

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ORUÇ TUTAN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERİN
PLAZMA ÖRNEKLERİNDE OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülüzar ŞİŞMAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA

2015

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ORUÇ TUTAN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERİN
PLAZMA ÖRNEKLERİNDE OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülüzar ŞİŞMAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurten AKSOY

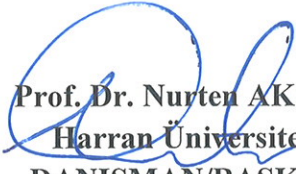
Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 13090 proje numarası ile desteklenmiştir.

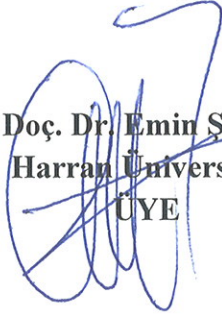
ŞANLIURFA

2015

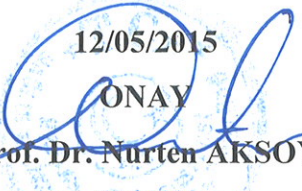
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

Gülizar ŞİŞMAN'ın hazırladığı “Oruç Tutan Sağlıklı Gönüllülerin Plazma Örneklerinde Oksidan ve Antioksidan Seviyelerin Araştırılması” konulu çalışma, 12/05/2015 tarihinde jüri üyeleri tarafından Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Nurten AKSOY
Harran Üniversitesi
DANIŞMAN/BAŞKAN


Yrd. Doç. Dr. Emin SAVIK
Harran Üniversitesi
ÜYE


Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN
Harran Üniversitesi
ÜYE


12/05/2015
ONAY
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü ve sabırla her konuda beni destekleyen tez danışman hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY ve değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. Hatice SEZEN, Yrd.Doç.Dr.Emin ŞAVİK' e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Harran Üniversitesi biyokimya laboratuvarında örneklerimin çalışılmasında emeği geçen Mehmet DOĞAN'a, çalışmamın istatistiksel yapan ve yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN' a ve diğer tüm çalışanlara teşekkürlerimi sunarım.

Örneklerimin toplanması ve saklanmasında emeği geçen Mardin Devlet Hastanesi çalışanlarından Nilgün AYDOĞAN ve Cihan BEKEN'e başta olmak üzere diğer tüm çalışanlara çok teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen her konuda yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Bu süreçte sabır ve özveri ile hep yanımda olan eşim Sadık ŞİŞMAN'a ve gülümsemeleriyle bana güç veren oğlum Bedirhan ve kızım Asmin'e teşekkür ederim.

Gülzar ŞİŞMAN

Şanlıurfa-2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serbest Radikaller.....	3
2.1.1. Reaktif oksijen türleri.....	5
2.1.1.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻).....	6
2.1.1.2. Singlet Oksijen (O ₂ ↑↓).....	7
2.1.1.3. Nitrik Oksit.....	7
2.1.1.4. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂).....	7
2.1.1.5. Hidroksil Radikali (OH*).....	8
2.1.1.6. Hipokloröz Asit.....	9
2.1.2. Başlıca serbest radikal oluşum kaynakları.....	9
2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	14
2.1.3.1. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri.....	15
2.1.3.2. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri.....	15
2.1.3.3. Proteinlere Etkileri.....	16
2.1.3.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	16
2.2. Antioksidanlar.....	17
2.2.1. Antioksidan Etki Mekanizmaları.....	18
2.2.2. Endojen Antioksidanlar:.....	19
2.2.2.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	19
2.2.2.1.1. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px).....	19
2.2.2.1.2. Glutasyon Redüktaz Enzimi (GSH-Rd).....	20
2.2.2.1.3. Glutation-S-Transferazlar.....	20
2.2.2.1.4. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	21
2.2.2.1.5. Katalaz.....	21
2.2.2.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz.....	21
2.2.2.2. Non-enzimatik Antioksidanlar.....	22
2.2.2.2.1. Askorbik Asit (C Vitamini).....	22
2.2.2.2.2. β-Karoten (Vitamin A ön maddesi).....	22
2.2.2.2.3. E Vitamini (α -Tokoferol).....	23
2.2.2.2.4. Polifenoller.....	23
2.2.2.2.5. Transferin/Laktoferrin.....	24
2.2.2.2.6. Seruloplazmin.....	24
2.2.2.2.7. Albümin.....	24
2.2.2.2.8. Ürik Asit.....	24
2.2.2.2.9. Bilirubin.....	24
2.2.3. Ekzojen Antioksidanlar.....	25
2.2.4. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	25
2.2.5. Total Oksidatif Seviye (TOS).....	26
2.2.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	26
2.3. Oruç.....	26
2.3.1. Açlık.....	28
2.3.1.1. Gıdaların Katabolizması.....	29
2.3.1.2. Açlık Etiyolojisi.....	30

2.3.1.3. Açlık Fizyolojisi	30
2.3.1.4. Açlık Süresince Klinik Tablo	32
2.3.2. Dehidratasyon.....	34
2.3.2.1. Dehidratasyon Nedenleri	34
2.3.2.2. Sınıflandırma	35
2.3.2.3. Dehidratasyonda Klinik Belirtiler	36
3.MATERYAL VE METOD	41
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	42
3.2. Kan Örneklerinin Alınması	41
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler	41
3.4. Yöntem	42
3.4.1. Toplam Oksidan Seviye (TOS) Düzeyi Ölçümü.....	42
3.4.2. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) Düzeyi Ölçümü.....	43
3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü.....	43
3.5. Yapılan İstatistiksel Analizler	43
4.BULGULAR	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
6.KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

ALP	:Alkaline phosphatase
ALT	:Alanine transaminase
AST	:Aspartate aminotransferase
ATP	:Adenizotrifosfat
BUN	:Kan üre nitrojen
Ca⁻	:Kalsiyum
Camp	:Cyclic adenosine monophosphate
CAT	:Katalaz
Cu	:Bakır iyonu
DM	:Diabetes Mellitus
DNA	:Deoksiribo nükleik asit
EDTA	:Etilen diamin tetraasetik asit
EKG	:Elektrokardiyografi
ELISA	:Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ETS	:Elektron transport sistemi
ESS	:Ekstraselüler sıvı
FAD	:Flavin adenin dinükleotid
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
GS	:Glutasyon sentaz
GSH	:Glutasyon redüktaz
GSH-Px	:Glutasyon peroksidaz
GST	:Glutasyon S Transferaz
GSH-Rd	:Glutasyon redüktaz
GST	:Glutasyon S transferaz
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HOCl	:Hipokloröz asit
HNE	:Hidroksinonenal
HBSS	:Hank's Balanced Salt Solution
H2O2	:Hidrojen Peroksit
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HNE	:Hidroksinonenal
İSS	:İntraselüler sıvı
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K	:LDL-kolesterol
MDA	:Malondealdehit
MAO	:Monoamine oxidate
MMP3	:Metalloproteinaz
NO	:Nitrik Oksit
OSI	:Oksidatif stres indeksi
PLT	:Trombositler
Fe	:Demir
RNA	:Ribonükleik asit
ROS	:Reaktif oksijen türleri
ROS	:Reaktif oksijen türleri
SOD	:Superoksit dismutaz
SUN	:Serum üre nitrojeni
rSOD	:Rekombinant Süperoksit dismütaz
TAS	:Total Antioksidan Seviye
TOS	:Total oksidan Seviye
TAK	:Total Antioksidan Kapasite
OSİ	:Oksidatif Stres İndeksi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Oksidatif Stres İle İlişkili Bazı Hastalıklar	4
Tablo 2. Reaktif oksijen ürünleri	5
Tablo 3. Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler.....	13
Tablo 4. Açlık Etyolojisi	30
Tablo 5. Dehidratasyon Nedenleri.....	35
Tablo 6. Dehidratasyonun derecelendirilmesinde kullanılan parametrelerin oluşturduğu sorunlar	37
Tablo 7. Dehidratasyon Sırasında Sıklıkla Yapılan Laboratuar İncelemeleri.....	40
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Oksidatif Stres Düzeyleri	44

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Grafik 1. Çalışma Gruplarının TAS Düzeylerinin Ortalamaları ve Dağılımları	45
Grafik 2 Çalışma Gruplarının TOS Düzeylerinin Ortalamaları ve Dağılımları.....	45
Grafik 3. Çalışma gruplarının OSİ düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları.....	46



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Serbest radikal oluşumu	9
Şekil 2. Araşidonik Asit Metabolizmasında Serbest Radikallerin Sentezi.....	13
Şekil 3. Radikallerin oluşturduğu hücre hasarı.....	20
Şekil 4. Glutasyon Redoks Döngüsü.....	21



ÖZET

Oruç Tutan Sağlıklı Gönüllülerin Plazma Örneklerinde Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin Araştırılması

Gülüzar ŞİŞMAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Amaç: Ramazan ayı İslam aleminin en kutsal ayı ve müslümanlar bu ayda ALLAH'a kulluk ve ibadet amacıyla, tanyerinin ağarmağa başlamasından güneşin batmasına kadar, oruç tutmaya niyet ederek herhangi birşey yiyip içmekten sakınırlar. Ramazan ayındaki bu beslenme (aralıklı beslenme) şekli vücutta birçok etki oluşturmaktadır. Bizde Ramazan ayında oruç tutan sağlıklı gönüllülerin plazma örneklerinde oksidan ve antioksidan seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: : Çalışmamızda Ramazan ayında oruç tutan sağlıklı 20-40 yaş arası 31 erkek bireyin kanları çalışıldı. Bu kişilerin yaş, kilo ve boy durumları benzerdi. Herhangi bir sağlık problemi bulunmayan (diyabet, yüksek tansiyon, kronik kalp hastalıkları) sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanmayan bireyler seçildi. Ramazan ayının iki gün öncesi, Ramazan ayının ortası ve Ramazan ayının son iki gününde aynı kişilerden olmak üzere üç kez kan alındı. Alınan kan örneklerinden plazmaları ayrıldı. Plazmada total antioksidan seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) kolorimetrik yöntemle biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. TOS/TAS oranı hesaplanarak oksidatif stres indeksi (OSİ) bulundu.

Bulgular: TAS düzeyleri arasında Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ramazan öncesi ile Ramazan sonu arasında fark bulunmuştur ($p<0,050$). Ramazan ortası ile Ramazan sonu arasında fark bulunmamıştır ($p>0,050$). TAS seviyeleri Ramazan öncesi düşükken Ramazan ortası ve sonunda yüksek bulunmuştur.

TOS düzeylerinde, Ramazan  ncesi ile Ramazan ortası arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,010$). Ramazan  ncesi ile Ramazan sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Ramazan ortası ile Ramazan sonu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). TOS seviyeleri Ramazan ortasında Ramazan öncesine göre daha fazla yükselirken Ramazan sonu Ramazan öncesine göre düşmektedir.

OSİ düzeylerinde ise Ramazan  ncesi ile Ramazan ortası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Ramazan  ncesi ile Ramazan sonu arasında fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Ramazan ortası ile Ramazan sonu arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,010$). OSİ değeri Ramazan sonunda Ramazan öncesine göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Bu sonuçlar göstermektedir ki Ramazan orucunun vücuttaki bir çok etkisinin yanında, antioksidan kapasiteyi artırdığını oksidatif stresi ise ileri derecede anlamlı olarak azalttığını söyleyebiliriz. Fakat, daha geniş bir kitlede daha yoğun ve detaylı bir çalışma ile bu sonucu teyit etmemiz gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Açlık, Ramazan orucu, oksidan seviye, antioksidan seviye

ABSTRACT

Investigation of the levels of oxidant and antioxidant in plasma samples of the fasting healthy volunteers

Gülüzar ŞİŞMAN

Department of Medical Biochemistry, Master Thesis

Aim: The Ramadan is the holiest month of the Islamic world. Muslims refrain from drinking and eating from sunrise to sunset in this month. In Ramadan, this nutrition causes many effects in the body. We aimed to investigate the oxidant and antioxidant levels of the plasma samples of fasting healthy volunteers in Ramadan.

Methods: In our study, the blood of 31 fasting healthy male subjects aged between 20-40 years were studied in Ramadan. Their ages, weights and heights were similar. The individuals who do not have any health problem (such as diabetes, high blood pressure and chronic heart diseases) and use of cigarette, alcohol and drug were chosen. Blood samples were taken three times from the same person; two days before Ramadan, in the middle of Ramadan and the last two days of Ramadan. Plasma was separated from blood samples taken. Total antioxidant status (TAS) and Total oxidant status (TOS) were studied with a colorimetric method in a biochemistry autoanalyser. Oxidative stress index (OSI) was found by calculating a TOS/TAS ratio.

Findings: Statistically significant differences were seen among Total Antioxidant Levels between pre-Ramadan and the middle of Ramadan ($p < 0,001$) and between before and the end of Ramadan ($p < 0,05$). There was no difference between the middle of Ramadan and the end of Ramadan ($p > 0,050$). Whereas TAS levels were low before Ramadan, they were found higher in the middle and at the end of Ramadan.

The significant differences between the middle of Ramadan and the before Ramadan were found regarding to TOS levels ($p < 0,010$). There was no significant difference between the pre and post Ramadan TOS levels ($p > 0,050$). A significant difference was found between the middle and the end of Ramadan ($p < 0,001$). While the levels of TOS increase in the middle of Ramadan comparing to before Ramadan, at the end of the Ramadan these levels decrease considering to before Ramadan.

No significant differences in the OSI levels were statistically found between the middle and before Ramadan ($p > 0,050$). There was no difference between the end and before Ramadan ($p > 0,050$). A significant difference was found between the end and middle of Ramadan ($p < 0,01$). The value of OSI was found to be lower at the end of Ramadan comparing to pre- Ramadan.

Results: These data indicate that Ramadan fasting increases the antioxidant capacity while it decreases oxidative stress significantly besides its many effects in the human body. However, we need to verify this conclusion with a more comprehensive detailed study in a larger population.

Keywords: Fasting, Ramadan fasting, oxidant level, antioxidant level

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyanın birçok yerinde Müslümanlar hicri takvimin 9. ayı olan ramazan ayında oruç tutmaktadır. Ramazanda yaygın uygulama iftarda büyük bir öğün, sahurda daha hafif bir öğün yemek şeklindedir. Genel olarak toplam yiyecek alımı ramazanda sınırlanır ve bu da enerji alımında azalmaya ve ağırlık kaybına yol açabilmektedir (137). Coğrafi ve dönemsel olarak değişen ramazan ayındaki güneş batımı ve doğumu saatlerine göre oruç tutulan süre 18 saate kadar çıkabilmektedir (96,142).

Bu dönemde görülen değişiklikler açlık ve dehidratasyona bağlı olarak gelişmektedir. Oruç, uyku düzenini değiştirir, fiziksel aktivite ve yeme alışkanlıkları değişikliğine yol açar ki bu durum hem hastalıkta hem de sağlıkta metabolizma üzerinde değişiklikler yapmaktadır(96). Bu intermitten susuzluk ve açlık durumunun etkileri çeşitli gönüllü ve hasta popülasyonlarında çalışılmış, ramazan orucunu konu alan çoğu çalışma oruç döneminde belirgin enerji stoklarını korumak için vücut metabolizmasındaki azalma ile birlikte çeşitli metabolik değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur. Yaklaşık olarak 01-1,4 kg ağırlık kaybı ve dehidratasyon belirtileri hemen her zaman karşılaşılan bulgu olarak saptanmaktadır(96). Açlık ve dehidratasyonun sonuçları olarak hipoglisemi, sodyum klor ürik asit ve protein seviyelerinde ile birlikte lipid seviyelerinde yükselme izlenmektedir(97,143,144,). Bütün bu metabolik değişiklikler kardiyovasküler, respiratuar ve oküler problemlerin ortaya çıkmasını hızlandırabilmektedir (97,98,99,145).

Aerobik (oksijen soluyan) organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanabilir.(86,141)

Hücrelerde devam eden metabolik faaliyetler sonucu serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri üretilmektedir. Serbest radikaller başlıca, moleküler oksijenin, normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi ile açığa çıkan hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Oksijenden oluşan başlıca reaktif

oksijen türleri; O₂⁻. (Süperoksit) radikali, H₂O₂ (Hidrojen peroksit), HO. (Hidroksil) radikali, nitrik oksit radikali gibi radikallerdir. Oluşan bu serbest radikaller vücuttaki SOD, CAT ve GPx gibi enzimatik veya glutatyon, melatonin, vitamin A, E ve C, flavanoidler gibi enzimatik olmayan anti oksidan savunma sistemleri tarafından kompanse edilerek hücrel homeostazis devam ettirilmeye çalışılır (142-44). Radikal üretimi ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması dokularda oksidatif hasara yol açmaktadır (143-144).

Bu çalışmada amacımız oruç tutan sağlıklı gönüllülerin plazma örneklerinde oksidan ve antioksidan denge parametrelerini tespit edip, Ramazan orucu ile değişikliğe uğrayıp uğramadığı saptanacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Serbest Radikaller

Normalde bir atomda negatif yüklü elektron sayısı nükleustaki pozitif yüklü proton sayısı ile eşittir. Nükleusu çevreleyen yörüngelerde çift sayıda elektron bulunur. Eğer atom en dış yörüngedeki çift sayıdaki elektronlarından birtanesini kaybederse veya eklenirse o atom serbest radikal olur (1). Moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi ($O^{\cdot-}$) ile gösterilir (2). Ancak Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} ve Mo^{+5} gibi geçişmetalleri de ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. NO (nitrik oksit), Nitrik dioksit (NO_2) gibi bileşiklerde de orbitalde tek elektron bulunduğundan bu bileşikler de radikal yapılarındadırlar (3).

Bu tip maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı reaktif yapıya sahip olduklarından biyolojik sistemde lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi önemli unsurlara geri dönüşümsüz zarar verebilirler. Serbest radikaller somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran moleküllerdir. Antioksidanlar da bu serbest radikallerin etkilerini nötralize eden, kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllerdir. Oksidasyona neden olan serbest radikaller temel olarak oksijen kaynaklı metabolitler, (süperoksit anyonları O_2^- , hidrojen peroksit H_2O_2 , hidroksil radikali, hipoklorik asit, kloraminler, azot dioksit, ozon ve lipid peroksitlerdir. Bunlar organizmalar tarafından hücre içinde mitokandriyal solunum zincirinde, ya da hücre dışında, özellikle de fagositler tarafından oluşturulur. Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte kalır (ikisi de bir atoma katılır) ya da ayrılırlar (biri bir atoma, diğeri diğere). Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur, eğer ayrılırlarsa da serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları

ayırıp işlerine engel olurlar. Bu işlem serbest radikalleri hem tehlikeli hem kullanışlı yapar (4,5,6).

Serbest radikaller organizmada normal şartlar altında sürekli oluşmaktadır. Pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler ve biyolojik sistemlerde en sık elektron transferi ile oluşurlar (7). Hücrede metabolik dengenin bir parçası olan serbest radikaller devamlı olarak yapılırlar.

Canlılarda oksijen toksisitesinin sebebi ile ilgili çalışmalar yirminci yüzyılın ilk yıllarında başlamış olup 1954 yılında Grechman ve arkadaşları oksijen toksisitesinin, oksijenden oluşan serbest radikallere bağlı olduğunu öne sürmüşler.1969 yılında McCord ve Frodovich tarafından süperoksit dismutaz enziminin bulunması ile hipotez daha fazla ilgi çekmiştir (8,9).

Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese yol açar(10).

Antioksidan ise; okside olabilen substrata göre ortamda daha az derişimde bulunan ve bu substratın oksidasyonunu belirgin şekilde geciktiren veya engelleyen madde olarak tanımlanabilir. Bu tanıma göre antioksidanların fizyolojik rolü, serbest radikalleri içeren kimyasal tepkimelerin sonucunda hücresel bileşenlere gelebilecek zararı önlemektir(11).

Aerobik metabolizmada denge, serbest radikal oluşumu ve bunların benzer hızla antioksidan sistemler tarafından uzaklaştırılmasıyla karakterizedir. Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir (12).

Oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların bazıları Tablo 1’de belirtilmiştir (12).

Tablo 1: Oksidatif Stres İle İlişkili Bazı Hastalıklar

✓ Astım
✓ Ateroskleroz
✓ Serebral vasküler hastalıklar
✓ Kronik obstruktif pulmoner hastalık
✓ Konjestif kalp yetmezliği
✓ Diabet
✓ Hipertansiyon
✓ Grip
✓ Miyokard enfaktüs
✓ Pnömoni
✓ Hepatit
✓ Kanser
✓ İnflamasyon Hastalıklar

Serbest radikaller hücrede metabolik dengenin bir parçası olarak devamlı yapılırlar. Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (12).

1. Kovalan bağların homolitik kırılması: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık, kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalıyor ve bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir.



2. Bir molekülden tek bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa, radikal formu oluşur.



3. Moleküle tek bir elektron eklenmesi: İki radikal reaksiyona girerse, her ikisi de ortadan kalkar. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur. Bu özellik onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına neden olur (13).



2.1.1. Reaktif oksijen türleri

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir Normal şartlarda oksijen kararlı, kokusuz, tatsız, renksiz, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem gerekli, hem de toksik olan bir moleküldür. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşmez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur(14) Tablo 2'de radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri görülmektedir (15).

Tablo 2. Reaktif oksijen ürünleri

RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR
Hidroksil (HO[·])	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO[·])	Singlet oksijen (1O ₂)
Peroksil (ROO[·])	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O₂^{·-})	Hipoklorid asit (HOCl)
Nitrik oksit (NO[·])	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO₂[·])	Peroksinitrit (ONOO [·])

Serbest radikallerin birçoğu reaktif oksijen türleri olup en önemlileri aşağıdadır.

- ✓ Hidrojen peroksit
- ✓ Süperoksit radikali
- ✓ Hipokloröz asit
- ✓ Singlet oksijen
- ✓ Hidroksil radikali
- ✓ Alkil radikali
- ✓ Peroksil radikali
- ✓ Organik peroksit radikali
- ✓ Perhidroksil radikali
- ✓ Alkoksil radikali

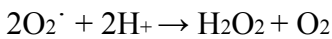
2.1.1.1.Süperoksit Radikali (O₂^{·-})

Oksijenli ortamda yaşam, oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi açısından önemli ölçüde yarar sağlarken bazı tehlikeleri de beraberinde getirir. Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşur (16).

Süperoksit radikali serbest radikal olmasına karşın reaktivliği yüksek değildir. Kendiliğinden, özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında solunum zinciriyle birlikte oluşur. Süperoksit ayrıca iskemi-reperfüsyonda aktive olan ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak da oluşturulur. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz ise diğer süperoksit oluşturan enzimlerdir (17,18,19). Süperoksit ayrıca yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar gibi fiziksel ve kimyasal ajanlar ile bazı bileşiklerin otooksidasyonunda ve fagositozda oluşur (20).

Süperoksit kimyası çözeltili ortamına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Süperoksit sulu çözeltilerde askorbik asit, tiyol gibi molekülleri oksitleyebilen zayıf bir oksitleyici ajandır. Bunun yanında süperoksit güçlü bir indirgeyici ajan olup sitokrom c ve ferrik-EDTA gibi çeşitli demir komplekslerini indirgeyebilir.

Süperoksit, hidrojen peroksit ve moleküler oksijenin olduğu dismutasyon tepkimesinden dolayı sulu ortamda hızlıca kaybolur. Diğer taraftan SOD enzimiyle katalizlenen dismutasyon tepkimesi ise spontan dismutasyondan 109 kat daha hızlıdır (21).



2.1.1.2.Singlet Oksijen (O₂ ↑↓)

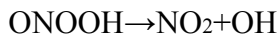
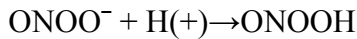
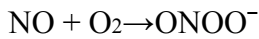
Singlet oksijen (O₂), O₂'in eşlenmemiş elektronlarından birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur.

Singlet oksijen, ortaklanmama elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu olduğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olur. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO⁻) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir(22).

2.1.1.3.Nitrik Oksit

Nitrik oksit yüksek yapılı canlılarda amaçlı olarak ve çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeni ile tam radikal özelliği taşımaz. Nitrik Oksit (NO) gaz halinde bir molekülür. Oldukça reaktif olan NO, dış yörüngesinde bulunan çiftleşmemiş elektronu nedeniyle serbest radikal özelliği taşır. Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz enziminin hem demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır.

NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, oluşmuş olan ROS' ları ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonu ile OH radikali oluşumuna yol açmaktadır (6,23).



2.1.1.4.Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

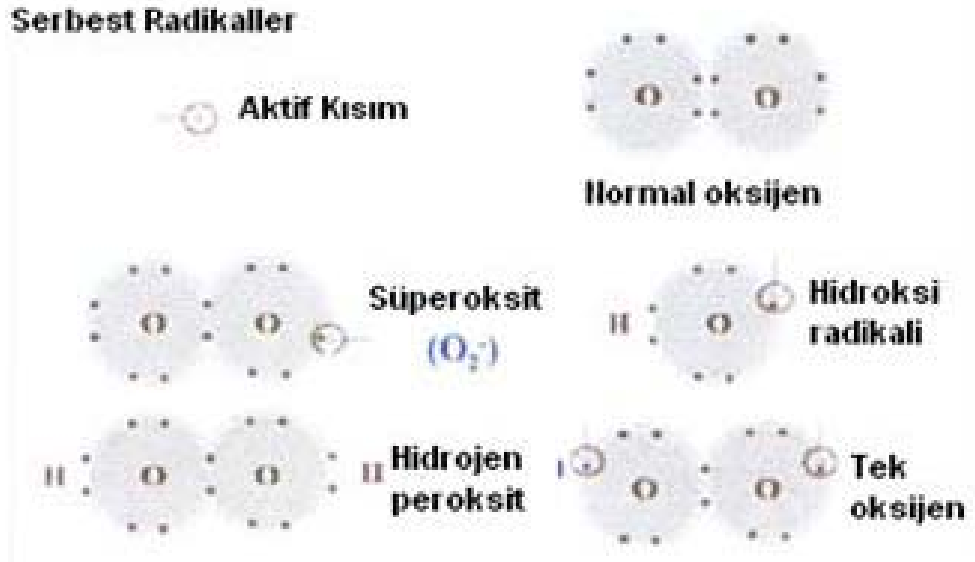
Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit, hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır(24,14).

Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bilinmesinin nedeni metal iyonların varlığında hidroksil radikali öncülü gibi davranmasıdır. Hücrelerde H_2O_2 'in ortamdaki uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar (24).

2.1.1.5.Hidroksil Radikali (OH^*)

Hidroksil radikali, en aktif ve en toksik oksijen radikali olup üretildiği her yerde birçok molekül ile reaksiyon verir. Hidroksil radikali, iyonlaştırıcı radyasyonun (X-ışınları) etkisiyle su moleküllerinin homolitik kırılması sonucunda oluşabileceği gibi hidrojen peroksit molekülünün metaller ile reaksiyonu sonucunda eksik indirgenmesi ile de oluşabilmektedir.

Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan OH , su dahil ortamda rastladığı her molekül ile tepkimeye girer. Bütün bu tepkimeler, OH 'ın paylaşılmamış elektron içeren dış orbitaline elektron alma ilgisinden kaynaklanır. Hidroksil radikalının sebep olduğu en önemli hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Hücre zarı su içermediğinden OH 'ın başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilir (25,26,27).



Şekil 1 Serbest radikal oluşumu

2.1.1.6.Hipokloröz Asit

Enzimatik olarak nötrofiller tarafından üretilir, güçlü bir oksidandır. Fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit üretirler. Özellikle nötrofiller, içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile süperoksitin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipokloröz asit (HOCl)' e dönüştürür (23).

2.1.2. Başlıca Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı nedenlerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini artırır. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stres yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiyol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücre serbest radikalleri oluşturur (28,29).

Serbest oksijen radikallerini oluşturan kaynaklar eksojen ve endojen olmak üzere ikiye ayrılabilir

2.1.2.1. Eksojen Kaynaklar

Organizmanın doğasından kaynaklanmayan sadece dış etkenlerin varlığında oluşan reaksiyonlar sonucunda da serbest radikaller oluşabilir.

1-İyonize radyasyon ve Antineoplastik Ajanlar: İyonize radyasyon ya direkt olarak DNA zincirinde kırılmalar oluşturur ya da hücre içindeki moleküllerle etkileşerek oksijen radikalleri oluşumunu sağlar ve bu oksijen radikalleri DNA bileşenleri ile etkileşerek zincirde kırılmalar (baz hasarı, tek ve çift zincir kırılmaları) ve diğer tip bozulmalara yol açarlar. Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin (14,30).

2-Pestisidler: Serbest radikaller, pestisidlerin ve çevresel kimyasalların toksisitelerinde önemli rol oynarlar. Pestisidler, oksidatif strese, serbest radikal üretimine, antioksidanlarda

değişime yol açabilirler. Lipit peroksidasyonu, pestisidlerin neden olduğu zehirlenmelerde zehirlenme mekanizmalarından biri olarak belirtilmiştir (31).

3-Organik Yanık Maddeler ve Sigara Dumanı: Kimyasal ve organik maddelerin yanması ile açığa çıkan maddeler, radikallerin önemli kaynakları ve taşıyıcılarıdır ve en sık maruz kalınan yanık madde ürünü sigara dumanıdır. Sigara içenlerde veya dumanına maruz kalanlarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyona duyarlılığının arttığı buna mukabil antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür(32,14).

4-Stres: Streste katekolamin düzeyi artar. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır (33,14).

5-Alışkanlık yapan maddeler (Alkol): Alkol tüketiminin karaciğer ve karaciğer dışı dokularda oksidatif stresi indükleyerek lipit peroksidasyonuna yol açtığı, bu durum karaciğerde serbest radikal oluşumunu arttırarak lipid peroksidasyonuna neden olur.

6- Metaller: Metal iyonları, süperoksit anyonları ve H₂O₂ ile biyolojik sistemlerde hidroksil serbest radikali ve metal-oksijen kompleksleri gibi çok reaktif türleri üretmek için reaksiyona girerler ve sonuçta oksidatif DNA hasarı oluşur. Kimyasal karsinogenlerde, metallerin aracılık ettiği oksidatif DNA hasarı önemli rol oynar (34,35).

7-Nitrojen Dioksit: NO₂ bir yandan çift bağlarla bağlanırken diğer yandan otooksidasyonu başlatan labil hidrojen atomlarını ayrıştıran reaktif bir moleküldür(36). Oksijen redüksiyonunun NO₂' ye maruz kalması durumunda araşidonik asit metabolizması NO₂' nin konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Bu nedenle makro düzeyde NO₂, bu metabolizmayı büyük oranda arttırır (37).

8-Glutation tüketen ilaçlar: Asetaminofen, kokain

9- Diyetel faktörler: Çok doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obezite), hayvansal proteinlerce zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması(14).

2.1.2.2. Endojen Serbest Radikal Kaynakları

Normal metabolizma sırasında çeşitli basamaklarda serbest radikal yapısına sahip ara ürünler meydana gelmektedir. Metabolik oluşumun ilerleyebilmesi için bu bileşiklerin ara ürün olarak oluşmaları kaçınılmazdır (38).

1-Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi

Mitokondrideki enerji üretimi sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin az bir miktarı süperoksit oluşumuna neden olur. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır(22,29,39).

2-Endoplazmik Retikulum ve Nükleer Membrandaki Serbest Radikal Üretimi

Endoplazmik retikulumda özellikle ksenobiyotiklerin metabolizmaları esnasında ve diğer endojen maddelerin metabolizmaları esnasında yan ürün olarak serbest radikaller üretilir. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturmak üzere kullanılır. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır. Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterebilirler(40).

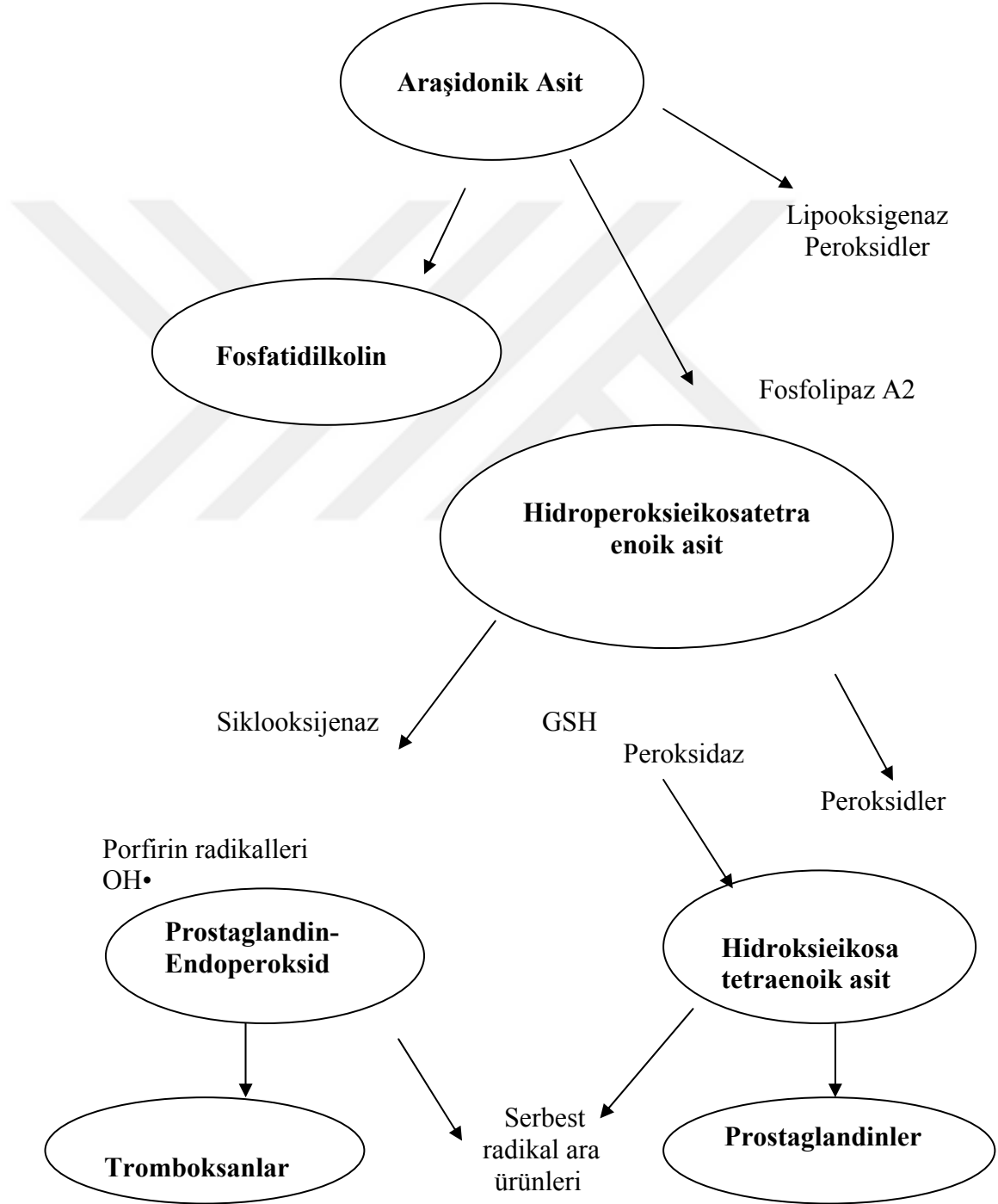
3- Redoks Döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar. Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intra sellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluştuğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar. Redoks tepkimesinden oluşan serbest radikallerin oluşumu desferroksamin ile engellenebilir(41).

4- Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve proteinkinazın aktivasyonu, plazma membranlarında araşidonik asidin salınımına yol açar.

Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken, lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyon ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi

5. Fagositoz

Fagositik hücreler (nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller), çeşitli biyolojik hücrelerin parçalanmasına sebep olan ve enfeksiyona karşı hücrel cevabı başlatan hücrelerdir. Fagositoz, serbest radikal oluşumunun sorumlu olduğu, oksidatif mekanizmalar ve çoğu lökosit granüllerinden salınan bakterisid etkili sitokinlerin rol aldığı, oksidatif olmayan mekanizmaların birlikte çalıştığı bir biyokimyasal süreçtir. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktiflesir ve indirgenmiş piridin nukleotidlerinden iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül superoksit oluşur. Oluşan superoksit radikali superoksit dismutaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla bakterisit özellik taşıyan hidrojen peroksit'e dönüşür. Hidrojen peroksit de bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini oluşturur (14, 43, 44).

Tablo 3. Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler

Trombositler	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH.
Nötrofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl
Eozinofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl
Makrofajlar	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl, NO

6-Otooksidasyon

Nötral ortamda tiyoller, hidrokinoonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidrobiopterin gibi pek çok bileşik otooksidasyon ile serbest radikalleri oluşturur. Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az ya da çok otookside olurlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H₂O₂ peroksitler ve okzalaldehyitler oluşabilir. Okzalaldehyitler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar. Bunlar arasında, Hemoglobin gibi metallo proteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir. Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otooksidasyonlar vücutta serbest radikal oluşumuna sebep olurlar.

Nötral ortamda tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidrobiyopterin gibi pek çok bileşik otooksidasyon ile serbest radikalleri oluşturur(45,46,47,56).

7-Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar (43,44).

8-İskemi-Reperfüzyon

İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin, ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (48,49,51).

- ✓ Bazı damar tıkanması tabloları (miyokard infarktüsü, inme)
- ✓ Mikro sirkülasyon bozukluğu (diyabet)
- ✓ Bütün hipoksi halleri, şok
- ✓ Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemplenmesi
- ✓ Organ transplantasyonu, inflamasyon
- ✓ Akciğer hastalıkları (sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- ✓ Kanser, yaşlanma

2.1.2.3.Serbest Radikallerin Etkileri

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir(50,51). Serbest radikaller

hücrelerin lipit, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (52).

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir(50,51). Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (52).

2.1.3.1.Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri

Serbest radikaller DNA'nın kimyasal modifikasyonu ile mutagenik etkilerini göstermektedir. Özellikle OH radikali, serbest radikallerin sebep olduğu bir takım değişimlere (DNA ayrılması, DNA-protein çapraz bağlanımı, pürinlerin oksidasyonu gibi) sebep olmaktadır. DNA onarım sistemi hemen DNA'yı rejenere etmezse replikasyon sırasındaki yanlış baz çifti mutasyonla sonuçlanacaktır. Bu mekanizma oksidatif strese maruz kalmış kişilerdeki artmış kanser prevalansını açıklamaktadır. Serbest radikal vasıtasıyla oluşan apoptozis bazı vakalarda serbest radikale bağlı DNA hasarının bir parçasıdır (53,54).

2.1.3.2.Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin vücuttaki en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etki olup buna lipit peroksidasyonu denilmektedir. Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın superoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Superoksit radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksitin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır. Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu zincir reaksiyonu oluşan yeni

radikallerin etkisiyle artan bir hızla devam eder. Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponenti olup Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Fe veya Cu tuzları lipitperoksidasyonunun hızını arttırmırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığının ve permeabilitesinin bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intraselluler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histidin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (46,55,56).

Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE), lipid hidroperoksitleri gibi oldukça toksik ve zararlı yan ürünler ortaya çıkar. Malondialdehit, oldukça reaktif bir aldehit türevi olup proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (57).

2.1.3.3. Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi aminoasit içeriklerine göre değişmektedir. Aminoasit moleküllerindeki sülfidril veya amino gruplarının serbest radikallerle etkileşmesi sonucunda proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

- ✓ Aminoasitlerin modifikasyonu,
- ✓ Proteinlerin fragmentasyonu ve
- ✓ Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır.

Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (14,58).

2.1.3.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glukoz otooksidasyonu, taşıyıcı metallerin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda glukozun kısmen radikal olan anyonları oluşturması ile meydana gelir. Bu radikaller, daha

sonra O₂'i indirgeyerek O₂ anyonunu meydana getirirler. Bu da diğer ROS 'ların oluşumunu tetikler. Proteinlerin glikolizasyonu, glukozun proteinlerin amino grubuna bağlanmasıyla başlar. Bunun ardından bir seri kimyasal modifikasyon geçirerek, daha kararlı bir yapı olan protein-glukoz kompleksine dönüşür. Biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşan glikolize proteinler ise, Cu ve Fe varlığında, O₂'ye elektron vererek ROS'ların oluşmasına neden olurlar (59,60).

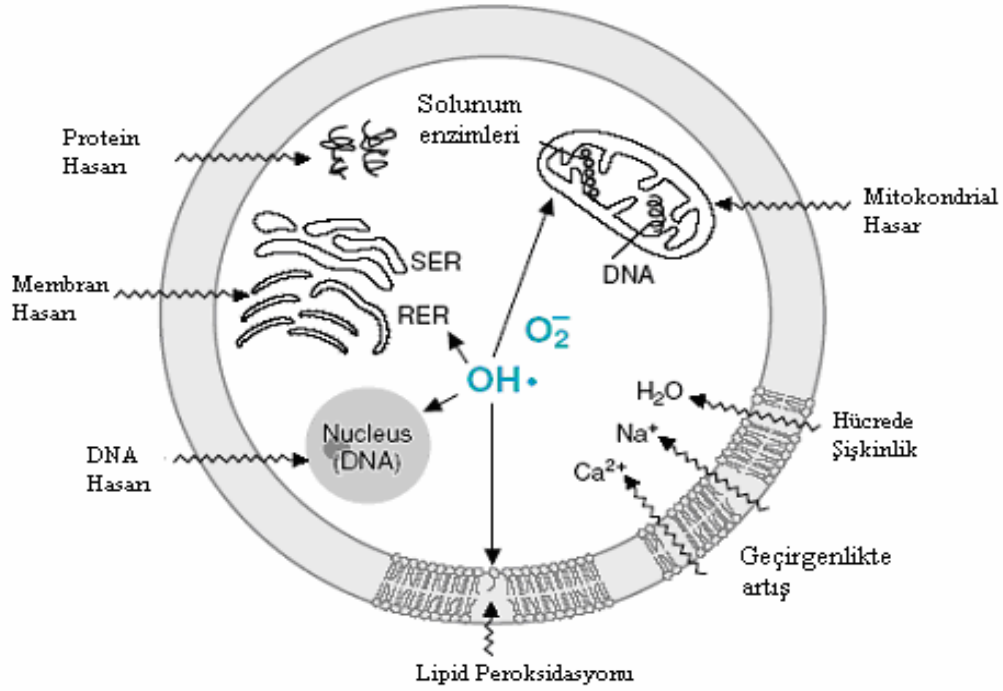
Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda H₂O₂, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı çeşitli hastalıkların patolojisinde önemli rol oynarlar (14, 61).

2.2. Antioksidanlar

Antioksidan veya yükseltgeme önleyici, yağların otoksidasyonunu yavaşlatan maddedir. Canlılarda, kimyasal süreçler (prosesler), özellikle oksitlenme, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküller ile kolayca reaksiyona girebilir ve böylece hücrelere, canlıya zarar verebilir. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek (onlarla bağ kurarak) hücrelere zarar vermelerini önler. Bu özellikleriyle hücrelerin anomalileşme ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini azalttıkları gibi, hücre yıkımını da azalttıkları için, daha sağlıklı ve yaşlılık etkileri minimum olur. Yaşama şansını yükseltir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (62).

Organizma içindeki radikaller, geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açan birçok tepkimeye neden olurlar Şekil (3). Süperoksit ve hidroksil radikalleri hücresel, mitokondrial, nükleer ve endoplazmik zarlarda lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Geçirgenlikteki artış mitokondrial hasara neden olan Ca⁺²'un hücreye akın etmesine neden olur (63).

Şekil:3. Radikallerin açtığı hücre hasarı



Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasarlar genel olarak şöyle sıralanabilir:

- 1.Hücre membran bütünlüğünün bozulması
- 2.Membran lipit ve proteinlerinin denaturasyonu
- 3.Nukleik asitlerin (DNA/RNA) mutasyonu
- 4.Ümmin sistemin supresyonu

2.2.1.Antioksidan Etki Mekanizmaları

Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

Onarıcı (repair) etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipitleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar. Oksidatif hasar görmüş biyomolekülü onarırlar

Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler. Hemoglobin, seruloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder(5,14,64).

Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenir (26,65).

2.2.2.Endojen Antioksidanlar:

1- Enzimatik Antioksidanlar; mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz).

2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar; vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyogloblin, albümin, bilirubin ve glutatyon)

2.2.2.1.Enzimatik Antioksidanlar

2.2.2.1.1.Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

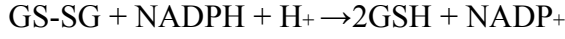
Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957'de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H₂O₂ ve organik hidroperoksitlerin glutatyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (58,66).



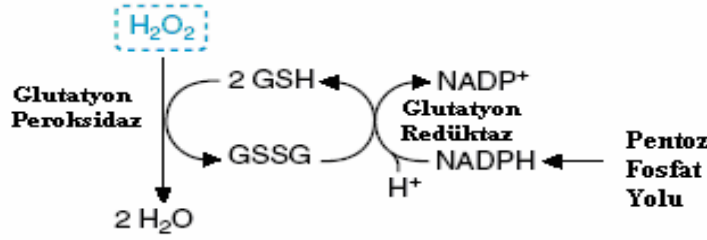
Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır. Glutatyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesi engeller. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Glutatyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (67).

2.2.1.2. Glutasyon Redüktaz Enzimi (GSH-Rd)

Okside glutasyon (GSSG) NADPH bağılı flavo enzim olan Glutasyon Redüktaz tarafından redükte formuna (GSH) indirgenir (68,69,70).



Glutasyon redüktazın kalıtımı otozomal dominanttır, 8. kromozom üzerindedir. Glutasyon peroksidaz ile benzer doku dağılımı gösterir. Glutasyon redüktaz flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir, NADPH'tan bir elektronun GSSG'nin disülfid bağlarına aktarılmasını katalizler. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarına karşı gereklidir ve major kaynağı pentoz fosfat yoludur.



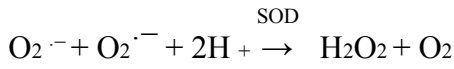
Şekil 4. Glutasyon redoks döngüsü

2.2.2.1.3. Glutasyon-S-Transferazlar

Glutasyon-S-Transferazlar (GST) antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutasyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutagen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir. Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler(40,71,72).

2.2.2.1.4.Süperoksit Dismutaz (SOD)

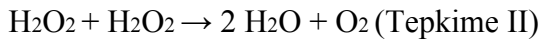
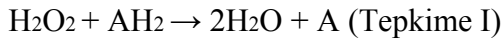
Süperoksit genel olarak, zincirleme radikallik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidroksil radikali, $1O_2$ ve organik radikallerin oluşumuna neden olur. Radikallik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca $O_2^{\cdot-}$ 'den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GSH-Px'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır. Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H_2O_2 ise CAT ile H_2O 'ya indirgenmektedir (65).



2.2.2.1.5.Katalaz

Katalaz, yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranda yüksek miktarda vardır.10 CAT'ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir (73,74).

Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksidler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllu lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (75).



2.2.2.1.6.Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, süperoksidi detoksifiye eden enzimdir. Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır.Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar(40,72).

2.2.2.2.Non-enzimatik Antioksidanlar

2.2.2.2.1.Askorbik Asit (C Vitamini)

Vitamin C 1933 yılında Gken King tarafından limondan izole edilmiştir. Kimyasal yapısı monosakkaritlere benzer ve 6 karbon atomlu lakton şeklindedir. İkinci ve üçüncü atomları arasında yerleşmiş enodiol yapısının metabolizmada hidrojen vererek dehidro hale dönüşmesi özelliği ile indirgeyici bir molekül olarak görev yapmaktadır.

Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Suda çözünür. Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.

Askorbik asit antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de gösterir. Antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan superoksit radikalının üretimine neden olur. Bu nedenden dolayı serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir.

Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir. Vitamin C'nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir. Kemotaksik cevabı arttırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intraselluler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir(74).

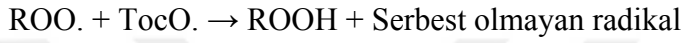
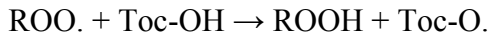
2.2.2.2.2.β-Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β-karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (76,77).

Genel olarak havuç, domates, greyfurt, portakal, ıspanak gibi sebze ve meyvelerin kırmızı, turuncu, sarı veya yeşil renklerinden sorumludur. Karotenoidler insanda ince bağırsakta %5-50 oranında pasif diffüzyon ile emilir. Bu emilim oranı diyetteki yağ miktarıyla ilişkilidir. Karotenoidler hücreyi oksidatif stresten; triplet molekülleri ve singlet oksijeni süpürerek, serbest radikalleri inhibe ederek korur (71,78,79).

2.2.2.2.3. E Vitamini (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (80). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay rezersibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır. Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (78,81).

2.2.2.2.4. Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir. Bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

Laboratuar araştırmaları, çaydaki polifenollerin kanser oluşumunu önlemeye yardımcı olabildiğini ve var olan kanserin ilerlemesini engelleyebildiğini veya kanseri azaltıp yayılmasını önleyebildiğini göstermektedir (82,83). Bu etkinin, polifenollerin, DNA'nın zarar görmesine ve normal hücrelerin kanserli hücrelere dönüşmesine neden olan oksidasyonu engelleme ve kanserojik bileşimlerin habsiğini artıran enzim aktivitelerini kısıtlama yetisinden kaynaklandığı sanılmaktadır. İnsanlarda bulgulara yönelik belirli bir sonuç bulunmamaktadır; ancak gözleme dayanan kanıtlar, arada bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Aradaki bağlantı kanserde olduğu kadar güçlü olmasa da çayın kalp

hastalığına karşı koruma sağladığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. Bunun nedeni, çay polifenollerinin kan kolesterolünü ve tansiyonu düşürüp kalp krizine veya felce yol açabilecek pıhtıların oluşmasını engellemesi olabileceği düşünülmektedir.

2.2.2.2.5. Transferin/Laktoferrin

Dolasımdaki serbest demiri bağlayarak lipid peroksidasyonunu ve demirin katalizlediği Haber-Weiss reaksiyonlarını durdurur veya yavaşlatır(82,83).

2.2.2.2.6. Seruloplazmin

Plazmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasminin ferro-oksidad aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder(84).

2.2.2.2.7. Albümin

Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır. İn vivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir (85).

2.2.2.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir (86).

2.2.2.2.9. Bilirubin

Hem proteinlerinin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda bir lipid antioksidandır. Bilirubin mikromolar konsantrasyonlarda bile peroksil radikalini yakaladığı ve zincir kıran antioksidan olarak davrandığı gösterilmiştir (87).

2.2.3. Ekzojen Antioksidanlar

✓ Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol): Oksipuranol allopürinolün metabolitidir, doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki eder.

✓ Demir şelatörleri: Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı perfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir(88).

✓ Mannitol: Hidroksil radikalini toplayıcı özelliği vardır.

✓ NADPH oksidaz inhibitörleri :Adozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflatuar ilaçlar

✓ Rekombinant Süperoksit Dismutaz (rSOD)

✓ Besinlerdeki doğal antioksidanlar : A, C,E vitamini, folik asit ve β karoten

✓ Nötrofil adezyon inhibitörleri

✓ Asetilsistein: GSH-Px aktivitesini arttırarak endojen antioksidan sisteme katkıda bulunur.

✓ Melatonin(65,88).

2.2.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (89).

TAS/TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapatan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutation (GSH), flavanoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan maddelerin miktarının albümin, ürik asit ve askorbik asit miktarından az olmasından kaynaklanmaktadır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir.

Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolu yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.

TAS'ı ölçmek için değişik metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlarda genellikle bir tip radikal kullanılır ve radikale karşı oluşan antioksidan örnek ölçülür. En sık kullanılan kalorimetrik metotlar 2,2'-azinobis (3-ethylbenzo-thiazoline-6 sulfonate) (=ABTS+)’e dayalı metotlardır. Normalde indirgenmiş ABTS renksizdir. Oksitlenince karakteristik mavi-yeşil ABTS+ rengini alır. Bu renkli ABTS+ oksitleyici bir ajanla muamele edilince indirgenerek orijinal renksiz ABTS formuna tekrar döner. Ölçümün temel prensibi buna dayanmaktadır(90,91).

2.2.5.Total Oksidatif Seviye (TOS)

Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin, antioksidan enzim ve maddeleri asması durumudur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipit ve DNA'sına zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.(92)

2.2.6.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (93,94).

2.3.Oruç

Oruç, İslam dininin beş şartından biri olup yılda bir ay ramazan ayında, Allah'ın (cc) emrini yerine getirmek, ona yakınlaşmak ve onun hoşnutluğunu kazanmak amacıyla tanyerinin ağarmağa başlamasından güneş batmasına kadar, niyetlenerek bir şey yiyip içmekten ve orucu bozan başka şeylerden nefsi korumak suretiyle tutulur. Orucun Arap

dilindeki karşılığı “savm” kelimesi olup, bu kelime “bir şeyden uzak durmak, kişinin kendini tutması ve engellemesi” manalarına gelmektedir(95).

Oruçlu iken gıda ve sıvı kısıtlaması belirli bir süre durmaktadır. Ramazan ayının dönemine göre bu süre 18 saate kadar çıkmaktadır.

Bu dönemde görülen değişiklikler açlık ve dehidratasyona bağlı olarak gelişmektedir. Oruç, uyku düzenini değiştirir, fiziksel aktivite ve yeme alışkanlıkları değişikliğine yol açar ki bu durum hem hastalıkta hem de sağlıkta metabolizma üzerinde değişiklikler yapmaktadır. Bu intermittent susuzluk ve açlık durumunun etkileri çeşitli gönüllü ve hasta popülasyonlarında çalışılmış, ramazan orucunu konu alan çoğu çalışma oruç döneminde belirgin enerji stoklarını korumak için vücut metabolizmasındaki azalma ile birlikte çeşitli metabolik değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur (96).

Açlık ve dehidratasyonun sonuçları olarak hipoglisemi, sodyum klor ürik asit ve protein seviyelerinde ile birlikte lipid seviyelerinde yükselme izlenmektedir. Bütün bu metabolik değişiklikler kardiyovasküler, respiratuar ve oküler problemlerin ortaya çıkmasını hızlandırabilmektedir (97,98,99).

Oruç bir nevi sabır ve dayanıklılık eğitimidir. Psikiyatristlerin uzun terapi seanslarıyla öğretmeye çalıştıkları dürtü kontrolü, bir ay süren bu ibadetle önemli ölçüde gerçekleşir. Kişinin kendine hakim olabilmesi, arzularını isteklerini kontrol edebilmesi, yoldan çıkarıcı şeylere karşı direnç göstermeyi öğrenmesi kolaylaşır. Her yıl yapıldığında da insan fitratının bir parçası haline gelir. Aslında bilişsel davranışçı tedavilerle hedeflenen değişim, dini ritüellerle sağlanmış olur. Oruç tutanlar hem bedenlen hemde ruhen direnç kazanarak olgunlaşırlar. İnananlar bu ibadetle Allah'ın rızasını kazanmayı O'nun emir ve yasaklarına uymayı hedefler. Böyle bir bakış açısı da kişideki boşluk hissini kaldırır, huzurlu bir şekilde hayat uyumu kolaylaştırır.

Oruç sırasında kanın asit oranı yükselir ve bu tür zehirli maddelerin vücutta saklandıkları yerlerden çıkmasına ve ardından böbrekler aracılığı ile atılmasına sebep olur. Gerçi şunu da unutmamak gerekir ki vücudun arınması, oruç tutan kimseni sahur ve iftar vakti doğru biçimde beslenmesi ve aşırı yemekten sakınması ile mümkün olur. Ramazan ayında yeme alışkanlığı kan yağlarındaki serum inflamasyon belirteçlerindeki değişiklikler kalp damar sağlığını olumlu yönde etkilemektedir. Rus hekim Aleksı Moforin şöyle diyor: insanların hastalıklarının %95 kadarı oburluktan ve kötü beslenmekten kaynaklanır. İnsan yemekten sakındığı ve tam oruç tuttuğu vakit, vücudu yavaş yavaş biriktirdiği maddelerden beslenir ve

ihtiyacı olan enerjiyi bu yoldan karşılar. Gerçekte 11 ay boyunca yemek, kötü beslenmek ve zamansız yemek, vücudumuzu bir yığın yağ ve zehirli maddelerle doldurur ve oruç ibadeti bu maddeleri dışarı atmak için en uygun fırsattır.

Fransız biyolojist ve fizyolojist ve Nobel ödüllü uzman Aleksis Karl orucun bu özelliği hakkında şöyle diyor: Oruç sırasında vücutta oldukça önem arz eden çok karmaşık ve bilinmeyen işlemler başlıyor ve böylece oruç, vücuttaki tüm dokuları adeta yıkıyor ve onları değiştiriyor(100). Bir ay süren oruç ibadet aslında az yemeye alışmak ve vücuttaki organları dinlendirmek için en iyi fırsattır. Ramazan ayında özellikle mide dinlenmiş olur. Günümüzde midenin bir çok hastalığın başlıca kaynağı olduğu ispat edilmiştir.

Nitekim İslam peygamberi (sav) de şöyle buyurur: Mide her derdin merkezi ve yuvasıdır ve uygunsuz yemekten ve çok yemekten sakınmak, şifa veren her türlü ilacın esasıdır.Oruç ibadeti gerçekte midenin dinlenmesine sebep olur. Oruç sırasında midenin salgıları azalır, safra kesesi de daha az çalışır ve böylece bu iki organ sağlıklı kalır.

Beslenme uzman Dr. Ferzad Babai ise şöyle diyor: Araştırmalar oruç tutmanın kolesterol oranı yüksek olan insanlarda yararlı olduğunu gösteriyor, çünkü kandaki kötü kolesterol oranını düzenliyor ve iyi kolesterol oranının yükselmesine sebep oluyor. İkinci dereceden diyabet hastaları da hekimlerin veya beslenme uzmanlarının gözetiminde oruç tutarak bu ibadetin olumlu etkilerinden yararlanabilir. Oruç tutmak, yanlış beslenme, obezite ve aşırı kilodan doğan hastalıkların tedavisinde bire birdir. Oruç tutmanın insan vücudu için önemli bir yararı, obezite ile mücadele etmektir. (100,101).

Mısırlı iç hastalıklar uzmanı Dr.Tarık Bahiri ise şöyle diyor: Oruç tutmak, iç organları tahrik eder, öyle ki vücuttaki zayıf hücreler açlığa karşı direnerek güçlenir ve hastalıklara sebep olan hücreler oruç sırasında yok olur ve yerine sağlıklı hücreler yerleşir.Dr. Bahiri ayrıca orucun bir başka faydasını kanser tümörlerinin oluşmasını engelleme şeklinde ifade ediyor (100,101).

2.3.1.Açlık

Yasamın devamı için gerekli kişisel enerjinin ve yapı taşlarının yasa, kiloya ve günlük aktiviteye bağlı olarak yeteri derecede tedarik edilmesi gerekir. Bunun sağlanamadığı durumlarda morfolojik olarak fark edilebilen gıda eksikliği (açlık) tabloları ortaya çıkar.

2.3.1.1.Gıdaların Katabolizması

Hücre fonksiyonlarının devamı yakıt olarak kullanılan gıdaların ekzojen olarak alınıp sindirilerek emilmesine bağlıdır. Emilen maddelerin vücutta katabolize edilmeleri sonucu açığa çıkan biyoenerji hücrelerce direkt olarak kullanılmayıp yüksek enerjili fosfat bileşikleri halinde depolanır ve gerektiğinde kullanılır. Bu bileşiklerin en önemlisi ATP dir (102,103).

Vücudun temel enerji ihtiyacı öncelikle karbonhidratlardan daha sonra da lipidlerden sağlanır. Vücudumuzda enerji; glikojen (1600 kcal), mobilize edilebilen protein (24000 kcal) ve yağ (135000 kcal) olarak depolanır. Normal bir insanda günlük enerji harcamalarının % 60-75'i (yaklaşık 1500 kcal) bazal metabolizmaya gider. Merkezi sinir sistemi ise tek başına günde 100-160 kcal enerji harcar ve bunun tamamı glukozdan gelir (104).

Karbonhidrat metabolizmanın temel amacı vücut kan dolaşımında yer alan glükozun elde edilerek belirli sınırlarda sabit tutulmasıdır. Normalde açlık halinde periferik venöz dolaşımında 70-110mg/dL, arteriyel dolaşımında 80-120 mg/dL glükoz miktarı stabilize edilmeye çalışılır. Beyin,sinir dokusu, eritrosit, lökosit ve renal medulla hücreleri kendileri için gerekli enerjiyi yalnızca glukozdan sağlayabildiklerinden glükozun kan dolaşımında belirli değerlerle sabit tutulması çok önemlidir (102,103,105).

Gıdalar ile yeterli miktarda karbonhidrat alınarak sindirilip emildiğinde kana geçen glükozun %50'si glikolizis adı altında enerjiye çevrilirken, % 30-40'ı yağlara , %10'u da glikojene çevrilerek yedek enerji deposu olarak saklanır (106).

Vücudun enerji ihtiyacını karşılayan ikinci grup gıda maddeleri lipidler olup triacylglicerol ya da trigliserid olarak bilinir. Lipidlerin temel yapı taşları yağ asitleridir (105). Trigliseridler lipolizis adı verilen reaksiyonla yağ asitlerine ve gliserole ayrışır.

Gıdalarla alınan üçüncü grup besin maddesi proteinlerin temel amacı doku yapımı ve onarımı ile birlikte hücre bölünmesini sağlamaktır. Alınan proteinler vücuttaki metabolizmaları sonucu aminoasitlere dönüşür. Mevcut aminoasitlerin büyük bir kısmı glikojenik yapıdadır. Söz konusu aminoasitler transaminasyon ve deaminasyon reaksiyonları geçirerek ya pirüvat ya da acetyl- CoA ya çevrilerek genel metabolizma havuzuna girerler(107, 108).

Alınan gıdaların pirüvat ya da acetyl- CoA'ya dönüşümü mitokondri dışında gerçekleşir. Bu aşamadan sonra pirüvat da acetyl-CoA ya dönüşür. Acetyl –CoA son ürün olarak mitokondri içerisine transfer olarak bir dizi reaksiyonun ard arda gerçekleştiği Krebs

siklusuna girer ve aerobik şartlarda vücudun hayati fonksiyonlarının devamı için gerekli yüksek enerjili fosfat bağına sahip ATP sentezini gerçekleştirir. (102,103,109,110).

Vücuda alınan gıda maddelerinin son ürün olarak pirüvat ve acetyl- CoA ya dönüşerek genel metabolizma havuzuna girmeleri eksojen alımının yeterli olmaması halinde diğer maddelerden temin edilebilmesini mümkün kılmaktadır. Böylece karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin birbirlerine dönüşümü homeostazın sağlanabilmesi açısından önemlidir(102,111-113).

2.3.1.2.Açlık Etiyolojisi

Tablo 4. Açlık Etiyolojisi

1-Kitlesel Açlık	-savaş
	-kıtık
	-Doğal felaketler (sel, deprem vb.)
	-kültürel tabu
	-hızlı nüfus artışı
2-Bireysel açlık	A) Organik Bozukluklar
	-sindirim bozukluğu (maldigesyon)
	-emilim bozukluğu (malabsorpsiyon)
	-anoreksia nervoza
	B) Medikolegal vakalar (ihmal ve kasıt sonucu oluşan açlık tablosu)
	-zayıflama rejimleri
	-çocuklarda adetden kesilme dönemi
	-ihtiyarlık,akli ya da bedeni sakatlık
	-trafik kazası, yanık, ameliyat vb. nedenler

2.3.1.3.Açlık Fizyolojisi

Normal bir insanda günlük enerji harcamalarının % 60-75'i (yaklaşık 1500 kcal) bazal metabolizmaya gider. Merkezi sinir sistemi ise tek başına günde 100-160 kcal enerji harcar ve bunun tamamı glukozdan gelir. Vücudumuzda enerji; glikojen (1600 kcal), mobilize edilebilen protein (24000 kcal) ve yağ (135000 kcal) olarak depolanır. Açlık başlayınca ilk önce glikojen depoları mobilize olur ve yaklaşık 24 saatte boşalır. Bu dönemde amaç kanda glukoz düzeyini yaklaşık 50 mg/dl dolaylarının üstünde tutabilmektir. Öncelik, enerji kaynağı olarak salt glukozu kullanabilen merkezi sinir sistemi ve eritrositlere verilmektedir (114).

Açlık durumunda kan glukoz seviyesinin düşmesi ile serum insülin düzeyi azalırken glukoneogenik hormon olan glukagona artış görülür ve böylece karaciğerde glukoneogenesis hızlanır. Kan glukozunun azalmasına verilen hızlı hormonal cevap sonucunda lipoliz artar, serbest yağ asidi ve gliserol dolaşıma verilir. İnsülin azaldığı için glukozun kas hücreleri tarafından alımı azalır. Oysa aynı hücrelere yağ asitleri kolayca girer ve enerji kaynağı olarak kullanılır (114,115).

Ekzojen gıda alımının durduğu hallerde diyet ile alınan glukoz miktarı sıfırdır. Bu durumda kanda glukoz miktarının azalmasına paralel olarak pankreasın Langerhans adacıkları B hücrelerinden salınan insülin hormonu seviyesi de azalır. Buna karşılık A hücrelerinden salınan glukagon hormonu seviyesi artar (106,111,116).

Glükagonun etkisi ile glikojen depolarından glikojenolizis yolu ile glukoz sağlanır. Glükagonun etkin olduğu organ karaciğer olup etkisini cyclic adenosine monophosphate (cAMP)'yi aktive ederek gösterir. Glikojen depolarından glukoz tedariki en çok 12-24 saat sürer (103,109). Total açlığın devamı halinde vücudun glikojen depoları tükenir. Bu arada vücut için gerekli enerjinin karşılanması amacı ile glukagonun lipolitik etkisi ile trigliseridler yağ asitlerine ve gliserole dönüşür. Oluşan yağ asitleri önce ATP varlığında acyl-CoA'ya daha sonra da B oksidasyonla acetyl-CoA'ya dönüşür. Oluşan acetyl-CoA daha sonra Krebs siklusuna girerek enerji üretimini sağlar.

Uzun süreli açlıkta yağ asitlerinin B oksidasyonunun aşırı olmasına bağlı olarak meydana gelen acetyl-CoA karaciğerde asetoasetat ve B-hidroksibütirata çevrilerek kana verilir. Daha sonraki aşamada asetoasetat da asetona çevrilir. Adı geçen bu maddelere keton cisimleri denilir(102,103,110,116). Keton cisimleri ekstrahepatik dokularca enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu dokuların en önemlisi beyindir(102,103,109,113). Kaur ve arkadaşlarının rat beyinde yaptıkları çalışmalarda açlık süresince monoamine oxidase (MAO) aktivitesinin azlığı ve keton cisimlerinin beyin tarafından kullanımına bağlı olarak Na^+K^+ ATP Paz sisteminin de aktivite artışı olduğu belirlenmiştir(113).

Lipolizis sonucu oluşan gliserol ise gliserol –3 fosfat şeklinde aktive olduktan sonra trioz fosfata çevrilerek glukoz kaynağı olarak kullanılmaktadır(102).

Lipolizisin etkisi ile dolaşımdaki glukoz miktarı 60-70 mg/dL civarında tutulmaya çalışılmış, vücuttaki adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ve periferik tiroksin lexmonu aktivitesinin azalmasına bağlı olarak bazal metabolizma hızı düşer (105,112,117).

Açlığın devamı halinde vücut için gerekli glükozun sağlanması amacı ile glükozun etkisi ile faaliyete geçen cAMP aminoasitlerin glükoka dönüşümünü hızlandırır. Özellikle glikojenik yapıdaki aminoasitler ya pirüvat üzerinden ya da acetyl – CoA üzerinden Krebs siklusuna girerler. İşte karbonhidrat haricindeki gıda maddelerinden glükoz elde edilmesi işlemine glükoneogenezis adı verilir. Karbonhidrat alımının yeterli olmadığı ve glikojen depolarının boşaldığı durumlarda karaciğer ve böbreklerde gerçekleşen glükoneogenezis ile vücut için gerekli glükoz protein yıkımına rağmen sağlanmaya çalışılır(102, 105, 111,112).

Ağır multiple travma, yanık, sepsis vakalarında ya da postop dönemde oral gıda alımının durduğu ve parenteral beslenmenin yeterince yapılamadığı durumlarda açlık olayı akut geliştiğinden vücudun adaptasyonu yeterli olamamaktadır(105,106,118). Bu durumda strese bağlı olarak sempatik sistem aktive olur ve artan katekolaminler ile insülin alımını azalır, vasete protein hormonu artışına bağlı olarak su tutulumu artar. Bu arada stres hormonu olarak bilinen kortikosteroidlerin artışı sonucu protein yıkımı artar.

2.3.1.4.Açlık Süresince Klinik Tablo

Açlıkta klinik tabloya nispeten kilo kaybı ve zayıflama hakimdir. Gıda alımı ile birlikte su alımının da kesildiği durumlarda tablo daha dramatik seyreder. Kişinin mevcut yağ dokusu miktarına göre açlığa dayanma süresi değişiklik arz eder. Normal bir şahıs 2000 kalorili günlük ihtiyaca göre aç olarak 30-60 gün hayatını devam ettirebilirken obese bir şahıs daha uzun bir süre açlığa rahatlıkla dayanabilmektedir (105).

Yağ asitlerinin mobilizasyonunun hızlılığına bağlı olarak miktarları artan keton cisimleri ketonemiye sebep olur. Bunun sonucu ağızda aseton kokusu ve idrarda keton cisimleri tespit edilir (110,116).

Erken dönemde hipoglisemiye sempatik sistem cevabı ile kan basıncı normal, hatta yüksek olabilir ve taşikardi gelişebilir. Açlık ilerledikçe kan basıncı düşer, nabız yavaşlar, kardiyak pompa gücü ve atım hacmi azalır. Öncesinde kardiyak sorunu olmayanlarda bile uzun açlıkta; kapak fonksiyon bozukluğu, perikardial efüzyon, QT uzaması, ventriküler fibrilasyon ve ani kalp ölümü gelişebilir(119,120).

Hipotermi başlar. Hem kas hem de yağ dokusu (subkutan ve viseral) kaybı nedeniyle ekstermite, yüz, toraks ve abdomende zayıflık belirgindir. İlk hafta genellikle %5-10 kilo kaybı olur. Sonra bu kayıp devam eder ve %35-50'lere kadar varabilir.

Deri soğuk, soluk ve kurudur. Derinin turgor ve tonusu çok azalır. Elastikiyet kaybı nedeniyle deri kıvrımlar yapar ve kişi olduğundan daha yaşlı olarak görünür. Gode bırakmayan hafif bir ödem de gelişebilir.

Böbrek fonksiyonları yavaşlar. Böbreğe gelen kan miktarı ve kreatin klirensi azalmaya başlar. Yeterli sıvı alınmaz ise dehidratasyona ait bulgular şiddetlenir. Hipovoleminin, aldosteronu sekonder uyarması ile su ve sodyum reabsorbsiyonu sağlanmaya çalışılırken, potasyum kaybı belirginleşir. Bir yandan da volüm azalması ile antidiüretik hormon ve atrial natriüretik peptid uyarılır ve natriürezis ile sodyum kaybı belirginleşir. Kişi susuzluk hissini kaybeder. Albümin, hem alım azalması ile hem de bir akut faz negatif reaktanı olması nedeni ile düşer. Ödeme neden olabilir.

Sistemlerde atrofiler başlar. Gastrointestinal sistem, lenfatik sistem ve pankreasta atrofiler başlar. Açlık hissi ve karın ağrıları kaybolur. Hem hücresel hem de humoral immünite bozulur ve infeksiyonlara duyarlılık artar, vücut direnci azalır, sepsis tablosu gelişebilir (120,121,122).

Nörolojik sisteme ait bulgular ortaya çıkar. Genel anlamda bilinç son ana kadar korunsa da, kişilik, hafıza ve duygulanım değişiklikleri siktir. Konuşma, görme, duyma ve koku alma fonksiyon bozuklukları ilk haftalardan sonra başlar, nistagmus gelişebilir. Ardından konfüzyon ve komaya kadar değişen ağır tablolar görülür.60 saatlik açlık sonrası yapılan bir çalışmada normal ağırlıkta sağlıklı olan kişilerde aktif protein yıkılımı görülürken obes kişilerde görülmediği ve obeslerin ağırlıklarının % 2,4'ünü, diğerlerinin ise % 3,9'unu kaybettikleri bildirilmiştir(104). Normal insanlarda total açlık sırasındaki metabolik adaptasyon çalışmaları süre ve yaygınlık açısından sınırlıdır. Katı ve sıvı gıdaların total eksikliğinde dehidratasyon nedeniyle birkaç gün içinde ölüm görülür(104). Açlığın söz konusu olduğu vakalarda öncelikle açlığa neden olan faktörün organik kökenli olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Çünkü; açlık, organik bir hastalığın sonucu olabileceği gibi organik hastalığı provoke eden neden de olabilir.

Kaza şeklindeki açlık, tabloları genellikle doğal afetleri takiben meydana gelir. Deprem, sel, yangın gibi nedenlerle mahsur kalan şahıslarda zaman içerisinde tipik açlık tabloları meydana gelir. Bu durumda beraberinde travmaya bağlı doku kaybı varsa myoglobülin dolaşıma girmesi sonucu renal hasar meydana gelir ve Crush Sendromu denilen tablo gelişir (118,124).

Çocukların ve yaşlıların açlığa karşı dirençleri oldukça azdır. Özellikle süt çocukluğu döneminde süttten kesilme ve ek gıdalara geçiş sürecinde, anne ve babanın yeterli çocuk

bakım ve beslenme bilgisi eksikliğine bağlı olarak açlık tabloları ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle olayın orijini belirlerken ailenin sosyoekonomik ve kültürel düzeyi ile birlikte anne ve babanın mentalite seviyelerinin de gözönüne alınması gerekir.

Açlık tabloları bazen travma, yanık, cerrahi girişim gibi nedenlerle oral beslenemeyen şahıslarda parenteral beslemenin yeterli yapılamamasına bağlı olarak da gelişebilir (118,124).

Açlığın oruç dışında istemli olarak yapılan iki farklı boyutu olan açlık grevi ve ölüm orucu çeşitli politik ve sosyal sebepler nedeniyle medikal olarak incelenir. Açlık grevi, büyük sıklıkla, siyasi mahkûmlar tarafından otoriteye karşı çeşitli siyasal ya da toplumsal istemler için gönüllü olarak tek tek veya toplu halde eksojen gıda alımının durdurulması olarak tanımlanmıştır ve hayatı tehdit eden bir problemdir (125,126). Açlık grevlerinin tersine süresi kısıtlanmayan ölüm orucu ise, daha ciddi bir durumdur ve ölümcül olabilir Bu durumda şahıs sadece katı gıda alımını keser ve sıvı almaya devam eder. Dolayısıyla hastada uzun bir dönem sıvı dengesizliği izlenmez (126).

2.3.2.Dehidratasyon

Dehidratasyon ('hypohydration'), vücut sıvısı aşırı kaybı olarak tanımlanır. Bir nesneden suyun kaldırma tam anlamıyla öyle, ancak fizyolojik açıdan bir canlının içinde sıvı eksikliği üzerine kuruludur.

2.3.2.1.Dehidratasyon Nedenleri

Tablo 5. Dehidratasyon Nedenleri

I. HİPOVOLEMİK DEHİDRATASYON
A. Sıvı alımının azalması
Oruç tutma, anoreksi, hipotalamik hipodipsi
B. Sıvı kaybının artması
1. Hissedilmeyen su kayıplarının artması
Terleme, sıcak çarpması, ateşli hastalıklar, kistik fibroz, fototerapi vb.
2. Osmotik diurez
Diabetes mellitus, tedavide mannitol ve üre kullanımı
3. Osmotik olmayan diurez
Diabetes insipidus, hiperkalsemi, kronik hipopotasemi, kronik böbrek yetersizliği Bartter sendromu, orak hücreli anemi vb.
4. Renal sodyum kaybı
Adrenal hiperplazi, adrenal yetersizlik, diüretik tedavisi, sodyum kaybettiren nefropati vb.
5. Gastrointestinal sıvı kayıpları
İshal, kusma, ileostomi, fistüller vb
II. NORMOVOLEMİK DEHİDRATASYON(translokasyon)
Paralitik ileus, kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, siroz, sepsis, anaflaksi, yanık vb.
III. HİPERVOLEMİK DEHİDRATASYON(translokasyon)
Kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, siroz vb

2.3.2.2.Sınıflandırma

2.3.2.2.1.Serum Osmolaritesinde Meydana Gelen Değişikliklere Göre Sınıflandırma

1. izosmolar (izotonik, izonatremik) dehidratasyon: Dehidratasyon sırasında böbrekler sodyum kaybını sıvı kayıplarına paralel tutmaya çalışırlar. Bu nedenle en sık (%80) görülen dehidratasyon tipi izonatremiktir. Bu dehidratasyon tipinde total sıvı kaybının ortalama %60'ı ESS'den, geri kalan bölümü ise iSS'den kaynaklanır.

2. Hiperosmolar (hipertonik) dehidratasyon: Serum osmolaritesini sağlayan başlıca maddeler sodyum, glüköz ve üre nitrojenidir. Hiperosmolar dehidratasyonlarda sıvı kayıpları bu maddelerin kayıplarından daha fazladır.

Hiperosmolar (hipernatremi, hiperglisemi, üremi vb.) dehidratasyonlarda hücre zarının engellemesi nedeni ile hücre içi sıvının osmolaritesi ESS'dekine göre aynı oranda artmaz (128,129). Dengeyi sağlamak amacı ile intraselüler sıvı ekstraselüler kompartımana (interstisyel ve intravasküler kompartmanlar) geçer. Bu nedenle hipertonic dehidratasyonlarda dehidratasyonun belirtileri sıvı kaybının derecesine göre daha hafiftir ve rahatlıkla gözden kaçabilir. Daha çok ateş ve takipne gibi hissedilemeyen sıvı kayıplarının arttığı durumlarda görülür. Diğer hiperosmolar dehidratasyon sebepleri hiperglisemi ve üremidir

3. Hipoosmolar (hiponatremik) dehidratasyon: Bu dehidratasyon tipinde total sıvı kaybının ortalama %60-90'ı ESS'dan, geri kalan bölümü ise İSS'dan kaynaklanır. Bu nedenle sodyum kayıpları sıvı kayıplarından fazladır (hiponatremik dehidratasyon). Dehidratasyonların yaklaşık %5-10'u hiponatremiktir.

2.3.2.2.2. Fiziopatolojik sınıflandırma

1. Hipovolemik dehidratasyon: Dehidratasyonların çok büyük bir bölümü bu mekanizma ile olur. Burada efektif dolaşım hacmi ile birlikte total vücut sıvısı da azalmıştır(127).

2. Normovolemik dehidratasyon: Effektiv dolaşım hacmi azalmasına rağmen total vücut sıvı miktarı normaldir.

3. Hipervolemik dehidratasyon: Effektiv dolaşım hacmi azalmasına rağmen total vücut sıvı miktarı normaldir.

2.3.2.3. Dehidratasyonda Klinik Belirtiler

Dehidratasyonun fizik muayene bulgularına göre değerlendirilmesi oldukça sübjektiftir ve bu değerlendirme sırasında gerekli özen gösterilmez ise tedavide önemli hatalar yapılabilir. Hastanın genel durumu önemlidir.

Tablo 6. Dehidratasyonun derecelendirilmesinde kullanılan parametrelerin oluşturduğu sorunlar

Bulgu	Sorunlar
Deri elastikiyeti	Beslenme yetersizliğinde dehidratasyon olmasa bile azalmıştır. Şişmanlarda ise dehidratasyon olsa bile normal olabilir.
Nabız dolgunluğu	Dehidratasyona rağmen normal olabilir.
Nabız sayısı	Dehidratasyona rağmen normal olabilir.
Kan basıncı	Dehidratasyona rağmen normal olabilir
Deri soğukluğu	Ateşlenme ve soğuğa maruz kalma durumlarında dehidratasyon olmasa bile ekstremiteler soğuk olabilir.
Göz çöküklüğü	Yapısaldır ya da malnütrisiyona bağlı olabilir.
Fontanel çöküklüğü	Küçükse çökmeyebilir. Ayrıca yapısal olarak çökük olabilir.
Kapiller dolma zamanı	Ekstremiteler soğuk ise dehidratasyon olmasa bile uzun olabilir.
Ağız kuruluğu	Ağızdan soluyanlarda dehidratasyon olmasa bile mevcuttur.
İdrar miktar	Bezlenen çocuklarda miktar tahmini zordur.

Dehidratasyon hafif ise hastada sadece huzursuzluk gözlenir. Dehidratasyon derecesi arttıkça hastanın genel durumu bozulur ve değişik derecelerde bilinç bulanıklığı oluşur. Zaman zaman konvülsiyonlar (özellikle hipernatremi ve hipokalsemiye bağlı olarak) gözlenebilir.

Şiddetli dehidratasyonda göz yası azalmış ve göz küreleri çökmüştür. Açlıkta da dehidratasyon olmasa bile göz küreleri çökmüş olabilir(130). Dehidratasyonun en erken belirtilerinden biri ağız kuruluğudur. Bunun ile birlikte deri elastikiyeti azalır. Deri elastikiyeti muayenesi karın ya da göğüs derisinden yapılmalıdır. Çekilen deri kısa zamanda eski haline gelmiyorsa elastikiyetinin azalmış olduğuna karar verilir.

Kapiler dolma zamanı dehidratasyonun en değerli bulgusudur. Normal bir kişide deri sıkılırsa çimdiklenen alanda bir renk değişikliği olur ve deri bırakıldığında renk aniden eski haline döner. Aynı işlem tırnak yataklarına basarak da yapılabilir. Rengin eski haline dönüşü için gereken süre hafif dehidratasyonda 2 saniyeden az iken, ağır dehidratasyonda 3 saniyeden uzundur (131,132).

Hafif dehidratasyonlarda nabız dolgundur. Dehidratasyonun derecesi arttıkça nabız dolgunluğu azalır fakat nabız sayısı dehidratasyon derecesini göstermede iyi bir kriter değildir. Örneğin ağır dehidratasyonlarda nabız sayısı normal, azalmış ve hatta artmışta olabilir. Benzer şekilde kan basıncı değişiklikleri de yanıltıcı olabilir.

Dehidratasyon sırasında, eğer böbrekte diabetes insipidus gibi bir konsantrasyon defekti yoksa, idrarın miktarı azalır ve rengi koyulaşır idrar dansitesi ve osmolaritesi yükselir.

2.3.2.4. Dehidratasyonda Laboratuvar İncelemeleri

Hafif şiddetteki dehidratasyonlarda laboratuvar incelemelerine genellikle gerek yoktur. Hastanede yatacak aralıktaki dehidratasyonlarda ise laboratuvar bulguları tanı ve takipte bize değerli bilgiler verebilir. Bir kez yapılan laboratuvar incelemesi fazla yararlı değildir; hatta zaman zaman bizi yanıltabilir. Seri halde yapılan incelemeler ise oldukça yararlıdır. Hiçbir laboratuvar incelemesi dehidratasyonun şiddetini göstermez.

Tablo 7. Dehidratasyon sırasında sıklıkla yapılan laboratuvar incelemeleri

Kanda ya da serumda yapılan incelemeler
• Elektrolitler (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum)
• Kan gazları (pH, bikarbonat, PO ₂ , PCO ₂)
• Hemoglobin, hematokrit, total protein
• Osmolalite, glükoz
• Üre, BUN (SUN), kreatinin
Kanda ya da serumda yapılan incelemeler
• Miktar, dansite, osmolalite, elektrolitler
• İdrar mikroskopisi

Serum sodyum değerleri dehidratasyonun cinsini belirler fakat derecesini ve total vücut sodyumunu göstermez. Örneğin hipernatremik dehidratasyonlarda bile total vücut sodyumu

azalmıştır. Hiperlipidemi ve hiperproteinemi durumlarında serumun su konsantrasyonu azalır. Buna karşılık rutin laboratuvar yöntemleri ile sadece sıvı fazındaki sodyumu ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle gerçek serum sodyumu normal bile olsa düşük olarak saptanır. Hiperosmolar durumlarda (örneğin hiperglisemi, mannitol kullanımı vb) hiperosmolalite nedeni ile hücre içi sıvı, hücre dışına geçtiğinden serum dilüe olur ve sodyum düzeyleri normal bile olsa düşük olarak saptanır.

Serum klor düzeyleri genellikle sodyum düzeylerine paralel gittiğinden ölçülmesi gerekmez. Fakat metabolik bir asidozda anyon açığının artıp artmadığı ancak serum klor düzeylerinin bilinmesi ile mümkündür. Biyolojik sıvılarda katyonların toplam anyonlarınkine eşittir yani anyon açığı diye bir şey yoktur. Fakat serum katyonlarının (sodyum + potasyum) toplamı, anyonların (klor + bikarbonat) toplamından 15 ± 5 mEq/L daha fazladır. Bu fazlalık yani anyon açığı genellikle ölçülmeyen organik asitlerden ileri gelir. Eğer bir metabolik asidozda klor yüksek ise organik asit artışı değil renal bikarbonat kaybı var demektir. Eğer klor düzeyi normal ise metabolik asidoz organik asitlerin artmasına bağlıdır.

Dehidratasyon tedavisinin başlangıcında alınan potasyum düzeyi total vücut potasyumu düşük bile olsa, normal ve hatta yüksek olabilir. Bu durum hücre içi potasyumunun hücre dışına çıkmasına ve preranal yetersizliğe (oligüri) bağlıdır. Hücre içi potasyum eksikliği EKG’de T yassılaşması, U dalgası gibi değişikliklere yol açar(127).

Dehidratasyon sırasında GFR azalmış olduğundan, kan üresi, kan (serum) üre nitrojeni (BUN, SUN) ve kreatinin düzeyi artar (prerenal yetersizlik). Yüksek protein alındığı durumlarda ise böbrek fonksiyonları normal bile olsa üre ve BUN değerleri yüksek olabilir(129).

Kreatinin değerleri böbrek işlevlerini gösteren iyi bir parametredir. Kreatinin vücut kas kitlesi ile orantılıdır. Kreatinin ölçümleri bilirubin, keton cisimcikleri gibi diğer kromotojen maddelerden etkilenerek (örneğin diabetik ketoasidoz) olması gerekenden daha yüksek bulunur.

Dehidratasyon sırasında idrar dansitesi ve osmolalitesi yükselir. Ağır bir dehidratasyonda idrar dansitesi 1030’un üzerine çıkar. Eğer dehidratasyonun varlığına rağmen idrar dansitesi ve osmolalitesi yükselmiyorsa, diabetes insipidus gibi üriner konsantrasyon mekanizmasının bozuk olduğu bir hastalık söz konusudur. Dehidratasyon sırasında üriner sistemde bir hastalık olmamasına rağmen proteinüri, silindirüri, lökositüri ve eritrositüri gözlenebilir.

Dehidratasyon tedavisinin başlagıcında bakılan total protein, hematokrit, lökosit ve eritrosit değerleri hemokonsantrasyon nedeni ile olduğundan daha yüksek görölür. Bu değişiklikler dehidratasyonun tedavi edilmesinden sonra normal düzeylerine iner. Sağlıklı bir değerlendirme ancak bundan sonra yapılır. Bu parametreler seri şekilde bakılırlarsa dehidratasyon tedavisinin başarılı olup olmadığını da gösterir.

Dehidratasyon sırasında başta metabolik asidoz ve metabolik alkaloz olmak üzere sıklıkla asit-baz dengesi bozukluklarına rastlanır. Bu değerlendirmeyi yapmak için başlıca üç parametreye bakmak gerekir; pH, PCO₂ ve bikarbonat düzeyleri. Bu üç parametreye de arteriyel ya da kapiller kan örneklerinden bakılır. Metabolik asidozda pH ve bikarbonat düzeyleri düşüktür; kompensatris hiperventilasyon nedeni ile PCO₂ azalmıştır. Metabolik alkalozda ise pH ve bikarbonat düzeyleri yüksektir; kompensatris hipoventilasyon nedeni ile PCO₂ artmıştır(127,129).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmada Ramazan ayında Mardin Devlet Hastanesinde çalışan ve Oruç tutan sağlıklı 20-40 yaş arası 31 erkek bireyin kanları çalışıldı. Alınan anamnez ve yapılan yapılan değerlendirme sonrasında Harran Üniversitesi etik kurulundan onay ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra başlandı. Bu kişilerin yaş kilo ve boy durumları göz önünde bulundurularak herhangi bir sağlık problemi bulunmayan (diyabet ,yüksek tansiyon , kronik kalp hastalıkları) sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanmayan bireylerden ramazan ayının iki gün öncesi (7-8.07.2013), ramazan ayının ortası (22-23.07.2013) ve ramazan ayının son iki günü (5-6.08.2013) aynı kişilerden olmak üzere üç kez kan alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışma grubunu oluşturan kişilerden oturur pozisyondayken Sarı kapaklı 13x100'lük 5ml BD Vacutainer plastik SST jelli tüpe 3 ml kan örneği alındı. Kanın tüpün çeperindeki silika partikülleri ile iyice temas etmesi için 5-6 kez yavaşça altüst edildi; tüp kesinlikle çalkalanmadı. Tüp içerisindeki kan kendiliğinden pıhtılaşana kadar en az 30 dk. bekletildi (bu süre en fazla 2 saat olabilir) ve sonra 10 dk. 1500-2000xg'de santrifüj edildikten sonra serumları alınarak ependorf tüplerine alındı ve -80°C de saklandı. Ayrılan serum örnekleri

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına getirilip TOS, TAS, OSİ hesaplandı.

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

- ✓ Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Aeroset)
- ✓ Kan Sayım Analizörü (Abbott Cell-Dyn 3700, USA)
- ✓ Sonikatör Cihazı (Bandelin® SH213, Almanya)
- ✓ Soğutmalı Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
- ✓ Buzdolabı (Uğur)
- ✓ Otomatik pipetler (Gilson)

- ✓ pH Metre (Hanna, pH 211 model Japon)
- ✓ Manyetik Karıştırıcı (Hangping, Variomag)
- ✓ Distile su cihazı (Nüve)
- ✓ Deiyonize su cihazı (Easypure RF)
- ✓ Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı)
- ✓ Balon joje
- ✓ Laminar Flow Güvenlik Kabini (Heraeus).
- ✓ Kurutma Kağıdı
- ✓ Eppendorf Tüpü
- ✓ Pipet Uçları

Kullanılan Kimyasal Maddeler

- ✓ Tris HCl (Sigma)
- ✓ Tris base (Sigma)
- ✓ Sodyum klorür (NaCl) (Merck®)
- ✓ Glukoz (C₆H₁₂O₆) (Merck®)
- ✓ EDTA (Merck®)
- ✓ Potasyum Klorür (KCl) (Merck®)
- ✓ Sodyum Hidrojen Karbonat (NaHCO₃) (Merck®)
- ✓ Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH₂PO₄) (Merck®)
- ✓ Magneyum Sülfat (MgSO₄) (Merck®)

3.4.Yöntem

3.4.1.Toplam Oksidan Seviye (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (133).

3.4.2. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (134).

3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyinin birimi ile TOS düzeyinin birimleri eşitlenir (135,136). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$OSI = \frac{TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{TAS, \mu\text{mol trolox Equiv. / L.}} \times 100$$

3.5. Yapılan İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11,5 programı (SPSS for Windows, 11.5 SPSS Inc., USA) kullanıldı. Bu program kullanılarak gerekli istatistiksel analizler ve şekiller yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi ve $p > 0,05$ anlamsız, $p < 0,05$ değeri anlamlı, $p < 0,01$ çok anlamlı, $p < 0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi. Gruplarda homojen dağılım tespiti Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Grupların arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test , Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. Parametrelerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4.BULGULAR

TAS düzeyleri arasında görülen istatistiksel farklar;Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur($p<0,001$). Ramazan öncesi ile Ramazan sonrası arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,050$). Ramazan ortası ile Ramazan sonrası arasında anlamlı fark bulunmamıştır. TAS seviyeleri Ramazan öncesi düşükken Ramazan ortası ve sonrasında yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

TOS düzeyleri arasında görülen istatistiksel farklar;Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında orta düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,010$). Ramazan öncesi ile Ramazan sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ramazan ortası ile Ramazan sonu arasında ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). TOS seviyeleri Ramazan sonu Ramazan öncesine göre düşmektedir($p <0,001$).

OSİ düzeyleri arasında görülen istatistiksel farklar; Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ramazan öncesi ile Ramazan sonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ramazan ortası ile Ramazan sonrası arasında orta düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,010$). OSİ seviyeleri Ramazan öncesi ve ortasında anlamlı bir fark bulunmazken Ramazan sonunda düşük bulunmuştur ($p=0,013$)

Tablo 8.Çalışma gruplarının Oksidatif Stres Düzeyleri

Ortalama \pm Standart Sapma

	Ramazan Öncesi	Ramazan Ortası (n=43)	Ramazan Sonrası	<i>p</i>
TAS, mmol trolox	1,14 \pm 0,20 ^{a***b*}	1,30 \pm 0,19	1,23 \pm 0,16	0,00
TOS, μ mol H ₂ O ₂	20,34 \pm 5,65 ^{a**}	23,93 \pm 5,67 ^{c***}	19,62 \pm	<0,0
OSİ, Arbitrary Unit	1,76 \pm 0,34	1,89 \pm 0,61 ^{c**}	1,59 \pm 0,38	0,01

*: $p<0,050$

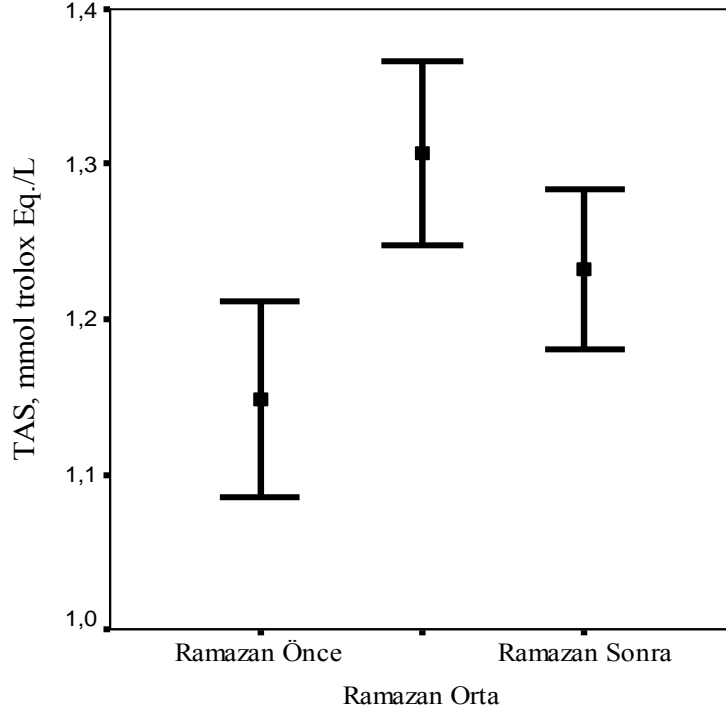
** : $p<0,010$

***: $p<0,001$

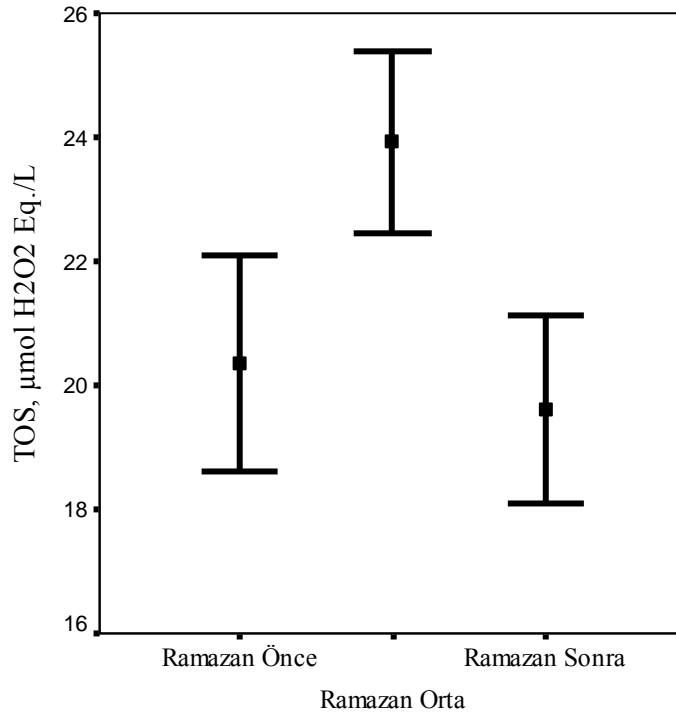
a. Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında fark vardır.

- b. Ramazan Öncesi ile Ramazan Sonrası arasında fark vardır.
c. Ramazan ortası ile Ramazan Sonrası arasında fark vardır.

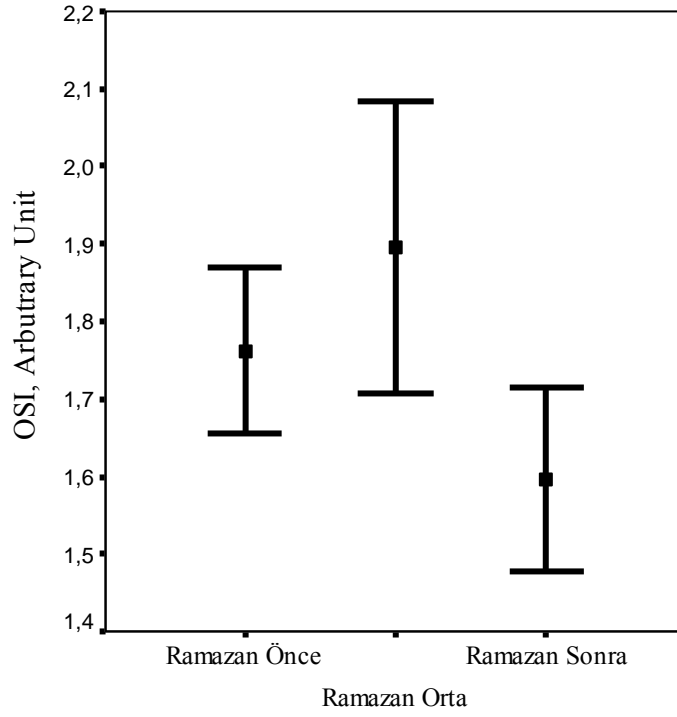
Grafik 1. Çalışma Gruplarının TAS Düzeylerinin Ortalamaları Ve Dağılımları



Grafik 2 Çalışma Gruplarının TOS Düzeylerinin Ortalamaları ve Dağılımları



Grafik 3. Çalışma gruplarının OSI düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Oruç, Kur'ân-ı Kerîm'de ve Sünnet'te İslam'ın temel esaslarından biri olarak zikredilen bir ibâdettir. Allah'a ibadet etmek amacıyla yemek, içmek ve orucu bozan diğer şeylerden belli bir süre uzak durmak ve kendini alıkoymaktır. Oruç imsak vaktinin girmesi ile birlikte başlar ve iftar vaktine kadar devam eder.

Serbest radikaller insan vücudunda doğal yollarla üretilen reaktif bileşiklerdir. Vücutta pozitif (immün sistem gibi) veya negatif etkiler (lipid, protein ya da DNA oksidayonu gibi) yapabilirler. Bu zararlı etkileri sınırlamak için organizmada güçlü bir antioksidan sisteme ihtiyaç vardır. Dokularda ve makro moleküllerde gelişen oksidatif hasarı önlemek amacıyla bütün canlı organizmalarda kompleks özellikleri olan enzimatik ve non enzimatik antioksidan sistemler geliştirilmiştir. Vücutta antioksidan enzimlerin en önemlileri SOD, GPx ve CAT'dır. Non enzimatik sistemin en önemli maddelerini ise E vitamini, C vitamini ve β -karoten gibi maddeler oluşturmaktadır (10, 145-148).

Ahmad I M Al-Shafei yapmış olduğu çalışmada ramazan öncesi, ramazan sırasında ve sonrasında cinsiyet ve yaş grupları aynı olan 40'ar hasta ve kontrol grubunda nabız basıncı, lipid profili ve oksidatif stres ölçülmüş. Oruç tutan hipertansiyonlularda, nabız basıncı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştı. Total kolesterol hipertansiyon ve kontrol grubunda azalmıştı. Hipertansiyonlularda trigliserit ve malonilaldehid daha düşük saptanmış. Glutasyon hipertansiyon ve kontrol grupta artmıştı. HDL'de artış, LDL'de azalma izlenmiş. Oruçtan 6 hafta sonra her iki grupta MDA oruç öncesine göre artmış, glutasyon ise hipertansiyon ve kontrol grupta artmıştı. Nabız basıncı ve total kolesterol her iki grupta oruç öncesi değerlere dönmüştü. Hipertansiyon grupta oruç zamanındaki değerlere göre oruç sonrası HDL daha yüksek LDL daha düşük izlenmiştir. Oruç nabız basıncı, lipid profilini ve oksidatif hasarı düzenlediği kanısına varmıştır(149)

Barlas Sülü ve ark. uzun süreli açlığın insan vücudunda yaratabileceği biyokimyasal ve endokrin değişiklikler ile oksidatif stres faktörlerine etkisini ölçmek için 23 erkek ve 22 kadın gönüllü seçilmiştir. Ramazan öncesi ve sonrasında her bir gönüllünün antropometrik ölçümleri ve kan örnekleri alınmış. Kanlarda biyokimyasal parametreler, tiroid hormonları ve

oksidatif stres faktör malondialdehit, glutatyon değerleri ölçülerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Beden kitle indeksinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Ramazan ayı sonun da her iki cinste glukoz, HDL-kolesterol ve albumin seviyesinde anlamlı artış tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Erkeklerde ramazan ayı sonunda, öncesine göre Total bilirubin, D.Bilirubin, fT4 seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilirken, kadınlarda ise total kolesterol, LDL-kolesterol ve üre değerlerin de anlamlı artışlar görülmüştür($p < 0.05$). Her iki cinste de malondialdehit düzeyinde artış gözlenirken, sadece kadın bireylerdeki bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). GSH düzeylerinde, cinsiyetlere göre önemli değişiklikler saptanmıştır. Erkek bireylerde glutatyon düzeyleri azalırken kadın bireylerde önemli artışlar gözlenmiştir($p < 0.05$). Bu sonuçlar göstermektedir ki uzun süreli kontrollü açlık metabolik, endokrin durumu gösteren parametrelerde değişiklik yapabilmekte ve oksidatif strese neden olabilmektedir. Bu duruma sosyo-ekonomik koşullar, beslenme şekli, günlük aktivite ve cinsiyet gibi faktörlerin etkisinin olabildiğini belirtmişlerdir(150).

Mo'ez Al-Islam ve ark. Ramazandaki beslenmenin 15-isoprostan (15-FIP) seviyeleri ölçülerek oksidatif stres üzerine etkisine açıklık getirmeyi amaçlamışlardır. Oruç tutan 50 olgu (23 erkek,27 kadın) seçilmiş. İdrar ve serum örnekleri, antropometrik ölçümleri, diyet bilgileri ramazandan bir hafta önce(T0) ramazanın 3.haftası(T1)ve ramazandan bir ay sonra (T2)kaydedilmiş. Biyokimyasal ölçümler üriner 15-FIP, kreatinin, ve hematolojik değerleri içermiştir. T0'da üriner 15-FIP seviyeleri normal, T1'de daha yüksek değerler saptanmış eş zamanlı olarak kilo ve total vücut yağ yüzdesinde artış izlenmiştir. Çalışma sonucunda kiloda azalma lipid peroksidasyonunda ve oksidatif streste azalmayla ilişkili olduğu ve ramazandaki aralıklı beslenmenin oksidatif strese etkisi ay sonunda vücut kilosundaki değişikliklerden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir(151).

Ola A. El-Gendy ve ark. çalışmalarında ramazan orucunun diabetiklerdeki muhtemel etkisinin antioksidan vit-E desteğinin fonksiyonlara ve oksidatif strese etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Bunun için 20'şer kişilik 2 çalışma grubu ortalama yaş 50 ± 5 birinci grup genel popülasyondan kontrol grubu olarak seçilmiştir. 2. grup diabetes mellitus hastalardan seçilmiştir. 2 grup da 2'ye bölünmüştür. Bir grup ramazan da oruç tutarken diğer gruba her gün 800 IU vit-E verilmiştir. Böbrek fonksiyonları:BUN, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum elektrolitleri ve üriner albumin/kreatinin oranı oksidatif stres parametrelerinden serum malonilaldehid ve kan redükte glutatyon (GSH) değerleri ramazandan bir hafta önce, ramazanın 4. haftasında ve ramazandan 6 hafta sonra ölçülmüştür. Kan üre azotu 16.6, 25.5,

5.6, 0.4, serum kreatinin 1.7, 26.4, 12.5,17.8 albumin kreatinin oranı 3.9, 26.2, 5.6, 6.3 ve serum MDA 52.2, 57.6, 39.6, 44.0 buna karşı kreatinin klirensi bazal değere göre arttığı 0.1, 16.1, 8.5,12.8 GSH 139.4, 141.1, 241.4, 251.4. 4 hafta boyunca sadece oruç tutan, oruç tutup vit-E alan diabetik ve kontrol grubunda serum elektrolit düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Kontrol ve diabetik grupta kan üre azotu, serum kreatinin, kreatinin klirensi ve albumin kreatinin oranı oruç öncesi bazal değere döndüğü, ramazandan 6 hafta sonra serum MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük 19.7 ve 20.9 GSH istatistiksel olarak anlamlı olarak oruç öncesi değerlere göre daha yüksek 54.7 ve 70.3 hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ramazan orucunun yan etkisinin görülmediği, buna karşı diabetik hastalarda renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin mevcut olduğu ve vücuttaki oksidatif stresi azalttığı saptanmıştır (152).

Ardik Lahdimawan ve ark.yapmış olduğu çalışmada; stres faktörü olarak ramazan orucunun makrofajlardaki ifn-gamma, tnf-alfa, iNOS ve SOD seviyelerine etkisini belirlemek için oruç tutan 18-22 yaş aralığındaki 27 gönüllü erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Kan örnekleri ramazandan 7 gün önce, 7.gününde ve 21.gününde toplanmıştır. ELISA yöntemi ile makrofajlardaki ifn-gamma, tnf-alfa, İNOS ve SOD ölçülmüştür. ifn-gamma seviyesi 21.günde 7.güne oranla anlamlı bir şekilde artmıştır. tnf-alfa ramazanın 7.gününde ramazan öncesine göre anlamlı bir şekilde artmış, 7.güne kıyasla 21.günde anlamlı bir şekilde azalmıştır. İNOS 7.ve 21.günde ramazan öncesine göre anlamlı bir şekilde artmıştır ve 21.günde 7.güne oranla artmıştır. SOD seviyeleri ise 7.ve 21.günde ramazan öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmanın sonucunda ramazan orucu makrofajları klasik olarak aktive edip uyararak, fonksiyonlarını arttırdığı, orucun aktive olarak makrofajdaki inflamasyon ve oksidatif stres azalttığını vurgulamışlardır (153).

İbrahim WH ve ark. Ramazan orucunun sağlıklı olgularda oksidatif stres markerları hücresel hasarı gösteren serum biyokimyasal markerları üzerine etkisi araştırmak için ramazanda oruç tutan 25-58 yaş aralığındaki 9 erkek, 5 kadın toplam 14 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Ramazandan 2 gün önce, ramazanın 14. ve 28.günlerinde kan örnekleri alınmıştır. Serumda MDA, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kreatinin kinaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, kan üre azotu, total protein, ürik asit, albumin, glukoz, trigliserid ve total kolesterol, plazmada alfa tokoferol, protein bağımlı karbonyl, gama tokoferol, retinol, vitamin c, karotenoid ve eritrositlerde MDA, glutatyon, glutatyon peroksidaz ve katalaz ölçülmüştür. Eritrosit MDA , serum glukoz, trigliserid ve

plazma total karotenoidleri ramazanın 28. gününde ramazan öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu geri kalan parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmadığı sonucuna varmışlardır. Ramazan orucunun eritrositlerdeki lipidperoksitatif hasarındaki hafif düşüklük dışında sağlıklı olgularda oksidatif stres ve hücrel hasarın biyokimyasal parametrelerini değiştirmediklerini açıklamışlardır(154).

İbrahim WH ve ark, bir diğer çalışmasında ise ramazandaki beslenmenin oksidatif stres ve hücrel hasarı gösteren biyokimyasal markerların sağlıklı olgulardaki etkisini ölçmek için; ramazanda oruç tutan 14 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Ramazandan 2 gün önce 14. ve 28. günü kan örnekleri alınmıştır. Serum malonilaldehid, AST, ALT, kreatinin kinaz, ALP, LDH, BUN, total protein, ürik asid, albumin, glukoz ve trigliserid, total kolesterol parametreleri çalışılmıştır. Plazmada; protein bağımlı karbonyls, alfa tokoferol, gamma tokoferol, retinol, vitamin-C ve karotenoids, Eritrositlerde; MDA, glutatyon, glutatyon peroksidaz ve katalaz, eritrosit malonilaldehid, serum glukoz, trigliserid ve plazma total karotenoidleri 38.günde ramazan öncesine kıyasla daha düşük olduğu, geri kalanlarda anlamlı değişiklik izlenmediği ramazandaki beslenme eritrositteki oksidatif hasarı azalttığı malonil aldehidi düşürdüğü ancak hücrel hasarı etkilemediği sonucuna varmışlardır(154).

Öztürk E. ve ark. Ramazan ayında 42 açlık ve 30 tokluk gebe prospektif kontrollü çalışmaya almışlardır. Bu gruplarda TAS, TOS ve OSI değerleri alınan serum örneklerinde ölçülmüştür. İki grup rutin takip muayeneleri yapılmıştır. Oruç günlerinde (≥ 10 veya ≥ 15 gün) süresi anne oksidatif stres üzerine önemli etkisi olup olmadığını değerlendirmek için, dokuz gün ve daha fazla veya 14 gün ve daha fazla oruç tutanlar için ramazanda gözlenen gebe kontrol grubu TAS, TOS ve OSI açısından karşılaştırılmıştır. TAS, TOS, OSI, anne yaşı, gebelik yaşı, parite, doğum ağırlığı veya hamilelik sırasında kilo alımı açısından incelenen gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. TOS ve OSI açısından gruplar arasında anlamlı fark varken TAS düzeyi, sigara, açlık, kontrol grubuna göre ≥ 10 (9 gün ve daha fazla) açlık günleri grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p = 0.027$) değerlendirilmiştir. İkinci trimesterde ramazan orucu; oksidatif stres, fetal gelişim veya fetal doğum ağırlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varmışlardır(155).

Yapmış olduğumuz çalışmaya 30 gün boyunca kesintisiz oruç tutan bireyler seçildi. Kadınların fizyolojilerinden dolayı aralıksız 30 gün oruç tutamadıklarından ve erkek bireylerin ise çeşitli nedenlerle arada oruç tutmayanlar çalışmamız dışına bırakıldı.

UV ışınları, ilaçlar, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi pek çok yolla serbest radikal oluşumu gerçekleşebilir (14,32-35). Bu nedenle sigara, alkol, uyuşturucu kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Antioksidan sistemler normalde bir bütünlük içinde çalışarak, hücreyi serbest oksijen radikallerinin toksik hasarına karşı korumaktadırlar. Bunu, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemleri denge halinde tutarak sağlamaktadırlar. Bir antioksidandaki azalma diğerindeki artma ile kompanse edilebilmektedir. Bu dengenin prooksidanlar ve oksidanlar lehine bozulduğu durumlarda, lökositler tarafından enflamatuar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Bunlarda hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşturarak hücre hasarına ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır(156). Oksidatif stres ve oksidatif hasar, özgün kanserler, kardiovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patofizyolojik sürecin erken evrelerinde önemli rol oynar (63,164).

Diyabet, yüksek tansiyon, kronik kalp hastalıkları oksidatif stres nedeni olabildiğinden bu hastalıkları bulunan bireyler çalışma dışına bırakıldı.

Literatürde yaptığımız araştırma sonucu çalışmamızla birebir örtüşen benzer bir çalışma bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızın temmuz ayına denk gelmesi, gönüllülerin Mardin gibi sıcak bir ilde seçilmiş olması, yaklaşık 18 saat kadar aç ve susuz kalan sağlıklı gönüllü bulmanın zorluğu kanımızca bu çalışmanın değerini arttırmaktadır

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri taşıyan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar da antioksidanlar ayrı ayrı ölçülmüş fakat total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilmektedir, bu nedenle kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.

Bizde çalışmamızda Erel tarafından geliştirilen metotlarla TAS değerini ölçtük. Oruç tutan sağlıklı gönüllülerin Ramazan öncesi, Ramazan ortası ve Ramazan sonundaki TAS düzeyleri arasında görülen istatistiksel farklar; Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında

ileri derecede fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ramazan öncesi ile Ramazan sonrası arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,050$). Ramazan ortası ile Ramazan sonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. TAS seviyeleri Ramazan öncesi düşükken Ramazan ortası ve sonrasında yüksek bulunmuştur. ($p=0,001$). Bunun sonucunda uzun süreli kontrollü açlık durumunda TAS değerinin yükseldiği kanaatine vardık.

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi ölçmek için Erel tarafından geliştirilen TOS parametresini kullandık. TOS düzeylerinde, Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında orta düzeyde fark bulunmuştur ($p<0,010$). Ramazan öncesi ile Ramazan sonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ramazan ortası ile Ramazan sonrası arasında ileri derecede fark bulunmuştur ($p<0,001$). TOS seviyeleri ramazan ortasında ramazan öncesine göre daha fazla yükselirken, Ramazan sonrası Ramazan öncesine göre düşmektedir.

Organizmada serbest radikallerin oluşumundan sonra etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık vücudun savunması azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve serbest radikallerin zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin dengede olup olmadığını saptamak için ise OSİ hesaplandı. OSİ düzeylerinde ise Ramazan öncesi ile Ramazan ortası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ramazan öncesi ile Ramazan sonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ramazan ortası ile Ramazan sonrası arasında orta düzeyde fark bulunmuştur ($p<0,010$). OSİ seviyeleri Ramazan öncesi ve ortasında anlamlı bir fark bulunmazken Ramazan sonrasında düşük bulunmuştur ($p=0,013$).

Oruç, uyku düzenini değiştirir, fiziksel aktivite ve yeme alışkanlıkları değişikliğine yol açar ki bu durum hem hastalıkta hem de sağlıkta metabolizma üzerinde değişiklikler yapmaktadır (96). İntermittent susuzluk ve açlık durumunun etkileri çeşitli gönüllü ve hasta popülasyonlarında çalışılmış, ramazan orucunu konu alan çoğu çalışma oruç döneminde belirgin enerji stoklarını korumak için vücut metabolizmasındaki azalma ile birlikte çeşitli metabolik değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur. Yaklaşık olarak 01-1,4 kg ağırlık kaybı ve dehidratasyon belirtileri hemen her zaman karşılaşılan bulgu olarak saptanmaktadır (96). Bu dönemde görülen değişiklikler açlık ve dehidratasyona bağlı olarak gelişmektedir. Açlık ve dehidratasyonun sonuçları olarak hipoglisemi, sodyum, klor, ürik asit ve protein seviyeleriyle birlikte lipid seviyelerinde yükselme izlenmektedir. Bütün bu metabolik değişiklikler

kardiyovasküler, respiratuar ve oküler problemlerin ortaya çıkmasını hızlandırabilmektedir (97-99,145).

Özellikle yaz aylarında daha da fazla süren uzun açlık ve susuzluk sahura kalkılmadığı zaman ortalama 20 saate çıkmaktadır. Açlık süresinin bu kadar uzaması ile metabolizma hızı yavaşlar ve normalden daha az enerji harcar. Metabolizma ile beraber beden hareketleri de yavaşlar. Bu vücudun açlığa karşı bir savunma şeklidir. Aç kalınan sürede vücut bütün harcamalarını azaltır, enerjiyi ve besin öğelerini tam anlamıyla tasarruflu bir şekilde kullanmaya başlar, Bilindiği gibi öğün sayısı ve yoğunluğundaki değişikliklere organizmanın adaptasyon mekanizması ile cevap verildiği belirtilmiştir (157).

Yapılan başka bir çalışmada da sahura kalkılmadığı taktirde açlık süresi daha da uzadığı ve bu kadar uzun süreli açlık sonucunda gelişen hipogliseminin yorgunluk, baş ağrısı, unutkanlık, mental durgunluk gibi belirtilere neden olduğu belirtilmiştir (158).

Müslümanlar Ramazan ayında, oruç tutarken her istenilen besini istenildiği anda yiyemediği için sahur ve iftar yemeklerine ayrı özen göstermektedirler. Frost ve ark. yaptıkları çalışmada; ramazan ayında öğün sayısının az olmasına rağmen karbonhidrat, protein ve yağ tüketiminin fazla olması nedeniyle daha çok enerji alındığını belirtmişlerdir. Yapılan literatür araştırmalarından da anlaşılacağı gibi; vücuttaki metabolizmanın hızının azalmasına rağmen, hipoglisemiye bağlı daha fazla besin tüketilmektedir(159).

Enzimatik olmayan antioksidan sistemlerin başında A, E ve C vitaminleri ile karotenoidler gelmektedir. Karotenoidler, konjuge çift bağ açısından oldukça zengindirler ve teorik olarak düzenli mono ve poli cis izomerleri oluşturabilmektedirler(160). Karotenoidler doğal renkli pigmentler olup sayıları 600'ün üzerindedir. Bunların yaklaşık olarak 24 kadarı insanlar tarafından gıdalar ile birlikte alınmaktadır(161,162). Bir karotenoid olan likopen, potansiyel bir antioksidan madde olup lipidleri, LDL-kolesterolü ve DNA'nın korunmasında serbest radikal temizleyicisi olarak görev yapmaktadır (161,163,165).

Ramazan orucunu tutanlar beslenmelerine daha fazla dikkat ettikleri, ve dışarıdan alınan antioksidanların fazla olduğu, bu nedenle ramazandaki kontrolü açlığın vücuttaki oksidatif stresi düşürdüğü fikrini edindik.

Sonuç olarak yaptığımız literatür araştırmalarından da anlaşılacağı gibi ramazan orucunun gerek manevi gerekse sağlık üzerinde çok büyük etkisinin olduğu aşıkardır. Çalışmamızda oruç tutan sağlıklı gönüllülerin plazma örneklerindeki çalışma sonucunda ramazan orucunun TAS seviyeleri ramazan öncesi düşüken ramazan ortası ve sonrasında

yükseldiği, TOS ve OSİ seviyelerinin ise ramazan ortasında ramazan öncesine göre daha fazla yükseldiğini ancak ramazan sonrası ramazan öncesine göre düştüğünü tespit ettik. Ramazan orucu metabolizmayı yavaşlattığı, hipoglisemiye bağlı olarak daha fazla besin tüketildiği ve besinlerle alınan antioksidanların fazla olması nedeniyle vücuttaki antioksidan seviyenin yükseldiği ve oksidatif stresin azaldığı fikrini edindik. Ramazan orucunun ilk iki haftasında oksidatif seviyenin başlangıca göre yükselmiş olması vücudun aç kalma olayına gösterdiği tepki ve oruca adaptasyon süreci olarak düşünülebilir. Buna karşılık antioksidanların da oksidatif strese yanıt olarak artış gösterdiğini tespit ettik. Buna göre, bulgularımız ışığında tamamiyle manevi duygularla aylar öncesinden psikolojik hazırlığı yapılan Müslüman toplum için değeri yüksek olan bu kutsal ibadetin ayın başlangıcında kontrollü yola çıkılan açıklıkla vücutta yararlı bir uyarı şeklinde oksidatif stres oluştuğu ve bunun da antioksidanları harekete geçirerek oksidan-antioksidan dengeyi antioksidanlar lehine değiştirerek vücudumuz açısından olumlu sonuçlara yol açtığını söyleyebiliriz. Fakat bu olumlu etkilerin özellikle hangi doku ve organlar üzerinde yoğunlaştığını, hangi parametrelerin daha fazla değişikliğe uğradığını ortaya çıkarabilmek için daha yoğun ve geniş kapsamlı ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6.KAYNAKLAR

1. Akkaya,E:Serbest Oksijen Radikalleri ve Akciğer Metabolizmasındaki Yerleri. Solunum Hastalıkları,1992; 3:113-123.
2. Angel, M.F., S.S. Ramasastry, W.M. Swartz, et al., Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79:6, 990-7.
3. Alessio, H.M., and E.R. Blasi. Physical activity as a natural antioxidant booster and its effect on a healthy lifestyle. *Res. Q. Exerc. Sport*. 1997;68 (4): 292-302.
4. Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation *FEBBS letters* 1994 1,4.99.
5. Cross CE, Halliwell B, Borish ET. Oxjgen radicals and human discase. *J. Annals.-int.Med.*1987;107(6): 526 – 45.
6. Southorn P, Powis G. Free radical in medecine I. Chemical nature and bidogical reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 1988; 63 (3): 381 – 8.
7. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A Review Of The İnteraction Among Dietary Antioxidants And Reactive Oxygen Species. *J Nutr Biochem* 2007; 18(9):567-79.
8. Gerschman K, Gilbert DL, Nye SW, Dwyers S, Fenn WO. Oxygen poisoning and X-irradiation:a mechanism in common. *Science* 1954;119:623-626.
9. Fridovich I.Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem* 1989;264:7761-7764.
10. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü,Hayvancılık Araştırma Dergisi. 1999; 9(1-2): 32-39.
11. Clarkson P.M,Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health. *Am J Clin Nutr*, 2000;72:637-46.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of Free Radicals and Catalytic Metal _ons in Human Disease:An overview. *Methods Enzymol*, 1990; 49(3): 577-587.
13. Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free Radicals: The Pros And Cons Of Antioxidants. Executive Summary Report. *J Nutr* 2004;1 34(11):3143-63.

14. Akkus Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya:1995;1-15.
15. Kaapa E, Han X, Holm S. Collagen Synthesis And Types I, III, IV, And VI Collagens In An Animal Model Of Disc Degeneration. Spine 1995; 20(1): 59-66.
16. Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. Arşiv, 2004; 13:120-13
17. Zimmerman, B. J.; Granger, D. N. Mechanisms of reperfusion injury. Am. J. Med. Sc., 1994;307:284–292.
18. Kontos, H. A.; Wei, E. P.; Ellis, E. F.; Jenkins, L. W.; Povlishock, J. T.; Rowe, G. T.; Hess, M. L. Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. Circ. Res. 1985; 57:142–151.
19. McIntyre, M.; Bohr, D. F.; Dominiczak, A. F. Endothelial function in hypertension. Hypertension 1999;34:539–545.
20. Oruç Özcan E. 2,4-Diamin ve Azinfosmetilin Tilapia Nilotica’da Karaciğerde Antioksidan Enzim Aktivitelerine ve Lipid Peroksidasyonuna Etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 1998.
21. Hinder R.A, Stein H.J. Oxygen-derived free radicals. Arch Surg.1991;126:104-105.
22. Barber D, Haris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. Am Pharm 1994;34:26-35
23. Özkan M, Dweik RA. Nitric Oxide and Airway Reactivity. Clin Pulm Med. 2001;8:199-206.
24. Cheeseman, K.H. and T.F. Slater, An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull, 1993; 49:3, 481-93.
25. Wetberg AB, Weitzman SA, Clark EP. Effects on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid Exchange formation. J. Clin. invest. 1985; 75(3):35 – 7.
26. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J. Biochem. 1984; 222: 1–15
27. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik gelişim.1998; 11: 336–341.
28. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J. Clin Chem.1995; 42(6):18–19.
29. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. J. Med Lab Sci. 1984; 41(3):157-62

- 30.** Yaren, H., Karayılanoğlu, T. Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2005. 4
- 31.** Kehrer, J. P. Free radical as mediator of tissue injury and disease. Crit. Rev. Toxicol. 1993; 23: 21-48.
- 32.** Şekeroğlu, M. R. Aslan, R., Tarakçıoğlu, M., Algün, E ve Kara, M. kullananlarda lipitperoksidasyonu ve antioksidan aktivite. T. Tüber. Toraks. Der. Derg. 1997.
- 33.** Guemouri, L., Artur, Y., Herbeth, B., Jeandel, C., Cuny, G., Siest, G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. Clin Chem, 1991; 37(11):1932-7.
- 34.** Kawanishi, S., Hiraku, Y., Murata, M., Oikawa, S. The role of metals in site-specific DNA damage with reference to carcinogenesis. Free Radical Biol. Med., 2002.32: 822-832
- 35.** Urani, C., Crippa, S., Camatini, M., Cellular and molecular responses of metal-induced toxicity. Toxicol. Lett., suppl. 1998; 1:195.
- 36.** Acton, J. D. and Myrvik, Q. N. Nitrogen dioxide effects on alveolar macrophage. Arch. Environ. Health, 1972; 24:482-486
- 37.** Robison, T. V., Murphy, J. K., Beyer, L. I., Riechers, A. And Forman, H. J. Depression of stimulated arachidonate metabolism and superoxide production in rat alveolar macrophage following 1993.
- 38.** Freeman, B. A., Crapo, J. D. Free radicals and tissue injury. Lab Invest, 1982; 47:412-425.
- 39.** Canbas A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Ç. Ü. Adana. 1983.
- 40.** Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. Free Radical Chemistry. J. Clinical Toxicology. 1993; 49(4): 481–93.
- 41.** Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. J. Aging and disease. 1984; 65(24): 53–66.
- 42.** Başoğlu A. Premenopoz ve postmenopozda total antioksidan kapasitenin karşılaştırılması tıpta uzmanlık tezi 2007 s:29-30 Şanlıurfa
- 43.** Mccord JM. Human Disease, Free Radicals And The Oxidant/Antioxidant Balance. J Clin Biochem, 1993; 26: 351-357.
- 44.** Bellavite, P. The Superoxide-Forming Enzymatic System Of Phagocytes. Free Radic Biol Med, 1988; 4(4): 225-61.

- 45.** Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J. Clin. Med.* 1994;125(35): 26–37.
- 46.** Logani MK, Davies RE. Lipid Oxidation: Biolojic effects and antioxidants *J. Lipids.* 1985;15(5): 6-12.
- 47.** Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjbels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidationof various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J. M. Quadri ceps.Lipids.*1992; 24(7):11–16.
- 48.** Das, D.K. And N. Maulik, Antioxidant Effectiveness İn İschemia-Reperfusion Tissue İnjury. *Methods Enzymol*, 1994; 233, 601-10.
- 49.** Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol*,1994; 46(6): 519-20.
- 50.** Erden, M., Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri*, 1992; 12, 201-207.
- 51.** Ward, A., A. McBurney, and J. Lunec, Evidence for the involvement of oxygen-derivedfree radicals in ischaemia-reperfusion injury. *Free Radic Res*, 1994; 20:1, 21-8.
- 52.** Kuyvenhoven JP, Meindersae. Oxidative Stres And Diabetes Mellitus, Pathogenesis Of Long-Term Complications. *European Journal Of Medicine* 1999; 10:9-19.
- 53.** Chu G., *Biochemistry 201: DNA repair*, http://cmgm.stanford.edu/biochem_201/Handouts/dnarepair.pdf.
- 54.** Özkan A, Fıskın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez Ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14:52-60
- 55.** Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids,1987; 44: 227-253.
- 56.** Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta.* 2001; 306:1-17
- 57.** Aviram, M.: Malondialdehit Affects The Physico-Chemical And Biological Charesteristics Of Oxidized Low Density Lipoprotein. *Atherosclerosis*,1990;34:141-143.
- 58.** Nakazawa, H.C. Genka, and M. Fujishima, Pathological aspects of active oxygens/freeradicals. *Jpn J Physiol*, 1996; 46:1, 15-32.
- 59.** Bonnefont Rousselot D., Bastard, J. P, Jaudon, M. C., ve Delattre, J. Consequences of TheDiabetic Status on The Oxidant/Antioxidant Balance. *Diabetes and Metabolism*, 2000;26:163-176

- 60.** Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O., Tanaka, Y. ve Takahashi, H Glucose Toxicity in Cell:Type II Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and The Glutathione Connection. *Diabetes*,2003; 52:581-587.
- 61.** Tekkes, Y. Streptozotisin ile diabe oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipidperoksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması,Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş,2006; 66s
- 62.** Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998; 36: 33–6.
- 63.** Word RJ, Peters TJ. Free Radicals. Kaplan LA, Pesce AJ Editors. *Clinical Chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-777
- 64.** Cross CE, Halliwell B, Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species:role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem. J.* 1996;313:1-29.
- 65.** Bagasa HS Biochemical aspects of free radicals. *Biochem et Biophysica Acta*;1990; 1047: 255-263.
- 66.** Spallholz, J.E., Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidantcomponent of the immune system. *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262, 145-58.
- 67.** Murrell, G.A., M.J. Francis, and L. Bromley, Modulation of fibroblast proliferation byoxygen free radicals. *Biochem J*, 1990; 265:3, 659-65.
- 68.** Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol*, 2001; 54:176-186
- 69.** Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287-1317
- 70.** Kinnula V.L,Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *FEEBS*, 2004;1-6
- 71.** Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1989; 119(6): 109-(11).
- 72.** M.F.C.M Knapen, Zusterzeel P.L.M, Peters W.H.M,Stegers E.A.P. Glutathione and Glutathione-Related Enzymes in Reproduction. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 1999;82: 171-184

73. Dizdaroglu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999; 302: 67–87.
74. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000) *Biyokimya*, 2. Baskı, Nobel Y. Dağıtım Ltd. Şti., Ankara.
75. Aebi H. Catalase *In Vitro*. *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-26.
76. Smith EL, Hill RL, Lehmal R: *Principle of biochemistry*. 7th ed- McBray Hill, inc. 1983. USA. 382-383,
77. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harpers biochemistry*. 2nd edition. Typo. 1991.
78. Ladislav, F , Vera, P., Karel, tuşka and Karel, Volkab *Current Analytical Chemistry*, , Vol.1, No.1 Isler, (1981) Foreword. In *Carotenoids a.c Colorants and Vitamin A Precursors* (Bauenfeind, J. C., ed) p. xiii, Academic Press, New York 2005
79. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem*. 1989;183: 16-20.
80. Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *J. The American Journal of Medicine* 1991.91:14-22,
81. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. 1991. *J. Diabetes* 46:405-12
82. Hennekens C. Health promotion and disease prevention the role of antioxidant vitamins. *The Am J of Medicine*, 1994; 97 (Suppl.): 3.
83. Lun G, Dale GL, Butcher E. Transport Accounts for Glutathione Turnover in Human Eritocytes. *Biochem Biophys Res Comm*, 1986; 139: 538-44.
84. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A. and Rodwell, V.W. *Harper's Biochemistry*. 24th Ed. Connecticut, Appleton and Lange. 1996
85. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, 1997;3-4: 92-95.
86. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin Biochem*, 2005; 47: 119-29.
87. Gutteridge, J. M. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.*, 1995; 41(12):1819-1828
88. Kohen, R., Chevion, S., Schartz, R., Berry, E. M. Evaluation of the total low molecular weight antioxidant activity of plasma in health and diseases: a new approach. *Cell Pharmacol*. 1996; 3, 355–359.

- 89.** Ghiselli, A., M. Serafini, F. Natella, Et Al., Total Antioxidant Capacity As A Tool To Assess Redox Status: Critical View And Experimental Data. *Free Radic Biol Med*, 2000; 29:11, 110614.
- 90.** Erel, O., A Novel Automated Method To Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37:2, 112-9.
- 91.** Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocka P; RP-HPLC Determination Of Paraoxonase Activity In Human Blood Serum. *J Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis* 2006; 42:113-119.
- 92.** Harma M, Erel O. Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(2): 656-57.
- 93.** Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005; 118(1): 47-51.
- 94.** Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998; 31(1): 1-8.
- 95.** Anonim (2014) <http://oruc.nedir.com>.
- 96.** Karağolu, N. Ve Yücecan, S. “Oruç tutan bireylerin ramazanda ve ramazan bayramında besin tüketim durumları”, *Beslenme ve Diyet Dergisi*.1999; 28 (1): 29-38.
- 97.** Roky R, Houti I, Moussamih S, Ootbi S, Aadil N. Physiological and chronobiological changes during Ramadan intermittent fasting. *Ann Nutr Metab*. 2004;48:296–303.
- 98.** Schmahl FW, Metzler B. The health risks of occupational stress in Islamic industrial workers during the Ramadan fasting period. *Pol J Occup Med Environ Health*. 1991;4: 219–228.
- 99.** Campbell NR, Wickert W, Magner P, Shumak SL. Dehydration during fasting increases serumlipids and lipoproteins. *Clin Invest Med*. 1994;17:570–576.
- 100.** <http://www.ehlibeytalimleri.com/-orucun-insan-sagligi-uzerindeki-etkileri.html>
- 101.** <http://turkish.irib.ir/makaleler/dini-makaleler>
- 102.** Mayes, P.A.in Hrper’s Review of Biochemistry, Lange Medical Publicationa, Los Altos.1985; 20th edn., pp.166-256
- 103.** Ganong, W.F.in Review ofmedical physiology, Appleton and Lange, New Jersey.1989; 14th edn., pp.233-265,
- 104.** Küçükçallı N. Uzun süreli açlıkların adli tıptaki önemi s:68 Uzmanlı Tezi, İst,

- 105.** Bray, G.A. in Sodeman's Pathologic Physiology, 7th edn., 1985; pp.964-992.
- 106.** Granner, D.K. in Harper's Review of Biochemistry, Lange Medical Publications, Los Altos. 1985; 20 th edn., pp.587-609,
- 107.** Türk Ceza Kanunu s.229, 231, 238, Yarı Açık Cezaevi Matbaası, Ankara. 1986
- 108.** Rodwell, V.W. in Harper's Review of Biochemistry, Lange Medical Publications, Los Altos. 1985; 20 th edn., pp.283-292.
- 109.** Sodeman, T.M. (1985) in Sodeman's Pathologic Physiology, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1985; 7th edn., pp.3-23
- 110.** Kaplan, L.A. in Methods in Clinical Chemistry, pp.128-131 Mosby Company, St. Lois. 1987
- 111.** Anderson, J.R. in Mulr's Textbook of Pathology, English Language Book Society, London. 1985; 12th edn., pp.3.5-3.9
- 112.** Baron, R.B. in Cecil Textbook of Medicine, 18th edn., (Wynngaarden, J.B.ed.) pp.1212-1215, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1988
- 113.** Kaur, G., Kaur, K. Mol. Chem. Neuropathol., 1990; 13, 175-178.
- 114.** Tunca M. Uzun süren açlıklarda karşılaşılan sorunlar ve tedavileri. STED, Ağustos 1996; 5 (8).
- 115.** Gökmen E. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Wernicke Korsakoff Hastalığı ve Uzun Süreli Açlığın Diğer Nörolojik, Sistemik Komplikasyonları. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1998.
- 116.** Andreoli, T.E. in Cecil Textbook of Medicine, 18th edn., (Wynngaarden, J.B.ed), pp.555. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988
- 117.** Polson, C.J. in The Essentials of Forensic Medicine, 1965; 2nd edn., pp.269-277, Pergamon Press, Oxford.
- 118.** Shizgal, H.M. Anu. Rev. Med., 1991; 42, 549-565.
- 119.** Altun G, Ugur-Altun B, Altun A, Azmak D. Sudden Cardiac Death in a Hunger Striker. Cardiology 2003; 100:107-108.
- 120.** Altun G, Akansu B, Altun BU, et al. Deaths due to hunger striker: post-mortem findings. Forensic Sci Int 2004; 146: 35-38.

- 121.**Barendregt K, Soeters P, Allison S, Sobotka L. Basics in clinical nutrition: Simple and stres starvation. *Eur e-J Clin Nutr Metab* 2008; 3: 267-271.
- 122.**Macdonald RS, Smith RJ. Starvation. In: Becker KL; ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*.3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1247-1251.
- 123.**Scobie IN. Weight Loss Will Be Much Faster in Lean Than in Obese Hunger Strikes. *BMJ*, 28 February, 1998; 316: 707.
- 124.**Shikora, S.A., Blackburn, G.L.*Surg.Clin.North Am.*, 1991;71, 509-521.
- 125.**Gürvit H ve ark. Açlık grevi hekimleri ve tıbbi etik. *Ulusal Travma Günleri*. Kasım 1996, İstanbul.
- 126.**Özkalıpcı Ö, Çolak B, Biçer Ü. Dört olguda açlık grevine bağlı ölümlerin adli tıp açısından irdelenmesi. 8. *Ulusal Adli Tıp Günleri*, 16-20 Ekim, 1995; *Antalya Poster Sunuları Kitabı*, Kolusayın Ö, Yavuz F, ed. 1996; 201-8.
- 127.**Aydın A. Çocuklarda sıvı ve elektrolit tedavisinin temel ilkeleri I: Temel Bilgiler. *İst Çocuk Klin Derg* 1992; 1-2: 13-22.
- 128.**Aydın A, Cam H: Hipernatremik dehidratasyon. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1995; 8: 266-8.
- 129.**Finberg L. Clinical evaluation of dehydration. In: Finberg L, Kravath RE, Hellerstein S.(eds). *Water and electrolyte in pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders,1993: 135–40.metabolism. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37(2): 241-256.
- 130.**Aydın A, Adal E. Dehidratasyonun değerlendirilmesi. *İst. Çocuk Klin.Derg.* 1996; 3:132-6.
- 131.**Gürvit H ve ark. Tekrarlanan ve uzamış açlık grevlerinin nörolojik komplikasyonları. *Toplum ve Hekim*, Şubat 1993; 52-56.
- 132.**Saavedra JM, Harris GD, Li S et al. Capillary refilling (skin turgor) in the assesment of dehydration. *AJDC* 1991; 145:296-8.
- 133.**Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
- 134.**Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidantcapacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 2004;277–285
- 135.**Aycicek A, Erel O, Kocyigit A Increased oxidative stres in infants exposed o passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164:775–778.

- 136.** Aycicek A., Varma M., Ahmet K., Abdurrahim K., Erel O. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* 2011 May;170(5):645-51
- 137.** Yağmur, C. Ve Rakıcioğlu, N. “Orucun beslenme durumuna, kan lipit, lipoprotein, hemoglobin değerleri üzerine etkisi ve beslenme durumunun bu değerlerle ilişkisinin incelenmesi”, *Beslenme ve Diyet Dergisi.* 1995; 24 (1): 41-54
- 138.** AL, Sibai A, Rameh, Effect of fasting on voice in women. Hamdan C. *J Voice.* 2007 Jul;21(4):495-501. Epub 2006 Apr 19
- 139.** Lamri-Senhadji MY, El Kebir B, Belleville J, Bouchenak M. Assessment of dietary consumption and time-course of changes in serum lipids and lipoproteins before, during and after Ramadan in young Algerian adults. *Singapore Med J.* 2009 Mar;50(3):288-94.
- 140.** Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:S30–S38
- 141.** Sarin K, Kumar A, Prakash A, Sharma A. Oxidative stress and antioxidant defence mechanism in *Plasmodium vivax* malaria before and after chloroquine treatment. *Indian J Malariol.* 1993 Sep;30(3):127-33. PMID: 8131881 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 142.** Roder JD., Pathophysiology of free radical generation, In: *Veterinary Toxicology*, Ed., JD order, Butterworth-Heinemann, Woburn.2001.
- 143.** Alessio HM., Exercise-induced oxidative stress. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993;25, 218-224.
- 144.** Lili J., Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutritions. *Free Rad. Biol. Med.*, 1995;18, 1079-1086.
- 145.** Julien Finaud, Gerard Lac and Edith Filaire Oxidative Stres Relationship with Exercise and Training, *Sports Med* 2006; 36 (4): 327-358.
- 146.** Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235:4792;1043-6.
- 147.** Robles R, Palominoa N, Robles A: Oxidative stress in the neonate. *Early HumanNDevelopment Suppl.* 2001; 65: 75–81.
- 148.** 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; 189:181-8.

- 149.**Ahmad I M Al-Shafei, Ramadan fasting ameliorates arterial pulse pressure and lipid profile, and alleviates oxidative stress in hypertensive patients. 2014 Jun;23(3):160-7.
- 150.**Sülü B., Öztürk B., Güven A., Kılıç K., The Effect of Long-Term Controlled Fasting (The Ramadan Model) on Body Mass Index, Blood Biochemistry and Oxidative Stress Factors. *Turkiye Klinikleri J. Med. Sci.*2010;30(3)855-63.
- 151.**Mo'ez Al-Islam, Ezzat Faris, Rand Nidal Hussein, Refat Ahmad Al-Kurd, Mohammed Ahmed Al-Fararjeh, Yasser Khalil Bustanji and Mohammad Khalil Mohammad. Impact of Ramadan Intermittent Fasting on Oxidative Stress Measured by Urinary 15- Isoprostane. *Journal of Nutrition and Metabolism* Volume 2012 (2012), Article ID 802924, 9 pages.
- 152.**Ola A. El-Gendy, M. Rokaya, Hassan E. El-Batae Ramadan Fasting Improves Kidney Functions and Ameliorates Oxidative Stress in Diabetic Patients. *World Journal of Medical Sciences* 2012; 7 (1): 38-48.
- 153.**Lahdimawan A., Handono K., M. Indra M.R., Prawiro S.R. Effect of Ramadan Fasting On Classically Activated, Oxidative Stress and Inflammation of Macrophage. *IOSR Journal Of Pharmacy* (e)-ISSN: 2250-3013, (p)-ISSN: 2319-4219
- 154.**Ibrahim WH, Habib HM, Jarrar AH, Al Baz SA. Effect of Ramadan fasting on markers of oxidative stress and serum biochemical markers of cellular damage in healthy subjects. 2008;53(3-4):175-81 and *The FASEB Journal*. 2008;22:678.20.
- 155.**Öztürk E, Balat O, Uğur MG, Yazıcıoğlu C, Pence S, Erel Ö, Kul S. Effect of Ramadan fasting on maternal oxidative stress during the second trimester: a preliminary study. 2011;Jul;37(7):729-33.
- 156.**Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M et al. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period. *Biol neonate*, 2002; 81: 146-157
- 157.**Sağlam, F. “Düşük Enerji ve Protein Alımında Metabolik Adaptasyon”, *Beslenme ve Diyet Dergisi*.1988;17: 295.
- 158.**Hamilton EMN, Whitney EN,Sizer FS. *Nutrition, Concept and Controversies*, West Publishing Company,5 Th Ed.San Francisco:1991; 105-13.
- 159.**Frost, G ve Pirani, S. Meal Fruquency and Nutritional Intake During Ramadan: a Pilot Study. *Human Nutr. App.*1987; 1 41A: 47.
- 160.**Hughes DA, Wright AJ, Finglas PM, Polley AC, Bailey AL, Astley SB, Southon S. Effects of lycopene and lutein supplementation on the expression of functionally associated surface molecules on blood monocytes from healthy male nonsmokers. *J Infect Dis*. 2000; 182 Suppl 1:S11-5
- 161.**Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998; 5: 35-51

162.Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys. 1989;274:532-53

163.Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first result of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. Carcinogenesis 1997; 18: 1847-1850

164.Emhan A., Selek S., Bayazit H., Karababa İ.F., Katı M., Aksoy N.; Evaluation of oxidative and antioxidative parameters in generalized anxiety disorder; Psychiatry Research 230 (2015)806-810

165.Yücel Y., Tabur S. Gözeneli O., Kocarslan S., Şeker A., Büyükaslan H., Şavik E., Aktümen A., Özgönül A., Uzunkol A., Aksoy N. The effects of lycopene on intestinal injury due to methotrexate in rats;ISSN:1351-0002 (p)1743-2928 (o).

