

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PASİF SİGARA İÇİMİNE MARUZ KALAN  
PNEUMONİLİ ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES  
KAPİLLER KAN OKSİJEN SATÜRASYONU VE  
ANTİOKSİDAN ENZİM AKTİVİTELERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nilgün OKŞAK**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK**

**ŞANLIURFA  
2011**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PASİF SİGARA İÇİMİNE MARUZ KALAN  
PNEUMONİLİ ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES  
KAPİLLER KAN OKSİJEN SATÜRASYONU VE  
ANTİOKSİDAN ENZİM AKTİVİTELERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nilgün OKŞAK**

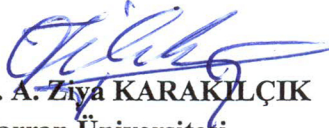
**DANIŞMAN  
Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 1057 numaralı proje olarak desteklenmiştir


**ŞANLIURFA  
2011**

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Nilgün OKŞAK'ın hazırladığı "Pasif Sigara İçimine Maruz Kalan Pnevmonili Çocuklarda Oksidatif Stres, Kapiller Kan Oksijen Satürasyonu ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri" konulu çalışma, 07/07/2011 tarihinde jüri üyeleri tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında (Temel Tıp Bilimleri) YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK  
Harran Üniversitesi  
DANIŞMAN/BAŞKAN

  
Doç. Dr. Mustafa ZERİN  
Harran Üniversitesi  
ÜYE

  
Yrd. Doç. Dr. Şahbettin SELEK  
Harran Üniversitesi  
ÜYE

  
13.09/2011  
ONAY  
Prof. Dr. Nurlen AKSOY  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
SİMGE VE KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
TEŞEKKÜR.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Sigara Kullanımının Tarihçesi .....	3
2.2. Sigara ve Sigara Dumanının İçeriği .....	4
2.3. Sigara İçiciliğinin Epidemiyolojisi .....	7
2.3.1. Dünyada ve Türkiye’de Sigara İçiciliğinin Sıklığı .....	7
2.4. Sigara İçiciliğinin Sağlık Üzerine Etkisi.....	8
2.5. Pasif Sigara İçiciliği .....	14
2.5.1. Pasif Sigara Dumanının Tanımlanması ve Bileşenleri.....	14
2.5.2. Pasif Sigara Dumanının Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi.....	17
2.5.3. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü .....	19
2.6. Sigara İçimi ile Oksidan ve Antioksidan Durum Arasındaki İlişki .....	20
2.6.1. Oksidatif Stres.....	20
2.6.2. Serbest Radikaller .....	26
2.6.2.1. Reaktif Oksijen Türleri (Partikülleri).....	28
2.6.2.2. Reaktif Oksijen Türlerin Sınıflandırılması.....	29
2.6.2.2.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ ).....	30
2.6.2.2.2. Hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ).....	31
2.6.2.2.3. Alkoksil Radikali ( $LO^-$ ) .....	31
2.6.2.2.4. Peroksil Radikali ( $LOO^\cdot$ ).....	31
2.6.2.2.5. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ) .....	32

2.6.2.2.6. Perhidroksil Radikali (HO <sub>2</sub> <sup>·</sup> ).....	32
2.6.2.2.7. Singlet Oksijen (O <sub>2</sub> ↑↓).....	33
2.6.2.2.8. Nitrik Oksit (NO <sup>·</sup> ).....	33
2.6.2.2.9. Hipoklorik Asit (HOCl) .....	34
2.6.2.3. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları.....	34
2.6.2.4. Serbest Radikallerin Etkileri .....	35
2.6.2.4.1. DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri.....	36
2.6.2.4.2. Lipitlere Etkileri.....	37
2.6.2.4.3. Proteinlere Etkileri .....	38
2.6.2.4.4. Karbonhidratlara Etkileri .....	39
2.6.2.5. Serbest Radikallerin Üretim Yolları.....	39
2.6.2.6. Serbest Radikallerin Zararları .....	40
2.6.3. Antioksidanlar.....	41
2.6.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	42
2.6.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	44
2.6.3.1.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar.....	49
2.7. Pnömoni .....	53
2.7.1. Tanımı .....	53
2.7.2. Pnömonide Epidemiyoloji.....	54
2.7.3. Pnömonide Etyoloji.....	55
2.7.4. Pnömonilerin Sınıflandırılması .....	58
2.7.4.1. Löffler Sendromu.....	59
2.7.4.2. Toplum Kökenli Pnömoniler (TKP) .....	60
2.7.4.3. Hastane Kökenli Pnömoni .....	62
2.7.4.4. Hipersensitif Pnömoni .....	63
2.7.4.5. Viral Pnömoni .....	63
2. 8. Laktik Asid'in Pnömoni ve Oksidatif Stresle İlişkisi .....	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....	65
3.2. Kullanılan Araç Gereçler .....	65
3.3. Toplam Antioksidan Statü (TAS) Ölçümü .....	66
3.4. Total Oksidan Statü (TOS) Düzeyi Ölçümü .....	66
3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü .....	66

3.6. Glutasyon Redüktaz (GRx) Enzim Aktivitesi Ölçümü .....	67
3.7. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Aktivitesi Ölçümü .....	67
3.8. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	67
3.9. Myeloperoksidaz (MPO) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	67
3.10. İstatistiksel Analiz.....	67
4. BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	76
EK 1 .....	82
KAYNAKLAR .....	84
ÖZGEÇMİŞ .....	103

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler.....	5
Tablo 2. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri.....	20
Tablo 3. Çocukluk çağı toplum kökenli pnömonide yaş gruplarına göre etkenler .....	61
Tablo 4. Grupların demografik ve karakteristik bilgileri.....	69
Tablo 5. Grupların TOS, TAS ve OSI aktiviteleri .....	70
Tablo 6. Gruplarda antioksidan enzim aktiviteleri .....	72
Tablo 7. Tüm gruplarda Nabız, SPO <sub>2</sub> ve LA değerleri.....	73

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Oksidatif stres .....	21
Şekil 2. Oksijen molekülünün orbital yapısı.....	27
Şekil 3. En hasarsız DNA'dan (0), en hasarlı DNA (4)'ya dek değişen DNA floresans mikroskop görüntüleri.....	36
Şekil 4. Glutasyon redoks döngüsü .....	48
Şekil 5. GSH'ın moleküler yapısı .....	49
Şekil 6. Pnömonide akciğer parankimi .....	54
Şekil 7. Gruplarda kapiller kan oksijen saturasyonu.....	74
Şekil 8. Tüm gruplarda Laktik Asit değerleri. ....	74
Şekil 9. Gruplarda TOS değerleri .....	75
Şekil 10. Gruplarda OSI değerleri.....	75



## SİMGE VE KISALTMALAR

AAD:	Ana Akım Dumanı
AB:	Avrupa Birliği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AU:	Arbitrary Unit
AOPP:	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
ark:	Arkadaşları
atm	Atım
ATP:	Adenozin TriFosfat
ASY:	Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları
CAT:	Katalaz
CTKP	Ciddi Toplum Kökenli Pnömoni
cm:	Santimetre
CO:	Karbonmonoksit
ÇSD:	Çevresel Sigara Dumanı
ÇTD:	Çevresel Tütün Dumanı
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EAA	Eksrensik Alerjik Alveolitis
ECRHS	Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırması
ELF	Epitelial Lining Fluid
EPA	Çevre Koruma Ajansı
FEV1:	1. Saniyedeki zorlu Vital Kapasite
FSH	Folekül Stimülan Hormon
GSH:	Glutasyon
GPx:	Glutasyon Peroksidaz
GRx	Glutasyon Redüktaz
GSSG	Okside Glutasyon
GST:	Glutasyon S Transferaz
HKP	Hastane Kökenli Pnömoni
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HO <sup>•</sup> :	Hidroksil
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen Peroksit
HOCl	Hipoklorik Asit
HP	Hipersensitif Pnömoni
IUGG:	İntrauterin Gelişme Geriliği
Ig:	İmmünoglobulin
kg:	Kilogram
KOS	Kapiller Kan Oksijen Satürasyonu
KOAH	Kronik Obsrüktif Akciğer Hastalığı
L <sup>•</sup>	Lipit Radiklali

LA	Laktik Asit
LH	Lüteinizan Hormon
LO <sup>·</sup>	Alkoksil Radikali
LOO <sup>·</sup>	Lipit Peroksit Radikali
LOOH	Lipit Hidroperoksit
lt	Litre
m <sup>2</sup>	Metre kare
MDA	Malondialdehid
mM/mmol	Milli mol
MÖ	Milattan önce
MPO	Miyeloperoksidaz
NAC	N-asetil sistein
ng	Nanogram
NO	Nitrik Oksit
NO <sub>2</sub>	Nitrik dioksit
O <sub>2</sub>	Oksijen
O <sub>2</sub> <sup>·</sup>	Süperoksit Radikali
O <sub>3</sub>	Ozon
OH	Hidroksil
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PAİ	Pnömoni Ağırlık İndeksi
PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
RCO	Reaktif Karbonil Bileşikleri
RCOO	Organik Peroksitler
RNA	Ribonükleik Asit
RS <sup>·</sup>	Tiyil Radikalleri
RSV	Respiratuvar Sinsitral Virüs
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SS	Standart Sapma
TAS	Toplam Antioksidan Statü
TOS	Total Oksidan Statü
TKP	Toplum Kökenli Pnömoni
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
YAD	Yan Akım Dumanı
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

## ÖZET

Sigara dumanında bulunan zararlı radikaller oksidan-antioksidan dengeneyi bozarak hücre ve dokularda oksidatif hasarı artırmakta, hücrenel lipit ve lipoproteinlerde hasara ve fizyolojik işlevlerinde yetersizliğe neden olmaktadır. Sigara dumanındaki serbest oksijen radikalleri ve zararlı kimyasallar (CO vb) hemoglobine bağlanarak oksijen bağlanmasını baskılamakta, oksijen konsantrasyonu ve antioksidan enzimleri etkileyebilmektedir. Küçük çocuklar pasif sigara içimine erginlerden daha duyarlıdır. Ayrıca çocuklarda pasif içiciliğe maruz kalma ile solunum semptomları ortak seyrederek. Vücutta oluşan asit-baz dengesizliklerine klinik yaklaşım özellikle kritik hastalarda önem kazanmıştır. Bu yöntemi kullanma, metabolik asit-baz bozukluklarının kantitatif tanımlanmasını, akciğerler, böbrekler ve karaciğer sirozu gibi metabolik asit-baz bozukluklarını anlamayı kolaylaştırmıştır. Çocuklarda yaygın biçimde bulunan pneumonide antioksidan savunma etkilenebilir, pasif sigara içimi de oksidatif stresi artırabilir. Sigara içimi ve pneumoniye bağlı oksidatif stres ve metabolik asitlerin artması, pulmoner hastalıkların etyopatogenezinde önemli rol oynayabilir. Pasif sigara içimine maruz kalan çocuklarda kapiller kan oksijen saturasyonunu (KOS) etkilenebilir; oksidatif stres (TOS: total oksidan statü ve OSI: oksidatif stres indeksi) artabilir, toplam antioksidan statü (TAS) zayıflayabilir; daha da önemlisi sigara içimi ve pneumoni, dünyada her yıl 3-4 milyon çocuğun ölmesine neden olabilmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx) gibi endojen antioksidanlar serbest radikallerin oksidatif hasarını azaltabilir. Bu antioksidan enzimlerin aktivitesi ile diğer oksidan, antioksidan değerler pasif sigara içimi ve pneumoniye bağlı olarak oluşan oksidatif stresten olumsuz etkilenebilirler. Araştırma, 0-4 yaşları arasında akut pneumoni teşhisi ile hastaneye yatırılan çocuklardan teşhis amacı ile biyokimyasal analizler için alınan ve atılacak olan kan örnekleri ve kontrolleri üzerinde yürütülecektir. Tüm örneklerden elde edilecek veriler istatistiksel olarak analiz edilecektir. Örnekler dört gruba ayrılacaktır. Birinci grup pasif sigara içimine maruz kalmayan kontroller, ikinci grup pasif sigara içimine maruz kalmayan ancak pneumonili olanlar, üçüncü grup pasif sigara içimine maruz kalan ancak pneumoni olmayanlar, dördüncü grup ise hem pasif sigaraya maruz kalan hem de pneumoni olanlar çocuklardan alınan örneklerden oluşacaktır. Çalışma, pasif sigara içimine maruz kalan pneumonili çocuklarda TAS, TOS, OSI, KOS, laktik asit (LA) değerleri ile SOD, GPx, GRx ve miyeloperoksidaz (MPO) aktiviteleri araştırılacaktır.

Çalışmanın sonuçlarına göre pasif sigara içimi ile sigara içimi ve pnömoni bulunan çocuklarda oksidatif stresin arttığı, total antioksidan statü değerlerinin azaldığı, sadece sigaraya maruz kalmanın da oksidatif stresi arttırdığı gözlemlenmektedir. Sigaraya maruziyet ve pneumoninin MPO aktivitesini yükselttiği, kapiller kan oksijen saturasyon değerlerinin özellikle pnömonili çocuklarda kontrol grubuna göre oldukça azaldığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelime:** Oksidatif stres, antioksidan enzim, oksijen, pasif sigara içiciliği, pneumoni.

## ABSTRACT

Cigarette smoking contains harmful free radicals. These radicals may damage balance of oxidants/antioxidants and these processes cause oxidative damages on lipoproteins in cells and tissues. Oxidative damages may cause destruction of cellular membranes and insufficiency in physiological functions of the all cells. And also, reactive oxygen species in cigarette smoking (CO eg) bound hemoglobin in erythrocytes, reduce binding of oxygen to hemoglobin and may effect the oxygen concentration and antioxidant enzymes. These radicals may play an important role in ethiopathogenesis of the diseases in cardiopulmonary system. Infants are more sensitive to passive smoking than adults. In addition, exposure to passive smoking is associated with respiratory symptoms in children. Clinical approach to acid-base disturbances in environment of the body has been increasingly applied to clinical practice, especially in the critical patients and this approach facilitates a quantitative description of metabolic acid-base disorders. Using this methodology, some clinical conditions such as renal failure, postcardiopulmonary arrest, and hepatic cirrhosis have already been detailed. It may be affected the antioxidant defence in pneumoniae commanly in children, and also increase oxidative stress in children with pneumonia exposed to passive smoking. And thus, increasing oxidative stress and metabolic acids bound passive smoking and pneumoniae in children may play an important role in ethiopathogenesis of pulmoner diseases. Capillary blood oxygen saturation may be affected, antioxidant defense system may decrease and oxidative stress may increase in children exposed to passive smoking. Moreover, cigarette smoking and pneumoniae may be caused the death of three and four millions children in every year. Endogen antioxidants such as suoeroxid dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GRx) may reduce the oxidative damage of free radicals. The activity of these enzymes and oxidan-antioxidan status may affect by oxidative stres produced in active-passive smoking and pneumonia. The investigation was carried out in blood samples taken from children with 0-4 ages. The blood samples were divided four groups and the results will be analysed by statistical software. The first group was not exposed to passive smoking as control; the second group was not exposed to passive smoking, but with pneumonia, and the third group was exposed to passive smoking, but not pneumonia, the fourth group was exposed to passive smoking and with pneumonia. Therefore, this study was designed to investigate the pulsation rate, TAS, TOS, KOS, OSI, LA values and SOD, GPx, GRx and MPO activities in children with pneumonia exposed to passive smoking.

According to the results of the study, smoking and passive smoking with increased oxidative stress in children with pneumonia decreased total antioxidant status values, only the exposure to smoking increases oxidative stress is observed. Pneumoninin exposure to smoke and raised the activity of MPO, capillary blood oxygen saturation values than the control group, especially in children with pneumonia were much reduced.

**Keywords:** Oxidative stress, antioxidant enzymes, oxygen, passive smoking, pneumonia.

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm Yüksek Lisans eğitimi süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım başta danışmanım Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK'a ve Doç. Dr. Mustafa ZERİN'e,

Tez çalışmalarındaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya AD. çalışanlarına ve Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a,

Çalışma kanlarının toplanması aşamasında desteklerini esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği tüm çalışanlarına,

Tezimde yardımlarını esirgemeyen fedakâr değerli arkadaşım Hemşire Zeynep AĞLAMİŞ'a

Eğitim hayatı boyunca beni yalnız bırakmayan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve varlıkları ile bana daima güç veren sevgili annem, babam ve sevgili kardeşlerime destek ve sabırları için

...içtenlikle TEŞEKKÜRLERİMİ sunarım.

Nilgün OKŞAK

## 1. GİRİŞ

Sigara dumanında bulunan zararlı bileşikler, hücrelipit ve lipoproteinler ile antioksidan enzim aktivitelerini etkileyerek oksidan/antioksidan dengeneyi bozar ve oksidatif strese neden olabilir. Hücre ve dokularda oksidatif hasara yol açabilir (1-4), solunum-dolaşım sistemi hastalıklarının etyopatogenezinde önemli rol oynayabilir (5-11). Solunum yolu enfeksiyonları, pek çok ülkede çocuklarda önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi bir sağlık sorunudur. En önemli solunum yolu enfeksiyonlarından biri olan pnemuni ise pek çok ülkede en önemli ölüm nedenleri arasındadır (11–14). Vücutta oluşan asit-baz ve enzimatik dengesizliklere klinik olarak doğru yaklaşım özellikle kritik hastalarda önem kazanmış; akciğerler, böbrekler ve karaciğer hasarına bağlı asit-baz dengesizliklerini anlamayı ve tedavisini kolaylaştırmıştır (15). Öte yandan kan gazları ve asit baz değerlerinin tüm yaş gruplarındaki hastalarda doğru bir biçimde ölçülmesi yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelerin en önemli temelini oluşturmaktadır (16).

Sigara dumanı serbest radikallerin oluşumunu tetiklediği gibi, bir nefeslik sigara dumanının gaz fazı  $10^{14}$ , katran fazı ise  $10^{15}$  serbest radikal içermektedir (17). Oluşan serbest radikaller ( $ROO\cdot$ ,  $RO\cdot$ ,  $\cdot OH$  ve  $O_2^-$ )’de zararlı bir reaksiyon zinciri başlatabilmekte, hücreler ve dokularda oksidatif hasarı artırmaktadır (4, 17–20). Sigara içiminin zamana bağlı olarak akciğer fonksiyonlarını bozduğu (5–11, 19, 20) profilaktik amaçlı eksojen antioksidanlar ile sigaranın olumsuz etkilerinin azaltılabildiği bildirilmektedir (21–26).

Pasif sigara içimine maruz kalmak özellikle çocuklarda antioksidan sistemi olumsuz etkileyebilir (19), oksidatif stresi artırabilir, antioksidan savunmayı zayıflatabilir (1–3). Ayrıca kapiller kan oksijen saturasyonu ile hipoksi durumları ve egzersiz düzeyi arasında önemli ilişkiler belirlendiği (27, 28), oksidatif sistem ile miyeloperoksidaz (MPO) arasında da ilişkiler bulunduğu kaydedilmiştir (29). En önemli antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve

glutasyon redüktaz (GRx), serbest radikallerin oksidatif hasarını azaltabilir, ancak bunların aktivite düzeyleri oksidatif stresten olumsuz etkilenebilir (1–3, 8). Çocuklarda yaygın biçimde bulunan pnömonide antioksidan savunmanın etkilenebileceği, pasif sigara içiminin oksidatif stresi artırarak özellikle çocuklarda pnömoniyi daha da kötüleştirebileceği düşünülmektedir. Sigara içimi ve pneumoniye bağlı oksidatif stres faktörleri ve metabolik asitlerin artması, başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok pulmoner hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayabilir (5–11). Sigara içimi, dünyada her yıl milyonlarca çocuğun ölümüne neden olabilen önemli solunum yolu enfeksiyonlarından biri olan pneumoniye hazırlayıcı bir faktör olabilir (11–14). Bu nedenle, 0–4 yaşları arasındaki çocuklarda pneumoni ve pasif sigara içimi ile total oksidan (TOS), antioksidan statü (TAS) değerleri, oksidatif stres indeksi (OSI), kapiller kan oksijen saturasyonu (KOS), kan laktik asit (LA) düzeyleri, nabız sayıları, endojen antioksidan enzimler SOD, GPx, GRx ve MPO aktiviteleri arasındaki ilişkiler araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sigara Kullanımının Tarihçesi

Tütün üretimi ve kullanımı ile ilgili ilk bilgiler MÖ. 6000 yılları ve Amerika kıtası ile ilgilidir. Bu yıllarında Amerika kıtasında tütün tarımı yapıldığı ve bu tarihten 4500 yıl sonra Mayaların tütün kullandığı tarih kitaplarında yer almaktadır (30). Avrupalılar tütünü, 1492 yılında Küba'ya ayak basan Christopher Columbus sayesinde öğrenmişlerdir. Yerliler dini törenlerde ve şölenlerde keyifle içtikleri tütünü Avrupa'dan gelen denizcilere de ikram etmişler ve Tobacos olarak tanıtmışlardır (31). Tütün yapraklarının çiğnenmesi, tozunun yaralara sürülmesi, lavman olarak kullanılması o dönemdeki başlıca tütün kullanım şekilleridir. Amerika kıtasında ticari amaçla ilk tütün yetiştirilmesi 1612'de Virginia'da gerçekleştirilmiş ve 1619'da 9 tonluk ilk tütün ihracatı Londra'ya yapılmıştır. 1881'de ABD'de ilk sigara üretim makinesi kullanılmıştır (30, 32). İngiltere'de 1901 yılında Imperial Tobacco ve British American Tobacco şirketleri kurulmuştur. Sigara endüstrisinin dev firması R.J. Reynold ilk ürünü olan Camel'i 1913 yılında piyasaya sürmüştür (31).

Fransız bir diplomat olan Jean Nicot, Avrupa'da tütün içmeyi popüler hale getirdiği için 19. yüzyıl bilim adamları, tütünde bulunan kimyasal maddeye "nicotin" adını vermişlerdir (33). 16. yüzyıl sonlarında İngiltere'de puro olarak kullanılmıştır. 16. yüzyılda Avrupa'da tütünün her tür hastalığa iyi geldiğine inanılıyordu. 1700'lü yıllarda Rusya'da çok yoğun kullanılmaya başlanmıştır (31).

Çin ve Hindistan 1530–1600 yılları arasında Japon ve Filipinliler'den tütün kullanımını öğrenilmiş; 1981'de yayınlanan raporda pasif içiciliğin zararlarına dikkat çekilmiştir. Afrika kıtasının tütünle tanışması ise 1560 yıllarında İspanyol ve Portekiz gemileri aracılığıyla olmuştur (30, 32).



Avustralya 1788 yılında tütün yüklü ilk geminin gelmesi ile bu ürünü tanımıştır. Bu kıta Victoria bölgesinde 1987’de ilk kez sigara ile savaş için tütün vergisi çıkaran yer olmuştur (30).

Avrupa Bölgesi’nde sigara karşıtı harekette, İngiltere’de 1761’de John Hill’in nasal kanserin sigara ilişkili çalışması ve Almanya’da Sammuell Thomas’ın dudak kanseri ve pipo içimi arasındaki ilişkiyi bildirmesi önemlidir. En önemli çalışma Doll ve Hill’in İngiliz Hekimler Çalışmasıdır (30, 34). Amerika kıtasında sigaraya karşı yaptırım ve bilimsel bilgi tarihinde, 1862’de sigaradan ilk verginin alınması ve 1964’de Amerikan Cerrahlar Birliği’nin erkeklerde sigaranın akciğer kanseri yaptığını bildirmesi önem taşır (32). Güney Afrika’da da sigara karşıtı savaş, etkin olarak 1993’te başlamıştır. Bu ülke 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sigara reklamlarının kaldırılmasını, sigara fiyat ve vergilerinin ülkeler arasında dengelenmesini ve az gelişmiş ülkelerin daha az zarar görmesini sağlayan önlemleri getiren Tütün Kontrolü Çerçeve Anlaşması’nın hazırlanmasında önderlik yapmıştır (35).

Osmanlıların tütünle tanışması 1500’lü yıllarda Mısır’da gerçekleşmiştir. On yedinci yüzyılda Venedik, Portekiz ve Cenovalı denizcilerin İstanbul’a gelişi ile tütün kullanımı İstanbul’da yayılmaya başlamış; daha sonraki dönemlerde, Batı Trakya’nın Yenice, İskeçe ve Kavala kentlerinde başlayan tütün tarımı Anadolu’ya da yayılmıştır (31).

## **2.2. Sigara ve Sigara Dumanının İçeriği**

Sigara, tütün olarak bilinen bitkilerin yapraklarından elde edilen ve pek çok insanın keyif verdiğini düşündüğü bir maddedir (36). Sigara dumanı 4 yüzyıldan beri bilinen ve insan davranışlarını etkileyen en yaygın ve en etkili alışkanlıklardan birisidir. Günümüzde sigara kullanımı gelişen dünyamızda hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu nedenle, içinde bulunduğumuz ve gelecekteki insan sağlığı üzerine en büyük tehditlerden birisidir (37).

Sigarada genelde dört bölüm bulunmaktadır. Nadiren filtre bölümü olmayan ürünlerde bulunmaktadır (38).

Bu bölümler şunlardır:

1. Kağıt,
2. Filtre kısımları,
3. Katkılar,
4. Kalıntılar:
  - Pestisid,
  - Fertilizer (gübre),
  - Fumigants (buharla dezenfekte eden ajanlar),
  - Fabrikasyon sırasında işlem ajanları (soslandırma, kokulandırma, sabitleştirici ve koruyucuların eklenmesi).

Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4.000'den fazla madde içerir (39).

**Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler**

Partikül Fazı	Başlıca Etki	Gaz Fazı	Başlıca Etki
<b>Tar (katran)</b>	Mutajenik / karsinojenik	<b>Karbonmonoksit</b>	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
<b>Nikotin</b>	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinejikreseptörler üzerine depresör	<b>Nitrojen Oksitler</b>	İrritan, proinflamatuar, silyotoksik
<b>Aromatik hidrokarbonlar</b>	Mutajenik / karsinojenik	<b>Aldehitler</b>	İrritan, proinflamatuar, silyotoksik
<b>Fenol</b>	İrritan, Mutajenik/ karsinojenik	<b>Hidrosiyanik asit</b>	İrritan, proinflamatuar, silyotoksik
<b>Kresol</b>	İrritan, Mutajenik/ karsinojenik	<b>Akrolein</b>	İrritan, proinflamatuar, silyotoksik
<b>b-Naftilamin</b>	Mutajenik / karsinojenik	<b>Amonyak</b>	İrritan, proinflamatuar, silyotoksik
<b>Benzo(a)piren</b>	Mutajenik / karsinojenik	<b>Nitrosaminler</b>	Mutajenik / karsinojenik
<b>Katekol</b>	Mutajenik / karsinojenik	<b>Hidrazin</b>	Mutajenik / karsinojenik
<b>İndol</b>	Tümör hızlanması	<b>Vinil klorid</b>	Mutajenik / karsinojenik
<b>Karbazol</b>	Tümör hızlanması		

Sigara dumanında gaz ve partikül olmak üzere iki faz bulunmaktadır (39). Aktif sigara içen kişinin ağzından çıktığı dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir (40). Sigara ana akım dumanının % 92-95'inin gaz fazında olduğu ve 1 ml'sinde 0,3–3,3 milyar partikül bulunduğu saptanmıştır (41). Ortalama partikül çapı 0,2–0,5mm. yani solunabilir düzeydedir (42). Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında çok yüksek seviyede toksik gaz komponenti içermektedir. Partikül fazının her gramında 1017'den, gaz fazında ise 1015'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır (40). Sigara dumanının tar (katran), fenol, kresol, b-Naftilamin, benzo(a)piren, katekol gibi partikül içeriği; nitrosaminler, hidrazin, vinil klorid gibi gaz fazı; mutajenik/karsinojenik etki yapmaktadır. İndol, karbazol tümör hızlanmasını yapan diğer partikül fazındaki maddelerdir. Nitrojen oksitler, aldehydler, hidrocyanik asid, akrolein, amonyak, gaz fazında irritan, proinflamatuvar, siliotoksik etkilidir. Gaz fazındaki diğer bir madde olan karbon monoksit oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar (42). Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılmaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan ve inhibisyona neden olan sigara bileşenleri; akrolein, asetaldehyd, formaldehyd, hidrojen siyanid ve fenoldür (43).

Nikotin partikül fazında olup doza bağlı uyarıcı ya da parasempatik N-kolinergik reseptörler üzerine depresör etkisi vardır (43). Nikotin, tütün bitkisinin yapraklarında bulunan renksiz, uçucu, suda çözünebilen, kuvvetli alkali (pKa=11) özelliği olan bir alkaloiddir (44). Tütün yaprağındaki alkaloidlerin %95'ini oluşturur. Zaman içinde havanın etkisi ile kahverengi renk alır ve tütüne özgü koku kazanır. Oldukça lipofilik özellikte olduğundan sigara dumanının kullanıcı tarafından solunulmasından (inhalasyon) 8 saniye sonra santral sinir sistemine ulaşır (44). Kurutulmuş tütün yaprağında %0,5–0,8 oranında, bir sigarada ise 1–3 mg miktarında bulunur (45). Akciğer veya ağız yoluyla vücuda giren nikotinin %5-10'u değişmeden idrarla atılırken %85-90'ı karaciğerde nikotinoksid ve kotinin olarak bilinen iki ana metabolite dönüşür. Nikotinin yarılanma ömrü 30–60 dakikadır (44). Nikotin metaboliti olan kotininin

yarılanma ömrü ise 15–20 saat olup gün içerisindeki kan kotinin düzeyleri farklılık göstermez (44, 46).

Sigaranın kimyasal içeriğinde, çoğu katkı maddesi olan nemlendirme, yakma, boşluk doldurma gibi fonksiyonları olan çok sayıda madde karşımıza çıkmaktadır. Sigaranın içeriğinde yer alan kimyasal maddeler esans olarak, asetanizol, asetik asit, aseton, asetofen, balzam, benzaldehid, koruyucu olarak benzofen, benzoik asit, doldurucu olarak kalsiyum karbonat ve yakıcı madde olarak da karboksimetil selüloz ve selülozdur (47).

### **2.3. Sigara İçiciliğinin Epidemiyolojisi**

#### **2.3.1. Dünyada ve Türkiye’de Sigara İçiciliğinin Sıklığı**

Tüm dünyada 1 milyar erkek ve 250 milyon kadın içici olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde içicilik, gelişmiş ülkelerde %35, gelişmekte olan ülkelerde % 50 dolayındadır. Çin, Beyaz Rusya ve Türkiye gibi ülkelerde erkeklerde içicilik sıklığı %60’ın üzerindedir.

İçicilik kadınlarda gelişmiş ülkelerde %22, gelişmekte olan ülkelerde %9 dolayındadır. Sigara içiciliği Avustralya, Kanada, İngiltere, ABD gibi gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda azalma göstermektedir. Ancak, Güney, merkez ve Doğu Avrupa ülkelerinde artış görülmüş ya da azalma hiç sağlanamamıştır. 2025 yılındaki öngörülere göre; gelişmiş ülkelerde kadınlarda içiciliğin %20,0’a düşeceği, gelişmemiş ülkelerde ise %20,0’a yükseleceği tahmin edilmektedir (30).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) erişkinlerin %26,5’i sigara içerken, 2 ay–11 yaş grubu çocukların %43’ünün evinde en az bir sigara içicisinin bulunduğu bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde sigara içimi azalmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (37).

DSÖ tahminlerine göre 2000 yılında ülkemizde 15 yaş ve üstü nüfusta sigara içicilik oranı % 44,0 düzeyindedir (erkeklerde %60,0–65,0; kadınlarda %20,0–24,0) (30). Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda da bu sayıya yakın prevalanslar saptanmıştır (48, 49).

Türkiye’de 2008 Aralık ayında yapılan Küresel Yetişkin Sigara Araştırmasına göre, 15 yaş ve üstü yetişkinlerin %31’i (%48 erkek, %15’i kadın) sigara içmektedir. Sigara kullanımı 25–44 yaş arası insanlar arasında daha yaygındır; bu yaş grubunun %40’ı sigara içtiklerini söylemişlerdir (50). Sağlık Bakanlığı Madde Bağımlılığı Şube Müdürlüğü tarafından yapılan "Türkiye Küresel Gençlik Tütün Araştırması–2003" çalışmasına göre, pasif içicilik yönünden çarpıcı sonuçlarla karşılaşmıştır. Buna göre öğrencilerin % 91,1’i halka açık yerlerde sigara dumanına maruz kalmıştır, %68,8’i babasının, % 39,7’si ise annesinin evde sigara içtiğini ifade etmiştir (51). Avrupa Tütün Kontrolü Raporu 2007’ye göre ise Türkiye’deki 13–15 yaş grubunun sigara dumanından pasif etkilenim prevalansı evde %81,6 ev dışında ise %85,9’dur (52).

#### **2.4. Sigara İçiciliğinin Sağlık Üzerine Etkisi**

Sigara otuza yakın hastalık için ciddi bir risk faktörüdür. Sigara dumanından alınan CO (karbon monoksit) hücrelerin oksijeni kullanmasını engelleyerek, organların çalışmasına zarar verir (53); ölümcül ya da tüm yaşam boyu süren ve engelliliğe neden olabilen pek çok sağlık sorunu oluşturur (54). ABD Toplum Sağlığı Dairesi (U.S. Surgeon General's Office) sigarayla ilişkili sağlık sorunları konulu ilk bildirisini 1964’te yayımlamıştı (55). Sigara dumanının meydana getirdiği sağlık risklerinin en başında akciğer kanseri olmak üzere dil, larinx, özafagus, mesane, renal pelvis, pankreas, kemik ve serviks kanserleri gibi çeşitli kanserler ile ateroskleroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olarak bilinen solunum yoluyla ilgili hastalıklar sayılabilir (56, 57, 58).

Sigara dumanı ekstrapulmoner (akciğerlerden kaynaklanmayan) bir toksiditeye sahip olduğundan dolayı, dumanının akciğer sağlığı üzerine negatif bir etkisi vardır. Akciğerlerde görülen yaralanma öncelikli olarak solunumla alınan sigara dumanından meydana geldiği düşünülür ve bu durum sigara dumanına direkt olarak kimyasal maruziyetiyle açıklanabilir. Fakat diğer organ sistemlerinde görülen kronik hastalıklara neden olan etkiler, sigara dumanına maruz kalmanın indirekt bir sonucu olması muhtemeldir. Bununla birlikte, ateroskleroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi pek çok yaygın hastalıklar ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda kuvvetli araştırmalara rağmen, sigarayla meydana gelen sistemik etkilerin açıklanmasına hala ihtiyaç vardır (56, 59). Bununla birlikte, Van der Vaart ve ark. (58),

akut sigara dumanı maruziyetinde, inflamator mediatörü ve oksidatif stres üzerine lokal ve sistemik etkilere neden olduğunu bildirmektedirler.

Sigara içen kişilerin beklenen yaşam süreleri içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20 ile 25 yıl daha kısadır (60). 1990 yılında tüm dünyada hastalıklara bağlı ölüm oranı %2,6 iken, 2020 yılında sadece tütüne bağlı hastalıklardan oluşacak ölüm yükü %9 olarak tahmin edilmektedir (61).Yakın zamanlarda elde edilen kanıtlar kadınların sigaradan daha fazla zarar görme olasılıkları olduğunu göstermektedir (62). Sigara içimi tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kalp hastalığı ve kansere bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumlu bulunmuştur (63).

Nikotin, adrenal beze etki ederek katekolaminlerin açığa çıkmasına sebep olur. Katekolaminler, kan basıncını artırır, kalbin daha fazla çalışmasına sebep olur. Kalp bu nedenle daha fazla oksijene ihtiyaç duyar hale gelir (64). Bu durumda sigara içen normal bireylerde sistolik ve diyastolik kan basıncında artış, kalp hızında artış, kalp kası kontraksiyonu gücünde artış, kalp kası oksijen tüketiminde artış, koroner kan akımında artış ve periferik vazokonstrüksiyon akut kardiyovaskuler cevaplar oluşur (65).

Sigaranın hematolojik sisteme etkileri akut ve kroniktir. Nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen akut sigara içimi periferik kanda lökosit, eozinofil ve trombosit sayısında artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada (66), sigaranın bırakılmasından ancak 5 yıl sonra kan değerlerinin normal düzeylere döndüğü görülmüştür.

Gebelik, doğurgan çağıdaki her kadının yaşayabileceği fizyolojik bir olaydır. Sigara kullanmak sadece annenin sağlığına zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda gebelik ile ilgili komplikasyonların ortaya çıkmasına ve yenidoğanda ciddi sağlık problemlerine de yol açar. Sigaranın gebelik dönemindeki olumsuz etkileri gebenin içtiği sigaradan kaynaklandığı gibi, aynı ortamı paylaşırken yanındaki kişilerin sigara dumanına maruziyeti sonucu da (pasif içicilik) kaynaklanabilmektedir (67). Sigara içen gebelerde, bebeğe yeterli miktarda oksijen taşınmadığından bebekler yeterince beslenememekte ve gelişmemektedir. Sigarada bulunan kimyasal maddeler anne sütü ile bebeğe geçmeye devam eder. Böylece sigara, anne sütünde bulunan vitamin C miktarını azaltmakta, süt üretimini azaltarak bebeğin yeterli miktarda beslenmesini

engellemekte, sigaraya bağlı annelerde iştahsızlık olduğu için annenin yeterince beslenememesinden dolayı bebeğin de yeterince beslenememesine neden olmakta, annelerin sütünün besleyici özelliği azaltmaktadır. Sigara kullanan annelerin bebekleri 200–250 gram daha düşük ağırlıkta ve 1 cm daha kısa doğmaktadır (68).

Sigarada bulunan nikotinin idrarda atılan metaboliti kotinindir. İdrar kotinin düzeyi ile bebeğin doğum ağırlığı arasındaki ilişki incelendiğinde sigara içen gebelerde günlük içilen sigara sayısına paralel olarak idrar kotinin düzeyi arttıkça, bebeğin doğum ağırlığı azalmaktadır. Anne karnında sigaraya maruz kalan bebeklerde 5. dakika Apgar skorlarının, içmeyen annelerin bebeklerinden daha düşük olduğu görülmüştür (69). Bu bebeklerde, fetüsün kalp debisini kontrol edebilmesi için çok önemli olan kalp hızını değiştirme yeteneğinin azalmış olduğu belirlenmiştir (69).

Sigara içiminin seks hormonlarının üzerindeki etkileri, yapılan bazı çalışmalara göre; LH, FSH ve prolaktin seviyelerinde azalma, estrodiolde artma şeklinde bulunmuştur. Prolaktin seviyesinin düşmesi ile sperm hareketliliği azaldığından fertilitate olumsuz etkilenebilmektedir (70).

Sigara içimi yüzde erken yaşta kırışıklıklar oluşması, Graves Hastalığı, katarakt, maküler dejenerasyon, dejeneratif disk hastalığı, uyku bozuklukları ve depresyonla ilişkili olabilir. Tütün dumanı içerikleri propranolol, propoksifen ve teofilin gibi ilaçlarla etkileşebilir (71).

Sigara, yol açtığı hastalıkların tedavisi amacıyla uygulanan ilaçların etki gücünü de azaltmaktadır (72).

Sigaranın sistemlere olan etkileri şöyledir:

### **Kardiyovasküler Sisteme Etkisi**

Sigara, önemli ancak modifiye edilebilir bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Günde 20 adet ve daha fazla sigara içenlerde kardiyovasküler riskin 2–3 kat arttığı gösterilmiştir. Daha az sayıda sigara içimi ile de risk artışı söz konusudur. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri uzun yıllardır araştırılan ve popülaritesini kaybetmemiş konulardandır. Sigara hemodinamik ve biyokimyasal olarak

birçok olumsuz etki aracılığı ile ateroskleroza yol açmakta veya hastalığı hızlandırmaktadır (73). Sigara dumanı vasküler duvarda oksidatif stres üretimine ve okside olmuş lipidlerin oluşumuyla ateroskleroza neden olmaktadır (74); hipertansiyon, inme, periferik arter hastalığı ve miyokard enfarktüs için ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (73). Yapılmış epidemiyolojik araştırmalara göre, aktif ve pasif sigara içicilerinde artan bir koroner kalp hastalığı riski bulunmaktadır. Bu risk pasif sigara içicilerinde aktif sigara içicileri kadar yüksek bulunmuştur (75).

### **Solunum Sistemine Etkisi**

Sigara alt solunum yollarının hemen her yerinde patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis, epitel yapı ve fonksiyonunda değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma ve alveoler harabiyettir. Fonksiyonel bozukluklar inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojen adherensinde artış, anormal vasküler ve epitelial permeabilite artışıdır (76, 77). Sigara içenlerde birçok solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Genel olarak sigara içenlerin FEV1 (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm) değerleri daha düşük, FEV1 azalma hızı daha fazladır. Bu her iki etki de doz yanıt ilişkisi gösterir ve kadında erkeğe göre daha dramatiktir (78). Aktif sigara kullanıcılar ile sigara dumanına maruz kalan pasif kullanıcıların solunum semptomlarıyla ilişki kurulduğunda, aktif ve pasif sigara kullananlarda akciğer hastalığında artış olduğu ve akciğer kanserlerinden ölümlerin arttığı bildirilmektedir (79).

Sigara dumanında hava pasajlarını ve akciğerleri rahatsız eden pek çok kimyasallar vardır. Bunlar, solunum yoluyla içe akciğerlere çekildiğinde vücut öksürerek kendini korumaya çalışır. Normalde hava geçişlerinde siller bulunmaktadır. Bu siller, yabancı maddelerin akciğerlere girmesini engellemek için dışarı doğru hareket ederler. Duman, bu faaliyetini yavaşlatmakta, bu sebeple de dumandaki bazı zehirli maddeler akciğerde kalmaya devam etmektedir. Sürekli sigara içilmesi sillerin hareket kabiliyetini öldürdüğünden dolayı havadaki bakteriler ve virüsler çok daha kolayca solunum yoluyla vücuda girebilmektedir (80).

Sigara dumanı hem sıcaklığı nedeniyle solunum yollarını etkiler, hem de içerdiği çeşitli zararlı kimyasal maddelerden dolayı akciğerlerde tedavisi güç rahatsızlıklara yol



açar. Sigara dumanının sıcaklığı ve içerdiği kimyasal maddeler hava yolundaki salgı bezlerinin yapısını ve işleyişini bozar. Bu sebeple akciğerlerde çeşitli sağlık sorunlarının ortaya çıkması kolaylaşır. Akciğer kanseri, kronik bronşit ve astım gibi kronik hastalıklar sigara içenlerde en sık görülen solunum yolu hastalıklarıdır. Bu hastalıklar aynı zamanda sigara içenler arasında en sık görülen ölüm nedenleridir. Bunların dışında, sigara içenlerde solunum yollarının direnci azaldığından dolayı bronşit, pnömoni gibi akciğerlerin diğer iltihaplı hastalıkları da oldukça sık görülür (81).

Sigarayı kullanan kişiler haricinde, çevrede sigara dumanını soluyan kişilerin de sigaranın zararlarından etkilendiği bilinmektedir. Pasif içicilik olarak bilinen bu durum, akciğer kanseri dahil birçok solunum hastalığında rol oynamaktadır. Avrupa Solunum Birliği'nin astım üzerine yaptığı uluslar arası araştırmada (ECRHS), 20–44 yaş arası 18.922 katılımcının “çocuklukta anne/ babanın sigara içimi” sorusuna verdiği yanıtla tanımlanan pasif içicilik, erişkin dönemde gelişen kronik bronşit ve solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (82). Bu karşılaştırmadan da görüldüğü gibi, direkt sigara kullananlar ile ve pasif kullanıcılar tütünün tüm zararlı etkilerine aynı şekilde maruz kaldığı anlaşılmaktadır. Sigara içenlerin %10-15'inde klinik olarak belirgin hava akım kısıtlanması ortaya çıkar. Sonuç olarak sigara içenlerde içmeyenlere göre KOAH, pnömoni ve gripten ölümler belirgin şekilde fazladır (83).

### **Gastrointestinal Sisteme Etkisi**

Kadmiyum elementi karaciğer için zararlı bir kimyasaldır. Sigaranın içinde oldukça toksin olan bu kimyasal bulunmaktadır. Kadmiyum uygulaması karaciğerde apoptozisi indüklemektedir. Bu bağlamda sigara dumanının uzun süre inhalasyonu karaciğer dokusunu etkilemektedir. Ratlarda yapılan deneyler sonucunda sigaraya bağlı olarak hepatositlerde lipid tanecikleri, sinüzoitlerde genişleme ve düzensizlik meydana geldiği saptanmıştır. Sigaranın içerisinde bol miktarda bulunan ve kanserojenik etkisi olduğu bilinen kadmiyumun uygulanmasıyla karaciğer hepatositlerinde mitokondriyal yoğunlaşma, şişme ve lizis gözlenmiştir. Granüler endoplazmik retikulumda dilatasyon, fragmentasyon ve vezikülasyon ve sitoplazmada çok sayıda büyük lipid damlacıkları ve bol miktarda glikojene rastlanmıştır (53, 79).

Pankreas kanseri sigara içenlerde içmeyenlere göre 2 kat daha sıktır (84). Mide ya da duodenum ülserleri (85) ya da Crohn Hastalığı (86) gelişme riski sigara içme ile artar. Sigara içmeyi bırakan hastalarda bu hastalıkların prognozu, bırakmayanlarla karşılaştırıldığında düzelmektedir. Buna karşılık ülseratif kolit'te sigara içmenin koruyucu etkisi vardır (87).

### **Üriner Sisteme Etkisi**

Nikotin böbrekler için zararlı maddelerden birisidir. Nikotine maruz kalmak ile nefrotoksidite ve nefropati arasında bir ilişki kurulmuştur. Renal fonksiyon üzerine kontaminant etkisi araştırılmaktadır (88, 89, 90). Nefropatiler nikotinle hızlanmaktadır. Bu etki, artmış mikroalbuminürinin proteinüriye doğru ilerlemesiyle olmaktadır (79). Nikotin ile indüklenmiş sempatik sinir aktivitesindeki artışlarla ilişki kurulduğunda; sigara, normal sempatik sinir aktivitesinin değişmesine sebep olur. Bu değişimler ise azaltılmış natriürezis ve diürezise neden olan nefronda hacim genişlemesine katkı sağlayabilir (89). Mesane kanseri riski sigaranın bırakılmasından sonra birkaç yıl içinde yarı yarıya azalmakta, ancak yıllar boyunca yüksek kalmaktadır (91).

### **Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkisi**

Sigara içenlerde gelişen osteoporozun mekanizmasını açıklamak için ileri sürülen iki varsayım vardır. Bunlardan birisi, nikotinin östrojenin doğrudan antagonisti olan serbest oksijen radikallerini artırarak etkin olduğudur. Sigara içen ve oral ya da paranteral hormon tedavisi alan postmenapozal kadınlarda tedavinin etkinliğinin içmeyenlere göre daha düşük olması bu varsayımı destekleyen bir bulgudur. Diğer varsayım ise, nikotinin osteoblast fonksiyonlarını olumsuz etkilediğidir. Tavuk embriyolarında yapılan çalışmalarda nikotinin kollajen sentezini %88 oranında azalttığı gösterilmesi de bu varsayımı desteklemektedir (92).

### **Ağız Sağlığı Üzerine Etkisi**

Ağız boşluğundaki yumuşak dokular üzerine sigara kullanımının etkisinin olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Geçen 20 yıldan bu zamana kadar, periodontal hastalıklarının çeşitliliği ve yaygınlığı üzerine sigara kullanımının rolü olduğu ileri sürülmektedir (93). Mızrak ve Kaya (94)'nın yayınlanmış bir makalesinde, nikotinin

hiposalivasyona sebep olduğunu ileri sürülmektedir. Hiposalivasyonun neden olduğu ağız kuruluğu diş ve gingival bakteri plaklarının teşekkülünü kolaylaştırır.

Periodontal hastalıkların nekrotize formu ile sigara içimi arasındaki bir ilişki ilk kez 1947 yılının başlarında kurulmuş ve bu durum akut nekrotizan ülseratif gingivite etiyojik bir faktör olduğu düşünülmüştür. Sigara kullanımı, sepsis ve stresle meydana gelen ciddi kan akışının azalması, akut nekrotizan ülseratif gingivitisin başlangıcına neden olan gingival epitelyumun en çok maruz kalan bölgelerinin hayati kaybına neden olabilir. Çalışmalar sigara içenlerde içmeyenlerden daha fazla oral bozulmanın olduğunu göstermektedir. Sigara içenlerde görülen bu oral yıkımın artan düzeyi, azalmış ağız hijyen alışkanlığına, artan plak formasyonuna veya her ikisine geçici olarak katkı sağlar (79).

### **DNA Üzerine Etkisi**

Sigara kullanımı, insanlarda, oksidatif DNA hasarını değiştirebilir. Sigarada inflamasyonu arttırarak direkt veya endirekt yolla DNA hasarına sebep olabilen reaktif oksijen türlerini üreten çeşitli kimyasal bileşikler bulunmaktadır (79). DNA’da tanımlanmış pek çok oksidasyon ürünleri arasında, 8-oxo-7,8-dihydro-2’-deoxyguanosin oksidasyon hasarının bir markeri olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Çünkü 8-oxo-7,8-dihydro-2’-deoxyguanosin tümörle ilgili genlerin dahil olduğu çeşitli genlerin mutasyonuna sebep olmaktadır (79, 95).

## **2.5. Pasif Sigara İçiciliği**

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

“Pasif içicilik”; kendisi sigara içmediği halde işyeri, ev gibi kapalı ya da açık alanlarda sigara içen kişilerin dumanına maruz kalarak bu dumanda bulunan tüm zararlı maddelerin solunması anlamına gelmektedir (96); “Sigara dumanından pasif etkilenim” (SDPE) ya da “çevresel sigara dumanı maruziyeti” olarak da adlandırılır (97). Bazı kaynaklarda da yan akım dumanı (sidestream smoke), ikinci el içicilik (second-hand smoke) ve gönüllü olmayan içicilik (involuntary smoking) gibi tanımlamalar da kullanılmaktadır (98). Sigara içimi yalnız içene değil, aynı ortamda bulunanlara da zarar vermesi ve bu durumdan en çok çocukların etkilenmesi bakımından önemli bir halk sağlığı sorunudur (99).

### **Çevresel Tütün Dumanı Nedir?**

Çevresel tütün dumanı, sigara içen kişi tarafından ortama verilen (ana akım dumanı) ve sigaranın yanmakta olan ucundan çıkan dumandan (yan akım dumanı) oluşur. ÇTD binlerce kimyasal içerir, bunların en az 250'sinin karsinojenik veya bir başka şekilde toksik oldukları bilinmektedir (100). Toksik bir hava kirletici olan ÇTD çok düşük düzeylerde bile tehlikelidir (101). Yan duman, ana dumandan kimyasal olarak farklı yapıdadır ve yan akımın bu farkı eksik yanmadan kaynaklanır (101). Tütün endüstrisi bile yan akım dumanındaki kanserojen maddelerin yoğunluğunun daha fazla olduğunu kabul etmektedir (102).

Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency-EPA) 1992'de ÇSD'yi Grup A kanser yapıcı madde olarak tanımlamıştır. ABD Sağlık Bakanlığı'na bağlı çalışan Ulusal Toksikoloji Programı Kurumu da 2002 yılında yayımlanmış olduğu 10. Ulusal Raporunda "ikinci el dumanın" bile kanserojen olduğunu" bildirmiştir (103). Sekiz saatlik ÇSD ile karşılaşma doğrudan 20 sigara içiminin etkilerine karşılık gelmektedir (104, 105).

Çevresel sigara dumanı (ÇSD) aşağıdaki bileşenlerden oluşur (104, 105):

1. İçici tarafından üflenen (exhaled) duman (secondhand smoke, ikinci-el duman),
2. Sigaranın ucundan yanmakla oluşan duman (sidestream smoke, yan akım dumanı),
3. Yanan bir sigaranın kâğıdı ve filtresinden sızan duman (lateral stream smoke, yanak dumanı).

YAD (yan akım dumanı) oluşurken yanma ısısı daha düşük olduğu için YAD'nda AAD'na göre çok daha fazla kimyasal madde mevcut olduğu tespit edilmiştir. Örneğin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiş olan N-nitrosodimetilamin, yan akım dumanında ana akım dumanına göre 20–100 kat daha fazla bulunmuştur (106).Yapılan çalışmalar, her bir sigara içiminde etkilenilen dumanda, yan akım dumanının ana akım dumanına göre daha tehlikeli olduğunu göstermiştir (107).

Çevresel sigara dumanının akut olarak sağlık üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilere neden olan ürünleri; amonyak, acrolein, karbon monoksit, formaldehit, hidrojen

siyanid, nikotin, nitrojen oksitler, fenol ve sülfür dioksitdir (32). AAD ve ÇSD'nin bileşenleri, fiziksel ortamlarda farklılıklar göstermektedir. Örneğin, AAD'nda nikotin partikül fazındayken, çevresel sigara dumanında gaz fazında bulunmaktadır. Diğer bir önemli fark ise ÇSD'de partiküllerin boyutunun (0.01–1.0 nanom) AAD'na göre daha küçük (0.1–1.0 nanom) olmasıdır (96).

ÇTD'dan kaynaklı nikotin miktarı; duman yoğunluğuna, maruz kalma süresine ve sıklığına bağlıdır. Pek çok çalışmada, ÇTD'na maruz kalmanın; sigara içmeyenlerde sigara içenlere yakın miktarda nikotin birikimine neden olduğunu gösterilmiştir (100). Kalinic ve arkadaşları sigara içenlerle birlikte yaşayan çocukların saçlarındaki nikotin düzeyini içmeyenlerle birlikte yaşayanlara göre daha yüksek bulmuştur (108). Bu çalışmalar aktif sigara içenleri saçlarındaki nikotin düzeyinin yüksek oranda ÇTD maruziyeti olan kişilere göre sadece biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir (109, 110).

Çevresel sigara dumanı sağlığı tehdit edici çok önemli bir faktör olması yanında en iyi bilinen karsinojenik maddedir. Ayrıca pek çok sistemi ilgilendiren önemli hastalıklara yol açabilir (111, 112). ÇTD maruziyetinin sağlık etkileri hakkındaki kanıtlar 50 yıldır bilinmektedir. Dumana maruz kalan yetişkinlerde akut olarak gözlerde ve boğazda irritasyon, baş ağrısı, burun iltihabı ve öksürük görülürken; alerjik kişilerde hırıltılı soluma, hapşırma ve mide bulantısı oluşmaktadır (100). Kronik etkileri ise daha ciddidir. ABD'de ÇTD'nın her yıl 3400 akciğer kanseri ölümüne ve 23 000 ila 70 000 kalp hastalığına neden olduğu tahmin edilmektedir (100). Akciğer kanseri riskinin, yaşam boyunca sigara içen bir eş ile aynı evde yaşayan ve sigara içmeyen kişilerde %20–30 oranında, işyerinde ÇTD'na maruz kalan kişilerde ise %16–19 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (113).

Pasif sigara doğum öncesi ve doğum sonrası yaşamda solunum sistemi üzerinde olumsuz etkide bulunarak solunum yolu hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır (32). Pasif sigara hava yolu mukozasının epitel hücreleri üzerinde bulunan siliyaların hareketlerini bozarak mikroorganizmalara karşı süpürücü etkilerini engeller, diğer taraftan epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak baraj etkisini kırar, mikroorganizmaların ve alerjen etkenlerin solunum sistemine girişini kolaylaştırır (114, 115). Oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları hava yolu yangısına yol açarak ilerde çocuklarda astıma

kadar uzanan birçok allerjik hastalıkların gelişmesine neden olur. Pasif sigara ile doğum öncesi dönemde başlayan ve doğum sonrası dönemde de devam eden karşılaşma, hava yollarında yangısal olayların ve aşırı uyarılmanın süregelenleşmesini sağlar (32, 114, 116).

Pasif sigaranın solunum sistemi hastalıkları üzerindeki etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir (114, 117):

- **Duyusal Uyarım:** Akut göz ve burun irritasyonu, bronkospazm,
- **Mukozal Ödem:** Orta kulak enfeksiyonu,
- **Azalmış Siliyer Klerens:** Orta kulak enfeksiyonu, kronik öksürük, balgam, alt solunum yolu enfeksiyonu,
- **Goblet Hücre Hipertrofisi veya Aşırı Salgılaması:** Kronik öksürük, balgam, burun akıntısı,
- **Solunum Enfeksiyonu Riskinde Artma/Enfeksiyonun Şiddetlenmesi:** Erken bebeklik döneminde başlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, hışıltı bronşiyal aşırı uyarım şeklindedir.

### 2.5.2. Pasif Sigara Dumanının Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi

Dünyanın pek çok ülkesinde ve özellikle çocuklarda pasif sigara içicilik oranının çok büyük boyutlarda olduğu bildirilmektedir (97). Dünyadaki tüm çocukların yaklaşık %40'ına tekabül eden 700 milyon çocuk evde sigara dumanına maruz kalmaktadır (118). Global Gençlik Sigara Taramasına (GGST) göre en azından ebeveynlerinden birisinin sigara içtiği çocukların dünya çapında oranının %43 olduğu tahmin edilmektedir (119).

Pasif sigara dumanı çocuk sağlığını tehdit eden en yaygın önlenebilir tehlikelerdendir. Çocuklar açısından yetişkinlere göre daha ciddi bir tehlike kaynağıdır, çünkü çocuklar daha hızlı nefes alırlar ve akciğerleri daha az gelişmiştir (120, 121). Ayrıca bebekler gelişim fizyolojisinin dinamiği nedeniyle daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar, daha fazla su içer ve yer. Böylece hava kirliliğinden en çok etkilenen grubu oluştururlar, zira alveollerin %80'i doğumdan sonra oluşur, akciğer gelişimi ergenlikte de sürer. Yenidoğan döneminde gelişen akciğer, kirleticilere karşı çok hassastır.

Solunum sayısı ve aktivite derecesi yüksek olan bebeğin akciğerine daha fazla miktarda kirletici ulaşır. Topluma açık kapalı alanlarda sigara içilmesini yasaklayan kanunla pasif içicilerin riski biraz olsun azalmış olsa da, evde sigara içenler çocukları için hala birer sağlık tehdidir (122).

ABD’de tütün dumanının 430 ani bebek ölümünden, 24,500 düşük doğum ağırlığından ve 71,900 erken doğumdan sorumlu olduğu tahmin dilmektedir (100). Çocukların ÇTD’na maruz kalmalarının sonuçları arasında azalan akciğer fonksiyonları, bronşit, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları, uzamış öksürük, balgam, wheezing gibi semptomlar, orta kulak ve sinüs hastalıkları, allerjik bozukluklar, erken dönemde astım gelişimi, astım olgularında epizod sayısının ve şiddetinin artması (123, 124), fiziksel gelişme geriliği ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkan kanserler yer almaktadır (125). Bunlara ek olarak, uzun süreyle maruz kalma davranışsal ve bilişsel bozukluklar (124) ve okul performansı ile de ilişkilidir (124, 126).

Gençlerin ve çocukların sigara içen kişiler ile aynı ortamda bulunmaları ve ÇTD’a maruz kalmaları, bir davranış modeli oluşturmasının yanı sıra kimyasal yolla da çocukların ileride sigara bağımlısı olma riskini artırır (127). Çevresel sigara içimine maruz kaldığı için yılda 300.000–1.500.000 civarında çocuğun alt solunum yolları enfeksiyonu geçirdiği ve 200.000–1.000.000 çocukta da astım ataklarının sıklığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (128). Sigara dumanına maruz kalma ve astım, 0–5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri günde en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2,1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiştir; anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde allerjik durum daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (129). Yine ABD’nde yapılan bir çalışmada bebeklerde oluşan pnömoninin %50’sinin nedeninin pasif sigara dumanından etkilenme sonucunda olduğu saptanmıştır (130). Türkiye’ de yapılan bir çalışmada pasif sigara içicisi olan gebe kadınların kendilerinden ve yenidoğan bebeklerinden alınan kord kanında, kotinin düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (96).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda pasif sigara içiciliğın, çocuklarda oksidatif stresi arttırarak DNA’nın hasarlanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Doğum

öncesi sigaraya maruz kalan bebeklerde hiperaktivite, dikkat eksikliği, heceleme, okuma ve matematik problemlerinin öğrenilmesinde zorlukları gibi entelektüel gelişimlerinde yetersizlikler görülür (131, 132).

Pasif sigara dumanının dünyada yılda 600 bin erken ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir; bu rakam her yıl doğum esnasında ölen kadın sayısına yaklaşık olarak yakın bir sayıdır (133). ABD’nde her yıl tüm sigarayla ilgili ölümlerin yaklaşık %11’i olan yaklaşık 50 bin ölüm pasif sigara dumanına atfedilmektedir (134). Avrupa Birliğinde (AB) işyerinde sigara dumanına maruziyetin yılda 7600 ölüme neden olduğu tahmin edilmekte olup evdeki maruziyetin de ilave 72100 ölüme neden olduğu bildirilmektedir (135).

### 2.5.3. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü

Sigara maruziyetinin ölçüm aracı kolay ölçülebilir olmalı ve maruziyetin büyüklüğü, süresi ve sıklığını temsil etmelidir. İyi bir ölçüm aracı kaynağın gücü ile değişebilmeli ve makul bir mal oluşla kolay ve doğru bir şekilde ölçülmelidir. Sigara dumanına özel olmalı ve düşük konsantrasyonlarda bile hava veya biyolojik numunelerde tespit edilebilmelidir (136).

Sigara dumanına maruziyet 3 şekilde ölçülebilir:

1. Kişilerin maruz kaldığı havadaki sigara dumanı bileşenlerinin ölçülmesi,
2. Anket veya görüşmelerde maruz kalmanın kişi tarafından bildirilmesi yoluyla,
3. Maruz kalmış bireylerin vücudunda sigara dumanı bileşenlerinin (biyomarkırlar) konsantrasyon ölçümleri.

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



nedenle geniş çaplı çalışmalar için uygundur. Bunlar birçok sigara çalışmalarında başarılı bir şekilde kullanılmışlardır (137).

## 2.6. Sigara İçimi ile Oksidan ve Antioksidan Durum Arasındaki İlişki

### 2.6.1. Oksidatif Stres

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki mevcut dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen metabolitleri (ROM) ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasına neden olur. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (138).

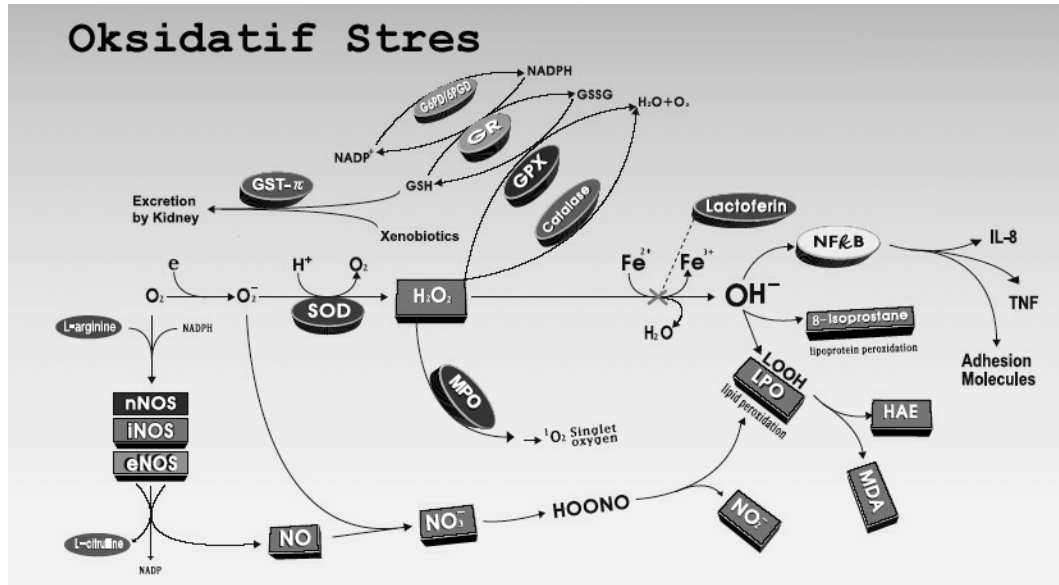
Reaktif oksijen türleri (metabolitleri), metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelmesine sebep olurlar. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (139).

Reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNT) ve sülfür merkezli radikaller oksidan sınıfına girer. Ancak reaktif türleri radikal değildir (tablo2) (140).

**Tablo 2. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri**

<b>Radikal</b>	<b>Non-Radikal</b>
Hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ )	Peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ )
Alkoksil ( $\text{L(R)O}\cdot$ )	Hipoklorit ( $\text{HOCl}$ )
Hidroperoksil ( $\text{HOO}\cdot$ )	Hidroperoksit ( $\text{L(R)OOH}$ )
Peroksil ( $\text{L(R)OO}\cdot$ )	Singlet oksijen ( $\text{O}_2 \uparrow\downarrow$ )
Nitrik oksit ( $\text{NO}\cdot$ )	Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )
Süperoksit ( $\text{O}_2\cdot^-$ )	Ozon ( $\text{O}_3$ )

Aerob organizmalar hayatta kalabilmek için kendilerini oksijen toksisitesinden koruyan antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Bu organizmalar ayrıca oksijeni ( $O_2$ ), enerji üretiminde (aerob hücreler için gerekli olan ATP'nin %80'inin ürettiği mitokondrial elektron transport zincirinde;  $O_2$ , son elektron alıcısıdır) ve metabolik transformasyonlarda (oksidaz, hidroksilaz enzimleri mesela sitokrom p450) kullanma yolları geliştirmiştir. Yani aeroblar, bir yandan kendilerini  $O_2$ 'nin zararlı etkilerinden korurken bir yandan da hayati fonksiyonlarında  $O_2$ 'den oldukça faydalanmaktadır. Ancak, aeroblar kendilerini sadece havadaki %21'lik  $O_2$ 'den koruyabilen antioksidan savunma mekanizmalarına sahip oldukları için, daha yüksek konsantrasyonlardaki  $O_2$  organizmaya zarar vermektedir (141).



Şekil 1. Oksidatif stres ([www.woongbee.com](http://www.woongbee.com))(142)

Oksidatif stresin kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere pek çok hastalığa yol açmasının yanında pek çok hastalık ve fizyolojik durum da oksidatif strese yol açabilir; hipertansiyon, diabetes mellitus, osteoporoz ve hamilelik sürecinde de oksidatif stres artabilir (143). Antioksidan enzim aktiviteleri çok farklı faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, yaşam koşulları, hastalık, sigara içimi, alkol kullanımı olabileceği gibi enzim ölçümünde kullanılan metodlar da olabilir (144). Çevremizde maruz kaldığımız en yaygın toksik maddelerden biri olan sigaranın akciğer, özafagus, mesane, renal pelvis, pankreas, kemik ve serviks kanserlerine neden olduğu rapor edilmektedir

(53, 145). Sigara organizmada birçok sistemi etkilemesine rağmen, özellikle solunum sisteminde toksikasyona yol açmaktadır. Sigara içimi insan fibroblastlarında apoptozis, DNA fragmantasyonu ve oksidatif stresin tetikleyicisidir. Meydana gelen bu değişikliklerin pulmoner amfizeme yol açabileceği rapor edilmektedir (146).

Sigara 4700 tanımlanmış bileşeniyle kompleks bir karışımdır. Sigara içimi sırasında çok sayıda serbest radikal ve reaktif oksijen örnekleri üretilir. Serbest radikaller hücrelerde membran lipitleri, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerine çok sayıda farklı moleküller yoluyla oksidatif hasara neden olmaktadır (147). Sigara içimi ile artan oksidatif stres sonucunda makrofajlarda apoptozisin arttığı ve bu apoptozisin glutatyon, askorbik asit ve alfa-tokoferol gibi anti-oksidanlar tarafından inhibe edildiği bildirilmektedir (148). Sigara yüksek konsantrasyonda nitrojen oksidler içerir. Esas olarak nitrik oksitten oluşan bu yapılar daha sonra nitrojen diokside dönüşür. Nitrojen dioksit bir serbest radikaldir. Sigara yalnızca nitrojen oksidleri değil, peroksi radikaller ve gaz fazında mevcut karbon merkezli radikaller ve tar fazında göreceli olarak stabil başka birkaç radikal içerir. Bunlar çeşitli kinon ve hidrokinonlardan kaynaklanan semikinonlardır. Bu radikal yapılar lipid peroksidasyon ve protein sülfidril oksidasyonuna neden olarak zar yıkımı ve enzim aktiviteleri değişimine neden olabilir (149). Sülfidril içeren bileşikler, özellikle indirgenmiş glutatyon serbest radikal hasarına karşı hücreleri korumada önemli rol oynarlar. Sigara içiminin akciğerlerde indirgenmiş glutatyon miktarını azalttığı bildirilmiştir (149). Buna rağmen eritrosit indirgenmiş glutatyon miktarının arttığı (150), ve değişmediği (149) şeklinde çalışmalar da vardır. Demir ve ark. (149)'nın yapmış olduğu çalışmada total sülfidril grupları sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre değişmediğini tesbit etmişler ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan plazma MDA (malondialdehit) düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulmuşlardır.

Sigara maruziyeti sonucu hava yolu ödemi, alveolar atelettazi, alveolar ödem, PaO<sub>2</sub>'de azalma, malondialdehit (MDA) düzeyinde artma ve katalaz aktivitesinde azalma meydana gelmektedir (151). Sigara invitro olarak trakeada hızlı bir şekilde lipid peroksidasyonuna neden olur ve bu durum sigara miktarıyla direkt olarak ilişkilidir (152).

Sigara dumanında büyük miktarda serbest radikaller doğrudan oksidatif yükü artırarak etkin olabilmektedir. Bununla birlikte sigara dumanının inflamatuvar ve immün sistemin aktivasyonuna sebep olmasıyla oluşan reaktif oksidan maddeler de lipit peroksidasyonunu başlatabilir ve sürdürebilir. Pasif sigara içiciliğinin bu iyi belirlenen hastalık yapıcı etkileri, dolaşımda bulunan nötrofillerin migratuvar aktivitelerinin ve oksidan madde üretimlerinin artmasına bağlanmıştır. Pasif içicilerde görülen düşük  $\beta$ -karoten, vitamin C ve vitamin E seviyeleri artan oksidatif strese bağlıdır. Hava kirliliği de aynı sonuçlara yol açabilmekte, ortamda bulunan sigara dumanının etkisiyle birlikte aditif etki ortaya çıkmaktadır. Az sayıda erişkin üzerinde yapılmış, birkaç çalışmada sigara dumanına maruz kalma ile vitamin C seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Pasif içici çocuklarda antioksidan maddeler ve vitamin seviyeleri üzerinde yapılan çalışmalarda vitamin E, askorbik asit, dehidroaskorbik asit seviyeleri düşük bulunmuştur (153). Annesi sigara içen bebeklerde erken postnatal dönemde yapılan bir çalışmada, plazma vitamin E seviyeleri düşük bulunmuş, vitamin A ve B karoten seviyeleri gruplar arasında fark bulunmamıştır (154).

Anne sigara içiyorsa, anne sütü ile beslenen bebeklerin, mama ile beslenen bebeklere göre idrar ve plazma kotinin seviyelerinin birkaç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar anne sütü ile geçen nikotinin toksik etki yapmayabileceğini, alt solunum yolu enfeksiyonları ve kronik orta kulak effüzyonu sıklığının artması için, solunarak alınan dumanın (side-stream smoke) inhale edilmesinin gerekli olduğunu savunmuşlardır. Hatta bir çalışmada, sigara içen annelerin bebeklerini emzirmelerinin solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki yapabileceği belirtilmiştir. Ancak gelişmiş ülkelerden yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (153).

Son trimesterde, fetüsün hızlı büyümesine bağlı artan metabolik hız ile sigara dumanındaki karbonmonoksitin hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin azaltması daha belirgin hale gelmektedir (155).

Yapılan bir çalışmada sigaraya maruz kalan gebe ratların akciğerlerinde amfizem, inflamasyon, metaplastik değişiklikler ve respiratuvar bronşial epitel boyunda kısalma gözlenmiştir (156). Yine uzun süre sigara soluyan ratların pulmoner dokusunda peribronşioler ve perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonunun olduğu, alveolar

alanda azalma, alveolar septada kalınlaşma, alveol içinde sürfaktan benzeri materyal birikmesi ve bu değişikliklere bağlı olarak pulmoner fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (157). Hubbard ve ark. sigara maruziyetinin trakea ve bronşlarda ödem, progresif nekrotik trakeobronşit, yalancı membran teşekkülü ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olduğunu belirlemişlerdir. Bu inflamatuvar ve tıkayıcı değişiklikleri; konjesyon, alveolar alanda ödem, atelektazi ve bronkopnömoninin izlediğini ve tip I hücrelerde intrasellüler ödem ve tip II hücrelerin membrana bağlı vaküollerinde değişiklikler meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Yine başka bir çalışmada sigara uygulanması sonucu trakea epitelinde ödem ve dağınık katmanlaşma, silyalarda dağınıklık ve çomaklaşma, aktif bazal hücreler ve lamina propriada amorf cisimcikler ve çok sayıda vakuole rastlanmıştır. Sigara maruziyeti sonucu goblet hücrelerinde, trakeal bezlerde ve salgılarında artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (145). Lewis ve ark. (158) sigara içimi sonucu trakea submukozal bez hücrelerinde içi amorf materyalle dolu olan çok sayıda genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum sisternası, yoğun salgı granülleri ile dolu golgi kompleksi ve artmış mukus sekresyonu tespit etmişlerdir.

Ozan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, deney süresince sadece sigara soluyan grupta, trakea lümeninde kan ve epitelyal hücre dökülmeleri, trakea epitelinde apoptozise giden hücrelere, aktive olmuş granüllü hücrelere ve submukozal bezlere rastlanıldığını tesbit etmişlerdir. Antioksidan özellikleriyle bilinen ve sigaranın toksik etkilerine karşı koruyucu amaçla uygulanan melatonin ve C vitamininin ise trakeadaki yapısal değişiklikler üzerine kısmen etkili olduğunu saptamışlardır (145).

Sigara kullanılmasının karaciğer, akciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve bu organlarda oluşan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisine karşı antioksidan enzimlerin seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir (159). Pasif ve aktif sigara içenlerde eritrosit oksidan sistemi üzerine yapılan çalışmada; süperoksit dismutaz ve katalazın sigara içenlerde azaldığını ve glutatyon peroksidazın arttığı saptanmıştır. Pasif sigara içenlerin, aktif sigara içenler kadar sigaradan etkilendiği sonucuna varılmıştır. Ozan ve ark.(145) yaptığı çalışmada sigara inhale eden grupta MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı, katalaz aktivitesi ve glutatyon düzeyinin ise sigara inhale eden grupta kontrol grubuna göre azaldığını tespit etmişlerdir.

Yine Kıral ve ark. (160) yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında erkek ve dişi sıçanların plazma MDA düzeyi ile GPx ve CAT aktivitelerinin yüksek, askorbik asit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. SOD aktivitesi açısından ise her iki grup arasında istatistiksel farka rastlanmamıştır. Sonuç olarak, yüksek plazma lipid peroksidasyonu ve düşük askorbik asit düzeylerinin sigaranın patojenitesini arttırdığı düşünülmektedir.

Sigaranın içinde bulunan ve oldukça toksik maddelerden biri de kadmiyumdur. Kadmiyumun oluşturduğu hücrel toksisitenin oksidatif stres ile ilişkili olduğu; başlıca süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve nitrik oksit üretimine yol açtığı ve lipid peroksidasyonunu artırdığı, antioksidan enzimlere zarar verdiği, tiol proteinlerde değişikliklere neden olduğu, enerji metabolizmasını inhibe ettiği, DNA yapısında ve membran fonksiyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (161–165). Kadmiyum uygulaması karaciğerde apoptozisi indüklemektedir (166). Bu bağlamda sigara dumanının uzun süre inhalasyonu karaciğer dokusunu etkilemektedir. Ratlarda yapılan deneyler sonucunda sigaraya bağlı olarak hepatositlerde lipid tanecikleri, sinüzoidlerde genişleme ve düzensizlik meydana geldiği saptanmıştır (54). Kadmiyum ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilere uzun süre mesleki maruz kalmalar, oksidatif strese neden olabilir ki bu, biyolojik sistemlerdeki istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır (167, 168).

Kadmiyum başlıca böbrek ve karaciğerde birikmesine rağmen, sigara içenlerin akciğerlerinde kadmiyum konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (169). Aydoğdu ve ark. (170) yaptığı çalışmada kadmiyuma bağlı olarak oluşan akciğer dokusundaki oksidatif hasara karşı antioksidan özelliği olan; koruyucu amaçla verilen melatonin ve NAC'nin azalmış glutatyon düzeyini artırdığı, hem koruyucu hem de tedavi amaçlı verilen ajanların artmış olan lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biri olan malondialdehit düzeylerini azalttığını göstermişlerdir.

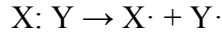
Oksidatif stres oluşumunu değerlendirebilmek için, serbest radikallerin nasıl oluştuğu ve bu radikallere karşı organizmanın kendisini nasıl savunduğu gözden geçirilmelidir.

### 2.6.2. Serbest Radikaller

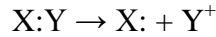
Dış orbitallerinde çiftlenmemiş elektron içeren atom veya moleküllere radikal adı verilir ve “R” ile gösterilir. Atomun üzerindeki nokta paylaşılmamış elektronu gösterir. Kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle oluşabilir. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (171, 172).

Serbest radikaller hücrede metabolik dengenin bir parçası olarak devamlı yapılırlar. Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler:

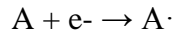
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi,



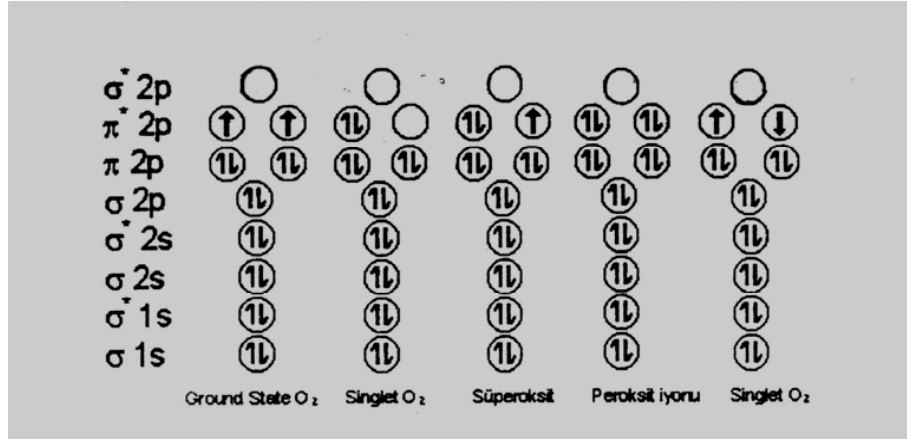
2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelir,



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



Serbest radikallerin en önemli tepkimeleri, moleküler oksijen ve onun reaktif türlerinin olduğu tepkimelerdir (173). Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri de dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron dağılımlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilir (140, 172).



Şekil 2. Oksijen molekülünün orbital yapısı

Organizmada oksidatif strese neden olan radikal yapımı endojen ve çevresel faktörleri içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir (174). Endojen faktörler mitokondriyal sızıntı, solunumsal patlama, enzim reaksiyonları, otooksidasyon tepkimeleridir.

Çevresel faktörlerin başlıcaları ise sigara dumanı, hava kirliliği, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiotiklerdir (174). Örneğin bir nefes sigara dumanında yaklaşık 1014–1016 serbest radikal bulunmaktadır, aşırı egzersiz ile mitokondri oksijeninin yaklaşık %2-5'i serbest radikal yapımında kullanılır (175, 176).

Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (173).

#### **Oksidatif stres ile ilişkili bazı hastalıklar (140):**

- Astım
- Ateroskleroz
- Serebral vasküler hastalıklar
- Kronik obstruktif pulmoner hastalık
- Konjestif kalp yetmezliği
- Diabet
- Hipertansiyon
- Grip



- Miyokard enfaktüs
- Pnömoni
- Hepatit
- Kanser
- İnflamasyon hastalıklar

Serbest oksijen radikalleri yaşam sürelerinin çok kısa olmasına ve miktarca düşük konsantrasyonlarda bulunmalarına rağmen çok aktif yapılı zararlı bileşiklerdir. Tüm hücre bileşenleri ile etkileşme özelliğine sahiptirler. Proteinler, lipidler, karbonhidratlar, nükleik asitler ile reaksiyona girerek bu yapılarda fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açarlar. Bu değişiklikler, oksidasyon, köprüleşme (dissülfid bağlantısı, protein-protein bağlantısı, protein- lipid bağlantısı) protein sarmalında kesilme, kromozom kırılmaları, mutasyonlar, malign değişiklikler, hatta hücre ölümüne sebep olmaktadır (177, 178).

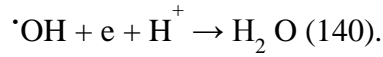
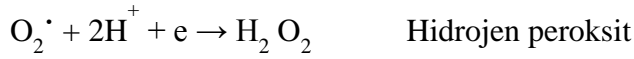
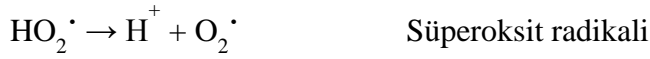
Organizmada hücrenin farklı bölümlerinde (hücre zarı, sitoplazma, mikrozom, mitokondri, endoplazmik retikulum vb.) oluşan biyokimyasal reaksiyonlar farklı derecede radikal meydana getirmekte, sonunda sürekli olarak serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (179). Oluşan serbest radikaller, aralarında ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, amfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunurlar (180).

#### **2.6.2.1. Reaktif Oksijen Türleri (Partikülleri)**

Normal şartlarda oksijen kararlı, kokusuz, tatsız, renksiz, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem gerekli hem de toksik olan bir moleküldür. Oksijenin iki eşleşmemiş elektronlarının ayrı orbitallerde aynı yönde dönmesi sonucu oksijen bir radikaldir. Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol 4 elektron gerektirir ve bu yolda reaktif ara moleküller oluşur ki bunlar süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleridir (140). Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" de denmektedir (181).

Oksijen metabolizması ara ürünleri olan oksijen türleri, brom ve klor gibi tek atomlu yapılar, sodyum ve potasyum gibi alkali metal atomları, bir orbitalinde tek elektron bulunduran NO, NO<sub>2</sub> gibi atom bileşikleri; oksijen radikalleri olarak bilinmektedir. İntoksikasyon, hemoraji, iskemi, radyoaktivite durumlarında mitokondride aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi bozulur. Elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları meydana gelir. Canlılarda tek bir elektronun transfer yoluyla oksijene verilip oksijenin tek değerlikli indirgenmesi ile O<sub>2</sub><sup>-</sup> oluşmaktadır (182).

### Oksijenin indirgenmesi



### 2.6.2.2. Reaktif Oksijen Türlerin Sınıflandırılması

Organizmada pek çok türde ROT oluşabilir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir.

### Reaktif oksijen partikülleri

- Radikaller:
  - Süperoksit radikal (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)
  - Hidroksil radikal (OH<sup>-</sup>)
  - Alkoksil radikal (LO<sup>-</sup>)
  - Peroksil radikal (LOO<sup>-</sup>)

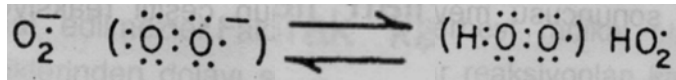
- Radikal olmayanlar:  
Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )  
Lipid hidroperoksit (LOOH)  
Hipoklorikasit (HOCl)
- Singlet oksijen

### 2.6.2.2.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )

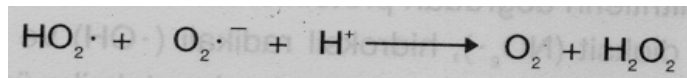
Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit radikali hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $H_2O_2$  kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (183, 184).

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 (140).

Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir, oksidan perhidroksi radikali ( $HO_2^{\cdot}$ ) oluşturmak üzere protonlanır (185).



Süperoksit radikali ile perhidroksi radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda moleküler oksijen ve hidrojen peroksit meydana gelir (185).

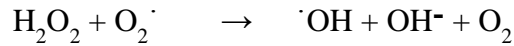


Süperoksit kimyası çözelti ortamına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Süperoksit sulu çözeltide askorbik asit, tiyol gibi molekülleri oksitleyebilen zayıf bir oksitleyici ajandır. Bunun yanında süperoksit güçlü bir indirgeyici ajan olup sitokrom-c ve ferrik-EDTA gibi çeşitli demir komplekslerini indirgeyebilir (140, 185).

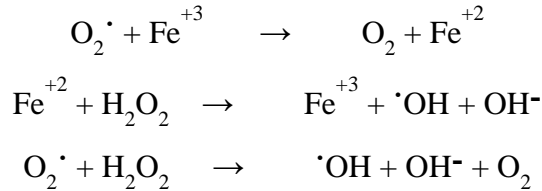
#### 2.6.2.2.2. Hidroksil radikali ( $\cdot\text{OH}$ )

Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali olasılıkla reaktif oksijen türlerinin (ROT) en güçlüsüdür. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ( $\text{RS}\cdot$ ), karbon merkezli organik radikaller ( $\text{R}\cdot$ ), organik peroksitler ( $\text{RCOO}\cdot$ ) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük hasara neden olur (185).

Hidrojen peroksit ise süperoksit ile tepkimeye girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.



Bu tepkimeye Haber-Weiss tepkimesi denir ve tepkime katalizörsüz ortamda oldukça yavaşken, demirin katalizörlüğünde çok hızlıdır.



Katalizörlü tepkimede demir önce ferrik formdan ( $\text{Fe}^{+3}$ ) süperoksit ile ferröz forma ( $\text{Fe}^{+2}$ ) indirgenir. Ferröz form Fenton tepkimesi ile ferrik forma tekrar yükseltgenirken  $\cdot\text{OH}$  ve  $\text{OH}^-$  üretilir (185, 186).

#### 2.6.2.2.3. Alkoksil Radikali ( $\text{LO}\cdot$ )

Peroksil radikalinden bir oksijen atomu çıkması sonucu oluşur (187).

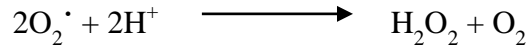
#### 2.6.2.2.4. Peroksil Radikali ( $\text{LOO}\cdot$ )

Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan lipid radikali

(L') dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle, molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşmaktadır. Daha sonra, lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksit radikali (LOO') meydana gelmektedir. Bu lipid peroksit radikalleri de zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasını sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlere (LOOH) dönüşmektedir (172).

#### 2.6.2.2.5. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz (181). Süperoksit anyonunun (O<sub>2</sub>'-) hidrojenle yaptığı reaksiyona Dismutasyon Reaksiyonu adı verilir ve Dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (188, 189). Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;

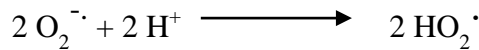


Hidrojen peroksit serbest radikal olmamasına karşın biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve daha reaktif oksijen türlerinin yapım aşamasında aldığı rolden dolayı önemlidir. Diğer bir önemli işlevi ise hücre içi sinyal molekülü olarak görev yapmasıdır (190).

Hidrojen peroksit süperoksit radikalının dismutasyon tepkimesi sonucu oluşur. Ürat oksidaz, glukoz oksidaz, d-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim oksijene iki elektron transfer ederek direkt hidrojen peroksit oluşturabilirler (140).

#### 2.6.2.2.6. Perhidroksil Radikali (HO<sub>2</sub>'-)

Süperoksit radikali düşük pH'da daha reaktif olup protonlanarak kendisinden daha kuvvetli bir oksidan olan perhidroksil radikalini oluşturur (191).



### 2.6.2.2.7. Singlet Oksijen ( $O_2 \uparrow\downarrow$ )

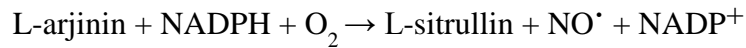
Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte dönme yönlerinin farklılığından dolayı oksijenin yüksek reaktif formudur (192).

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (185).

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (183, 193).

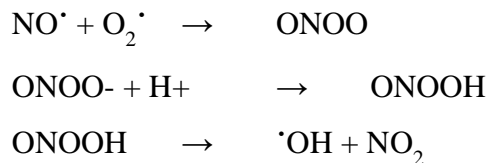
### 2.6.2.2.8. Nitrik Oksit ( $NO^{\cdot}$ )

$NO^{\cdot}$  enzimatik olarak nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenir.



$NO^{\cdot}$  eşleşmemiş elektron bulundurmasına rağmen birçok biyomolekül ile kolayca tepkimeye giremez, öte yandan peroksil, alkil gibi diğer serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek daha az reaktif moleküller oluşturur (194).

Yüksek miktarlarda  $O_2^{\cdot}$  yapımı  $NO^{\cdot}$  ile paraleldir ve birbirlerini etkileyerek  $^{\cdot}OH$  ve  $^{\cdot}NO_2$  oluşumuna neden olurlar. Tepkime sırasında ise peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) ve peroksinitröz asit ( $ONOOH$ ) ara ürünleri oluşur (194).

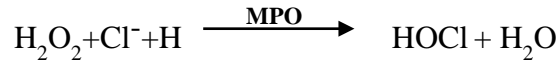


Nitrik oksit (NO) sentezinin insanda vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde kesin bir role sahip olduğu bilinmektedir. Nitrik oksit (NO) vasküler endotelial hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatatördür (185).

NO radikalinin stabil son ürünleri nitrit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve nitrattır (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür. Nitrik oksit (NO), Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak yerine kendisi bağlanır, böylece Fenton reaksiyonunu stimüle eder (195).

#### 2.6.2.2.9. Hipoklorik Asit (HOCl)

Oksijenin nötrofillerdeki bir başka metabolizması da nötrofillerdeki myeloperoksidaz enzimiyle hidrojen peroksiti klorlayarak hipokloröz asiti oluşturmaktır. Nötrofillerden ve monositlerden salıverilen myeloperoksidaz enziminin hidrojen peroksit üzerine etkisiyle oluşup, ekstraselüler aralığa salıverildiği gibi myeloperoksidaz inhibitörüyle de bu oluşum engellenebilir (196).



Nötrofiller aktive olduğunda oksijenin süperoksit radikaline dönüşümü 20 kat artar ki, buna oksijen tüketiminin artmasını ifade ettiği için **solunum patlaması** denir. Artmış metabolizma sonucu oluşan hidrojen peroksitin yaklaşık %40'ı hipokloröz asit, geri kalanı ise hidroksil radikaline dönüşür. Hipoklorit, evlerde temizlik malzemelerinin aktif maddesi olması yanında mili saniyeler içinde bakteriler de letal hasar oluştururlar (197).

#### 2.6.2.3. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları

Reaktif oksijen türlerinin kaynakları aşağıdaki gibidir;

##### I. Normal biyolojik işlemler,

1. Oksijenli solunum
2. Katabolik ve anabolik işlemler

##### II. Oksidatif stres yapıcı durumlar,

1. İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite- intoksikasyon

2. Ksenobiotik maddelerin etkisi
  - a-) İnhale edilenler
  - b-) Alışkanlık yapan maddeler; alkol, uyuşturucu maddeler.
  - c-) İlaçlar; örn: sisplatin, doksorubisin metotreksat, bleomisin, siklosporin gibi antineoplastik ilaçlar ile geçiş metallere afinitesi olan antibiyotikler.
  - d-) Hiperoksi, hava kirliliği, anestetik maddeler, solventler, aromatik hidrokarbonlar, pestisitler.
3. Oksidan enzimler
  - a-) Ksantin oksidaz
  - b-) İndolamin dioksijenaz
  - c-) Triptofan dioksijenaz
  - d-) Galaktoz oksidaz
  - e-) Siklooksijenaz
  - f-) Lipooksijenaz
  - g-) Monoamino oksidaz
4. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5. Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)
6. Uzun süreli metabolik hastalıklar
7. Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara, iyonize ve noniyonize radyasyon
8. NADPH oksidaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz içeren plazma membranı enzimleri ve lipid peroksidasyonu

### III. Yaşlanma süreci (198, 199).

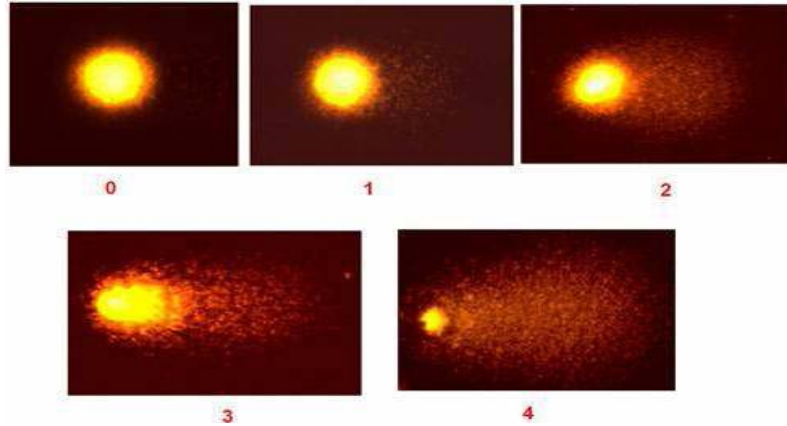
#### 2.6.2.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller organizmada hücrel metabolizma sonucunda veya çevresel faktörlerin etkisiyle oluşabilir. Serbest radikaller hemen tüm hücre bileşenlerini etkileyebilmektedir; lipitleri etkileyerek hücre membranlarını peroksidasyonuna, proteinleri etkileyerek sülfidril içeren enzimlerin oksidasyonu ile enzimlerin inaktivasyonuna, karbonhidratları etkileyerek polisakkarit depolimerizasyonuna, nükleik asitlerin ve yağ asit sentezinin inhibisyonuna, kofaktörlerin ve



nörotransmitterlerin aktivasyonunda azalmaya, antioksidan vitaminlerin miktarında azalmaya neden olurlar (200).

#### 2.6.2.4.1. DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri



**Şekil 3.** En hasarsız DNA'dan (0), en hasarlı DNA (4)'ya dek değişen DNA floresans mikroskop görüntüleri (201)

Stabil bir molekül olan DNA da lipidler, karbohidratlar ve proteinler gibi spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 1000 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır (202).

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir (203, 204). DNA hatalarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde oranın yüksek olduğu bildirilmektedir (205). Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikoru oluşmaktadır (202).

İyonize radyasyon, yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar (dihidroksifumarat, dopamin, L-DOPA, noradrenalin, adrenalin), ksantin oksidaz ve substratları ve TNF- $\alpha$  DNA'da oksidatif hasarın oluşumuna neden

olmaktadır (202, 206). DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe (2+/3+) ve Cu (1+/2+) iyonları negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı bulunabildikleri gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan demirli ve bakırlı proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedirler. Redoks aktif transisyon metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in hedefi haline getirmektedir (202). DNA'ya bağlı metal iyonları ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in DNA üzerinde reaksiyonlaşmasından oluşan OH• radikalleri, OH• radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Ayrıca, OH• radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir (207).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Cu<sup>2+</sup> iyonları DNA'da G-C'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğundan oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz guanindir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8OHdG'dir. 8OHdG oksidatif DNA baz hasarının bir "biomarker"ı olarak kabul edilmektedir (203, 206). Oksidatif DNA hasarının yaşlanmada unimodal bir progeroid sendrom olan Alzheimer hastalığında, diabette, aterosklerozda, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi oto-immün inflamatuvar hastalıklarda, hepatitte ve kanserde arttığını gösteren birçok araştırma bulunmaktadır (206).

#### 2.6.2.4.2. Lipitlere Etkileri

Tüm biyomoleküller serbest radikal atağına maruz kalır ancak bunların içinde lipitler en kolay etkilenenlerdir (208). Hücre, membranı ve diğer komponentleri ile serbest radikal atakları ve peroksidasyon için potansiyel bir hedefdir (209). Tüm biyolojik zarlar çoklu doymamış yağ asitleri ile amfipatik lipitler ve zar proteinlerinin birleşmesinden oluşur. Lipit peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunu içeren kimyasal bir otokatalitik zincir reaksiyonu olup, lipit peroksitlerinin aldehit türevleri, hidrokarbon radikalleri ve uçucu bazı ürünlere çevrilmesi şeklinde sonlanır (210).

Serbest radikaller membranlarda lipit peroksidasyonuna yol açarak membranların bütünlüğünü değiştirir, membranlarda akıcılığın kaybına, permeabilite artışına, hücrenin

parçalanmasına ve hücre içeriklerinin serbestleşmesine neden olur. Serbest radikallerin direkt olarak proteinlere saldırması veya lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA'nın proteinlerle reaksiyonu sonucu proteinlerde oksidatif hasar meydana gelmektedir (200).

Lipid peroksidasyonu hakkında çok iyi bilinen iki olgu vardır. Birincisi, hücre membranı ve hücreyel organellerde fazlaca bulunan poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ROS'a oldukça duyarlıdır; ikincisi lipid peroksidasyonu zincir tepkimelerle yürümektedir. Lipid peroksidasyonunun başlamasına singlet oksijen gibi ROS veya karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) gibi kimyasallar neden olmaktadır. ROS PUFA ile etkileştiğinde bu molekülden bir hidrojeni kopartarak bir lipid radikalinin oluşumuna neden olur, PUFA bağ düzenlenmesi ile bir dien konjugatına dönüşür, buna bir oksijenin eklenmesiyle de lipid peroksil radikali (LOO.) meydana gelir. Oldukça reaktif olan peroksil radikali komşu yağ asidinden bir hidrojen alarak lipid hidroperoksidi (LOOH) ve yeni bir lipid radikali meydana getirir. Böylece lipid peroksidasyonu ilerlemeye devam eder. Hücre membranlarında lipid peroksidasyonunun ilerleme tepkimeleri ile alkanlar, isoprostanlar ve karbonil bileşikler gibi çok çeşitli yan ürünler açığa çıkmaktadır (211). Lipid peroksidasyon ürünleri olarak açığa çıkan lipid peroksitleri, hidroperoksitleri membran yapısına direkt olarak, diğer hücre bileşenlerine ise aldehit üreterek dolaylı olarak zarar verir. Bu da pek çok hastalığın ve doku hasarının oluşmasına neden olur (212).

#### 2.6.2.4.3. Proteinlere Etkileri

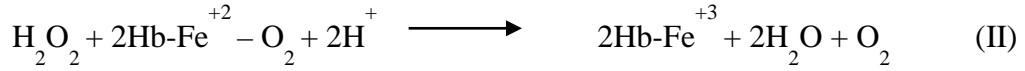
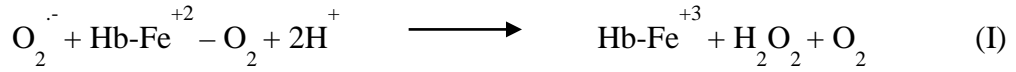
Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2- Proteinlerin fragmantasyonu,
- 3- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (213).

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden

olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler (214). ROS, tirozin aminoasidini direkt olarak okside ederek ditirozin yapısını oluşturarak protein yapıda agregasyona ve fragmantasyona yol açarlar. Bu karşılıklı bağlar ile oluşan ürüne “ileri oksidasyon protein ürünleri” (AOPP) adı verilir. Reaktif karbonil bileşikleri (RCO) non enzimatik olarak proteinlerin amino gruplarına bağlanarak schiff-base ürünleri oluşturur. Bu reversibl form daha sonra daha stabil olan ve Amadori ürünleri adı verilen forma dönüşür (182).

Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobin  $O_2^{\cdot-}$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyona girerek methemoglobin oluşur (215).



#### 2.6.2.4.4. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu olaylar kanser ve yaşlanmaya neden olabilir; katarakt, diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların, inflamatuvar eklem hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunabilirler (216).

#### 2.6.2.5. Serbest Radikallerin Üretim Yolları

Serbest oksijen radikalleri organizmada iki yoldan üretilirler:

- 1) Endojen reaksiyonlar sonucu: Normal metabolik yolların işleyişi sırasında hücrenin sitoplazma, mitokondri, endoplazmik retikulum, hücre membranı gibi bölgelerinde serbest oksijen radikalleri üretilmektedir (172, 201).
- 2) Eksojen faktörler: Serbest oksijen radikalleri endüstriyel işlevler sırasında da oluşmaktadır. Organik maddelerin havada çürümesi, plastiklerin işlenmesi,

boyaların kuruması sırasında meydana gelmektedir. Ayrıca ağır egzersiz, hava kirliliği, radyasyon, pestisidler, sigara dumanı enzimlerdeki sülfidril gruplarını okside eden nitrojen oksitleri içerirler. Bunlar  $H_2O_2$  ile reaksiyona girerek OH radikalini oluşturur (172, 201).

#### 2.6.2.6. Serbest Radikallerin Zararları

Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

1. DNA'nın tahrip olması,
2. Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,
3. Tiyollere bağlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol /disülfid oranının değişmesi,
4. Protein ve lipitlerle kovalen bağlantılar yapması,
5. Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler,
6. Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
7. Proteinlerin tahrip olması ve protein turn overinin artması,
8. Lipit peroksidasyonu, zar yapısının bozulması,
9. Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
10. Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,
11. Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüsiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması (172).
12. Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısının bozulması,
13. Hücre içi yararlı enzimlerin etkisizleştirilmesi,
14. Mitokondrilerdeki aerobik solunumun bozulması,
15. Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimlerin aktive edilmesi,
16. Hücrenin potasyum kaybının arttırılması,
17. Trombosit agregasyonunun arttırılması,
18. Dokulara fagosit toplanmasının kolaylaştırılması,
19. Hücre dışındaki kollagen doku componentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (215, 217).

### 2.6.3. Antioksidanlar

Serbest radikaller potansiyel olarak toksik oldukları için organizmalar bunları etkisiz hale getirmek amacıyla savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere **antioksidanlar** ve bu olaya **antioksidan savunma** denir (218).

Reaktif madde miktarındaki artışların hücresel homeostazisi olumsuz etkilenmesini vücut sıvılarında ve hücre membranlarında bulunan bu antioksidan maddeler gerçekleştirir. Antioksidanlar bu amaçla reaktif maddeleri ve reaksiyonlarını bir dengede tutabilmek üzere sürekli aktivite gösterirler. Sonuçta, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım sayesinde, fizyolojik aktivitelerinin doğal sonucu olan serbest radikal nitelikli biyokimyasal ürünleri, “ oksidan - antioksidan denge ” olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmayı başarır. Tehlikeli olan bu durum radikallerin varlığında daha çok oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin herhangi biri lehine bozulmasıdır (201). Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplaşmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak ayrımlanan beş değişik blokta yürür (219).

Antioksidanlar endojen (doğal) ve eksojen kaynaklı olabilirler. Doğal antioksidanlar, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik antioksidanlar ile askorbik asit, urat, sistein, transferrin, laktoferrin, glutatyon, a-tokoferol ve b-karoten gibi nonenzimatik antioksidanlardan mevcuttur. Eksojen antioksidanlar ise folik asit, NADPH oksidaz inhibitörleri ve sitokinler gibi bazı ilaçlardır. Fizyolojik koşullarda serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi bir denge halindedir. Bu dengenin serbest radikal tarafına kaymasıyla hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısı bozulur. Hücre içi enzimler inaktifleşir, DNA hasarı oluşur, mitokondrilerdeki aerobik solunum bozulur, litik enzimler aktive olur, hücreden K<sup>+</sup> kaybı artar, damar geçirgenliği bozulur, ekstraselüler kollajen doku komponentleri yıkılır, trombosit agregasyonu ve dokulara fagositlerin göçü artar (220).

Antioksidan bileşikler bakımından, karasal kaynaklı gıdaların yanı sıra mikroalg türleri de önemli yere sahiptir. Bazı mikroalg türleri çeşitli stres koşulları altında büyütülürse (azot yetersizliği, yüksek ışık şiddeti, yüksek tuzluluk v.b.), hücre içinde beta-karoten, astaksantin, zeaksantin, lutein gibi kuvvetli antioksidan özelliklere sahip pigment maddelerinin biriktirilmesi sağlanabilir. Böylece mikroalg biyoteknoloji kapsamında, kültür koşullarında çeşitli parametrelerle oynanarak hücreler üzerinde çeşitli fizyolojik stresler yaratılabilir. Bu yolla kültüre alınan hücrelerin istenen ürünü daha fazla üretmesi sağlanabilir (191).

### **Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler:**

#### 1) Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

- Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki,
- Oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyonunu azaltıcı etki,
- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki,

#### 2) Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

- Toplayıcı (scavenging) etki: SOR'lerini etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme (Ör: Enzimler),
- Bastırıcı (quencher) etki: SOR'leri ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olma (Ör: Flavonoidler, vitaminler).
- Onarıcı (repair) etki: Oksidatif hasar görmüş biyomoleküllü onarırlar.
- Zincir kırıcı (chain breaking) etki: SOR'lerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (Ör: Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller) (191).

### **2.6.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması**

Antioksidanlar şu şekilde sınıflandırılır;

#### **A) Enzimatik Antioksidanlar:**

##### 1) Primer:

- Süperoksit Dismutaz (SOD)
- Katalaz
- Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz (GPx)

- Glutatyon-S-Transferaz (GST)
  - Glutatyon Redüktaz (GRx)
  - Glutatyon peroksidaz (GPx)
- 2) İlişkili olanlar:
- NADPH-Kinon Oksidoredüktaz
  - Epoksit Hidrolaz
  - UDP-Glukronil Transferaz
  - Sulfonil Transferaz
  - Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz (G-6-PD)
  - &-Fosfoglukonat Dehidrojenaz

**B) Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:**

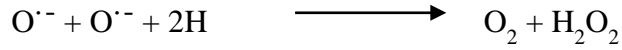
- 1) Vitamin C
- 2) Vitamin E
- 3) Vitamin A
- 4) Flavinoidler
- 5) Melatonin
- 6) Ürik Asit
- 7) Albümin
- 8) Haptoglobulin
- 9) Sistein
- 10) Seruloplazmin
- 11) Transferrin ve Laktoferrin
- 12) Ferritin
- 13) Oksipurinol
- 14) Ubikinon
- 15) Bilirubin
- 16) Mannitol
- 17) Lipoik asit
- 18) Hemopeksin (191, 182).



### 2.6.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

#### Süperoksit Dismutaz (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzim Süperoksit Dismutaz'dır. Süperoksiti hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren reaksiyonu katalizleyen bir metalloenzimdir. Tepkime aşağıdaki gibidir:



Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, Müsküler Distrofi, Respiratuar Distres Sendromu, Böbrek Yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (185).

SOD'in farklı izoenzimleri mevcuttur;

1. Sitozolik SOD ve vasküler endotele bağlı bulunan ekstrasellüler SOD'in kofaktörleri çinko ve bakırdır (CuZn-SOD). Çinkonun stabiliteyi sağladığı ve bakırın ise aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir (221). SOD izoformlarının dağılımı dokudan dokuya farklılık gösterir. İskelet kasında toplam SOD aktivitesinin %15–35 kadarı mitokondride iken geriye kalan %65–85 'lik kısmı sitozoldedir (222).
2. Mitokondrial SOD' un kofaktörü ise mangandır (Mn-SOD). Ayrıca, bazı bakterilerde Fe-SOD da saptanmıştır (223).

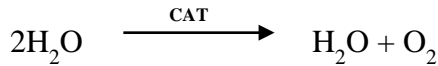
SOD enzimi ile katalizlenen tepkime sonucu oluşan ürünlerin birikmesi Katalaz enzimi tarafından bertaraf edilmektedir. Fizyolojik şartlarda metabolik aşamalarda  $O_2^{\cdot-}$  radikalinin oluşumu oldukça fazladır.  $O_2^{\cdot-}$  radikalinin hücre içi konsantrasyonunu düşük

seviyelerde tutarak  $O_2^{\cdot-}$  seviyelerinin kontrolünü sağlayıp hücreleri süperoksit radikallerinin etkilerinden korur (182).

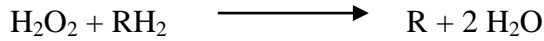
### **Katalaz**

Katalaz enzimi memeli eritrositlerinde bol miktarda bulunur. Katalaz enzimi diğer hücrelerin peroksizomlarında sınırlandırılmış olmuştur. CAT, tetramerik yapıya sahip molekül ağırlığı 240.000 olan aktif merkezinde 4 tane "ferrihem" içeren bir hemoproteindir (224, 225). CAT somatik bir oksidan koruyucudur. Katalazın  $H_2O_2$  ye affinitesi GPx e göre daha fazladır ve CAT eritrosit içerisinde bol miktarda bulunur. Hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalar. Bu enzimin peroksidaz aktivitesine ilave olarak hidrojen peroksidi elektron verici substrat olarak, diğerini de oksidan ve elektron alıcısı olarak kullanma özelliği vardır (225).

Katalaz aşağıdaki tepkimeyi katalizler:



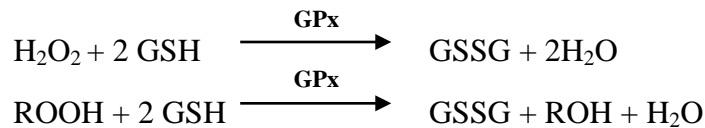
Katalaz ayrıca fenol, alkol gibi farklı substratların, hidrojen peroksidin çift redüksiyonu ile detoksifikasyonunu sağlar; aşağıdaki tepkimede olduğu gibi (226);



Kanda, böbrek ve karaciğerde ayrıca mukoz membranlarda bulunur. Granulomatoz hücreleri solunumsal patlamaya karşı korur (227).

### **Glutasyon Peroksidaz (GPx)**

GPx, pekçok hücrenin sitozollerinde bulunan bir enzimdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan  $H_2O_2$  ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Düşük  $H_2O_2$  konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır (184).



GPx, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı GPx ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (228).

### Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Glutasyon (y glutamil sisteinil glisin) glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. İlk defa 1888'de izole edilmiş, fakat yapısı 40 sene sonra açıklanmıştır. Glutasyon genelde GSH olarak kısaltılır; SH sisteinin sülfidril grubuna işaret eder ve molekülün alışveriş yapan kısmıdır. Glutasyon ile ksenobiyotiklerin reaksiyonunu katalizleyen enzimlere "glutasyon S- transferazlar" kısaca "GST" denir. GST'lar ve onların merkaptürik asit biyosentezindeki rolleri ilk kez 1961' de Booth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ksenobiyotik metabolizmasında glutasyonun rolü; faz I enzimlerince oluşturulan reaktif türlerin glutasyon ile konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engelleyerek hücre hasarını önlemesi şeklinde gerçekleşmektedir. İnsanda GST ailesinde bulunan sitoplazmik enzimler primer yapılarına göre  $\alpha$  (alfa),  $\mu$  (mü),  $\Pi$  (pi),  $\theta$  (theta),  $\delta$  (sigma) olmak üzere 5 sınıfa ayrılırlar. İnsanda GST ailesine ait enzimleri kodlayan pekçok gen polimorfiktir (229).

Glutasyon-S-Transferaz aşağıdaki tepkimeyi katalizler:



GST'lar doğada bakteriler, maya, küf, yumuşakçalar, kabuklular, solucanlar, kurbağalar, böcekler, bitkiler, balıklar, kuşlar ve memelilerde bulunur (230). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda cGST'ların birçok dokuda bulunmamasıyla birlikte en yüksek konsantrasyonları testislerde ve karaciğerde tespit edilmiştir. cGST'ların seviyeleri üzerinde birçok enzim indükleyicisinin küçük artırıcı etkileri bulunmaktadır (231).

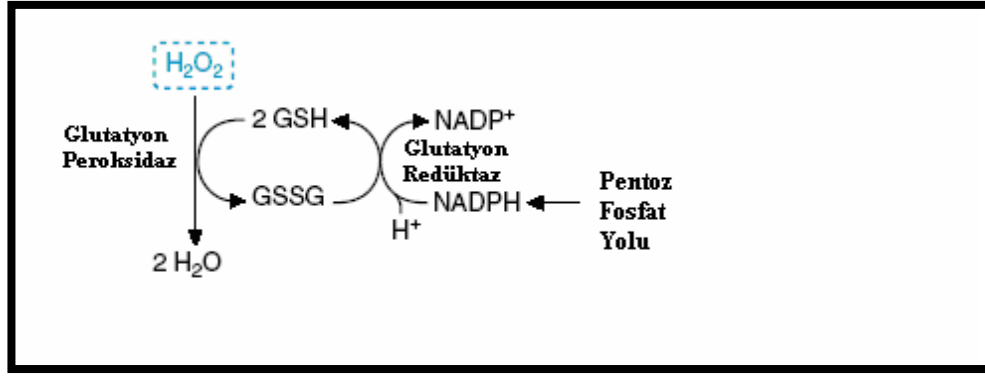
Birçok akciğer hastalığında (akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF- yeni doğanın akciğer hasarı) GSH düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (232). Yapılan başka çalışmalarda akciğer hastalıklarında "epitelial lining fluid" (ELF)'deki redükte ve okside glutasyon düzeyine bakılmış ve hasta gruplarının ELF'lerinde yüksek GSSG düzeylerine rastlanılmıştır (233). GSH, akciğerlerde inflamasyon gelişiminin kontrolünde, oksidatif/nitrosatif strese karşı hücre içi ve hücre dışı koruyucu antioksidan olarak, anahtar bir rol oynamaktadır (122). Gerek karaciğer, gerekse akciğer hastalıklarında, GSH'ın rejenerasyonunda N-asetil sistein (NAC) yaygın olarak kullanılmaktadır (234). Hücre içi GSH öncüllerinden biri olan NAC, mukolitik bir ilaç olarak günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (235).

Organizmanın antioksidan kapasitesinin korunması canlılığın devamı açısından çok önemlidir. Glutasyon eksikliğine bağlı olarak birçok dokuda çeşitli mitokondriyal dejenerasyonla bağlantılı olarak hücre hasarı meydana gelmektedir. Normal bir hücrede, spesifik olarak hücresel kompartmanlara yerleştirilmiş olan oksidan-antioksidan sistemler dengesindeki herhangi bir bozukluk birçok patofizyolojik durumun (nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma, kanser, immün hastalıklar gibi) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alan glutasyonun eksikliğinin, GSH veya GSH öncülleri verilerek önlenebildiği veya geriye döndürülebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (236).

### **Glutasyon Redüktaz (GRx)**

Molekül ağırlığı 120 000 daltondur. İki alt birimi olan bir proteindir. 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 disülfüd bağlarına aktarılmasını katalizler. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarına karşı gereklidir ve major kaynağı pentoz fosfat yoludur (237).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indirgenmesi esnasında GSH oksitlenir. Glutasyon peroksidazın fonksiyonunun devamlılığı için okside glutasyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir (185).



Şekil 4. Glutatyon redoks döngüsü

Bu tepkimelerde gereksinim duyulan NADPH için en önemli kaynak oksidatif pentoz fosfat döngüsüdür ve GRx'in NADPH'ı kullanarak NADPH/NADP<sup>+</sup> oranını azaltması nedeniyle pentoz fosfat döngüsünün hızla bu oranı koruması gerekir (182).

### Myeloperoksidaz

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Enzimin I, II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur. Her MPO molekülünün 2 alt birimden oluştuğu tespit edilmiştir. Toplam molekül ağırlığı 140.000 olup, iki uzun iki de kısa poliopeptit zinciri vardır (238).

Altmışbeş yıl önce Agner, tüberküloz ampiyemli hastaların pürülan sıvısından peroksidaz aktivitesi olan, Fe içeren bir protein izole etmiş ve bu yeni proteini güçlü yeşil rengi nedeniyle verdoperoksidaz olarak adlandırmıştır. Daha sonraki çalışmalar doku ayrışmasını myeloid hücrelerle sınırlandırmışlar ve bu da proteinin myeloperoksidaz olarak yeniden adlandırılmasına neden olmuştur. Agner' in buluşunun 30 yıl sonrasında Klebanoff, MPO'nun oksijen bağımlı öldürücü fagosit aktivitesi olduğuna dair katkıda bulunmuş ve diğer bilim adamlarına bu proteinin doğal immüitedeki spesifik rolünü araştırması için önayak olmuştur. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda MPO'nun antimikrobiyal aktivitesinin nötrofillerin fagolizozomlarında hipoklorik asit ve diğer toksik ajanları üreterek mikropları inhibe edici ve öldürücü etkiye sahip olduğu görülmüştür. MPO hedef moleküllerdeki posttranslasyonel modifikasyondaki etkilerini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi kullanarak gerçekleştirir.

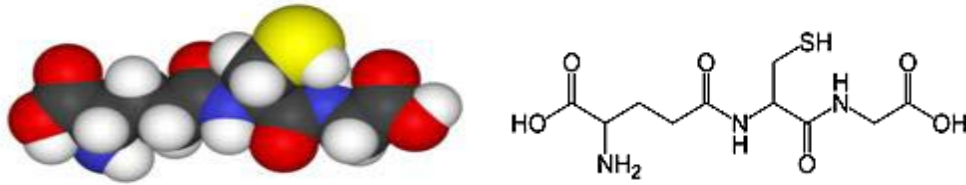
Fagozoma MPO salınımı ile eş zamanlı olarak fagositlerin NADPH bağımlı oksidazı MPO'nun HOCl oluşturması için gerekli olan  $H_2O_2$ 'i oluşturmak için aktive olur (239).

MPO,  $H_2O_2$  (Hidrojen peroksit) ile birlikte tiyosiyonasyonların veya halojen (halit) iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki (oksijene bağlı) göstermektedir. Halojenler etki sıralamasında, iyodit, bromit ve klorit olarak yer alırlar. Yani kısacası, en etkili kombinasyon  $MPO + H_2O_2 + I^-$  üçlüsüdür.  $H_2O_2$  ve diğer halojenlerin konsantrasyonlarındaki artış antibakteriyel etkiyi artırmaktadır. MPO'nun *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus* ve *Actinobacillus actinomyces* üzerine kesin bakterisid (Öldürücü) etkisi vardır (240).

### 2.6.3.1.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar

#### Glutatyon (GSH)

Glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen ve hücrede en fazla tiyol içeren bileşiktir.



Şekil 5. GSH'nin moleküler yapısı (241)

GSH sentezinde kullanılan sisteinin kaynağı N-asetilsisteindir. Glutaminin glutaminaz ile hidrolizi ve  $\alpha$ -ketoglutarat ile dallı zincirli aminoasitlerin transaminasyonu GSH sentezinde kullanılan glutamatın temel kaynaklarıdır. GSH'dan kaynaklanan glutatyon radikali ( $GS^\cdot$ ) bir prooksidandır. Ancak iki  $GS^\cdot$  birleşerek okside glutatyonu (GSSG) oluştururlar bu da GSH redüktaz tarafından GSH'ya indirgenir. Doğrudan veya dolaylı yollarla reaktif oksijen türlerini temizler. Hücresel oksidasyon-redüksiyon dengesinde önemli rol oynayan tiyol proteinleriyle etkileşime girer (242).

### **Vitamin C (Askorbik Asit)**

Askorbik asit insan plazmasında ve hücre zarında bulunan, zarı geçebilen major antioksidanlardan biridir. Suda çözünebilir düşük moleküler ağırlıklı bu antioksidan kollojen sentezi, demir absorpsiyonu ve hücrelerin redoks durumunun korunmasında gereklidir. Tokoferoller, peroksidler ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerini redükler. Askorbik asitin antioksidan olarak esas görevi lipit hidroperoksitlerin oluşumunu engellemektir. Bu da aterosklerotik plak oluşumunu engellemede önemli rol üstlendiğini gösterir (226).

Birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapar. Bunlar; kollajenin post-translasyonel hidroksilasyonu, karnitin biyosentezi, dopaminin norepinefrine dönmesi, peptid amidasyonu ve tirozin metabolizmasında görev alan enzimlerdir. Anti-skorbutik fonksiyonu yanında C vitamini potent bir indirgeyici ajan ve biyolojik sistemlerde serbest radikal toplayıcısıdır (243).

Süperoksit, hidroperoksit radikalleri ve singlet oksijen ile peroksinitrit, nitrojen dioksit ve nitroksit radikallerini toplayabilme özelliğine sahiptir. Paradoksik olarak C vitamini in vitro koşullarda bir prooksidan gibi davranabilir. C vitamininin demir ve bakır ile birlikteliği lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif modifikasyonunu indüklemek için kullanılmaktadır (244). C vitamini oksidatif strese ferrik demiri ferroz demire indirgeyerek ve sonrasında  $H_2O_2$ 'in hidroksil radikaline dönüşümünü sağlayarak neden olabilir. Ancak genel olarak bu C vitamini aracılı Fenton reaksiyonları insanda ferritin ve transferin gibi metal bağlayıcı proteinlerin etkin demir sekestrasyonu sayesinde kontrol edilir. Prooksidan etkinin in vivo koşullarda gerçekleşip gerçekleşmediği net değildir (245). İnsan plazmasının in vitro inkübasyonu yöntemiyle yapılan çalışmalar C vitamininin aktive redoks geçiş metalleri ve  $H_2O_2$  eklenmesi durumunda bile lipid peroksidasyonunu engellediğini göstermiştir (246).

Plazma askorbik asit havuzunda sigara kullanımıyla ilişkili düşüş ilk olarak 1930'larda tanımlanmıştır (247). Sonraki çalışmalarda da sigara içenlerde içmeyenlere göre plazma/serum/lökosit C vitamini konsantrasyonlarının yaklaşık olarak %40 daha düşük olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Son çalışmalarda sigara içen erkek ve kadınlarda plazma, lökositler ve idrarda gözlenen düşük askorbik asit konsantrasyonlarının nötrofillerin aktivite ve sayılarında artışla ilişkili olduğu bunun da

C vitaminin artmış kullanımı, düşük alımı veya azalmış biyoyararlılığıyla açıklanabileceği söylenmiştir (248).

### **Vitamin E**

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  olmak üzere dört farklı tokoferol formu bulunur. Biyolojik olarak en yaygın ve en aktif E vitamini şekli olan d- $\alpha$ -tokoferoldür. Yağda çözünen fakat suda çözünmeyen bu bileşikler oksijen bulunmayan ortamlarda asit ve sıcaklığa dayanıklıdır (249). Radikal reaksiyonları sırasında zincir kırıcı etkiye sahiptir. Glutatyon ve askorbik asit ile antioksidan etkisi artar (250).

Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engellerken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (251).

### **Vitamin A**

Yağda eriyen vitaminlerden ilk bulunanıdır. A vitamininin metabolik ön maddesi olan B-karoten son derece güçlü singlet  $O_2$  temizleyicisi olup ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyon verip lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu önleyebilir. A vitamini oksijen etkisi ile kolayca oksitlenir (191, 252). Alkoller (retinoller), aldehitler (retinaller) ve retinoik asitler başta olmak üzere A vitamininin çeşitli türleri bulunur. A vitamininin en etkili ve en yaygın türü  $\beta$ -karoten'dir. Suda çözünmeyen bu bileşik havada okside olarak inaktif ürünler oluşturur (226).

$\beta$ -karotenin bir antioksidant olarak etki yapabilmesi, organik peroksit serbest radikalini konjuge alkil yapıları içinde kararlı hale getirmelerine bağlıdır. B-karoten düşük oksijen derişimlerinde etkili olduğundan, daha yüksek oksijen derişimlerinde etkili olan E vitaminini antioksidant niteliklerini tamamlar (252).



### **Flavonoidler**

Flavonoidler çeşitli sebze, meyve ve otlarda bulunan polifenol grubu doğal kimyasallardır. Doğada altı binin üzerinde flavonoid vardır. Antioksidan, antiarteriyosklerotik, antiinflamatuvar, antitümör, antitrombojenik, antiviral, antialerjik etkileri vardır. Flavonoidler, önemli metal şelatörleri ve serbest radikal temizleyicisi gibi rol oynarlar. Flavonoidler tarafından temizlenebilen ve formasyonları inhibe edilebilen reaktif oksijen ürünleri; süperoksit anyonları, hidroksil radikali, alkol radikali, peroksil radikali ve perhidroksi radikali (253).

### **Melatonin**

Melatonin pineal bezden salgılanan bir nörohormondur. Sekresyonu gece en yüksek olmak üzere ritmik bir özellik gösterir. Son zamanlarda melatoninin oksidan stresi azaltıcı etkileri olduğu görülmüştür. Melatonin sentezinin son basamağı, N-asetilserotoninin metilasyonudur ve bu mekanizma homosistein metiyonin gibi kükürt içeren aminoasitlerin metabolizması sırasında oluşan metil verici Sadenozil Metiyonini (SAM) gerektirir (254).

Melatonin HO<sup>•</sup> radikalini temizleyen çok güçlü bir antioksidandır. HO<sup>•</sup> ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür. Bu da ortamdaki O<sub>2</sub><sup>•</sup> radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterir (191). Ayrıca hidrojen peroksit, singlet oksijen, peroksinitrit anyon, nitrik oksit, peroksil radikali ve hipoklorik asidi de nötralize eder. Melatonin SOD, GPx, GRx ve glikoz-6- fosfat dehidrogenaz enzimlerini uyarak antioksidan etki gösterir (255).

Diğer antioksidanlara göre çok güçlü bir antioksidan olmasının nedenleri:

1. Lipofilik olması nedeniyle hücrenin hemen tüm organellerine, birçok dokuya rahatça girerek geniş bir alanda aktivite gösterir,
2. Hücre çekirdeğine girebilmesi nedeniyle DNA'yı oksidatif hasara karşı korur,
3. Çok yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımında bile toksik bir etkisi yoktur,
4. Prooksidan aktiviteye sahip değildir.

Yaşlanma ile birlikte melatonin de azaldığı için yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı bazı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak,

melatoninin klinik açıdan etkili bir antioksidan ve dolayısıyla anti kanserojen olduğuna inanılmaktadır (191).

### **Seruloplazmin**

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (256).

### **Selenyum**

İn vitro hayvan deneylerinde Se bileşiklerinin apoptozisi ve transforme hücrelerde hücre siklusunu indirgediği gösterilmiş ve bundan dolayı da kanser hücre gelişimini durduğu ileri sürülmüştür (250).

### **N-asetilsistein (NAC)**

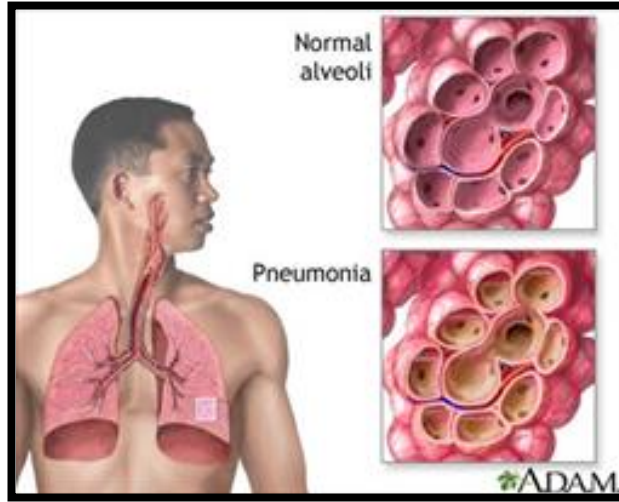
L-sisteinin N-asetillenmiş türevi olan N-asetilsisteinin (NAC); moleküler yapısı nedeniyle hücrelere kolayca girebildiği ve önemli bir antioksidan olan glutatyon (GSH) oluşumunda rol oynayarak oksidan strese karşı dokuların savunmasını desteklediği bildirilmektedir. Son yıllarda NAC'ın yapısında bulunan serbest tiyol grupları ile direkt antioksidan etki gösterdiği; hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hipokloröz asit gibi oksidan moleküllerle etkileşerek radikal toplayıcı etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Dülger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada N-asetilsistein kullanan KOAH olan grupta tedavi sonrası FEV<sub>1</sub>, PO<sub>2</sub> ve KOS ortalama değerleri tedavi öncesi değerlerden anlamlı olarak yüksek olduğu ve ortalama MDA değeri ise NAC kullananlarda tedavi sonrası, öncesine göre anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. NAC kullanmayanlarda ise tedavi öncesi ve sonrası çalışılan tüm parametreler açısından anlamlı bir farklılık olmadığı. N-asetilsistein'in KOAH tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (258).

## **2.7. Pnömoni**

### **2.7.1. Tanımı**

Pnömoni akciğerdeki küçük hava keselerine yani alveollere solunum, damlacık ya da enjeksiyon yoluyla ulaşan mikroorganizmaların birikmesi ve kan damarlarından gelen serumun bu bölgeye dolması sonucu oluşan önemli bir alt solunum yolu hastalığıdır (259); akciğer parankimasının inflamasyonudur. Çeşitli bakteri türleri,

mukoplazmalar (virüsler, funguslar, parazitler) pnömoniye neden olabilir. Bu nedenle pnömoni tek bir hastalık değil, her biri farklı epidemiyolojisi, patogenezi, klinik görünüm ve seyri ile spesifik enfeksiyonlar grubudur (260).



Şekil 6. Pnömonide akciğer parankimi

Genellikle nazokomiyal enfeksiyon veya katı sıvı gıdaların, tükürük gibi salgıların sürekli aspirasyonu nedeni ile oluşur (261). Anatomik olarak Pnömoniler bir veya birkaç lobda konsolidasyon gösteriyorsa lobar pnömoni, önce bronşiol ve daha sonra çevre loblarda konsolidasyon oluşuyorsa bronkopnömoni veya lobuler pnömoni olarak adlandırılırlar. Intertisyel olarak ve bronşioelleri içine alan pnömoni şeklinde ise intertisyel pnömoni veya pnömonitis adı verilir (262).

### 2.7.2. Pnömonide Epidemiyoloji

Yaşamın ilk beş yılı ASYE'nin en sık görüldüğü dönemdir. Erkek çocuklarda ASYE insidansı ilk 10 yaşta daha yüksek iken, adölesan dönemde oran eşitlenir. Çocukluk çağı pnömonilerini daha çok bakteriyel ve viral etkenler oluşturmaktadır. Bulaşma birçok olguda damlacık enfeksiyonu yoluyla olur. Kapalı alanlarda, kalabalık yaşam koşulları enfekte damlacıkların inhalasyon yoluyla doğrudan geçişini artırır. Bakteriyel pnömoniler epidemiyolojiyi oluşturmaz. Ancak hastalığın insidansı viral enfeksiyonların epidemik periyodları sırasında artar. Tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömonilerden sorumlu olan en sık etken *Streptococcus Pneumoniae*'dir. Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve sonbahar aylarında görülür.

(263). Kış aylarında soğuk hava sebebiyle kapalı ortamlarda bulunma oranı ve dolayısıyla kalabalık artmaktadır. Türkiye’de tüm ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı alan pnömoni, enfeksiyonlar arasında ise birinci sırayı almaktadır. Dolayısıyla toplum kökenli pnömoni (TKP), görülme sıklığının yüksek olması ve çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1992 yılında viral pnömoni tanısıyla 4.782, diğer pnömoni tanısıyla 87.541 olgunun hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir (264).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün verilerine göre dünyada her yıl her 1000 kişiden 10-15’i pnömoniye yakalanmaktadır. ABD’de yılda 5.6 milyon kişide TKP oluştuğu ve bunların 1.1 milyonunun hastanede tedavi gerektirdiği hesaplanmaktadır (265). Yine Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre her yıl beş yaşından küçük 150 milyondan fazla çocuk pnömoniye yakalanmakta ve bunların 20 milyonunun hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir (260). Kuzey Amerika ve Avrupa’da pnömoni insidansı, 12–15 yaşındaki çocuklarda 7/1 000 iken beş yaşından küçük çocuklarda 34–40/1 000’dir (266). Bu da pnömoninin küçük çocuklarda çok daha sık görüldüğünün açık bir göstergesidir. Türkiye’de her yıl Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre yaklaşık 90 000 pnömoni vakası görülmekte ve 2500 civarında kişi hayatını kaybetmektedir. Ancak Türkiye için gerçek rakamın çok daha yüksek olduğu bilinmekte ve yaklaşık 500 000 kişinin her yıl pnömoniye yakalandığı bildirilmektedir (259). Ülkemizde Sağlık Bakanlığının 2003 verilerine göre ise 0–1 yaş grubunda bebek ölümlerinin %48,4’ünden, 1–4 yaş arasında %42,1’inden alt solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu olduğu belirlenmektedir (267).

### 2.7.3. Pnömonide Etyoloji

Pnömoniye çeşitli mikroorganizmalar neden olmaktadır (260):

- Bakteriyel enfeksiyonlar, Nonspesifik (Gram pozitif ve negatif bakteriler), Spesifik (Tüberküloz)
- Viral Enfeksiyonlar.
- Mikotik (mantar) Enfeksiyonlar. Histoplazmoz,
- Koksidiomikozis, Aktinomikoz, Moniliaz Kriptokokoz vs. Riketsiya Enfeksiyonları

- Parazit Enfeksiyonları (Amebiyaz, Toksoplazmoz, Pnömosistis Karini, Ekinokokkoz- Hidatik Kist.

TKP olgularında birçok bakteriyel, viral, fungal ve protozoal patojen pnömoniye sebep olabilir. En fazla görülen bakteriyel etken Streptococcus pneumoniae olup, S. pneumoniae'den sonra en sık görülen bakteriyel etken Haemophilus influenza'dır. Bunu Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae ve Legionella pneumophila izler. En sık görülen viral etken ise Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV)' dir. Özellikle bebeklik döneminde viral pnömoninin en sık nedeni RSV'dir (265). Diğer viral etkenler Influenza A ve B, Adenovirüs ve Parainfluenza virüsleridir. Bazı olgularda birkaç bakteri etkeninin ya da birkaç virüs patojeninin ya da hem virüs hem de bakteri etkenlerinin birlikte bulunduğu ve sık karşılaşılan miks patojenlerde görülebilir (268).

Seyahat öyküsü, evcil hayvan ile temas, çevrede başka hastaların bulunması, meslek, yaş, içinde bulunan mevsim, coğrafik yerleşim, sigara kullanımı ve HIV saptanıp saptanmaması gibi faktörlerin tümü pnömoninin etiolojisinde düşünülecek patojen tipleri belirlenmektedir (260).

Yapılan bir çalışmada ciddi pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmış 1-9 yaş arası çocuklarda viral enfeksiyonların %34 oranında olduğunu, %12 ile RSV' un en sık görülen viral ajan olduğu belirtilmiştir (267, 269).

### **Risk Faktörleri**

Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri aşağıda verilmiştir:

- İki yaşın altında olmak,
- Düşük doğum ağırlığı,
- Anne sütü ile beslenememe,
- Malnütrisyon,
- Prematürite,
- D vitamini eksikliği,
- Düşük sosyo-ekonomik düzey,
- Kalabalık yaşam koşulları,

- Sağlık hizmetlerinden yararlanamama,
- Anne yaşı ve eğitim durumu,
- Başta sigara olmak üzere ev içi ve ev dışı hava kirliliği,
- Altta yatan hastalığın olması (doğumsal kalp hastalığı, diabetes mellitus, vb),
- Yetersiz bağışıklama (kızamık ve boğmaca aşısının yapılmaması),
- Kış mevsimi (270).

### **Klinik Bulgular**

- Viral ve bakteriyel pnömonilerin öncesinde birkaç gün süreyle tipik olarak rinit ve öksürük,
- Viral pnömonide ateş,
- İnterkostal, subkostal ve suprasternal retraksiyonlar,
- Özellikle bebeklik döneminde siyanoz ve solunum yorgunluğu,
- Raller ve hışıltı,
- Siyanoz,
- Çocuklarda burun kanatlanması,
- Erişkinlerde ve büyük çocuklarda bakteriyel pnömonide tipik olarak titreme ve yüksek ateş, sonrasında sersemlik, huzursuzluk, solunum hızında artış,
- Kuru prodüktif olmayan öksürük, anksiyete ve ağız etrafında siyanoz,
- Bakteriyel pnömonisi olan bebeklerde kusma, anoreksi, ishal ve paralitik ileusa ikincil olarak abdominal distansiyon görülebilir (271).
- Ateş ve radyografik infiltrasyon, infeksiyon kaynaklı pnömoninin en önemli bulgularıdır.
- Taşipne: İki aydan küçükler >60/dakika, 2-12 aylık bebekler: >50/dakika  
1-5 yaş: >40/dakik, 5 yıl: >20/dakika,
- Dispne: Dispnenin bulguları hipoksemi (Oksijen saturasyonun oda havasında %94'ün altında olması) ve nefes alışta zorlanma olarak sayılabilir (272).

Yapılan bir çalışma da; YBÜ'ye kabul sırasında 22 hastada (%46) ateş, 12 hastada (%25) bilinç bulanıklığı, 34 hastada (%71) taşikardi, 14 hastada (%29) hipotansiyon ve 7 hastada (%14,6) oligüri. Solunum sistemi fizik muayenesinde de 23 hastada (%48) takipne, 43 hastada (%90) tuber sufl ve/veya raller. Kan analizlerinde ise; 39 hastada

(%81) lökositoz, 22 hastada (%46) kreatinin yüksekliği, 24 hastada (%50) ALT/AST yüksekliği ve hastaların yarısında (24 olgu) da, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> oranı 300'ün altı olarak bulunduğu gösterilmiştir (273).

#### 2.7.4. Pnömonilerin Sınıflandırılması

Pnömoninin çeşitli sınıflandırılmaları yapılmıştır. Pnömonilerin klinik olarak ağırlık derecesine göre sınıflandırılması aşağıda verilmiştir

- Ağır Pnömoni: Taşipne, retraksiyon, inleme, uykuya eğilim, dehidratasyon vardır.
- Atipik Pnömoni: Taşipne, apne, retraksiyon, siyanoz, belirgin uykuya eğilim, ağır dehidratasyon, inleme var, beslenemez ve şok belirtileri mevcuttur (274).
- Tipik bakteriyel pnömoni; Bunlarda üşüme, titreme ile ani yükselen ateş, pürülan balgam ve göğüs ağrısı vardır (275).

Pnömonilerin etyolojik sınıflandırılması aşağıda yazılmıştır (276).

- 1- İnfeksiyon etkenleriyle oluşan pnömoniler: Bakteri, virüs, mantar, diğer.
- 2- Aspirasyon Pnömonileri,
- 3- Löffler Pnömonileri,
- 4- Hipoplastik Pnömonileri

Pnömoniler anatomik dağılıma göre de sınıflandırılır (260).

1. Bronkopnömoni: Bronşlardaki inflamasyonla beraber nonhomojen, ufak, yama tarzında gölgelenmelerin bir ya da her iki akciğerin bazen tüm asiner alanlarına yayılabilmiş şeklidir.
2. Segment pnömonisi,
3. İnhalasyon pnömonisi,
4. Lober pnömoni. Bir veya daha fazla lobun klinik ve radyolojik olarak belirlenen yoğun konsolidasyonudur.
5. Lobüler pnömoni: Küçük ya da terminal bronşların distalinde kalan bölümün inflamasyonudur (275).

Daha geniş anlamda pnömoniler dört katagoride sınıflandırılır:

1. Aspirasyon pnömonisi,
2. Toplumda kazanılmış pnömoni,
3. Hastanede kazanılmış pnömoni
4. İmmunosupresif hastalarda oluşan pnömoni

Pnömonili bir hastada temel yaklaşım uygun antibiyotik tedavisinin hızla başlanılmasına dayanmaktadır (260).

#### **2.7.4.1. Löffler Sendromu**

Eozinofilik akciğer hastalıkları heterojen bir gruptur. Ortak özellikleri akciğerde infiltrasyon ve dolaşımda veya dokuda eozinofil olmasıdır. Son zamanlarda çoğunluk bu hastalık grubu için daha iyi bir terminoloji olarak Eozinofil Akciğer İnfiltrasyonu (PIE) terimini benimsemiştir. Löffler Sendromu çocuklarda en sık görülen PIE'dir (271).

Çocukluk popülasyonunda görülen PIE sendromlarında en sık etyoloji parazit enfeksiyonları ve ilaç reaksiyonlarıdır. Bireysel parazit enfeksiyonlarının yaygınlığı coğrafi olarak yaygınlık gösterir. ABD'de en sık rastlanan parazit *Ascaris Lumbricoides*'tir. Bunların yumurtaları alınır. Larva açıldıktan sonra barsak duvarından geçer ve akciğerlere doğru ilerler ve orada yoğun inflematuar reaksiyona neden olur. Alveoler makrofajlar, lenfositler, nötrofiller ve eozinofiller en dikkat çekici inflematuar hücrelerdir. Diğer sık rastlanan parazitler arasında *Strongiloides türleri*, *Toxocara canis* ve *Ancylostoma braziliense* sayılabilir. Afrika, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da filaryal kurtçuklar olan *Wuchereria bancrofti* ve *Brugia malayi* tropikal pulmoner eozinofiliye neden olur (271).

#### **Klinik Bulgular**

- Kronik öksürük,
- Aralıklı ateş,
- Dispne,
- Hışıltı,
- Az aralıklı karın ağrısı, kilo kaybı



#### 2.7.4.2. Toplum Kökenli Pnömoniler (TKP)

Kişide günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Ateş yüksekliğine eşlik eden öksürük, balgam çıkarma ve/veya göğüs ağrısı ve/veya halsizlik, iştahsızlık, kas ağrıları vb. sistemik yakınmalarla başvuran bir olguda solunum yolları infeksiyonundan kuşkulandır (277). Günümüzde çok sayıda ve etkin antibiyotik kullanımına ve etkili aşılarla rağmen sık karşılaşılan ciddi bir hastalıktır (278).

Toplum kökenli pnömoni (TKP) hastalarının çoğunluğu hastalıkları nedeniyle ciddi morbidite ve kısa süreli mortalite riski ile karşı karşıya kalırlar. Günümüzde pnömoni ağırlık indeksi (PAİ) olarak adlandırılan ve 14.199 TKP hastasının verilerine dayanan skorlama sisteminde 30 günlük mortalite oranları risk gruplarına göre % 0,1 ile %29,2 arasında değişmektedir. Hastaneye yatırılan hastaların çoğu tedaviye iyi yanıt verir, fakat yaklaşık % 10-15'inde tedavi yetmezliği olur ve %6'sında ise pnömoni hızla kötüleşip hayatı tehdit edebilir. TKP'de ölümün esas olarak tedavi yetmezliği gelişenlerde meydana geldiği ve bu grup hastada %40'lara ulaştığı bildirilmektedir (279).

Görülme sıklığı yılda 12/1000 olmakla birlikte 45 yaş altında 0,91/1000 olan bu rakamın, 65 yaş üzeri grupta 10,12/1000 olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatış sıklığı ise yılda 2,66/1000 olarak hesaplanmıştır. ABD'de TKP'li hastaların 1/5'inin hastaneye yatırılarak tedavi edildiği bilinmektedir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite oranı %1-5 arasındayken hastane tedavisi, özellikle de yoğun bakım gerektiren hastalarda mortalite %25'lere ulaşmaktadır (278).

#### Atipik Pnömoni

Toplumdan edinilmiş pnömonilerin yaklaşık %50 ile 60'ında etyoloji saptanamamaktadır. Ayaktan tedavi edilen toplumdan edinilmiş pnömonilerde etkenlerin %30'undan virüsler, %45'inden atipik pnömoni etkeni (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Legionella* türleri) ve %25'inden diğer bakteriler sorumlu olarak saptanmaktadır. Hastanede yatarak tedavi giren pnömonili hastalarda ise %60 oran'nda bakteriyel etken bulunmaktadır. Bu hastalarda etyolojide en sık pnömokok (%27-55) ve *Haemophilus influenzae* (%8) saptanır. Olguların %25'inde atipik pnömoni etkenlerinin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu etkenler

içinde ön sırada M. pneumoniae görülür. Daha az sıklıkta C. Pneumoniae ve Legionella pneumophila sorumludur (280).

**Tablo 3.** Çocukluk çağı toplum kökenli pnömonide yaş gruplarına göre etkenler (281)

Yaş	Etken mikroorganizmalar
Yenidoğan	Grup B streptokoklar, Gram negatif bakteriler (E. Coli, K. Pneumonia, P.Aeruginosa), L. Monocytogenes, S. Aureus, C. Trochomatis, Virüsler (CMV, HSV), Anaerob bakteriler.
2 ay - 59 ay	Virüsler (RSV, influenza, parainfluenza, adenovirüs), S. Pneumoniae, H. influenzae, S. Aureus, Grup A streptokoklar, Mikobakteriler, Bordetella Pertussis.
5-9 yaş	S. Pneumoniae, M. Pneumonia, C. Pneumonia, S. Aureus.
10 yaş ve üzeri	M. Pneumonia, C. Pneumonia, S. Pneumonia.

### Tedavi Yaklaşımları

TKP olgularının yaklaşık yarısında spesifik etken saptanamamakta ve empirik tedavi uygulanmaktadır (282).

Üç günlük azitromisin tedavisi alt solunum yollarının enfeksiyonlarında önerilmektedir ve diğer makrolidlere göre maliyeti daha düşüktür. Pnömonide ortalama klinik tam iyileşme oranları % 88–100 arasında değişmektedir. Yan etki oranları için % 0–21 arasında değerler verilmektedir. Kıtır toplum kökenli pnömonide üç günlük azitromisin (günde tek doz 500 mg) tedavisinin etkinliğinin ve güvenirliliğini araştırmıştır. Çalışma sonucunda 11 hastanın 10'unda tam iyileşme elde edilmiş olduğunu (% 91). ; bir hastada ilk ay içindeki yeni infiltrasyon, nüks olarak yorumlanmış (% 9). Bu olguda, yine 3 günlük azitromisin tedavisi uygulanarak radyolojik olarak tam iyileşme elde edilmiştir (283).

### Laboratuvar Bulguları

Beyaz Küre:

<4000/mm<sup>3</sup> veya >30.000/mm<sup>3</sup>

Nötrofil sayısı <1000/mm<sup>3</sup>

• Kan Gazları (oda havasında):

PaO<sub>2</sub><60mmHg; PCO<sub>2</sub>>50mmHg

Sa.O<sub>2</sub><92; pH<7.35

- BUN>30mg/dl (10.7mmol/L)
- Na<130mEq/L
- Akciğer filmi:  
Multilober tutulum  
Kavite  
Plevral efüzyon  
Hızlı progresyon
- Sepsis veya organ disfonksiyon bulguları:  
Metabolik asidoz  
Uzamış PT, aPTT  
Trombositopeni  
Fibrin yıkım ürünleri>1:40 (279).

#### **2.7.4.3. Hastane Kökenli Pnömoni**

Herhangi bir nedenle hastaneye yatıştan 48 saatten daha uzun bir süre geçtikten sonra ortaya çıkan pnömoniler hastane kökenli pnömoni (nozokomiyal pnömoni) olarak tanımlanır. Hem hastaneye asıl yatış nedenine (Örn. Kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus) bağlı olası bağışıklık sistemi sorunlarının varlığı hem de hastane ortamında karşılaşılan bakterilerin sıklıkla dirençli olmaları nedeniyle, bu pnömoniler toplum kökenli olanlardan ayrı değerlendirilirler ve daha yüksek mortalite ile seyrederek (284).

#### **Korunma**

Toplum kökenli pnömonide korunma, kişilerin diğer tıbbi sorunlarının kontrol altına alınması, uygun beslenme, sigara ve alkol alışkanlıklarının denetimi ve influenza ve pnömokok aşularının uygulanmasıyla sağlanabilir (284).

- El yıkama ve eldiven
- Önlük
- Hasta ve bakımı ile ilgili sağlık personelinin eğitimi ve sürveyans sağlık personeli hastane kökenli pnömoni (HKP) ve önlenmesi konusunda eğitilmeli,
- Solunum cihazlarının uygun kullanımı ve dekontaminasyonu,

- Profilaksi ile ilgili uygulamalar HKP için hastadaki kaynak olabilecek potansiyel mikroorganizmaları elimine etmek veya baskılamak amacıyla yapılacak uygulamalar korunmada başka bir önemli konudur (285).

#### **2.7.4.4. Hipersensitive Pnömoni**

Ekstrensik allerjik alveolitis (EAA), diğer adıyla hipersensitivite pnömonisi (HP), akciğer parankiminin immünolojik kökenli yaygın enflamatuvar bir hastalığı olup çeşitli antijenlerle karşılaşma kalma sonucu oluşur. Çocukluk çağında nadirdir. En sık görülen şekli olan güvercin besleyenlerin pnömonisi (GBP), ilk kez 1960'da tanımlanmıştır ve güvercinlerin avian protein antijenlerinin inhalasyonuna ikincil oluşmaktadır.

En iyi tanı yöntemi öyküde semptomlarla antijenle karşılaşma arasındaki ilişkinin öğrenilmesi ve serumda karakteristik presipitin reaksiyonunun gösterilmesidir. Önerilen en etkili tedavi, antijenin ortadan kaldırılması ve farklı sürelerde sistemik steroid kullanımınıdır. Steroidler HP'nin tedavisinde sistemik ya da topikal (inhale) olarak kullanılabilir (286).

#### **2.7.4.5. Viral Pnömoni**

Viral pnömoni etkenlerinin çoğu RNA virüsleri olup en sık çocuklarda görülür. RSV bebeklerde en sık görülen viral pnömonidir. Viral pnömoniler genellikle yoğun bir şekilde kış aylarında görülür. Erişkinlerde hastaneye yatış sebebi iken çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda ölümcül olabilir (287).

Son zamanlarda toplumda görülen viral pnömoni sıklığı giderek artmaktadır. Bunun sebebi bağışıklığı baskılanmış hastaların artması, bağışıklığı baskılayan hastalıkların artması (HIV, Hepatit B, kanser gibi), ekonomik yetersizlikler yüzünden yaşam kalitesinin düşmesi gibi nedenlerden bir veya bir kaç olabilir. TKP'de viral etkenler hastaların %8'inden sorumludur. Viral ve bakteriyel ajanların birlikte bulunduğu hastaların oranı ise %51 civarındadır (288).

### **2. 8. Laktik Asid'in Pnömoni ve Oksidatif Stresle İlişkisi**

Laktik asit tüm hücrelerin sitoplazmasında pirüvik asitten yapılır. Doku oksijenlenmesi azalınca glikozun anaerobik metabolizması ile pirüvatın laktata

dönüşümü artar (289). Yani O<sub>2</sub>'in az olduğu dokularda anaerobik koşullar üstünde, Niyasin Amid Adenin de Nükleotid Hidrogenaz (NADH) koenzimi çoğalarak pirüvik asiti laktik asite çevirir. Normal şartlarda laktik asitin kan düzeyleri 1,2 mM/l'tnin altındadır. Kan laktat düzeyi > 5 mmol / l ise laktik asidoz vardır (290). Laktik asit kanda serbest halde ve esas olarak laktat iyonu şeklinde bulunur. Karbonhidrat metabolizmasının bir ana ürünü olan LA başlıca iskelet adale hücrelerinden ve eritrositlerden türer. Normalde karaciğerde metabolize olur. Kan laktik asit konsantrasyonu, metabolizma hızına bağlı olarak etkilenir. Egzersizler esnasında LA asit seviyesi ileri derecede artış gösterir. Doku oksijenlenmesinin az olduğu hallerde TCA siklusundaki pirüvik asidin aerobik oksidasyonunun blokajı sonucu pirüvik asit laktik aside redüklenir. Bu durum şiddetli oksidaza yol açar ve kanda laktik asit, pirüvik asit oranında önemli bir artma ile birlikte dir. Böyle eksrem bulgular, hücre sel oksidatif işlemlerin zarar gördüğüne bir işarettir (291).

Akciğerin temel görevi havadaki oksijeni alıp kandaki karbondioksiti atmak olduğundan kendi içinde verimli çalışabilmek için mikrodoku düzeyinde ventilasyona uygun bir perfüzyonu sağlamak zorundadır (292). Akciğere ulaşan oksijenin yetersiz olması, oksijenin akciğerden kana geçişinin yetersiz olması, oksijen transportunda bozukluk, doku oksijenlenmesinde bozukluk hipoksiye neden olmaktadır. Hipoksi hangi şekilde olursa olsun sonuçta aerobik metabolizmada kesintilere, sellüler disfonksiyona ve ölüme neden olur. Oksijenin mitokondriyal kısmi basıncı 0,13 kPa (1mmHg) seviyelerine düştüğünde anaerobik metabolizma durur ve sellüler enerji üretimi için glikolizin daha az etkili anaerobik yolları aktive olur. Anaerobik metabolizmanın laktik asid gibi son ürünleri dolaşıma ölçülebilir seviyelerde salgılanır. Reperfüzyon veya reoksijenasyon durumlarında paradoksal olarak iskemi-reperfüzyon sendromu olarak adlandırılan hücre hasarı sonucu oluşan oksijen serbest radikalleri hücre ölümüne neden olabilir (293).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Araştırmada, Harran Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 0–4 yaş arası akut pneumoni teşhisi konulan, bu amaçla alınarak kullanılmış ve atılacak olan kan örnekleri kullanıldı. Çalışmaya alınan çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Anket form hazırlanarak günde 5 adet ve daha fazla sigara içilen aileler çalışmaya dahil edildi. Veriler araştırmacının kendisi tarafından, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplandı. Araştırma aşağıda belirtilen dört grupta yürütüldü:

1. **Grup:** Pasif sigara içimine maruz kalmayan kontrol grubu, n=30.
2. **Grup:** Pasif sigara içimine maruz kalmayan ancak, pneumoni oluşan grup, n=30.
3. **Grup:** Pasif sigara içimine maruz kalan ancak, pneumoni oluşmayan grup, n=30.
4. **Grup:** Pasif sigara içimine maruz kalan ve pneumoni oluşan grup, n=30.

Çocukların yaş, boy, kilo durumları ile kapiller oksijen saturasyon değerleri belirlendi, nabız sayıları alındı ve LA değerleri ölçüldü. Gönüllü ailelerin çocuklarından alınan venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine alındı. Alınan tüm örneklerde SOD, GPx, GRx, MPO aktiviteleri ile TAS, TOS çalışılması amacıyla 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları - 80° C saklandı. Çalışmanın yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

#### 3.2. Kullanılan Araç Gereçler

- ELİSA Reader (BİO- TEK<sup>®</sup>, ELx800, USA)
- ELİSA Washer (das, İtalya)
- Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c16000, USA<sup>®</sup>)
- Derin Dondurucu (New Brunswick Scientific-C54285, USA<sup>®</sup>)
- Buzdolabı (Profilo, Germany)

- Santrifüj (Hettich, Universal 30 RF, Germany)
- Horizontal Shaking (elektromag-M203, Türkiye)
- Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)
- BLOOD LACTATE TEST METER (ARKRAY, Lactate pro<sup>TM</sup>, JAPAN)
- Laktate Pro<sup>TM</sup> Test Strip (ARKRAY, Code No:78101, JAPAN)
- Pulse oksimetre (Onyx II % SpO<sub>2</sub>, NONİN, USA)
- Enjektör, alkol, pamuk.
- Jelli biyokimya tüpleri.

### 3.3. Toplam Antioksidan Statü (TAS) Ölçümü

Örneklerin toplam antioksidan status 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 (294). Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir.

### 3.4. Total Oksidan Statü (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin total 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 umol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/L olarak ifade edilir (295).

### 3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü

Örneklerin oksidatif stres indeksi, örneklerin total oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir. Sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edilir (296).

### **3.6. Glutasyon Redüktaz (GRx) Enzim Aktivitesi Ölçümü**

Örneklerin içerdiği glutasyon redüktaz enzim aktivitesi Cayman marka (Item No: 703202) ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Testin prensibi NADPH'ın 340 nm'de NADP ye dönüşümünü içermektedir. Oluşan NADP indirek Glutasyon redüktaz enzim aktivitesini vermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilmiştir.

### **3.7. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Aktivitesi Ölçümü**

Örneklerin içerdiği glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi Cayman marka (Item No: 703102) ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Testin prensibi NADPH'ın 340 nm'de NADP 'ye oksidasyonunun azalan absorbansta izlenmesi esasına dayanır. Oksidasyon sonucu oluşan NADP indirek Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesini vermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilmiştir.

### **3.8. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Ölçümü**

Örneklerin içerdiği Süperoksit Dismutaz enzim aktivitesi Cayman marka (Item No: 706002) ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Testin prensibi Süperoksit anyonunun örnekteki SOD enzimi ile moleküler oksijen ve hidrojen peroksite dönüşürken ksantinoksidaz'ın renkli bileşik oluşturması esasına dayanır. Oluşan rengin konsantrasyonu SOD enzimi ile orantılıdır. Sonuçlar U/ml olarak ifade edilmiştir.

### **3.9. Myeloperoksidaz (MPO) Enzim Aktivitesi Ölçümü**

Örneklerin içerdiği Myeloperoksidaz enzim aktivitesi İmmun Diagnostik marka (Katalog No: K6631KO2) ticari ELİSA kitleri kullanılarak ölçülmüştür. MPO enzim aktivitesi Sandwich ELİSA tekniğinde kullanılan poliklonal antikolar ile ölçülmüştür. Sonuçlar standart numuneler tarafından oluşturulan kalibrasyon grafiğinden yararlanarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edilmiştir.

### **3.10. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS programı (11.5; SPSS Inc. Chicago USA) kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. Tüm grupların değerleri varyans analizi ile karşılaştırılmış, gruplara arası farklar ise One Way ANOVA testi ile belirlenmiştir.



Ayrıca TAS, TOS ve OSI değerleri ile GRx, GPx, SOD ve MPO aktiviteleri ve değişim sınırları SPSS programı kullanılarak grafiklerde gösterilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 0-4 yaşlar arası 65'i erkek 55'i kız toplam 120 çocuk alındı. Çocuklar sigara maruziyetine ve pnömoni olup olmadıklarına göre dört gruba ayrıldı ve bu grupların demografik ve karakteristik bilgileri Tablo 4'te verildi. Bu tabloda tüm grupların yaş, vücut ağırlığı ve boy değerlerinin birbirine yakın olduğu anlaşıldı.

**Tablo 4.** Grupların demografik ve karakteristik bilgileri.

	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>
	<b>X±S.S</b>	<b>X± S.S</b>	<b>X±S.S</b>	<b>X±S.S</b>
<b>Yaş (ay)</b>	2,95 ± 1,04	1,45 ± 0,80	2,90 ± 1,10	1,27± 0,70
<b>Ağırlık (kg)</b>	15,25 ± 5,29	8,95 ± 3,81	13,71 ± 3,67	8,10 ± 3,11
<b>Boy (cm)</b>	99,82 ±17,79	70,73 ± 18,68	86,23 ±16,37	69,45 ± 14,57

X: Ortalama Değer, S. S: Standart Sapma

Tablo 5'de tüm grupların enzimatik ve nonenzimatik bazı oksidan ve antioksidan parametre değerleri verildi. Tabloda görüldüğü gibi 2., 3. ve 4. gruptaki TOS ve OSI değerlerinin 1. (kontrol) gruba göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Buna karşın 2., 3. ve 4. gruptaki TAS değerlerinin kontrol grubuna (1. grup) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,01-0.001$ ).

Tablo 5. Grupların TOS, TAS ve OSI aktiviteleri

	TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L X $\pm$ S,S	Min-Max Değerler	TAS, mmolTroloksEqv./L X $\pm$ S,S	Min-Max Değerler	OSI, Arbitrary Unit X $\pm$ S,S	Min-Max Değerler
1. Grup	22,17 $\pm$ 5,86 a <sup>1</sup> b <sup>2</sup> c <sup>1</sup>	13,78–35,11	1,00 $\pm$ 0,15 a <sup>2</sup> c <sup>1</sup>	0,65–1,29	2,26 $\pm$ 0,70 a <sup>1</sup> b <sup>2</sup> c <sup>1</sup>	1,25–3,60
2. Grup	36,68 $\pm$ 9,57 d <sup>2</sup>	23,59–57,55	0,88 $\pm$ 0, 11	0,66–1,08	4,17 $\pm$ 1,13 d <sup>2</sup>	2,56–6,60
3. Grup	30,44 $\pm$ 9,53 f <sup>1</sup>	13,66–55,42	0,94 $\pm$ 0,10 f <sup>2</sup>	0,78–1,21	3,22 $\pm$ 0,99 f <sup>1</sup>	1,66–5,69
4. Grup	39,21 $\pm$ 4,72	31,04–48,23	0,85 $\pm$ 0,11	0,72–1,12	4,66 $\pm$ 0,75	3,10–6,24

X: Ortalama Değer, S: Standart Sapma

a: 1. grup ve 2. grup arasında anlamlı fark.

b: 1. grup ve 3. grup arasında anlamlı fark.

c: 1. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.

d: 2. grup ve 3. grup arasında anlamlı fark.

e: 2. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.

f: 3. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark

1 = p &lt; 0,001

2 = p &lt; 0,01

3 = p &lt; 0,05

Tablo 6’da grupların antioksidan enzim aktiviteleri gösterilmektedir. Tabloda 2., 3. ve 4. gruptaki GPx değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. GRx değeri ise kontrol grubuna göre 2. grup ile 4. grupta istatistiksel olarak yüksek bulunurken, 3. grupta düşük olduğu saptandı. SOD değerleri kontrol grubuna göre 3. grup ve 4. grupta istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek iken, 2. grup değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). 2., 3. ve 4. grupların MPO aktivite değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplarda antioksidan enzim aktiviteleri

	GPx, U/L		Min-Max		GRx, U/L		Min-Max		SOD, U/ml		Min-Max		MPO, ng/ml		Min-Max	
	X±S.S	Degerler	Degerler	Degerler	X±S.S	Degerler	Degerler	Degerler	X±S.S	Degerler	X±S.S	Degerler	X±S.S	Degerler	X±S.S	Degerler
1. Grup	236,48 ± 47,95 b <sup>3</sup>	150,79–360,76	61,64 ± 7,70 a <sup>2</sup>	47,96–79,42	0,17 ± 0,04 a <sup>1c</sup>	0,11–0,26	274,90 ± 59,54 a <sup>1b<sup>2</sup>c<sup>1</sup></sup>	180,00–404,00								
2. Grup	235,23 ± 35,96 d <sup>3</sup>	167,70–298,44	64,89 ± 12,63 d <sup>3</sup>	21,69–77,28	0,10 ± 0,03 d <sup>1e</sup>	0,05–0,17	529,27 ± 155,47 d <sup>1e</sup>	344,00–940,00								
3. Grup	202,45 ± 44,58	124,63–290,80	58,16 ± 15,63	17,72–80,34	0,18 ± 0,04 f <sup>1</sup>	0,04–0,24	349,20 ± 89,58 f <sup>1</sup>	168,00–544,00								
4. Grup	208,60 ± 62,82	98,97–307,91	61,98 ± 12,79	21,28–80,42	0,31 ± 0,11	0,12–0,53	791,63 ± 215,38	384,00–1212,00								

X: Ortalama Değer, S. S: Standart Sapma

a: 1. grup ve 2. grup arasında anlamlı fark.

b: 1. grup ve 3. grup arasında anlamlı fark.

c: 1. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.

d: 2. grup ve 3. grup arasında anlamlı fark.

e: 2. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.

f: 3. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.

1 = p < 0,001

2 = p < 0,01

3 = p < 0,05

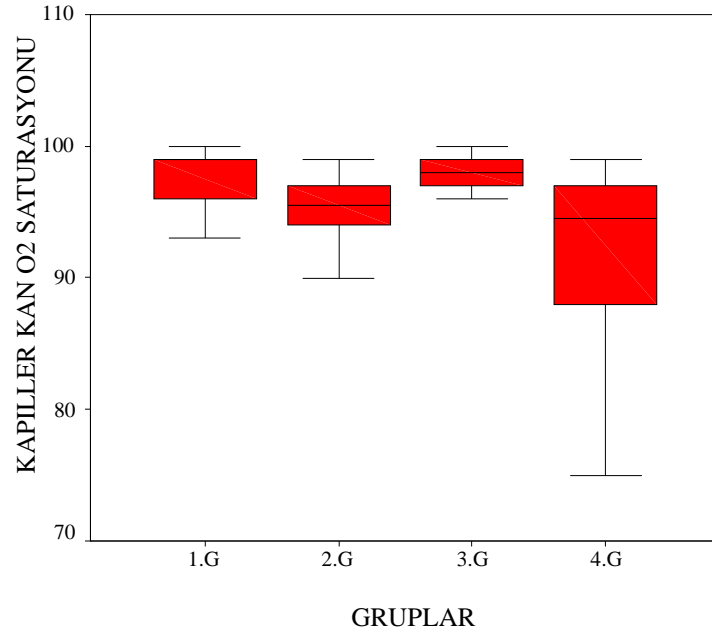
Tablo 7’de tüm grupların nabız, kapiller kan oksijen saturasyonu ve laktik asit değerleri arasındaki ilişki gösterilmektedir. Tabloda görüldüğü gibi 2., 3. ve 4. gruptaki nabız değerlerinin 1. gruba (kontrol) göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0,002$ ). Kapiller kan oksijen saturasyonu değerleri 1. ve 3. grupta birbirine yakın iken 2. ve 4. grupta 1. gruba göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük değerler aldığı saptandı. 2. grubun ve 4. grubun laktik asit değerleri 1. gruba göre istatistiksel olarak yüksek değerler alırken, 3. grupta anlamlı düzeyde düşük olarak belirlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Tüm gruplarda Nabız, SPO<sub>2</sub> ve LA değerleri.

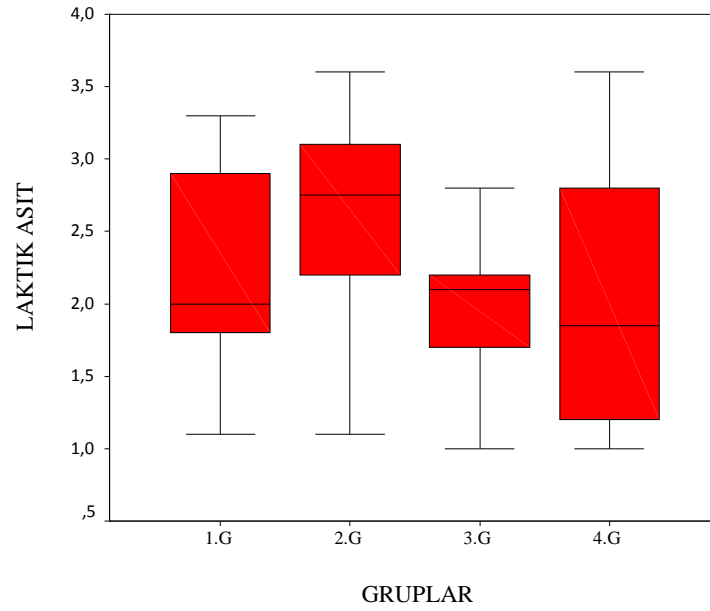
	NABİZ, atm/dk	SPO <sub>2</sub> , %	LA, mmol/lt
	X±S.S	X±S.S	X±S.S
<b>1.Grup</b>	<b>104,27 ± 15,42 c<sup>1</sup></b>	<b>97,36 ± 2,73 a<sup>2</sup> c<sup>1</sup></b>	<b>2,29 ± 0,93</b>
<b>2.Grup</b>	<b>107,86 ± 27,89 e<sup>3</sup></b>	<b>94,09 ± 5,29 d<sup>1</sup></b>	<b>2,94 ± 0,66 d<sup>3</sup></b>
<b>3.Grup</b>	<b>111,5 ± 14,79 f<sup>3</sup></b>	<b>97,64 ± 1,84 f<sup>1</sup></b>	<b>2,05 ± 0,70</b>
<b>4.Grup</b>	<b>124,14 ± 14,07</b>	<b>92,18 ± 6,80</b>	<b>2,53 ± 2,06</b>

X: Ortalama Değer, S. S: Standart Sapma

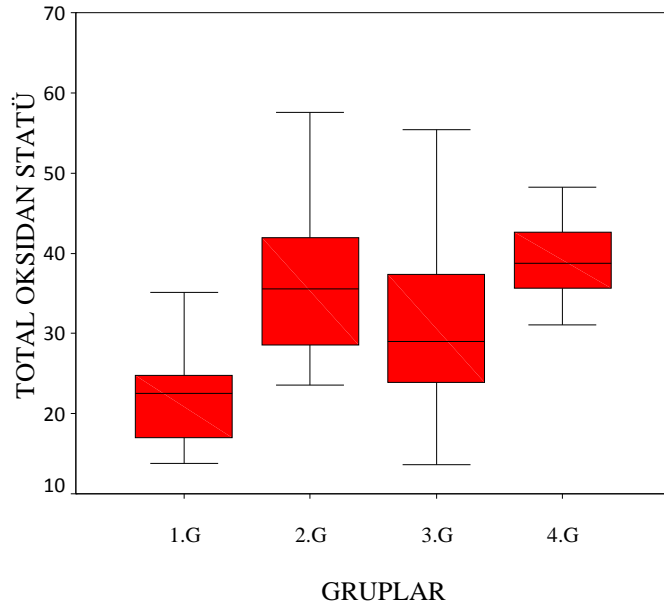
- a: 1. grup ve 2. grup arasında anlamlı fark.  $1 = p < 0,001$   
b: 1. grup ve 3. grup arasında anlamlı fark.  $2 = p < 0,01$   
c: 1. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.  $3 = p < 0,05$   
d: 2. grup ve 3. grup arasında anlamlı fark.  
e: 2. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark.  
f: 3. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark



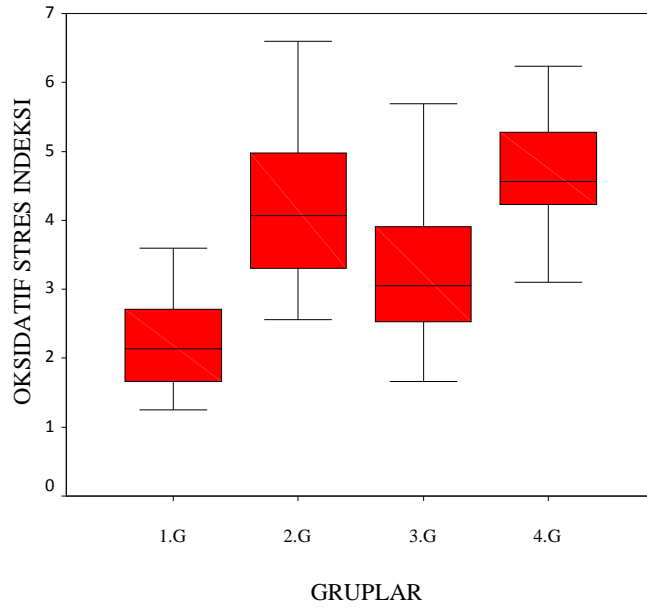
Şekil 7. Graplarda kapiller kan oksijen saturasyonu.



Şekil 8. Tüm graplarda Laktik Asit değerleri.



Şekil 9. Gruplarda TOS değerleri



Şekil 10. Gruplarda OSI değerleri



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sigara dört yüzyıldan beri bilinen ve insan davranışlarını etkileyen en yaygın ve en etkili alışkanlıklardan birisi olması nedeniyle, içinde bulunduğumuz dönemde ve gelecekte çocuk, ergen ve yaşlı tüm insan sağlığı üzerine en büyük tehditlerden birisidir (37). Pasif sigara içiciliğinin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi, dolaşımda bulunan nötrofillerin migratuvar aktivitelerinin artışı ile oksidan madde üretimlerinin artmasına bağlanmıştır (153). Sigara içimi sırasında çok sayıda serbest radikal ve reaktif oksijen partikülleri üretilir. Serbest radikaller hücrelerde membran lipitleri, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerinde oksidatif hasara neden olmaktadır (147). Sigara dumanının tar (katran), fenol, kresol, b-Naftilamin, benzo(a)piren, katekol gibi partikül içeriği; nitrosaminler, hidrazin, vinil klorid gibi gaz fazı; mutajenik/karsinojenik etki yapmaktadır. İndol, karbazol tümör hızlanması yapan diğer partikül fazındaki maddelerdir. Nitrojen oksidler, aldehidler, hidrocyanik asid, akrolein, amonyak, irritan, pro-inflamatuar, siliotoksik etkilidir. Gaz fazındaki diğer bir madde olan karbon monoksit oksijenin hemoglobine bağlanmasını baskı altına alır (42).

Çevresel tütün dumanı, sigara içen kişi tarafından ortama verilen ana akım dumanı (AAD) ve sigaranın yanmakta olan ucundan çıkan yan akım dumanından (YAD) oluşur (100). YAD, AAD'dan kimyasal olarak farklı yapıdadır ve yan akımın bu farkı eksik yanmadan kaynaklanır (101). YAD'ın yanma ısısı daha düşük olduğu için AAD'a göre çok daha fazla kimyasal madde içerir. Örneğin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiş olan N nitrosodimetilamin, yan akım dumanında ana akım dumanına göre 20–100 kat daha fazla bulunmuştur (106). Nikotin AAD'nda partikül fazındayken, YAD'da gaz fazda bulunmaktadır (96).

Sigara içimi yalnız içene değil, aynı ortamda bulunanlara da zarar vermesi ve bu durumdan en çok çocukların etkilenmesi bakımından önemli bir halk sağlığı sorunudur (99). Çocuklar açısından yetişkinlere göre daha ciddi bir tehlike

kaynağıdır, çünkü çocuklar daha hızlı nefes alırlar ve akciğerleri az gelişmiştir (120, 121). Ayrıca bebekler gelişim fizyolojisinin dinamiği nedeniyle daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar, daha fazla su içer ve yer. Böylece hava kirliliğinden en çok etkilenen grubu oluştururlar, zira alveollerin %80'i doğumdan sonra oluşur ve ergenlikte de sürer. Yenidoğan döneminde gelişen akciğer, kirleticilere karşı çok hassastır. Solunum sayısı ve aktivite derecesi yüksek olan bebeğin akciğerine daha fazla miktarda kirletici ulaşır. Bu nedenle, evde sigara içenler çocuklarının sağlığı için de birer tehditdir (122). Pasif sigara içiciliğinin bu iyi belirlenen hastalık yapıcı etkileri, dolaşımda bulunan nötrofillerin migratuvar aktivitelerinin ve oksidan madde üretimlerinin artmasına bağlanmıştır (153).

Pasif sigara içimine maruz kaldığı için yılda 300.000–1.500.000 civarında çocuğun alt solunum yolları enfeksiyonu geçirdiği ve 200.000–1.000.000 çocukta da astım ataklarının sıklığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (128). Sigara dumanına maruz kalmanın; sigara içmeyenlerde sigara içenlere yakın miktarda nikotin birikimine neden olduğu gösterilmiştir (100). Sigara içenlerle birlikte yaşayan çocukların saçlarındaki nikotin düzeyini içmeyenlerle birlikte yaşayanlara göre daha yüksek olduğunu ileri sürülmüştür (108). Yine aşırı sigara dumanına maruz kalan hastalarda akut eozinofilik pnömoni geliştiği; sigara dumanına maruz kalmayan hastalarda akut eozinofilik pnömoni gelişmediği ileri sürülmüştür (297).

Sigara dumanında bulunan radikallerin ya direkt etkisi sonucu ya da makrofajlar ve diğer lökositlerce üretimi tetiklenen serbest radikaller aracılığı ile akciğerler ve diğer dokularda oksidatif hasar oluşmaktadır. Bu durum zamana bağlı olarak sigara içenlerde akciğer fonksiyonlarının bozulmasına, akciğer hacim ve kapasitelerinin azalmasına, hatta tablonun daha da ilerlemesine neden olabilir. Zerin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5–10 yıl sigara içiminin FEV1 % ve VEXT değerlerini istatistiksel düzeyde etkilediğini, ancak diğer solunum parametre (FCV, PEF, FEF50, FEF25, FEF75, FEF25–75, VC, MVV) değerlerinin sigara içen gruplarda sayısal olarak düşük olmasına rağmen bu farkların önemli olmadığını gözlemlemişlerdir (298). Bronşial astımlı hastalarda eritrositer süperoksit dismutaz, serum melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu;

eritrositer glutatyon peroksidaz düzeyleri düşük olmakla beraber iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadığı ileri sürülmüştür (299).

Sigara maruziyeti sonucu hava yolu ödemi, alveolar atelektazi, alveolar ödem, PaO<sub>2</sub>'de azalma, malondialdehit (MDA) düzeyinde artma ve katalaz aktivitesinde azalma meydana gelmektedir (151). Sigara invitro olarak trakeada hızlı bir şekilde lipid peroksidasyonuna neden olur ve bu durum sigara miktarıyla direkt olarak ilişkilidir (152). Petruzzelli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sigara içenlerin plazmalarında içmeyenlere oranla yüksek MDA düzeyi bulunurken (5), dondurulmamış plazmalarda yapılan çalışmada MDA düzeyleri açısından sigara içenler ve içmeyenler arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Sigara dumanının gaz fazına maruz kalanlarda plazma askorbik asit, bilirubin ve sülfidril gruplarının düzeylerinin azaldığını buna karşın ürik asit ve  $\alpha$ -tokoferol düzeylerinin etkilenmediğini, plazma antioksidanlarındaki azalmanın da lipid peroksidleri ve proteinlerin karbonil içeriklerinin artışıyla beraber olduğu bildirilmiştir (300).

Sigara içilmesinin akciğer, karaciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve bu organlarda oluşan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisine karşı bazı antioksidan enzimlerin seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir (159). Ataman; Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kobaylarda sigara inhalasyonu sonucunda lipid peroksidasyonunun arttığını ifade etmiştir (300). Pasif ve aktif sigara içenlerde eritrosit oksidan sistemi üzerine yapılan bir çalışmada; süperoksit dismutaz ve katalazın sigara içenlerde azaldığı ve glutatyon peroksidazın arttığı saptanmış; pasif sigara içiminin, aktif sigara içimi kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır (145). Yine Kıral ve ark. (160), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sigara dumanı solutulan erkek ve dişi sıçanların plazma MDA düzeyi ile GPx ve CAT aktivitelerinin yüksek, askorbik asit düzeylerinin düşük olduğunu gözlemişlerdir. SOD aktivitesi açısından ise her iki grup arasında istatistiksel farka rastlanmadığı ileri sürülmüş ve sonuç olarak, yüksek plazma lipid peroksidasyonu ve düşük askorbik asit düzeyleri durumunda sigaranın patojenitesi arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca, sigara içenlerde SOD ve CAT düzeylerinin düştüğü ileri sürülmüş (301); sigara içimiyle GPx aktivitesinin azaldığı, Karabulut ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise eritrosit katalaz aktivitesinin değişmediği ileri sürülmüştür (225).

Katalaz ve GPx aktivitelerinin, sigara içenlerin içmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu, SOD aktivitesinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadığı kaydedilmiş. MDA ise sigara içenlerde gerek serumda ve gerekse eritrositlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuş; SOD aktivitelerindeki artışın sigara içenlerin solunum yollarında oluşan kronik inflamasyonun bir sonucu olabildiği ileri sürülmüştür (300).

Kadmiyum başlıca böbrek ve karaciğerde birikmesine rağmen, sigara içenlerin akciğerlerinde kadmiyum konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (169). Aydoğdu ve ark. (170) yaptığı çalışmada kadmiyuma bağlı olarak oluşan akciğer dokusundaki oksidatif hasara karşı antioksidan özelliği olan; koruyucu amaçla verilen melatonin ve NAC'nin azalmış glutatyon düzeyini artırdığı, hem koruyucu hem de tedavi amaçlı verilen ajanların artmış olan lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biri olan malondialdehit düzeylerini azalttığını göstermişlerdir.

Sigara dumanında bulunan serbest radikaller, hücresel lipid ve lipoproteinler ile antioksidan enzim aktivitelerini etkileyerek oksidan/antioksidan dengeyi bozar ve oksidatif strese neden olabilir; hücre ve dokularda oksidatif hasar yolu ile (1–4), solunum-dolaşım sistemi hastalıklarının etyopatogenezinde önemli rol oynayabilir (5–11). Sigara dumanı serbest radikallerin oluşumunu tetiklediği gibi, bir nefeslik sigara dumanının gaz fazı  $10^{14}$ , katran fazı ise  $10^{15}$  serbest radikal içermektedir (17). Nikotin, karbon monoksit, hidrojen siyanür, azot oksit ve katran gibi zararlı maddeler içeren sigara dumanı, süperoksit ( $O_2^-$ ), singlet oksijen, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil ( $.OH$ ) gibi serbest radikaller ve diğer oksidan ajanların üretimini artırmaktadır (1–3). Oluşan serbest radikaller ( $ROO\cdot$ ,  $RO\cdot$ ,  $.OH$  ve  $O_2^-$ ) 'de zararlı bir reaksiyon zinciri başlatabilmekte, hücreler ve dokularda oksidatif hasarı artırmaktadır (4, 17–20). Sigara içiminin zamana bağlı olarak akciğer fonksiyonlarını bozduğu, tablonun daha da ilerlemesine neden olabildiği, solunum yolu hastalıklarına zemin hazırladığı bildirilmektedir (5-11, 19, 20). Pasif sigara içimine maruz kalmak ise özellikle çocuklarda antioksidan sistemi olumsuz etkileyebilir (19), oksidatif

stresi artırabilir, antioksidan savunmayı zayıflatabilir (1–3). Kösecik ve arkadaşları çalışmalarında pasif sigara içimine maruz kalan çocuklarda plazma total antioksidan yanıtın maruz kalmayan gruba göre daha anlamlı olarak düşük olduğunu; plazma toplam peroksit düzeyi ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (3). Yine Ayçiçek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif sigara içenlerde katalaz, paraoksonaz–1 değerleri ile total antioksidan kapasite değerleri pasif sigara içenlerde ve kontrol grubuna göre düşük saptanmış; lipit peroksitleri, TOS ve OSI değerleri aktif sigara içenlerde pasif sigara içenlerde ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu ileri sürülmüştür (1).

Kapiller kan oksijen saturasyonu ile hipoksi durumu ve egzersiz düzeyi arasında önemli ilişkiler olduğu (27, 28), *Cryptococcus neoformans* enfeksiyonunda oksidatif sistem ile miyeloperoksidaz (MPO) arasındaki ilişkiler bulunduğu kaydedilmiştir (29). En önemli endojen antioksidanlar arasında olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx), serbest radikallerin oksidatif hasarını azaltabilir, ancak bu enzimlerin aktiviteleri oksidatif stresten olumsuz etkilenebilir (1–3, 8). Bu çalışma, toplumda yaygın biçimde bulunan pnömonide antioksidan savunmanın etkilenebileceği, pasif sigara içiminin oksidatif stresi artırarak özellikle çocuklarda pnömoniyi daha da kötüleştirebileceği düşüncesi ile planlanmıştır.

Sonuç olarak, sigara içimi ve pneumoniye bağlı oksidatif stres faktörleri ve metabolik asitlerin artması, başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok pulmoner hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabilir (5–11). Pasif sigara içimi, dünyada her yıl milyonlarca çocuğun ölümüne neden olabilen önemli solunum yolu enfeksiyonlarından biri olan pneumoniye hazırlayıcı bir etken olabilir (11–14). Bu çalışmada 0–4 yaşları arasındaki çocuklarda pneumoni ve pasif sigara içimi ile total oksidan (TOS), antioksidan statü (TAS) değerleri, oksidatif stres indeksi (OSI), kapiller kan oksijen saturasyonu (KOS), kan laktik asit (LA) düzeyleri, nabız sayıları, endojen antioksidan enzimler SOD, GPx, GRx ve MPO aktiviteleri arasındaki ilişkiler araştırılmış ve elde edilen bulgular (Tablo5, 6, 7) değerlendirilmiştir. Bulgularda, kontrol grubuna göre 2., 3., ve 4. gruptaki TOS, OSI ve MPO değerlerinin istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek olduğu, TAS

değerlerinin önemli düzeyde ( $p < 0.001-0.01$ ) azaldığı saptanmıştır. Buna karşın pasif sigara içen ve pneumoni oluşan gruplarda TAS ve GPx değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Pasif sigara içen ve pneumoni olmayan grup ile pasif sigara içen ve pneumoni olan gruplarda (3. ve 4. gruplar) GPx aktiviteleri istatistiksel olarak önemli ölçüde azalmıştır (Tablo 6). Sağlıklı kontrol grubuna göre 2., 3., ve 4. gruptaki nabız değerleri istatistiksel olarak yükselmiş ( $p < 0,002$ ); kapiller kan oksijen saturasyon değerleri 1. ve 3. grupta birbirine yakın iken 2. ve 4. grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalmıştır (Tablo 7). GRx aktiviteleri pnömonili çocuklarda (2. grup) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artmış, pasif sigara içimine maruz kalan çocuklarda (3. grup) ise istatistiksel olarak azalmıştır. Bu sonuçlara göre pasif sigara içimi ile sigara içimi ve pnömoni bulunan çocuklarda oksidatif stresin arttığı, total antioksidan statü değerlerinin azaldığı, sadece sigaraya maruz kalmanın da oksidatif stresi arttırdığı gözlemlenmiştir. Sigaraya maruziyet ve pneumoni ile MPO aktivitesinin yükseldiği, kapiller kan oksijen saturasyon değerlerinin özellikle pnömonili çocuklarda kontrol grubuna göre oldukça azaldığı saptanmıştır.

Pasif sigara içimine maruz kalmayan, ancak pnömoni olan grupta istatistiksel olarak LA'nın yüksek değerler aldığı belirlendi, bu gruplarda LA'nın yüksek olması ağır pneumoni durumunda organizmada glikozun anaerobik oksidasyonu ile oluşan LA'ya atfedilebilir.

## EK 1.

### ANKET FORMU

Görüşme Yapılanın Araştırmaya Katılacak Çocuğa Yakınlık Derecesi:

Anne ( )	Baba ( )	Diğer Ebeveyn (ise açıkça belirtiniz: .....)
Adı ve Soyadı	:	
Görüşme Tarihi	:	
Çocuğun Adı ve Soyadı	:	
Kilo	:	
Boy	:	
1- Çocuğun yaşı	:	
2- Çocuğun cinsiyeti	:	
3- Kardeş sayısı	:	
4- Annenin öğrenim durumu	:	1. Okur-yazar değil 4. Ortaokul mezunu 2. Okur-yazar 5. Lise mezunu 3. İlkokul mezunu 6. Üniversite-yüksekokul
5- Babanın öğrenim durumu	:	1. Okur-yazar değil 4. Ortaokul mezunu 2. Okur-yazar 5. Lise mezunu 3. İlkokul mezunu 6. Üniversite-yüksekokul
6- Annenin işi	:	1. Ev hanımı 2. Gelir getiren bir işte çalışıyor
7- Babanın işi	:	
8- Ailenin aylık ortalama geliri kac TL?		
1- 500 veya Altında	2- 501-1000 TL	3- 1001-1500 TL
4- 1501-2000 TL	5- 2000 üstü	
9-Evinizin ısıtma sistemi nedir?		
1- Kömür sobası	2- Odun sobası	3- Doğal Gaz
4-Elektrikli ısıtıcı	5- Merkezi Kalorifer	6- Kat Kaloriferi
7-Diğer (belirtiniz.....)		

10- Çocuğa hamile iken sigara içme durumu:

- |                                   |                      |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1. Hiç içmemiş                    | 2. Düzenli kullanmış |
| 3. Yanında sürekli sigara içilmiş | 4. Ara sıra içmiş    |

11-Ebeveynlerin sigara içme durumu:

- |                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| 1-Sadece anne içiyor | 2- Sadece baba içiyor |
| 3-Her ikisi içiyor   | 4-Diğerleri           |

12-Ebeveynlerin sigara içme miktarı:

- |                 |                   |                     |
|-----------------|-------------------|---------------------|
| 1-Sadece anne : | ( ) 5-10 tane/gün | ( ) 10-20 tane /gün |
| 2-Sadece baba : | ( ) 5-10 tane/gün | ( ) 10-20 tane /gün |
| 3-Her ikiside : | ( ) 5-10 tane/gün | ( ) 10-20 tane /gün |
| 4-Diğer:        | ( ) 5-10 tane/gün | ( ) 10-20 tane /gün |

13- Çocuğunuz herhangi bir şekilde sigara dumanına maruz kalıyor mu?

- |         |                     |                                 |
|---------|---------------------|---------------------------------|
| 1- Evet | 2- Kesinlikle hayır | 3- Bilmiyorum/herhalde oluyordu |
|---------|---------------------|---------------------------------|

14- Çocuğun bulunduğu ortamda sigara içme durumu:

- |   |                    |
|---|--------------------|
| 1. Kesinlikle içilmez                                     | 2. Ara sıra içilir |
| 3. Balkonda ya da evin diğer bölümlerinde sigara içiliyor |                    |

15-Çocuğunuzun sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var mı?

- |            |            |
|------------|------------|
| 1- Yok ( ) | 2- Var ( ) |
|------------|------------|

16- Çocuğun anne, baba ve kardeşlerinde sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalığı var mı?

- |            |            |
|------------|------------|
| 1- Yok ( ) | 2- Var ( ) |
|------------|------------|

KOS:.....

LA Değeri: .....

NABIZ: .....



## KAYNAKLAR

1. Ayçiçek A, İpek A. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in cord blood. *Eur J Pediatr*, 2008;167: 81–85.
2. Yıldız L, Kayaoğlu N, Aksoy H. The changes of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in erythrocytes of active and passive smokers. *Clin Chem Lab Med* 2002 Jun;40: 612.
3. Kösecik M, Erel Ö, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*, 2005, 100: 61–64.
4. Karakılçık AZ, Yaba H, Zerin M. Tütün ve sigara içenlerde vitamin C ve E'nin lipid profili ve bazı plazma enzimleri üzerindeki etkileri. *Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002, 27: 95–99.
5. Petruzzelli S, Hietanen E., Bartsch H., Camus AM., Mussi A., Angeletti CA., Saracci R., Giuntini C. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients, *Chest*, 1990; 98: 930-5.
6. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Creewald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB. Lung cancer exposure to tobacco smoke in the household, *New Eng J Med*, 1990; 323, 632–636.
7. Steinfeld JL. Smoking and lung cancer, *JAMA*, 1985; 253, 2995-7.
8. Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury *Chest* 122: 314S-320S, 2002.
9. Morcillo EJ, Estrel J, Cortijo J. Oxidative stress and pulmonary inflammation: Pharmacological intervention with antioxidants. *Pharmacological Research* 1999, 40 (5):393-404.
10. Comhair SAA AND Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L246–L255.
11. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the Lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1600–1619.
12. Dong GH, Cao Y, Ding HL, Ma YN, Jin J, Zhao YD, He QC. Effects of environmental tobacco smoke on respiratory health of boys and girls from kindergarten: results from 15 districts of northern China. *Indoor Air* 2007; 17: 475–483.
13. Kariya C, Chu WH, Huang J, Leitner H, Martin RJ, Day BJ. Mycoplasma pneumoniae infection and environmental tobacco smoke inhibit lung glutathione adaptive responses and increase oxidative stress *Infect Imm*, 2008; 4455–4462.

14. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattini G, Wheeler A, Dales R. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 117:668–674, 2009.
15. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJC, Libo AB, Park M. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: A longitudinal quantitative study *Crit Care Med* 37:2733–2739, 2009.
16. Saugstad OD. Is lactate a reliable indicator of tissue hypoxia in the neonatal period? *Acta Pædiatr* 91, 17-19, 2002.
17. Demir H. Tütün ve sigara içenlerde serum tiyosiyanat seviyeleri ile selenyum, C vitamini ve lipit peroksidasyonu seviyelerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Sağ. Bil. Enstitüsü, Şanlıurfa, 1998;1-20.
18. Gold DR, Wang X, Wypij D, et all. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med*, 1996; 335(13): 931-7.
19. Ollmer WM, Enright PL, Pedula KL, et all. Race and gender differences in the effects of smoking on lung function. *Chest*, 117 (3), 764-72, 2000.
20. Valenca SS, Bezerra FS, Lopes AA, Romana-Souza B, Cavalcante MCM, Lima AB, Koatz VLG, Porto LC. Oxidative stress in mouse plasma and lungs induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide. *Environmental Research* 2008, 108 199–204.
21. Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol*. 2000; 151(10): 975-81.
22. Panda K, Chattopadhyay R, Ghosh MK, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Vitamin C prevents cigarette smoke induced oxidative damage of proteins and increased proteolysis. *Free Radic Biol Med*. 1999; 27(9-10):1064-79.
23. Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66(3):708-10.
24. Dow L, Tracey M, Villar A, Coggon D, Margetts BM, Campbell MJ, Holgate ST. Does dietary intake of vitamins C and E influence lung function in older people? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(5): 1401-4.
25. Goldfarb AH, Patrick SW, Bryer S, You T. Vitamin C supplementation affects oxidative-stress blood markers in response to a 30-minute run at 75% VO<sub>2</sub>max, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 15(3): 279-90, 2005.
26. Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J, Montine TJ, Ramakrishnan R, Bray TM, Traber MG. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med*. Feb 2006, 15;40(4): 689-97.
27. Kolbitsch C, Schocke M, Hormann C, Lorenz H, Kremser C, Ellinger R, Zschiegner F, Felber S, Aichner F, Benzer A. Effects of hyperoxia and hypocapnia on regional venous oxygen saturation in the primary visual cortex in conscious humans. *British Journal of Anaesthesia* 1999, 83 (6): 835–8.

28. Usaj A, Burnik S. Blood oxygen saturation and heart rate during exercise a month after a high-altitude alpinist expedition. *Kinesiology* 2009; 41(2):156–163.
29. Aratani Y, Kura F, Watanabe H, Akagawa H, Takano Y, Ishida-Okawara A, Suzuki K, Maeda N and Koyama H. Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to host defence against *Cryptococcus neoformans*. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 1291-99.
30. World Health Organisation. Tobacco Atlas 10. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas/10.pdf>
31. Barış Y. Tütün Kullanımının Tarihçesi: [http://www.toraks.org.tr/sub/sigarasiz/tütün kullanım tarihçesi.pdf](http://www.toraks.org.tr/sub/sigarasiz/tütün_kullanım_tarihçesi.pdf) (13.11.2009).
32. Keskinoglu P. 2- 12 Yaş grubu çocuklarda, idrarda kotinin ve eozinofil katyonik protein düzeyi belirlenerek, alt solunum yolu enfeksiyonlarında pasif sigara içiciliğinin etkisinin saptanması. *Halk Sağlığı Doktora Tezi, İzmir, 2007; s: 7-8.*
33. Grzybowski A. The history of antitobacco actions in the last 500 years. part.1. Non medical actions. *Przeegl Lek.* 2006;63(10):1126–1130.
34. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *BMJ* 1954; I:1451–1455.
35. WHO Framework Convention on Tobacco Control, World Health Organization, 2003, Geneva, Switzerland.
36. Bruckert, E., Jacob, N., Lamaire, L., Truffert, J., Percheron, F. ve de Gennes, JL. Relationship between smoking status and serum lipids in a hyperlipidemic population and analysis of possible confounding factors, *Clin Chem*, 1992, 38: 1698-1705.
37. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*, 2004; 328: 217-219.
38. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arc Dis Child*, 2003;88:1086-1090.
39. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D’Amato G, Holgate ST (Eds.). *The impact of Air Pollution on Respiratory Healt.* First Ed. Sheffield:ERS Journal Ltd. *Eur Respir Mon*, 2002; 21: 161-79.
40. Ambrose JA, FCCC, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1) 731–39.
41. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün Kontrolü. *Toraks Dergisi* 2006;7(1):51–64.
42. Karakuş EN. Ebe ve hemşirelerin, gebelerde sigara içiminin ve sigara dumanından korunmadaki rollerinin incelenmesi ve geliştirilmesi. *Uzmanlık Tezi, İzmir, 2007; s: 10–11.*
43. Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. Voelkel NF, MacNee W (Eds.). *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc 2002;p.90–113.

44. Taş E. Çevresel sigara dumanının 7–10 yaş grubu çocuklarda testis fonksiyonlarına etkisi. Uzmanlık Tezi, Malatya, 2008, s: 25–26.
45. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug safety* 2001;24(4): 277–322.
46. Leong JW, Dore ND, Shelley K, Holt EJ, Laing IA, Palmer LJ, LeSouef PN. The elimination half-life of urinary cotinine in children of tobacco-smoking mothers. *Pulm Pharmacol Ther.*1998;11(4):287–90.
47. Baker RR, Massey ED, Graham S. An overview of the effects of tobacco ingredients on smoke chemistry and toxicity. *Food and Chemical Toxicology* 2004;425: 53–83.
48. Dedeoğlu N, Dönmez L, Aktekin M. Antalya’da Sağlık Personelinde Tütün Kullanımı. *Sağlık için Sigara Alarmı* 1994;1: 7–11.
49. Ögel K, Çorapçıoğlu A, Sir A, Tamar M, Tot S, Doğan O, Oğuz S, Yenilmez C, Bilici M, Tamar D, Liman O. Dokuz ilde ilk ve ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15: 112–118.
50. 2008 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, [www.tapdk.gov.tr](http://www.tapdk.gov.tr), Erişim Tarihi:26.08.2010.
51. <http://www.cdc.gov/tobacco/global/GYTS/factsheets/2003/pdf/TurkeyFactsheet2003>, Erişim Tarihi:19.05.2010.
52. <http://www.euro.who.int/pubrequest>. The European Tobacco Control Report 2007.
53. Bülbül SH, Ceyhun AG. Pasif Sigara İçiciliği, *Türk Aile Hek. Derg.* 2006;10(3):123 -128.
54. Çolakoğlu N, Ozan E, Sönmez FM. Sigaranın Karaciğerde Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler Üzerine Melatonin ve C Vitamininin Etkileri, *Fırat Tıp Dergisi*, 2005;10(3): 108–112.
55. NationalCancerInstitute: <http://www.dccps.cancer.gov/tcrb/monographs/10/m10complete.pdf>, Erişim Tarihi:26.08.2010.
56. Yanbaeva, DG. Dentener MA, Creutzberg, EC. Wesseling, G ve Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking, *Chest*, 2007, 131;1557-1566.
57. Doll, R. Cancers weakly related to smoking, *Br Med Bull*, 1996; 52: 35-49.
58. Van der Vaart, H., Postma, DS., Timens, W. ve Ten Hacken, NHT. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review, *Thorax*, 2004; 59:713- 721.
59. Hoffman, D. Ve Hoffman, I. (1997). The changing cigarette, 1950-1995, *J. Toxicol Environ Health*, 50: 307-364.
60. Yasunobu Y, Hayashi K, Shingu T. Coronary atherosclerosis and oxidative stress as reflected by auto antibody against oxidized low-density lipoprotein and oxysterols. *Atherosclerosis* 2001; 155: 445–53.

61. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001; 42: 1717–26.
62. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-35.
63. Koner BC, Goswami K, Kavitha S, Sathia Moorthy R. Normal lipid metabolism, familial hyperlipidaemia, lipid intervention and their benefits. *J Indian Med Assoc* 2003;101(2):89-92.
64. Akgün, N. Egzersiz fizyolojisi. 2. baskı, Ege Üniversitesi Basımevi Bornova, İzmir, 1986; 3–92.
65. Numanoğlu N. Klinik solunum sistemi ve hastalıklar. Ankara Üniversitesi Tıp Yayınları; 1997; 471–493.
66. Bain BJ, Rothwell M, Feher MD, Robinson R, Brown J. Acute changes in Haematological parameters on cessation of smoking. *JR Soc Med*, 1992;85: 80-82.
67. Kutlu R. Aktif ve Pasif Sigara İçiciliğinin Gebelik ve Fetüs Üzerine Etkileri, *Taf Prev Med Bull*, 2008; 7(5): 445–448.
68. Özçelik, U. Hamilelik ve Çocukta Sigara Etkileri. <http://www.toraks.org.tr>. Erişim:05.12.2010.
69. Toyran M. Gebelikte Sigara İçiminin Çocuk Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *Klinik Pediatri*, 2005; 4(1): 17–23.
70. Thomas EJ. The impact of cigarette smoking on the plasma concentrations of gonadotropins, ovarian steroids and androgens and upon the metabolism of estrogens in the human female. *Hum Reprod* 1993; 8: (11); 87–93.
71. Iwaniec U.T, Cullen D. Effects of nicotine on cortical bone in aged female rats. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (3): 24–34.
72. Tanakol R. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. in osteoporoz konseyi (ed). Osteoporoz. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı. Epsilon Basımevi. 2002; 23-48.
73. Kardeşoğlu E, Aparcı M, Uz Ö, Özmen N, Cebeci BS, Çelik T.ve İyisoy A. Kronik sigara içiminin aortik elastikiyet üzerine etkisi. *Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2008; 7(2): 147-152.
74. Zhou JF, Yan XF, Guo FZ, Sun NY, Qian ZJ ve Ding DY. Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress, *Biomed. Environ. Sci*, 2000; 13: 44–55.
75. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson, JE Stampfer, MJ Willett, WC ve Hennekens CH. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease in women, *Circulation*, 1997; 20; 95(10): 2374-2379.
76. Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH. Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985;132: 633–9.

77. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. Clin Chest Med 2000; 21: (1) 21–37.
78. Hasan SU. ATS statement-cigarette smoking and health. Am J Respir Crit Care Med, 1996;154: 1579–80.
79. Kaleli S. Sigaranın sağlık üzerine zararlı etkileri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2010; 5(14), 40–50.
80. Ayan F. Sigaranın zararları ve sigarayı bırakmanın yararları, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kardiyoloji Gündemi, Sempozyum Dizisi No: 64, 2008, İstanbul.
81. Bilir N.(2008).Sigara ve Akciğerler:  
[http://www.havanikoru.org.tr/Docs Tutun Dumaninin Zararlari/Sigara ve Akciğerler.pdf](http://www.havanikoru.org.tr/Docs_Tutun_Dumaninin_Zararlari/Sigara_ve_Akciğerler.pdf). Erişim: 18.12. 2009.
82. Demir AU. Sigara bağımlılığı ve sigarayı bırakma tedavileri, Astım Alerji İmmünoloji, 2006; 4(3): 135–138.
83. Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN. Smoking and lung function. Am Rev Respir Dis 1981;123:149–55.
84. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking: an epidemiological overview. Br Med Bull 1996; 52: 3–11.
85. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou BH.. A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol and diet. Am J Epidemiol 1992; 135(5):521–30.
86. Rhodes J, Thomas GA. Smoking: good or bad for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1994; 106: 8807-10.
87. Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Richardson C. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. Postgrad Med J 2000; 76: 273-9.
88. Orth SR, Viedt C. ve Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. Tohoku J Exp Med, 2001;194: 1–15.
89. Halimi JM ve Mimran A. Renal effects of smoking: potential mechanisms and perspectives, Nephrol Dial Transplant, 2000;15: 938–940.
90. Hohage H. ve Gerhardt U.Variability of blood pressure and baroreceptor function; clinical and scientific relevance, Med Klin. 2000;95: 254-2560.
91. Doll R, Peto R, Wheatley K, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. BMJ 1994;309:910-1000.
92. Özkayın N. ve Aktuğu K. Sigaranın kas-iskelet sistemi üzerine etkileri, Sted, 2003; 12 (3): 102.
93. Georgia KJ ve Margaret H. Cigarette smoking and the periodontal patient: State of the Art Review, J Periodontol, 2004; 75: 196–209.

94. Mızrak T, Kaya FA.. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine olan etkisi, Dicle Tıp Dergisi, 2005; 2(32): 102–107.
95. Lodovici M, Caldini S, Luceri, C, Bambi F, Boddi, V ve Dolara P. Active and passive smoking and lifestyle determinants of 8-oxo-7,8-dihydro-2vdeoxyguanosine levels in human leukocyte DNA, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005; 14(12):2975-2977.
96. Taş E. Çevresel sigara dumanının 7-10 yaş grubu çocuklarda testis fonksiyonlarına etkisi, Uzmanlık Tezi, Malatya, 2008.
97. Özyurt CB. Manisa’da kırsal bir bölgedeki ilkökul çocuklarında pasif sigara içicilik maruziyetinin değerlendirilmesi, Tur Toraks Der 2009;10: 155–61.
98. Keskinoglu P, Aksakoglu G. The impact of passive smoking on the respiratory system in children, Turk Arch Ped 2007; 42: 136-41.
99. Uskun E. Pasif içicilik. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED) 2000;9: 420–1.
100. Öçek Z.A, Çiçeklioğlu M, Gürsoy ŞT. The only effective strategy in environmental tobacco smoke control: 100% smoke-free environments, Pamukkale Medical Journal, 2009;2(1):45-53.
101. World Health Organization Regional Office for Europe. Environmental Tobacco Smoke Air Quality Guidelines –2nd ed. Copenhagen, Denmark: WHO; 2000. [http://www.euro.who.int/document/aqi/8\\_1ets.pdf](http://www.euro.who.int/document/aqi/8_1ets.pdf). Erişim: 12.01.2008.
102. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. Tob Control. 2005; 14 (6): 396-404.
103. National Toxicology Program. 10th Report on Carcinogens. Washington DC: USA Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2002.
104. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final Report. California Environmental Protection Agency Office Of Environmental Health Hazard Assesment, 1997.
105. Karlıkaya C. Sigara ana ve yan dumanının içerikleri. [www.toraks.org.tr/archive.php](http://www.toraks.org.tr/archive.php). Erişim: 10.05.2007.
106. Brunnemann KD, Yu L, Hoffmann D. Assessment of carcinogenic volatile Nnitrosamines in tobacco and in mainstream and sidestream smoke from cigarettes. Cancer research, 1977;37: 3218–3222.
107. Claxton LD, Morin RS, Hughes TJ, Lewtas J. A genotoxic assessment of environmental tobacco smoke using bacterial bioassays. Mutation research, 1989;222: 81–99.
108. Kalinic N, Skender L, Karacic V et al. Passive exposure to tobacco smoke: Hair nicotine levels in preschool children. Bull Environ Contam Toxicol 2003; 71(1): 1–5.
109. Al-Delaimy W, Fraser T, Woodward A. Nicotine in hair of bar and restaurant workers. N Z Med J 2001; 114: 80–3.

110. Dimich-Ward H, Gee H, Brauer M et al. Analysis of nicotine and cotinine in the hair of hospitality workers exposed to environmental tobacco smoke. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 946–8.
111. Çobanoğlu N, Kiper N. Bina içi solunan havada tehlikeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49: 71–75.
112. Sexton K, Adgate JL, Church TR, et al. Children's exposure to environmental tobacco smoke: using diverse exposure metrics to document ethnic/racial differences. *Environ Health Perspect* 2004;112: 392-7.
113. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004; 45 (Suppl 2): 3–9.
114. Peat JK, Keena V, Harakeh Z, Marks G. Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2: 207–213.
115. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002;3: 22-30.
116. Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2003;4: 40–46.
117. Cook GD, Strachan DP. Health effects of passive smoking–10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54: 357–366.
118. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Geneva, World Health Organization, Division of Noncommunicable Disease, Tobacco Free Initiative, 1999. Erişim adresi:[http://www.who.int/tobacco/research/en/ets\\_report](http://www.who.int/tobacco/research/en/ets_report).
119. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Youth Tobacco Surveillance, 2000–2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, 2008; 57: 1–21.
120. Action on Smoking and Health. Passive smoking: A summary of the evidence ASH UK. 2004., <http://www.ash.org>. Erişim: 17.10.2010.
121. Rees VC, Connolly GN. Measuring air quality to protect children from secondhand smoke in cars. *Am J Prev Med* 2006; 31: 363–8.
122. Fuji Y, Shima M, Ando M. Effect of air pollution and environmental tobacco smoke on serum hyaluronate concentrations in school children. *Occup Environ Med* 2002; 59(2): 124–8.
123. Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1995; 141(2): 96–102.
124. Weitzman M, Byrd R, Aligne A et al. The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and public health policy and future research. *Neurotoxicol and Teratol* 2001; 24: 397–406.



125. United States Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1992, <http://www.epa.gov/ncea/ets/pdfs/acknowl.pdf>. Erişim: 10.06.2010.
126. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev* 2003; 75(1–2): 21–33.
127. Okoli CTC, Kelly T, Hahn EJ. Secondhand smoke and nicotine exposure: a brief review. *Addict Behav* 2007;32: 1977–88.
128. Murphy TD. Passive Smoking and Lung Disease. [www.emedicine.com/ped/GeneralMedicine/Pulmonology](http://www.emedicine.com/ped/GeneralMedicine/Pulmonology). Erişim : 2009.
129. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21: 121–137.
130. Mackay J, Eriksen M. Tobacco Atlas. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas10>. Erişim: 01.01.2011.
131. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics*. 2004; 114: 736–743.
132. Goel P, Radotra A, Singh I, Aggarwal A, Dua D. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med*. 2004; 50(1): 1.
133. Willer S, Skarping G, Dalene M. et al. Urinary cotinine in children and adults during and after semiexperimental exposure to environmental tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1995; 50: 130–8.
134. Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1995; 141(2): 96–102.
135. Corbo GM, Agabiti N, Forastiere F et al. Lung function in children and adolescents with occasional exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3): 695–700.
136. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*. 1997;10: 2384–2397.
137. Ana Florescu, Roberta Ferrence, Tom Einarson, Peter Selby and Gideon Koren. Methods for Quantification of Exposure to Cigarette Smoking and Environmental Tobacco Smoke: Focus on Developmental Toxicology. *Ther Drug Monit* 2009;31: 14–30.
138. Paz-Elizur T, Kruspsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(17):1312–9.
139. Yanik M, Erel Ö, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2004;16: 200–203.
140. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 2001; 306:1–17.

141. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996;16: 33–50.
142. [www.woongbee.com](http://www.woongbee.com), Erişim; 20.08.2009.
143. Berköz M, Yalın S. Normal ve preeklampitik gebelerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 10(2) : 53–58.
144. Andersen H. R., Nielsen J.B., Nielsen F and Grandjean P: Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.* 1997;43:(4) 562–568.
145. Ozan E, Çolakoğlu N, Sönmez MF ve ark. Sigara İnhalasyonunun Trakea'da Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler Üzerine Melatonin ve C Vitamininin Etkileri, *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(2): 40–44.
146. Carnevali S, Petruzzelli S, Longoni B, Vanacore R, Barale R, Cipollini M, Scatena F, Paggiaro P, Celi A, Giuntini C. Cigarette smoke extract induces oxidative stress and apoptosis in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: 955–63.
147. Park EM, Park YM, Gwak YS. Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 79–86.
148. Aoshiba K, Tamaoki J, Nagai A. Akut cigarette smoke exposure induce apoptosis alveolar macrophages. *Am Jphysiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L 1392–1401.
149. Demir S, Özkurt S, Köseođlu M ve ark. Sigara ićenlerde lipit peroksidasyonu, solunum. 2001; 3: 57-59.
150. Duthie GG, Artur JR, James WPT, Vint HM. Antioxidant status of smokers and nonsmokers. Effect of vitamin E supplementation. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 435–438.
151. Lalonde C, Picard L, Campbell C, Demling R. Lung and systemic oxidant and antioxidant activity after graded smoke exposure in the rat. *Circ Shock* 1994; 42: 7–13.
152. Churg A. Cigarette smoke causes rapid lipid peroxidation of rat tracheal epithelium., Cherukupalli K. *Int J Exp Pathol* 1993; 74: 127-32.
153. Yılmaz G, Yurdakök K. Sigara dumanı maruziyetinin bebeklerin sağlığına ve serum antioksidan düzeylerine etkisi, *T Klin Pediatri*, 2003; 12: 260–266.
154. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changesin maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: 36–40.
155. Hızel S, Coşkun T. Determinants of birth weight: Does air pollution have an influential effect? *Tutk J Med Sci.* 2000;30: 47–53
156. Czekaj P, Plaszczyk A, Lebda-Whborny T, Nowaczyk-Dura G, Karczewska W, Florek E, Kaminski M. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 27–35.
157. Matulionis DH. Chronic cigarette smoke inhalation and aging in mice: 1. morphologic and functional lung abnormalities. *Exp Lung Res* 1984; 7: 237–56.

158. Lewis DJ, Jakins PR. Effect of tobacco smoke exposure on rat tracheal submucosal glands: an ultrastructural study. *Thorax* 1981; 36: 622–4.
159. Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol* 1999; 37: 1196–200.
160. Kırıl F, Ulutaş PA, Fıdıncıoğlu UR. Sigara Dumanına Maruz Bırakılan Sıçanlarda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzimler, *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2008; 55, 145–148.
161. Jurczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Galazyn-Sidorczuk M, Kulikowska-Karpinska E. Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem Toxicol* 2004;42: 429–38.
162. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004;15: 916.
163. Hwang DF, Wang LC. Effect of taurine on toxicity of cadmium in rats. *Toxicology* 2001;167:173–80.
164. Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina C. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* 2002;179: 37–50.
165. Lopez E, Arce C, Oset-Gasque MJ, Canadas S, Gonzalez MP. Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radic Biol Med* 2006;40: 940–51.
166. Habeebu SS, Liu J, Klaassen CD. Cadmium-induced apoptosis in mouse liver. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998; 149: 203–9.
167. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarjet K, Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 2003;135: 331–336.
168. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A: Pesticides and oxidative stress: a review. *Med. Sci. Monit*, 2004; 10: 141–147.
169. Grasseschi RM, Ramaswamy RB, Levine DJ, Klaassen CD, Wesselius LJ. Cadmium accumulation and detoxification by alveolar macrophages of cigarette smokers. *Chest* 2003;124:1924–8.
170. Aydoğdu N, Erbaş H, Kaymak K. Taurin, Melatonin ve N-Asetilsisteinin Kadmiyuma Bağlı Akciğer Hasarındaki Antioksidan Etkileri, 2007;24 (1): 43–48.
171. Aksu Y.B. Demir Eksikliği Anemili Çocuklarda Oral Demir Tedavisinin DNA Hasarı İle İlişkisi, *Uzmanlık Tezi İstanbul* 2008;10–23, 37–49.
172. Çiğremiş Y, Köse M, Özüğurlu F, Türkoz Y, Eğri M. The Investigation Of Erythrocyte Cu, Zn-Sod, Cat And Gsh-Px Antioxidant Enzyme Levels In Patients With TypeIı Diabetes Mellitus, *G.U. Journal of Science*, 2003; 16(2):239–244.

173. Benzer F, Ozan TS. Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes And Levels Of Nitric Oxide İn Sheep Infected With Fasciola Hepatica, Turk J Vet Anim Sci, 2003; 27: 657–661, TÜBİTAK.
174. Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, J Clin Pathol, 2001; 54: 176–186.
175. Urso ML, Clarkson MP. Oxidative stres, exercise, and antioxidant supplementetation. Toxicology, 2003; 189: 41–54.
176. Church DF, Pryor WA. Free Radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. Environ. Health Perspect, 1985; 64: 111–126.
177. Schoenberg M.H and Beger H.G:Chem. Biol. İnteractions 1990; 76.141–61.
178. Sinclair A. J.Barnett A.H.Lunec: Br. J.Hosp. Med 1990; 43.334–44.
179. Kehrer J.P:Free Radicals as Mediators of Tissue Đnjury and Disease. Crit. Rev. Toxicol, 1993; 23.21–48.
180. <http://www.oksante.com.tr/oxy2.pdf>. Erişim: 15.02.2011.
181. Ertürk B. Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehitin (MDH) ve Total Antioksidan Kapasite (TAOK) Düzeyi Ölçümü ve Oksidan ve Antioksidan Dengenin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006; 45–50.
182. Cüre E. Ratlarda demir yüklenmesi ile oluşturulan oksidatif stresin önlenmesinde kafeik asit fenetil esterinin etkinliğinin araştırılması, İÇHAD Uzmanlık Tezi, Isparta, 2007; 12–18.
183. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002;33(2): 110–118.
184. Raha S. and B.H. Robinson, Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. TIBS, 2000; 25: 502–507.
185. Akkuş İ, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya, 1995, 12–16, 42–45.
186. Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chemistry 1995; 41: 1819–1828.
187. Çiğremiş Y, Köse M, Özüğurlu F, Türkoz Y, Eğri M. Tip II Diabetes Mellituslu Hastaların Eritrosit içi Cu, Zn, SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması, GÜ Fen Bilimleri Dergisi, 2003; 16 (2) : 239–244.
188. Southorn P, Powis G. Free radical in medecine I. Chemical nature and bidogical reactions. J. Mayo Clin. Proc. 1988; 63 (3): 381 – 8.
189. Tappel AL, Dillard JC. Đnvivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. J. Federation proceedings 1981; 40(3):174–8.
190. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian, Thioredoxin System. Free Radical Biology and Medicine, 2001; 31(11): 1287–1317.

191. Toros DÜ. Kronik Hemodiyaliz Hatalarda Raloksijen Kullanımının Serbet Radikal Formasyonu ve Lipid Profili Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 2005; 3–18.
192. Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995; 41: 1819–1828.
193. Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59- 74.
194. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalia Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287–1317.
195. Altınışık M, Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar, Aydın, 2000, s: 24–28.
196. Günaydın B, Çelebi H. Genel Anesteziklerin Serbest Radikaller ve Antioksidanlarla İlişkisi, *Anestezi Dergisi*, 2003; 2 (2) : 91.
197. Bernovky C. Nucleotide chloramines and neutrophil mediated cytotoxicity. *FASEB J*. 1991;5: 295–300.
198. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe G. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004; 5 (1): 10–11.
199. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Patikülleri ve Antioksidan Savunma, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1997; 3 (4) : 92–94.
200. Erbay A, Erbay AR, Bayram N ve ark. Kızamıkta Oksidatif Stres, *İnfeksiyon Dergisi*, 2003; 17 (4) : 381–383.
201. Hasbal C. Bronşial Astımlı Çocuklarda Oksidatif DNA Hasarı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008: 35–39.
202. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C.,. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Inc., New York, USA, Third Edition, 1999; S:936.
203. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195–1214.
204. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays* 2004; 26: 533–42.
205. Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59- 74.
206. Burçak G, Andican G. Oksidatif Dna Hasarı ve Yaşlanma, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2004; 35 (4): 159–167.
207. Milligan JR, Ward JF. Yield of single-strand breaks due to attack on DNA by scavenger-derived radicals. *Radiat Res* 1994; 137: 295–299.
208. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry, *Br. Med. Bull.* 1993; 49, 3, 481–493.

209. Pal Yu B. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 1994; 74: 13962.
210. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem* 1995; 41(12): 1819–28.
211. VB Djordjevic., Free Radicals In Cell Biology. *Internal Review Of Cytology*, 2004; 237: 57–89.
212. Yalçın MS. Hepatitli Hastalarda Antioksidan Enzimlerinin Süperoksit Dismutaz (Sod), Glutasyon Peroksidaz (Gsh-Px) ve Katalaz (Cat) Aktivite Düzeylerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2007.
213. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.
214. McCord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351–357.
215. Tekkeş Y. Streptozotoin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2006, 12–15.
216. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res.* 2005;106: 29–40.
217. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Patikülleri ve Antioksidan Savunma, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1997; 3 (4) : 92–94.
218. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569 – 605.
219. Ertürk B. Akciğer kanserli hastalarda malondialdehitin (MDH) ve total antioksidan kapasite (taok) düzeyi ölçümü ve oksidan ve antioksidan dengenin araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006; 45–50.
220. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *ReprodToxicol* 1999;13: 347–52.
221. Deby, C. And Goutier, R., New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. *Biochem Pharmacol*, 1990; 39: 399–405.
222. Leeuwenburg, C., and L. L. J., Alteration of Glutathione and antioxidant status with exercise in unfed and refed rats. *J. Nutr*, 1990; 126:1833–1843.
223. Marklund, S. L., Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung. *Biochem J.* 1984; 220(1): 269–72.
224. Özkan A, Gündüz G, Çıplak B, Fışkın K. Kimyasal Mücadele Uygulanmış Dociostarus Morakanus Epidemik Populasyonunda Alınan Örneklerde Antioksidan Enzim Aktiviteleri, *Turk J Bil, Tübitak*, 2000 (24) ; S: 143.

225. Karabulut AB, Özerol E, Temel İ, Yaş ve sigara içiminin eritrosit katalaz aktivitesi ve bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002; 9(2) :85–88.
226. Antmen Ş.E. Beta Talasemide Oksidatif Stres, Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2005; s: 38.
227. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol.*1999;37: 949–962.
228. Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004; 77 89–98.
229. Koç S. Glutatyon –transferaz genindeki delesyonların (gstt1, gstm1) koroner arter, hastalığı ve akut miyokart infarktüsü ile ilişkisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Adana, 2008; s: 16–17.
230. Hayes J.D, Pulford D.J. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance.' *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1995;30(6):445–600.
231. Whalen R, Boyer TD. Human Glutathione S-Transferases. *Sem Liver Dis*, 1998;Vol.18, No.4.
232. Lomaestro BM, Malone M. Glutathione in health and disease: Pharmacodierapeutic Issues. *Annals Pharmacother* 1995; 29: 1263–1273.
233. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR. Masoni M et all. Protective effects of Nacetylcysteine and Rutin on the Lipid Peroxidation of the Lung Epithelium During the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Shock* 2000; 13: 14–18.
234. Weinbroum AA, Rudicjc V, Ben-Abraham R. Karchevski E. N-acetyl-L-cysteine for preventing lung reperfusion injury after liver ischemia-reperfusion: a possible dual protective mechanism in a dose-response study. *Transplantation* 2000; 69: 853–859.
235. Van Zandwijk N. N-acejlycysteine (NAC) and Glutathione (GSH) : Antioxidant and Chtmopreventive properties, widi Special Reference to Lung Cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22: 24–32.
236. Ekinçi MP. Bronşial astımlı çocuklarda Glutatyon-S transferaz gen polimorfizminin bir risk faktörü olarak belirlenmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006; s: 26, 30.
237. Özkan A, Fışkın K. Serbest oksijen radikalleri, Karsinogenez ve antioksidant enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2004; 14: 52–60.
238. Develioğlu H, Taner L. Myeloperoksidaz'ın özellikleri ve periodontal hastalıktaki önemi, Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 1998; 1(1): 24–26.
239. Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoksidase. *Arch Biochem Biophys.* 2006;445(2): 214–24.
240. Johnson, N.W. Crevicular Fluid-Based Diagnostic Test. *Cur. Oppion. Dent.* 1991;1: 52–65.

241. Sevgiler Y. Oreochromis niloticus'da karaciğer ve böbrek dokularında Fenthionin NAC ve BSO modölatörlüğünde Glutasyon metabolizmasına oksitadif etkileri, Doktora Tezi, Adana, 2007, s: 1–10.
242. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. Nutrition. 2002;18: 872–879.
243. Rose RC, Bode AM. Biology of free-radical-scavengers- an evaluation of ascorbat. FASEB J.1993;7: 1135–1142.
244. Halliwell B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo? Free Radic Res. 1996;25: 439–454.
245. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? FASEB J. 1999;13: 1007–1024.
246. Suh J, Zhu BZ, Frei B. Ascorbate does not act as apro-oxidant toward lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. Free Radic Biol Med. 2003;34: 1306–1314.
247. Notrthrop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. Clinica Chimica Acta. 2007;377: 14–38.
248. Chow CK. Vitamin C and cigarette smoke exposure. In: Packer L, Fuchs J, editors. Vitamin C in health and disease. New York: Marcel Dekker Inc. 1997; p: 413–424.
249. Tadmouri G.O, Başak A.N. B–thalassemia. in Turkey; A review of the clinical epidemiological molecular and evoluinory aspects. Hemoglobin. 2001;25 (2): 227–239.
250. Burtis C.A, Ashwood E.R. Vitaminler. Aslan D. Eds. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayınları, 2005: 548–550, 332–333, 578–601.
251. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. Vopr Pitan. 2005;74: 10–13.
252. Murray RK. Granner DK, Herper Biyokimya, 25. Baskı, Nobel Tıp Yayınevi, 2005; s: 643, 645, 647.
253. Nijveldt R.J, Noad E, Hoarn D.E.C, Boelens P.G, Norren K, Leeuwen P.A.M. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. Am J Clin Nutr. 2001;74: 418–425.
254. Yüce A, Aksakal M. Ratlarda Homosistein oksidan antioksidan sistem ve koroner damarlarda oluştuğu değişiklikler üzerine Melatonin etkisi, FÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 2006; 20 (1): 52.
255. Aydoğdu N, Kanter, M Erbaş H. Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında Tuarin, Melatonin ve Asetilsitein, Nitrik oksit lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerine etkileri, 2007; 29(2): 90.
256. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H: Profiles of antiosidants in human plasma. Free Radic Biol Med. 2001; 30 (5): 456–462.



257. Bayır S, Eskiocak S, Altınır Ş, Çakır E. Kolesterolde Zengin Diyetle Beslenen Ratlarda N-asetilsistein Antioksidan/Prooksidan Etkileri, Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2006; 4(1): 16–17.
258. Dülger H, Durmuş A, Sezgi C ve ark. KOAH akut atak tedavisinde antioksidan olarak N-asetilsistein'in etkinliği. Van Tıp Dergisi, 2002; 9 (3): 91–94.
259. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ 2004; 82: 895–903.
260. Akdemir N, Birol L, İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı, Sanerc Yayın, 1. Baskı, İstanbul, 2003; s: 351–353.
261. Hilal Çiftçi H, Akbulut G, Mercanlıgil SM, Solunum Sistem Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 728, 1. Basım, Ankara 2008; 22.
262. Akçakaya N, Pnömonilerde Akılcı Antibiyotik Kullanımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 33, 2002; s: 35–39.
263. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community -acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293 -8.
264. Şimşek Z, Kurçer Z, Mutlu F, Şanlıurfa'da Toplum Kökenli Pnömoni Tanısıyla Hastanede Yatan Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı, Türk Toraks Dergisi, 2007; 8(2): 73–77.
265. Peltek M. Atipik Pnömoni Etkenlerinin İndirekt İmmüno Floresan Antikor Yöntemi İle Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep, 2009; 7–18.
266. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279: 308–13.
267. Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y ve ark. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısıyla Hastanemize Yatırılan Olgularda RSV Enfeksiyonu Sıklığı ve Klinik Özellikleri, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2009; 11(1): 38–44.
268. Özlü T. Bülbül Y. Özsu S. Ulusal Verilerle Toplum Kökenli Pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(2): 191–212.
269. Forgie IM, Oneill KP, Loyd- Evans N, et al. Acute Lower Respiratory Tract Infections İn Children Ages One To Nine Years Presenting At The Hospital. *Pediatr Infect Dis.* 1996;10: 42–7.
270. Durmuş U, Adak FA, Öncel S. Pasif sigara içiciliği, *Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 167–74.
271. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Akçay T (Çeviri), Nelson Pediatri, Nobel Tıp Kitapevi, 2008; s: 1039–1041.
272. Community-acquired pneumonia guideline team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in mchildren 60 days to 17 years of age. Available at <http://www.cincinnatichildrens.org/assets/0/78/1067/2709/2777/2793/1633ae60-cbd1-4fbd-bba4-cb687fbb1d42.pdf> .Erişim: 25.06.2008.

273. Özol D, Bacakoğlu F, Öktem S. Ciddi toplum kökenli pnömonilerin prognozunda klinik, Türk Toraks Dergisi, 2000; 1 (3) : 13.
274. Tanrıverdi MH, Pnömoni Tanısıyla hastaneye yatırılan 0 -2 yaş arası çocuklarda serum çinko düzeyi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008, s: 10–11.
275. Demirtaş MM. Pnömoniye Sekonder pulmoner hipertansiyonda nifedipinn ve kaptopril kullanımının karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Van, 2006; 24–25.
276. Arıca V. Pnömoni tanısıyla kliniğimize yatırılan 0- 24 ay arası çocuklarda serum çinko düzeyleri, Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006; 13-14.
277. Poyrazoğlu MH, Per H, Öztürk M. Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2002; 46: 169–170.
278. Demir E, Kara A, İnce E. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu, Türk Toraks Dergisi, 2009; s: 3–12.
279. Bircan A, Yılmaz İ, Gökırmak M. Toplum kökenli pnömoni hastalarında klinik stabilite zamanı, Semptom Rezolüsyonu ve Serum C-Reaktif Protein İlişkisi, Türk Toraks Dergisi, 2009; 10 (2) : 47.
280. Antela A, Guerrero A, Meseguer M, et al. Community-Acquired Pneumonia: Prospective Study Of 101 Adult İmmunocompetent Patients For 1 Year. Enferm Infec Microbiol Clin 1993;11: 523–30.
281. Kocabaş E, Yalçın E, Akın L ve ark. Çocukluk çağında toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2002; 3: 19–27.
282. Eraksoy H. Toplum kökenli pnömoniler: Tedavi. Numanoglu N, Wilke A. (Editörler).Güncel bilgiler ışığında pnömoniler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2000, 24–48.
283. Kıter G, Azitromisin'in erişkinde ağır olmayan toplum kökenli pnömoni tedavisinde kullanımı: Etkinlik ve Güvenirlik Araştırması, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 1(1): 13-14
284. Sayın A, Pnömoni, TTDO Mesleki Gelişim Kursu, 2007; s: 32.
285. Ece T, Arman D, Akalın H. Toraks Derneği erişkinlerde hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi, Toraks Derneği, 2002; s: 3–4, 8–9.
286. Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, Yeldandi A, Patterson R. Hypersensitivity Pneumonitis: Problems in Diagnosis. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1027–1030.
287. Topçuoğlu Willke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. sayfa 1577–1578.
288. Marcos MA., Camps M., Pumarola T., Martinez AJ., Martinez E., Mensa J., Garcia E., Dambrava P., Casas I., Anta MT., Torres A. The Role of Viruses in the Aetiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Antivir Ther, 2006; 11: 351–359.
289. Üzel N. Çocukta asit -baz bozukluklarının tedavisi. ANKEM Derg, 2002;16(3): 351–354.

290. Öztekin MK. ve ark. Doğum travayında serum laktik asit değerleri. Perinatoloji Dergisi 1996; 4(4):241 – 244.
291. Aydın İH ve ark. Kafa travmalarında laktik asidin prognostik değeri. Adresi:<http://fbe.atauni.edu.tr/eajm/Makaleler%5C1985%5C1985-3%5C16.pdf>. Erişim: 23.05.2011.
292. Gönlügür U. Akkurt İ. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2004; 8(1):49.
293. Hekimoğlu A. Terapötik Gazlar: Oksijen, Karbondioksit, Nitrik Oksid ve Helyum. Dicle Tıp Dergisi, 2007; 34(1):61–69.
294. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hydrochlorous acid in human plasma. J Lab Clin Med, 1993; 121:257-62.
295. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem., 2005; 38(12):1103-11.
296. Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2005; 192:656–7.
297. Avcı Z, Alioğlu B, Özyürek E ve ark. Pasif sigara içiciliği ve akut eozinofilik pnömoni. Türk Tıp Bilimleri Dergisi, 2008;38(6): 613–616.
298. Zerin M, Karakılçık A. Z, Cebeci B ve ark. Üniversite öğrencilerinde kısa ve uzun süre sigara içiminin bazı solunum parametreleri üzerine etkisi. Gaziantep Tıp Dergisi, 2010; 16 (3) : 9–12.
299. Gümrall N, Çalışkan S, Akdoğan M ve ark. Bronşial astımlı hastalarda lateralite ile antioksidanlar arasındaki ilişkilerin araştırılması. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006; 13(2): 17–21.
300. Ataman S. Sigara kullanımının oksidatif stres ve serum mineral madde düzeylerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2007; 52–59.
301. Diken H, Kelle M, Tümer C ve ark. Effects of cigarette smoking on blood antioxidant status in short-term and long-term smokers. Turk J Med Sci, 2001; 31: 553–557.

## ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Şanlıurfa'nın Suruç ilçesinde doğdum. İlköğretim ve lise öğrenimimi Şanlıurfa'da tamamladım. 2004 yılında Harran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünü kazandım ve 2008 yılında lisans eğitimimi tamamladım. Mezun olduktan sonra Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Pediatri Servisinde hemşire olarak göreve başladım. Aynı yıl içerisinde (2008) Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda (Temel Tıp Bilimleri Programı) yüksek lisansa başladım. Halen Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde, Yenidoğan Servisinde hemşire olarak çalışmaktayım.