen myeloperoksidaz enziminin etkisi ile :



Karotenler ve bilürubin, histidin, metionin, 2,5 difenil furan gibi bileşikler singlet oksijenin hücreye hasar verici etkisinden korurlar (Kılınç, 1998).

Organizmada metabolik olaylar sırasında üretilen reaktif oksijen ve azot ürünlerinin çizelge 2.3’de yarılanma ömürleri görülmektedir (Kahraman, 1999):

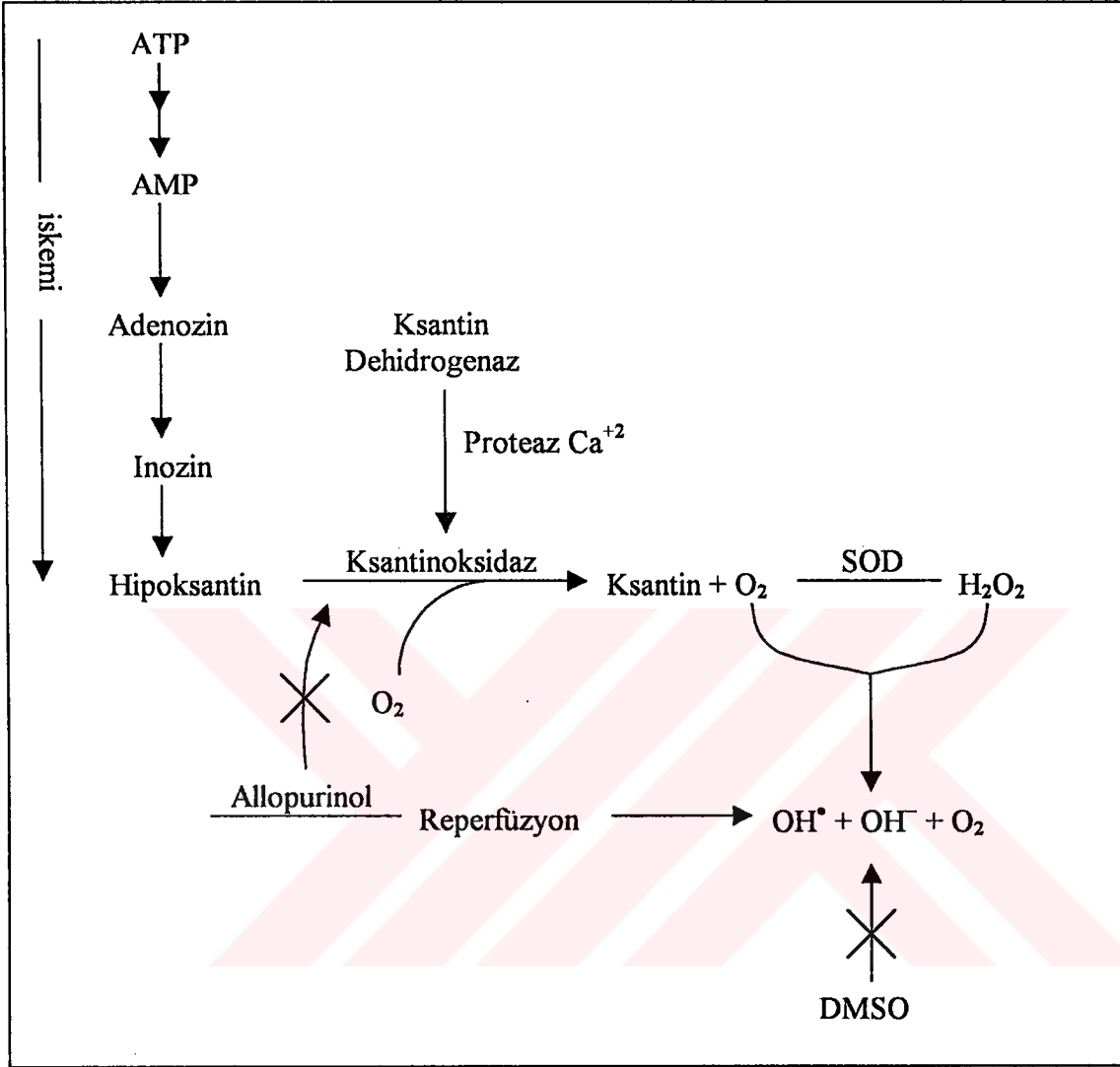
Çizelge 2.3. Reaktif oksijen ve azot ürünlerinin yarılanma ömürleri

Reaktif oksijen ve azot türleri		Yarı ömrü(saniye)
$O_2^{\cdot -}$	Süperoksit anyon radikali	Enzimatik
H_2O_2	Hidrojen peroksit	Enzimatik
OH^{\cdot}	Hidroksil radikali	10^{-9}
1O_2	Singlet oksijen	10^{-5}
RO	Alkoksil radikali	10^{-6}
ROO^{\cdot}	Peroksil radikali	7
Q^{\cdot}	Semikinon radikali	Günler
NO^{\cdot}	Nitrik oksid radikali	1-10
$ONOO^{\cdot}$	Peroksinitrit radikali	0,05-1

(Kahraman, 1999)

2.4. Reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) organizmadaki etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA’ karbonhidrat ile enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu, kapiller permabiliteyi bozarak hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır. Vücuttaki biyolojik işlevlerin normal bir şekilde yürütülebilmesi için ROT’ların yan ürün olarak oluştuğu reaksiyonlar gereklidir. Organizmada enzimatik ve enzimatik olmayan bir çok tepkime sonucunda reaktif oksijen metabolitleri oluşabilmektedir. Bunun yanında radyasyon, hava kirliliği, toksik kimyasallar, pestisitler, tütün dumanı gibi dış etkenler ve iskemi-reperfüzyon (şekil 2.5), uzun süreli metabolik hastalıklar, yangı gibi patolojik proseslerde reaktif oksijen metabolitlerini oluşturabilmektedir (Halliwell, 1991).



Şekil 2.5. İskemi reperfüzyon hasarı

Hücrede oksidan-antioksidan dengesi antioksidanlar aleyine bozulduğunda oluşan dengesizlik durumuna "oksidatif stress" adı verilmektedir. Oksidatif stressin artması durumunda buldukları yerlerde serbest radikaller farklı şekillerde metabolik ve hücre yapısında bozukluklara yol açarlar (Sies, 1991; Alper, vd., 1997). Serbest radikallerin hücresel hedefleri çizelge 2.4'de görülmektedir.

Çizelge 2.4. Serbest radikallerin hücresel hedefleri

Hedef	Sonuç
Doymamış ve tiol içeren aminoasitler	Protein denaturasyonu ve çapraz bağların oluşumu, enzim inhibisyonu ve hücre membran geçirgenliğinde değişiklik
Nükleik asit bazları	Baz hidroksilasyonuna, hücre döngüsünde değişiklik, mutasyon
Karbonhidratlar	Hücre membranı reseptör duyarlılığında değişiklik
Doymamış lipidler	Kolesterol ve yağ asidi oksidasyonu, lipid çapraz bağ oluşumu, organel ve hücre membran geçirgenliğinde değişiklik
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin miktarı ve aktivitesinde azalma
Nörotransmitterler	Serotonin ve epinefrin gibi nörotransmitterlerin miktarında ve aktivitesinde azalma
Antioksidanlar	E vitamini ve β karoten ile katalaz ve SOD enzimlerinin inhibisyonu, GSH Px aktivitesinde değişiklik olmaması
Proteinler	Peptid zincirinde kopma denatürasyon
DNA	Zincir kopması baz değişikliği
Hyalüronik asit	Sinovial sıvı akışkanlığında değişiklik

(Kayaoğlu, 1999)

Reaktif oksijen metabolitlerinin biyolojik sistemdeki etkileri iki yoldan ilerler. Birinci yolda, toksik olaylar kısa sürede oluşarak hücrenin ölümü, doku harabiyeti ve organ fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanan ve iskemi – reperfüzyon hasarında önemli mekanizmalarda rol oynamaktadır. İkinci yol ise, primer olarak kanser gelişimine katkısı olduğu öne sürülen mekanizmalardan oluşmaktadır. Hidroksil radikali doku hasarında direkt

olarak sitotoksik etkiye neden olamakla beraber süperoksit anyon radikali ve hidrojen peroksit ise DNA kırılması ile onkojen aktivasyonuna neden olduğu gözlemlenmiştir (Arıcıoğlu, 1993; Kurtel, 1993; Kapkaç, vd., 1996).

2.4.1. Membran lipidlerine etkileri (Lipid peroksidasyonu)

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler; fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Memeli hücre membranları peroksidatif hasara karşı çok duyarlı olan aşırı doymamış yağ asitlerini (PUFA) bol miktarda içermektedir. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu biyolojik hasar ile karakterize olan serbest radikal tepkimeleri arasında en iyi bilinenidir. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı Lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı ise geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu bir zincir reaksiyonu olup üç ana basamaktan oluşur. Bu basamaklar başlama (initiation), yayılma (propagation) ve sonlanma (termination) olur (Abou-Seif, 1996).

Lipid peroksidasyonu dört temel aşamadan meydana gelmektedir:

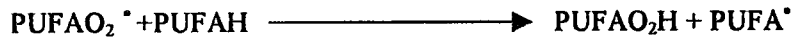
1. Peroksidasyon zincirinin başlaması: Yağ asidi ile birleşen radikal, aşırı doymamış yağ asidinin (PUFA) cis çifte bağındaki metilen grubundan bir hidrojen atomu çıkarmakta ve karbon atomu üzerinde ortaklanmamış elektron bulunduran lipid radikali (PUFA^{*}) oluşumu ile lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır. Oluşan lipid radikali bir konjuge diendir.



2. Peroksidasyon zincirinin ilerlemesi: Oksijen ile birleşen lipid radikali, lipid peroksi radikalini oluşturmaktadır.



Diğer yağ asidi yan zincirleri ile tepkimeye giren lipid peroksi radikalleri, lipid hidroperoksitlerini meydana getirmektedir.



3. Peroksidasyon zincirinin dallanması:



4. Peroksidasyon zincirinin sonlanması.

Lipid hidroperoksitleri ısı, radyasyon, metal iyonları katalizörlüğü altında yıkılabilmektedir. Yıkım sonucunda çoğu aktif olan aldehitler oluşur (Cheeseman, 1993). Bu bileşikler, hücre düzeyinde metabolize edilirler veya diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayabilirler. Lipid peroksitleri ve aldehitler, organizmada makrofajların etkinliğini baskılar; protein sentezini inhibe eder; membran bileşenlerinin çapraz bağlanmalarına ve

polimerizasyonlarına neden olurlar. Üç ya da daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehit (MDA) meydana getirir. MDA , kolay difüze olabildiğinden DNA yapısındaki bazlarla etkileşir. Bu özelliğinden dolayı MDA'in mutajenik , genotoksik ve karsinojenik etkilere sahip olduğu söylenmektedir (Witas and Sledziewski, 1990; Nielsen, et al., 1997).

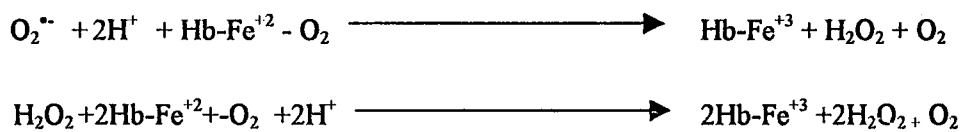
Hasarlı dokularda lipid peroksidasyonu yatkınlıktaki artış, antioksidasyonların inaktivasyonunun ve Fe ile Cu iyonlarının hücre içinde serbestleşmesinin neticesidir. Transferrin, serüloplazmin veya albumin gibi plazma proteinleri, lipid peroksidasyondan korunmaya yardımcı olabilir. Bu durumun önemi , demirin fazla olduğu ve kanda basit demir iyon komplekslerinin dolaştığı hastalarda gözlenebilir (Seven ve Candan, 1995).

2.4.2. Proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Proteinlerde hasar oluşturuvcu zincir reaksiyonlarının oluşma ihtimali çok azdır. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden (Tryptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelirler. Bu reaksiyonlar sonucu immünoglobulin G ve albumin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozular. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonları meydana getiremezler. Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde de değişiklikler meydana gelir (Bast, et al., 1991; Yavuzer, 1993).

Serbest radikallerin sitoplazmik ve membran proteinleri üzerine etkisi genellikle sülfidril grupları üzerindedir. Proteinlerdeki sülfidril grupları -S-S şekline dönüşür. Lipid peroksidasyonu ile oluşan doymamış aldehydler protein sentezinin inhibisyonuna neden olur (Tamer, vd., 1992).

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin $O_2^{\cdot -}$ veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (Cord, 1993).



2.4.3. Nükleik asitler ve DNA'ya etkiler

Reaktif oksijen ürünleri DNA üzerinde de sitotoksik etkiye sahiptir. DNA, okside edici radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir. Proteinlerde olduğu gibi DNA 'da da hızlı zincir reaksiyonlarının olma ihtimali çok azdır. Hasarın oluşması için serbest radikallerin spesifik bölgelere yüksek konsantrasyonda bağlanarak, zincir kırılmalarına yol açmaları veya replikasyon olmadan önce tamir sistemlerini etkisiz hale getirerek mutasyonlara yol açmaları gerekir (Köklüoğlu, 1998; İşcan ve Çoban, 1998).

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksiste, büyük oranda , nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'nın diğer değişikliklerine bağlıdır. Bu yüzden DNA, serbest radikallerden kolay zarar gören önemli bir hedefdir. DNA peroksidasyonu iyonizan radyasyona bağlı oluşabilir. Pirimidinlerden özellikle timin çok hassastır. DNA hatatlarının kopması, DNA'nın çift sarmallı yapısının ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gerçekleşebilir. DNA molekülleri nükleusta bulunur ve sıkı helix yapısında düzenlenmiştir. Ayrıca histonlarla korunur. Bundan dolayı serbest radikallerle temasa bağlı değişiklikler azdır. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarı ile hücre ölümüne yol açabilir (Csillago and Aldhous, 1992; Bolzan, et al., 1993).

2.4.4. Karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ve peroksitler meydana gelir. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklarda önemli rol oynarlar. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Kanseri ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Akkuş, 1995).

2.4.5. Ekstrasellüler etki

Serbest radikaller, inflamatuvar cevabı ve ardından gelen doku hasarını module etmede önemli rol oynarlar. İnflamatuvar hücre kaynaklı serbest radikallerin oluşturduğu hasardan en çok etkilenen ekstrasellüler doku komponentleri kollagen ve hyaluronik asittir. Enflamatuvar (iltihabi) eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$, buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi

parçalarlar. Gözün vitröz sıvısında bol miktarlarda hyalüronik asit bulunur. Hyalüronik asidin oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (Balcı, et al., 1994; Tanakol, 1998).

Kolajen, süperoksit radikalının jelasyonu engellemesi sonucu harap olur. Süperoksit dismutaz (SOD) kollajeni süperoksit radikalının jelasyonu inhibe edici etkilerinden korur. Eklemde, sinovial sıvının viskozitesini sağlayan hyalüronik asit süperoksit radikali tarafından depolimerize edilebilir. Radikalleri ortadan kaldırıcı enzimler söz konusu depolimerizasyona engel olurlar. Ekstrasellüler sıvıların eser miktarları bile bu kompartmanda büyük hasara yol açabilir (Erden, 1992).

Serbest radikaller, bu etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli rol oynarlar. Ancak bu hastalıkların çoğunda serbest radikallerin hastalığın sebebi mi yoksa bir sonucu olarak mı meydana geldikleri tam olarak bilinmemektedir.

2.4.6. Yaşlanma

Canlıların yaşama süreleri birbirlerinden oldukça farklıdır. Memeliler arasında en uzun ömre insanlar sahiptir. 1956 yılında Harman tarafından ortaya atılan bu teoriye göre “yaşlanma, normal hayat süresinde meydana gelen serbest radikallerin sebep olduğu yıkımların bir sonucudur?”. Buna göre, metabolizması hızlı, fazla oksijen tüketen ve böylece serbest radikal üretimi fazla olan canlılar daha kısa ömürlü olacaklardır. Şüphesiz burada antioksidan savunma sistemleri de önemli rol oynarlar. Mesela, memeliler arasında en uzun ömre sahip olan insanlarda antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesi en yüksek, en kısa ömürlü olan farelerde ise en düşüktür. Hatta antioksidan savunma sisteminin zamanla yetersiz kalması sonucu insan ömründe bir yerde sonlandığı ileri sürülmüştür (Habif, vd., 1995).

Oksidatif hasardan en fazla zararı mitokondrial DNA görmektedir. Yaşlı insanlarda mitokondrial DNA'nın önemli miktarda hasara uğradığı gösterilmiştir. Perokside mitokondrilerin DNA ekstraktlarında mutasyonlara neden olan 8-hidroksiguaninde içeriği önemli derecede artmaktadır (Arıcıoğlu, 1993).

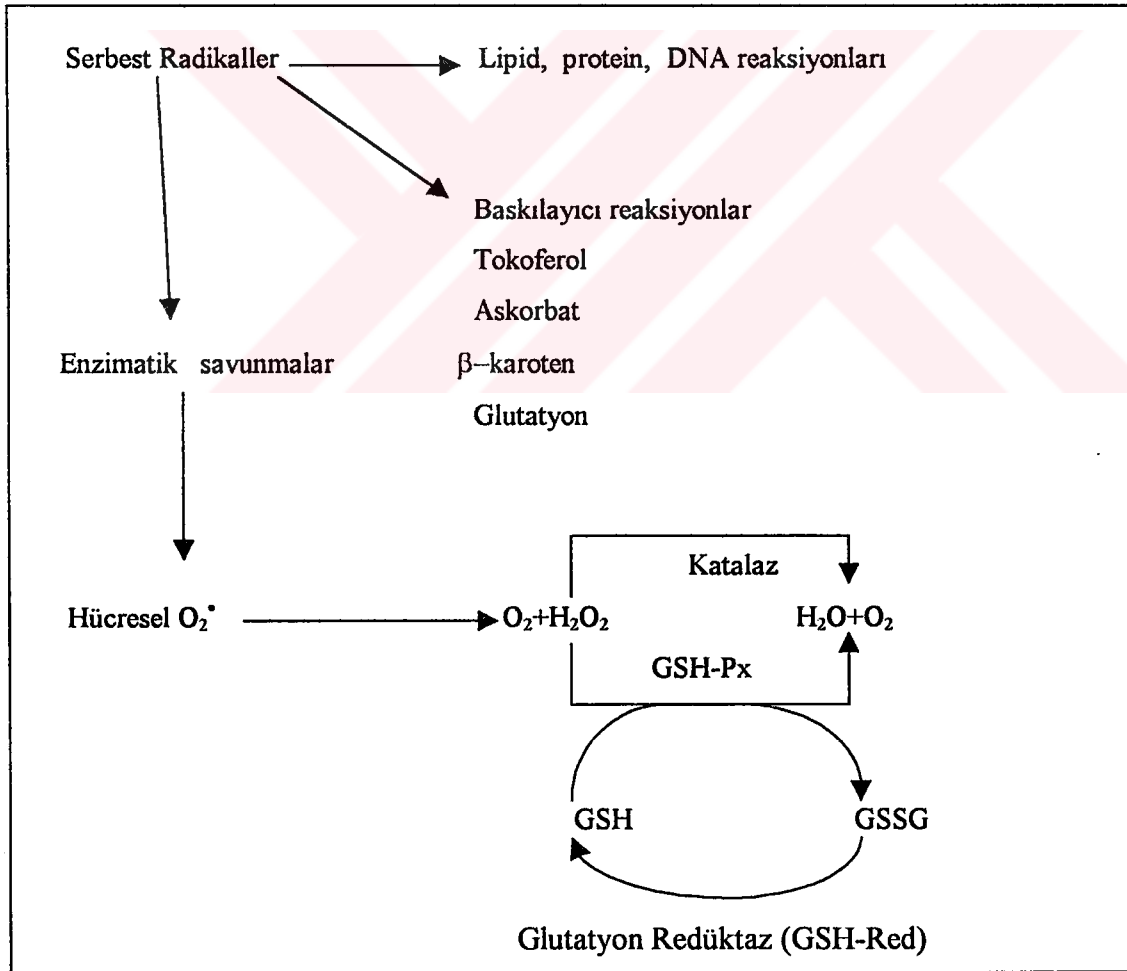
Yaşlı dokuların normal dokulardan daha fazla peroksidasyonu maruz kaldıkları, antioksidanların bunu azaltabildikleri ancak yaşlanmayı geciktirmedikleri kayıt edilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin yoğun bir şekilde oluşmasına yol açan iyonize edici radyasyon, normal yaşlanmaya benzer sonuçlar üretmekte ve yaşam süresini kısaltmaktadır (Nalçacı, 1993).

Öte yandan, yaşlanma ile birlikte Glutasyon miktarının azaldığını gösteren bulgular genelde uyum halindedirler. Ancak, bu azalmanın yaşlanmanın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu belli değildir. Bununla beraber, Glutasyon metabolizmasını düzenleyen enzimlerde veya

diğer mekanizmalarda yaşlanmaya bağlı olarak herhangi bir biyokimyasal değişikliğin meydana geldiğinin ispatlanması halinde, bu azalmanın, *in vivo* oksidatif stresteki artışın önemli bir göstergesi, dolayısı ile yaşlanmanın ciddi bir sebebi olabileceğine inanılmaktadır (Seçkin, 1988).

2.5. Antioksidan savunma sistemleri

Hücreler, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları meydana getirmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar etkilerini, organizmada reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önleyerek veya reaktif oksijen türlerinin temizleyerek gösterirler (Şekil 2.6) (Crystal, 1991).



Şekil 2.6. Serbest radikallerin antioksidan enzimlerle ilişkisi.

Antioksidan sistem bölüm 2.5.1.'deki şekilde sınıflandırılmıştır: (Akkuş, 1995; Yalçın, 1998).

2.5.1. Endojen antioksidanlar (Doğal)

- a) Enzim olan antioksidanlar: Bunlar mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimleridir.
- b) Enzim olmayanlar: Bunlar kendi arasında 2 gruba ayrılır.
 - I. Lipid fazda bulunanlar: Alfa tokoferol ve beta- karoten,
 - II. Sıvı fazda (hücre sitoplazmasında veya kan plazmasında) bulunanlar: Askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, myogloblin, hemoglobin, ferritin, albumin, bilirubin ve glutatyondur.

2.5.2. Eksojen antioksidanlar

1. Ksantin oksidaz enzim inhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin aldehit ve tungsten,
2. Soya fasulyesi inhibitörleri: Ksantin dehidrogenazın proteolitik etki ile ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.
3. NADPH oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar,
4. Rekombinant süperoksid dismutaz,
5. Demir redoks döngüsü inhibitörleri: Desferroksamin, seruloplazmin,
6. Nötrofil adezyon inhibitörleri olmak üzere 6 gruba ayrılır.

2.5.3. Gıda antioksidanları

Besinlerimize koruyucu maddeler olarak ilave edilen antioksidanlar: Butil hidroksitoluen, butil hidroksianilzol, sodyum benzoat, etoksikin, demir- süperoksit dismutaz, propil galatdır.

Serbest radikallerin artması sonucunda oluşan oksidatif stressin organizmada yarattığı etkileri en aza indirmek için çizelge 2.5'de görülen sentetik antioksidanlar elde edilmiştir.

Çizelge 2.5. Doğal ve sentetik (ilaçlar) antioksidanlar

Doğal antioksidanlar		Sentetik antioksidanlar (İlaçlar)
Enzim yapısında antioksidanlar	Süperoksid dismutaz	Rekombinant hücre SOD
	Katalaz	Ebselen
	Glutasyon peroksidaz	
	Glutasyon redüktaz	21- aminosteroidler
	Hidroperoksidaz	
Ekstrasellüler sıvıdaki enzim olmayan antioksidanlar	Sitokrom oksidaz	Sitokinler (TNF veinterlokin- 1)
	Seruloplazmin	
	Transferrin	
	Hemoglobin	Allopurinol, oksipuurinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri
	Haptoglobin	
	Hemopeksin	Mannitol
	Piruvat	
	E vitamini ve analogları	Proteaz inhibitörleri
	Cvitamini	
	Beta karoten	Barbitüratlar
	Tiyol içeren bileşikler	
	Ürik asit	Flavonoidler
	Ubikinon	
	Glukoz	Trimetazindin
Bilirubin		

(Kılınç, 1998)

Reaktif oksijen molekülleri ile mücadelenin esas amacı, belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getirmek olan antioksidanların etkileri başlıca 4 yol ile ortaya çıkmaktadır (Bilim ve Teknik Dergisi; Ekim 1996):

1. Toplayıcı (scavenging) etki: Yeni radikal oluşumunu önleyerek ve oluşmuş radikalleri daha az zararlı hale getirerek etki ederler. Buna örnek, SOD, GSH-Px, ferritin, seruloplazmin.

2. Bastırıcı (quencer) etki: Oksidanlarla etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini inaktif hale getiren bileşiklerdir. Örneğin: A, C, E vitaminleri, flavonoidler, mannitol.

3. Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Zincirleme olarak devam eden reaksiyonları belli yerlerinde kırarak oksidan etkiyi durdururlar. Örneğin bazı vitaminler, ürik asit, bilirubin, albumin.

4. Tamir edici (repair) etki: Bu grupta DNA tamir enzimleri, metionin sülfoksid redüktaz enzimleri girmektedir.

2.6. Antioksidanlar

2.6.1. Antioksidan enzimler

Enzimler, canlı hücreler tarafından sentezlenen ve protein yapısında olan biyolojik katalizörlerdir. Hücredeki metabolitler kimyasal dengede bulunmazlar. Tüm organizmanın durumunda olduğu gibi hücrenin durumu maddelerin alındığı ve metabolitlerin verildiği akıcı bir denge olarak tanımlanabilir. Organizma enerjisini dinamik denge halindeki enzimatik reaksiyonlardan sağlar (Karlson, 1992).

Enzimler, protein kısmı olan apoenzim ve bu yapıya bağlı olan metal iyonu yapısında kofaktör veya kompleks bir bileşik yapısında koenzimden oluşan holoenzim yapısındadırlar. Enzimlerin katalitik aktivite göstermelerindeki en önemli faktörün enzimin 3 boyutlu yapısı olduğu düşünülmektedir. Moleküler ağırlıkları 1000 dalton ile milyonlarca dalton arasında olabilir (Karlson, 1992; Aras, 1986).

Enzimler kimyasal reaksiyonların hızlarını enzimsiz reaksiyonlara nisbetle $10^6 - 10^{12}$ kat daha fazla artırır. Reaksiyon sırasında bazı fiziksel değişmelere uğrasalarda reaksiyon sonunda tekrar başlangıçtaki durumlarına dönerler. Enzimler, substratları ile bağlanır. Substrat, enzim tarafından etkilenen spesifik bir bileşiktir. Substrat, enzimin aktif bölgesine bağlanır. Bu bölgeye katalitik bölge denmektedir. Oluşan ES komplemanı reaksiyon sonunda enzim ile ürüne parçalanır. Enzim aktivite ünitesi, dakikada bir mikromol substratı ürüne dönüştüren enzim miktarıdır. Bu üniteye de internasyonel ünite (I.Ü) adı verilmiştir (Karlson, 1992; Murray, et. al., 1993).

Enzimler, substratlarına karşı büyük bir spesifite gösterirler. Bazı enzimler ise reaksiyon spesifik katalistlerdir. Kendine özgü ve uyumlu tek bir substrat ile bağlanır ve sonuçta tek bir ürün oluşur. Bir enzimin kinetiğine etki eden faktörler zaman, ısı, pH, substratın konsantrasyonu, inorganik iyonların konsantrasyonu, enzimlerin ortamdaki mevcudiyeti, reaksiyona ait ürünlerin konsantrasyonu ve yapısı, inhibitörlerdir (Aras, 1986).

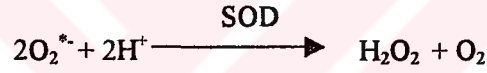
İn vivo reaksiyon gösterdikleri gibi enzimler, in vitro olarak da uygun şartlarda katalize ettikleri reaksiyonların tiplerine göre 6 sınıfa ayrılır:

1. Oksidoredüktazlar
2. Transferazlar
3. Hidrolazlar
4. Liyazlar
5. İzomerazlar
6. Ligazlar

(Karslon, 1992; Murray, et. al., 1993).

2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) (E.C. 1.15.1.1)

Antioksidan savunmanın ilk basamağını süperoksidin H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen süperoksit dismutaz enzimi oluşturur. Sellüler bölmelerdeki süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol oynar (Sun, et al., 1988, Halliwell, 1994).



Süperoksit dismutaz (SOD), ilk kez 1969 yılında Mc Cord ve Fridowich tarafından sığır eritrositlerinden izole edilmiştir. Süperoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. SOD aerobik organizmalarda çeşitli izoenzimleri tanımlanmıştır. İnsanda Cu, Zn - SOD ve Mn - SOD olarak adlandırılan izoenzimleri mevcuttur.

Anaeroblarda bu enzim bulunmaz veya çok düşük konsantrasyondadır. Ayrıca anaeroblarda Fe - SOD, E.coli'nin plazmasında yer alarak mikroorganizmalarda ve bazı bitkilerde bulunmaktadır (Flohe and Ötting, 1984).

Mn - SOD, memeli hücrelerinde ve prokaryotik hücrelerde bulunan mitokondriyal bir enzimdir. Molekül ağırlığı 80.000 dalton ağırlığında olup 4 alt birimden oluşmuştur ve her bir alt ünite bir atom mangan içerir (Kaler, vd., 1991).

Cu, Zn - SOD hücrenin sitoplazmasında ve mitokondrisinde bulunmaktadır. Molekül ağırlığı 32000 dalton olup iki alt birimi vardır. Alt birimlerin herbiri bir atom bakır ve bir atom çinko içerir. Ayrıca her alt birimde bir zincir içi sülfid köprüsü, bir sülfidril grubu ve bir asetillenmiş terminal amino grubu bulunmaktadır. Ayrıca kanda dolaşan süperoksidin metabolize edilmesinde görevli bakır içeren, tetramerik yapıda, 134000 dalton ağırlığında, başlıca plazma ve insan akciğerinden saflaştırılmış bir Cu - SOD çeşidi de bulunmuştur (Freeman and Crapo, 1983).

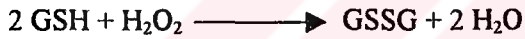
SOD, fagosite edilmiş bakterilerin hücre içinde öldürülmesinde de rol oynar. Bu yüzden SOD enziminin süperoksidin yol açtığı hasara karşı koruyucu bir rolü vardır. Hiperoksi durumlarında hücre ve dokulardaki oksijen basıncı artar ve nötrofiller, alveolar makrofajlar ve tip II pnömositlerde SOD düzeyinde bir artma meydana gelir (Fantone and Ward, 1982).

Ayrıca 1982 yılında glikoprotein yapısında olan ekstrasellüler SOD (EC-SOD) tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 135000'dir. 4 eşit subuniti vardır. 4 Cu ve muhtemelen 4 Zn atomu taşır. EC –SOD ve Cu- Zn SOD'm prostetik metalleri birbirine benzemesine rağmen aminoasit dizilişi antijenik özellikleri ve kromozomal yerleşimleri birbirinden farklıdır (Kılınç, 1998).

Romatoid artrit, diabetik hipertrigliseridemik hastalarda ve Behçet hastalığında da süperoksid üretimi ile süperoksid toplayıcı aktivite arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Normal olarak premature bebeklerde ve solumsal bozukluğu olan bebeklerde hiperoksi meydana getirecek kadar eritrosit SOD düzeyinin arttığı bulunmuştur (Aliakbar, et al., 1993).

2.6.1.2. Glutasyon peroksidaz (GSH – Px) (E.C.1.11.1.9)

Glutasyon peroksidazın moleküler ağırlığı yaklaşık 85000 dalton olup oksidoredüktaz olarak isimlendirilmektedir. GSH – Px, hücrelerde oluşan hidroperoksidlerin detoksifikasyonundan sorumlu enzim olup katalizlediği reaksiyon



şeklinde (Perrin-Nadif and Dusch, 1996).

Glutasyon peroksidaz başlıca sitozolde bulunmakla beraber mitokondride de bulunur. Bu enzimin organizmada iki formu bulunmaktadır:

1. Selenyuma Bağlı Glutasyon Peroksidaz :Bunda glutasyon peroksidaz enziminin 4 katalitik bölgesinden herbirine SELENO SİSTİN bağlıdır. Bu enzim oksidan hasara karşı hücre içi savunma elemanlarının rolünde önemlidir. Aynı zamanda Glutasyon Peroksidaz tayinleri ile kan Se miktarının indirekt ölçümü yapılmış olur

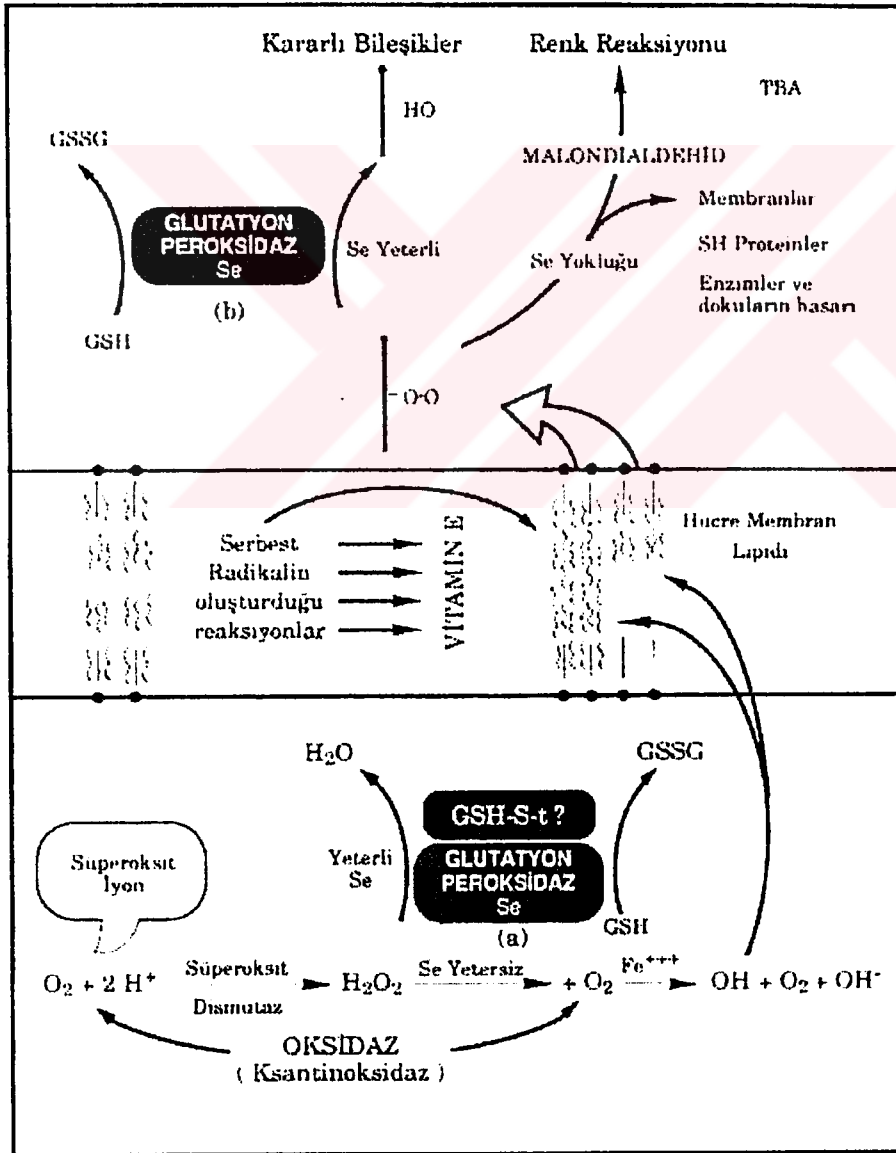
2. Selenyuma Bağlı Olmayan Glutasyon Peroksidaz: Bu enzim türe ve dokulara bağlı değişkenlik göstermekle beraber karaciğer, böbrek korteksinde ve iskelet kasında çok bulunur. Böbrek medullasında ise Se'a bağlı olan ve olmayan glutasyon peroksidaz eşit miktarda bulunur. H₂O₂'nin metabolizmasına katılmayıp organik peroksidleri detoksifiye eder (Fantone and Ward, 1982; Yöntem, vd., 1993).

Eritrositlerde mitokondri olmadığı halde yüksek aktivitede sitozolik hasara karşı etkin bir koruyucu mekanizma sağlayan GSH – Px mevcuttur. GSH – Px, H₂O₂ ve lipid

hidroperoksidlerini indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksidasyon yolu ile uzaklaştırır. Eritrosit membranlarını hidrojen peroksitten oluşan hücre hasarından korunması şekil 2.7'de GSH – Px, selenyum ve vitamin E ilişkisi görülmektedir (Freeman and Crapo, 1993; Yöntem, 1993).

Glutasyon peroksidazın H_2O_2 ve diğer hidroperoksidleri indirgemesi glutasyon redüktaz aktivitesine ve NADPH mevcudiyetine bağlıdır. Bu enzim glutasyonun okside formunun redüksiyonundan sorumlu bir enzimdir (Erbaş, 1993).

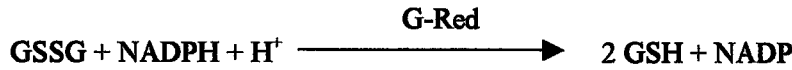
Glutasyon peroksidazın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca bu enzim düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında etkilidir. Lipid hidroperoksidlerini uzaklaştırmada katalazdan daha önemli bir role sahiptir (Freeman and Crapo, 1983).



Şekil: 2.7. Eritrosit membranlarında GSH – Px, selenyum ve vitamin E ilişkisi.

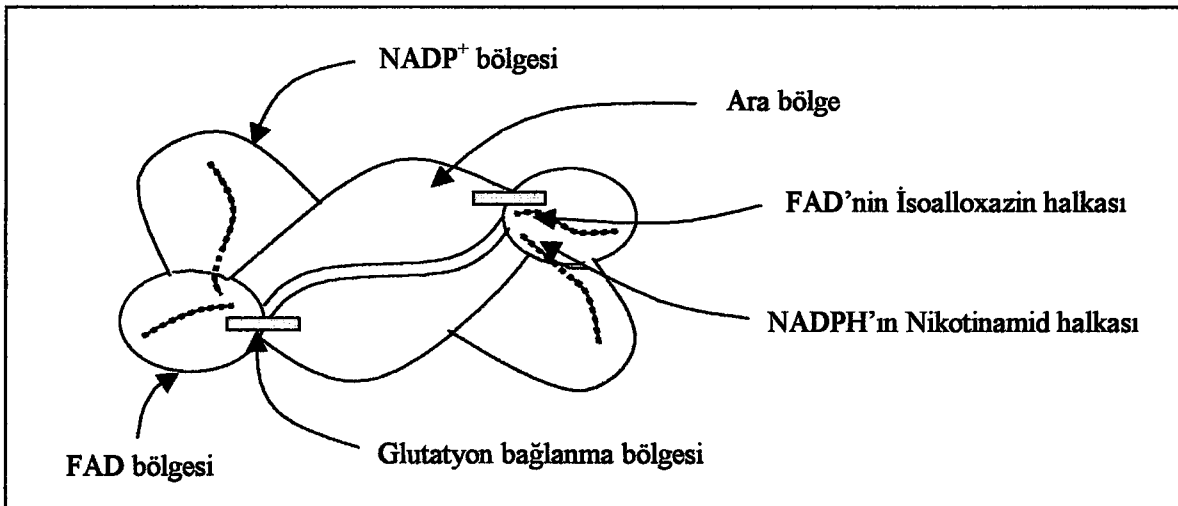
2.6.1.3. Glutasyon redüktaz (G-Red) (E.C.1.6.4.2)

Glutasyon redüktaz molekül ağırlığı 44.000 olup redükte glutasyonu belirli bir seviyede tutmak asıl görevidir. Katalizlediği reaksiyon ile hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutasyon (GSSG) , tekrar redükte glutatyona (GSH) dönüşür. Bu enzim kofaktör olarak NADPH kullanır. NADPH ise heksoz monofosfat şantında üretilir (Erbaş,1993; Yalçın, 1998).



Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz enzimleri çift çalışan enzimlerdir. Bu enzimler ile hücre içi GSSH/GSH oranı (1/500) korunur. Bu oran hücrelerin oksidan ajanlara karşı antioksidan savunmalarında son derece önemlidir. Redükte glutasyonun eritrositlerin yapısını koruması ve hemoglobini ferrus yapıda tutmada önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Öğüs ve Özer, 1990).

Glutasyon redüktaz enzimi, elektronlarını NADPH'dan okside glutatyona prostetik grup olarak kullandığı FAD yolu ile transfer etmektedir. Elektronlar okside glutatyondaki disülfid bağlarına direkt olarak transfer edilmezler. Bunlar önce NADPH'tan FAD'ye transfer olmakta, daha sonra iki sistin kalıntısı arasındaki disülfid bağlarına, daha sonra da glutatyona transfer olmaktadır. Şekil 2.8'de görüldüğü gibi Glutasyon redüktaz enziminin her alt birimi "FAD bağlama bölgesi", "NADPH bağlama bölgesi", "Ara bölge" olmak üzere üç bağlanma bölgesi ihtiva eder (Şermet, 1998).



Şekil 2.8. Glutasyon redüktazın şeması

FAD ve NADP⁺ bölgeleri birbirlerine eş yapıdadırlar. Diğer dehidrogenazlardaki nükleotid bağlanma bölgelerine benzerler. FAD ve NADP⁺, aralarında komşu izoalloksazin ve nüklotinamid halkaları vasıtasıyla bağlanırlar. Glutatyonun enzimdeki bağlanma yerinin bir alt biriminin FAD bölgesi ve diğer alt biriminin ara bölgesi tarafından oluşturulması ilginçtir (Stryer, 1988).

Glutatyon redüktaz enzim aktivitesinin yükseldiği durumlar:

1. Fizyolojik olarak yenidoğanda,
2. Patolojik olarak meme kanserlerinde, neoplastik hastalıklarda, Hepatitlerde tıkanma sarılığı, Az sıklıkla siroz, akut miyokard enfaktüsü, megaloblastik anemi, oral hücreli anemi, demir eksikliği anemisinde, atopik dermatitlerde, kronik böbrek hastalarıdır. Glutatyon redüktaz enzim aktivitesi, nonsferositik hemolitik anemilerde seviyesi azalmaktadır (Şermet, 1998).

2.6.2. Enzim olmayan antioksidanlar

Hücre membranı, DNA ve enzimleri sebest radikallerin zararlı etkilerinden koruyarak hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünü devam ettirmede vitamin E, C ve A ile β karoten olmak üzere çeşitli antioksidan mikronütrienler görev yapmaktadır.

2.6.2.1. Vitamin E

Vitamin E dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki koruma mekanizmasıdır. Antioksidan savunmanın içinde en önemli kısmını zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlar oluşturur (Çolakoğlu, vd., 1998; Alper, vd., 1998).

E vitamini ilk olarak 1936 yılında Evans ve Sure tarafından tanımlanmış, 1938 yılında ise sentetik olarak izole edilmiştir. 1950'li yıllarda antioksidan özellikleri ile glutatyon peroksidazın bir komponenti olan selenyum arasındaki ilişki gösterilmiştir. 1960'lı yıllarda ise yağda çözünen bir antioksidan olarak E vitamininin hayvanlarda üreme ve nörolojik fonksiyonların devamı için gerekliliği çok daha iyi anlaşılmıştır. E vitamini esansiyel ve yağda eriyen bir vitamindir. Doğada 8 izomerik formda bulunur. Besinler içindeki E vitamini etkinliğinin yaklaşık %8 α tokoferolde bağlı olduğu, geri kalan %20'sinin diğer tokoferol türevlerinden ve tokotrienollardan ileri geldiği sanılmaktadır (Alper, vd., 1997).

Tokoferoller, suda çözünmeyen lipid ve organik çözücülerde çözünen asit, alkol, oksijensiz ve ısıya 200 C°'ye kadar dayanıklı, ultraviyole ışıktan harap olan bileşiklerdir. Bu formlardan D - α - tokoferol en yüksek biyolojik aktiviteye ve en geniş doğal dağılıma sahip

olandır. Antioksidan özelliği yapısındaki aromatik halkanın içerdiği fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halka, vitamin E'nin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur. Antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır (Spencer, et al., 1991).

α -Tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları, mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre fraksiyonlarında bulunur. Myokard membranlarındaki miktarı fazladır (Kılınç, 1998).

E vitamini bitkilerde sentez edilir. Tokoferol sentezinde kaynak tirozin metabolizmasının ürünü olan homogentisinik asittir. Bilhassa çimlenmekte olan hububat (buğdağ embriyosu 200-300 μg / 100g) tokoferolden zengindir. Bitkisel yağların sabunlaşmayan kısımlarında, yer fıstığı, badem, pamukyağı ve keten tohumunda bulunur. Zeytinyağında eser miktarda vardır. Balık, karaciğer A ve D vitamini yönünden zenginse de E vitamini yönünden yoksundur (Spencer, et al., 1999).

Günlük E vitamini gereksinimi dengeli beslenen kadında 8 mg, erkekte ise 10 mg'dır. Hamilelik ve laktasyon döneminde 2-3 mg artmaktadır (Tanakol, 1998).

Diyette, yağda çözünmüş olarak alınır; yağ sindirimi sırasında açığa çıkar ve emilir. Emilebilmesi için yağ emilinin ve safra asitlerinin normal olması gerekir. Herhangi bir taşıyıcı protein olmadan pasif difüzyonla emilir. Önce şilomikron yapısında dahil olur. Lipoprotein lipaz aracılığı ile hidroliz olurken E vitamini bir bölümü dokulara taşınır. Kalan E vitamini ise şilomikron kalıntıları ile birlikte karaciğer tarafından alınıp hepatik kökenli VLDL'ler aracılığı ile tekrar dolaşıma salınır. E vitamini plazmada sadece lipoproteinlerle taşınır. Ve konsantrasyonu plazma lipid konsantrasyonu ile ilgilidir (Jendryczko, et al., 1993).

E vitamini depolandığı spesifik bir organ yoktur. En önemli depolanma bölgeleri; yağ dokusu, karaciğer ve kas dokusudur. Adrenal bezler, gram doku başına en çok α -tokoferolün bulunduğu yerlerdir. Akciğer ve dalakda α -tokoferol içeriği oldukça yüksektir. E vitamini karaciğerde metabolize edilir (Tuchschnid, 1986).

Glutasyon peroksidaz ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerine tamamlayıcı etki gösterirler. Enzim teşekkül etmiş olan peroksidleri ortadan kaldırırken E vitamini peroksidlerin sentezini engeller. E vitamini, selenyum metabolizmada da önemli rol oynar. Selenyum, normal pankreas fonksiyonu ve E vitamini lipidlerin emilimi için gereklidir. Lipoproteinlerin içinde tutulmasına yardımcı olur. E vitamini ise selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır (Yalçın, 1998).

E vitamini, lipid peroksi radikallerini (LOO) parçalamak ve böylece lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırmaktadır. Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir (Sies, 1991).

E vitamini okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir. Böylece tokoferol radikali, bir vitamin E radikal redüktaz aktivitesi ile E vitaminin doğal şekline dönüştürülebilir (Cheeseman, 1991).

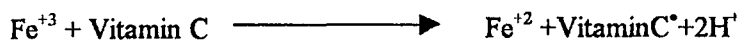
E ve C vitamini verilmesiyle yaşlı kişilerde ortalama kan lipid peroksid konsantrasyonlarında bir azalma meydana getirirler. Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve E vitamini ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlemiştir (Riemersma, et al., 1991; Brown, et al,1994; Durak ve Büyükköçak, 1998).

2.6.2.2. Vitamin C

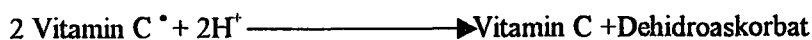
C vitamini bir ketolaktondur. Beyaz renkli, suda kolayca çözünebilecek katı kristaller halindedir. Askorbik asit ve dehidroaskorbik asit vücut sıvılarında denge halinde bulunurlar ve birbirlerine kolayca dönüşürler. İkisi de aynı derecede fizyolojik etkinlik gösterir Bitkiler ve çoğu hayvan cinsi askorbik asidi sentezleme yeteneğine sahipken insanlar ve bazı memeliler bu vitamini sentezleyemezler. Suda eriyebilir vitaminlerden olan askorbik asit, özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turuncgillerde çilek, kiraz, kavun, karpuz, domates, yeşil biber, taze lahana ve lifli sebzelerde bulunmaktadır (Buring, et al., 1994).

Günlük önerilen C vitamini miktarı 10mg / gündür. İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız, doldurulmaya ise dayanıklıdır. Plazma konsantrasyonu 0,5- 1,5 mg /dl kadardır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (Tanaç, 1986).

C vitaminin diğer bir özelliği antioksidan etkisi yanında oksidan etki de göstermiştir. Demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici bir rol oynar. C vitamini süperoksit radikali dışında ferri demiri ferro demire indirgeyen tek hücrel ajandır. Ferro demir Fenton reaksiyonunda H_2O_2 ile etkileşime uygun formdaki demirdir (Tanakol, 1998).

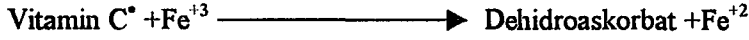


Vitamin C bu özelliğinden dolayı serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir (Halliwell, 1994).

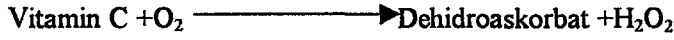


Vitamin C radikali, vitamin C'nin ferri demirle girdiği reaksiyon sonucu meydana gelmektedir. Çok reaktif değildir. Ya iki hidrojen alarak serbest radikal reaksiyonlarının

ilerlemesini durdurur, ya da başka bir ferri demiri indirgerken kendisi de dehidroaskorbata (DHA) dönüşür (Tanakol, 1998).



Bunların dışında vitamin C 'nin otooksidasyonu da doğrudan H_2O_2 meydana gelebilmektedir (Yalçın, 1998).



C vitamini fagositoz olayında da önemli rol oynar. Solunumsal patlama sırasında nötrofiller C vitaminini alır. Aktivasyonu takiben C vitamini konsantrasyonu azalır. Bu reaksiyon esnasında reaktif moleküllerin çevreye yayılması mutasyonlara , hücre hasarına , inflamasyon ve koruyucu enzimlerin inaktivasyonu ile lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna yol açar. C vitamini oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini engelleyerek etkili olmaktadır. Bütün kronik inflamatuvar hastalıklar ve lipid peroksidasyonunun arttığı durumlarda plazma askorbat düzeyi düşer. C vitamini organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. İmmunite ve yara iyileşmesinde etkilidir. C vitaminin bitkisel ve hayvan yağları ile, balık, margarin ve süt gibi yağ ihtiva eden yiyecekleri oksidatif bozulmaya karşı koruduğu bilinmektedir (Tanakol, 1998).

2.6.2.3. Karotenoidler

A vitaminin metabolik ön maddesi olan β karoten bitki pigmentlerinden olan karotenoid familyasının bir üyesidir. β karotenin, singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt olarak etkileşerek antioksidan görevi görmektedir. Lipidde çözünen bir antioksidandır. Havuçta yüksek konsantrasyonda bulunur (Krinsky, 1998; Garewall, 1994; Balabanlı, vd., 1998).

2.6.2.4. Flavonoidler

Sarı renkli olmaları nedeni ile latince sarı anlamına gelen " flavus" sözcüğünden türetilerek flavonoid adını alırlar. İskelet yapılarına göre kalgon, flavanol, flavon gibi çeşitli türleri vardır. P vitamini olarak kabul edilirler. Karbonhidratlar ve aminoasitler gibi birincil metabolitlerden fotosentezle üretilirler. Flavonoidlerin en çok bulunduğu çay, elma, soğan ve baklagillerde günlük tüketimi 1 g'dır (Yalçın, 1998).

Flavonoidlerin üzerindeki etkileri şunlardır:

- a) Antikanser etkisi
- b) Antiviral etki
- c) Antitrombolitik etki
- d) Antiiskemik etki
- e) Antiinflamatuvar etki
- f) Antiallerjik etki
- g) Aterosklerozis ve kronik kalp hastalıklarından koruma etkisi
- h) Vazodilatasyon etkisi
- i) Hücrel immunitenin stimülasyonu etkisi
- j) Antidiyabetik etki

Flavonoidler bu etkilerinin tamamı serbest radikallerle reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirmek suretiyle gerçekleştirilmektedir (Hüner, 1999).

2.6.3. Küçük organik antioksidanlar

2.6.3.1. Melatonin

Melatonin, en zararlı radikal olan OH^{\bullet} radikalini ortadan kaldıran güçlü bir antioksidandır. Lipofilik karakterde olup hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşır. Diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda kullanılsa da toksik bir etkisi yoktur. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi azalır bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği bildirilmektedir (Tuncer, vd., 1998).

2.6.3.2. Glutatyon

Glutatyon (GSH), aktif bir sülfhidril grubu taşıyan, karaciğerde sentezlenen protein olmayan γ -glutamil sisteinil glisin yapısında bir tripeptittir. Glutatyon, düşük moleküler ağırlıklı tiollerin en fazla bulunan bileşiği olup tüm aerobik canlıların çekirdeksiz olgun eritrositlerinde yüksek konsantrasyonda gösterilmiştir (Emir, 1999).

Çok önemli bir antioksidan olup serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girer ve hücreleri oksidatif hasara karşı (örneğin eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini) korur. -SH; sisteinin sülfhidril grubuna işaret eder ve molekülün alışveriş yapan kısmıdır. Örneğin, proteinlerde; -SH gruplarının redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur; böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Ek olarak protein, DNA sentezi, amino asit transportu, enzim aktivitesi sayılabilir. GSH hemoglobinin

oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önlemede rol alır (Asbeck, et al, 1984; Toth, et al., 1986).

Dokulardaki glutasyon miktarının çeşitli anemilerde, böbrek hastalıklarında, kanserlerde, karaciğer hastalıklarında değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. GSH miktarındaki azalma hemolizi artırabilir (Usberti, et al., 1997; Seçkin, vd., 1998).

2.6.3.3. Ürat

Normal plazma konsantrasyonunda hidroksil, süperoksit, peroksi radikallerini ve singlet oksijeni temizler. Lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. C vitamini oksidasyonunu da engeller (Yalçın, 1998).

2.6.3.4. Seruloplazmin

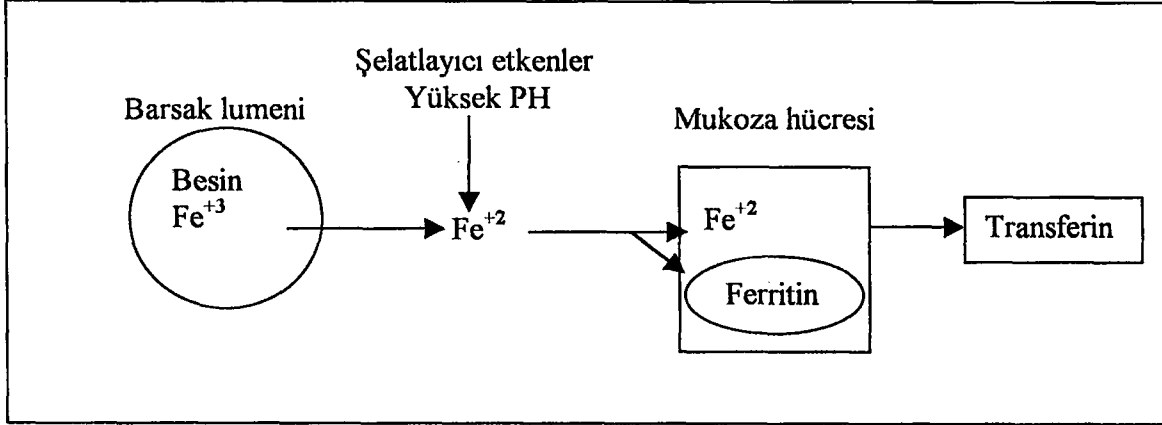
Seruloplazmin oksidoredüktaz olmasından dolayı oksijenden türemiş çiftleşmemiş elektronlara (örneğin OH^*) sahip olan ve oldukça reaktif kimyasallar olup doku hasarına neden olabilen serbest radikalleri etkisizleştirebilmektedir. Plazma seruloplazmin düzeyi α -1-PI'nı oksidatif inaktivasyonunu engelleyen antioksidan koruması yapabilmektedir. Ferrooksidaz aktivitesi gösteren bir glikoprotein olup ferro demirin oksidasyonunu katalize ederek Fenton reaksiyonunu inhibe eder (Bridges and Rehm, 1989).

2.7. Ferritin

Ferritin, 3000-4500 kadar ferri atomunu miseller bir formda çevreleyen 18500 molekül ağırlıklı 24 subüniteden müteşekkil bir demir- apoferritin kompleksidir. Apoferritin (demirden arınık protein kısmı) moleküler ağırlığı yaklaşık 440.000'dir. Ana yeri karaciğer, dalak, kemik iliği (retikuloendotelyal sistem) gibi dokular olup daha fazla miktarlarda ferritin bulunurken iz miktarlarda serum ve başka vücut sıvılarında normal olarak bulunmaktadır. İnsan vücudunda bulunan demirin 1-1,5 gr'ı ferritin şeklinde depolanmış olarak bulunur (Balla, 1993).

Demir, ette, rafine olmamış hububatta, sebze ve meyvalarda bulunur. Çoğunlukla normal bir diyet 10-14 mg /gün demir içerir. Fakat bunun hepsi kolayca kullanılamaz. Hayvanasal gıdalarda demir başlıca hem şeklindedir. Hem içindeki demir ise kolayca emilime uğrayan ferröz (Fe^{+2}) formundadır. Sebzelerde ise ferrik (Fe^{+3}) formundadır ve daha zor emilir. Mide asidi Fe^{+3} 'ün bir kısmını, Fe^{+2} 'ye dönüştürerek emilimini bir miktar hızlandırır. Besindeki ferrik iyonlar, ferröz hale çevrilir ve şekil 2.9'de görüldüğü gibi demirin emilmesi

ince bağırsakların proksimal kısmında olur. Şelatlayıcı ajanlar ve yüksek lumen içi pH emilimi etkiler (Finch and Huebers, 1986).



Şekil 2.9. Besinlerin organizmadaki emilimi

Vücutta demirin devamlı bir sirkulasyonu vardır. Vücutta hergün hemoglobinin 1/20'si yıkılır. Bu nedenle retikuloendotelyal sistemde parçalanan yaşlı eritrositlerden 350 µmol demir, kemik iliğine yeni hücrelerin sentezinde kullanılmak üzere taşınır. Çözünür demir bağırsak mukoza hücrelerinden plazmaya geçişinin şekil 10'da görülmekte olan plazmadaki demir taşıyan bir polipeptid olan transferrin adı verilen bir taşıyıcı sistemle gerçekleştiği düşünülmektedir. Transferrin dolu olduğunda, renksiz bir protein olan Apoferritin sentezini uyarır. Bu da taşıyıcıda bulunan fazla demirle ferrik hidroksit şeklinde kırmızı renkteki demir depolama proteini olan ferritini oluşturur. Demir metabolizmasında önemli bir protein olan ferritin demirin takriben %23'ünü kapsar. Demir gerektiğinde taşıyıcı sistem demiri hızla plazmaya taşır. Taşıyıcı sistemdeki demir konsantrasyonu artma sonucunda proferritin ve ferritin sentezi uyarılmaz. Şekil 2.10'de görülen ferritinden demir pH 6'da ayrılır. Özellikle süperoksit, askorbik asit ve semikinon tarafından oluşturulan indirgeyici bir çevre demirin ferritinden salıverilmesine yol açar. Bazıları bağırsaklarda bulunan ferritin demir deposunun gereksinim olduğunda kullanıldığını düşünmektedirler. Diğerleri ise bunun böyle hemen kullanılabilir bir depo olmadığı ve ince bağırsak hücrelerinde ferritine bağlı demirin bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde bağırsağa dökülmesi ile beraber kayıp edildiğini ve dışkı ile atıldığını veya açığa çıkan demirin, depo edilip tekrar oksijenin taşınımında rol alan hemoglobin sentezinde kullanıldığını öne sürmektedirler. Demir yeteri kadar kolayca atılmadığından bağırsaklardaki emilimi de kontrollü olur Lizozomal zarlarda ferritin molekülleri %50 oranında demir içeren agregatlar şeklinde bir araya gelebilirler. Bunlara hemosiderin adı verilir (Finch and Huebers, 1986).

(lenfoma), meme, testis, kafa, boyun, akciğer, troid, kolon ve pankreatik kanserler gibi birçok malignant hastalığında rapor edilmektedir (Nemeth, et al., 1993; Pollyco, 1986).

Demirin ferritine bağlanması Fenton reaksiyonunu önler. Dolaşımdaki serbest demir transferrine bağlandığında lipid peroksidasyonu ve OH^\bullet radikali oluşumunu stimüle edemez. Bağlı olmayan organik demirin, reaktif oksijen radikallerinin, özellikle H_2O_2 'nin yüksek derecede reaktif hidroksil radikallerine dönüşümü oluşumunu artırdığı ileri sürülmüştür (Haschke and Male, 1996; Saybaşılı, vd., 1998).

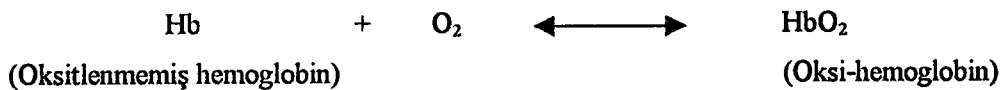
2.8. Hemoglobin

Hemoglobin, hem ve globinin birleşmesi sonucu meydana gelen bir proteindir. Hem kısmı dört α -metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış 4 pirol molekülünden oluşmaktadır. Bu düzeyel halkanın ortasında bir ferro demir (Fe^{+2}) bulunur. Kanın kırmızı rengini veren eritrositlerin yapısında bulunan hemoglobin bir kromoproteindir (Cotton, et al., 1999).

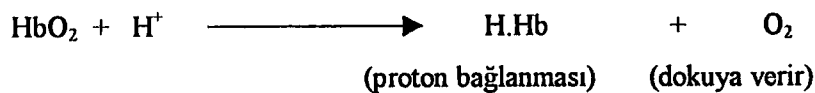
Hemoglobin en çok akciğerden doku kapillerine oksijen taşınması fonksiyonu görüldüğü eritrositlerde bulunur. Temel görevi iki ana başlık altında toplanır:

1. Oksijeni akciğerlerden alıp dokulara götürmesidir
2. Dokulardan karbondioksidi alarak akciğerlere getirmesidir (Noyan, 1993).

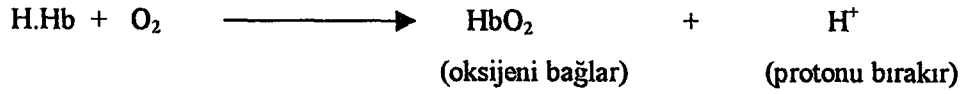
Erişkinlerde esas hemoglobin olan Hemoglobin A'nın globulin kısmı nonkovalent etkileşimlerle birarada tutulan polipeptid zincirinden (iki α zinciri ve iki β zinciri) meydana gelmektedir. Her subunitede α -helikal uzantılar ve bir hem bağlama kısmı bulunur. Globulin, dış kısmının hidrofilik olması nedeniyle hemoglobin molekülünün suda çözünmesini sağlar. Hidrofobik olan cep kısmında ise, suyun girmesi önlenerek oksijen taşınmasına imkan sağlanır. Normal olarak akciğerlerden dokulara taşınan oksijenin %97-98 kadarı hemoglobin molekülü ile geriye dönüşümlü reaksiyonlar şeklinde aşağıda görüldüğü gibi taşınmaktadır (Murray, et al., 1994).



Dokularda:

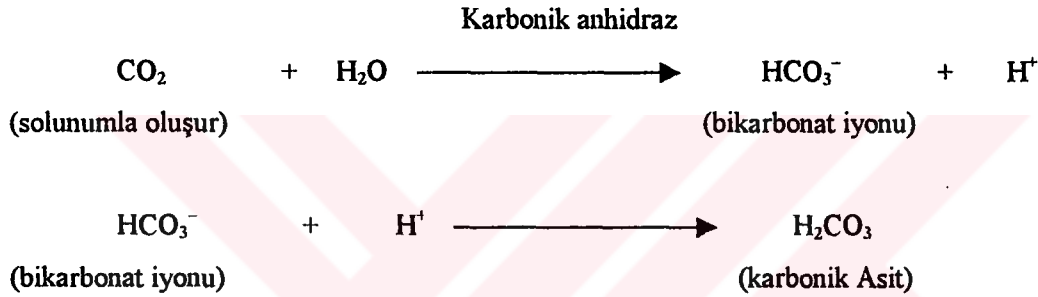


Akciğerlerde:

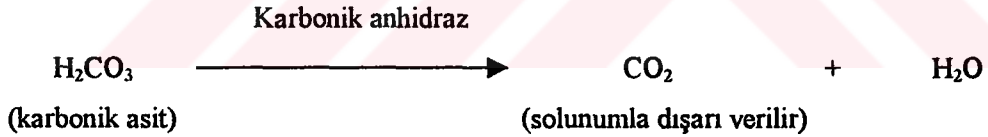


O₂ hemoglobinin hem kısmındaki Fe⁺²'e tutunarak oksihemoglobini oluşturur. Hemoglobinin O₂ 'e olan ilgisi pH, sıcaklık ve alyuvar 2,3- difosfogliserat (2,3-DPG) konsantrasyonundan etkilenir. 2,3- difosfogliserat (2,3-DPG) ve H⁺ deoksijene hemoglobine bağlanmak için O₂ ile yarışmaya girerler ve 4 peptid zincirinin pozisyonlarını (dörtlü yapı) kaydırarak hemoglobinin O₂ olan ilgisini azaltırlar. Hemoglobine 4 molekül oksijen bağlanması, 2 protonun hemoglobinden ayrılmasına neden olur. Bu mekanizma karbondioksit taşınmasında esas mekanizmayı meydana getirmektedir (Ganong, 1993).

Dokularda:



Akciğerlerde:



Oksijenin hemoglobinden ayrılıp dokulara salıverilmesinde etkili olan dört önemli faktör vardır. Bunlar ; oksijenin kandaki kısmi basıncı, kanın pH'sı ve CO₂ yoğunluğu, ısı derecesi, 2,3-DPG konsantrasyonudur. Bu faktörler, oksijenin dokulara salıverilmesiyle koordineli olarak çalışırlar. CO₂ konsantrasyonunun dokularda artmasıyla O₂ hemoglobinden ayrılır ve yerine CO₂ bağlanır. Hemoglobindeki dört globin zincirinden herbirinde bulunan amino grupları CO₂ bağlayarak "Karboksihemoglobin"i meydana getirir. Kandaki CO₂'in yaklaşık % 15'i hemoglobin tarafından taşınmaktadır (Gökçe, 1992).

2.9. Sigara ve Serbest Radikaller

2.9.1. Sigara oluşturan tütünün tarihçesi:

Son yıllarda çevre ve insan sağlığı üzerindeki çeşitli olumsuz etkileri ile toplumların ilgi odağı haline gelen tütün (Tobacco)'ün, NICOTIANA denilen bitkinin yapraklarından yapılarak özellikle keyif verici bir madde olarak günümüz toplumlarında kullanıldığı bir gerçektir (Pekşen, 1995).

4000 yıldan beri Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Tütünün, ilkel topluluklarda keyif almak veya savaşmak için güç verdiğine inanıldığı, barış ve savaş çubuklarının içildiği efsanevi öykülerden anlaşılmaktadır (Pekşen, 1995).

1542 yılında Kristof Kolomb ve gemicilerin Küba'da yerel halkın tütün içerek keyif aldığını görmeleri ve hayrete düşmeleriyle merak sonucu tütünle tanışarak ilk Avrupalı tütün içileri olarak kayıtlara geçtiği bilinmektedir. Dolayısıyla eskiden yalnızca törenlerde keyif verici madde olarak kullanılan tütün, baş ağrısı, iyileşmeyen yaralar ve verem hastalığının tedavisinde de yarar sağladığı inancıyla şifa kaynağı olarak hızla diğer ülkelere yayılmaya başlamıştır (Pekşen, 1995).

2.9.2. Sigara ve bileşenleri

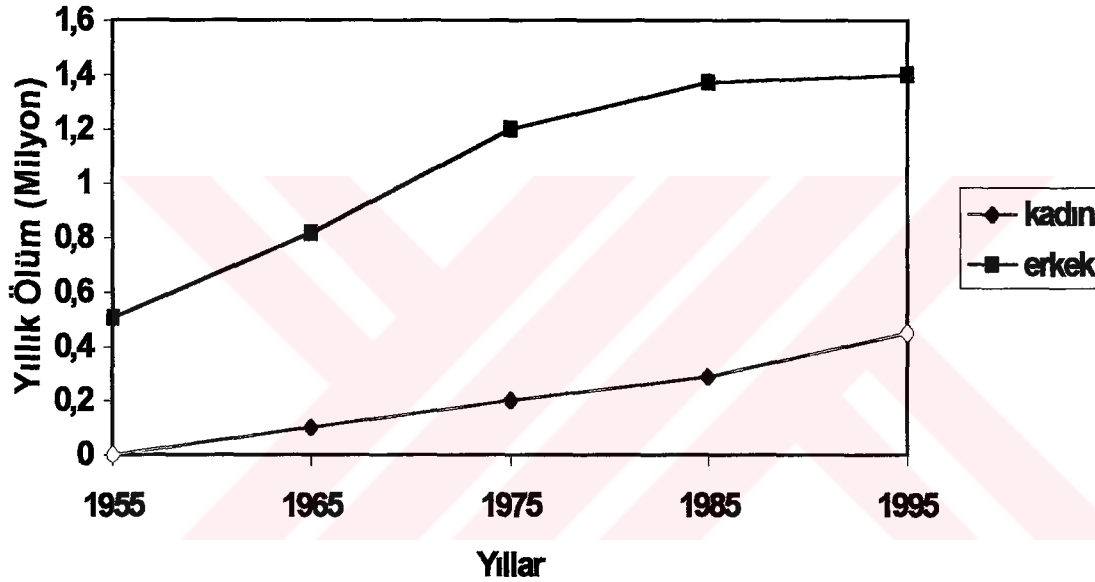
Tütün, 1565 yılında Sir John Hawkins ve Sir Walter Raeigh aracılığı ile Avrupa'ya oradan da dünyanın her tarafına yayılmış olup, Anadolu'ya 17.yüzyıl başlarında 1601 yılında İngiliz gemicilerinin ülkemize getirmesi ile önemli bir endüstriyel tarım ürünü olmuştur. Ancak , tütünün ülkemizde 400 yıldan beri üretilmekte olduğu ve yaygın olarak tüketildiği çeşitli kaynaklardan da anlaşılmakta olup 19 yy dünyasında ise Türk gibi sigara içmek kavramının varlığı, bu yaygın tüketimin tipik bir ifadesi olduğunu göstermektedir. Ülkemizde, Katip Çelebi'nin yazılarına göre o tarihte sarayın baş cerrahı İbrahim Efendi ve Osmanlı padişahlarından IV.Murat tarafından tütün içimine yasaklar getirilmesine rağmen yine ilginin armasına engel olunamamıştır. Böylece sigara insan neslinin sağlığını tehdit eden bir salgın haline gelmiştir (Diana, 1993; Pekşen, 1995).

Sağlık Bakanlığı tarafından 1988 yılında yapılan bir çalışmada:

Türkiye'de yetişkin nüfus içerisindeki erkeklerin % 62.8'ı ve kadınların ise % 24.3'ü (15 yaşın üzeri) sigara içmekte olduğu ortaya konulmuştur. Başka bir deyişle nüfusun yaklaşık % 43.6'sı (~17 milyon kişi) her gün sigara içmekte olup sigara içme alışkanlığı ölçütü olarak; sigara paketi taşımak alınmıştır (Özkan , vd., 1992).

Dünya Sağlık Örgütüne(WHO) göre; düzenli olarak günde bir sigara içmek sigara tiryakisi sayılmak için yeterli olarak sayılmıştır. Dünya’da sigara içme alışkanlığı 1970-1985 yılları arasında ortalama % 7.1’lik bir artış göstermiştir. Sigara içenlerin artışı ile kadınlar arasında sigaranın neden olduğu hastalıklardan ölüm oranı da yükselmektedir (Şekil 2.11) (WHO, 1996).

Türkiye’de 1989 yılında 80 milyon kgr tütün tüketilmiştir. Ülkemizdeki sigara içme alışkanlığı 13-30 yaş arasında başlamaktadır ve 30 yaş sonrası sigaraya başlama yüzdesi 3.4’tür (Kaptanağası, 1997).



Şekil 2.11. Gelişmiş ülkelerde sigaranın neden olduğu yıllık ölüm sayısı

2.9.3. Sigaraya başlama nedenleri

2.9.3.1. Bağımlılık-bağımsızlık çatışması

15 yaşından sonrası insanların biyolojik olgunlaşma ve psikososyal gelişme açısından çocukluktan çıkıp , yetişkinliğe doğru yöneldiği dönemdir. Bu dönemde yetişkin insan rolü üstlenme arzusu fazladır. Ancak bu davranışlar anne ve baba; yakın çevresi bakımından çocuğun büyüklüğe özenmesi açısından algılanmaktadır. Yetiştigi ev ortamında anne ve baba sigara içiyor ve bunun büyüklere özgü olduğunu belirtiyorlarsa, gençler bunu otoriteyi temsil eden bir özellik olarak görüp benimser ve sigaraya başlayabilirler (Bodur, 1996).

2.9.3.2. Akran baskısı

Gençlik döneminde aynı yaşta olanların psikolojik ve sosyal yaşantıları daha birlikteci ve kesinlik arz eden değer yargıları vardır.Yani kendi cinsten akranları ile çok yakın ve sıkı ilişkiler içindedirler. Sigara içmenin bir büyüme olarak algılandığı akran grubunda, bu davranışa özenme ve gruba ait olma duygusunu yaşatma adına “zehir olsa içilir.” anlayışı ile sigaraya başlayan çok genç vardır.Bu arada sadece deneme, tadına bakma gibi amaçlar da başlama nedenleridir (Bodur, 1996).

2.9.3.3. Cinsel kimlik

Gençlik çağının önemli sorunlarından birisi de toplumdaki cinsiyete verilen değer ve önemdir. Ataerkil değerlerin üstün olduğu geleneksel toplumlarda erkek olmak üstünlük olarak sayılmaktadır. Bu üstünlüğün gereği olarakta bazı tutum ve davranışları yapmak gerektiği toplumda gözlemlenmektedir. Bir erkek gencin erkek olduğunun ispatı için kalabalık yerlerde kendine tutulan sigarayı ret etmemesi lazımdır. Kadınlar arasında ise toplum yaşamında sigara içmeleri hoş karşılanmazken aktif bir çalışma yaşamı ile sigara kullanımı artmaktadır (Bodur, 1996).

Sigaraya olan bağımlılığın artmasına yardımcı unsurlar: keyiflenmek, dinlenmek, güncel, sıkıntılardan kurtulmak, öfkenin yatışması, zihinsel konsantrasyonu bir noktaya toplamak, uyanıklık, bağımsızlık ispatı, kilo artışının önlenmesi, çevreye özenme ve uyma, yeni zevkler aramadır (O’Connor, 1989).

2.9.4. Sigara dumanında bulunan zararlı maddeler

Yanan bir sigarada sıcaklığın 900 °C ‘ye kadar çıktığı oksijenden fakir, hidrojen zengin bir ortam içerisinde çeşitli fiziksel ve kimyasal olaylar olmaktadır. Sigara dumanının oluşumunda başlıca iki ana safha gözlenir:

1. Isının üretildiği yanma zonu (Combustion zone)
2. Isı etkisiyle parçalanma ve damıtmanın yapıldığı (pyrolysis – distillation zone)
(Witas and Sledziwski, 1988)

Akciğerlerin sigara dumanı ile teması başlıca iki şekilde olmaktadır:

1. Ana akım dumanı (Mainstream duman): Sigara içen kişinin akciğerlerine çekip, filtre ettikten sonra ekspirasyonla dışarıya verdiği tütün dumanıdır. Ana akım dumanın solunum yolu irritanı olduğu kabul edilmektedir.

2. Yan akım dumanı (Sidestream duman): Ortamda yanmakta olan sigaradan çıkan ve doğrudan havaya karışan dumdandır.

Sigara dumanında; 4700'den fazla zararlı maddenin bulunduğu ve bunların hemen hepsinin organizmaya zararlı olduğu tespit edilmiştir. Bu kimyasal bileşikler arasında oksidanlar, prooksidanlar, serbest radikaller, redükleyici ajanlar, formaldehit, asetaldehit, akrolein gibi aldehit ve ketonlar, polisiklikaromatik karbonlar, fenolik bileşikler, karbosiklik asitler, steroidler, nitrozaminler sayılabilir. Sigara dumanı, çizelge 2.6 görüldüğü gibi katran fazı ve gaz fazı olmak üzere iki faza ayrılmıştır (Pryor and Stone, 1993).

Çizelge 2.6. Filtreli sigaraların dumanında bulunan önemli toksik bileşikler

KATRAN FAZI	GAZ FAZI
Partikül Madde	Karbonmonooksit
Nikotin	Karbondioksit
Fenol	Formaldehid
Katekol	Akrolein
Anilin	Aseton
2-Toluidin	Pridin
2-Naftilamin	3-Vinilpridin
Benzantrazen	Hidrojen siyanid
Benzopiren	Azot oksidler
Kinolin	Amonyak
N-Nitrozonornikotin	N-Nitrozodimetilamin
N-Nitrozodietanolamin	
Nikel	
Polonyum-210	

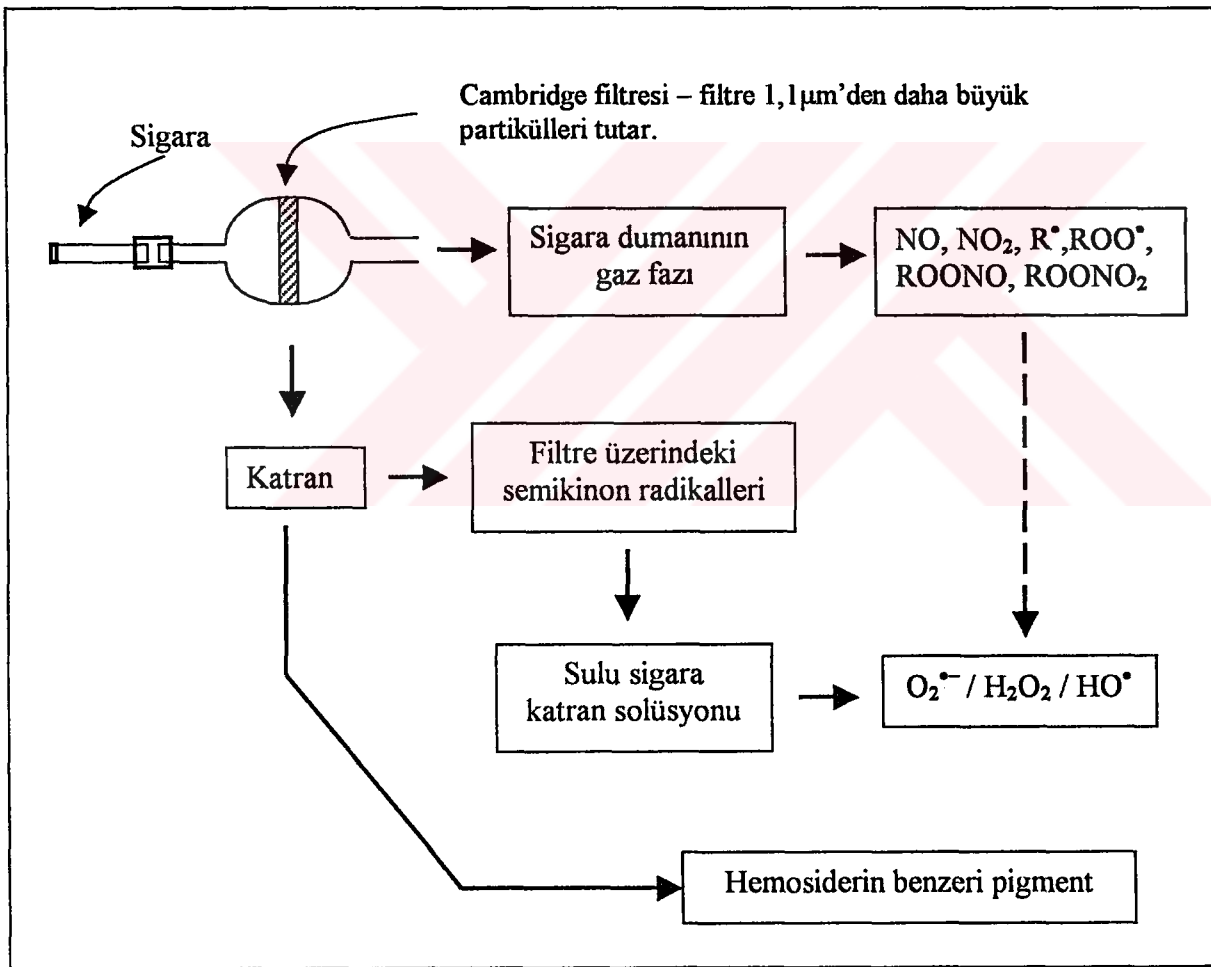
(Surgeon General'den bir rapor, 1989)

Duman içe çekilirken ısı 900 °C'ye ulaşır, içe çekilmediği anda ise 600 °C ulaşır. Esas akım ve toksik akımlardaki spesifik toksik ajanların ayrışması bakımından bu ısı farkı önemli bir faktördür. Esas akımda pH 6,2'den düşük iken yan akımda pH : 6,7-7,5 arasında değişiklik gösterir. Tütünün esas akım ürünleri çok yoğun aerosoller içerir. Filtresiz bir sigaranın total esas akım ağırlığının %3-8'i partiküllü maddelerden oluşmaktadır. Kalan muhteva gaz fazı

bileşenleri olup bunun % 50-70'ini azot, %10-15'ini O_2 , %10-15'ni CO_2 ve %3-6'sını CO oluşturur (Kayaoğlu, 1999).

2.9.4.1. Katran fazı (Partiküler faz)

Katran fazı, sigara dumanı $0.1 \mu m$ 'den daha büyük hacimli partiküllerin %99.9'unu tutan şekil 2.12'da görülen standart glassfiber Cambridge filtresinden geçirildiğinde tutulan materyal olarak tanımlanmıştır. Bu faz çok kompleks olup gramında 10^{18} 'den fazla radikal olduğu gösterilmiştir. Katran fazı indirgenme sistemine sahip olup katran radikalleri uzun ömürlüdür (Pryor and Stone, 1993).

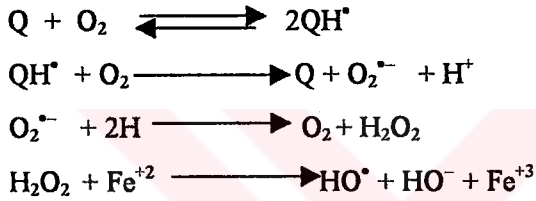


Şekil 2.12. Cambridge filtresiyle sigara dumanının fazlara ayrılması ve fazların içerdiği radikaller.

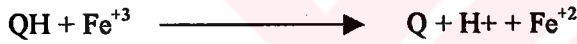
Sigaranın partiküler fazından su buharı ve nikotin ayrıldıktan sonra kalan kısım katrandır. Sigara dumanı major kanserojendir. Katran miktarı 0,5 ila 30 mg arasında

değişmektedir. 86'lı yıllarda Borish ve 1992'de Pryor çalışmaları ile sigara katranı ekstre solusyonlarının (ACT), oksijenin tükettiği ve biyolojik hasara yol açabilen reaktif oksijen türlerini tükettiğini bulmuşlardır. Filtresiz sigarada katran miktarı 20mg üzerinde iken, filtreli sigarada 12 mg'dır. Sigara içenler sigara başına 20 mg'a kadar katranı akciğerlerinde depolarlar. 1gr katran ise 1 gün içinde depolanır (Pryor and Stone, 1993).

Sigara katranı çok yüksek konsantrasyonlarda stabil ve semikinon radikali gibi genelde organik radikalleri içerir. Bu radikaller oksijeni süperoksida indirgeyerek ileri reaksiyonlarla hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluştururlar. Hidrojen peroksit yalnız başına oksidan değildir. Ancak sigara katranı hidrojen peroksidi hidroksil radikaline dönüştüren metaller ve şelatlayıcı ajanlar gibi indirgeyici ekivalanlar içerir (Rahman and Macnee, 1996).



Katran radikalleri ferrik iyonunu, ferröz iyonu indirger.



Feritinden demir salınımı da özellikle lipid peroksidasyonun başlaması olmak üzere oksidatif hasarı başlatır (Cheeseman, 1993)

Nikotin, sigara dumanında tanecik halinde bulunan maddelerin en önemlilerindedir. Tütündeki majör alışkanlık yapıcı maddelerdir. Nikotin %14,9 oranında filtreli bir sigaraya C¹⁴ ile işaretlenmiş nikotin tuz solusyonu formunda ilave edildiğinde görülür. Nikotinin parçalanma ürünleri CO₂, CO, 3 vinilpiridin, 3 metilpiridin, piridin myozimin ve 2,3 dipiridildir (Kayaoğlu, 1999).

Bir dakikada 2 saniye süren bir dumanı içe çekme boyunca 35 ml hacimde duman inhale edilmektedir. Sigara başına düşen ortalama nikotin miktarı 0,05- 2 mg arasında değişmektedir. Sigaradaki bileşenler, sigara içen farklı kişilerde çok farklı düzeyler gösterebilmektedir. Nikotin absorpsiyonu, inhale edilen duman miktarına, duman inhalasyonunun derinliği ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Nikotin kalp ve damarların çalışmasını bozup, vaskuler endotel hücrelerinin akut harabiyetinden sorumlu tutulmuştur (Mercangöz,1989).

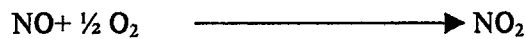
pH 8 civarında nikotinin yarısı iyonize, diğer yarısı da iyonize olmayan durumda bulunur. İyonize nikotin hücre membranlarından geçemez; iyonize olmayan nikotin ise

kolaylıkla geçebilir. Asit ortamlarda da nikotin iyonize durumda olduğundan emilimi bozulmuştur (Kayaoğlu, 1999).

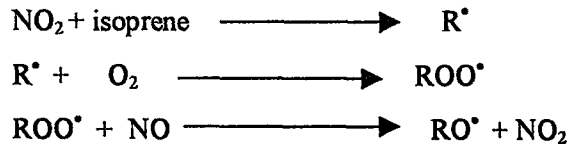
İnhale edilen nikotinin beyne ulaşma süresi ağızdan emilen nikotinin beyne ulaşma süresinin yarısından daha kısadır. Bu özellik inhale edilen nikotinin bağımlılık oluşturucu etkisini pekiştirmektedir. En belirgin etkisi sinir sistemi üzerinedir. Nitekim mide asidi nedeniyle mideden emilmeyip, barsaklardan emilebilir. Ancak bu yolla emilen nikotin karaciğerde hemen metabolize edilir. Damar, ağız ve akciğerler yoluyla vücuda giren nikotinin %2-35'ı değişmeden idrarla atılır, %85' i karaciğerde metabolize edilir. Başlıca metabolizma ürünleri nikotin oksid ve kotinindir. Kotinin oksidasyonu ile da kotinin oksid, norkotin ve kotinin methonyum iyonları ortaya çıkar. Nikotin damardan verildikten sonra hızla vücut dokularından dağılır. Yarılanma süresi iki saattir. Nikotin düzeyi sabah uyanınca ortalama 5 mg /Hg iken ilerleyen saatlerde bu düzeyde bir plato meydana gelir. Her sigara içimi ile bir iniş çıkış dalgası oluşur. Ateroskleroziste nikotin ; kalp atım hızını, kan basıncını , trombosit kümelenmesini artırarak ve fibrinolitik aktiviteyi azaltarak dolaylı olarak da rol oynamaktadır (Benowitz, 1989; Kayaoğlu, 1999).

2.9.4.2. Gaz fazı

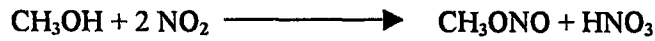
Gaz fazı ise Cambridge filtresinin içinden geçebilen materyaldir. Sigara dumanının gaz fazında kısa ömürlü, konsantrasyonu yüksek seviyelere ulaşan (nefes başına 10^{15}) radikaller bulunmuştur. Gaz fazı radikalleri; reaktif oksijen türleri (ROS), azot dioksit, epoksit, peroksit, nitrik oksit, peroksinitrit vd olmak üzere hem organik hem de inorganik olabilirler. Gaz fazı radikalleri, reaktif karbon ve oksijen merkezli radikallerdir. Ömürleri 1 sn'den kısadır. Sigara dumanının gaz fazı radikalleri devamlı yapıp yok edildikleri kararlı bir düzeyde olduklarından radikal konsantrasyonu 10 dk gibi bir sürede yüksek değerlere ulaşır. Sigara dumanındaki bu durumda ilk basamak daha reaktif azot dioksit (NO_2) oluşumuyla NO 'nun yavaş oksidasyonunun gerçekleşmesidir. NO_2 direkt olarak veya izoprenlerle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna sebep olabilir. Duman radikalleri zamanla orantılı olarak artarlar (Galley, et al., 1996; Rahman and Macnee, 1996).



NO düzeyi 500- 1000 ppm, azot dioksit ise 500 ppm'dir. Ansatüre azot dioksit karbon merkezli radikalleri dioksijen ile peroksil radikallerini oluşturmak için hızlıca tepkimeye girerler. NO ile reaksiyona giren peroksil radikalleri alkoksil radikallerine dönüşür, bu da fazla azot dioksit oluşumuna yol açar (Pryor and Stone, 1993).



Sigaranın gaz fazında yüksek oranda bulunan methanol de azot dioksitle, metil nitrit oluşturmak üzere reaksiyona girer (Pryor and Stone, 1993).



Sadece dumanın gaz fazı NO üretebilir. Sigara dumanın kardiovasküler sistemde en etkili bileşenleri nikotin ve karbonmonooksittir. Bunlar myokardyal O₂ ihtiyacını ve teminini olumsuz yönde etkiler. Sigara dumanında %2-6 arasında bulunan karbonmonoksitin, devamlı sigara içenlerin kanında içmeyenlere göre 2-15 kat fazla olduğundan myokardyum dahil olmak üzere bütün ürat dokularına O₂ teminini azaltır. CO'nin kolayca Hemoglobine bağlanması sonucunda kandaki karboksihemoglobinin artması ile kanın oksijen taşıma kapasitesinin azaldığı (% 10-15 oranında) ve CO miktarındaki fazlalığın yine damarlarda daralmaya, yorgunluk, göğüste ağrı, baş ağrısı, efor yeteneğinde düşmeye sebep olduğu bilinmektedir (Mercangöz, 1988).

Kanda yükselen karbon monooksit, harap endotelde yapışan trombositlerin salgıladığı gelişme faktörü salınımını artırır. Böylece düz kas adeleleri proliferasyona uğrar. Sigara güçlü bir vasodilator ve trombosit agregasyonu inhibitörü olan prostasiklin (PGI₂) sentezini inhibe eder. Dumanın etkisiyle trombositlerin adezyonu kısmen de agregasyonu artar, yaşam süreleri kısalmır. Fibrinojen seviyesi yükselir. Böylece trombus oluşumu kolaylaşır. Plazma LDL ve serbest yağ asitleri miktarı ise artar (Kurt ve Aslan , 1998).

Sigara içmenin asıl etkisi kroner ya da serebal damarlardan çok periferik damar yatağı üzerindedir. Aterosklerotik periferik damar hastalığı olanların %90'ı sigara tiryakileridir. Kroner kalp hastalığı ölümlerin %20-25'ininden sorumludur. Kroner Kalp Hastalığından olan ölüm riski içenlerde içmeyenlerden %60-70 daha fazladır (Kurt ve Aslan , 1998).

2.9.5. Sigara dumanının oksidatif hasar mekanizması

2.9.5.1. Sigaranın gastrointestinal sistemdeki etkileri

En belirgin yan etkisi peptik ülserdir. Mide ve duodenal ülserlerin iyileşmesini geciktirir. Sigaradaki nikotin mide mukozasına zarar vererek bu etkisini yapar. Gastrik agressif faktörlerin etkisini arttırırken gastrik savunucu faktörlerin zayıflatmaktadır. Nikotin gastrik ait salgısını uyarabilir, inhibe edebilir veya etkilenmez. Pepsin sekresyonunu uyarabilir veya etkilemez. Vazopressin sekresyonunu, safra tuzlarının duodenogastrik reflüsünü, Heliobakter pilori enfeksiyon riskini, gastrik mukozadan endotelin -1 oluşumunu artırır. Gastrik hasara cevap olarak serbest radikal oluşumunu ve PMNL hücrelerinden peptik ülser oluşumuna katkıda bulunan platet aktive edici faktör (PAF) salınımını arttırır (Alican, vd., 1993; Yelkenci, 1996).

Nikotin, histamin -2 reseptör antagonistlerin terapötik etkilerini, prostaglandin (PG) sentezini, gastrik mukozal kan akışını, mukus sekresyonunu ve ekzokrin bezler tarafından salınıp tükürüğü oradan mideye geçen ve spesifik reseptörlerle etkileşerek gastrik asit sekresyonunu azaltan epidermal büyüme faktörü (EGF)'ün sekresyonunu azaltır (Kaya, 1995).

Doğrudan ve dolaylı olarak intestinal savunmayla bağlantısı olan kolonik mukus, intestinal geçirgenlik, rektal kan akımı, immunoglobulin sekresyonu, serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma sistemleri de sigaradan etkilenirler (Cope, 1992).

2.9.5.2. Akciğerin oksidatif hasarı

Sigaranın gaz fazı radikalleri, akciğer epitelial yüzey akışkanlığını azaltıp yoğun bir şekilde redoks reaksiyonlarının oluşmasına yol açabilirler. Ayrıca sigaranın partiküler maddesi bronş ağacının derinliklerinde birikerek ekstrapulmoner sıvılara ve hücrelere diffüze olabilir ve süperoksid-hidrojen peroksid-hidroksil radikal zinciri reaksiyonlarına yol açabilir (McCusker and Hoidal, 1990).

Sigara içenlerin akciğerlerinde, dumandaki irritanlara yanıt olarak oluşan artan sayıda alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lokositler bulunur. Bu hücreler, akciğerin yapı elemanlarını bozan elastazı salgırlar. Elastik doku kaybı ile sonuçlanan bu işlem, normalde kandaki antiproteazlarla sınırlıdır. Ancak, sigara dumanı bu koruyucu proteinlerin fonksiyonunu bozan bazı oksitleyicileri içerirler. Sonuçta, alveoler duvarın yırtılması ile anfiyem gelişir (Taylor, et al., 1986).

Sigara içenlerin akciğer dolaşımında PMN'ler 10 kat, akciğer yüzeyinde alveoler makrofajlar 2-4 kat artış gösterirler. Sigara içenlerin nötrofillerinde şekil bozuklukları meydana gelir ve bunlar küçük damarlarda birikirler. Akciğer küçük damarlarındaki inflamatuvar

hücrelerin salgıladığı oksidanlar ve proteazlar akciğer'in oksidatif yükünü arttırlar. İrritanlara immun cevap olarak makrofajların NO salgıladığı, NO'inde plevra mezotelyal hücrelerinde kollajen sentezini engellediği gösterilmiştir. Fagosit kaynaklı reaktif oksijen türlerinin, bronşial karsinom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Totti, et al., 1983).

Sigara dumanı, yüksek konsantrasyonlarda akciğerde küçük odaklar halinde mikrohemorajilere yol açabilen oksidan radikaller içerir. Mikrohemorajiler nedeni ile sigara içenlerin alveoller makrofajlarında demir birikimi olur. Bu makrofajlar, demirin lokal konsantrasyonunda artışa sebep olurlar. Katranın oluşturduğu hidrojen peroksitle lokal olarak yüksek konsantrasyondaki demir, hidroksil radikalleri oluşumuna öncülük ederler ve böylece akciğer dokusunda artan oksidatif yük daha fazla doku yıkımına yol açar ve daha fazla kanama olur. Bu değişiklikler sonuçta akciğerde görünür olarak pigmente, demirden zengin alanların oluşmasına yol açar (Pryor and Stone, 1993).

Artan oksidan stres karşısında pulmoner antioksidan seviyesinde artış gözlenir. Bronko alveoller lavaj sıvısı (BAL) içindeki başlıca antioksidanlar müsin, redükte glutatyon, ürik asit, protein (çoğunlukla albumin) ve askorbik asittir. Müsin glikoprotein yapısında olup sistein kalıntılarından (sülfidriller) zengindir ve BAL içinde önemli bir antioksidandır. Müsin metal bağlayıcı özelliğe sahiptir ve etkili bir şekilde hidroksil radikallerinin toplayıcısıdır (Rahman and Macnee, 1996).

Kronik sigara içicilerde koruyucu olarak alveoller lavaj sıvısında glutatyon artmıştır. Redükte glutatyon aktive olmuş nütrofillerden üretilen toksik oksijen ürünlerinin ve hidrojen peroksidin hücre yıkıcı etkisine ve hiperoksiye bağlı oksijen radikallerinin öldürücü etkisine karşı akciğeri oksidan hasardan korur (NacNee, et al., 1991).

Sigara dumanı içindeki hidrosiyamik asit, furfural, fenol bileşikleri, insektisidler, aetaldehit maddeler, solunum yolları epitelinin silier fonksiyonlarını bozarak karsinojen maddelerin balgam ile uzaklaştırılmasını zorlaştırır. Duman içindeki partiküller de diğer karsinojenleri absorbe ederler ve onların alt solunum yollarına taşınmasına neden olurlar (Erkan, 1995).

2.9.5.3. Sigaranın katran kökenli radikalleri ile DNA'da oluşan hasar

Sigara içenlerde çeşitli kanserlerin görülme oranı artmaktadır. Ayrıca akciğer, boyun, üriner sistem, pankreas ve meme kanserlerinden ölüm riskini artırır. Sigara ile ağız içi, larinks, özafagus, pankreas, mesane, akciğer, endometrium kanserleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Katran tarafından DNA'da oluşturan hasar DNA oksidasyonu ile olmaktadır. Serbest radikaller DNA'nın nükleik asitleri ile reaksiyona girerek DNA iplik kırılmalarına yol açarlar; DNA bazlarında değişiklik yaparlar. Baz değişiklikleri nedeniyle DNA onarıcı enzimler görevlerini yapamaz ve mutajenik DNA oluşur (Lesko, 1985; Cochrane, 1991).

Q/QH₂ fonksiyonelliğine sahip suda çözünebilen katran komponentleri DNA ve RNA bölümlerine taşınarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks DNA ve katrandaki kinon-hidrokinon radikallerini beraber tutabilen bir bağlantı metali içerir ve bu metal demir olabilir. Katrandaki Q/QH, dioksijeni süperoksida indirgeyebilmekte, süperoksid de hidrojen peroksida dönüşmektedir. Bağlantı metali de hidrojen peroksidi hidroksil radikalleri oluşturacak şekilde ayrıştırır. Bu olay DNA'nın yakın bölgelerinde gerçekleşir ve oksidatif DNA hasarı oluşur (Köklüoğlu, 1998).

Yapılan çalışmalarda sıvı sigara katran ekstraktı (ACT) solüsyonunun DNA kırıklarına neden olduğu, özellikle glutatyon ve katalazın kırılmaları güçlü bir şekilde önlediği, SOD'nin tek başına kırılmalara karşı etkili olmadığı halde katalazla birlikte uygulandığında kırılmaların çok daha az olduğu gösterilmiştir (McCord, 1993; Jaruga, et al., 1994).

ACT'nin DNA kırıklarına ve mutasyonlara sebep olması akciğer kanserini indükleyen faktörler arasında sigara dumanının da bulunduğunu göstermektedir (Morrow, et al., 1995).

2.9.5.4. Sigaranın immün sisteme etkileri

Sigara dumanına karşı oluşan yanıtın büyük bir kısmı direkt irritasyon reaksiyonudur. İmmün sistemdeki etkileri; lökosit sayısında artma, T lenfositlerin işlevlerinde hafif baskılanma, natürel killer hücre aktivitesinde önemli azalma enfeksiyonlara duyarlılıkta artmaya neden olmaktadır. Bu etkilerin çoğu reversibledir. Akciğer makrofajlarının yapısı morfolojik özellikleri ve işlevlerinde değişiklikler saptanır. Özellikle akciğer enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Nikotin tarafından katekolaminlerin salınmasının uyarılması veya akciğerlerde iritan etki sonucu oluşan inflamasyon, lökosit sayısının artmasına neden olur. Ayrıca sigara içenlerde lizozomal enzim düzeyleri ile lökosit migrasyonunda azalma saptanır (Durupınar, 1995).

Sigara dumanı antijenleri ile uyarılan alveoler hücrelerde IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin yapımında artma gözlenir. IL-6, poliklonal B hücre yanıtını aktive ederek

otoantikör sentezini ve dolayısı ile immün yanıtı bağılı doku zedelenmesini başlatabilir (Durupınar, 1995).

Sigaranın Ig'ler üzerindeki baskılayıcı etkisine karşın, genellikle bir antijene karşın oluşan hümmoral immün yanıt bozulmaz. Ancak immün yanıtın süresi baskılanır ve kişiler enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelirler. Nitekim sigara içenlerde özellikle üriner sistem ve akciğer enfeksiyonlarının daha sık oluştuğı gösterilmiştir. Sigara içenlerde genelde Ig G, Ig A, Ig M düzeylerinde azalma, Ig E de artma görülür (Durupınar, 1995).

2.9.5.5. A₁PI' nün inaktivasyonu

Çevresel sigara dumanı ana sigara dumanı gibi a₁PI'nü inaktive eder. Çevresel sigara dumanı hızlı ve yavaş inaktivasyon etkilerini birlikte gösterir ve ana sigara dumanında olduğu gibi a₁PI 'nü oksidize eder. Aminler ve amino asitler (metionin, metionin sülfoksit ve metionin sülfon) a₁PI'nü gaz fazı dumanı tarafından hızlı inaktivasyona karşın korurlar (Pryor and Stone, 1993).



2.9.5.6. Sigaranın yaralar üzerine etkisi

Travma, hastalıklar ve cerrahi girişimlerden kaynaklanan yaraların, duodenal ülserlerin, oral yaraların ve deri greftlerinin iyileşmelerini geciktirmektedir. Nikotin eritrosit, fibroblast ve makrofaj hücrelerinin proliferasyonunu engeller, böylelikle bu hücrelerin yara sahasına göç ederek skar üretimine katılmaları gerçekleşmez. Platelet yapışkalığını artırır, bu da pıhtı oluşumuna ve mikrodolaşımın bozulmasına yol açar. Mikrovasküler tıkanmalar dokularda iskemiye (kansızlığa) neden olur. Nikotin deride vazokonstrüksiyon yapar ve adrenal periferik katekolaminlerin salgılanmasına yol açarak, kalp hızı ve kan basıncı ile oksijenasyonu artırır. Katekolaminlerde epitelizasyon hızını azaltarak yara iyileşmesini geciktiren hormonların sentezini uyarır (Balci, et al., 1994; McCord, 1985; Fagan, et al., 1999).

Dumadaki CO, kan karboksihemoglobin seviyelerini artmasına sebep olarak dokuların oksijenasyonunu azaltır ve dokulardaki oksijen düzeyinin azalması hücrel hipoksiye ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur (Gilman, et al., 1981).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal:

3.1.1. Kontrol grubu:

Bu grup hiçbir sağlık Şikayeti ve klinik bulgusu olmayan, hayatı boyunca sigara ve alkol kullanmamış, 19–45 yaşları arasında, sağlıklı 16 bayan ve 15 erkek olmak üzere toplam 31 kişiden oluşmuştur.

3.1.2. Çalışma grubu:

Günde 1 paket sigara kullanan ve alkol kullanmayan, kontrol grubu ile yaklaşık aynı yaş grubuna uygun sağlıklı 16 bayan ve 16 erkek olmak üzere toplam 32 kişiden oluşmuştur.

ÇalıŐmaya katılan bütün vakalardan kan numuneleri kübital vende, bir giriŐte staz oluŐturmadan vakutainer enjektör sistemi kullanılarak vakutainer EDTA ve vakutainer Lithium Heparin tüplere alınmıştır. Araştırmaya katılan bütün kişiler için Ek-1'de örneği verilmiŐ olan araştırma anket formu dolduruldu. Tüpler, buz kalıpları içinde parametrelerin deneysel alıŐılmaların yapıldığı laboratuvara götürüldü. Bütün alıŐmalar aynı gün içinde yapıldı.

3.1.3. Kullanılan cihaz ve malzemeler:

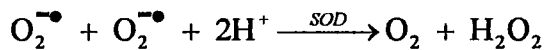
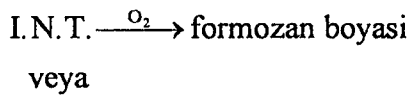
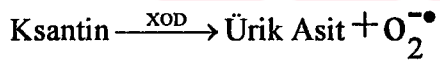
1. Santrifüj: Megafuge Hearaus, Chist, Almanya
2. Hemoglobin santrifüjü: Coulter Mixer (Coulter Electronics Limited), İngiltere
3. Hemoglobin cihazı: Coulter MicroDiff 18 (Coulter Electronics Limited), İngiltere
4. Bio Merieux (Mini Vidas), Part Number: 526001-1, Model Vidas (Bio Merieux Vitek) Inc., Fransa
5. Uv 1208-Vis Spektrofotometre Shimadzu, Serial-no: A115-31010010, (Shimadzu Corporation), Japonya
6. Derin dondurucu: Uğur soğutucu, Numarası: SLO4, Termometre: TERO6, Türk malı
7. Ayarlanabilir otomatik pipetler; Oxford, İrlanda
8. KarıŐtırıcı: Nüve NM110 (Nüve Sanayi), Türk malı
9. Muhtelif edablarda cam ve spektrofotometrik tüpler, Teknik Cam, Türk Malı
10. Sodyum klorür (NaCl): E. Merk, Dorstadt, Almanya

11. Enjektör: Vakutainer Sistem Prekision Glide Bekton Dikkinson Vakutainer Sistemleri Avrupa, Fransa
12. Ransod Örnek Diluent, Crumlin, İngiltere
13. Kan alımında kullanılan cam tüpler:
 - Vakutainer Steril Interior Lithium Heparin, Amerika
 - Vakutainer Steril Interior K₃ EDTA, İngiltere
 - Bekton Dikkinson Vakutainer Sistemleri Avrupa, Fransa

3.2. Metod

3.2.1. Süperoksid Dismutaz Tayini:

Prensibi: SOD tayini Randox firmasının Ransod marka ticari kit kullanılarak yapıldı. Süperoksid dismutazın (SOD) rolü, hidrojen peroksid ve moleküler oksijene oksidatif enerji işlemleri boyunca üretilen toksik süperoksid radikalinin ($O_2^{\cdot -}$) dismutasyonunu hızlandırır. Bu metod formozan boyası ile şekil alan 2-(4-iodophenil)-3(4-nitrophenol)-5-feniltetrazolium klorid (I.N.T) ile reaksiyon veren süperoksid radikallerinin oluşumunda ksantin ve ksantin oksidazın kullanılmasına olanak vermektedir. Süperoksid dismutaz aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesine bağlı olarak ölçülür (Wooliams et all, 1983; Suttle and McMurry, 1983).



- Solusyonların Hazırlanması
 1. Karışık substrat: Karışık Substrat'ın bir vialinin içeriği, 20 ml Buffer ile çözüldü..
 2. Tampon(Buffer): Kit içinde pH:10.2'ye hazırlanmış olarak bulundu..
 3. Ksantin oksidaz: Ksantin Oksidaz'ın bir vialinin içeriği 10ml distile su ile çözüldü.
- Deneyin Yapılışı:
 1. Lithium Heparin'li tüplerden alınan 0,5 ml kandan 10 dakika 3000rpm'de santrifüj edilip plazma kısmı aspirasyonla ortamdan uzaklaştırıldı..

2. Eritrositler 4 defa 3ml %0,9'luk NaCl çözeltisi ile 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilerek yıkanma işlemi yapıldı. Her yıkanma sonunda eritrositlerin üstünde kalan kısım aspire edildi.
3. Yıkanmış eritrositlerin üzerine 2ml soğuk distile su konup vortekslendi. Sonra +4 °C'de 15 dakika bekletilip hemolizat hazırlandı.
4. 240 µl Ransod Örnek diluent ile hemolizatın 10µl'si tüplere konup vortekslendi. Böylece % inhibisyonun %30 ila %60 arasına inmesini sağlayan dilue hemolizat örneği hazırlandı..
5. 25 µl dilue hemolizat örneği ile 850 µl Karışık Substrat tüplere konup vortekslendi. Dilue hemolizat örneği ve Karışık Substrat ile hazırlanan tüplerin içeriği spektrofotometrenin tüplerine aktarıldı.
6. Spektrofometre tüpüne 125 µl Ksantin Oksidaz koyulmasını takiben 505nm'de havaya karşı 30 saniye sonunda ilk absorbands(A₁) ve 3 dakika sonunda son absorbands(A₂) okuması yapıldı.

- Standartların Hazırlanması:

10 ml distile su ile standartın bir vialinin çözöldü. Hazırlanan bu standart S₆ olarak adlandırıldı. S₆'dan S₁'e kadar hazırlanan dilusyonların hazırlanma şekli aşağıdaki gibi düzenlenmiştir:

STANDARTLAR	STANDART SOLUSYONUN HACMİ	RANSOD ÖRNEK DİLÜENT'İN HACMİ
S ₆	Saf standart	—
S ₅	1ml S ₆	1 ml
S ₄	1mlS ₅	1ml
S ₃	1 ml S ₄	1ml
S ₂	1ml S ₂	2ml
S ₁	—	Saf diluent

Kalibrasyon grafiği çizmek için hazırlanan S₆-S₁'e kadar olan dilue standartların aşağıda belirtilen şekilde okuması yapıldı:

1. 25 µl dilue standart örneği ile 850 µl Karışık Substrat tüplere konup vortekslendi.
2. Standart örnek ve Karışık Substrat ile hazırlanan içerikler spektrofometrik tüplere koyulmasını takiben 125 µl Ksantin Oksidaz 505nm'de havaya karşı

spektrofotometrede okuma yapıldı. 30 saniye sonunda ilk absorbans(A_1) ve 3 dakika sonunda final absorbans(A_2) okuması yapıldı.

Elde edilen absorbans sonuçları aşağıda belirtilen formüller kullanılarak % inhibisyon değerleri hesaplandı:

$$\frac{A_2 - A_1}{3} = (\text{Standart veya örnek için}) \Delta A / dk$$

$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \frac{\Delta A_{\text{std}/dk}}{\Delta A_{S_1}/dk} \times 100$$

Standart konsantrasyonun logaritmasına karşı % inhibisyon değerleri kullanılarak standart eğri elde edildi . Örneklerin % inhibisyon ile elde edilen SOD değerleri çizilen grafikten bulundu. Bulunan değerler dilusyon katsayısı olan 100 ile çarpıldı. Enzim aktivite sonuçları U/gHb olarak verildi .

$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \frac{\Delta A_{\text{örnek}/dk}}{\Delta A_{S_1}/dk} \times 100$$

3.2.2. Hemogloblin tayini:

Prencip: Ferrisiyanid tarafından hemoglobindeki Fe^{+2} 'nin methemoglobindeki Fe^{+3} 'e yükseltgenmesi ve potasyum siyanür ilavesi ile methemoglobinin stabil siyanmethemoglobine dönüştürülmesi esasına dayanır. Oluşan siyanmethemoglobinin absorbansının ölçülmesi ile hemogloblin tayin edilir (Tanyer, 1985).

• Kullanılan çözeltiler:

1. Coulter Mikro-Pak (PN 8547007) : Reagent I diluentinden 10 L ve Reagent II litik reagentden 300mL'den hazırlanmış Coulter'in ticari kit ürünüdür.
2. Reagent II litik reagent: Quatemnnany Ammonyum tuz 40 g/L ve Potasyum Siyanid 750mg/L'den hazırlanmıştır.

• Deneyin Yapılışı:

1. EDTA içeren vakutainer cam tüplere alınan kanlar 15 dakika Coulter Mixed cihazında karıştırıldı.
2. Karıştırma işlemini takiben Coulter Microdiff 18 cihazının probu dikkatlice silinip prob tübün içine daldırılıp aspire yapıldı.

3. Aspirasyon tamamlandıktan sonra tüp çekilip prob silindi ve otomatik analiz için cinsiyet ve hasta numarası ile ilgili bilgiler girildi.
4. Analiz işlemi otomatik olarak yapıldı ve hemoglobin sonuçları elde edildi

3.2.3. Glutasyon redüktaz tayini:

Prensibi: G-Red tayini Randox firmasından temin edilen ticari kit kullanılarak yapıldı. Glutasyon redüktaz, NADP⁺'yi okside eden NADPH'ın ortamda bulunması ile glutasyon (GSSG)'un azalmasını katalize etmektedir (Goldberg and Spooner, 1983; Mrlissinos et all, 1981).



(GSH=Redükte Glutasyon)

- Solusyonların Hazırlanması:

1. Tampon: Kit içinde pH:7.3'ye hazırlanmış olarak bulunur.
2. Substrat: Substratın bir vialini, 5ml tampon ile çözüldü.
3. NADPH: NADPH'ın bir viali, 3ml distile su ile çözüldü.

- Deneyin Yapılışı:

1. Lithium Heparin'li tüpe alınan kanlar 3000 devir/dakika'da 10 dakika santrifüj edilip plazma temiz bir tüpe aktarıldı.
2. Spektrofotometrik tüpe 600 µl substrat ve 24 µl plazma konup karıştırıldı. Karıştırma işleminin bitiminde 150 µl NADPH ilave edilip spektrofotometrede 340nm'de havaya karşı ilk okuma 1. dakikada yapıldı. Sonra okuma işlemi birer dakika ara ile 4 kez daha gerçekleştirildi.

Aşağıdaki formülle elde edilen ΔA/dk sonuçları, kitle verilen 4983 faktör sayısı ile çarpılıp U/l cinsinden enzim aktivitesi hesaplandı (Akkuş, 1997).

$$\Delta A / dk = \frac{(A_2 - A_1) + (A_3 - A_2) + (A_4 - A_3) + (A_5 - A_4)}{4} * 4983$$

3.2.4. Ferritin tayini:

Prensibi: Ferritin tayini, Vidas marka kit kullanılarak tayin edilmiştir. In vitro olarak çalışılan kit, İnsan Ferritinin, enzim immunoassay (EIA) ve final flouorescent detection (ELFA) yöntemlerinin birleştirilmesi ile nicel olarak miktarının ölçülmesidir. Bu teknikte Radyoimmunoassay'da olduğu gibi antijenle antikor arasındaki reaksiyona dayanmaktadır. İşaretli antijenle işaretli antijen, antikorla reaksiyona girmek için yarışmaktadırlar. İşaretsiz antijen tayin edilmek istenen maddedir. İşaretli antijenin hazırlanmasında enzim kullanılmaktadır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra seperasyon (ayırma) işlemi yapılmaktadır. İşlem bitiminden sonra ortama bir substrat ilave edilerek spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçülmektedir. Enzim aktivitesi ile tayin edilmek istenen madde arasındaki ilişkiden analit konsantrasyonu tayin edilmektedir (Akkuş, 1995).

•Deneyin yapılışı:

1. Laboratuvara getirilen EDTA içeren tüplerde bulunan kanlar, 10 dakika 3000rpm'de santrifüj edilip plazması ayrıldı.
2. Aşağıda içeriği belirtilen monoklonal anti-Ferritin immunoglobulin (fare) ile duyarlı hale getirilmiş FER ayraç stripinin ilk çukuruna, ayrılan plazmadan 100µl'si konuldu.

BOŞLUKLAR	AYRAÇLAR
1	Örnek
2-3-4	Boş çukurlar
5	Alkalın fosfataz ile işaretlenmiş monoklonal Ferritin immunoglobulin(fare) + % 0,1 sodyum azide (600 µl)
6-7	Yıkama Tamponu:sodyum fosfat (0,05 mol/l) pH 7,4 + %0,1 sodyum azide (600 µl)
8	Yıkama Tamponu:DEA (0,1 mol/l) pH 9,8 +%0,1 sodyum azide (600 µl)
9	Boş Çukur
10	Substrat dolu küvet:4 methil-umbelliferil-fosfat (0,6mmol/l) + %0,1 sodyum azide (300µl)

3. Tris buffer (0,1 mol/l) pH 7,4 + insan Ferritin + protein + kimyasal dengeliyicilerden oluşan FER kontrolünden de 100 µl alınıp FER ayraç stripinin ilk çukuruna koyuldu.
4. Hazırlanan FER ayraç stripi ve kittede hazır bulunan pipet aygıtı, mini Vidas'a yerleştirildi. Önce kontrol olmak kaydıyla sırası ile kan örneklerinin okuması yapıldı ve yaklaşık 30 dakika sonra sonuçlar elde edildi.

3.2.5. İstatistiksel analizler

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde aşağıdaki formüllerden yararlanıldı (Düzgüneş et al . , 1983; Şekeroğlu, 1993).

Aritmetik ortalama: \bar{x}

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$$

Standard sapma : Ss (SD)

$$Ss = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N-1}}$$

Standart hata : Sh

$$Sh = \frac{Ss}{\sqrt{N}}$$

Farkın standart hatası : Ssd

$$Ssd = \sqrt{(Sh_1)^2 + (Sh_2)^2}$$

"t" değeri :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{Ssd}$$

Σ	: Toplama işareti
N	: Analiz sayısı (Vaka sayısı)
$x =$: Ortalamaya girecek sonuçların herbiri
Σx	: Ortalamaya girecek sonuçların toplamı
Σx^2	: Sonuçların karelerinin toplamı
$(\Sigma x)^2$: Sonuçların toplamlarının karesi
$\overline{x_1}$: Araştırmaya alınan birinci grubun ortalaması
$\overline{x_2}$: Araştırmaya alınan ikinci grubun ortalaması
Sh_1	: Birinci grubun standart hatası
Sh_2	: İkinci grubun standart hatası
$(N + N) - 2$: Serbestlik decesi
" t "	: Kritik oran
P	: Probabilite (Önemlilik derecesi) diye adlandırılır. "t" değerleri hesaplandıktan sonar önemlilik derecesi (P), t cetvelinden bulundu.

Korelasyon katsayısının hesaplanması

$$r(x,y) = \frac{\Sigma \Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{N}}{\left[\left(\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N} \right) \left(\Sigma y^2 - \frac{(\Sigma y)^2}{N} \right) \right]^{1/2}}$$

Bu katsayının önemlilik derecesi için de şu formüller kullanıldı :

$$Sr = \pm \sqrt{\frac{1-r^2}{N-2}}, \quad t = \frac{r}{Sr} \quad \text{veya} \quad t = \frac{r}{\sqrt{\frac{(1-r^2)}{(N-2)}}}$$

r	: Korelasyon sayısı
Sr	: Korelasyon sayısının standart hatası
t	: kritik oran (korelasyon katsayısı için) :

$$b = \frac{\sum \sum xy - \frac{\sum x \sum y}{N}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}$$

$a = \bar{y} - b\bar{x} \Rightarrow y = a + bx$ (regresyon doğrusunu veren denklem)

b : regresyon katsayısı



4. SONUÇLAR

Ortalama 10 sene sigara kullanan erkek (*sigara kullanma süresi* = 14,13 ± 7,00) ve kadın (*sigara kullanma süresi* = 10,46 ± 6,57) arasında günde en az 1 paket sigara içen kişiler bu araştırmada çalışma grubunu oluşturmuştur. Yaşları 19-45 arasında değişen sigara kullanan 16 erkek ($\bar{x} = 30,13 \pm 5,92$) ve 16 bayan ($\bar{x} = 30,5 \pm 8,67$) ile hiç sigara kullanmamış 15 erkek ($\bar{x} = 30,87 \pm 9,93$) ve 17 bayan ($\bar{x} = 26,18 \pm 1,30$) kişiden oluşan 32 deneğe ait sonuçlar araştırmamızda istatistiki olarak değerlendirildi. Bayan ve erkek olarak oluşturulan kontrol ve çalışma gruplarında süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (G-Red), ferritin ve hemoglobin parametrelerinin tayıneri yapıldı. Bütün parametrelerin karşılaştırılması istatistiki olarak t testi ile yorumlandı. Yapılan çalışmalarda analiz edilen biyokimyasal parametreler, sigara içen erkekler (ESİ), sigara içmeyen erkekler (ESN), sigara içen kadınlar (KSİ), sigara içmeyen kadınlar (KSN) olarak 4 grup altında mukayese edildi. Analizlerin istatistiki sonuçları 4.1, 4.2, ve 4.3 çizelgelerinde toplu halde verilmiştir. Çalışmamıza ait toplu sonuçlar Ek 2'de görülmektedir.

Çizelge 4.1. Sigara içmeyen erkekler ve sigara içen erkeklere ait bulguların t testi sonuçları, p önemlilik dereceleri.

PARAMETRELER	BİRİM	KONTROL GRUBU (n=16)		ÇALIŞMA GRUBU (n=15)		t	p
		$\bar{x} \pm SD$	Sh	$\bar{x} \pm SD$	Sh		
SOD	U/gHb	973,88 ± 243,43	60,86	991,00 ± 300,79	77,66	0,174	p>0,5
Hemoglobin	g/dL	14,86 ± 1,06	0,26	14,93 ± 1,07	0,28	0,201	p>0,5
G-Red	U/L	56,60 ± 14,33	3,58	55,47 ± 23,00	5,94	0,164	p>0,5
Ferritin	ug/L	108,91 ± 95,63	23,91	81,43 ± 54,09	13,96	0,992	p>0,4

Çizelge 4.2. Sigara içmeyen kadınlar ve sigara içen kadınlara ait bulguların t testi sonuçları, p önemlilik dereceleri.

PARAMETRELER	BİRİM	KONTROL GRUBU (n=16)		ÇALIŞMA GRUBU (n=16)		t	p
		x ± SD	Sh	x ± SD	Sh		
SOD	U/gHb	1338,63 ± 269,77	67,44	1264,63 ± 277,76	69,44	0,764	p>0,4
Hemoglobin	g/dL	11,83 ± 1,30	0,33	12,99 ± 1,37	0,34	2,460	p<0,025
G-Red	U/L	56,37 ± 20,63	5,16	56,37 ± 23,14	5,78	0,000	
Ferritin	ug/L	30,24 ± 28,27	7,07	25,29 ± 18,84	4,71	0,583	p>0,5

Çizelge 4.3. Sigara içmeyen kadınlar ve erkekler + sigara içen kadınlar ve erkeklere ait bulguların t testi sonuçları, p önemlilik dereceleri.

PARAMETRELER	BİRİM	KONTROL GRUBU (n=32)		ÇALIŞMA GRUBU (n=31)		t	p
		x ± SD	Sh	x ± SD	Sh		
SOD	U/gHb	1156,25 ± 313,40	56,29	1132,23 ± 316,42	56,83	0,300	p>0,5
Hemoglobin	g/dL	13,34 ± 1,93	0,35	13,93 ± 1,57	0,28	1,317	p>0,2
G-Red	U/L	56,49 ± 17,47	3,14	55,93 ± 22,69	4,08	0,107	p>0,5
Ferritin	ug/L	69,58 ± 80,06	14,38	52,46 ± 48,54	8,72	1,018	p>0,2

Çizelge 4.1'den görüldüğü gibi kontrol grubunda Glutasyon redüktaz $56,60 \pm 14,33$ U/L, Süperoksid dismutaz $973,88 \pm 243,43$ U/gHb, Ferritin $108,91 \pm 95,63$ ug/L, Hemoglobin $14,86 \pm 1,06$ g/dL olarak bulunurken çalışma grubunda G-Red $55,47 \pm 23,00$ U/L, SOD $991,00 \pm 300,79$, Ferritin $81,43 \pm 54,09$ ug/L, Hemoglobin $14,93 \pm 1,07$ g/dL bulunmuştur.

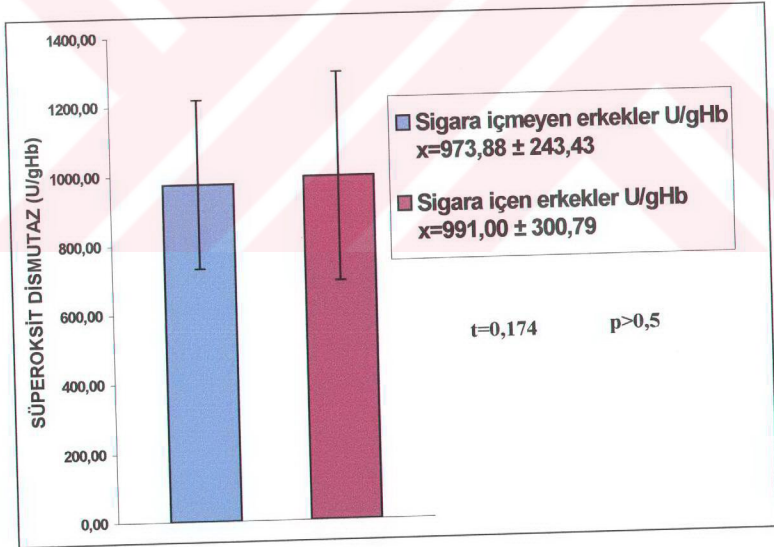
Çizelge 4.2 ise kontrol grubunda Glutasyon redüktaz $56,37 \pm 20,63$ U/L, Süperoksid dismutaz $1338,63 \pm 269,77$ U/gHb, Ferritin $30,24 \pm 28,27$ ug/L, Hemoglobin $11,83 \pm 1,30$ g/dL olarak bulunurken çalışma grubunda G-Red $56,37 \pm 23,14$ U/L, SOD, $1264,63 \pm 277,76$ U/gHb , Ferritin $25,29 \pm 18,84$ ug/L, Hemoglobin $12,99 \pm 1,37$ g/dL bulunmuştur.

Çizelge 4.1'den görüldüğü gibi sigara içen erkeklerde kontrol grubuna göre Glutasyon redüktaz (p>0,5) ve Ferritin (p>0,4) parametrelerinde bir düşüklük görülürken Süperoksid dismutaz (p>0,5) parametresinde bir yükselme gözlenmiş, Hemoglobin (p>0,5) parametresinde ise kontrol grubuna göre bir farklılık gözlemlenmemiştir.

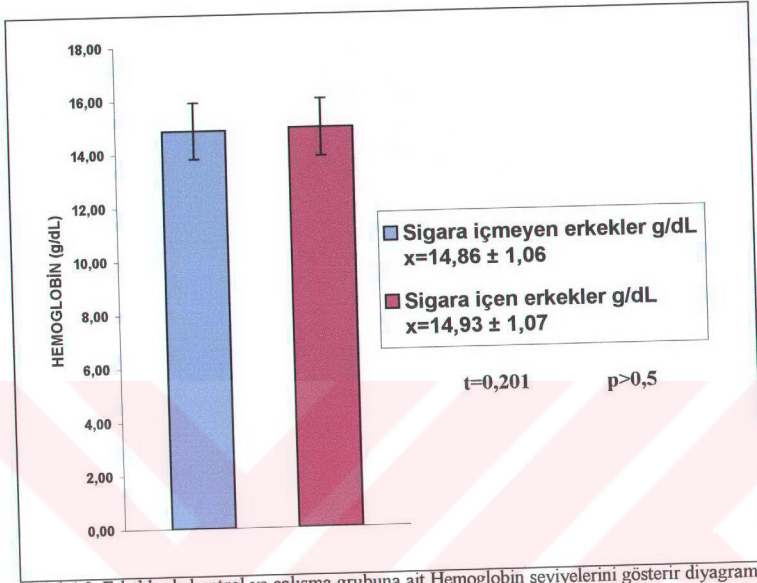
Çizelge 4.2'de kontrol grubunda çalışma grubuna nazaran Glutasyon redüktaz parametresinde istatiki açıdan bir farklılık gözlenemezken, Hemogloblin ($p < 0,025$) parametresi ise önemli oranda yüksek bulunmuştur. SOD ($p > 0,4$) ve Ferritin ($p > 0,5$) parametrelerinde istatiki açıdan önemlilik tespit edilemezken, kontrol grubuna göre bir düşüklük gözlemlenmiştir.

Cinsiyet ayırımı yapılmaksızın karşılaştırdığımız deneklerin sigara kullanımına göre elde edilen parametre sonuçları çizelge 4.3'de görülmektedir. Hemogloblin ($p > 0,2$) parametresi dışında SOD ($p > 0,5$), G-Red ($p > 0,5$), ve Ferritin ($p > 0,5$) parametrelerinde düşüklük gözlenmesine rağmen istatiki açıdan bir önemlilik gözlemlenmemiştir.

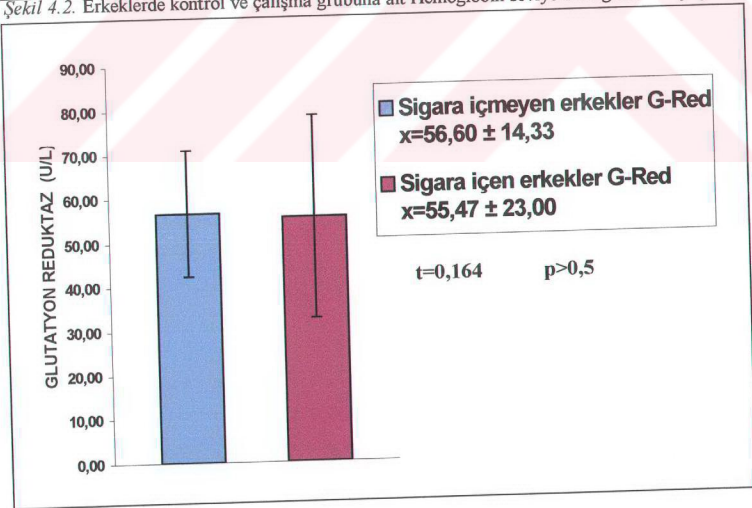
Her üç gruba ait SOD seviyelerini gösteren diagram şekil 4.1, 4.5, 4.9'da, Hemogloblin seviyeleri gösteren diagram şekil 4.2, 4.6, 4.10'da, G-Red seviyelerini gösteren diagram şekil 4.3, 4.7, 4.11'de, Ferritin seviyelerini gösteren diagram şekil 4.4, 4.8, 4.12'de görülmektedir.



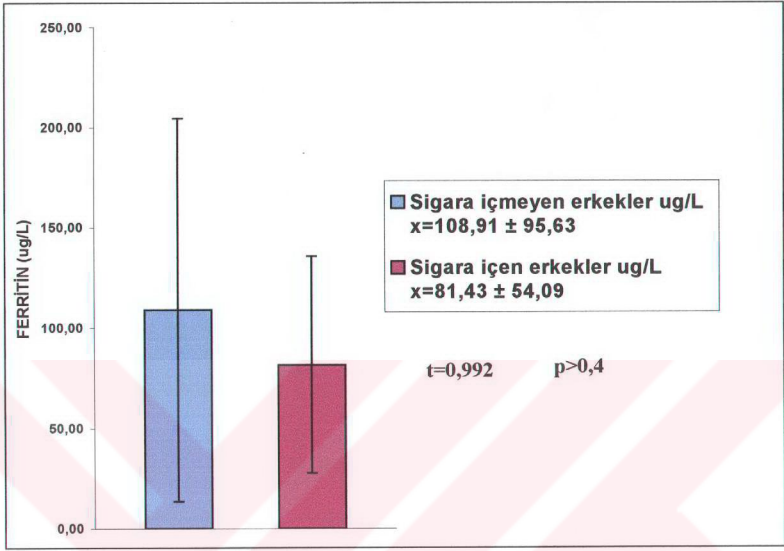
Şekil 4.1. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait SOD seviyelerini gösterir diyagram.



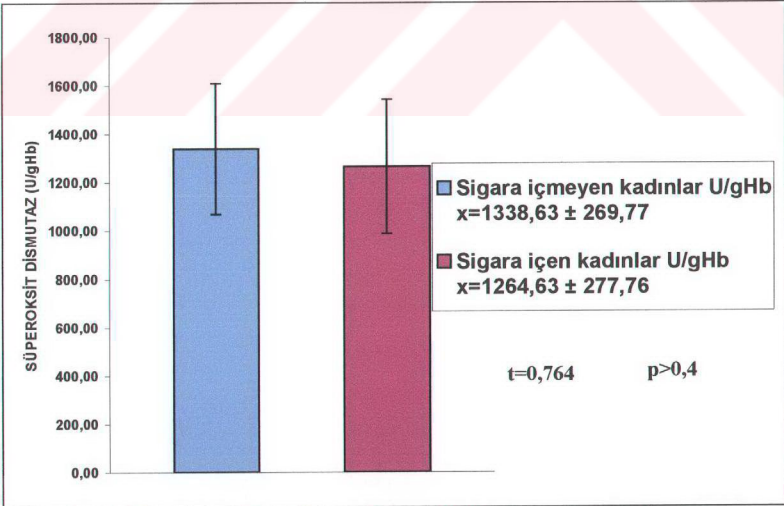
Şekil 4.2. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait Hemoglobin seviyelerini gösterir diyagram.



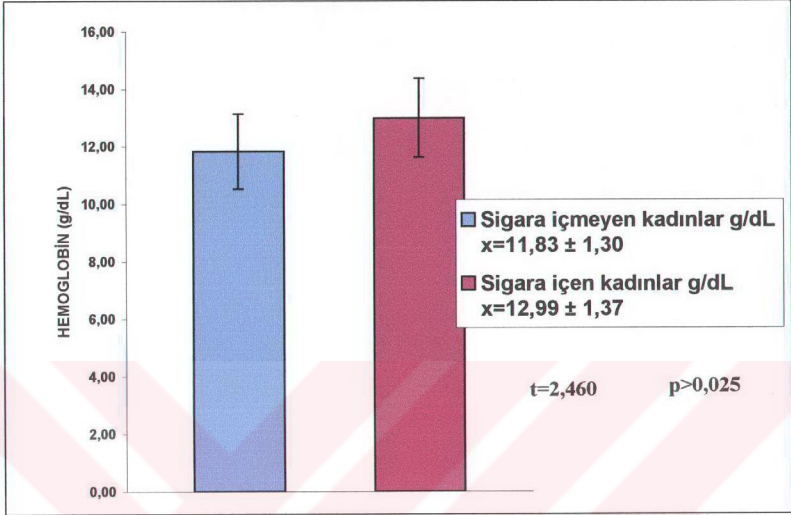
Şekil 4.3. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait G-Red seviyelerini gösterir diyagram



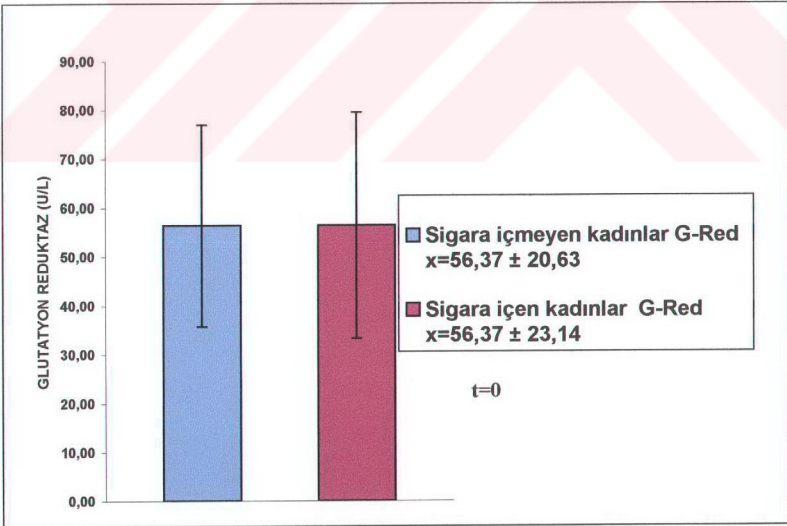
Şekil 4.4. Erkeklerde kontrol ve çalışma grubuna ait Ferritin seviyelerini gösterir diyagram



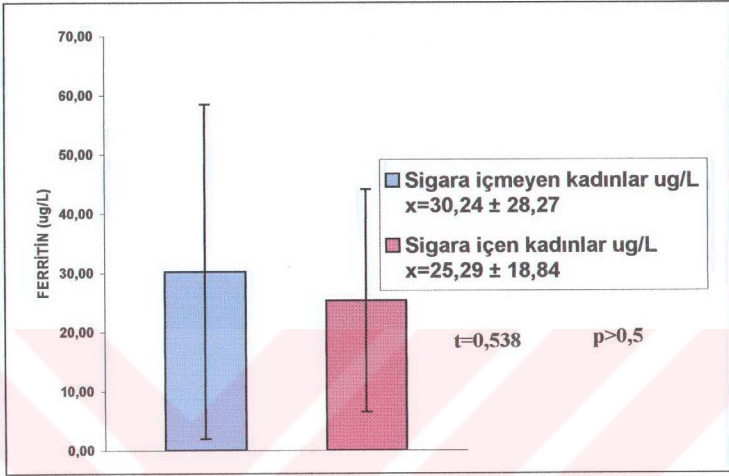
Şekil 4.5. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait SOD seviyelerini gösterir diyagram.



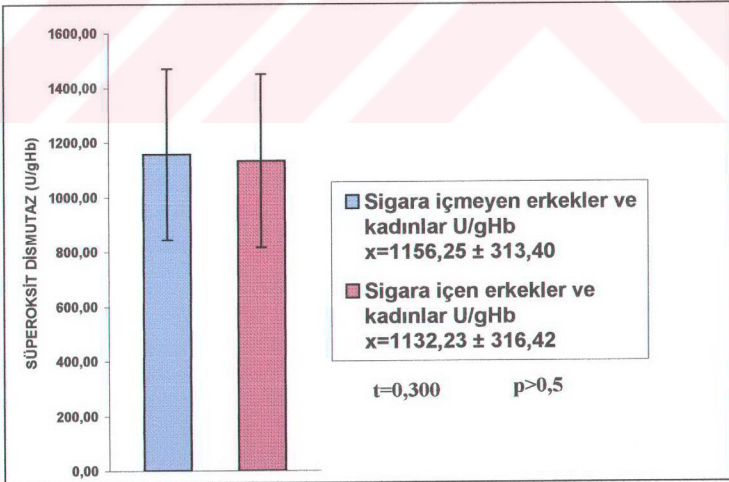
Şekil 4.6. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait Hemoglobin seviyelerini gösterir diyagram.



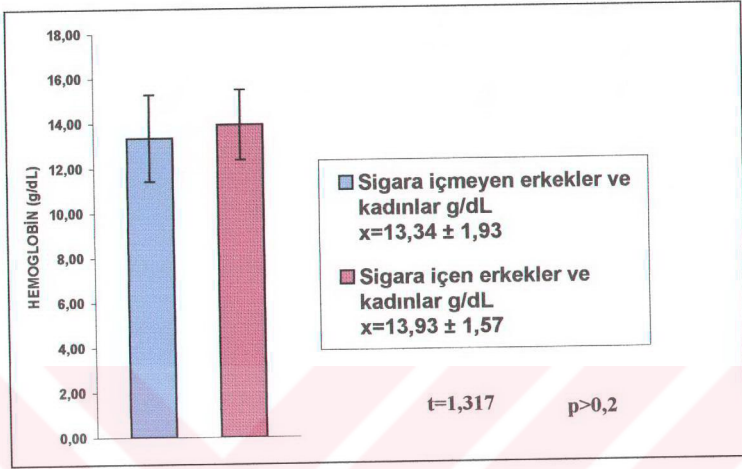
Şekil 4.7. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait G-Red seviyelerini gösterir diyagram.



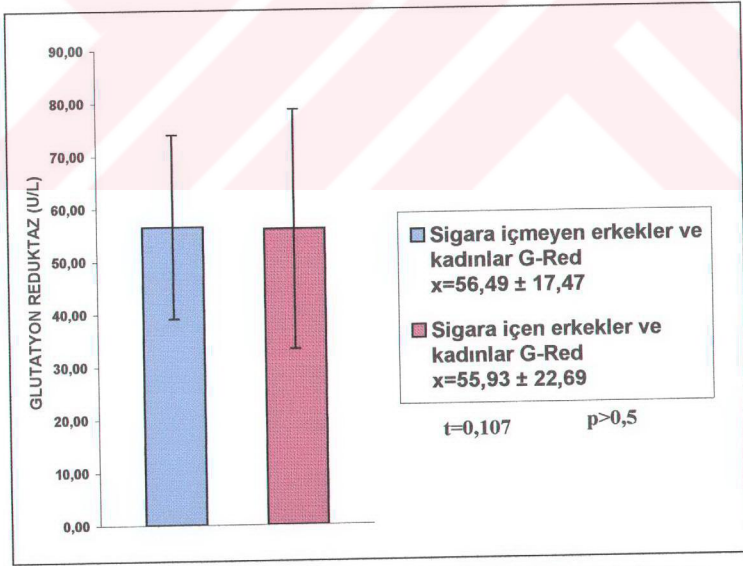
Şekil 4.8. Kadınlarda kontrol ve çalışma grubuna ait Ferritin seviyelerini gösterir diyagram.



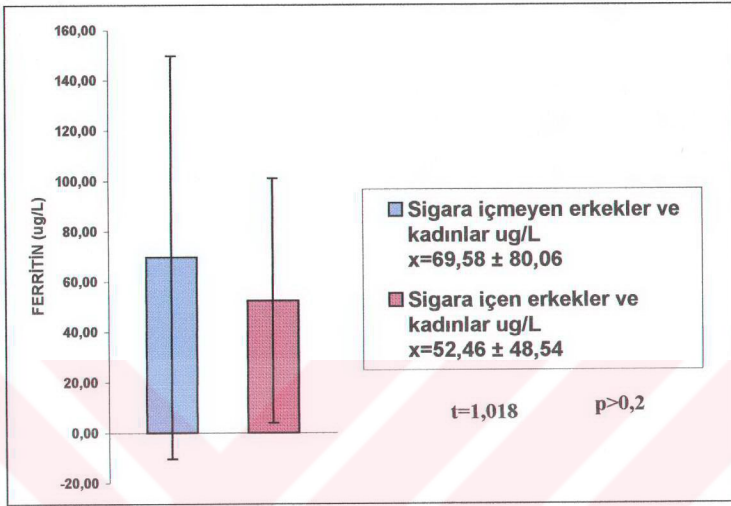
Şekil 4.9. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait SOD seviyelerini gösterir diyagram.



Şekil 4.10. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait Hemoglobin seviyelerini gösterir diyagram.



Şekil 4.11. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait G-Red seviyelerini gösterir diyagram.



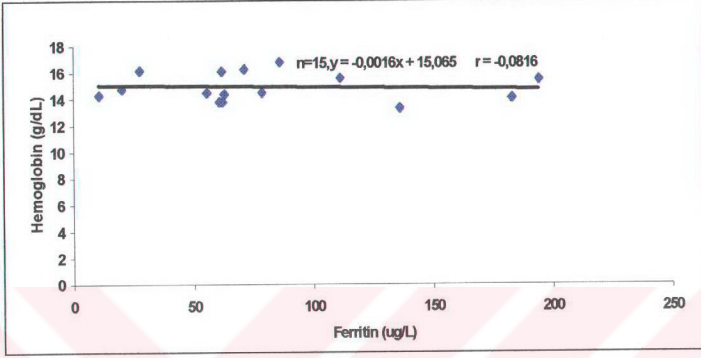
Şekil 4.12. Tüm kontrol ve çalışma grubuna ait Ferritin seviyelerini gösterir diyagram.

Çizelge 4.4. Çalışma grubuna ait parametreler arasındaki r korelasyon ve P önemlilik dereceleri

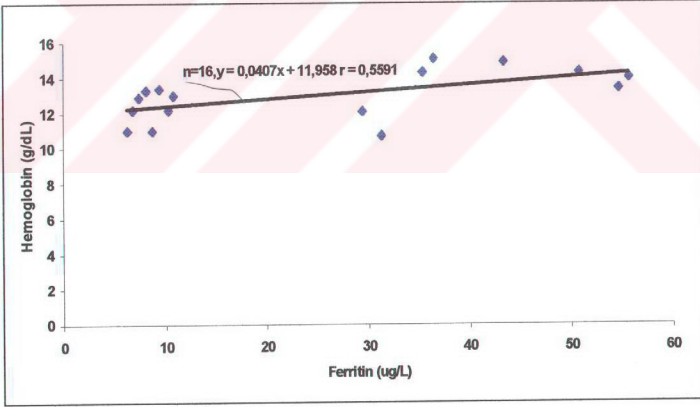
	Ferritin-Hemoglobin (ug/L-g/dL)		
	Korelasyon katsayısı (r)	t değeri	önemlilik derecesi (p)
Sigara içen erkek	0,3295	1,7719	p>0.100
Sigara içen kadın	0,5591	4,7454	p<0.001
Sigara içen erkek ve kadın	0,3890	3,4292	p<0.005

Çalışma grubuna ait çizelge 4.4'de görüldüğü gibi Ferritin ve Hemoglobin parametresinde sigara içen erkeklerde ($p>0.100$), sigara içen kadınlarda ($p<0.001$), sigara içen erkek ve kadın deneklerinde ($p<0.005$) pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

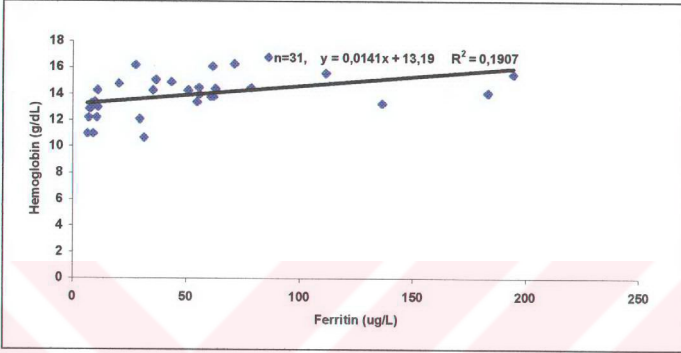
Her üç gruba ait Ferritin – Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramları sırasıyla şekil 4.13, 4.14, 4.15'de görülmektedir.



Şekil 4.13. Sigara içen erkek grubunda Ferritin Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diagramı.



Şekil 4.14. Sigara içen kadın grubunda Ferritin Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diagramı.



Şekil 4.15. Sigara içen kadın ve erkek grubunda Ferritin Hemoglobin arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diagramı.

5. TARTIŞMA

Sigara kullanan kişilerde erken ölümlerin ve önlenebilir hastalıkların oldukça fazla olarak gözlenmesi, sigaranın insan sağlığını tehdit eden alışkanlıklar içinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. İçilen her bir sigaranın yaşam süresini 5,5 dakika kısalttığı ve ortalama yaşam süresinde 5-8 yıllık bir azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Fielding ,1985).

Sigara dumanı çok sayıda kirleticilerin oldukça yüksek konsantrasyonlarda bir bileşimidir. Sigara dumanında oksidan, prooksidan, serbest radikal ve indirgeyici ajanları içeren birden fazla bileşen tanımlanmıştır (Chow, 1993).

Serbest radikaller sigarada iki ana grup halinde bulunmaktadır. Birinci grup katran fazında, ikinci grup gaz fazda yer almaktadır. Katran fazındaki başlıca radikaller kinon / hidrokinon kompleksinden oluşmaktadır. Kinon- hidrokinon kompleksi aktif bir redoks sistemi olup moleküler oksijeni süperoksit ve daha sonra hidrojen peroksit ile hidroksil radikaline indirgenme yeteneğine sahiptir. Bu sistem, hidrofobik bir çevrede oksijen serbest radikallerinin bir kaynağını oluşturur (Petruzzelli et al, 1990; Pryor and Stone, 1993). Bazı araştırmacılar bu kinon radikallerini X radikali olarak adlandırmaktadırlar (McCusker and Hoidal, 1990; Macnee et al, 1991). Katrandaki başlıca radikallerin DNA ile etkileşerek kovalent bağlanmalar yaptığı ve özellikle DNA tek sarmalinde kırılmalara ve oksidatif DNA hasarına rol açtığı gösterilmiştir (Winrow, et al., 1993).

Sigara dumanının gaz fazı ise küçük oksijen ve karbon merkezli radikalleri içermekte olup katran fazındakilerden daha reaktiftir. Bu radikaller gaz fazındaki NO'in NO₂'e oksidasyonu esnasında üretilir. Sigara dumanının içe çekilen her bir duman soluşunda gaz faza ait olmak üzere 1×10^{15} radikal içerdiği söylenmektedir (Pryor and Stone, 1993). Bu radikaller alkil, alkoksil ve peroksil tipinde olup, çok reaktif ve uzun ömürlüdürler. NO[•] radikali ise sigara dumanında 500-1000 ppm miktarında bulunan ve fazla miktarda bulunduğu ortam için toksik etkiye sahip bir radikaldir. NO[•], süperoksit radikali ile peroksinitrit (ONOO[•]), organik peroksil radikali ile de alkil peroksinitrit (ROONO[•]) vermek üzere reaksiyona girer. Nitrik oksit, peroksinitrit ve alkil peroksinitrit biyolojik sistemlerde hasar oluşumuna aracılık eden reaktif azot radikalleridir (Pryor and Stone, 1993, Halar, 1999). Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri olduğu gibi, azotdioksit (NO₂), Hidroksil radikali (OH[•]) ve nitronyum iyonu (NO₂[•]) gibi başka toksik ürünlere de değişir (Türkozan, vd., 1999).

Sigara hem içerdiği reaktif oksijen türevleri hem de aktive ettiği fagositlerin oluşturduğu serbest radikaller aracılığı ile oksidatif hasarı indüklemektedir. Serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif hasar sigara içen kişilerde görülen hastalıkların patogeneğinde

rol oynar (Şekeroğlu, vd., 1997). Kroner kalp hastalıklarından ve kanserden ölümlerin % 30'u, akciğer kanserlerinden ölümlerin ise % 80'i, kronik bronşit ve amfizem vakalarının % 80'den fazlası sigara içimine bağlanmaktadır (Fielding ,1985). Ateroskleroz, periferik arter hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), kanser gibi pek çok hastalığın oluşumunda oksidatif hasarın rolünün bulunduğu dair araştırmalar bulunmaktadır (Petruzzell, et al., 1993).

Sigara içimi sonucu meydana gelen dumanda sıvı katran partiküllerinden 3×10^9 miktarında mevcuttur. Bu partiküllerin oksidatif ve karsinojenik etkilerinden dolayı sigara akciğer kanserinin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Çevresel sigara dumanı ve içe çekilen dumanın katran fazlarından hazırlanan sıvı ekstraktların ratların timositlerinde katran miktarıyla orantılı olarak semikinon radikal içerikleri sebebi ile DNA'da çentiklenmelere ve hasara yol açtıkları gösterilmiştir Pryor and Stone; 1993).

İnsanlarda bu tip hastalıkların engellenmesi veya erken teşhisi için oksidatif hasarı oluşturan serbest radikalleri organizmada azaltan veya yok eden antioksidanlar günümüzde yapılan araştırmaların büyük bölümünü kapsamaktadır. Memeli hücreleri serbest radikallere karşı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları ile korunmaktadır. Bunlar; suda çözünen vitamin C, glutatyon, bilirubin; yağda çözünen vitamin E, β karoten; plazmadaki demir ve bakır iyonları bağlayan transferrin, hemoglobin, ferritin, seruloplazmin ile organik yapılar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sayılır. Başlıca enzimatik antioksidanlar ise süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktazdır. Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikallerini etkin bir şekilde O_2 ve H_2O_2 'e dönüştürerek ortamdan kaldırılmasını sağlar. Glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz birlikte çalışarak GSH varlığında H_2O_2 'nin suya indirgenmesini gerçekleştirir (Halliwell, 1994).

Bu bilgilerin ışığında, biz de çalışmamızda sigaranın içerdiği çok sayıdaki oksidatif ajanın hücre ve dokularda oluşturacağı oksidatif strese karşı koruyucu görev yapan enzimlerden SOD, GSH-Red ile plazmadaki demir iyonları bağlayan ferritin, hemoglobin seviyelerini inceleyerek, sağlıklı aktif içicilerle sigara kullanmayan kişilerden oluşan kontrol grubunda antioksidan savunma sistemi içinde bulunan bu 4 parametrenin miktarı hakkında bilgi sahibi olmayı amaçladık.

Zhou ve arkadaşları 871 sağlıklı sigara içen ve 348 sağlıklı sigara içmeyen kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada eritrosit içi SOD aktivitesini anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır (Zhou et al, 1997). Ashakumariy ve arkadaşları nikotin verilen ratlarda SOD aktivitesinde anlamlı bir azalma tesbit etmişlerdir (Ashakumariy and Vijayammal,1996). Habif ve arkadaşları 30-70 yaş arası 62 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada 30-40 yaş arası yaşlı bireylerde SOD

aktivitesinde azalma bulmuşlardır (Habif, vd., 1995). Kayaoğlu ve Şekeroğlu ile arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da yine eritrosit SOD aktivitesinin sigara içmeyen gruba göre istatistik olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. (Kayaoğlu, 1999; Şekeroğlu ve arkadaşları, 1997).

Yukarıdaki adı geçen bilimadamlarının elde ettikleri verilerin göre tam tersi olarak sonuç ortaya koyan çalışmalara da rastladık. Dubick ve arkadaşları nikotin verilen ratlarda kontrole göre SOD seviyesinde anlamlı bir artma tespit etmişlerdir (Dubick and Keen, 1991). Sohn ve arkadaşları 30 gün boyunca günde 20 dakika 6 adet sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda SOD seviyesinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (Sohn, et al., 1993).

Biz de yaptığımız çalışmada Eritrosit içi SOD aktivitesini erkek sigara içenlerde istatistik açıdan önemli olmamakla birlikte biraz düşmüş olarak bulduk. Buna karşılık kadın sigara içenlerde ise kontrol grubuna göre biraz yükseklik olmasına rağmen istatistik açıdan bir önemlilik gözlenmemiştir. Çalışmamızda erkek grubundaki SOD aktivitesindeki görülen biraz düşüklüğün Bolzan ve arkadaşları, Durak ve arkadaşları, Hilbert ve arkadaşları, Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir. Bu sonuca, yukarıda belirtilen araştırmalarında öne sürdüğü gibi sigaradan dolayı vücutta artan reaktif oksidanların ve solunumsal patlama sonucu meydana gelen oksidanlarında eklenmesi ile oluşan oksidan / antioksidan dengesizliği sonucu enzim miktarının yeterli olmamasından kaynaklandığı düşünülebilir (Sohn et al, 1993; Hilbert et al, 1996; Anderson et al, 1997; Bolzan et al, 1997; Durak et al, 1999).

Hulea ve arkadaşları genç sigara içenlerde (18- 45 yaş arası) SOD aktivitesinin arttığını, 46-80 yaş arası yaşlı sigara içenlerde ise azaldığını tespit etmişlerdir (Hulea et al., 1995). Bu çalışmayla kadın grubumuzda elde ettiğimiz sonucun yaşa bağlı olarak SOD aktivitesinde genç sigara içenlerde adaptasyon olayına neden olduğunu düşündürmektedir. Winterbourn ve arkadaşları kadın ve erkek grupları arasında görülen farklılığın sonuçların U/Hb olarak belirtirken hücrel hemogloblin konsantrasyonuna bağlı değişiklikler yüzünden meydana gelebileceğini düşünmekteyiz (Winterbourn, et al., 1975).

Yapmış olduğumuz literatür çalışmalarındaki ikinci parametre olarak seçtiğimiz glutatyon redüktaz aktivitesinin doğrudan tayin eden bir araştırmaya rastlayamadık. Buna rağmen kandaki GSH-Red aktivitesini dolaylı olarak gösteren Tietze ve Paglia ile Valentine'nin öne sürdükleri yöntemlerle analizler yapılarak bu enzim hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Akköse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total GSH miktarında istatistik açıdan bir önemli yükselmenin bulunduğu bildirilmektedir (Akköse, vd., 1998). Akköse ve arkadaşları, Sohn ve arkadaşları, Hilbert ve arkadaşları, ve Ashakumary ve arkadaşları yaptıkları araştırma sonuçlarına göre sigara içenlerde GSH-Px aktivitesini yüksek bulurken Volkova ve arkadaşları,

Hulea ve arkadaşları, ve Björkman ve arkadaşları ise sigara içenlerde GSH-PX aktivitesinde düşme tespit etmişlerdir (Björkman et al, 1992; Sohn et al, 1993; Hulea et al,1995; Hilbert et al, 1996; Ashakumariy,1996; Volkova et al, 1996; Akköse, vd., 1998). Bolzan ve arkadaşları ise sigara içenlerde GSH-Px aktivitesinde değişiklik olmadığını gözlemişlerdir (Bolzan et al, 1997).

Bizim çalışmamızda GSH-Red aktivitesi sigara içen kadın grubunda bir değişme olmazken erkek sigara içilerde ise istatistiksel yönden önemli olmamakla beraber hafif bir yükselme gözlenmiştir ($p>0.5$). Eritrosit zarrının bütünlüğünün korunmasında önemli bir enzim olan GSH-Red aktivitesinin GSH-Px ile birlikte daha büyük bir popülasyonda çalışılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Askorbat kendisi dihidroaskorbata dönüşerek, serbest radikali indirger (Bui et al, 1992). Vitamin C'nin antioksidan olarak vücudun suda çözünür kompartmanlarında (plazma, sitozol, ekstrasellüler sıvı gibi) serbest radikalleri inaktive etmek ve okside olmuş vitamin E 'yi rezerve etmek olmak üzere 2 görevi vardır (McCord, 1993; Halliwell ,1994). Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde vitamin C seviyesi içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur (Anderson, 1991). Sigaranın kanser yapıcı etkisini azaltmak için, vitamin C 'yi içine alan oksidan içeren diyet yüklemesi önerilmektedir (Rahman and Mcnee, 1996).

Vitamin E, C, β karoten direkt etkili güçlü antioksidanlardır (Cheeseman, 1991; Yalçın, 1998). E vitamini major bir zincir bozucu olup organizmada lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur (McCord, 1993; Duthie, et al., 1993). Tokoferol molekülü serbest radikallerden bir elektron alarak, herhangi bir zararlı etki olmadan serbest radikal yayılımını durdurup kendisi bir radikal olur (Richardson, 1991; Fukuzawa et al, 1997). Askorbat, ürat ve vitamin E organizmanın antioksidan yeteneğini artırır (Galdston et al, 1987). Kronik oksidan stresse maruz kalma durumunda ise askorbat, vitamin E gibi bazı antioksidanların azaldığı, GSH'un ise arttığı bulunmuştur (Yelkenci, 1996).

Serum antioksidanların önemli bir kısmı da bronkoalveoler lavaj sıvılarında bulunmuştur. Bunlar; seruloplazmin, transferrin, glutatyon, vitamin E, askorbat ve birçok serum proteinleridir. Bunlar akciğerde lokal olarak bulunan fagositler tarafından salınan ve inhale edilen oksidanlara karşı akciğerlerin savunmasına yardımcı olabilirler (Galdston et al, 1987). Bunların diyetle verilmesinin oksidan hasarı azaltacağı belirtilmiştir (Tsuchiya et al, 1992; Tsuchiya et al, 1993; Yu,1996). Sigara içenlerin BAL sıvısında vitamin E düzeyleri daha düşük bulunmuş, glutatyon seviyesi yüksek bulunmuştur (Rahman and Macnee, 1996).

Aktive lökositlerden süperoksit üretimi artar. Bu da demir transport proteinlerinden (transferrin, ferritin) demir salınımını artırır. Demir, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna

katkıda bulunur (Eltner, 1991). Sigara içenlerde, makrofaj demir konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Akciğer yüzey sıvılarında da içmeyenlerden daha fazla demir bulunur (Repine et al, 1997).

Repine ve arkadaşları ile Şekeroğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda serum/plazma Ferritin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Repine et al, 1997; Şekeroğlu ve arkadaşları, 1997). Yapılan bir çalışmada ise serum Fe ve Ferritin düzeylerinde istatistik açıdan bir önemlilik bulunmadığı bildirilmiştir (Gökdoğan, 1998). Bizim çalışmamızda sigara içen her iki grupta da ferritin düzeyi yüksek olduğu halde istatistik açıdan bir önemlilik tespit edilememiştir ($p>0,4$). Bizim bu sonuçlarımız Gökdoğanın sonuçları ile uyum içerisindedir. Serum ferritin düzeyinin daha izole ve büyük bir popülasyonda tekrar çalışılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Hemoglobin, eritrositlerdeki demiri bağlayarak oksidan oluşumunun artışı engeller. NO''in çok etkili bir inaktifleyicisidir. NO, Hb ile reaksiyona girerek nitrata dönüştürülüp idrarla atılır (Moshage 1997; Haklar, 1999). Hb molekülü oksidanların reaksiyona girebileceği aktif gruplar örneğin Fe^{+2} , Fe^{+3} , -SH, -NH₂ içerir. Ayrıca oksihemoglobin, O₂⁻ ve H₂O₂ ile reaksiyona girip methemoglobin oluşturarak yine radikal toplayıcılığı yapar (McCord et al, 1993; Morrow et al, 1995).

Bizim çalışmamızda sigara içen erkeklerde istatistik olarak bir farklılık bulunmadı. Buna karşılık kadın sigara içenlerde istatistik açıdan önemli oranda ($p<0,025$) hemoglobin oranında düşme olduğunu gözlemledik. Kadın sigara içenlerde hemoglobin oranının düşük çıkmasının sebebi olarak; n sayısının az oluşu , beslenme şartları ve çevresel faktörlerden olabileceği kaanatine varıldı.

Yine yapmış olduğumuz korelasyon çalışmasında sigara içen erkek grubunda istatistik açıdan bir önemlilik gözlenmezken ($p>0,1$) sigara içen kadın ve toplam grupta ise istatistik açıdan pozitif bir korelasyon ($p<0,001$, $p>0,005$) tespit edilmiştir.

Sigara içenlerde yapmış olduğumuz SOD, G-Red, Ferritin, Hemoglobin analizlerine ilaveten antioksidan enzimlerden GSH-Px, Katalaz ile lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, Konjuge dien ve antioksidan savunma mekanizmalarında görev alan vitamin C, vitamin A, vitamin E, serum albumin, protein, seruloplazmin gibi analizlere daha büyük bir popülasyonda sigara içim süresi, içilen sigara miktarı, cinsiyet, yaş, sosyo ekonomik şartlar ve çalışma şartları gibi birçok faktörün ayrı ayrı ve herbirinin diğerlerini etkileme şekillerinin araştırılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abou- Seif, M.A.M., 1996, Blood Antioxidant Status and Urine Sulfate and Thiocyanate Levels in Smokers, *Journal Biochemical Toxicology*, vol. 11, No 3, 133-138 p.
- Akköse, A., 1998, Sigara Kullanan Rayoterapi Teknisyenlerinde Serbest Radikallerin Etkileri, *Klinik Gelişim*, cilt 11, 404-406 s.
- Akkuş, İ., 1995, Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri, Mimosza Yayınları, Konya, Sağlık Dizisi 5, 157 s.
- Akkuş, İ. ve Gürbilek, M., 1997, Öğrenciler, Teknisyenler ve Doktorlar için Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı, Öz Eğitim Basım Yayın Dağıtım Ltd. Şti, Konya, 354 s.
- Akyüz, F., İnal, M. ve Turgut, A., 1998, Yüzücülerde Aerobik ve Anaerobik Metabolizmanın Serbest Radikaller Üzerine Etkisi, *Klinik Gelişim*, cilt 11, 409-411 s.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J. D., 1994, *Molecular Biology Of The Cell*, Garland Publishing Inc, Newyork and London, Third edition, 63-64 p, 86-87 p, 130-135 p.
- Aliakbar, S., Brown, P.R, Bidwell, D. and Nicolaidis, K.H., 1993, Human Erythrocyte Superoxide dismutase in Aduts, Neonates, and Normal, Hypoxaemic, Anemic, and Chromosomally Abnormal Fetuses, *Clinical Biochemistry*, vol. 26, 109-115 p.
- Alican, I., Yeğen, B. Ç., Yalçın, A. S., Toker, F. ve Oktay, Ş., 1993, Oksidan Stres ve Ülser Modelleri, *Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam*, 74-77 s.
- Alper, G., Çınar, M., Can, C., Menteş, G., Ersöz, B. And Evinç, A., 1998, The Effects of Vitamin E on Catalase Activies in Various Rat Tissues, *Turk Journal of Medical Sciences*, vol. 28, 127-131 p.
- Alptekin, N., Mehmetçik, G., Uysal, M. ve Toker, G., 1989, Koledok Kanalı Ligasyonu Yapılan Sıçanların Karaciğerinde Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistemdeki Değişiklikler, *Klinik Gelişim*, cilt 11, 438-440 s.
- Altuğ, T., 1987, Kanser Biyolojisinin Esasları, *Klinik Gelişim*, cilt 1, 121-127 s.

- Ambrosio, G. and Chiarello, M., 1991, Myocardial Reperfusion Injury : Management –A Review, The American Journal of Medicine, vol. 91, suppl 3C, 86-88 p.
- Anderson, R., Theron, A. J. and Ras, G. J., 1987, Regulation by The Antioxidant Ascorbate, Cysteine, and Dapsone of The Increased Extracellular and Intracellular Generation of Reactive Oxidants by Activated Phagocytes from Cigarette Smokers, American Rev. Respir. Dis., vol. 135, 1027-1032 p.
- Antwerpen, L. V., Theron, A. J., Myer, M. S., Richards, G. A., Wolmarans, L., Booyesen, U., Merwe, C. A. D., Sluis-Cremer, G. K. and Anderson, R., 1993, Cigarette Smoke-Mediated Oxidant Stress, Phagocytes, Vitamin C, Vitamin E, and Tissue Injury, Ann. New York Acad. Sci., vol. 686, 53-65 p.
- Aras, K., ve Erşen, G., 1970, Klinik Biyokimya, Hacettepe- Taş Kitapçılık Ltd., Şti, Beşinci baskı, 316-317 s.
- Aras, K., ve Erşen, G., 1988, Teorik ve Klinik Enzimoloji, Ankara Üniversitesi, Ankara, 250 s.
- Arıcioğlu, A., 1993, Serbest Oksijen Radikalleri ve Malign Dejenerasyonu, Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam, 18-38 s.
- Arslan, R., Şekeroğlu, R. ve Bayıroğlu, F., 1995, Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücresele Antioksidan Savunma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, cilt 2, 137-142 s.
- Aruoma, O.I., 1994, Nutrition and Health Aspects of Free Radicals and Antioxidants, Food Chemical Toxicology, vol. 32, no 7, 671-683 p.
- Asbeck, B. S., Hoidal, j., Vercellotti, G. M., Scwartz, B. A., Moldow, C.F. and Jacob, H.S., 1985, Protection Aganist Letal Hyperoxia by Tracheal Insufflation of Erythrocytes : Role of Red Cell Glutathione, Science, vol. 227, 756-759 p.
- Ashakumary, L. and Vijayammal, P. L., 1996, Additive Effect of Alcohol and Nicotine on Lipid Peroxidation and Antioxidant Defence Mechanism in Rats, J. Appl. Toxicol, vol. 26, No 4, 305-308 p.
- Babior, B. M., 1978, Oxygen- Dependent Microbial Killing by Phagocytes, The new England Journal of Medicine, vol. 298, no 12, 659-668 p.

- Balabanlı, S., Sancak, B., Balabanlı, B. ve Türközkan, N., 1998, Kobaylarda Radrasyonun Nötrofil Nitrat Düzeyi ve Myeloperoksidaz Aktivitesiş Üzerine Etkisi ve A Vitamininin Koruyucu Rolü, Klinik Gelişim, cilt 11, 454-455 s.
- Balabanlı, B., Türközkan, N., Polat, M. ve Akmansu, M., 1998, Radrasyonun Oluşturduğu Serbest Radikal Aracılıklı Karaciğer Harabiyetinin Nitrik Oksit Oluşumu Yoluyla İncelenmesi, Klinik Gelişim, cilt 11, 402-403 s.
- Balcı, M., Akyol, Ö., Zengin, N. And Kural, G., 1994, Antioxidant Enzyme Status in Alloxan-Diabetic Rat Lenses, Turk Journal of Res., vol. 12, 1-4 p.
- Balla, J., Verceletti, G.M., Eaton, J.W., Jacob, H.S., and Balla, G., 1993, Heme Oxigenase and Ferritin Induction As A Protective Vessel Wall Endothelial Cell Response Aganist Free Radical Stress, G.Mozsik, I.Emerit, J. Feher, B. Matkovics and A. Vincze (Eds), Oxygen Free Radicals and Scavengers in The Natural Sciences, Budapest, 123-145 p.
- Bast, A., Haenen, G. R. M. M., Doelman, C.J. A., 1991, Oxidants and Antioxidants : State of The Art, The American Journal of medicine, vol. 91, suppl. 3C, 2-13 p.
- Baysal, A., Beslenme, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, Üçüncü baskı, A 13, 202-210 s, 153-157 s.
- Benowitz, N. L., 1989, Health and Public Policy İmplications of The "Low Yield" Cigarette, The New England Journal of Medicine, vol. 320, no 24, 1619-1621 p.
- Bernard, G., 1991, N-Acetylcysteine in Experimental and Clinical Acute Lung Injury, The American Journal of Medicine, vol. 91, suppl 3C, 54-59 p.
- Björkman, L., Langworth, S., Lind, B., Elinder, C G. And Nordberg, M., 1993, Activity of Antioxidative Enzymes in Erythrocytes and Concentation of Selenium in Plasma Related to Mercury Expose, J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., vol.7, no 3, 134-138 p (Abstract).
- Bilim ve Teknik Dergisi, 1996, TÜBİTAK Yayınları, Ekim 347, 98-100 s.
- Biri, H., Çimen, B.M.Y., Kaçmaz, M., Büyükoçak, S., Şen, İ., Öztürk, H.S., Bozkırlı, İ., and Durak, İ., 1998, Antioxidant Potential of Cancerous Human Kidney Tissues, Cancer Biochem. Biophys., vol. 16, 265-272 p.

- Bodur, M. N., 1996, Sigaranın İnsan Sağlığına Etkileri, Seminer çalışması, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Rektörlüğü Yayınları, sayı 36, 1-13 s.
- Bolzan, A.D., Bianchi, M.S., Larramendy and Bianchi, N.S., 1992, Chromosomal Sensitivity of Human Lymphocytes to Bleomycin, *Cancer Genet Cytogenet*, vol. 64, 133-138 p.
- Bolzan, A., Bianchi, M.S. and Bianchi, N.S., 1993, Correlation between Antioxidant Enzyme Activities and The Chromosome Damage Induced by Radio- and Chemotherapy in Breast Cancer Patients, *The Cancer Journal*, vol. 16, no. 3, 142-146 p.
- Bolzan, A., Bianchi, M.S. and Bianchi, N.S., 1997, Superoxide Dismutase, Catalase and Glutathione Peroxidase Activities in Human Blood : Influence of Sex, Age, and Cigarette Smoking, *Clinical Biochemistry*, vol. 30, no 6, 449-454 p.
- Bridges, R. B. and Rehm, S. R., 1988, Serum Antioxidant Activity As A Determinant of Pulmonary Dysfunction in Cigarette Smokers, M. G. Simic, K. A. Taylor, J. F. Ward and C. Sonntag(Eds), *Oxygen Radicals in Biology And Medicine*, Plenum Press, New York, vol. 49, 631-635 p.
- Brown, K., Morrice, P.C. and Dutrie, G.G., 1994, Vitamin E Supplementation Suppresses Indexes of Lipid Peroxidation and Platelet Counts in Blood of Smokers and Nonsmokers but Plasma Lipoprotein Concentrations Remain Unchanged, *American Journal Clinical Nutrition*, vol. 60, 383-387 p.
- Bui, M. H., Sauty, A., Collet, F. and Leuenberger, P., 1992, Dietary Vitamin C Intake and Concentration in The Body Fluids and Cells of Male Smokers and Non Smokers, *Journal Nutrition*, vol. 122, 312-316 p.
- Chakraborty, M., Gsdosal, J., Biswas, T. And Datta, A.G., 1988, Effect of Erythropoietin on Membrane Lipid Peroxidation, Superoxide Dismutase, Catalase, and Glutathione Peroxidase of Rat RBC, *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*, vol. 40, 8-18.
- Champe, P.C. and Harvey, R.A, 1997, Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya, (Çev. A.Tokullugil, M. Dirican ve E. Ulukaya), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul, İkinci baskı, 33-34s.
- Cheeseman, K. H. and Slater, T. F., 1993, An Introduction to Free Radical Biochemistry, *British Medical Bulletin*, vol. 49, no 3, 481-493 p.

- Cheeseman, K. H., 1993, Mechanism and Effects of Lipid Peroxidation, *Molec. Aspects Med.*, vol. 14, 191-197 p.
- Chow, C.K., 1993, Cigarette Smoking and Oxidative Damage in The Lung, *Ann. New York Acad. Sci.*, vol. 686, 289-299 p.
- Cochrane, C. G., 1991, Cellular Injury by Oxidants, *The American Journal of Medicine*, vol. 91, suppl 3C, 23-30 p.
- Cope, G. F. and Heatley, R. V., 1992, Cigarette Smoking and Intestinal Defences, *Gut*, vol. 33, 721-723 p.
- Cotton, F., Lin, C., Fontaine, B., Gulbis, B., Janssens, J. and Vertongen, F., 1999, Evaluation of a Capillary Electrophoresis Method for Routine Determination of Hemoglobins A₂ and F, *Clinical Chemistry*, vol. 52, no 2, 237-243 p.
- Crystal, R. G., 1991, Introduction, *The American Journal of Medicine*, vol 91, suppl. 3C, 1p.
- Crystal, R., 1991, Oxidants and Respiratory Tract Epithelial Injury : Pathogenesis and Strategies for Therapeutic Intervention, *The American Journal of Medicine*, vol. 91, suppl 3C, 39-44 p.
- Csillag, C. and Aldhous, P., 1992, Signs of Damage by Radicals, *Science*, vol. 258, 1875-1876 p.
- Çıracı, M., 1995, Sigara İçenlerde Antioxidan Savunmadaki Değişiklikler, Uzmanlık tezi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 40 s.
- Çimen, B.M.Y., Kaçmaz, M., Büyükkoçak, S., Tüzün, E., Öztürk, H.S. and Durak, İ., 1999, The Effects of Fasting on Blood Antioxidant Potential and Malondialdehyde Levels, *Clinical Chemical Lab. Med.*, vol. 37, no 1, 83-84 p.
- Çolakoğlu, S., Kırkalı, G., Çolakoğlu, M., Örmən, M. ve Akan, P., 1998, Egzersizde E Vitamini Desteğinin Oksidan Stres ve Dayanıklılık Üzerine Etkileri, *Klinik Gelişim*, cilt 11, 412-415 s
- Demir, S. ve Inal-Erden, M., 1998, Pentoxifylline and N-acetylcysteine in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury, *Clinica Chimica Acta*, vol. 275, 127-135 p.

- Diana, J. N., 1993, Tobacco Smoking and Nutrition, Ann. New York Acad. Sci., vol. 686, 1-10 p.
- Dubik, M. A. and Keen, C. L., 1991, Influence of Nicotine on Tissue Antioxidant Defence, Biol. Trace Elem Res., vol 31, no 2, 97-109 p (Abstract).
- Durak, İ., Kocaoğlu, H., Kaçmaz, M., Büyükkoçak, S. And Öztürk, H.S., 1998, Antioxidant Potential, Oxidant Resistance and MDA Levels of Cancerous and Noncancerous Human Colorectal Tissues, Cancer Research Therapy and Control, vol. 5, 296-299 p.
- Durak, İ., Yalçın, S., Çimen, B.M.Y., Büyükkoçak, S., Kaçmaz, M. ve Öztürk, H. S., 1999, Effects of Smoking on Plasma and Erythrocyte Antioxidant Defense Systems, Journal of Toxicology and Environmental Health, part A, vol 56, 101-106 p.
- Durak ve Büyükkoçak, 1998, Aterskleroz Oluşumunda Serbest Radikal Hasarın Rolü : Antioksidanların Etkisi, Klinik Gelişim, cilt 11, 365-368 s.
- Durupınar, B., 1995, Sigaranın İmmun Sisteme Etkileri, A.Tür (Derl.), Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 58-77 A.Tür (Derl.), Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 148-149 s.
- Düzgüneş, O., Kesici, Y. ve Gürbüz, F., 1983, İstatistik Metodları I, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 361 s.
- Elstner, E. F., 1991, Oxygen Radicals-Biochemical Basis for Their Efficacy, Klin. Wochenschr, vol. 69, 949-956 p (Abstract).
- Emir, M., 1999, Kromotografi ve Spektrofotometre Kullanılarak Yapılan Glutatyon Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 38 s.
- Erbaş, D., 1993, Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri, Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam, 1- 5 s.
- Erbaş, D., 1998, Nitrik Oksit : Fizyolojik Önemi ve Çeşitli Hastalıklardaki Rolü, Klinik Gelişim, cilt 11, 376-380 s.

- Ercan, M. ve Öztürk, G., 1994, Azot oksitin (NO) Fizyolojik Rollerini, Van Tıp Dergisi, cilt 1, sayı 1, 41-45 s.
- Erden, M. and Tezcan, E. F., 1977, İnsan Alyuvarında Glutasyon Redüktazın Özellikleri, Biyokimya Dergisi, cilt 2, Sayı : 2, 87 s.
- Erden, M., 1992, Serbest Radikaller, Türk Klinik Tıp Bilimleri, cilt 12, sayı 3, 201-207 s.
- Erkan, L., 1995, Sigaranın Akciğerlere Etkisi, A.Tür (Derl.), Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 110-124 s.
- Fagan, J. M., Ganguly, M., Stockman, H., Ferland, L. H. and Toner, M., 1999, Posttranslational Modifications of Cardiac and Skeletal Muscle Proteins by Reactive Oxygen Species After Burn Injury in The Rat, Ann. Of Surgery, vol. 229, no 1, 106-114 p.
- Fantone, J. C. and Ward, P. A., 1982, Role of Oxygen-Derived Free Radicals and Metabolites in Leukocyte- Dependent Inflammatory Reactions, American Journal of Pathology, vol. 107, 397-418 p.
- Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Alfieri, O., Pardini, A., Marzollo, P. and Visioli, O., 1991, Oxygen Free Radicals and Myocardial Damage : Protective Role of Thiol-Containing Agents, The American Journal of Medicine, vol 91, suppl. 3C, 95-105 p.
- Fielding, J., 1985, Smoking : Health Effects and Control, The New England of Medicine, vol. 133, no 8, 491-498 p.
- Finch, C. A. and Huebers, H. A., Iron Metabolism, Clin. Physiol. Biochem., vol. 4, 5-10 p.
- Flohe, L. and Ötting, F., 1984, Süperoxide dismutase Assays, Methods in Enzymology, vol 105, 93-105 p.
- Freeman, B. A. and Crapo, J. D., 1982, Free Radicals and Tissue Injury, Laboratory Investigation, vol. 47, no 5, 412-426 p.
- Frohlich, E., 1992, Rypins'in Tıpta Uzmanlık Sınavları İçin : Temel Tıp Bilimleri Hazırlık Kitabı, (Çev. A. Menteş), Abc Kitabevi A.Ş, 306-307s, 265-306s.

- Fukuzawa, K., Mattsuura, K., Tokumura, A., Suzuki, A and Terao, J., 1997, Kinetics and Dynamics of Singlet Oxygen Scavenging by α tocopherol in phospholipid Model Membranes, *Free Radical Biol. Med.* ,vol. 22, no 5, 923-930 p.
- Galdston, M., Feldman, J. G., Levyts, K. A. and Magnusson, B., 1987, Antioxidant Activity of Serum Ceruloplasmin and Transferrin Available Iron-Binding Capacity in Smokers and Nonsmokers, *American Rev. Respir. Dis.*, vol. 135, 783-787 p.
- Galley, H.F., Walker, B. E., Howdle, P. D. and Webster, N. R., 1996, Regulation of Nitric Oxide Synthase Activity in Cultured Human Endothelial Cells : Effects of Antioxidants, *Free Radical Biol. Med.*, vol. 21, no 1, 97-101 p.
- Ganong, F., 1996, Tıbbi Fizyoloji, (Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), Barış Kitabevi, İstanbul, Onyedinci baskı, cilt II, 587-589, 651-655s.
- Gilman, M. J., Sylvester, J. T., Kennedy, T. P., Menkes, H. A. and Traystman, R. J., 1981, Vascular Effects of Cigarette Smoke in Isolated Pig Lungs, *American Rev. Respir. Dis.*, vol. 124, 549-553 p.
- Goldberg D. M. and Spooner R. J.,1983, in *Methods of Enzymatic Analysis*, H. V. Bergmeyer (Eds), Third edition, vol. 3, 258-265 p.
- Goth, A., 1976, Tıbbi Farmakoloji, (Çev. Ş. Kaymakçalan, O.Kayaalp ve B.K.Kıran), Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, Üçüncü baskı, 746-755s
- Gökçe, R., 1992, Myokard İnfarktüsu Geçiren Şahıslarda Eritrosit İçi ATP ve 2,3-Difosfo Gliserat Seviyelerinin Tayini ve Normallerle Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 59 s.
- Gökdoğan, A., 1998, Sigara içenlerde Antioxidant Savunma Sistemindeki Değişmeler, Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalı, 53 s.
- Guyton, K. Z. and Kensler, T. W., 1993, Oxidative Mechanisms in Carcinogenesis, *British Medical Bulletin*, vol. 49, no 3, 523-544 p.
- Günel, E. ve Gündoğan, H., 1993, Respiratuvar Distres Sendromu, Selçuk Üniversitesi, cilt 9, sayı 3, 459-463 s.

- Habif, S., Güner, İ., Özmen, D., Bayındır, O., Ertaşın, S., Mutaf, I. Ve Önder, R., 1993, Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Oksidatif ve Antioksidan Savunma Sistemlerine Etkisi, *Biyokimya Dergisi*, cilt 18, Sayı 3, 19-26 s.
- Habif, S., Mutaf, I., Turgan, N., ve Bayındır, 1995, Plazma Alterations in Plasma Cu, Zn-Süperoxide Dismutase Levels, *Biyokimya Dergisi*, cilt 20, Sayı 4, 7-14 s.
- Haklar, G., 1999, Süperoksit Radikali, Nitrik Oksit ve Peroksinitritin Hasar Oluşturucu Mekanizmalardaki Rollerini, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği II. Ulusal Kongresi Özet Kitapçığı, 4 s.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M., 1984, Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage, and Antioxidant Therapy, *The Lancet*, vol 23, 1396-137 p.
- Halliwell, B., 1991, Reactive Oxygen Species in Living Systems : Source, Biochemistry, and Role in Human Disease, *The American Journal of Medicine*, vol. 91, suppl. 3C, 14-22p.
- Halliwell, B., 1994, Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease : Curiosity, Cause, or Consequence ?, *The Lancet*, vol. 344, no 10, 721-724 p.
- Halliwell, B., 1996, Diet and Antioxidant / Oxidant Systems, Nestle Nutrition Workshop Series, A. Ballabriga (Ed.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, vol. 17, 155-168 p.
- Haschke, F. and Male, C., 1996, Trace Elements in Children and Adolescents, Nestle Nutrition Workshop Series, A. Ballabriga (Ed.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, vol. 17, 45-59 p.
- Hideg, K. and Hankovszky, O. H., 1993, New Results in Synthesis and Application of Nitroxide Stable Free Radicals, G.Mozsik, I.Emerit, J. Feher, B. Matkovics and A. Vincze (Eds), *Oxygen Free Radicals and Scavengers in The Natural Sciences*, Budapest, 63-67 p.
- Hilbert, J. and Mohsenin, V., 1996, Adaptation of Antioxidant to Cigarette Smoking in Humans, *Chest*, vol. 110, 916-920 p.

- Hubbard, R. C., Ogushi, F., Felis, G. A., Cantin, A. M., Jallat, S., Courtney, M. and Crytal, R. G., 1987, Oxidants Spontaneously Relrased by Alveolar Macrophages of Cigarette Smokers can Inactivate the Active Site of α 1-Antitrypsin, Rendering It Ineffective as An Inhibitor of Neutrophil Elastase, The Journal of Clinical Investigation, vol. 80, 1289-1295 p.
- Hulea, S. A., Olinescu, R., Nita, S., Cronan, D. and Kummerow, F. A., 1995, Cigarette Smoking Causes Biochemical Changes in Blood That are Suggestive of Oxidative Stress . A Case-Control Study., J. Environ. Pathol. Oncol., vol. 14, 173-180 p.
- Hüner, G., V.Ulusal Metabolik Hastalıklar Ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı, Çukurova Üniversitesi, Adana, 117-127s.
- İnal, M. E., 1998, Radrasyona Bağlı Serbest Radikal Hasarı, Yaşlanmada Biyolojik Cevap ve Antioksidanların Koruyucu Etkileri, Klinik Gelişim, cilt 11, 389-391 s.
- İşcan, M. ve Çoban, T., 1998, Normal ve Neoplastik Meme Dokusunda Antioksidan Enzimler, Klinik Gelişim, cilt 11, 392-395 s.
- Jaruga, P., Zastawny, T. H., Skokowski, J., Dizdaroğlu, M. and Olinski, R., 1994, Oxidative DNA Base Damage and Antioxidant Enzyme Activities in Human Lung Cancer, FEBS Letters, vol 341, 59-64 p.
- Jendryczko, A., Szyrka, G., Gruszczynski, J. and Kozowicz, M., 1993, Cigarette Smoke Exposurw of School Children : Effect of Passive Smoking and Vitamin E Supplementation on Blood Antioxidant Status, Neoplasma, Vol. 40, No 3, 199-204 p.
- Kahraman, A., 1998, Ultraviyole A (UV A) Işığının Oluşturduğu Oksidatif Stres Üzerinde Quersetinin Koruyucu Rolü, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Sağlık bilimleri Enstitüsü, 69 s.
- Kaler, S.G., Maraia, R. And Gahl, W.A., 1991, Human Manganese Superoxide Dismutase is Readily Detectable by a Copper Blotting Tecnique, Biochemical Medicine and Metabolic Biology, vol. 45, 406-415 p.
- Kanbağlı, Ö., Mutlu-Türkoğlu, Ü., Öztezcan, S., Doğru-Abbasoğlu, S., Uysal, M. ve Toker, G., 1998, Galaktozamin ve Endotoksin Uygulanan Sıçanların Karaciğer ve Plazmalarında

Lipit Peroksidasyonunun ve Antioksidan Sistem Enzimlerinin İncelenmesi, Klinik Gelişim, cilt 11, 441-443 s.

Kaptanağası, S., 1997, Sigara Raporu, Türkiye Yeşilay Cemiyeti Genel Merkezi Yayını, İstanbul, 256s.

Karabece, A., 1986, Demir Eksikliğine Bağlı Hastalıkların Bilimsel Temeli, L.Ülker, A. Gür (Derl.), Turgut Yayıncılık Ve Ticaret A.Ş., 30s.

Karlson, P., 1992, Tıp Ve Fen Bilimcileri İçin Biyokimya, (Çev. A. Telefoncu), Sermet Matbaası, Kırklareli, Onbirinci Baskı, 341s.

Kaya, N., 1995, Sigara ve Gastrointestinal Sistem, A.Tür (Derl.), Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 148-149 s.

Kayaalp, O., 1978, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Garanti basımevi, Ankara, cilt 1, 553-563 s.

Kayaoğlu, N., 1999, Aktif ve Pasif Sigara içiminin Eritrosit İçi Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi, Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 104 s.

Kılınç, S., 1998, Sigara İçimi ve Antioksidan Status, Uzmanlık tezi , Ege Üniversitesi Temel Tıp Bölümleri Biyokimya Ana Bilim Dalı, 72 s.

Köklüoğlu, E., 1998, Serbest Radikal Reaksiyonlarının Kanserdeki Rolü, Klinik Gelişim, cilt 11, 358-364 s.

Krinsky, N. I., 1988, Sağlığın Korunmasında Karotenlerin Rolüne İlişkin Kanıtlar, Clinical Nutrition, sayı 7, no 3, 107-112 s.

Kurt, İ., ve Arslan, N., 1993, Ateroskleroz Patojenezinde Lipoproteinlerin Rolü ile İlgili Yeni Görüşler, Türk Klin. Tıp Bilimleri, vol 13, 137-141 s.

Kurtel, H., 1993, İskemi Reperfüzyon Hasarı ve İnce Barsak Modeli, Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam, 67-73 s.

Lesko, S. M., Rosenberg, L., Kaufman, D. W., Helmrich, S. P., Miller, D. R., Strom, B., Schottenfeld, D., Rosenshein, N. B., Knapp, R. C., Lewis, J. and Shapiro, S., 1985,

Cigarette Smoking and The Risk of Endometrial Cancer, The New England Journal of Medicine, vol 313, no 10, 593-596 p.

MacNee, W., Bridgeman, M. M. E., Marsden, M., Drost, E., Lannan, S., Selby, C. and Donaldson, K., 1991, The Effects of N- Acetylcysteine and Glutathione on Smoke-Induced Changes in Lung Phagocytes and Epithelial Cells, The American Journal of Medicine, vol. 91, suppl. 3C, 60-66 p.

McCord, J. M., 1985, Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury, The New England Journal of Medicine, vol. 312, no 3, 159-163 p.

McCord, J., 1993, Human Disease, Free Radicals, and The Oxidant/Antioxidant Balance, Clinical Biochemistry, vol. 26, 351-357 p.

McCusker, K. and Hoidal, J., 1990, Selective Increase of Antioxidant Enzyme Activity in the Alveolar Macrophages from Cigarette Smokers and Smoke- exposed Hamsters, American Rev. Respir. Dis., vol 141, 678-682 p.

Meijer, B.M., Branski, D., Knol, K. and Kerem, E., 1996, Cigarette Smoking Habits Among Schoolchildren, Chest, vol. 110, 921-926 p.

Melissinos, K.G., Delidov, A. z., Varsov, A. G., Begiatti, S. and Drivas, G. J., 1981, Nepron, Vol 28, 76-79 p.

Mercangöz, A., 1989, Sigaranın Sağlığa Zararları ve Kanslerle İlişkisinin Mekanizması, Seminer Çalışması, Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi, 15 s.

Morrow, J. D., Frei, B., Longmire, A. W., Gaziano, J. M., Lynch, S. M., Shyr, Y., Strauss, W. E., Oates, J. A. and Roberts, L. J., 1995, Increase in Circulating Products of Lipid Peroxidation (F₂-Isoprostanes) in Smokers, The New England Journal of Medicine, Vol 4, 1198-1203 p.

Moshage, H., 1997, Nitric Oxide Determinations : Much Ado About NO^{*} -Thing ?, Clinical Chemistry, vol. 43, no 4, 553-556 p.

Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner, K.D. and Rodwell, V.W., 1993, Haper'ın Biyokimyası, (Çev. G. Menteş ve B. Ersöz), Barış Kitapevi, İstanbul, Yirmiikinci baskı, 769s, 60-71s, 73-127s.

- Nemeth, I., Turi, S., Bodrogi, T. and Doda, I., 1993, Role of Iron Mobilization and Free Iron in Oxidative Stress During Erythropoietin Therapy of Children on Hemodialysis, G.Mozsik, I.Emérit, J. Feher, B. Matkovics and A. Vincze (Eds), Oxygen Free Radicals and Scavengers in The Natural Sciences, Budapest, 193-197 p.
- Nilsen, F., Mikkelsen, B.B., Nielsen, J.B., Andersen, H.R. and Grandjean, P., 1997, Plasma Malondialdehyde as Biomarker for Oxidative Stress : Reference interval and Effects of Life –Style Factors, Clinical Chemistry, vol. 43, no 7, 1209-1214 p.
- Noda, Y., Mori, A. And Packer, L., 1997, Gliclazide Scavenges Hydroxyl, Superoxide and nitric Oxide Radicals: An ESR Study, Molecular Pathology and Pharmacology, vol. 96, no 2, 115-124 p.
- Noyan, A., 1993, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Metaksan A.Ş., Ankara, sekizinci baskı, 670-672, 522-526s.
- O'Brien, R.C. and Luo, M., 1997, The Effects of Gliclazide and Other Sulfonylureas on Low Density Lipoprotein Oxidation in Vitro, Metabolism, vol. 46, no 12, Suppl 1, 22-25 p.
- Öğüs, H. ve Özer, N., 1991, Human Jejunal Glutathione Reductase : Purification and Evaluation of the NADPH- and Glutathione- Induced Changes in Redox State, Biochemical Medicine and Metabolic Biology, vol 45, 65-73 p.
- Özkan, H., Uçan, S., Meydanlı, M., Yılmaz, E., Koyuncu, N., Şahin, G., Çömcüoğlu, C., Yağmurlu, A., Tanrıverdi, A., Selvi, E., Çetinkaya, H., Dönderici, Ö., Sarıoğlu, M., Işıtan, F., Çetin, F., Dumlu, Ş., Bahar, K. ve Özden, A., 1992, Ankara Toplumunun Çeşitli Kesimlerinde Sigara İçme Sıklığı ve Sigara İçenlerde Dispepsi, Türk Klinik Tıp Bilimleri, cilt 12, Sayı 3, 258- 263 s.
- Öztezcan, S., Mutlu-Türkoğlu, Ü., Toker, G. ve Uysal, M., 1998, Akut ve Kronik Tiner Uygulamasının Sıçanların Karaciğer ve Beyinlerinde Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi, Klinik Gelişim, cilt 11, 436-437 s.
- Pekşen, Y., 1995, Sigara İçiminin Nedenleri, Epidemiyolojisi, Pasif İçilik, A.Tür (Derl.), Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 1-28 s.

- Perrin-Nadif, R., Dusch, M., Koch, C., Schmitt, P., Mur, J.M., 1996, Catalase and Superoxide Dismutase Activities as Biomarkers of Oxidative Stress in Workers Exposed to Mercury Vapours, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, vol. 48, 107-119p.
- Petruzzelli, S., Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A.C., Mussi, A., Angeletti, C. A., Saracci, R. And Giuntini, C., 1990, Pulmonary Lipid Peroxidation in Cigarette Smokers and Lung Cancer Patients, *Chest*, vol. 89, 930-935 p.
- Pollycove, M., 1986, Iron Overload Syndromes, *Clin. Physiol. Biochem.*, vol. 4, 61-77 p.
- Pryor, W. A. and Stone, K., 1993, Oxidants in Cigarette Smoke Radicals, Hydrogen peroxide, Peroxynitrate, and Peroxynitrite, *Ann. New York Acad. Sci.*, vol. 686, 12-27 p.
- Rahman, I., Macnee, W., 1996, Role of Oxidants in Smoking-Induced Lung Diseases, *Free Radical Biol. Med.*, vol. 21, no 59, 669-681 p.
- Randox Ürün Raporu, 1994, Randox Laboratories Ltd., United Kingdom, 1-16 p.
- Repine, J. E., Bast, A., Lankhorst, I. And The Oxidative Stress Study Group., 1997, Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *American Respir. Crit. Care Med.*, vol. 156, 341-357 p.
- Riemersma, R. A., Wood, D. A., Macintyre, C. C. A., Elton, R. A., Gey, K. F. and Oliver, M. F., 1991, Risk of Angina Pectoris and Plasma Concentrations of Vitamins A, C, and Carotene, *The Lancet*, vol. 337, no 87732, 1-5 p.
- Ricardson, J. S., 1991, Oxygen Free Radicals and Brain Dysfunction, *Intern J. Neuroscience*, vol. 57, 1-17 p.
- Rigotti, N. A., 1989, Cigarette Smoking and Body Weight, *The New England Journal of Medicine*, vol. 320, no 14, 931-933 p.
- Sarıahmetoğlu, M., Bilgiç, E., Çakıcı, İ. Ve Kızılcık, İ., 1998, Sıçanda Önkoşullanmanın Oklüzyon Aritmilerine Karşı Koruyucu Etkisinde Nitrik Oksit Rolü, *Klinik Gelişim*, cilt 11, 429- 430 s.

- Seçkin, Ş., 1988, Yaşlanma ve Lipid Peroksidasyonu Arasındaki İlişkinin Farelerin Akciğerinde İncelenmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 37 s.
- Seçkin, Ş., Alptekin, N., Doğru-Abbasoğlu, S., Koçak-Toker, N., Toker, G. Ve Uysal, M., 1998, Glutasyonu Tüketilen Sıçanlarda Kronik Stresin Karaciğer ve Mide Lipit Peroksidasyonu Üzerine Etkisi, Klinik Gelişim, cilt 11, 434-435 s.
- Shamberger, R.J., 1986, Selenium Metabolism and Function, Clin. Physiol. Biochem., vol. 4, 42-49 p.
- Sies, H., 1991, Oxidative Stress : From Basic Research to Clinical Application, The American Journal of Medicine, vol. 91, suppl 3C, 31-38 p.
- Smoke Help Organization, 1998, Major Toxic Agent in Cigarette Smoke, A Report of the Surgeon General, 2 p .
- Sohn, H. O., Lim, H. B., Lee, Y. G., Lee, D. W. and Kim, Y. T., 1993, Effect of Subchronic Administration of Antioxidant Against Cigarette Smoke Exposure in Rats, Arch. Toxicol, vol. 67, 667-673 p.
- Spencer, A P., Carson, D. S. And Crouch, M. A., 1999, Vitamin E and Coronary Artery Disease, Arch. Intern. Med., vol. 159, no 28, 1313-1320 p.
- Steinberg, D., 1991, Antioxidants and Atherosclerosis, Circulation, vol. 84, no 3, 1420-1425 p.
- Stryer, F., 1988, Biochemistry, W. H.Freeman And Company, New York, Third edition, 299 p, 150-171p.
- Sun, Y., Oberley, L. W. and Li, Y., 1988, A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase, Clin. Chem., vol. 34, no 3, 497- 500 p.
- Şekeroğlu, M. R., 1993, Orta Derecede Alkol Alınımının Lipoproteinler ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ens. Doktora tezi, 14-19 s.

- Şekeroğlu, M. R., Aslan, R., Tarakçıoğlu, M., Algün, E., Kara, M. ve Özbay, B., 1997, Sigara Kullananlarda Lipid Peroksidasyonu ve Antioyidant Aktivite, Tüberküloz ve Toraks, vol. 35, sayı 2, 105-109 s.
- Şekeroğlu, M. R., Aslan, R., Tarakçıoğlu, M., Özbay, B., Köylü, H. ve Algün, E., 1997, Sigara, Ferritin, Oksidatif Stress, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 5 s.
- Şermet, A., 1988, Kronik Böbrek Yetersizliğinde Eritrosit Glikoz-6- Fosfat Dehidrogenaz ve Glutasyon Redüktaz Aktiviteleri, Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 97 s.
- Şahin, T. K., Çivi, S. ve Dikici, S., 1993, Sigara Kullanımı İle Akciğer Kanseri ve Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) Arasındaki İlişki, Selçuk Üniversitesi, cilt 9, sayı 3, 307-311 s.
- Tamer, L., Ünal, B. ve Aksoy, K., 1996, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Enzim Eksikliği Gözlenen Olgularda Eritrosit ZARI Na⁺-K⁺/Mg⁺ Adenozin 5'-trifosfataz, Eritrosit Süperoksit Dismutaz ve Plazma Malondialdehit Düzeyleri, Çukurova Üniversitesi Biyokimya A.B.D., Adana, 1-4 s.
- Tanaç, R., 1986, Enfeksiyonda İmmünite Ve C Vitamini, Vitaminlerin Sağlığımızdaki Önemi, A. Egeman (Derl.), Apa Ofset Basımevi, İstanbul, 57-63 s.
- Tanakol, R., 1998, Antioksidan Vitaminler: Hastalıkta ve Sağlıkta Önemleri, Klinik Gelişim, cilt 11, 347-357 s.
- Tanyer, G., 1985, Hematoloji ve Laboratuvar, Ayyıldız Matbası, Ankara, 113-117 s.
- Taylor, J. C., Madison, R. and Kosinska, D., 1986, Is Antioyidant Deficiency Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease?, American Rev. Respir. Dis., vol. 134, 285-289 p.
- Tecder-Ünal, M., Demiryürek, A. T., Çakıcı, İ. Ve Kanlık, İ., 1998, Peroksinitritin Anesteziye Şıçanlarda Aritmojenik Etkisi, Klinik Gelişim, cilt 11, 431-433 s.
- Toth, K. M., Clifford, D. P., Berger, E. M., White, C. W., and Repine, J. E., 1984, Intact Human Erythrocytes Prevent Hydrogen Peroxide- Mediated Damage to Isolated

Perfused Rat Lungs and Cultured Bovine Pulmonary Artery Endothelial Cells, journal Clinical Investigation, vol. 74, 292-295 p.

Toth, K. M., Berger, E. M., Beehler, C. J. and Repine, J. E., 1986, Erythrocytes from Cigarette Smokers Contain More Glutathione and Catalase and Protect Endothelial Cells from Hydrogen Peroxide Better than Do Erythrocytes from Nonsmokers, American Rev. Respir. Dis., vol.134, 281-284 p.

Totti, N., McCusker, K. T., Campbell, E. J., Griffin, G. L. and Senior, R. M., 1984, Nicotine is Chemotactic for Neutrophils and Enhances Neutrophil Responsiveness to Chemotactic Peptides, Science , vol. 223, 169-1171 p.

Tsuchiya, M., Suzuki, Y. J., Cross, C. E. and Packer, L., 1993, Superoxide Generated by Cigarette Smoke Damages The Respiratory Burst and Induces Physical Changes in The Membrane Order and Water Organization of Inflammatory Cells, Ann. New York Acad . Sci., vol. 686, 39- 52 p.

Tuschmid, P., 1986, E Vitaminin Klinik Kullanımı, Vitaminlerin Sağlığımızdaki Önemi, A. Egeman (Derl.), Apa Ofset Basımevi, İstanbul, 70-83 s.

Tuncer, M., Kılınc, K., Pehlivanoglu, B., Balkancı, D. ve Duman, O., 1998, Deneysel Önbeyin İskemi-Reperfüzyon Hasarında Melatonin Antioksidan Etkisi, Klinik Gelişim, cilt 11, 423-425 s.

Türkozan, N., Balabanlı, B., Ünlü, A., Yaman, H., Karabıçak, U., Ertabak, A. ve Kutluay, T., 1999, Peroksinitritin İn vivo Şartlarda 3-Nitrotirozin Oluşumuna ve Plazma Antioksidanları Üzerine Etkisinin İncelenmesi, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği II. Ulusal Kongresi Özet Kitapçığı, 16 s.

Usberti, M., Lima, G., Arisi, M., Bufano, G., Davanzo, L. and Gazzotti, R. M., 1997, Effect of Exogenous Refuced Glutathione on The Survival of red Blood cells in Hemodialyzed Patients, Journal of Nephrology, vol. 10, no5, 261-265 p.

Ünalı, M., Yılmaz, O., Gürbilek, M., Aköz, M. ve Yöntem., M., 1989, Nötrofil Lökositlerde Solunum Patlaması ve NADH Oksidaz, Selçuk Üniversitesi, cilt 5, sayı 3, 173-179 s.

Volkova, K., Beno, I., Staruchova, M. and Bobek, P., 1996, Antioxidative Enzyme Activity in The Blood of Healty Persons, Bratisl Lek Listy, vol. 97, no 3, 134-138 p (Abstract).

- Weiss, S. J., and LoBuglio, A. F., 1982, Phagocyte-Generated Oxygen Metabolites and Cellular Injury, *Laboratory Investigation*, vol. 47, no 1,5-18 p.
- WHO Committee, 1999, Some Facts on Global Tobacco Use, The Free Initiative Home Page, 2p.
- WHO Expert Committee, 1999, Tobacco: A Global Health Emergeny, Fact Sheet N118, 1-9 p.
- Winrow, V. R., Winyard, P. G., Morris, C. J. and Blake, D. R., 1993, Free Radicals in Inflammation : Second Messengers and Mediators of Tissue Destruction, *British Medical Bulletin*, vol. 49, no 3, 506-522 p.
- Winterbourn, C. C., Hawkins, R. E., Brian, M., and Carrell, W., 1975, The Estimation of Red Cell Superioxide Dismutase Activity, *J. Lab. Clin. Med.*, 337-341 p.
- Witas, T. And Sledziewski, P., 1990, Exhalation of Malondialdehyde from The Smoke of High Grade Cigarettes and Effectiveness of filtering it, *Die Nahrung*, vol. 34, no 7, 615-621p.
- Witas, T. And Sledziewski, P., 1988, Penetration of Malonic Dialdehyde on Filtration of Tobacco Smoke, *Die Nahrung*, vol. 32, No 10, 961-964 p.
- Wooliams, J. A., Weiner, G., Anderson, P. H. and McMurray, C. H., 1983, Research in Veterinary Science, vol. 35, 1569-1575 p.
- Yalçın, S., 1998, Antioksidanlar, *Klinik Gelişim*, cilt 11, 342-346 s.
- Yaman, H., Ünlü, A., Karabıçak, U., Çimen, B., Balabanlı, B., Erbil, K. ve Türkozan, N., 1999, İnvivo ve İnvitro olarak Plazmada Peroksinitrit Harabiyetinin 3-Nitrotirozin Ölçümüyle Gösterilmesi, *Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği II. Ulusal Kongresi Özet Kitapçığı*, 15 s.
- Yavuzer, S., 1993, Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri, *Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam*, 6-9 s.
- Yavuzer, S., 1993, Serbest Radikallerle Hücre Yaralanması , *Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam*, 12-14 s.

- Yazan, Y., 1999, Cilt Yaşlanmasında Serbest Radikaller ve Kozmetolojide Antioksidanların Kullanımı, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği II. Ulusal Kongresi Özet Kitapçığı, 26 s.
- Yelkenci, F., 1996, Stresin Çeşitli Dokularda Glutasyon, Glutasyonla İlgili Enzimler ve Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 44 s.
- Yöntem, M., Akkuş, İ., Şekeroğlu, M. R., Vural, H., Öztürk, İ., Kalak S. Ve Koçyiğit, A., 1993, Erkeklerde Orta Derecede Etil Alkol Alımının Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Üzerine Olan Etkisi, S.Ü. Tıp Fakültesi, cilt 9, sayı:3, 339-344 s.
- Yu, B., 1996, Aging and Oxidative Stress : Modulation by Dietary Restriction, Free Radical Biol. Med., vol. 21, no 5, 651-668 p.
- Zhou, J., Guo, F. and Qian, Z., 1997, Effects of Cigarette Smoking on Antioxidant Vitamin Activities of Antioxidases, Chung Hua Yu Fang I Hsuek Tsa Chih, vol.31 no 2, 67-70 p (Abstract).

Ek 1. Araştırma anket formu**ADI VE SOYADI :****YAŐI:****KİLOSU VE BOYU:****MESLEĞİ:****ADRESİ:****TELEFON NUMARASI:****SİĞARA VE/VEYA ALKOL ALIYOR MUSUNUZ:****NE ZAMANDIR SİĞARA KULLANIYORSUNUZ:****KULLANIYORSANIZ MİKTARI:** GÜNDE 10 ADET 1 PAKET 1,5PAKET 2 PAKET 2 PAKETTEN DAHA FAZLA**SÜREKLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI:****VARSA ADI VE KULLANIM ŞEKLİ:****ŞU ANDA VE GEÇMİŐTE BİR SAĞLIK PROBLEMİNİZ VARMI VEYA OLDU MU:****AİLEDE SİZDEN BAŞKA SİĞARA KULLANAN VAR MI:**

**AİLEDEKİ DİĞER KİŞİLERİN VÜCUT SAĞLIĞI AÇISINDAN SİGARDAN DOLAYI
ZARALI VEYA YARALI ETKİLERİ GÖRÜLDÜ MÜ:**

KONTROL ANALİZLERİ:

KANDA

PROTEİN

ALBUMİN

SGOT

SGPT

KOLESTROL (LDH)

ÇALIŞMA ANALİZLERİ:

GSHPx

GSH-Red

MDA

SOD

KATALAZ

TOTAL ANTİOKSİDANLAR:

Ek 2. Toplam sonuçlar

Adı Soyadı	Cinsiyet	Sigara	G-Red	SOD	Fer ritin	Hemo globin	Yaş	Sigara içme süresi (Yıl)
Serdar Kılınç	e	e	79,728	914	71,1	16,3	36	14
Önder Çakırka	e	e	64,779	1264	10,7	14,3	25	12
Yusuf Yıldız	e	e	39,864	800	61,6	16,1	23	9
Hakan Selvi	e	e	26,160	217	62	13,8	31	15
Eyüp Balcı	e	e	24,915	1282	183	14,1	36	25
Ecevit Şit	e	e	51,075	889	60,7	13,8	23	1
Memiş Kara	e	e	34,881	1104	111,3	15,6	24	10
Mustafa Er	e	e	53,567	1078	55,5	14,5	32	20
Aziz Korkut	e	e	45,968	1376	78,5	14,5	43	30
Erhan Acar	e	e	71,007	1006	20,2	14,8	29	11
Sedat Tomruk	e	e	77,236	1034	62,8	14,4	29	10
Kenan Gürsoy	e	e	32,389	1174	27,6	16,2	30	10
Hüseyin Atalan	e	e	66,024	1246	86	16,8	37	20
Turgut Ekşi	e	e	56,058	915	194,3	15,5	30	15
Kadir Cerrah	e	e	108,380	566	136,2	13,3	24	10
Levent Ant	e	h	41,109	1101	92,1	14,9	24	
Sait Korkut	e	h	44,847	313	29,5	14,7	30	
Hüseyin Başsan	e	h	43,601	711	204,2	14,9	28	
Dursun Ali Ayyıldız	e	h	64,779	878	280,6	15,4	45	
Dalelkhan Ospanov	e	h	36,126	1013	39,6	16,2	23	
Kadir Kayabaş	e	h	57,304	979	29,2	14,5	31	
Vedat Akın	e	h	44,847	1415	124,9	14,1	45	
Fahri Keski	e	h	53,567	1262	41,5	13	45	
Turgut Korkmaz	e	h	47,338	1092	44,7	13	22	
Yakup Ekşi	e	h	82,219	810	265,7	15,9	45	
Vedat Kılınç	e	h	64,779	954	51,4	15,6	23	
Ahmet Kural	e	h	79,728	1078	285	14,5	40	
Hakan Güner	e	h	57,304	1101	116,7	14,9	20	
Yılmaz Keser	e	h	79,728	883	29,4	13,9	19	

İsmet Baran	e	h	56,058	973	72,1	15,3	32	
İdris Aslanca	e	h	52,321	1019	36	16,9	22	
Eylem Keser	k	e	33,635	1285	54,7	13,4	19	2,5
Hikmet Canlı	k	e	109,626	1234	8,1	13,3	35	17
Pınar Namlı	k	e	14,949	1048	7,4	12,9	19	5
Gülşen Şule Kozol	k	e	39,864	1041	35,3	14,3	34	20
Yüksel Becel	k	e	63,533	1172	55,7	14	34	15
Nalan Akman	k	e	57,304	1775	10,8	13	29	14
Leyla Doğurcan	k	e	41,109	1056	10,3	12,2	28	3
Ayşe Bayram	k	e	32,389	1229	6,3	11	32	10
Handan Ülger	k	e	56,058	1059	9,4	13,4	45	20
Şirin Haşhaş	k	e	84,711	1423	29,4	12,1	20	3
Kerime Ülker	k	e	61,041	1728	8,7	11	32	5
Aygül Şahinalp	k	e	53,567	1321	36,4	15,1	26	6
Melahat Günaltay	k	e	79,728	740	50,8	14,3	44	14
Neşe Baydar	k	e	68,516	1221	6,8	12,2	22	6
Havva Özen	k	e	41,109	1689	31,3	10,7	25	7
Suzan Ünal	k	e	64,779	1213	43,3	14,9	44	20
Elif Aktuğ	k	h	58,550	1470	1,9	9,2	27	
Esen Ünal	k	h	47,338	961	15,7	13,4	24	
Deniz Kazdal	k	h	43,601	1423	3,2	12,1	22	
Gülseren Kara	k	h	64,779	1506	68,8	12	24	
Selda Zeynep Sözer	k	h	41,109	1939	90,4	11,9	26	
Emine Yıldırım	k	h	33,635	1229	44,8	11	20	
Didem Akgül	k	h	31,143	1412	47	12,8	22	
Gülcan Sezgin	k	h	48,584	1141	24,6	13,7	30	
Melek Bodur	k	h	52,321	1330	2,6	11,2	24	
Fatma Uzbaş	k	h	39,864	1173	24,8	12,1	20	
Sezim Doraksız	k	h	69,762	1262	4,1	11,8	22	
Perihan Yılmaz	k	h	108,380	1750	4,3	11,4	32	
Fatma Rende	k	h	80,973	994	15,4	13,6	32	
Dudu Karademir	k	h	49,830	1191	19,4	10,3	29	
Ayşe Acar	k	h	48,584	1579	74,8	9,9	21	
Cemile Öztekin	k	h	83,465	1058	42,1	12,8	44	