

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİGARAYA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA  
İDRARDA KOTİNİN DÜZEYİ İLE TOTAL  
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Faruk YILDIRIM

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Kabil SHERMATOV

ŞANLIURFA  
2010

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİGARAYA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA  
İDRARDA KOTİNİN DÜZEYİ İLE TOTAL  
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Faruk YILDIRIM

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Kabil SHERMATOV

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 79 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA  
2010

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tez hazırlamama sonsuz katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Kabil SHERMATOV'a,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. A. Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Doç. Dr. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a,

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT'e ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya AD. çalışanlarına, Dr. İbrahim Halil DİKİCİ ve biyolog Abdullah TAŞKIN'a,

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Şanlıurfa Çocuk Hastanesi'ndeki Sağlık memuru Caner DURUKAN, Hemşire Yasemin KESKİNUFUK ve Enise PAKIR'a,

Uzmanlık eğitimimin değişik zamanlarında birlikte ekip ruhu içerisinde keyifli ve verimli şekilde çalışma fırsatını bulduğum ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bazıları şu anda uzman, bazıları ise uzman adayı olan tüm asistanlık dönem arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca ilk günden beri şefkat ve desteklerini her zaman gördüğüm, yoğun iş yükümüzü hafifletmede bizlere sürekli yardımcı olan kliniğimizin tüm kıymetli hemşire ve sağlık memurlarına; çalışma ortamımızın temiz, rahat ve güvenli olmasına katkısı olan tüm personelimize,

Tıp eğitimim boyunca desteklerini ve dualarını esirgemeyen sevgili rahmetli babam Lami'ye, annem Nura'ya ve sevgili kardeşlerime,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, sevgili eşim Nihal'e, canım oğlum Lami'ye,

...içtenlikle TEŞEKKÜRLERİMİ sunarım.

Dr. Faruk YILDIRIM

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER	İİ-İİİ
TABLolar LİSTESİ	İV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
SİMGE VE KISALTMALAR	Vİ-Vİİ
ÖZET	Vİİİ-İX
ABSTRACT	X-Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Dünya’da ve Türkiye’de Sigara	2-3
2.2. Pasif Sigara Dumanın Tanımlanması ve Bileşenleri	3-4
2.3. Pasif Sigara Dumanın Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi	4-6
2.4. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü	6-11
2.5. Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi	11-13
2.5.1. Serbest Radikaller	13
2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	14
2.5.1.2. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	14
2.5.1.3. Hidroksil Radikali (HO <sup>-</sup> )	15
2.5.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	15
2.5.2.1. Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid Peroksidasyonu)	16
2.5.2.2. Proteinlere Etkisi	16
2.5.2.3. Nükleik asitlere etkileri	17
2.5.2.4. Karbonhidratlara Etkileri	17
2.5.3. Antioksidan Mekanizmalar	18
2.5.4. Enzim Olan Antioksidanlar	18
2.5.4.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	18
2.5.4.2. Katalaz (CAT)	19
2.5.4.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)	19-20
2.5.4.5. Glutatyon Redüktaz (GR)	20

2.5.4.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	20
2.5.5. Enzim Olmayan Antioksidanlar	21
2.5.5.1. Glutatyon (GSH)	21
2.5.5.2. Vitamin C (Askorbik Asit)	21-22
2.5.5.3. Vitamin E (Tokoferol)	22
2.5.5.4. $\beta$ Karoten	22
2.5.5.5. Seruloplazmin	22
2.5.6. Total Antioksidan Kapasite	22-23
2.5.7. Oksidatif Stres	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24-26
3.1. Yapılan İstatistiksel Analizler	26
4. BULGULAR	27-35
5. TARTIŞMA	36-39
6. SONUÇLAR	40
7. EKLER	
7.1. Anket Formu	41-42
8. KAYNAKLAR	43-52

## TABLolar LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler	14
Tablo 2. Çalışmadaki çocukların ortalama yaş, ağırlık, boy ve BMI değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 3. Grupların idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	28
Tablo 4. Ebeveynlerin sigara içme durumuna göre idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	29
Tablo 5. Ebeveynlerin sigara içme miktarına göre idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	29
Tablo 6. İdrar kotinin düzeyine göre grupların idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	30

## ŞEKİLLER LİSTESİ

		<b>Sayfa No</b>
Şekil 1.	Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları	15
Şekil 2.	Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların idrar kotinin seviyeleri	31
Şekil 3.	Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların TAS seviyeleri	31
Şekil 4.	Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların TOS seviyeleri	32
Şekil 5.	Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların OSİ seviyeleri	32
Şekil 6.	Ebeveynlerin sigara içme miktarına göre idrar kotinin düzeyleri	33
Şekil 7.	Sigara dumanına maruz kalan grubun idrar kotinin ile TOS değerleri arasındaki korelasyon grafiği	33
Şekil 8.	Sigara dumanına maruz kalan grubun idrar kotinin ile OSİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 9.	İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinini ile TAS değerleri arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 10.	İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinini ile TOS değerleri arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 11.	İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinini ile OSİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği	35

## SİMGE VE KISALTMALAR

AAD:	Ana Akım Dumanı
AB:	Avrupa Birliği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABÖS:	Ani Bebek Ölüm Sendromu
AU:	Arbitrary Unit
Ark.:	Arkadaşları
ATP:	Adenozin Tri Fosfat
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
CAT:	Katalaz
cm:	Santimetre
CO:	Karbonmonoksit
ÇSD:	Çevresel Sigara Dumanı
ÇTD:	Çevresel Tütün Maruziyeti
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FEV1:	1. Saniyedeki zorlu Vital Kapasite
GGST:	Global Gençlik Sigara Taraması
GR:	Glutasyon Redüktaz
GSH:	Glutasyon
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz
GST:	Glutasyon S Transferaz
HO <sup>•</sup> :	Hidroksil
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen Peroksit
IUGG:	İntrauterin Gelişme Geriliği
IG:	İmmünoglobulin
Kg:	Kilogram
m <sup>2</sup> :	Metre kare
MDA:	Malondialdehid
ng:	Nanogram



O <sub>2</sub> :	Oksijen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> :	Süperoksit Radikali
OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi
NO:	Nitrik Oksit
NO <sub>2</sub> :	Nitrik dioksit
SOD:	Süperoksit Dismutaz
SS:	Standart Sapma
TAS:	Total Antioksidan Seviye
TOS:	Total Oksidan Seviye
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

## ÖZET

### SİGARAYA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA İDRARDA KOTİNİN DÜZEYİ İLE TOTAL OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN KAPASİTELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Faruk YILDIRIM

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Amaç:** Sigaraya maruz kalma; hem yaygınlığı hem de önlenebilir olması bakımından oldukça önemlidir. Sigara içimi sırasında çok sayıda serbest radikal ve reaktif oksijen ürünleri açığa çıkmaktadır. Sigara içimi veya maruziyetinin oksidatif stres üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmış, ancak bu çalışmalarda kotinin düzeyi ile korelasyon kurulamamıştır. Çalışmamızda sigaraya maruz kalan ve kalmayan çocuklarda idrarda kotinin, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri çalışılarak, her iki grup ve kotinin düzeyi ile oksidan ve antioksidan seviye arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Yöntem:** Çalışmaya 4-6 yaşları arasında toplam 89 çocuk alındı. Çalışmada sigara maruziyetini değerlendirmek için anket ve idrar kotinin seviyelerinin tespiti yapılmıştır. Çocukların idrarından kotinin kemilüminesan yöntemiyle, periferik venöz kandan TOS ve TAS O. Erel yöntemi ile çalışıldı ve OSI değerleri hesaplandı. SPSS 11,5 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Ortalama idrar kotinin, TOS ve OSİ düzeyleri sigaraya maruz kalan grupta sigaraya maruz kalmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ortalama TAS düzeyi sigaraya maruz kalan grupta sigaraya maruz kalmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Sigaraya maruz kalan grubun ortalama kotinin düzeyi ile TOS ve OSİ düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Yirmi'den fazla sigaraya maruz kalan grubun TOS ve

OSİ düzeyleri 1-10 adet sigaraya maruz kalan ve sigaraya maruz kalmayan gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

**Sonuç:** Sigaraya maruz kalan çocuklarda ortalama idrar kotinin düzeyi ile TOS ve OSİ düzeyi arasındaki pozitif korelasyonu ortaya koyan ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkısı olacağı kanısındayız. Çalışmamız çocuklarda pasif içicilik oranları belirlenirken ailelerin verdiği bilgilerle birlikte objektif bir kriter olan kotinin seviyesinin çalışılması gerekliliğinin ortaya koymuştur.

Elde ettiğimiz sonuçların pasif sigara içiciliği konusu ile ilgili yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Pasif sigara, çocuk, kotinin, antioksidanlar, oksidanlar, oksidatif stres.

## SUMMARY

### THE EVALUATION OF THE URINE COTININE LEVEL WITH THE TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT CAPACITY IN CIGARETTE EXPOSED CHILDREN

Dr. Faruk YILDIRIM

Residency Thesis, Department of Pediatrics

**Aim:** Exposure to cigarette quite important topic because of it's prevalence and preventability. During smoking so many reactive oxygen products and free radicals are formed. There are many studies about smoking or exposing to oxidative stress, nevertheless in these studies there are no correlation with the cotinine level. We investigate the urine cotinine level also total oxidant status (TOS), total antioxidant capacity (TAC) and oxidative stress index (OSI) in cigarette exposed and nonexposed children and the relationship between cotinine level with the oxidant and antioxidant level in both group.

**Method:** In this study we include 89 children in age of 4-6 years. The study have been made to evaluate the cigarette exposure and to determine the urine cotinine level. Urine cotinine level of children studied with chemiluminescence method, TOS and TAC looked from peripheric venous blood with an O. Erel method and the OSI value estimated. For statistical analysis the SPSS 11,5 is used. The  $p < 0,05$  were accepted significant.

**Results:** The average urine cotinine, TOS and OSI in cigarette exposed group were significantly higher than the cigarette nonexposed group. So, the average TAC in cigarette exposed group were significantly lower than the nonexposed one. The positive correlation assigned between cotinine level and TOS and OSI level in cigarette exposed group. The TOS and OSI level in more than 20's of cigarette exposed group were significantly higher than nonexposed or 1-10 number of cigarette exposed groups.

**Conclusion:** We believe that this is the first study about the cigarette exposure of children in which positive correlation finded between average urine cotinine level with TOS and OSI level so, we esteem that this study will donete the literature. During the

determination the ratio of passive smoking in children besides the families verbal information the cotinine level determined as the objective criterion and should be measured. We hope that the acquired results about passive smoking will lighten the coming studies.

**Keywords:** Passive cigarette, child, cotinine, antioxidant, oxidant, oxidative stress.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sigara dumanına maruz kalma; hem yaygınlığı hem de önlenebilir olması bakımından oldukça önemlidir. Pasif içiciliğin bebek ve çocuklarda astım oluşumu, akciğer fonksiyonlarında azalma, pnömoni, bronşit, otitis media, gibi solunum yolu hastalıkları ve ani bebek ölümleri görülmesinde risk artışına yol açması gibi sorunları güncel tartışma konuları arasında yer almaktadır (1,2). Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal bileşikler tanımlanmış olup bunların 250'sinin zararlı olduğu ve 50'den fazlasının da kansere neden olduğu bilinmektedir (3). Anketler sigara maruziyetini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Anket ile yapılan bilidirimler, maruziyet hakkında özellikle hatalı (fazla veya az) bildirimler yüzünden birçok endişe oluşturabilir (4,5). Risklerini tanımlamak ve sigara karşıtı müdahalelerin yararlarını saymak için pasif sigara içiminin kesin biyokimyasal ölçümlerine gerek vardır. Sigara dumanına maruz kalmış sigara içmeyen kişilerde ve aktif sigara içicilerinde kotinin nikotinin en önemli ve en güvenilen biyomarkırıdır (6). Sigara içimi sırasında çok sayıda serbest radikal ve reaktif oksijen ürünleri açığa çıkmaktadır (7). Sigara içimi veya maruziyetinin oksidatif stres üzerine etkileri ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmış olup, ancak bu çalışmalarda kotinin düzeyi ile korelasyon kurulamamıştır.

Bu çalışmada amacımız sigara dumanına maruz kalan ve kalmayan çocuklarda kotinin düzeyi ölçülerek sigara dumanını maruziyet derecesini belirlemek ve maruziyet derecesiyle antioksidan kapasitenin azalıp azalmadığını, oksidatif stresin artıp artmadığını göstermektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dünya’da ve Türkiye’de Sigara

Sigara içerdiği toksik maddelerin miktar ve çeşitliliği, kullanım sıklık ve süresinin yol açtığı sorunlarla ilişkisi, bu sorunların halk sağlığını tehdit eden boyutları, yaptığı bağımlılık türü ve tedavi alternatifleri, önlenabilir sık ölüm nedenlerinin arasında yer alması, kullanıcısı dışındakileri de tehdit eden toksik etkileri gibi birçok bakımdan hakkında çok sayıda ayrıntılı incelemeler yapılmış, yorumlarda bulunulmuştur (1,2). Sigara dumanının sağlığa zararlı olduğuna dair bilimsel deliller 50 yıldan uzun süredir vardır (8). Bununla birlikte sadece içiciler sigara dumanı nedeniyle hastalanıp ölmemektedir, sigara içmeyenler de çevresel sigara dumanı ile kirlenen havayı soluyarak hastalık ve ölüm riski altında kalmaktadırlar.

Sigara, dünyada her 8 saniyede bir kişinin ölümüne neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 4 milyon kişi sigaraya bağlı bir hastalıktan dolayı vaktinden erken ölmektedir ve 2030 yılına ulaşıldığında bu sayının yılda 10 milyona çıkması beklenmektedir. İki bin yirmili yıllarda dünyada sigaraya bağlı olan ölümlerin %70’nin gelişmekte olan ülkelerde olacağı hesaplanmaktadır (9).

Pasif sigara içimi; içmeyen kişilerin sigara içilen bir ortamda istemsiz olarak tütünün yanma ürünlerini soluyarak maruz kalması olarak tanımlanmaktadır (10). Pasif sigara içimi; çevresel tütün dumanı (ÇTD) maruziyeti, ikinci el sigara içimi ya da edilgen sigara içimi olarak da adlandırılır (11,12).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) erişkinlerin %26,5’i sigara içerken, 2 ay-11 yaş grubu çocukların %43’ünün evinde en az bir sigara içicisinin bulunduğu bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde sigara içimi azalmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (12).

Türkiye’de 2008 Aralık ayında yapılan Küresel Yetişkin Sigara Araştırmasına göre, 15 yaş ve üstü yetişkinlerin %31’i (%48 erkek, %15’i kadın) sigara içmektedir. Sigara kullanımı 25-44 yaş arası insanlar arasında daha yaygındır; bu yaş grubunun %40’ı sigara içtiklerini söylemişlerdir (13). Sağlık Bakanlığı Madde Bağımlılığı Şube Müdürlüğü tarafından yapılan "Türkiye Küresel Gençlik Tütün Araştırması-2003" çalışmasına göre, pasif içicilik yönünden çarpıcı sonuçlarla karşılaşmıştır. Buna göre öğrencilerin %91,1’i halka

açık yerlerde sigara dumanına maruz kalmıştır, %68,8'i babasının, %39,7'si ise annesinin evde sigara içtiğini ifade etmiştir (14). Avrupa Tütün Kontrolü Raporu 2007'ye göre ise Türkiye'deki 13-15 yaş grubunun sigara dumanından pasif etkilenim prevalansı evde %81,6, ev dışında ise %85,9'dur (15).

Türkiye'nin de bulunduğu çok sayıda ülkede sigara dumanına maruziyeti önlemek ve sigara tüketimini azaltmak amacıyla bir takım yasal düzenlemelere gidilmiştir. Örneğin, ülkemizde 4207 Sayılı Kanun gereğince, "kapalı mekânlarda tütün ve tütün mamullerinin içilmesi yasaklanmış olup, 5326 sayılı Kabahatler Kanunu'nun 39. maddesinde ise kamu hizmet binalarının kapalı alanlarında tütün mamulü tüketen kişiye idari para cezası verilmesi" hükmüne bağlanmıştır (16). Gün geçtikçe bu konudaki sınırlamaların boyutu da giderek artmaktadır. Söz konusu diğer düzenlemeler ile birlikte, 4207 Sayılı Kanunun kapsamı daha da genişletilerek, "Okul, dersane ve kursların açık alanları ile lokanta, kahvehane, kafeterya ve birahane gibi yerlerde sigara içimini yasaklayan "5727 Sayılı Tütün ve Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun" Resmi Gazete'nin 19 Ocak 2008 sayısında yayımlanmıştır. Kanun, yayım tarihinden itibaren 4 ay sonra yürürlüğe girmiş; lokanta, kahvehane, kafeterya gibi yerlerdeki sigara yasağının uygulanması ise 18 ay sonra başlamıştır (17).

## **2.2. Pasif Sigara Dumanının Tanımlanması ve Bileşenleri**

Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal tanımlanmış olup bunların 250'sinin zararlı olduğu ve 50'den fazlasının da kansere neden olduğu bilinmektedir (3). Sigara içildiğinde iki farklı tip duman üretilmektedir. Bunlardan biri sigara içen kişi tarafından içine çekilen ve yanan sigaranın ağızlığında da bulunan "ana akım" ve yanma bölgesinden çevreye nefesler arasında sigaradan yayılan "yan akım"dır (18). İşlem görme açısından ana akım, biri duman-gaz fazı diğeri de tanecikli madde (katran) olmak üzere iki kısımdır (19).

Yan akım dumanı (YAD) oluşurken yanma ısısı daha düşük olduğu için YAD'nda ana akım dumanına (AAD) göre çok daha fazla kimyasal madde mevcuttur, örneğin hayvanlar için karsinojenik olduğu gösterilmiş olan nitrosodimetilamin'in yan akım dumanında ana akım dumanına göre 20-100 kat daha fazla bulunmaktadır (20). Yapılan çalışmalar her bir sigara içiminde etkilenilen dumanda YAD'nın AAD'na göre daha tehlikeli olduğunu göstermektedir. AAD ve YAD nikotin bileşikleri de farklıdır. AAD'nda nikotin partikül fazındayken, çevresel sigara dumanında (ÇSD) sıvı faza geçmiştir. Diğer bir önemli fark ise



ÇSD'nda partiküllerin boyutunun (0,01-1,0 µm) ana akım dumanına (0,1-1,0 µm) göre daha küçük olmasıdır (21).

Sigara dumanının bileşimi, sigaranın hammaddesi olan tütünün bileşimiyle aynı değildir. Sigara dumanının bileşimi, sigaranın filtreli olup olmamasına, sarıldığı kâğıdın hammadde özelliklerine, kâğıt ve tütünün nem derecesine, sarılma tekniğine, nefes çekme sıklığına, derinliğine, yanma hızı ve sıcaklığına ve benzeri çok sayıda faktöre bağlı olarak değişir.

Sigara dumanındaki kanserle ilişkili maddelerden bazıları şunlardır: Arsenik, Benzen, Krom, Nikel, Vinilklorur, 4-aminobifenil, Benzo(a)piren, Kadmiyum, Formaldehit, N-Nitrozodietilamin, Asetaldehidibenzopiren, Parakrezol, N-Nitrozometiletamin, N-Nitrozonornikotin, N-Nitrozopiperidin, N-nitrozopirolidin, Orto-toluidin (22). Sigara dumanının kanser dışındaki diğer hasarlayıcı etkilerine yol açan maddelerden bazıları: Nikotin, Karbonmonoksit, Azotoksitler, Amonyak, Hidrojensiyanür ve Akroleindir.

Sigara dumanı bir bina içinde sigara içilen alanların kapısı kapalı olsa da bir odadan diğerine yayılabilir. Sigara dumanı kaynaklı kontaminasyonlardaki toksik materyaller aktif sigara içimi süresinden daha fazla süre kalabilir ve kilim, perdeler, elbiseler, yiyecekler, mobilyalar ve ortamda bulunan diğer materyaller üzerine yayılır. Bu toksinler odada sigara içildikten sonra haftalar ve aylarca kalabilirler (pencereler açık, fan veya hava filtreleri kullanılıyor olsa bile). Hava filtreleri depolanmış kimyasallar için kaynak olabilir ki böylece oda havasına dışarı atılmadan ziyade tekrar toksinler geri döner (23,24). Zamanla biriken, odadaki eşyaların üzerini kaplayan ve sigara içenin kişisel eşyalarına sinen sigara toksinleri üçüncü el sigara dumanı olarak isimlendirilir (25).

### **2.3. Pasif Sigara Dumanının Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi**

Dünyadaki tüm çocukların yaklaşık %40'ına tekabül eden tahminen 700 milyon çocuk evde sigara dumanına maruz kalmaktadır (26). Global Gençlik Sigara Taramasına (GGST) göre en azından ebeveynlerinden birisinin sigara içtiği çocukların dünya çapında oranının %43 olduğu tahmin edilmektedir (27). Pasif sigara dumanının dünyada yılda 600 bin erken ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir; bu rakam her yıl doğum esnasında ölen kadın sayısına yaklaşık olarak yakın bir sayıdır (28). ABD'nde her yıl tüm sigarayla ilgili ölümlerin yaklaşık %11'i olan yaklaşık 50 bin ölüm pasif sigara dumanına atfedilmektedir (29). Avrupa Birliğinde (AB) işyerinde sigara dumanına maruziyetin yılda 7600 ölüme neden olduğu

tahmin edilmekte olup evdeki maruziyetin de ilave 72100 ölüme neden olduğu bildirilmektedir (30).

ABD Sağlık Bakanlığı'na bağlı çalışan Ulusal Toksikoloji Programı Kurumu 2002 yılında yayımlamış olduğu 10. Ulusal Raporunda “ikinci el dumanın bile kanserojen olduğunu” bildirmiştir (31).

Çocukların, anne ve babalarının içtikleri sigaranın dumanına maruz kalışı, bazen çocuk daha anne karnında iken başlayabilmektedir. 20 haftalık doğum haftasından önce fetal kayıp olarak tanımlanan spontan abortus rölatif riski hamilelik esnasında sigara içenlerde 1/3 oranında artmıştır (32). Annenin sigara içmesi ile birlikte olan riskler preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), düşük doğum ağırlığı, perinatal ve neonatal mortalite, ani bebek ölüm sendromu (ABÖS) ve muhtemelen konjenital malformasyonlardır (4).

Sigara içenlerde içmeyenlere göre preterm doğum rölatif riski 1,2-1,6 arası değişmektedir. Hamilelik esnasında sigara içen kadınlardan doğan bebekler tipik olarak içmeyenlerden doğanlardan 200-250 gram az ağırlıkla doğarlar (33). Annenin doğumdan sonra sigara içmesi durumunda ABÖS riski 2,3 kat, babanın sigara içmesi durumunda 3,5 kat arttığı tespit edilmiştir. Bebeğin sigara içen annenin yanında yatması durumunda ABÖS riski bir miktar daha artmaktadır (21).

Çocukluk çağında sigara dumanına maruz kalma astım, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), azalmış pulmoner fonksiyonlar, nörogelişimsel değişiklikler, davranış problemleri ve okul başarısında azalma riski ile birlikte (34,35). Çevresel sigara içimine maruz kaldığı için yılda 300000-1500000 civarında çocuğun alt solunum yolları enfeksiyonu geçirdiği ve 200000-1000000 çocukta da astım ataklarının sıklığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (36).

Sigara dumanına maruz kalma ve astım, 0-5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri günde en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2,1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiştir; anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde alerjik durum daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (37). ABD'nde bebeklerde oluşan pnömoninin %50'sinin nedeninin pasif sigara dumanından etkilenme sonucunda oluştuğu saptanmıştır (38).

Anne-babanın sigara içmesi çocukta otitis media riskini artırmaktadır. Pasif içici altı aylık bebekler ortalama 7,1 seröz otitis media atağı geçirirken, yanında sigara içilmeyen bebeklerin 5,8 atak geçirdiği görülmüştür. Pasif içicilerde seröz otitis media 28 günde iyileşirken, sigara dumanına maruz kalmayanlarda 19 günde iyileşmektedir (39). Pasif içicilik allerjik rinit belirtilerini artırmakta, allerjik riniti olmayan çocuklarda da burun tıkanıklığına yol açarak uyku kalitesini bozmaktadır.

Sigara dumanına maruziyet ile akciğer fonksiyonlarının azalması ilişkili bulunmuştur. 21 çalışmanın yapılan bir meta analizinde FEV1'de (1. saniyedeki zorlu vital kapasite) %1,4'lük, orta ekspiratuar akım hızında %5'lik ve son ekspiratuar akım hızında %4,3'lük azalma olduğu görülmüştür (40).

Pasif içici çocuklarda hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyonların da sık olduğu da gösterilmiştir. Bir çalışmada 3-59 ay yaş grubu çocuklarda bu enfeksiyonların dört kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (41). İngiltere'de her yıl 17000 çocuğun sigara dumanına maruziyet nedeniyle hastanelere yatırıldığı bildirilmektedir (42).

Doğum öncesi sigaraya maruz kalan bebeklerde hiperaktivite, dikkat eksikliği, heceleme, okuma ve matematik problemlerinin öğrenilmesinde zorlukları gibi entelektüel gelişimlerinde yetersizlikler görülür (43,44). Çocukların okul performansı ve zekâ skor testleri sigara dumanına maruziyet ile azalmaktadır. Bazı çalışmalarda sigara içenlerden doğan çocukların diğerlerine göre düşük zekâ skorları olduğu tespit edilmiştir (45,46).

#### **2.4. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü**

Sigara maruziyetinin ölçüm aracı kolay ölçülebilir olmalı ve maruziyetin büyüklüğü, süresi ve sıklığını temsil etmelidir. İyi bir ölçüm aracı kaynağın gücü ile değişebilmeli ve makul bir mal oluşla kolay ve doğru bir şekilde ölçülmelidir. Sigara dumanına özel olmalı ve düşük konsantrasyonlarda bile hava veya biyolojik numunelerde tespit edilebilmelidir (47).

Sigara dumanına maruziyet 3 şekilde ölçülebilir:

- 1- Kişilerin maruz kaldığı havadaki sigara dumanı bileşenlerinin ölçülmesi (çevresel ölçüm),
- 2- Anket veya görüşmelerde maruz kalmanın kişi tarafından bildirilmesi yoluyla,

3- Maruz kalmış bireylerin vücudunda sigara dumanı bileşenlerinin (biyomarkırlar) konsantrasyon ölçümleri.

Çevresel ölçümler nikotin, partiküller ve bazı gazları içermektedir. Bunlar hava örnekleme monitörleri ile veya kişisel örneklemlerle elde edilebilirler. Bu metod suboptimaldır zira monitörler sadece kısa periyotlarda kullanılabilir ve maruziyeti tam yansıtmayabilir. Buna ilaveten çevresel ölçüm vücuda ulaşan sigara dumanı dozunu yansıtmayabilir, sigara dumanından başka bileşiklerin kaynakları karışabilir ve zaman kaybına yol açar (48).

Sigara içiyor olmanın ve sigara dumanına maruziyetin kişisel bildirim ile değerlendirilmesi ya yazılı (kişinin doldurduğu anket) veya sözlü iletişim ile (kişisel görüşme) yapılmaktadır. Sigara kullanımı ve maruziyetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan araç anketlerdir. Bunlar birçok nedenden dolayı uygundur; maruz kalma bilgileri retrospektif olarak toplanabilir ki bu durum havayı kirleten konsantrasyonlar veya biyomarkırlarla ilgili elde ölçüm olmadığında değerlidir, uzun dönemli maruz kalma ile ilgili bilgiler verebilir, fazla sayıda kişiye uygulanması pahalı değildir ve bu nedenle geniş çaplı çalışmalar için uygundur. Bunlar birçok sigara çalışmalarında başarılı bir şekilde kullanılmışlardır (4).

Biyokimyasal ölçümlerle kişisel bildirim doğrulandığı çalışmaların yapılan meta analizinde sigara içip içmemenin kişisel bildirimlerinin çalışmaların çoğunda genel olarak doğru olduğu sonucuna varılmıştır (49). Bununla birlikte yazarlar hamile kadınlarda yapılan çalışmaları hariç tutmuşlardır çünkü hamile kadınların sigara içme durumları sosyal sebeplerle kabul edilebilir bulunmadığından kişisel bildirim tam doğru sonuçlar vermeyebilir (50). Kişisel bildirim doğruluğunu güçlendirecek diğer faktörler görüşmecinin uyguladığı anketleme, gözlemsel çalışmalar, yetişkinler tarafından yapılacak bildirimler ve kotinin ile biyokimyasal doğrulamadır.

Bu avantajlarına rağmen anket bilgilerine dayanılarak yapılan kişisel bildirimlerin doğrulukları ile ilgili bazı kaygılarda vardır. Bunların en ciddi olanları; doğrulama standartlarının yokluğu, standartize edilmiş anket yokluğu ve maruziyetin yanlış sınıflandırılmış olmasıdır. Anketle toplanan bilgilerde en sık yapılan hatalar; kişinin maruziyeti doğru bir şekilde hatırlayamaması, bilgi eksikliği, kasıtlı olarak yanlış bilgi verme,

peşin hükümlü olma ve hafıza yetersizliği olabilir (5). Sosyal cazibenin fazla olduğu durumlarda peşin hükümlülük çok yaygın olabilir (49).

Bebek ve çocuklarda sigara dumanına maruziyetin taşıdığı risklerin belirlenmesi hemen hemen daima anne-babanın kişisel bildirimlerine dayanmaktadır (51). Annelerin veya bebeğe bakan bakıcıların bebeklerin ya da çocukların sigara tüketimine maruz kaldıklarını inkar etme veya olduğundan düşük gösterme motivasyonları çok güçlü olabilir (52). Ebeveynler tarafından sigara dumanı maruziyetinin gerçek olandan az gösterilmesinin kullanılan dökümana ve çalışılan nüfusa bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda idrar kotinini ile çocuğun sigara dumanına maruziyetinin ebeveynlerce bildirimleri arasında uyum iyi bulunamamıştır. Anket verileri ile sigara dumanı maruziyetinin prevalansı muhtemelen düşük tahmin edildiğinden sigara dumanına maruziyetin objektif değerlendirilmesi gereklidir. Bunlara ilaveten anne-babaya dayalı anketlerin çoğu maruz kalmayan ve hafif derecede maruz kalan çocukları doğru bir şekilde ayıramamaktadır. Özellikle pediatrik nüfus ve hamile kadınlar için aktif ve pasif sigaraya maruziyetin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur (53).

Risklerini tanımlamak ve sigara karşıt müdahalelerin yararlarını saymak için pasif sigara içiminin kesin biyokimyasal ölçümlerine gerek vardır (18). İdeal olarak sigara dumanı maruziyetinin biyomarkırı sigara yanmasına spesifik olmalı ve vücutta yarı ömrü uzun olmalıdır. Biyomarkırın diğer özellikleri de şunlar olmalıdır; önceki maruziyetle ilişkili olmalıdır, sağlık etkileri olan bir ajan olmalı veya böyle bir ajanla kuvvetle birlikte olmalıdır, eser miktarlarda bile yüksek doğrulukla tespit edilmelidir, doz bağımlı olmalıdır, noninvazif metodlarla ölçülmelidir ve test pahalı olmamalıdır (47).

Sigara dumanı maruziyetinin biyomarkırları herhangi bir vücut sıvısı veya dokusundan sigara dumanının içerdiği metaboliti ölçen herhangi bir test ile belirlenir (54). Sigara dumanı maruziyetini ölçen birkaç muhtemel biyomarkır öne sürülmüş olup bunlar; karboksihemoglobin, tiyosiyanat, karbonmonoksit (CO), DNA addüctleri, protein addüctleri, nikotin ve kotinindir (55).

Vücut sıvılarında tiyosiyanat ve karboksihemoglobin konsantrasyonları sigara dumanına maruz kalmanın ayrılmasında yeterince spesifik veya sensitif değildir (56). Jarvis ve çalışma arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada tiyosiyanat ölçümü ile sigara içenlerle içmeyenler arasında ayırım çok zayıf derecede yapılabilmiş olup en sensitif ve spesifik test ise

tüm vücut sıvılarında ölçülebilen kotininle yapılmıştır (57). Ekshale CO maruziyetin kullanılabilir başka bir biyomarkıdır çünkü metabolik aktivasyona maruz kalmaz. CO ölçümü ve kişisel bildirim sigara içme ile idrar kotinin arasında yüksek korelasyonlar olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte nikotin maruziyetinin markırı olarak CO'in bazı dezavantajları da vardır. Çevrede sigara kaynaklı olmayan CO kaynakları da vardır, yarı ömrü 4-5 saat gibi kısadır ki bu durum yakın tarihli maruziyetin biyomarkırı olduğu anlamı taşır, yanlış negatif sınıflandırma şansını artırır, düzensiz sigara içilme kalıplarını tespit hassasiyeti düşük olur, arada sigara içenlerle hiç içmeyenlerin ayrılmasında bu markırın yeteneği azalmış olur (58). Diğer biyomarkırlarda da mevcut olan problemler nedeniyle nikotin ve bunun metaboliti olan kotinin sigara dumanı maruziyetinin geniş oranda kullanılan biyomarkırı olarak öne çıkmıştır.

Nikotin sigara dumanının primer bileşeni ve potansiyel toksinidir. Sigaranın majör bileşenidir ve sigara dumanına yüksek oranda spesifiktir (57). Kandaki yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir ve idrarla itrah edilir (6). Tek bir sigaranın yaklaşık 1 mg nikotin sağladığı tahmin edilmektedir. Vücuttaki nikotin düzeyi inhalasyon kalıpları ve nikotin metabolizmasındaki bireyler arası farklılıklardan etkilenmektedir (59). İn hale edilen nikotinin yaklaşık %5-10'u idrarla değişmeden atılır; kalanı ise karaciğerde metabolize edilir. Nikotin metabolizmasının ana şekli kotinine C-oksidasıyondur. Nikotinin yaklaşık %80'i bu yolla kotinine dönüşür. Nikotinin sigara dumanı maruziyet biyomarkırı olarak kullanımı sınırlıdır. Test pahalıdır ve vücut sıvılarında var olan miktarın küçük olması nedeniyle çok sensitif olmak zorundadır. Yarı ömrünün kısa olması uzun dönemli maruziyetin biyomarkırı olmasını yetersizleştirmektedir (6). Nikotin alım, metabolizma ve eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle kişiler arası önemli derecede değişiklikler vardır. Nikotin plazma, tükürük ve idrarda ölçülmüş olup bunların seçimi planlanan çalışmanın özelliklerine bağlıdır.

Kotinin nikotinin majör metaboliti olup hem sigara dumanına maruziyet hem de sigara içme durumunda seçilecek biyomarkıdır. Biyolojik sıvılardaki kotinin değerleri son derece uyumlu olduğundan kan kotinini tükürük ve idrardaki kotinin ölçülerek de doğru bir şekilde tahmin edilebilir (6). Kotinin; genellikle kan, tükürük, idrar, saç ve semende ölçülür (60). Kotininin kanda yarılanma ömrü yaklaşık 19-40 saattir ve bu nedenle birkaç gün önceki (2-3 gün) sigara dumanı maruziyetini gösterebilir. Kotininin yarı ömrü bebek ve çocuklarda tipik olarak uzundur. ABD Çevre Koruma Ajansı 18 aydan küçüklerde yarı ömrün 60 saate kadar, 18 aydan büyüklerde ise yarı ömrün 40 saate kadar uzadığını bildirmiştir (61).

Kotinin ölçümleri nikotinden daha üstündür zira idrar pH'nın kotinin itrahi üzerindeki etkisi çok azdır (62). Sigara dumanına maruz kalan sigara içmeyenlerde kotinin seviyeleri tespit yapılabilecek kadar yüksektir. ABD Çevre Sağlığı Tehlike Değerlendirme Ofisi aktif sigara içenlerle içmeyenler arasında kotinin konsantrasyonlarında en azından bir büyüklük farkı olması gerektiğini bildirmektedir. Bu ofisin yaptığı çalışmada maruziyet olmayan ve sigara içmeyenlerde plazma kotinin seviyeleri 0,31 ng/ml iken maruz kalan sigara içmeyenlerde bu değer ortalama 1,99 ng/ml olarak bulunmuştur (63).

Tükürük ve idrar örnek toplaması kişilere acı verici olmadıklarından yaygın kullanılır. Tükürüğün içeriğini etkileyen birçok faktör olduğundan sigara dumanı maruziyetini net temsil edecek standart örnek toplamak zordur. Ayrıca diyet gibi faktörler, sigara içme zamanı ve süreci tükürük kotinini etkileyebilir (64). Tükürük kotininin plazma kotinine korelasyonu yüksektir; tükürük ve serum kotinin değerlerinin hemen hemen eşit olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Böbreğin kotinini yoğunlaştırarak plazma ve tükürük konsantrasyonunkinden 5-6 kat daha yüksek idrar kotinin seviyelerine çıktığına inanılmaktadır (65).

Kan, tükürük ve idrarda kotinin referans aralıkları çevresel sigara dumanı maruziyetini 3 kategoriye yaklaştırmaktadır; aktif içiciler, pasif içiciler ve maruziyeti olmayanlar. ABD Çevre Koruma Ajansı ve Bramer ve Kallungal'e göre bu kategorilerdeki kotinin referans değerleri maruz kalmayanlarda kanda 0,09-0,7 ng/ml, tükürükte 0-5 ng/ml, idrarda <10 ng/ml; pasif içicilerde ise kanda 2-10 ng/ml, tükürükte 5-10 ng/ml, idrarda 10-100 ng/ml; aktif içicilerde ise kanda >10 ng/ml, tükürükte >10 ng/ml ve idrarda >200 ng/ml'dir (65,66).

Birçok araştırmacı, nikotin ve kotinin konsantrasyonlarını elde etmede, plazma ve tükürüğe göre daha kolay olduğundan, idrar örneklerini kullanmayı tercih etmektedir (60). İdrardaki kotinin, tamamen sigaraya özel ve yalnızca iç metabolizma ürünü olduğundan, örneklerin toplanması sırasında dış ortam şartları ile kotinin düzeylerinde değişim olma olasılığı da düşüktür (67).

Biyolojik sıvılarda kotinin ölçümü için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları; kolorimetri, kromotografi, radyoimmünoassay ve enzime bağlı immünosorbant belirlenmesi (ELISA). Kolorimetri spesifik olmaması nedeniyle en az istenen metottur. Bu tekniklerden çeşitli vücut sıvılarından kotinin analizinde referans standart yöntem içiciler için gaz kromotografi-mass spektrometrisi; pasif içiciler içinse gaz likit kromotografisidir (68).

Radyoimmünoassay'da yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntemdir; sigara dumanı maruziyetini ölçmek için elverişli bir yöntemdir (69).

## **2.5. Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi**

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelmesine sebep olurlar. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (70). Oksidatif stresin rol oynadığı düşünülen süreçler (71,72,73):

- Sigara içimiyle ilişkili hastalıklar
- Nörodejeneratif süreçler
- Sistemik amiloidoz
- Romatoid artrit
- Respiratuar distres sendromu
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Ateroskleroz
- Diyabetes mellitus
- Multipl skleroz
- Yaşlanma
- Gastrik ülser
- Katarakt

Aerob organizmalar hayatta kalabilmek için kendilerini oksijen toksisitesinden koruyan antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Bu organizmalar ayrıca oksijeni ( $O_2$ ), enerji üretiminde (aerob hücreler için gerekli olan ATP'nin %80'inin üretildiği mitokondrial elektron transport zincirinde;  $O_2$ , son elektron alıcısıdır) ve metabolik transformasyonlarda (oksidaz, hidroksilaz enzimleri mesela sitokrom p450) kullanma yolları geliştirmiştir. Yani aeroblar, bir yandan kendilerini  $O_2$ 'nin zararlı etkilerinden korurken bir yandan da hayati fonksiyonlarında  $O_2$ 'den oldukça faydalanmaktadır. Ancak, aeroblar kendilerini sadece havadaki %21'lik  $O_2$ 'den koruyabilen antioksidan savunma mekanizmalarına sahip oldukları için, daha yüksek konsantrasyonlardaki  $O_2$  organizmaya zarar vermektedir (74).



Sigara dumanı lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve diğer biyomoleküllerde hasara neden olabilen birçok serbest radikal içerir (7). Gaz fazı  $10^{14}$ 'un üzerinde düşük molekül ağırlıklı ve 1 saniyeden kısa süreli etkili olabilen karbon ve  $O_2$  merkezli radikaller maruziyete yol açar. Ek olarak 500 ppm nitrik oksit (NO) içerir ve bu da yavaşça nitrojen dioksite ( $NO_2$ ) okside olur; her iki gaz da radikaldir (75). Sigara dumanında serbest radikallerin bulunması solunum ve dolaşım sistemlerinde oksidatif stresi indükleyebilir ve antioksidan konsantrasyonları sigara ile ilişkili oksidan yük sonucu antioksidanların azalmasıyla ilişkili olabilir (76). Bununla birlikte sigara dumanının inflamatuvar ve immün sistemin aktivasyonuna sebep olmasıyla oluşan reaktif oksidan maddeler de lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve sürdürebilmektedir. Sigara dumanında bulunan toksik maddeler, dolaşımda bulunan nötrofillerin sayılarını, kemotaksis, migrasyon aktivitelerini ve oksidan madde üretimlerinin artmasına neden olmaktadır. Fagositlerce yapılan oksidan maddeler, immunosüpresif, sitotoksik ve potansiyel olarak karsinojeniktir. Pasif içicilerde nötrofil sayı ve kemotaksis aktivitelerindeki artış gösterilmiştir. Böyle kişilerde görülen düşük  $\beta$ -karoten, vitamin C ve vitamin E seviyeleri; artan oksidatif strese bağlıdır. Hava kirliliği de aynı sonuçlara yol açabilmekte, ortamda bulunan sigara dumanının etkisiyle birlikte ilave etki ortaya çıkmaktadır (77).

Çocuklarda pasif sigaraya maruziyetin serum antioksidanları üzerine yaptığı etkileri inceleyen oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizden yapılan bir kohort çalışmasında, gebeliklerinde sigara içen ve içmeyen anneler ve onların bebeklerinde postnatal dönemde 7.gün serum malondialdehid (MDA) ve antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz seviyelerine bakılmış, sigara içen anne ve bebeklerinde, glutatyon peroksidaz seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (78). Sigara dumanına maruz kalan erişkinlerde yapılan birkaç çalışmada, serum vitamin C seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (79). Pasif içici erişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışmada, sigaraya maruz kalanlarda, kalmayanlara göre serum karotenoid,  $\alpha$ -karoten,  $\sigma\sigma$ -karoten ve cryptoxanthin konsantrasyonları belirgin olarak düşük bulunmuştur. Aktif sigara içenlerde bu düşüklük daha belirgin tespit edilmiştir (80). Pasif içici çocuklarda yapılan çalışmalardan birinde, plazma vitamin E seviyeleri değişmezken, askorbik asit seviyeleri, sigaraya maruz kalan çocuklarda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Plazma vitamin E seviyesi değişmemesine rağmen sigaraya maruz kalan çocukların eritrositleri, sigaraya maruz kalmayanlara göre in vitro çok

daha kolay oksitlenmeye meyilli bulunmuştur; bu durum dışarıdan vitamin E verilmesiyle düzeltilebilmiştir (81).

### 2.5.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Oksijen türevi radikaller, biyolojik sistemin en iyi bilinen serbest radikalleridir ve canlı hücrelerde, normal süreçte fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı oluştuklarında hücre ve dokuların hasarına neden olurlar. Yapılarındaki ortaklanmamış elektrolitlerden dolayı oldukça reaktifirler ve tüm hücre bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliği gösterirler (82,83).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler:

- 1- Kovalent bağlı radikal olmayan bir molekülün bağlarının koparılması ile iki ayrı radikal oluşumu ile,
- 2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün bölünmesi ile,
- 3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile (84).

Organik veya inorganik moleküller, elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü, nötral şekilde olabilirler.

Oksijen atom numarası 8 olan, doğada dioksijen olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir. Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (85,86).

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta non radikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler.

**Tablo 1.** Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ( $\text{HO}^\cdot$ )	Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )
Alkoksil ( $\text{RO}^\cdot$ )	Singlet Oksijen ( $\text{O}_2^{\uparrow\downarrow}$ )
Peroksil ( $\text{ROO}^\cdot$ )	Ozon ( $\text{O}_3$ )
Süperoksit ( $\text{O}_2^\cdot$ )	Hipoklorid ( $\text{HOCl}$ )
Nitrik oksit ( $\text{NO}^\cdot$ )	Lipid hidroperoksit ( $\text{LOOH}$ )
Azot dioksit ( $\text{NO}_2^\cdot$ )	Peroksinitrit ( $\text{ONOO}^\cdot$ )

### 2.5.1.1. Süperoksit Radikali ( $\text{O}_2^\cdot$ )

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit radikali hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (87,88). Daha sonra bu radikaller, Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dönüşür.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in kendisi serbest radikal olmasa da en reaktif serbest radikal türlerinden hidroksil radikaline ( $\text{HO}^\cdot$ ) otooksidasyon yolu ile dönüşebilir.

### 2.5.1.2. Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Dismutasyon spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla olabilir.  $\text{H}_2\text{O}_2$  membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir.  $\text{H}_2\text{O}_2$  özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (87,89).

### 2.5.1.3. Hidroksil Radikali (HO<sup>·</sup>)

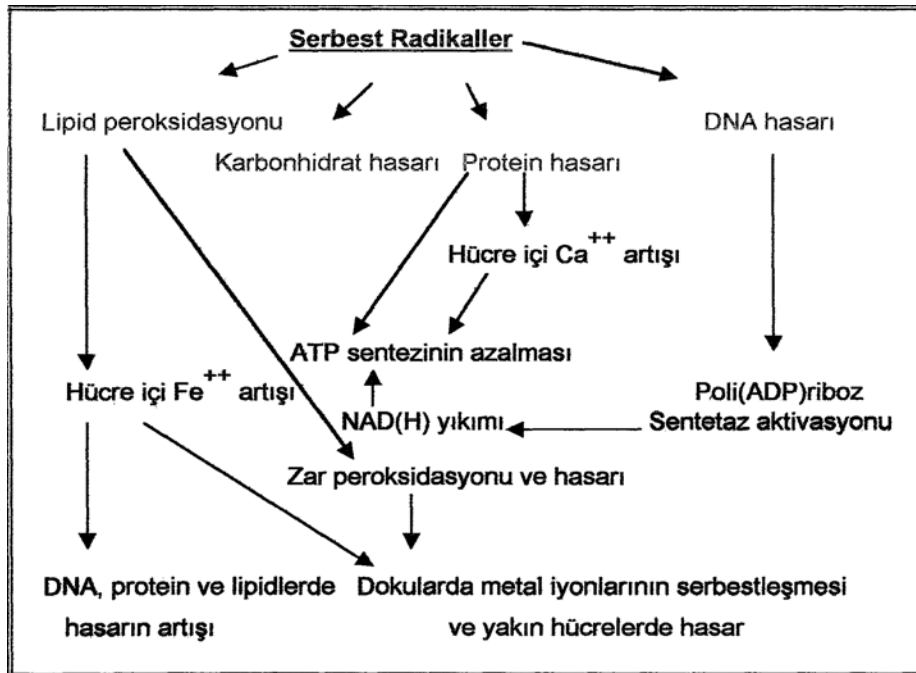
Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından emilir ve radyasyon oksijen ve hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H<sup>·</sup>) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (HO<sup>·</sup>).



Yine OH<sup>·</sup>leri aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH<sup>·</sup> radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda çeşitli mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (90).

### 2.5.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller geçirgenliği bozarak, bir yandan hücrenin potasyum kaybına neden olurken öte yandan trombosit agregasyonunu arttırlar (şekil 1) (91,92).



Şekil 1. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları (93)

### **2.5.2.1. Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid Peroksidasyonu)**

Lipidler, serbest oksijen radikallerine karşı en hassas olan vücut bileşenleridir. Membrandaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikaller tarafından kolayca perokside edilirler ki bu hasar geri dönüşümsüzdür. Hasar ile membran geçirgenliğinin değişmesi, anormal kalsiyum iyonu girişine yol açarak hücrel fonksiyonların bozulmasına ve oksidasyon ile fosforilasyonun ayrılmasına neden olur. Ayrıca ortamdaki demir ve bakır gibi metal iyonları, lipid peroksidlerinin sitotoksik ürünlere dönüşümünü hızlandırır.

Lipid hiperoksidleri yıkımı ile biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur ki bu maddeler, hücre içine yayılarak, hasarın hücrenin diğer bölümlerine de yansımaya neden olurlar. Lipid peroksidasyonun sonunda MDA oluşur. Oluşan MDA, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi membran özelliklerini değiştirerek mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkilere yol açabilir (94).

### **2.5.2.2. Proteinlere Etkisi**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2- Proteinlerin fragmentasyonu,
- 3- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (95).

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle okside olmuş hemoglobinin O<sub>2</sub> veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (94).

### **2.5.2.3. Nükleik asitlere etkileri**

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir.

Oksijen radikalleri, oksidatif yarılma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinlerden olan timin en hassas yapıdır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde oranın yüksek olduğu bildirilmektedir (96).

### **2.5.2.4. Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu katarakt, diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların, inflamatuvar eklem hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunabilirler (82).

### **2.5.3. Antioksidan Mekanizmalar**

Yükseltgenebilir bir substratla (protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitler) karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu zaman o substratın oksidasyonunu belirgin biçimde geciktiren/önleyen maddeye antioksidan denir (97). İkinci bir tanıma göre diyetel antioksidan normal fizyolojik fonksiyonların varlığında reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi reaktif türlerin yan etkilerini belirgin biçimde azaltan ve yiyeceklerde var olan maddeler olarak tanımlanır (98). Ancak bu tanım yeniden gözden geçirilmiş ve genişletilerek membran stabilitesini devam ettirme özelliğinin de antioksidanların fonksiyonlarından biri olduğu belirtilmiştir (99).

Antioksidan savunma mekanizmaları etkilerini aşağıdaki yollarla gösterebilirler:

- 1- Hasarlı hedef moleküllerin yerini alarak,
- 2- Reaktif oksijen türleri oluşumunu minimumda tutarak,
- 3- Hasarlı hedef molekülleri onararak,
- 4- Yüksek derecede reaktif türlerin oluşumunda görev alan metal iyonlarını bağlayarak,
- 5- Reaktif türleri enzim kullanarak yahut bizzat kendisinin yer aldığı reaksiyonlarla temizleyerek (100).

Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon-S- transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise; bilirubin, albümin, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (101,102).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (103).

#### **2.5.4. Enzim Olan Antioksidanlar**

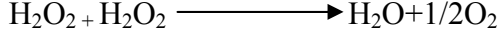
##### **2.5.4.1.Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD enziminin bakır-çinko, mangan ve demir içeren üç tip izoenzimi bulunur. Bakır ve çinko içeren Cu-Zn-SOD sitoplazmada, mangan içeren Mn-SOD mitokondride aktivite gösterir. Cu-Zn-SOD ve Mn-SOD aynı mekanizma üzerinden etki gösterirler ancak Mn-SOD pH 7'nin üzerinde aktivitesini kaybederken Cu-Zn-SOD'un aktivitesi pH 5.5-10 aralığında değişmez.

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuvar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (104).

#### 2.5.4.2. Katalaz (CAT)

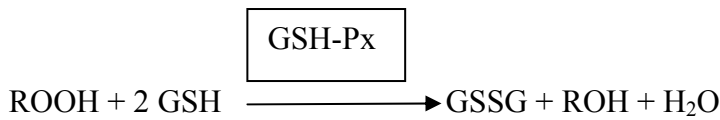
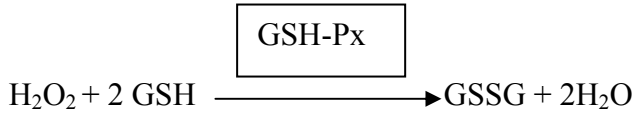
CAT enzimi hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene çevrildiği reaksiyonu katalizler. Enzim hücre içinde peroksizomlarda yerleşmiştir ve bir hemoproteindir. Dört tane hem grubu içerir. CAT'ın etkisi de SOD'a benzerdir.



Bu reaksiyon  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonları yükseldiğinde önem kazanırken düşük  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonlarında diğer peroksidazlar  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'lerin daha az reaktif olan alkollere ve suya parçalanmasını katalizler. Kanda, böbrek ve karaciğerde ayrıca mukoz membranlarda bulunur. Granulomatoz hücreleri solunumsal patlamaya karşı korur (99).

#### 2.5.4.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, pek çok hücrenin sitozollerinde bulunan bir enzimdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Sitozol ve mitokondrielerde SOD tarafından oluşturulan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Düşük  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır (88).



Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (104).

GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in artmasına ve şiddetli hücre



hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı GSH-Px ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (105).

#### 2.5.4.4. Glutatyon-S-Transferaz (GST)

Lipid peroksitlerine karşı selenyumdan bağımsız glutatyon peroksidaz aktivitesi göstermektedir.



Antioksidan aktivitesine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadır (104).

#### 2.5.4.5. Glutatyon Redüktaz (GR)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indirgenmesi esnasında GSH oksitlenir. Glutatyon peroksidazın fonksiyonunun devamlılığı için okside glutatyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir (104).



#### 2.5.4.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Süperoksit anyonunun suya dönüştüğü reaksiyonu katalizler. Bakır içerir. Mitokondrideki elektron taşıma zincirinin son basamağında yer alır.

## 2.5.5. Enzim Olmayan Antioksidanlar

### 2.5.5.1. Glutatyon (GSH)

Glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinden sentezlenen ve hücrede en fazla tiyol içeren bileşiktir. GSH sentezinde kullanılan sisteinin kaynağı N-asetilsisteindir. Glutaminin glutaminaz ile hidrolizi ve  $\alpha$ -ketoglutarat ile dallı zincirli aminoasitlerin transaminasyonu GSH sentezinde kullanılan glutamatın temel kaynaklarıdır. GSH'dan kaynaklanan glutatyon radikali ( $GS^-$ ) bir prooksidandır. Ancak iki  $GS^-$  birleşerek okside glutatyonu ( $GSSG$ ) oluştururlar bu da GSH redüktaz tarafından GSH'ya indirgenir. Doğrudan veya dolaylı yollarla reaktif oksijen türlerini temizler. Hücresel oksidasyon-redüksiyon dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan tiyol proteinleriyle etkileşime girer (106).

### 2.5.5.2. Vitamin C (Askorbik Asit)

C Vitamini pek çok biyolojik fonksiyon için gerekli suda çözünebilir bir mikronutrienttir. Birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapar. Bunlar; kollajenin post-translasyonel hidroksilasyonu, karnitin biyosentezi, dopaminin norepinefrine dönmesi, peptid amidasyonu ve tirozin metabolizmasında görev alan enzimlerdir.

Anti-skorbutik fonksiyonu yanında C vitamini potent bir indirgeyici ajan ve biyolojik sistemlerde serbest radikal toplayıcısıdır (107). Biyolojik sıvılarda en çok bulunan ve suda çözünen bir antioksidandır. Süperoksit, hidroperoksit radikalleri ve singlet oksijen ile peroksinitrit, nitrojen dioksit ve nitroksit radikallerini toplayabilme özelliğine sahiptir. Paradoksik olarak C vitamini in vitro koşullarda bir prooksidan gibi davranabilir. C vitamininin demir ve bakır ile birlikteliği lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif modifikasyonunu indüklemek için kullanılmaktadır (97). C vitamini oksidatif strese ferrik demiri ferroz demire indirgeyerek ve sonrasında  $H_2O_2$ 'in hidroksil radikaline dönüşümünü sağlayarak neden olabilir. Ancak genel olarak bu C vitamini aracılı Fenton reaksiyonları insanda ferritin ve transferin gibi metal bağlayıcı proteinlerin etkin demir sekestrasyonu sayesinde kontrol edilir. Prooksidan etkinin in vivo koşullarda gerçekleşip gerçekleşmediği net değildir (97,108). İnsan plazmasının in vitro inkübasyonu yöntemiyle yapılan çalışmalar C vitamininin aktive redoks geçiş metalleri ve  $H_2O_2$  eklenmesi durumunda bile lipid peroksidasyonunu engellediğini göstermiştir (109).

Plazma askorbik asit havuzunda sigara kullanımıyla ilişkili düşüş ilk olarak 1930’larda tanımlanmıştır (110). Sonraki çalışmalarda da sigara içenlerde içmeyenlere göre plazma/serum/lökosit C vitamini konsantrasyonlarının yaklaşık olarak %40 daha düşük olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Son çalışmalarda sigara içen erkek ve kadınlarda plazma, lökositler ve idrarda gözlenen düşük askorbik asit konsantrasyonlarının nötrofillerin aktivite ve sayılarında artışla ilişkili olduğu bunun da C vitaminin artmış kullanımı, düşük alımı veya azalmış biyoyararlılığıyla açıklanabileceği söylenmiştir (111).

#### **2.5.5.3. Vitamin E (Tokoferol)**

$\alpha$  tokoferol yağda çözünen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GSH-Px serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GSH-Px, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (112).

#### **2.5.5.4. $\beta$ Karoten**

A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikalleri direkt olarak yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (113).

#### **2.5.5.5. Seruloplazmin**

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

#### **2.5.6. Total Antioksidan Kapasite**

Antioksidan savunma sistemleri, özgül etkiler dışında bir ortak etkiler ve ilişkiler ağı oluşturur. Örneğin; vitamin C ve glutatyon, vitamin E’nin rejenerasyonunu sağlayarak; ürik asit, vitamin C’nin otooksidasyonunu engelleyerek sinerjistik etki gösterirler. Böylece

antioksidan durumu göstermede tek tek antioksidan ölçümü yanında değişik antioksidanları ortak etkilerinin ölçümüne yani ‘‘total antioksidan kapasite’’nin bilinmesine ihtiyaç doğar. Sonuçta plazmanın total antioksidan kapasitesinin her antioksidanın tek başına etkilerine ek olarak değişik antioksidanlar arasındaki ilişkilere bağlı olduğu söylenebilir (114).

### **2.5.7. Oksidatif Stres**

Organizmada normal şartlarda da oluşan serbest radikal üretimi, değişik savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılır. Bu nedenle patolojik bir durum oluşmaz. Serbest radikal oluşum hızı ve serbest radikal miktarı savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman oksidan stres ortaya çıkar. Sonuç olarak serbest radikallerinin hücre fonksiyonlarına net etkisi, radikal ürünleri ile koruyucu sistemler arasındaki dengeye bağlıdır (115).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat - Nisan 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi genel çocuk polikliniğine ve Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi çocuk polikliniklerine başvuran kronik hastalığı olmayan, 4 - 6 yaşları arasında, pasif olarak sigaraya maruz kalan 45 çocuk ve sigaraya maruz kalmayan 44 çocuk çalışmaya alındı. 4-6 yaş arası çocukların annesi veya babasının içtiği sigara dumanına daha duyarlı olması, okula gitmediğinden dış etkenlere daha az maruz kalması nedeni ile bu yaş grubu seçilmiştir. Kendisi içmediği halde çevresel sigara dumanına maruz kalanlar (günde en az 1 adet sigara dumanına maruz kalan veya en az 2 saat süreyle çevresel sigara dumanına maruziyet) pasif içici, ailesinde hiç sigara içilmeyen ve çevresel sigara dumanına maruz kalmayanlar ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışma kontrollü, kesitsel olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya alınan çocukların velilerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Veriler araştırmacının kendisi tarafından, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplandı. Bu yaşlarda çocukları olan ailelere çalışma anlatılmış, kendilerine anketle bazı sorular sorulup, çocuklarından kan ve idrar örneği alınacağı bildirilmiştir. Hazırlanan anket formunda; görüşme yapılan kişinin çocuğa yakınlık derecesi, akraba evliliği olup olmadığı, çocuğun kardeş sayısı, anne ve babanın işi, anne ve babanın eğitim durumu, ailenin ortalama aylık geliri, annenin gebelikte sigara içip içmediği, babanın sigara içip içmediği, içiyorsa miktarı, evde anne ve babadan başka sigara içen olup olmadığı, içiliyorsa miktarı, evde günde içilen toplam sigara miktarı, evin ısıtma sistemi, çocuğun ve ailenin diğer bireylerinin sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var olup olmadığı soruldu. Uygulanan anket formu Ek 1'de sunulmuştur. Tüm çocukların vücut ağırlığı ve boyları ölçüldü.

Tüm çocuklardan idrar kotinin düzeyleri için idrar örnekleri steril ve kapaklı idrar kaplarına alınmıştır. Total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidant seviye (TOS) çalışılabilmesi amacıyla venöz kan heparinli tüplere alınıp, kan örnekleri 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve - 80° C saklandı. Çalışmanın yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

İdrar kotinin düzeylerinin tayini, DPC marka Immulite 2000 model cihaz ile (Siemens, USA) kemilüminesan yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Kotinin düzeyleri ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

TAS Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (116).

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu ( pH=1,8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45µmol (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> Fe(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu ( pH=1,8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prencip: Fe<sup>+2</sup> –o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH<sup>-</sup> radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (116).

Birim; µmol Trolox Eqv./L

TOS Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (117).

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisine önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyum ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prencip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (117).

Birim;  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv. / L

TAS ve TOS seviyeleri Aoroset marka otoanalizör kullanılarak (Abbott, USA) ölçüldü.

Oksidatif stres indeksi (OSİ); TOS/TAS şeklinde bölünerek hesaplandı.

Birim; AU

### **3.1. Yapılan İstatistiksel Analizler**

SPSS 11,5 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Her gruptaki değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov analizi ile gerçekleştirildi.  $p>0,05$  olanların dağılımı normal kabul edildi. İki grup karşılaştırmasında dağılımı normal olanlarda Student's  $t$  testi, dağılımı normal olmayan değişkenlerde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. İki'den fazla olan grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve Tukey HSD posthoc test kullanıldı. Gruplardaki oranların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ilişki analizinde ise Pearson's korelasyon testleri kullanıldı.  $p<0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 4-6 yaşları arasında toplam 89 çocuk alındı. Çocuklar, sigara maruziyetine göre iki gruba ayrıldı. Sigara maruziyeti olmayan grupta 18'i kız (%40,9) ve 26'sı erkek (%59,1) toplam 44 çocuk, pasif sigara maruziyeti olan grupta 24'ü kız (53,3) ve 21'i erkek (%46,7) toplam 45 çocuk çalışmaya alındı. Gruplar arasındaki çocukların cinsiyet oranları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,24$ ).

Gruplar arasındaki yaş, ağırlık, boy, BMI oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her iki gruba ait antropometrik veriler Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Çalışmadaki çocukların ortalama yaş, ağırlık, boy ve BMI değerlerinin karşılaştırılması

	Sigaraya Maruz Kalan n:45	Sigaraya Maruz Kalmayan n:44	<i>P</i>
	<i>X ± SD</i>	<i>X ± SD</i>	
Yaş (yıl)	5,2±0,76 <sup>a</sup>	5,3±0,79 <sup>a</sup>	0,545
Ağırlık (kg)	17,6±2,76 <sup>a</sup>	17,6±2,78 <sup>a</sup>	0,926
Boy (cm)	110,6±7,4 <sup>a</sup>	110,8±7,2 <sup>a</sup>	0,899
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14,3±1,20 <sup>a</sup>	14,3±1,19 <sup>a</sup>	0,976

<sup>a</sup> Ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

Ortalama idrar kotinin düzeyi yönünden sigaraya maruz kalan grubun değerleri sigaraya maruz kalmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Ortalama TAS düzeyi sigaraya maruz kalan grupta sigaraya maruz kalmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p=0,020$ ). Ortalama TOS düzeyi sigaraya maruz kalan grupta sigaraya maruz kalmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Ortalama OSİ düzeyi sigaraya maruz kalan grupta sigaraya maruz kalmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek



saptandı ( $p<0,001$ ). Sigara dumanı maruziyetine göre çocukların ortalama idrar kotinin düzeyi ile TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 3'te verilmiştir.

Sigara dumanına maruz kalan grubun ortalama kotinin düzeyi ile TOS ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı derecede korelasyon mevcuttu, korelasyon değerleri sırası ile  $r=0,383$  ( $p=0,009$ ) ve  $r=0,313$  ( $p=0,037$ ) olarak bulundu.

**Tablo 3.** Grupların idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

	Sigaraya Maruz Kalan n:45	Sigaraya Maruz Kalmayan n:44	<i>p</i>
	X ± SD	X ± SD	
Kotinin (ng/ml)	64,63±42,6 <sup>a</sup>	17,03±11,22 <sup>a</sup>	<0,001
TAS (mmolTro.Eqv./L)	0,96±0,14 <sup>a</sup>	1,02±0,11 <sup>a</sup>	0,020
TOS ( $\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eqv./L}$ )	28,5±9,5 <sup>a</sup>	19,1±6,5 <sup>a</sup>	<0,001
OSİ (AU)	3,03±1,08 <sup>a</sup>	1,89±0,66 <sup>a</sup>	<0,001

<sup>a</sup> Ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Sigara dumanına maruz kalan çocuklar; ebeveynlerinin sigara içimine göre sadece annesi içen, sadece babası içen ve hem annesi hem babası içen olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sadece annesi sigara içen grupta bir çocuk olduğundan istatistik analize dahil edilmedi. Babası içen grupta 34 (%77,3), hem anne hem baba içen grupta ise 10 (%22,7) çocuk vardı. Her iki grup arasında idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Ebeveynlerin sigara içme durumuna göre idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

	Baba içen n: 34  X ± SD	Hem anne hem baba içen n:10  X ± SD	<i>p</i>
Kotinin (ng/ml)	59,69± 36,7 <sup>a</sup>	85,08± 57,0 <sup>a</sup>	0,213
TAS (mmolTro.Eqv./L)	0,96±0,16 <sup>a</sup>	0,93±0,09 <sup>a</sup>	0,634
TOS (µmolH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv./L)	29,4± 9,6 <sup>a</sup>	26,4± 9,1 <sup>a</sup>	0,433
OSİ (AU)	3,12±1,10 <sup>a</sup>	2,84±1,02 <sup>a</sup>	0,417

<sup>a</sup> Ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Sigaraya maruz kalan çocuklar maruz kalınan günlük sigara miktarına göre 3 gruba ayrıldı. 1-10 adet/gün sigaraya maruz kalan 12 (%26,7), 10-20 adet/gün sigaraya maruz kalan 9 (%20) ve 20'den fazla/gün sigaraya maruz kalan ise 24 (%53,3) çocuk vardı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak idrarda kotinin düzeyi açısından anlamlı fark mevcut iken, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Ebeveynlerin sigara içme miktarına göre idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

	1-10 adet/gün içen n:12  X ± SD	10-20 adet/gün içen n:9  X ± SD	20'den fazla/gün içen n:24  X ± SD	<i>p</i>
Kotinin (ng/ml)	32,55±20,30 <sup>a</sup>	66,53±37,26 <sup>a</sup>	79,97±44,93 <sup>a</sup>	0,005
TAS (mmolTro.Eqv./L)	0,97±0,16 <sup>a</sup>	0,96±0,15 <sup>a</sup>	0,95±0,13 <sup>a</sup>	0,950
TOS (µmolH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv./L)	24,27±5,12 <sup>a</sup>	26,12±7,36 <sup>a</sup>	31,64±11,01 <sup>a</sup>	0,061
OSİ (AU)	2,55±0,63 <sup>a</sup>	2,81±1,12 <sup>a</sup>	3,35±1,17 <sup>a</sup>	0,088

<sup>a</sup> Ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Günde 20'den fazla sigara içimine bağlı sigara dumanına maruz kalan grup ile sigara dumanına maruz kalmayan ve 1-10 adet sigara dumanına maruz kalan gruplar arasında TOS ve OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ).

Sigara dumanına maruziyet idrar kotininin 20 ng/ml eşik değere göre iki gruba ayrılırsa; kotinin, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken, TAS düzeyi açısından anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 6).

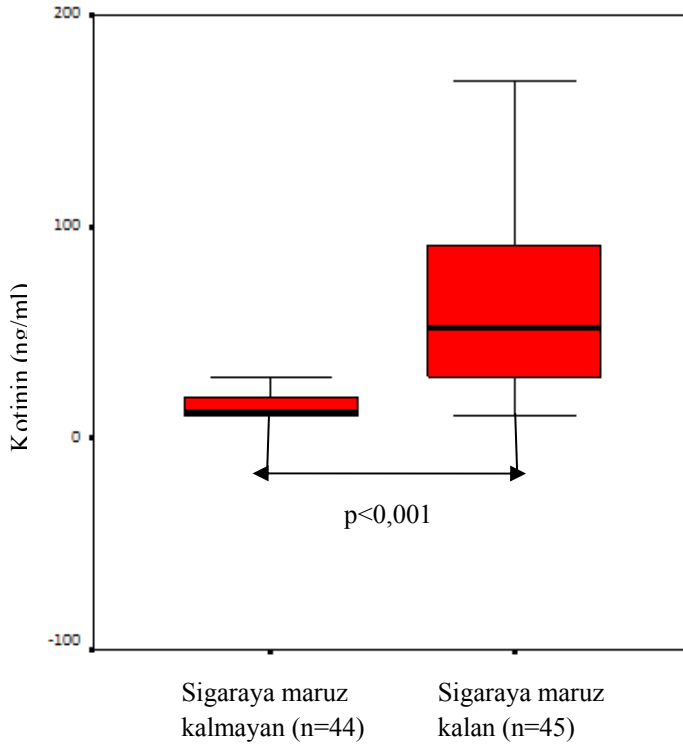
**Tablo 6.** İdrar kotinin düzeyine göre grupların idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

	Kotinin $\geq 20$ ng/ml n:51 X $\pm$ SD	Kotinin $< 20$ ng/ml n:38 X $\pm$ SD	<i>p</i>
Kotinin (ng/ml)	62,39 $\pm$ 40,35 <sup>a</sup>	12,52 $\pm$ 3,02 <sup>a</sup>	<0,001
TAS (mmolTro.Eqv./L)	0,97 $\pm$ 0,13 <sup>a</sup>	1,01 $\pm$ 0,12 <sup>a</sup>	0,147
TOS ( $\mu$ molH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv./L)	27,69 $\pm$ 9,79 <sup>a</sup>	18,89 $\pm$ 5,95 <sup>a</sup>	<0,001
OSİ (AU)	2,90 $\pm$ 1,11 <sup>a</sup>	1,88 $\pm$ 0,62 <sup>a</sup>	<0,001

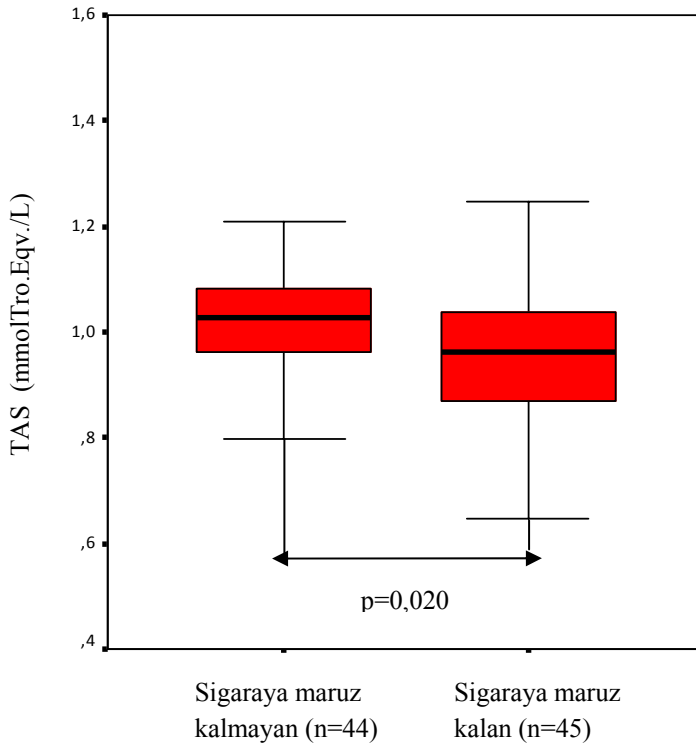
<sup>a</sup> Ortalama  $\pm$  SS olarak verilmiştir.

İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek grubun idrar kotinin düzeyi ile TAS arasında negatif korelasyon mevcutken, TOS ve OSİ ile ise pozitif korelasyon mevcuttu, korelasyon değerleri sırasıyla  $r = -0,42$  ( $p = 0,77$ ),  $r = 0,412$  ( $p = 0,003$ ) ve  $r = 0,373$  ( $p = 0,007$ ).

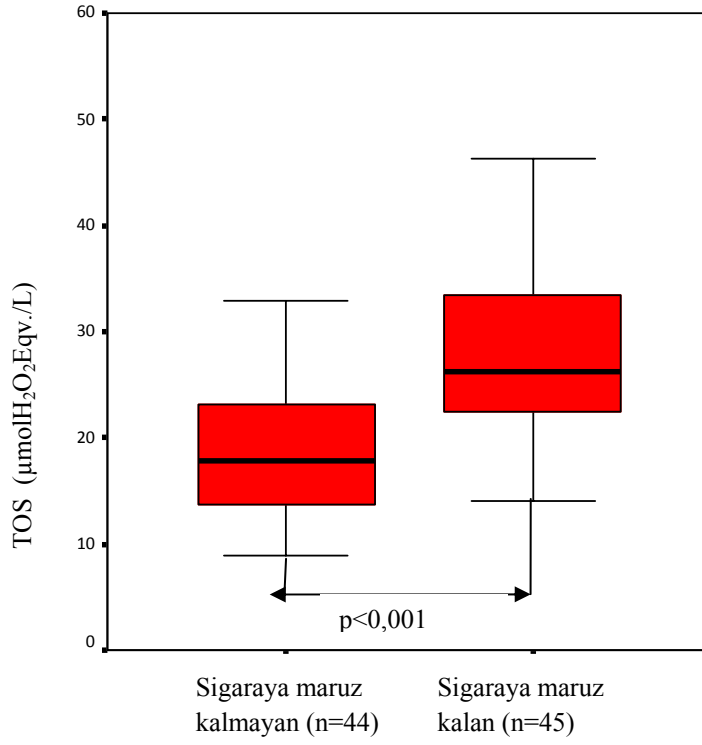
Grupların sigara maruziyetine göre idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzey grafikleri Şekil 2, 3, 4 ve 5'de gösterilmiştir. Ebeveynlerin sigara içme durumuna göre kotinin düzey grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir. Sigara dumanına maruz kalan grubun idrar kotinin ile TOS ve OSİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği Şekil 7 ve 8'de gösterilmiştir. İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotininini ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki korelasyon grafikleri Şekil 9, 10 ve 11'de gösterilmiştir.



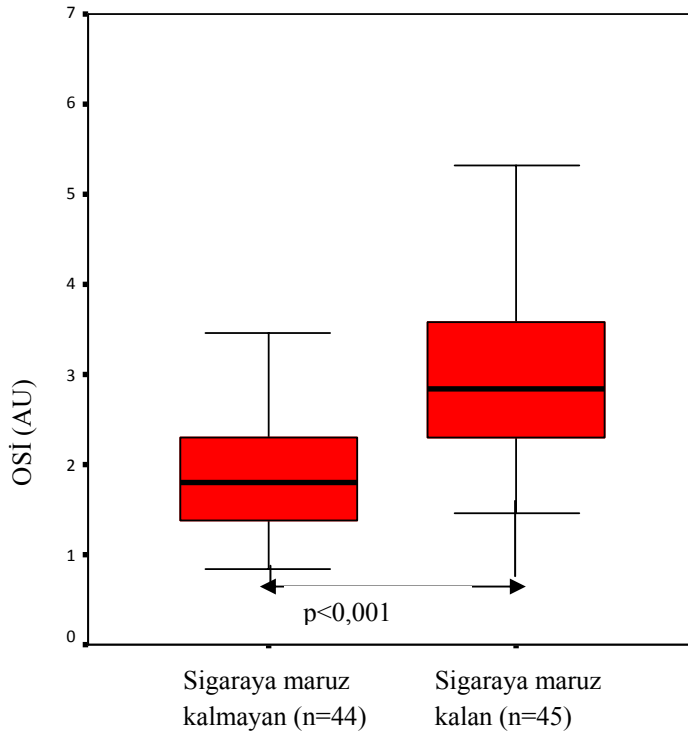
**Şekil 2.** Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların idrar kotinin seviyeleri



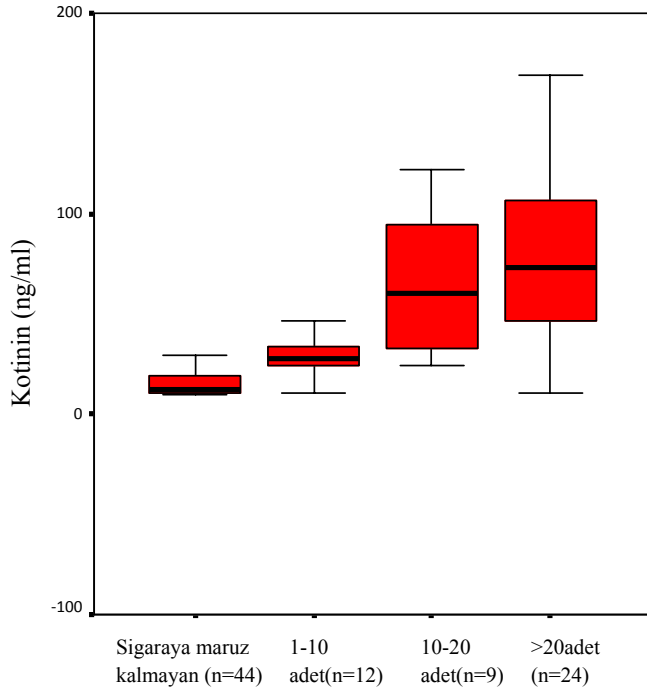
**Şekil 3.** Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların TAS seviyeleri



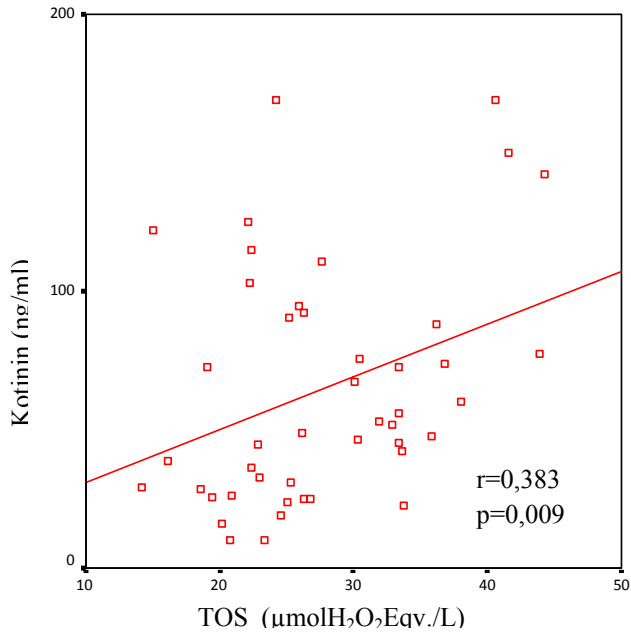
**Şekil 4.** Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların TOS seviyeleri



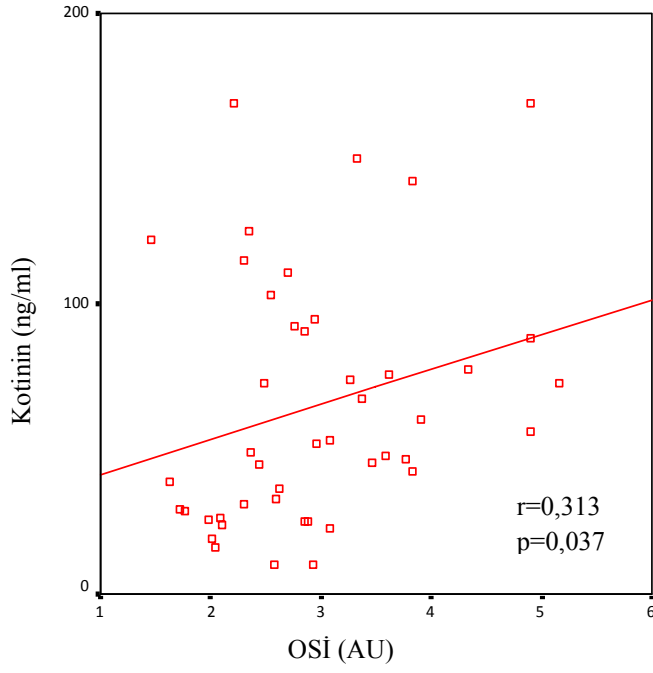
**Şekil 5.** Sigara dumanına maruz kalmaya göre çocukların OSI seviyeleri



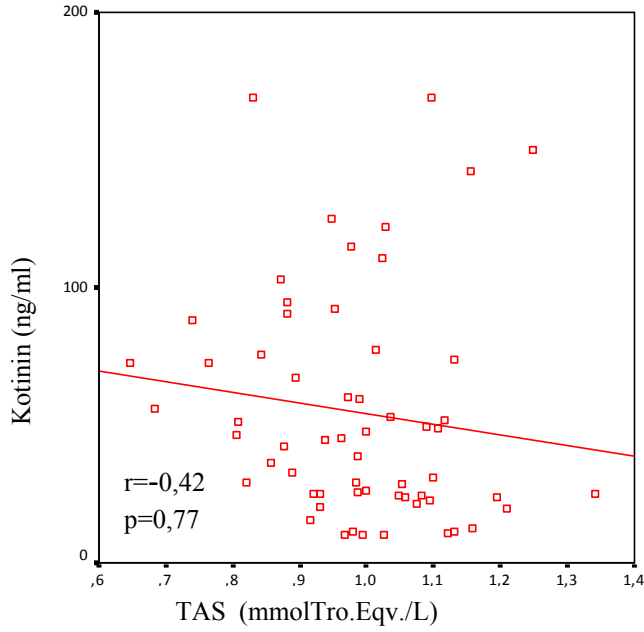
**Şekil 6.** Ebeveynlerin sigara içme miktarına göre idrar kotinin düzeyleri



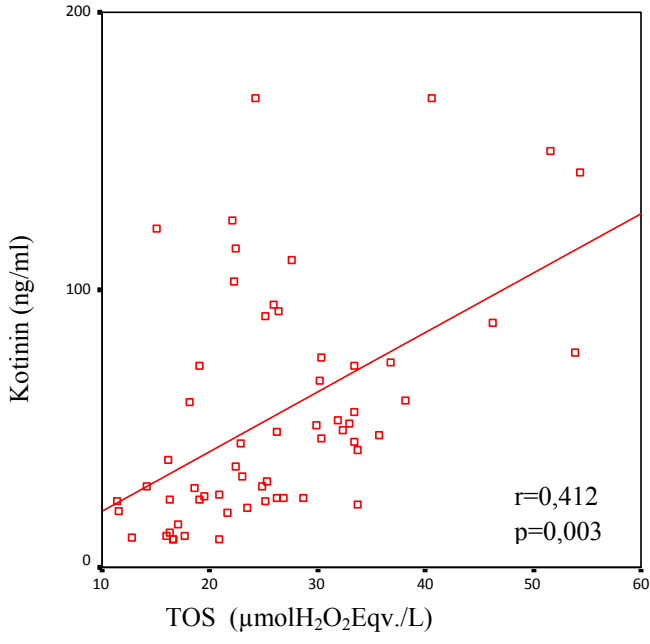
**Şekil 7.** Sigara dumanına maruz kalan grubun idrar kotinin ile TOS değerleri arasındaki korelasyon grafiği



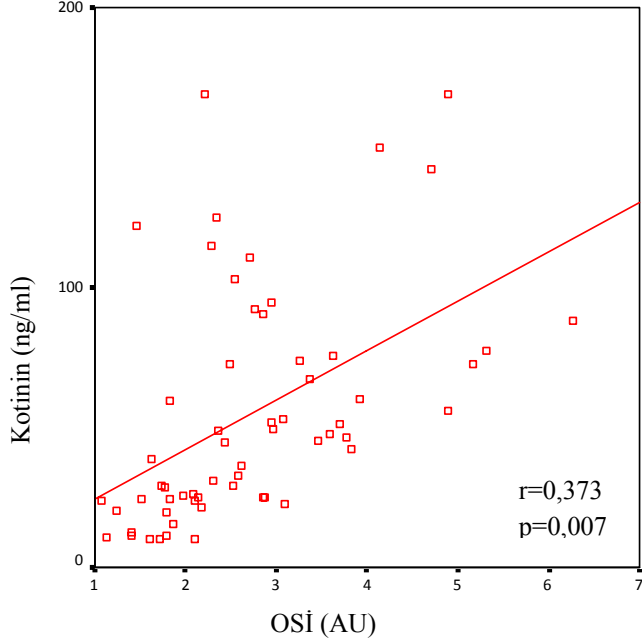
**Şekil 8.** Sigara dumanına maruz kalan grubun idrar kotinin ile OSİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 9.** İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinini ile TAS değerleri arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 10.** İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinini ile TOS değerleri arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 11.** İdrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinini ile OSİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği



## 5. TARTIŞMA

Pasif sigara içiciliği, tıbbi sonuçlarından, sosyolojik ve hukuki boyutlarına kadar çok değişik yönleriyle günümüzde oldukça fazla tartışılan konulardan birisidir. Bu konu, çocukların maruziyeti bakımından ele alındığında genellikle sigara kullanan yakın aile bireyleri yüzünden çocukların pasif içici konumuna düştükleri gözlenmektedir. Pasif içiciliğin derecesi ölçüsünde çocuklarda çok çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunların başında bebek ve çocuklarda İUGG, perinatal ve neonatal ölüm, düşük doğum ağırlığı, astım, pnömoni, bronşit, akciğer fonksiyonlarında azalma, otitis media, nörogelişimsel gecikmeler, davranış problemleri, okul başarısında azalma riski ve ani bebek ölümleri gibi sorunlar gelmektedir (4,34,35,36,38).

Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla sigara dumanına maruz kalan çocuklarda kotinin düzeyi ile TAS, TOS ve OSİ arasında korelasyonu araştıran ilk çalışmadır. Sigara dumanından kaynaklanan birçok çeşit oksidan ve serbest radikalın oksidatif hasarı başlattığı veya artırdığı ve kanser dahil çeşitli dejeneratif pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı tespit edilmiştir (118,119). Sigara dumanı ile ilişkili artmış reaktif oksijen ürünlerinin üretimi oksidan savunma sistem kapasitesini aşarak proteinler, lipidler ve DNA'da oksidatif hasarla sonuçlandığı bilinmektedir (120,121). Her ne kadar sigara dumanı maruziyeti ile ilgili patolojilerde görevli altta yatan patogenetik mekanizmalar hakkında tam bir fikir birliği olmasa da sigara dumanı ile ilgili bozukların birçoğunun patogenezinde serbest radikallerce oluşturulmuş oksidatif hasarın rolü olduğu öngörülmüştür (122).

Zalata ve ark.'nın 1-8 yaş arasındaki çocuklar üzerinde yaptıkları klinik bir çalışmada, sigara dumanı maruziyetinin oksidatif stresi arttırdığını, bunun da DNA hasarına neden olduğunu göstermişlerdir (123). Kösecik ve ark.'nın yaptığı klinik çalışmada ise pasif sigara içicisi olan çocuklarda total lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bunun da erişkin yaşlarda ortaya çıkabilecek, ateroskleroz kaynaklı, 100'e yakın hastalığın sebebi olduğu düşünülmüştür (124). Ayrıca Başkaran ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada da sigara dumanı maruziyetinin, lipid peroksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (125).

Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan grubun TOS ve OSİ düzeyleri, sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamız aynı zamanda sigaraya maruz kalan grupta idrar kotinin düzeyi ile TOS ve OSİ düzeyleri arasında pozitif bir

korelasyon olduğunu göstermiştir. Çalışmamız maruz kalınan sigara miktarı arttıkça TOS ve OSİ düzeylerinin de anlamlı olarak arttığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda idrar kotinin 20 ng/ml eşik düzeyine göre maruziyet iki gruba ayrıldığında; kotinin düzeyi yüksek olan grubun idrar kotinin düzeyi ile TAS düzeyi arasında negatif korelasyon, TOS ve OSİ ile ise pozitif korelasyon mevcuttu.

Tüm oksidan maddeler direk ve indirekt olarak serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Güçlü oksidan seviyenin olması düşük antioksidan seviyelere neden olur. Düşük antioksidan seviyenin oluşması birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Plazmada birçok antioksidan madde bulunmaktadır. TAS'nin antioksidanların hepsini temsil ettiği bildirilmiştir (119,126). Ayçiçek ve ark. pasif sigara içici konumundaki anneler ile onların bebeklerinde TAS'nin düşük olduğunu saptamışlardır (127). Yılmaz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada enzim olmayan antioksidan sistemin en önemli öğeleri vitamin A, vitamin C (askorbik asit) ve vitamin E seviyeleri, annesi sigara içen bebeklerde içmeyenlere göre anlamlı düşük saptanmıştır (128). Jendryczko ve ark.'nın sigaraya maruz kalan okul çocuklarında yaptığı çalışmada, plazma vitamin E seviyeleri değişmezken, askorbik asit seviyeleri, sigaraya maruz kalan çocuklarda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Plazma vitamin E seviyesi değişmemesine rağmen sigaraya maruz kalan çocukların eritrositleri, sigaraya maruz kalmayanlara göre in vitro çok daha kolay oksitlenmeye meyilli bulunmuştur; bu durum dışarıdan vitamin E verilmesiyle düzeltilebilmiştir (129).

Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan grubun TAS düzeyi sigaraya maruz kalmayana göre anlamlı olarak düşüktü. Maruz kalınan sigara miktarı arttıkça ortalama TAS düzeyi azalmış olarak bulundu. Ayrıca idrar kotinin düzeyine göre kotinin düzeyi yüksek olan grubun kotinin düzeyi ile TAS düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptandı.

Çalışmamızda sigara maruziyetini değerlendirmek için anket ve idrar kotinin seviyelerinin tespiti yapılmıştır. Haddow ve ark. idrar kotinin için, 20ng/ml'dan az ölçülen değerleri içmeyenler, 20-50 ng/ml arasını pasif içiciler ve 50 ng/ml'den büyük değerleri de düzenli ve aktif içiler olarak sınıflandırmıştır (130). ABD Çevre Koruma Ajansı (65) ve Bramer ve Kallungal'e (66) göre kotinin referans değerleri maruz kalmayanlarda idrarda <10 ng/ml, pasif içicilerde idrarda 10-100 ng/ml; aktif içicilerde ise idrarda >200 ng/ml'dir. Kullandığımız kotinin kitinin de referans aralıkları benzerdi.

Türkiye gibi aktif ve pasif sigara içiciliğinin yüksek olduğu ülkelerde sigaranın doza bağlı olumsuz sağlık etkilerini göstermede daha yüksek idrar kotinin eşik değeri üzerinden

içicilik sıklığının belirlenmesinin daha gerçekçi bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda idrar kotinin eşik değeri 20 ng/ml olarak alındığında sigaraya maruz kalmadığı bildirilen 44 vakadan 10'unda bu eşik değerin üzerinde idrar kotinin düzeyleri tespit edildi. Bu eşik değer 25 ng/ml olarak alındığında ise 3 vakada bu eşik değerin üzerinde idrar kotinin düzeyleri tespit edildi. Bu araştırmada kotinin ölçümüne dayalı pasif içicilik sıklığının, sözlü bildirimlerden daha yüksek bulunmasının olası nedenleri, ailelerin içiciliği gizlemeleri, önemsememeleri ya da ev dışında çocuğun sigara dumanı ile maruziyeti olduğu düşünülebilir.

Yapılan çeşitli araştırmalarda ebeveynlerin çocukların sigara dumanı maruziyeti konusunda verdikleri bilgilerin, çocukların idrarında ölçülen kotinin düzeyi ile korele olmadığı, bu nedenle bu bilgilerin tek başına yeterli olamayacağı bildirilmiştir (131,132). Karadağ ve ark. astım atağı ile başvuran çocukların anne babalarına uyguladıkları ankete verilen cevaplarla, çocukların idrarında ölçülen kotinin düzeyinin uyumlu olmadığını, dolayısıyla çocukların sigara maruziyeti konusunda ebeveynlerden alınan bilgilerin fazla güvenilir olmadığını vurgulamışlardır (133). Bizim çalışmamızda da yanında sigara içilmediği bildirilen çocuklardan alınan idrar örneğinde kotinin düzeyinin yüksek bulunması oldukça düşündürücüdür. Bu sonuçlar çocuklarda pasif içicilik oranları belirlenirken ailelerin verdiği bilgilerle birlikte objektif bir kriter olan kotinin seviyesinin çalışılması gerekliliğinin ortaya koymaktadır.

Üç yaş altı çocuklarda yapılan 50 çalışmalık bir meta analizde riskin dozla ilişkisi olduğu, annenin sigara içmesinde risk oranının babanın içmesine göre daha fazla olduğu hesaplanmıştır (10). Bu riskin özellikle hayatın ilk yıllarında belirgin olup, maruz kalınan çevresel sigara dumanı yoğunluğu ile doğru orantılı olduğu ve çevresel sigara dumanının ortadan kalkmasıyla azalıp zamanla kaybolduğu bildirilmektedir (10). İngiltere'de 5-7 yaşlarında olan 4000'den fazla çocukla yapılan bir çalışmada, çocukların tükürük kotinin düzeyleri sigara etkilenimi olmayan çocuklarda, annenin-babanın sigara içmesi durumunda ve anne-babanın her ikisinin de günde 20 taneden fazla sigara içmesi durumunda sırasıyla 0.29 ng/ml, 4.05 ng/ml ve 9.03 ng/ml olarak ölçülmüştür (21). Çobanoğlu ve ark.'nın 9-12 yaş grubunda yapmış oldukları bir çalışmada babaları sigara içen öğrencilerin idrar kotinin düzeyleri babaları sigara içmeyen çocuklarda saptanmış kotinin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir (134). Irvine ve ark. çocuklarda evde içilen sigara sayısı ve evde sigara içen kişi sayısı ile kotinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır (135).

Çalışmamızdaki çocuklar ebeveyn sigara dumanı maruziyeti açısından karşılaştırıldığında sadece babanın ve hem annenin hem babanın sigara içtiği gruplar arasında ortalama idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda sigaraya maruz kalan grupta sadece annesi sigara içen bir çocuk olduğundan sadece annenin sigara içmesinin ortalama idrar kotinin, TAS, TOS ve OSİ düzeylerine etkisi değerlendirilememiştir. Ama maruz kalınan sigara miktarı açısından bakıldığında ise maruz kalınan sigara miktarı arttıkça idrar kotinin düzeyi de anlamlı olarak artmış bulundu. 20'den fazla içilen sigaranın dumanına maruz kalan grubun sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre ise TOS ve OSİ düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda maruziyet hem anket ile hem de objektif bir kriter olan idrar kotinini ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışmamız çocuklarda pasif içicilik oranları belirlenirken ailelerin verdiği bilgilerle birlikte objektif bir kriter olan idrarda kotinin seviyesinin çalışılması gerekliliğinin ortaya koymuştur. Çalışmamızda idrar kotinin düzeyi 20 ng/ml üstünde olan grubun düşük olan gruba göre ortalama idrar kotinin, TOS ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı fark olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamız idrar kotinin düzeyi yüksek olan grupta ortalama idrar kotinin düzeyi ile TAS düzeyi arasında negatif korelasyonu, TOS ve OSİ düzeyi ile arasındaki pozitif korelasyonu ortaya koyan ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkısı olacağı kanısındayız.

Elde ettiğimiz sonuçların pasif sigara içiciliği konusu ile ilgili yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

## 7. EKLER

### 7.1. Anket Formu

Görüşme Yapılanın Araştırmaya Katılacak Çocuğa Yakınlık Derecesi:

Anne Baba Diğer Ebeveyn (ise açıkça belirtiniz: .....)

Adı ve Soyadı:

Çocuğun Adı ve Soyadı:

Görüşme Tarihi:

Telefon:

Boy:

Kilo:

Akraba evliliği: 1. derece 2. derece 3. derece Yok

1- Çocuğun yaşı:

2- Çocuğun cinsiyeti:

3- Kardeş sayısı:

4- Annenin öğrenim durumu: 1. Okur-yazar değil

4. Ortaokul mezunu

2. Okur-yazar

5. Lise mezunu

3. İlkokul mezunu

6. Üniversite-yüksekokul mezunu

5- Babanın öğrenim durumu: 1. Okur-yazar değil

4. Ortaokul mezunu

2. Okur-yazar

5. Lise mezunu

3. İlkokul mezunu

6. Üniversite-yüksekokul mezunu

6- Annenin işi: 1. Ev hanımı 2. Gelir getiren bir işte çalışıyor

7- Babanın işi:

8- Ailenin aylık ortalama geliri kaç TL?

1- 500 veya altında

2- 501-1000 TL

3- 1001-1500 TL

4- 1501-2000 TL

5- 2000 üstü

9- Çocuğa hamile iken sigara içme durumu: 1. Hiç içmemiş

2. Düzenli kullanmış

3. Yanında sürekli sigara içilmiş 4. Ara sıra içmiş

10- Yaşanılan evin tipi: 1. Apartman dairesi

2. Gecekondu

11- Evde yaşayan kişi sayısı:

12- Çocuğun bulunduğu ortamda sigara içme durumu: 1. Kesinlikle içilmez 2. Ara sıra içilir  
3. Balkonda ya da evin diğer bölümlerinde sigara açılıyor

- Sadece anne: ....tane/gün

- Sadece baba: ....tane/gün

- Her ikisinde: ....tane/gün

- Diğer: ....tane/gün

14- Evinizin ısıtma sistemi nedir?

1- Kömür sobası 2- Odun sobası 3- Doğal Gaz 4-Elektrikli ısıtıcı

5- Merkezi Kalorifer 6- Kat Kaloriferi 7-Diğer (belirtiniz.....)

15- Sizce çocuğunuz herhangi bir şekilde sigara dumanına maruz kalıyor mu?

1- Evet 2- Kesinlikle hayır 3- Bilmiyorum/ herhalde oluyordur

16- Çocuğunuzun sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var mı? 1- Yok 2- Var .....

17- Çocuğun anne, baba ve kardeşlerinde sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var mı? 1- Yok 2- Var .....

## 7. KAYNAKLAR

1. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health*. 2007;6:1-7.
2. Neri M, Ugolini D, Bonassi S, Fucic A, Holland N, Knudsen LE, Sram RJ, Ceppi M, Bocchini V, Merlo DF. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutat Res*. 2006;612(1):14-39.
3. National Toxicology Program. NTP 11th Report on Carcinogens. Rep. Carcinog. 2005;(11):1-A32.
4. Ana Florescu, Roberta Ferrence, Tom Einarson, Peter Selby and Gideon Koren. Methods for Quantification of Exposure to Cigarette Smoking and Environmental Tobacco Smoke: Focus on Developmental Toxicology. *Ther Drug Monit* 2009;31:14–30
5. Chen R, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H. Measurement of passive smoking in adults: self-reported questionnaire or serum cotinine? *J Cancer Epidemiol Prev*. 2002;7:85–95.
6. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev*. 1996;18:188–204.
7. Eiserich JP, van der Vliet A, Handelman GJ, Halliwell B, Cross CE. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *Am J Clin Nutr*. 1995 Dec;62(6 Suppl):1490S-1500S.
8. Smoking and health: joint report of the StudyGroup on Smoking and Health. *Science*, 1957;125:1129-1133.
9. WHO, World Health Report. 1999; Genova. [www.who.int/whr/1999/en/whr99\\_en](http://www.who.int/whr/1999/en/whr99_en).
10. Özyardımcı N. Sigara ve Sağlık, Uludağ Üniversitesi (Tıp Fakültesi) Basımevi, Bursa, 2002.
11. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün Kontrolü. *Toraks Dergisi*. 2006; 7(1):51-64.
12. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*. 2004; 328(7433): 217–219.
13. 2008 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, [www.tapdk.gov.tr](http://www.tapdk.gov.tr)
14. <http://www.cdc.gov/tobacco/global/GYTS/factsheets/2003/pdf/TurkeyFactsheet2003>.



15. <http://www.euro.who.int/pubrequest>. The European Tobacco Control Report 2007.
16. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık İşleri Dairesi Başkanlığı Genelge. 4207 sayılı Kanunun Uygulanması 1996/76.
17. T.C. Resmi Gazete- Kanun. Tütün mamullerinin zararlarının önlenmesine dair kanunda değişiklik yapılması kanunu. Sayı: 26761. 19 Ocak 2008.
18. National Cancer Institute (1999). Smoking and Tobacco Control Monograph 10 : Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. Bethesda, MD : NCI.Retrieved August 30, 2004, Erişim adresi: <http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/10>
19. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke. *Environ Health Perspect.* 1999 May;107 Suppl 2:349-355.
20. Brunnemann KD, Yu L, Hoffmann D. Assessment of carcinogenic volatile Nnitrosamines in tobacco and in mainstream and sidestream smoke from cigarettes. *Cancer research*, 1977;37:3218–3222.
21. Environmental Tobacco Smoke Air Quality Guidelines -Second Edition WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000 Erişim adresi: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
22. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R and Hansch C. IARC Carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and the calculated log p values. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41(6): 807-817.
23. Singer BC et al. Gas-phase organics in environmental tobacco smoke. 1. Effects of smoking rate, ventilation, and furnishing level on emission factors. *Environmental Science and Technology*, 2002, 36:846–853.
24. Daisey JM et al. Toxic volatile organic compounds in simulated environmental tobacco smoke: emission factors for exposure assessment. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 1998, 8:313–334.
25. Winickoff JP et al. Beliefs about the health effects of “thirdhand” smoke and home smoking bans. *Pediatrics*, 2009, 123:74–79.
26. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Geneva, World Health Organization, Division of Noncommunicable Disease, Tobacco Free Initiative, 1999. Erişim adresi:[http://www.who.int/tobacco/research/en/ets\\_report](http://www.who.int/tobacco/research/en/ets_report).
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Youth Tobacco Surveillance, 2000–2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, 2008, 57: 1–21.

28. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11):2011-2029
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses – United States, 2000–2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1226–1228.
30. Lifting the smokescreen: 10 reasons for a smoke free Europe. Brussels, The Smoke Free Partnership, 2006
31. National Toxicology Program. 10th Report on Carcinogens. Washington DC: USA Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2002.
32. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. *Hum Biol.* 1994;66:1059–1092.
33. DHHS US. Women and smoking: a report of the surgeon general. *Mayo Clin Womens Healthsource*. 2001;5:3.
34. Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health*. 1996;11:89–100.
35. Weitzman M, Byrd RS, Aligne CA, et al. The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and Public health policy and future research. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24:397–406.
36. Murphy TD. Passive Smoking and Lung Disease. 2009 Erişim adresi: [www.emedicine.com/ped/GeneralMedicine/Pulmonology](http://www.emedicine.com/ped/GeneralMedicine/Pulmonology)
37. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21:121-137.
38. Mackay J, Eriksen M. Tobacco Atlas. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas10>.
39. Hammaren-Malmi S, Tarkkanen J, Mattila PS. Analysis of risk factors for childhood persistent middle ear effusion. *Acta Otolaryngol* 2005;125(10):1051-1054
40. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax*. 1998;53:884–893.
41. [www.epa.gov/smokefree/pubs/etsfs](http://www.epa.gov/smokefree/pubs/etsfs).
42. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002;62 Suppl 2:1-9.

43. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics*. 2004; 114: 736-743.
44. Goel P, Radotra A, Singh I, Aggarwal A, Dua D. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med*. 2004; 50(1): 12-16.
45. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics*. 1993;92:815–822.
46. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:721–727.
47. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*. 1997;10:2384–2397.
48. Woodward A, al-Delaimy W. Measures of exposure to environmental tobacco smoke. Validity, precision, and relevance. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;895:156–172.
49. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, et al. The validity of self reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 1994;84:1086–1093.
50. McBride CM, Curry SJ, Lando HA, et al. Prevention of relapse in women who quit smoking during pregnancy. *Am J Public Health*. 1999;89:706–711.
51. Britton GR, Brinthaup J, Stehle JM, et al. Comparison of self-reported smoking and urinary cotinine levels in a rural pregnant population. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33:306–311.
52. Webb DA, Boyd NR, Messina D, et al. The discrepancy between self reported smoking status and urine cotinine levels among women enrolled in prenatal care at four publicly funded clinical sites. *J Public Health Manag Pract*. 2003;9:322–325.
53. Callais F, Momas I, Roche D, et al. Questionnaire or objective assessment for studying exposure to tobacco smoke among asthmatic and healthy children: The French VESTA Study. *Prev Med*. 2003;36:108–113.
54. Shields PG. Tobacco smoking, harm reduction, and biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1435–1444.
55. Hatsukami DK, Hecht SS, Hennrikus DJ, et al. Biomarkers of tobacco exposure or harm: application to clinical and epidemiological studies. 25–26 October 2001, Minneapolis, Minnesota. *Nicotine Tob Res*. 2003;5:387–396.
56. Leaderer BP, Liroy PJ, Spengler JD. Assessing exposures to inhaled complex mixtures. *Environ Health Perspect*. 1993;101(Suppl 4):167–177.

57. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, et al. Comparison of tests used to distinguish smokers from non smokers. *Am J Public Health*. 1987;77:1435–1438.
58. Stevens KR, Munoz LR. Cigarette smoking: evidence to guide measurement. *Res Nurs Health*. 2004;27:281–292.
59. Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care*. 1999;26:611–631.
60. Wong G.C., Berman B.A., Hoang T., Bernaards C., et al.: Children's exposure to environmental tobacco smoke in the home: Comparison of urine cotinine and parental reports. *Archives of Environmental Health*., 2002;57(6):584-590.
61. US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: EPA, 1992. (Publication EPA/600/6-90/006F.) Erişim adresi: <http://www.epa.gov/smokefree/publications>.
62. Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 1988;319:1318–1330.
63. OEHHA. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. California Environmental Protection Agency. *Tob Control*. 1997;6:346–353.
64. Kuo H.-W., Yang J.-S., Chiu –C.: Determination of urinary and salivary cotinine using gas and liquid chromatography and enzyme-linked immunoabsorbent assay. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2002;768(2):297-303.
65. EPA California. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. 2005 Erişim adresi: <http://ash.org/CAEPAProposal>.
66. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers*. 2003;8:187–203.
67. Matt G.E., Wahlgren D.R., Hovell M.F., et al.: Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: Empirical findings and discussion. *Tob. Control*. 1999;8: 282-289.
68. Florescu A, Ferrence R, Einarson TR, et al. Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates: systematic review and meta-analysis. *Ther Drug Monit*. 2007;29:437–446.
69. Dhar P. Measuring tobacco smoke exposure: quantifying nicotine/cotinine concentration in biological samples by colorimetry, chromatography and immunoassay methods. *J Pharm Biomed Anal*. 2004;35:155–168.

70. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2004;16:200-203.
71. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:707-727.
72. Omar BA, Mc Cord JM. Interstitial equilibration of superoxide dismutase correlates with its protective effect in the isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1991;23:149-159.
73. Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, Yamaguchi R, Itoh H, Kasai H. Cigarette Smoking induces an increase in oxidative damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis.* 1997; 18:1763-1766
74. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996;16:33-50
75. Pryor WA. Oxidant in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetyl nitrate and peroxyacetyl nitrite. *Ann NY Acad Sci.* 1993;686:12-27.
76. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology.* 2002;180:121-137.
77. Hizel S, Coskun T. Determinants of birth weight: Does air pollution have an influential effect? *Turk J Med Sci.* 2000;30:47-53.
78. Ermis B, Ors R, Yildirim A, Tastekin A, Kardas F, Akcay F. Influence of 117 smoking on maternal and neonatal serum malondialdehyde, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34(4):405-409.
79. Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:886-890.
80. Alberg AJ, Chen JC, Zhao H, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Household exposure to passive cigarette smoking and serum micronutrient concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(6):1576-1582.
81. Jendryczko A, Szpyrka G, Gruszczynski, Kozowicz M. Cigarette smoke exposure of school children: Effect of passive smoking and vitamin E supplementation on blood antioxidant status. *Neoplasma.* 1993; 40: 199-203.
82. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res.* 2005;106:29-40.
83. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41:1819-1828.

84. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993;49:479–480.
85. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res.*1994;54(7 Suppl):1969-1975.
86. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 1988;63(3):381 –388.
87. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi.* 2002;33(2):110-118.
88. Raha S. and B.H. Robinson, Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS,* 2000;25:502-507.
89. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom* 2002; 14(1):94-100.
90. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine.* 1993;61:225–242.
91. Kim TW, Yang KS: Antioksidative effects of cichorium intybus root extract on low density lipoprotein oxidation. *Arch Pharm Res.* 2001;24:431–436.
92. Parinandi NL, Thompson EW, Schmid HH: Diabetic heart and kidney exhibit increased resistance to lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1047(1):63-69.
93. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Mc Cord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Int Med.* 1987;107: 526–545.
94. McCord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351–357.
95. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.
96. Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact,* 2001;137:59- 74.
97. Halliwell B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic Res.* 1996;25: 439-454.
98. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. A report of the panel on dietary antioxidants and related compounds, subcommittees on upper reference levels of nutrients and

- interpretation and uses of dietary reference intakes. Washington DC. National Academy Press. 2000;p.1-506.
99. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol.*1999;37:949-962.
  100. Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants in nutrition, health and disease. 1st ed. New York. Oxford University Press. 1994.
  101. Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate.* 2001;79:180-186.
  102. Buhimschi IA, Buhimshi CS, Pupkin M et al. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:181-188.
  103. Scandalios JG: The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences.* 2002;27:483-486.
  104. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya;Mimoza yayınları, 1995;42-45.
  105. Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004;77:89-98.
  106. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition.* 2002;18:872-879.
  107. Rose RC, Bode AM. Biology of free-radical-scavengers- an evaluation of ascorbat. *FASEB J.*1993;7:1135-1142.
  108. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J.* 1999;13:1007-1024.
  109. Suh J, Zhu BZ, Frei B. Ascorbate does not act as apro-oxidant toward lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med.* 2003;34:1306-1314.
  110. Notrhop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clinica Chimica Acta.* 2007;377:14-38.
  111. Chow CK. Vitamin C and cigarette smoke exposure. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin C in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc. 1997;p:413-424.
  112. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan.* 2005;74:10-13.
  113. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1989;119:109-111.

114. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H: Profiles of antioxidants in human plasma. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(5):456–462.
115. Erel O. A new automated colorimetric method total antioxidant status. *Clin Bio.* 2005;6171: 9–13.
116. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry.* 2004;37:112-119.
117. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry.* 2005;47:119-129.
118. Kim DH, Suh YS, Mun KC. Tissue levels of malondialdehyde after passive smoke exposure of rats for a 24-week period. *Nicotine Tob Res.* 2004;6:1039–1042.
119. Schwertner HA. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis.* 1998;136(2):383–387.
120. Cross CE, O’Neill CA, Reznick AZ, Hu ML, Marcocci L, Packer L, Frei B. Cigarette smoke oxidation of human plasma constituents. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;686:72-89; discussion 89-90.
121. Yoshie Y, Ohshima H. Synergistic induction of DNA strand breakage by cigarette tar and nitric oxide. *Carcinogenesis.* 1997;18(7):1359-1363.
122. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51(4):348-350.
123. Zalata A, Yahia S, Bakary AE, Elsheikha HM. Increased DNA damage in children caused by passive smoking as assessed by comet assay and oxidative stress. *Mutat Res.* 2007;629(2):140-147.
124. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Sele S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):61– 64.
125. Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol.* 1999;37(12):1196-1200.
126. Kelly G. The interaction of cigarette smoking and antioxidants. Part III: Ascorbic acid. *Altern Med Rev.* 2003;8:43–54.
127. Aycicek A, Ozcan E, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatrics International,* 2005;47:635–639.
128. Yilmaz G, Isik Agras P, Hizli S, Karacan C, Besler HT, Yurdakok K, Coskun T. The effect of passive smoking and breast feeding on serum antioxidant vitamin (A, C, E) levels in infants. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):531-536.



129. Jendryczko A, Szpyrka G, Gruszczynski, Kozowicz M. Cigarette smoke exposure of school children: Effect of passive smoking and vitamin E supplementation on blood antioxidant status. *Neoplasma*. 1993;40:199-203.
130. Haddow JE., Knight GJ., Palomaki GE., Neveux LM., Chilmonczyk BA.: Replacing creatinine measurements with specific gravity values to adjust urine cotinine concentrations. *Clin Chem*. 1994;40(4):562-564.
131. Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine *Am J Epidemiol*. 2003;158(7):705-709.
132. Cornelius MD, Goldschmidt L, Dempsey DA. Environmental tobacco smoke exposure in low-income 6-year-olds: parent report and urine cotinine measures. *Nicotine Tob Res*. 2003;5(3):333-339.
133. Karadag B, Karakoc F, Ceran O, Ersu R, Inan S, Dagli E. Does passive smoke exposure trigger acute asthma attack in children? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(6):318-323.
134. Cobanoglu N, Kiper N, Dilber E, et al. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in children. *Inhal Toxicol*. 2007;19:779-785.
135. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feyerabend C, Cater JJ. What determines levels of passive smoking in children with asthma? *Thorax* 1997;52:766-769.