

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA KULLANANLARDA SAFRAN (*Crocus sativus*) ÇAYININ
PLAZMA LİPİT PROFİLİ ve PLAZMA SOD ENZİM AKTİVİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih UZUN

Danışman

Prof. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS - 2017

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA KULLANANLARDA SAFRAN (*Crocus sativus*) ÇAYININ
PLAZMA LİPİT PROFİLİ ve PLAZMA SOD ENZİM AKTİVİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih UZUN

Danışman

Prof. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS – 2017

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde Fatih UZUN'nun Prof. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı “**Sigara Kullananlarda Safran (*Crocus sativus*) Çayının Plazma Lipit Profili ve Plazma SOD Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy..... ile.....edilmiştir.

06/04/2017

Adı ve Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU
Üye : Yrd. Doç. Dr. Emin ŞENGÜL
Üye : Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ

İmza



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun
...../...../2014 tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Dünyada ve ülkemizde büyük bir sorun haline gelmiş olan sigara, bireylerde sağlık, sosyal, ekonomik vs. problemlerin ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadır. Sigara sağlığı tehdit etmesinin yanı sıra hem kişinin kendisinde hemde ülke çapında ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tütün üreticilerin mali kazançlarından çok daha fazlası sigara gibi tütün ürünlerinden kaynaklı sağlık sorunlarını tedavi etmede harcanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her yıl 65 milyar dolar, ülkemizde ise yılda 11 milyar dolar para sigara kaynaklı hastalıkların tedavisinde harcanmaktadır. Sigara kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan olumsuzlukların giderilmesinde en büyük etken bireylere sigaranın zararlı etkilerini en iyi şekilde anlatmak ve bilinç kazandırmaktır. Özellikle geleceğimizin mimarı olan gençlere başta aile ortamı olmak üzere eğitim süreçleri boyunca bu sessiz tehlikeden haberdar etmeyi amaçlamamız gerekir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla sigaranın insanlar üzerindeki etkilerini azaltmak ve tedavi etmek amaçlı çeşitli doğal ürünlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Birçok doğal ürünün antioksidan özellik göstermesiyle organizmada oluşan oksidatif stres hasarını ortadan kaldırılmada etkili olduğu bilinmektedir (Gonzalez ve ark. 2017, Janjušević ve ark. 2017). Doğal ürünlerden biri olan safran; yemeklere güzel tat verdiği için baharat, içerdiği krosinden dolayı boya maddesi olarak ve hastalıkların tedavisinde iyileştirici rolü olduğu düşünülerek binlerce yıldır insanoğlu tarafından kullanılmıştır. Son yıllarda içerdiği antioksidanların, vücutta meydana gelen oksidatif stres sonucu oluşan hasarları gidermeye yönelik etkileri olduğu araştırmacıların dikkatini çekerek bu yönde çalışma yapmaya sevketmiştir (Boskabady ve Farkhondeh 2016). Biz de safran bitkisinin bu özelliğini göz önüne alarak sigaranın metabolizmada meydana getirdiği oksidatif stres etkileri üzerine safranın önleyici ve koruyucu özelliği olup olmadığını araştırdık.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak ve öğrenimim süresince sabır ve anlayışını esirgemeyerek bir yol gösterici görevi üstlenen çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLUNA'a, yine desteklerini esirgemeyen ve akademik alanda bakış açısı

kazanmama yardımcı olan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Gözde ATİLA ve Yrd. Doç. Dr. Hamit USLU'ya, sevgili arkadaşlarım Dr. Öğr. Barış YILDIZ, Dr. Öğr. Pelin ŞAHİN, Dr. Öğr. Tarık MECİT, Yl. Öğr. Sefa AK ve Yl. Öğr. Serdar BAY'a, çalışmalarımın gerçekleştirilmesi, literatürlerin araştırılmasında ve değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ'a, üniversite eğitimi boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen kuzenim Kubilay Cüneyt ÇOŞKUN'a, hayatımın her anında her türlü desteği benden esirgemeyen değerli annem Meral UZUN, babam Mustafa UZUN, kardeşlerim Uğur UZUN, Şifa UZUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Safran (<i>Crocus sativus</i>)	4
2.1.1. Safran'ın (<i>Crocus sativus</i>) Kullanım Alanları	4
2.1.2. Safran'ın (<i>Crocus sativus</i>) Biyokimyasal Yapısı	5
2.1.2.1. Pikrokrosin	6
2.1.2.2. Krosin'in Kimyasal Yapısı ve Antioksidan Etkileri	7
2.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunmada Enzimler	7
2.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	9
2.3. Lipitler	11
2.3.1. Trigiserid	11
2.3.2. Kolesterol	12
2.4. Lipoproteinler	12
2.4.1. Şilomikronlar (CM)	13
2.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)	15
2.4.3. Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL)	16
2.4.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)	16
2.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)	18
2.5. Sigara ve Etkileri	19

2.5.1.	Sigaranın Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri	21
2.5.2.	Sigaranın Solunum Sistem Üzerine Etkileri	22
2.5.3.	Sigaranın Lipitler ve Lipoproteinler Üzerine Etkisi	23
2.5.4.	Sigaranın Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkileri	24
3.	MATERYAL ve METOT	26
3.1.	Materyal	26
3.1.1.	Çalışmada Kullanılan Aletler	26
3.1.2.	Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler	26
3.2.	Metot	27
3.2.1.	Deney Gruplarının Oluşturulması	27
3.2.2.	Kan Örneklerinin Alınması	27
3.2.3.	Uygulanan Ölçümler	28
3.2.3.1.	SOD Düzeylerinin Belirlenmesi	28
3.2.3.2.	Lipit Profilinin Belirlenmesi	29
3.2.4.	İstatistiksel Hesaplamalar	32
4.	BULGULAR	33
4.1.	Süperoksit Dismutaz Seviyeleri	33
4.2.	Trigliserid Seviyeleri	34
4.3.	Total Kolesterol Seviyeleri	35
4.4.	VLDL Kolesterol Seviyeleri	36
4.5.	LDL Kolesterol Seviyeleri	37
4.6.	HDL Kolesterol Seviyeleri	38
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6.	KAYNAKLAR	46
7.	ÖZGEÇMİŞ	62

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

μ l	:	mikrolitre
CAT	:	Katalaz
cm	:	Santimetre
CO	:	Karbonmonoksit
CO ₂	:	Karbon dioksit
Cu-SOD	:	Bakır Süperoksit Dismutaz
DM	:	Diabetes Mellitus
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	:	Etilendiamin tetraasetik asit
Fe-SOD	:	Demir Süperoksit Dismutaz
GSH	:	Glutasyon
GSH-PX	:	Glutasyon Peroksidaz
GST	:	Glutasyon S-Transferaz
H ₂ O ₂	:	Hidrojen Peroksit
HDL	:	High-density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
IDL	:	Intermediate-density lipoprotein (Ara yoğunluklu lipoprotein)
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LCAT	:	Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL	:	Low-density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
LPL	:	Lipoprotein Lipaz
M.Ö.	:	Milattan Önce
MDA	:	Malondialdehit
mg/dl	:	Miligram/desilitre
mmol/L	:	Milimol/litre
Mn-SOD	:	Mangan Süperoksit Dismutaz
NBT	:	Nitro Blue Tetrazolium

Ni-SOD	:	Nikel Süperoksit Dismutaz
nm	:	nanometre
NO	:	Nitrik Oksit
O ₂	:	Oksjen Molekülü
O ₂ ⁻	:	Süper Oksit Radikali
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
TBARS	:	Tiyobarbitürat Reaktif Türleri
U/mg	:	Ünite/miligram
VLDL	:	Very low density lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)
yy	:	Yüzyıl
Zn-SOD	:	Çinko Süperoksit Dismutaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Safran'ın Çiçeği, Kormları ve Stigmaları	5
Şekil 2. Safranal'ın Biyokimyasal Yapısı	6
Şekil 3. Pikrokrosin'in Kimyasal Yapısı	6
Şekil 4. Krosin'in Kimyasal Yapısı ve Esterleşmesi	7
Şekil 5. Hücrelerde Oksidatif Stres Oluşumu	8
Şekil 6. SOD İzofomlarının Hücredeki Yerleşimi	10
Şekil 7. Lipoproteinlerin Yapısı	13
Şekil 8. Şilomikronların Yapısı	14
Şekil 9. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Yapısı	15
Şekil 10. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Yapısı	16
Şekil 11. Köpük Hücresinin Oluşumu	17
Şekil 12. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Yapısı	18
Şekil 13. Akciğerlerde Oksidatif Stresin Oluşumu	23
Şekil 14. Süperoksit Dismutaz Seviyeleri	34
Şekil 15. Trigliserit Seviyeleri	35
Şekil 16. Total Kolesterol Seviyeleri	36
Şekil 17. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Seviyeleri	37
Şekil 18. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Seviyeleri	38
Şekil 19. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Seviyeleri	39

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Safran'ın (<i>Crocus sativus</i>) Sınıflandırılması	4
Tablo 2. Lipoproteinlerin İçerikleri ve Yoğunlukları	13
Tablo 3. Sigara İçerisinde Bulunan Bazı Maddeler ve Etkileri	20



ÖZET

Sigaranın kronik akciğer hastalıkları ve kalp-damar hastalıkları ile ilişkili olduğu ve ilerleyen hastalık tablosunun kanser oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu zarar verici etkilerin ortaya çıkmasında serbest radikallerin rolünün olduğu ve sigara içmenin lipit peroksidasyon oluşturması sonucu oksidatif strese neden olduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Sigara kullanımı sonucu oluşan serbest radikallerin etkisi enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar tarafından azaltılmaktadır. Safran içeriğindeki krosin, safranal ve pikrokrosin gibi bileşikler hücre içi reaktif oksijen türlerini azaltıcı ve serbest radikal tutucu olarak etki göstermektedir.

Bu çalışma ile safran sigara içen bireylerde lipit profili ve SOD aktivitesi üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 24 gönüllü erkek birey, her grupta 6 kişi olacak şekilde 1 kontrol ve 3 deneme grubuna ayrıldı. Kontrol grubu sigara içmeyen ve düzenli sıcak su içen, Grup I günde 20 sigara içen, Grup II günde 20 adet sigara içen ve günlük 6-8 adet kırmızı safran lifi ile hazırlanmış safran çayını içen ve Grup III günlük 6-8 adet kırmızı safran lifi ile hazırlanmış safran çayını içen bireylerden oluşturuldu. 1. gün safran çayı verilmeden önce, 10. gün ve 20. gün tüm gruplardan kan numuneleri alınarak, elde edilen plazmalardan SOD enzim aktivitesi, trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL ve HDL kolesterol seviyeleri belirlendi. Kontrol grubuna göre yapılan kıyaslamada 10. ve 20. günde sırasıyla Grup II ($p<0.001$) ve Grup III'ün ($p<0.01$) SOD aktivitelerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi. LDL, HDL ve total kolesterol seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık olmadığı tespit edildi. Trigliserit ve VLDL kolesterol seviyelerinin 10. günde 1. Grupta ($p<0.01$) belirgin derece yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç olarak safranın sigara içenlerde enzimatik bir antioksidan olan SOD aktivitesini desteklediği ancak lipit profili üzerine olan etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum safranın sigara kullananları oksidatif stresten koruyabileceğini ve aynı zamanda halk sağlığı açısından destekleyici olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Lipit Profili, Safran, Sigara kullanan, SOD

SUMMARY

It is known that cigarette smoking is associated with chronic lung diseases and cardiovascular diseases, and this progressive disease table paves the way for cancer formation. It has been shown in several studies that free radicals are involved in the occurrence of these damaging effects and smoking causes oxidative stress resulting in the formation of lipid peroxidation. The effect of free radicals resulting from smoking is reduced by enzymatic and non-enzymatic antioxidants. Activity of compounds in saffron content such as crocin, safranal, and picrocrocin reduces intracellular reactive oxygen species and act as free radical scavengers.

This study aimed to determine the effect of saffron on lipid profile and SOD activity in smokers. For this purpose, 24 voluntary male subjects were divided into 1 control and 3 trial groups as 6 persons in each group. The Control Group was composed non-smokers who drinking hot water regularly, Group I smokers who use 20 cigarettes per day, Group II smokers who use 20 cigarettes in a day and drink saffron tea prepared with 6-8 saffron fiber per day, Group III drink saffron tea prepared with 6-8 saffron fiber per day. SOD enzyme activity, triglyceride, total cholesterol, VLDL, LDL and HDL cholesterol levels were determined from obtained blood samples in all groups on 1st day, 10th and 20th days. SOD activities were found to be statistically higher in Group II ($p < 0.001$) and Group III ($p < 0.01$) on 10th and 20th days as compared to Control Group, respectively. There was no statistically significant difference between groups in LDL, HDL and total cholesterol levels. It was determined that levels of VLDL cholesterol and triglyceride were significantly higher in Group 1 ($p < 0.01$) on 10th day as compared to Control Group.

In conclusion, it is thought that saffron supports antioxidant activity of SOD but it has an limited effects on lipid profile in smokers. This means that saffron could prevent smokers from oxidative stress and could also be useful in support public health.

Keywords: Antioxidant, Lipid profile, Saffron, Smoker, SOD

1. GİRİŞ

Safran bilinen en eski kültür bitkilerinden birisidir. Bu tarih Mezopotamya medeniyetlerinde M.Ö. 3000- 4000 yıllarına kadar dayanmaktadır. Osmanlı döneminde de önemli bir kültür bitkisi olan safran elde edilen ürünün büyük bir kısmı ihraç edilmekteydi. Ama zamanla önemini giderek kaybetti ve Safranbolu’da çok küçük bir alanda yetiştirilir hale gelmiştir. Safran’ın kurutulmuş stigmaları, dünyanın farklı coğrafyalarında bitkisel ilaç, gıda veya tekstil boyası, tatlandırıcı gibi amaçlarla kullanılmaktadır ve ekonomik değeri oldukça yüksek bir baharat olarak kabul görmektedir (Amin ve ark. 2014).

Safran bugün İran, İspanya, Çin, Hindistan (Kaşmir), Yunanistan, Fas, Nepal, Avustralya, Yeni Zelanda, Mısır, Meksika ve İtalya gibi ülkelerde yetiştirilmektedir. İran en önemli üretici ülke olup, yıllık 150-200 ton kadar üretimi vardır. Dünya ticaretinde de ihracatçı ülke olarak ilk sırada yer almaktadır (İpek ve ark. 2009).

Safran (*Crocus sativus*), süsengiller (Iridaceae) ailesinden, çiçeklerini son baharda açan, 20–30 cm boyunda, çiğdem (*Crocus*) cinsine ait soğanlı bir kültür bitkisidir. Bitkinin yaprakları şeritimsi, mor çiçekleri üç tepeciklidir. Çiçeği ve tepecikleri bitkiye bağlayan yaprak sapı da dahil olmak üzere erkek organları kurutulmuş özellikle gıda boyası ve tat verici olarak kullanılan safran bitkisi, Türkiye’de Safranbolu’da üretilmektedir. Ağırlığına göre dünyanın en pahalı baharatıdır. Yarım kilogram safran 80.000 çiçekten çıkarılabilir. Kendi ağırlığının 100.000 katı suyu sarı renge boyar.

Safran baharatının keskin bir tadı ve iyodoform ya da saman benzeri bir kokusu vardır. Bunların sebebi bileşiminde bulunan pikrokrosin ve safranal kimyasallarıdır. Aynı zamanda içine konduğu yemeklere altın sarı bir renk katan, krosin adı verilen karotenoit bir boya maddesi de içerir. Bu özellikleri safranı dünya çapında çok aranan bir baharat yapmaktadır. Yapılan araştırmalar (Dhar ve ark. 2005, Zheng ve ark. 2005) safranın antioksidan, antitümörijenik, hafıza güçlendirici, antidepresan ve kalbi destekleyici olduğunu göstermektedir.

Sigara içmenin insanlarda yaptığı zarar verici etkiler uzun zamandır vurgulanmaktadır. Bu zarar verici etkilerin ortaya çıkmasında serbest radikallerin rolünün olduğu ve sigara içmenin lipit peroksidasyonu oluşturması sonucu oksidatif strese neden olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Lymperaki ve ark. 2015, Kamceva ve ark. 2016). Sigara içmenin kronik akciğer hastalıkları ve kalp-damar hastalıkları ile ilişkili olduğu ve ilerleyen hastalık tablosunun kanser oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir (Cui ve ark. 2017, Mossina ve ark. 2017). Sigara kullanımı sonucu meydana gelen serbest radikallerin etkisinin biyolojik enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar tarafından azaltıldığı pek çok araştırma ile gösterilmiştir (Abdolsamadi ve ark. 2011, Ali ve ark. 2012). Safran bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin ise hücre içi reaktif oksijen türlerinin azaltılmasını sağlamak biçiminde olduğu ve serbest radikal tutucu etkilerinin fenolik antioksidanlarla aynı olduğu ayrıca safranın antioksidan aktivitesinin büyük kısmından krosin'nin sorumlu olduğu ve krosinin SOD benzeri bir aktivite gösterdiği, serbest radikalleri tutmak suretiyle lipit peroksidasyonuna engel olduğu gösterilmiştir (Esposito ve ark. 2017). PC12 kültür hücrelerinde krosin'nin serbest radikal tutucu etkisi ile nörotoksiteyi azaltıcı olduğu, yangıda artan sitokin seviyesini azaltarak ikincil komplikasyonları düzenlediği de tespit edilmiştir (Rao ve ark. 2016,). Yapılan araştırmalar (Wang ve ark. 2015, Adalier ve Parker 2016) safranın antioksidan potansiyelinin farmakolojik etkileri dolayısıyla, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir. Diğer taraftan, sigara içenlerde safran kullanımının lipit profili ve SOD aktivitesinde meydana getirdiği değişikliklere ilişkin bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda (Wakabayashi 2008, Bisanovic ve ark. 2011) sigara kullanımı ile trigliserit, LDL ve kolesterol seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmektedir. Diğer taraftan, sigara kullanımının HDL kolesterol seviyesini önemli ölçüde düşürdüğüde bildirilmiştir (Aparcı 2009). Sigara içmenin ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik vasküler bozukluklar gibi hastalıklar için, önemli ve başlı başına bağımsız bir risk faktörü olduğu ve lipit profilinin normal sınırlarını bozduğu da gösterilmiştir (Bisanovic ve ark. 2011). Bununla birlikte, sigara içmenin hala lipit profilini gerçekten değiştirip değiştirmediği ile alakalı veriler tartışmalıdır. Ito ve ark. (1995) sigara içenlerde HDL seviyelerinin daha

düşük olduğunu bildirirken, Siekmeier ve ark. (1996) yaptıkları araştırmada HDL seviyelerinin sigara içenlerle içmeyenlerde aynı seviyede olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, safran çayının sigara içenlerde SOD aktivitesi ve lipit profili üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safran (*Crocus sativus*)

Crocus sativus safran olarak bilinen iridaceae familyasına ait (Tablo 1) (Saxena 2010) yaygın olarak İran, Hindistan, Yunanistan gibi ülkelerde ticari amaçla kültürü yapılan tek yıllık bir bitkidir (Hosseinzadeh ve ark. 2008). Tarihi kaynaklar incelendiğinde eski bir geçmişe sahip olan safranın baharat olarak ve tıbbi amaçlarla kullanıldığı ortaya çıkmaktadır. Bu bitkinin antik çağdan itibaren farklı bölgelerde dini törenlerde ve mutfak kültüründe kullanıldığı bilinmektedir. Osmanlı tarihinde ise “Tabiatname” (14. yy.), “Yadigar” (15. yy.) ve “Kemaliyye” (16. yy.) gibi tıp kitaplarında “Zağferan” adıyla bahsedilmektedir (Paşayeva ve Tekiner 2014).

Tablo 1. Safran’ın (*Crocus sativus*) Sınıflandırılması (Saxena 2010)

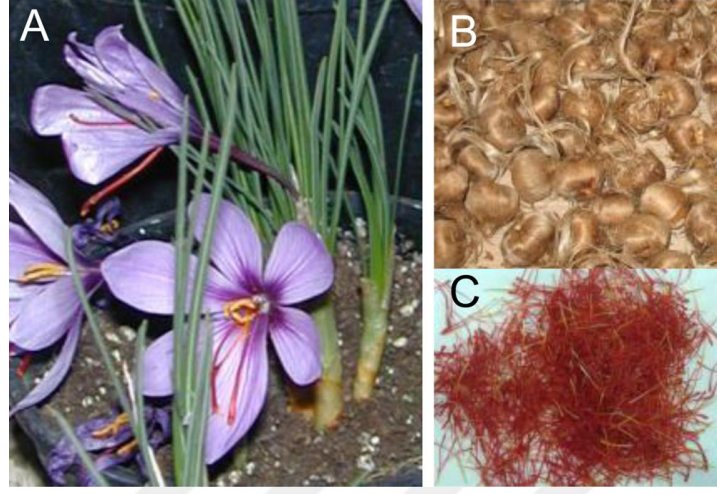
Alem	Plantae
Alt Alem	Tracheobionta
Şube	Magnoliophyta
Sınıf	Liliopsida
Alt Sınıf	Liliidae
Takım	Liliales
Aile	Iridaceae
Cins	Crocus
Tür	<i>Crocus sativus</i>

2.1.1. Safran’ın (*Crocus sativus*) Kullanım Alanları

Safranın kurutulmuş stigmaları (Şekil 1) (Ahrazem ve ark. 2015) dünyanın farklı coğrafyalarında bitkisel ilaç, gıda veya tekstil boyası, tatlandırıcı gibi amaçlarla kullanılmaktadır ve ekonomik değeri oldukça yüksektir. (Amin ve ark 2014).

Safran halk arasında balgam söktürmek, ağrıları dindirmek gibi amaçlarla ilaç olarak kullanılmıştır (Schmidt ve ark 2007). Günümüzde de safran modern tıpta özellikle kanser araştırmalarında sıklıkla kullanılmakta ve umut vaad edici olduğu bildirilmektedir (Bhandari 2015, Lu ve ark. 2015). Aynı zamanda kalp çarpıntısı,

nefes darlığı, gut, iktidarsızlık, kansızlık gibi rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Yaldız ve ark. 2010).



Şekil 1. A-Safran'ın Çiçeği, B-Kormları, C-Stigmaları (Ahrazem ve ark. 2015).

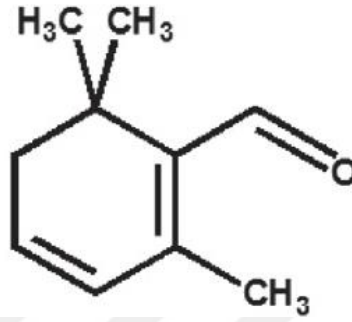
2.1.2. Safran'ın Biyokimyasal Yapısı

Safran içeriğinde çok miktarda uçucu yağ asidi ve aroma bulunduran karmaşık bir bileşiktir (Zinati ve ark. 2016). Bu içeriğin çoğu karotenoidlerden meydana gelir. Safrana altın sarısı-turuncu rengini veren içeriğindeki krosindir. Krosin hidrofilik karotenoidlerden oluşan bir moleküldür. Bunun dışında gentiobiosil esterleri, krosetin ve az miktarda alfa, beta karoten safran içerisinde bulunan diğer karotenoid bileşiklerdir. Krosin, krosetinin esterleşmesi ile meydana gelir (Alavizadeh ve Hosseinzadeh 2014). Oluşan krosin kurutulmuş safranın toplam kütlelerinin %30'unu oluşturan karotenoid pigmentidir (Lautenschlager ve ark. 2015). Krosetin normal şartlar altında hidrofilik bir yapıya sahiptir. Ancak esterleşmesi ile oluşan krosin suda çözünebilir. Buda safranın yemeklerde baharat olarak kullanılmasında önemli bir faktördür (Shariatifar ve ark. 2014).

Safranın tadı ise içerdiği pikrokrosinden kaynaklanır. Pikrokrosin safran aromasında önemli bir yere sahip safranalın karbonhidratlarla birleşiminden oluşur (Şekil 2) (Bostan ve ark. 2017). Pikrokrosin kuru safranın toplam ağırlığının %4'ünü oluşturur.

Safran toplandıktan sonra kurutulma aşamasında sıcaklığında etkisiyle pikrokrosin, D-glikoz ve safranal molekülüne ayrışır. Uçucu yağ asidi olan safranal, safranın en önemli ayırt edici aromatik bileşiklerindedir (Lautenschlager ve ark. 2015).

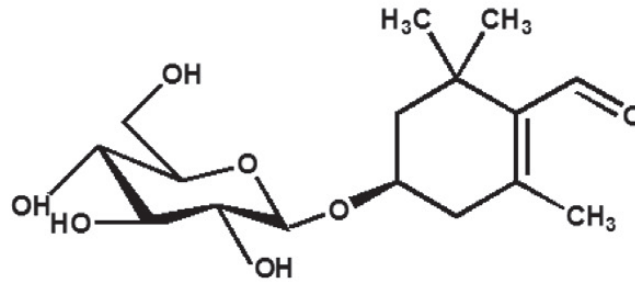
Kurutulmuş safran pH değişiminden ve ışıktan etkilenir. Oksijenle de temasını engellemek için hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır (Samarghandian ve Borji 2014).



Şekil 2. Safranal'ın Biyokimyasal Formülü (Bostan ve ark. 2017)

2.1.2.1. Pikrokrosin

Glikoz ve safranal'ın tepkimesinden meydana gelir (Şekil 3) (Alavizadeh ve ark. 2014). Pikronoksinin tadı acıdır ve safranın tadında en etkili olan bileşiktir. Organizmanın kardiovasküler, genital, üriner, ve bağışıklık sistemleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Khorasany ve Hosseinzadeh 2016). Kyriakoudi ve ark. (2015) yapmış oldukları çalışmada pikrokrosinin oksidanları indükleyerek DNA hasarını azalttığını belirtmişlerdir.

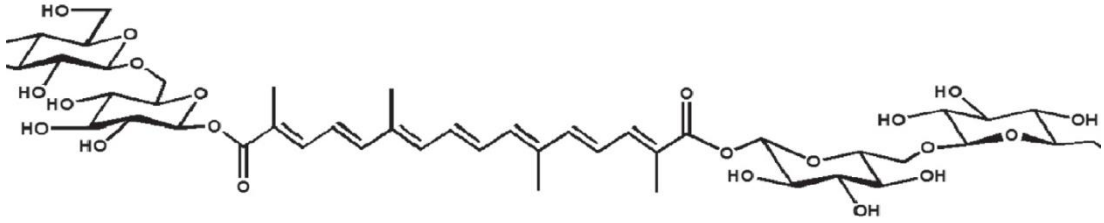


Şekil 3. Pikrokrosin'in Yapısı (Alavizadeh ve ark. 2014)

2.1.2.2. Krosin Biyokimyasal Yapısı ve Antioksidan Etkileri

Krosin çiğdem ve gardenya çiçeklerinde bulunan doğal bir karotenoid bileşiktir. Gentiobioz adlı disakkarit ile krosetin adlı dikarboksilik asitten meydana gelen bir diesterdir (Şekil 4) (Alavizadeh ve ark. 2014). Parlak kırmızı renklidir ve 186 °C'de eriyen kristaller oluşturur. Suda turuncu bir renk oluşturur.

Safranın renginden başlıca sorumlu kimyasal bileşen olan krosinin, güçlü bir antioksidan olduğu da gösterilmiştir (Papandreou ve ark. 2006, Ochiai ve ark. 2007). Yapılan bir çalışmada krosinin hipokampüste kronik stresin neden olduğu oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (Bandegi ve ark. 2014). Bunun yanında, yapılan çalışmalar krosinin meme, akciğer, pankreas ve lösemik kanser hücrelerini geriletliğini ve apoptotik aktivitesinin bulunduğunu bildirmektedir (Samarghandian ve ark. 2013, Samarghandian ve Borji 2014).

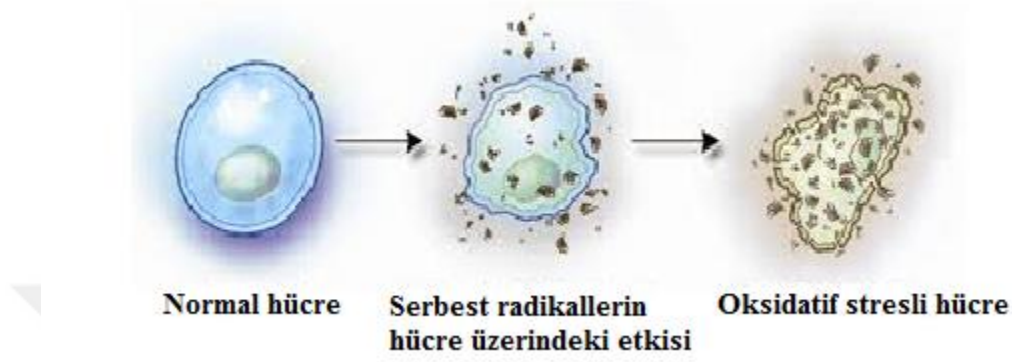


Şekil 4. Krosinin Biyokimyasal Yapısı (Alavizadeh ve ark. 2014)

2.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunmada Enzimler

Oksidatif stres oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla membran lipitlerinin, proteinlerin ve DNA gibi hücredeki yaşamsal yapıların bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanabilir (Finaud ve ark. 2006). Oksidatif stres; organizmanın işleyişini olumsuz yönde etkileyen fizyolojik ve dış kaynaklı nedenler sonucu ortaya çıkmaktadır. Organizmanın normal metabolik faaliyetleri sırasında ve dış kaynaklı çeşitli etkenler sebebiyle sürekli olarak oluşturulan serbest radikaller organizmanın oksidatif stresinin başlıca kaynakları olarak kabul edilir. Organizmada serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan sistem tarafında bunların ortadan kaldırılması arasında sürekli bir denge vardır. Oksidatif denge sağlandığı sürece serbest radikallerin olumsuz etkileri organizmaya zarar vermez. Ancak antioksidan savunma

mekanizmalarının yetersizliği ve serbest radikal oluşumuna neden olan iç ve dış koşulların artması durumunda oksidatif denge serbest radikal yönüne kayar ve pek çok hastalığın patojenezi ile ilişkili olan oksidatif stres şekillenmiş olur (Şekil 6) (Oksantest 2017).



Şekil 5. Hücrede Oksidatif Stres Oluşumu (Oksantest 2017).

Antioksidanlar kendi elektronlarını vererek serbest radikalleri nötralize eden ve bu esnada serbest radikal haline gelmeyen, vücutta kalkan görevi yapan yapılardır. Antioksidanları etkili hale getiren en önemli faktörler kimyasal yapıları, çözünürlükleri, yapı aktivite ilişkileri ve doğal kaynaklardan temin edilebilmeleridir. Etkili bir antioksidan savunma sistemi olmaz ise, serbest radikaller plazma fosfolipitlerinin oksidatif hasarına neden olur ve ciddi hücre dejenerasyonlarına yol açarak oksidatif stresi şiddetlendirebilir. Organizmaların fizyolojik yada dış kaynaklı serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri ile savaşmasında ve nötralizasyonunda endojen kaynaklı ve eksojen antioksidanların fonksiyonlarına dair bugüne kadar pek çok araştırma vardır (Mandraffino ve ark. 2010). Endojen kaynaklı antioksidanlar arasında süperoksit Dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon (GSH) redüktaz, glutatyon S-transferaz (GST), sitokrom-C-oksidad, hidroksiperoksidaz gibi enzimler, seruloplazmin, transferrin, ferritin, myoglobin, haptoglobin gibi makromoleküllü ve β -karoten, A-vitamini, C-vitamini gibi mikromoleküllü antioksidanlar önemli yere sahiptir. Bu endojen kaynaklı antioksidanlardan SOD'un süperoksit radikalini hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene (O_2) katalizleyen, organizmayı lipid peroksidasyonundan koruyan metaloenzim olarak önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte organizmalarda sentez

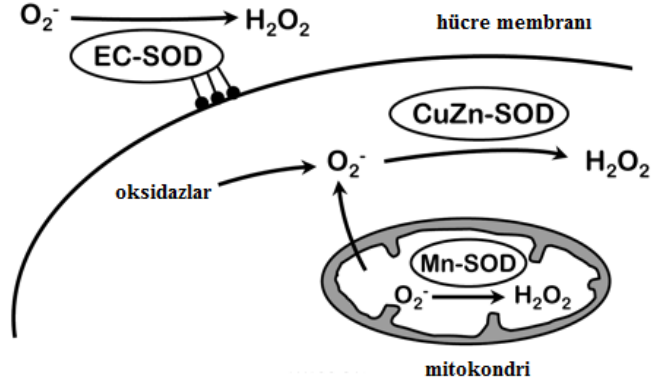
edilemediğinden diyetle dışarıdan alınması gereken ve güçlü serbest radikal tutucu ve reaktif oksijen türlerini baskılayıcı kabiliyeti olan moleküller eksojen antioksidanlar olarak kabul edilir. Bu sınıflandırmanın içerisine giren vitaminler, flavonoidler ve polifenol türleri dışarıdan alınmak suretiyle bunların antioksidan kabiliyetlerinden faydalanılmaya çalışılan ve etkilerinin niteliğini gösteren pek çok araştırma mevcuttur (Kahraman ve ark 2002, Koca ve Karadeniz 2005, Mehmetoğlu ve ark. 2005, Kasnak ve Palamutoğlu 2015).

Antioksidanların serbest radikalleri temel olarak dört şekilde etkisiz hale getirdiği bilinmektedir. Bunlar (Şenses ve ark. 1999)

- 1) Süpürme etkisi: Serbest radikalleri daha zayıf yeni moleküllere dönüştürerek etkisizleştirirler. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller serbest radikallere bu şekilde etki ederler.
- 2) Söndürme etkisi: Serbest radikallere bir hidrojen bağlayarak inaktif hale geçmelerini sağlar ve bu yolla serbest radikalleri etkisiz hale getirirler. Vitaminlerin serbest radikaller üzerine etkileri bu şekildedir.
- 3) Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi: Seruloplazmin ve ağır mineraller serbest radikalleri kendilerine bağlayarak onları etkisiz hale getirirler.
- 4) Onarma etkisi: Serbest radikallerin etkileri sonucu hasara uğramış biyomolekülleri onarırlar.

2.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

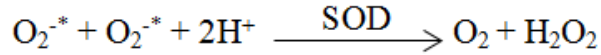
Süperoksit Dismutaz (SOD), süperoksit radikal anyonunun katalizörlüğünü üstlenen ve dokuları oksijen toksisitesine karşı koruyan metalloenzim yapısında önemli bir antioksidandır (Attar ve ark. 2006). Endojen olarak üretilen ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel olan, en etkin intrasellüler antioksidanlardan biridir (Derviş 2011). SOD esas olarak 3 farklı formda bulunmaktadır. Vücutta en bol olarak bulunan Cu-Zn-SOD sitoplazmada yer almaktadır. Mn-SOD mitokondride yerleşmiştir (Young ve Woodside 2001, Derviş 2011). Vasküler endotele bağlı olarak bulunan Cu-SOD ise plazmada bulunan süperoksit radikallerini metabolize etmektedir (Şekil 7) (Faraci ve Didion 2004) (Young ve Woodside 2001).



Şekil 6. SOD İzofomlarının Hücredeki Yerleşimi (Faraci ve Didion 2004).

Bu üç formun dışında *E. Coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermani* bakterilerinde anaerobik ortamda demir içeren Fe-SOD (Corpas ve ark. 2006) ve aerobik ortamda ise manganez içeren Mn-SOD özel bir sistem olarak bulunmaktadır. Yine *Streptomyces griseus* bakterilerinde tanımlanan ve homotetramerik yapıda olan nikel içeren Ni-SOD bir izoenzim olarak bulunmaktadır (Shearer 2014).

SOD, bir süperoksit radikalini O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen perokside (H₂O₂) indirgenmesini katalize eden bir enzimdir (Komosin'ska-Vassev ve ark. 2005).



SOD'un fizyolojik açıdan önemine bakıldığında, genetik olarak bu enzimden yoksun bırakılmış farelerde ciddi patolojik problemlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Li ve ark. (1995) mitokondride bulunan Mn-SOD enziminden yoksun olan farelerin yoğun oksidatif stres durumunda doğumdan birkaç gün sonra öldüklerini bildirmişlerdir. Elchuri ve ark. (2005) stoplazmada bulunan CuZn-SOD enziminden yoksun olan farelerin hepatoselüler karsinom, yaşlanmaya bağlı olarak kas kitlesinde azalmalar, Muller ve ark. (2006) ise stoplazma CuZn-SOD enzimine sahip olmayan farelerin yaşam süresinde kısalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Sentman ve ark. (2006) ekstraselüler ortamda bulunan CuZn-SOD (hücre zarına bağlı) bulundurmeyen farelerin normal ömür süresine sahip olduklarını ve patolojik bir

durumun gözlenmediğini bildirmişleridir. Lob ve ark. (2010) ve Gongora ve ark. (2006) fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada ekstraselüler SOD'un eksikliğinin hipertansiyon gelişiminde önemli bir yere sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Jenifer ve ark. (2015) sigara kullanımı ile artan reaktif oksijen türlerine karşı, SOD enziminin kan ve tükürükteki seviyelerinin ne ölçüde etkilendiği ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada; sigara içeren bireylerde içmeyenlere göre kan ve tükürük SOD düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Hu ve ark. (2014) sigara dumanına maruz bırakılan farelerin SOD enzim aktivitesinin önemli ölçüde düştüğünü bildirmişlerdir.

2.3. Lipitler

Lipitler plazmada kolesterol, triaçilgliserol, fosfolipit ve serbest yağ asitleri halinde bulunmaktadır. Kolesterol, organizmada bulunan temel steroldür. Triaçilgliseroller, bir gliserol molekülü ile üç yağ asidi molekülünün ester bağı ile birleşmesi sonucu meydana gelmiştir. Fosfolipitler, bir gliserol molekülünün üç hidroksil grubundan ikisinin yağ asitleriyle, diğerinin ise fosforik asit ile esterleşmesi sonucu oluşur. Serbest yağ asitleri ise plazmada albümine bağlı olarak taşınır (Champe ve Harvey 1997)..

Lipitler suda çözünemeyen maddelerdir. Bundan dolayı kanda taşınabilmeleri için bazı protein yapılı maddelere bağlanmaları gerekir. Plazma proteinleri ile birleşmiş olan bu lipitlere 'lipoproteinler' denilir (Hurşit 2015).

2.3.1. Trigliserit

Lipitleri oluşturan en küçük yapı taşları yağ asitleridir. Yağ asitleri vücutta depolanabilmek için gliserin ile birleşerek trigliseritleri oluştururlar. Keza, trigliseritler vücudun en önemli enerji kaynaklarından biri oldukları için kanda belirli oranlarda bulunmaları gerekir (Los-Rycharska ve ark. 2016).

Trigliseritler, kolesterol gibi hem vücutta sentezlenebilme hem de besinlerle dışarıdan alınabilme özelliğine sahiptirler. Adipositlerin sitoplazmalarında enerjiye

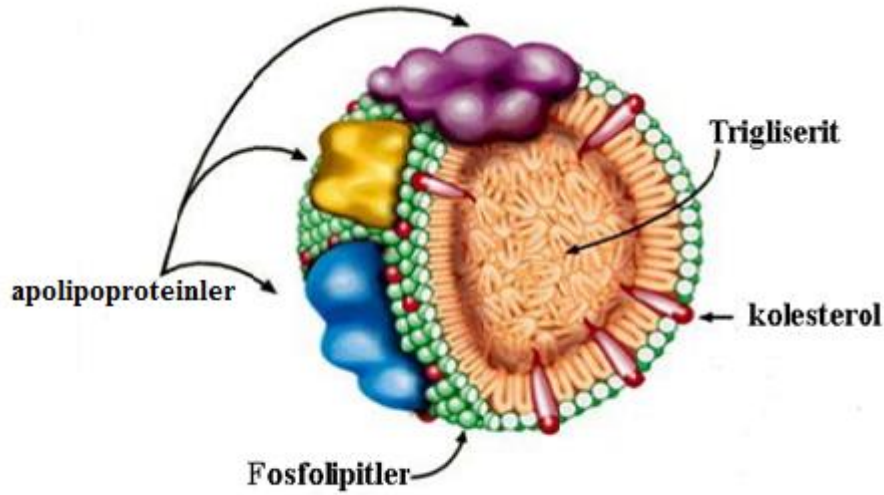
ihtiyaç duyulduğunda hemen kullanılmak üzere depo edilirler. Az miktarda da karaciğerde depolanırlar. Çoğu kolesterol ve kolesterol esterleri, fosfolipit ve protein ile birlikte birleşerek çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL) oluştururlar (Champe ve Harvey 1997).

2.3.2. Kolesterol

Karaciğer ve barsak başta olmak üzere organizmadaki tüm dokular kolesterolü sentezlemektedir. İnsanlardaki en yaygın steroittir (Champe ve Harvey 1997). Kolesterol amfifilik (bir ucu hidrofilik diğer ucu hidrofobik) bir lipit olup, gerek membranların gerekse plazma lipoproteinlerinin dış katmanının önemli bir yapı taşıdır. Plazmadaki serbest kolesterol lipoproteinler tarafından taşınmaktadır (Mayes 1993). Kolesterol organizma tarafından sentezlenebildiği gibi dışarıdan diyetlede alınabilir. Kolesterolün sentezini ve katabolizmasını yöneten organ karaciğerdir (Champe ve Harvey 1997). Kolesterol deride kolekalsiferole dönüşmek suretiyle provitamin-D₃'ü oluşturur. Ayrıca progesteron ve östrojen sentezinde de kullanılır (Lee 1999). Kolesterol insanlarda H₂O ve CO₂'ye parçalanamaz. O yüzden vücuttan bütün bir steroid halka şeklinde atılır. Bu atılım ya feçesle atılan safra asitlerine dönüşümle yada safra içerisine salgılanıp barsağa iletilerek vücuttan uzaklaştırılır (Champe ve Harvey 1997).

2.4. Lipoproteinler

Plazma lipoproteinleri, lipitler ve apolipoproteinler olarak isimlendirilen özel proteinlerden oluşan küresel makromoleküllü kompleks yapıdaki bileşiklerdir. Lipoproteinlerin lipit ve protein bileşimlerinin yanı sıra boyut ve yoğunlukları da birbirlerinden farklıdır. Lipoproteinler hem lipitleri plazmada taşıırken çözünür halde tutmak hemde kendi bünyelerinde bulunan lipit içeriklerini dokulara aktarabilmek için etkili bir mekanizma işlevini yerine getirirler. İnsanlarda diğer canlılara göre lipit dağıtım sistemi daha az gelişmiş durumdadır. Bu durum lipitlerin kan damarlarında birikmesi ve daralmasına neden olan plakların oluşumuna neden olur (Champe ve Harvey 1997).



Şekil 7. Lipoproteinlerin Yapısı (Demirçelik 2009)

Plazma lipoproteinleri genellikle suda çözünmeyen kolesterol, trigliserit gibi makromoleküllerin kandaki taşınma formlarıdır (Şekil 8) (Demirçelik 2009). Yoğunluklarına göre beş gruba ayrılabilir; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), ara dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) (Tablo 3) (Demirçelik 2009) (Nelson ve Cox 2008).

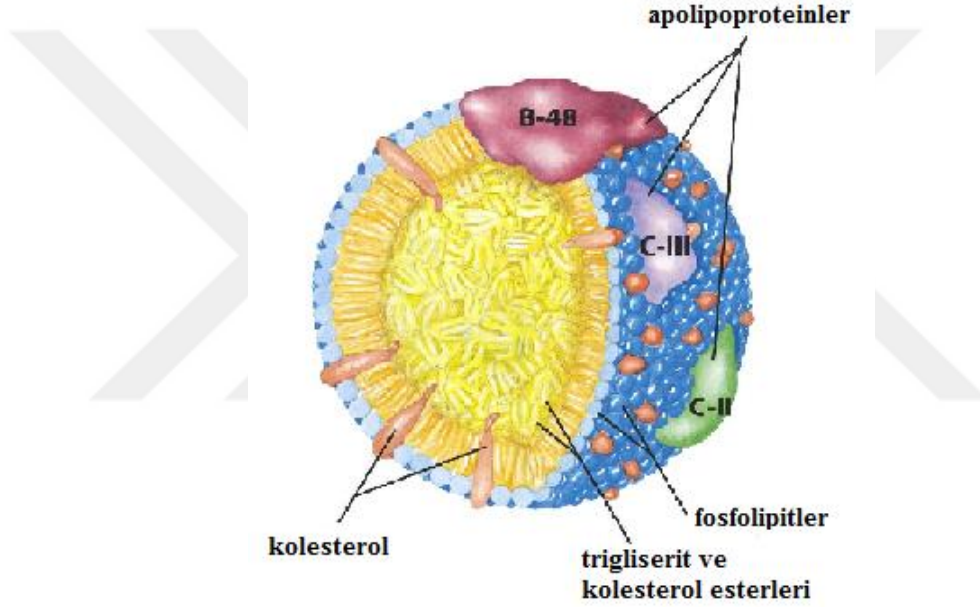
Tablo 2. Lipoproteinlerin içerikleri ve yoğunlukları (Demirçelik 2009).

Lipoprotein sınıfı	Yoğunluk (g/ml)	Çap (nm)	Protein %	Fosfolipit %	Trigliserit %
HDL	1.063-1.21	5-15	33	29	8
LDL	1.019-1.063	18-28	25	21	4
IDL	1.006-1.019	25-50	18	22	31
VLDL	0.95-1.006	30-80	10	18	50
Şilomikron	<0.95	100-500	1-2	7	90

2.4.1. Şilomikronlar (CM)

Şilomikronlar yoğunluk bakımından en küçük boyut bakımından ise en büyük lipoprotein grubudur (Şekil 9) (Alanlı 2017) (Yalçın ve Çetin 2001). Plazmanın ultrasantrifüjü ile kolaylıkla ayrılabilirler (Küçükaya 2008). Barsak tarafından

sentezlenmiş veya besinler aracılığı ile organizmaya alınan trigliserit ve kolesterolün periferik dokulara ve karaciğere taşınmasında en önemli yere sahip trigliseritce zengin parçacıklardır. Şilomikronların boyutları üretilen veya besinlerle alınan yağ miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin yüksek miktarda yağ içeren besinler tüketildiğinde şilomikronların taşıyacakları trigliserit miktarında artacağından dolaşımında boyutları daha büyüktür. Açlık durumunda ise dolaşımında şilomikronların boyutları daha küçük yapıdadır. Yapısal proteinleri apolipoprotein B-48'dir. Bunun yanı sıra apolipoprotein C, apolipoprotein AI, apolipoprotein AII, apolipoprotein AIV ve apolipoprotein E'yi de içermektedir (Feingold ve Grunfeld 2015).



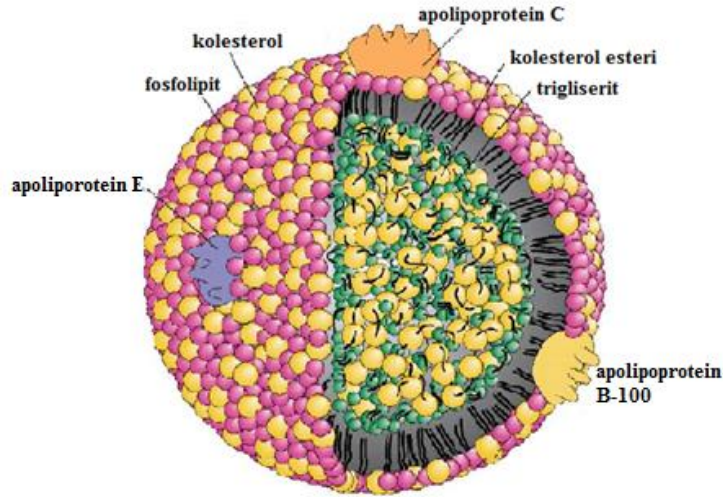
Şekil 8. Şilomikronun Yapısı (Alanlı 2017).

Lipoprotein lipaz (LPL) dolaşımında bulunan şilomikronlara etki ederek trigliseritlerden yağ asit sentezini kataliz eder. Bir süre sonra şilomikron trigliseritten fakir kolesterolden zengin şilomikron kalıntısı haline geçer. LPL'nin şilomikronu tanması ve katalizör işlevini yerine getirebilmesi için şilomikron üzerinde apolipoprotein C'nin bulunması gerekir. LPL'nin etkisiyle meydana gelen bu kalıntılar karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Şilomikronun sahip olduğu apolipoprotein E, karaciğerin kalıntıları tanmasında önemli rol oynar (Yalçın ve Çetin 2001).

2.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

Dansitesi 0.950-1.006 arasında, boyutu 300-700 Å çapındadır. Ortalama % 60-70 trigliserit, %10-15 fosfolipit ile kolesterol ve %10 proteinden meydana gelirler. Üretimi karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Yapısal proteini apolipoprotein B-100'dür. Bunun yanı sıra apolipoprotein C ve apolipoprotein E' ye de sahiptir (Şekil 10) (What-When-How 2017) (Feingold ve Grunfeld 2015).

Organizmada sentezlenen trigliseritlerin periferik dokulara taşınmasından sorumludur. Kan dolaşımında bulunan VLDL'de apolipoprotein E mevcut değildir. VLDL apolipoprotein E'yi HDL'den kazanır. Böylece olgun VLDL halini alır. LPL depolamak veya enerji üretiminde kullanılmak üzere trigliseritleri VLDL'den ayırır. HDL ise CEPT aracılığıyla kolesterol esterlerini VLDL'ye aktarır (Shelness ve Sellers 2001). Böylece kolesterol yoğunluğu iyice artan VLDL dolaşımında bulunan LDL'nin öncülü olur (Yalçın ve Çetin 2001).



Şekil 9. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein'in Yapısı (What-When-How 2017).

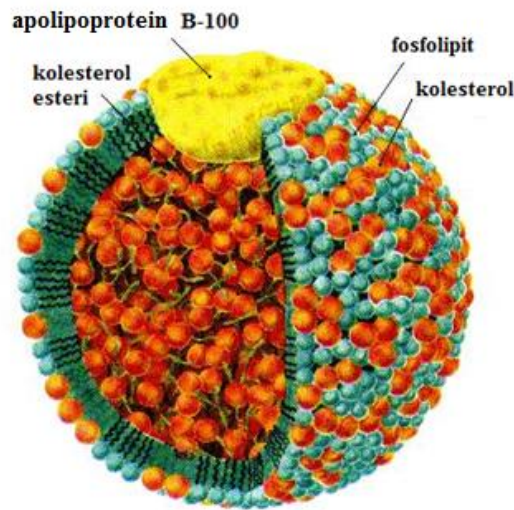
Sabunlaşmayı önlemek için karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan ve yağ asitlerinden sentezlenen trigliseritler (günde 40-100 gr) yine enerji ihtiyacını karşılamak için karaciğerde VLDL tarafından okside edilirler (Dalgıç ve Yetkin 1985).

2.4.3. Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

Dansitesi 1.006-1019 arasındır. VLDL kalıntıları olarakta ifade edilir. Plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Bir kısmı karaciğer tarafından alınır. Dolaşımında kalan IDL ise bir miktar daha trigliserit kaybettikten sonra LDL'ye dönüşür. IDL LDL'ye dönüştüğünde içeriğinde bulunan apolipoprotein E' yi kaybeder (Brown ve Goldstein 1986, Yalçın ve Çetin 2001, Feingold ve Grunfeld 2015).

2.4.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

Dansitesi 1.006-1.063 aralığındadır. Yaklaşık olarak 200 Å çapındadır. Boyut olarak VLDL ve IDL'den daha küçük, fakat içerdiği kolesterol miktarı daha fazladır. İçeriğinin yaklaşık %50'si kolesterolden meydana gelir. Temel görevi karaciğerden periferik dokulara kolesterolün transferini sağlamaktır. Üzerinde sadece apolipoprotein B-100'ü barındırır (Şekil 11) (Fayyad 2017). LDL'nin dolaşımdan büyük çoğunluğunu hepatositler uzaklaştırılır. Seviyesinin yüksek olması aterosklerozisin habercisi olarak kabul edilir. Diğer lipoproteinlere oranla arter duvarından dokuya geçişi daha fazladır (Yalçın ve Çetin 2001, Feingold ve Grunfeld 2015).

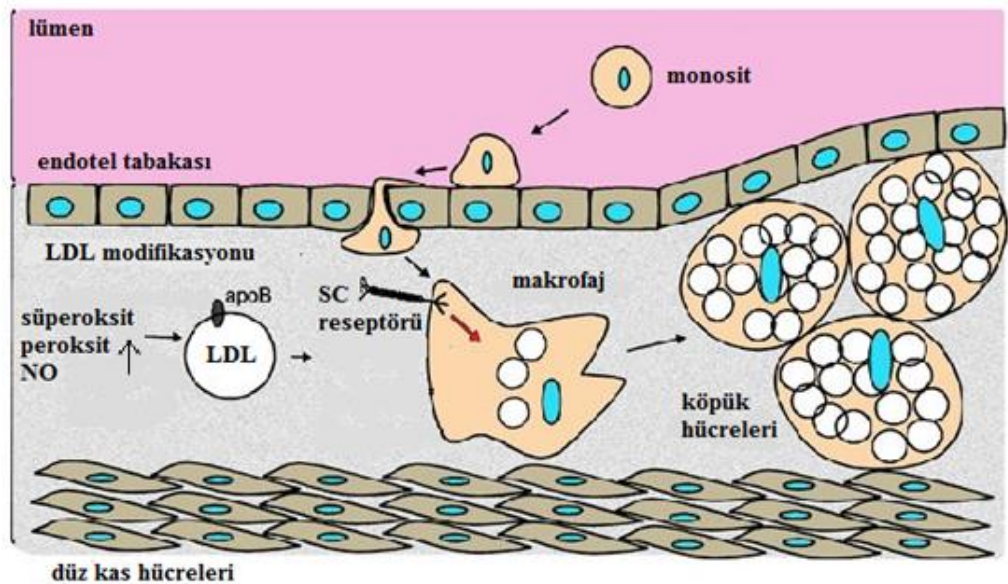


Şekil 10. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein'in Yapısı (Fayyad 2017).

LDL'nin oksidasyonu endojen yada eksojen kaynaklı oksidanlar tarafından gerçekleştirilir. LDL'nin yapısında bulunan kolesterol ve poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyona uğrama oranları oldukça yüksektir. Oksidasyona uğrayan kolesterol ve doymamış yağ asitleri son ürün olarak alkan ve reaktif aldehitlere dönüşürler. LDL'nin oksidasyona uğraması üç aşamada gerçekleşir (Kurban ve Mehmetoğlu 2005):

1. Antioksidan seviyesinin azalmasına bağlı olarak başlangıç aşaması
2. Hızlı lipit peroksidasyonunun meydana getirdiği ilerleme aşaması
3. Hexanal, 4-hidroksinonenal ve MDA gibi aldetit türü ürünlerin oluştuğu sonlanma aşaması.

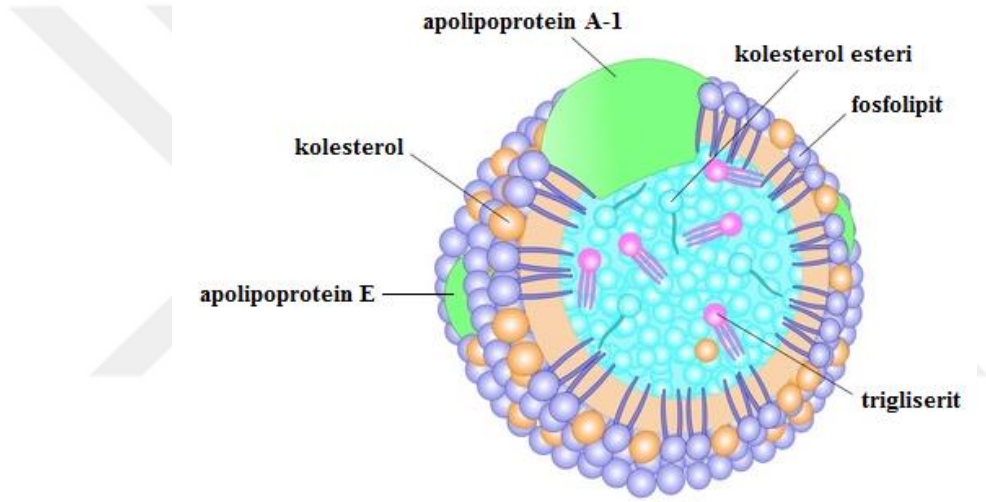
Normal şartlar altında LDL üzerinde bulunan B-100 makrofajlar üzerindeki scavenger reseptörlerine karşı duyarlı değildir. Fakat oksidasyona uğraması sonucu apolipoprotein B-100 proteinleri yapısal değişikliğe uğrar ve scavenger reseptörlerine karşı duyarlılık kazanır (Tokgözoğlu 2009). Reseptörlerin duyarlılık kazanmasıyla birlikte damarın subendotel tabakasında bulunan makrofajlar okside LDL'yi kontrolsüz bir şekilde fagosite ederek köpük hücrelerini meydana getirirler (Şekil 12) (Doktormurat 2017) (Tanrıverdi ve ark.2017).



Şekil 11. Köpük Hücrelerinin Oluşumu (SC: Scavenger reseptörü) (Doktormurat 2017).

2.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

HDL lipoproteinlerin en küçük boyuttaki grubudur. Yoğunluğu 1.063-1.210 arasında değişir. Apolipoproteinlerce zengin bir yapıya sahiptir ve üzerinde en çok apolipoprotein A-I bulunur (Şekil 13)(Ghr.nlm.nih 2017). Apolipoprotein A-I'den başka apolipoprotein A-II, apolipoprotein A-IV, apolipoprotein C-I, apolipoprotein C-II, apolipoprotein C-III ve apolipoprotein E'de bulundurulur. Yapısal apolipoproteini apolipoprotein A-I'dir ve birden fazla sayıda bulundurabilir. HDL üzerinde koroner arter hastalığı ile ilgili olduğu düşünülen apolipoprotein M'de tanımlanmıştır (Luo ve ark. 2004)



Şekil 12. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein'in Yapısı (Ghr.nlm.nih 2017).

Yoğunluk, boyut ve apolipoprotein dağılımına göre üç farklı sınıfa ayrılır. Bünyesinde en fazla kolesterol içeren HDL₃'tür. Serbest kolesterolü toplayan ve esterleşmesini sağlayan HDL₃'ün boyutu büyür ve HDL₂'yi oluşturur. HDL₂' bir miktar daha kolesterol toplar, esterleşmesini sağlar ve apolipoprotein E'yi edinerek HDL₁'i oluşturur. HDL'deki kolesterolün esterleşmesini sağlayan LCAT enzimidir ve HDL üzerinde bulunan apolipoprotein A-I LCAT enziminin kofaktörüdür (Yalçın ve Çetin 2001, Feingold ve Grunfeld 2015).

Yüksek dansiteli lipoproteinlerin çok faktörlü antiaterosklerotik özellikleri vardır: Antioksidan etkileri olup düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu önlerler, anti-inflamatuvar etkileri vardır, vasküler endotel hücre fonksiyonlarını ve

kolesterolün safraya atılmak üzere karaciğere geri taşınmasını düzenlerler. Bu sonuncuya; ters kolesterol transportu denir (Zhou ve ark. 2015). Karaciğer kolesterolü safra asitlerine veya safra tuzlarına dönüştürür arta kalan kolesterolü esterleştirerek safranın içerisine salar (Gupta ve Rajagopal 2007). HDL ters kolesterol taşıma sistemi ile makrofajlarda biriken fazla kolesterolü uzaklaştırır. Böylece ateroskleroz oluşumuna karşı koruma sağlar. HDL aynı zamanda lipit oksidasyonunu inhibe eder ve endotel fonksiyonunu korur (Rosenson ve ark. 2016).

2.5. Sigara ve Etkileri

Tütün, Amerika'nın keşfedilmesiyle birlikte önce Avrupa'da daha sonra ise tüm dünyada yayılış göstermiştir. 17. yüzyıl başlarından itibaren Anadolu'da da kullanılmış yine aynı yüzyıl sonunda üretimine başlanmıştır. 1880'li yıllarda tütünün işlenmesiyle sigara şeklinde kullanımı yaygınlaşmıştır (Ergün 1998). Önceleri ilaç maksatlı olarak daha sonraları ise keyif verici madde olarak kullanılmıştır (Yerlikaya 2016).

Sigara dumanı içerisinde farmakolojik, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olarak etki eden 4.000'den fazla madde bulunmaktadır (Tablo 2) (Karlıkaya ve ark. 2006). Sigara içerisinde aldehidler, fenoller, hidrokarbonlar, nitrik oksit, kinon ve semikinon radikalleri gibi pek çok kimyasal yapıyı barındırır. Bu kimyasal yapılar doğrudan veya dolaylı yollarla oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumuna yol açarlar. Bu radikaller organizma için önemli birçok moleküle zarar verirler (Church ve Pryor 1985). Sigaranın kimyasal olarak reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına sebep olarak, biyolojik makromoleküllerin değişimine neden olduğu bildirilmiştir (Köken ve ark. 2002). Bunun dışında, sigaranın vücuttaki bazı antioksidanların seviyelerinde azalmalara yol açtığı da gösterilmiştir (Smith ve Hodges 1987, Princen ve ark. 1992).

Tablo 3. Sigara İçerisinde Bulunan Bazı Maddeler ve Etkileri (Karlıkaya ve ark. 2006).

Partikül fazı	Başlıca Etki	Gaz fazı	Başlıca Etki
Katran	Mutajenik/karsinojenik	Karbon monoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza-bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen oksitler	İrritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehitler	İrritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Fenol	İrritan, Mutajenik/karsinojenik	Hydrocyanic asit	İrritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Kresol	İrritan, Mutajenik/karsinojenik	Acrolein	İrritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
b-Naphthylamine	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	İrritan, pro-inflamatuvar, siliotoksik
Benzo(a)pyrene	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Catechol	Mutajenik/karsinojenik	Hydrazine	Mutajenik/karsinojenik
Indole	Tümör hızlanması	Vinil klorit	Mutajenik/karsinojenik
Carbazole	Tümör hızlanması		

Sigara içenlerin içmeyenlere göre daha fazla hastalandığı, içenlerin bırakanlara veya hiç içmemişlere göre akut ve kronik hastalığa yakalanarak gündelik aktiviteden daha fazla yoksun kaldığı ve daha fazla yatalak gün geçirdiği bildirilmektedir (Fu ve ark. 2017). Ergenlik çağında sigara içmeye başlayan ve uzun süredir düzenli olarak sigara içen kişilerin yarısının sigara nedeniyle öldüğü ve bunların yarısının orta yaşlarda öldüğü de gösterilmiştir (Defoe ve ark. 2016). Ayrıca, sigara içenlerin beklenen yaşam sürelerinin içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20-25 yıl daha kısa olduğu da tespit edilmiştir (Peto 1994).

Sigara içmenin amfizem, akciğer kanseri gelişimi, ateroskleroz ve miyokard infarktüsü gibi akciğerler ve kardiovasküler sistem üzerine birçok yan etkileri pek çok çalışmayla gösterilmiştir (Özkurt ve ark. 2000).

2.5.1. Sigaranın Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sigara kardiovasküler sistem için önemli bir risk faktörü oluşturur. Sigaraya gösterilen ilgi her geçen gün tüm dünyada ve özellikle genç nüfus arasında yaygınlaşmaktadır. Günde 1 paket veya daha fazla sigara tüketen kişilerde kardiovasküler sistem hastalıklarının ortaya çıkma riskinin daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (Zhou ve ark. 2016).

Sigaranın kardiovasküler sistem üzerine etkileri konusunda uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır (Martin ve ark. 1984, Kim ve ark. 2005, Pan ve ark. 2015). Sigaranın hemodinamik ve biyokimyasal birçok olumsuz etkisi ile ateroskleroza yol açtığı veya hastalığın gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (Lubin ve ark. 2016). Sigaranın ateroskleroz gelişimine aşağıdaki etkiler ile neden olduğu düşünülmektedir (Fielding ve 1985, Huang ve ark. 2016);

1. Sigara dumanında bulunan CO, hipoksi oluşturarak arterlerde endotel geçirgenliğe neden olur. Monositler ve makrofajlar damar duvarına tutunur, lipoproteinler ise subendotelyal bölgeye geçer.
2. Nikotin, trombositler üzerine etki ederek adezyon ve agregasyon yeteneklerini artırır.
3. Sigara, aterosklerozda önemli rol oynayan lipit profilinde değişiklikler meydana getirmektedir. Sigara kullananlarda kullanmayanlara oranla total kolesterol, trigliserid, VLDL seviyelerinde sırasıyla %3, %9.1, %1.7'lik artış gözlenirken, HDL seviyesinde %5.7'lik bir azalma gözlenmektedir. Bu değişiklikler ateroskleroz riskini arttırmaktadır.

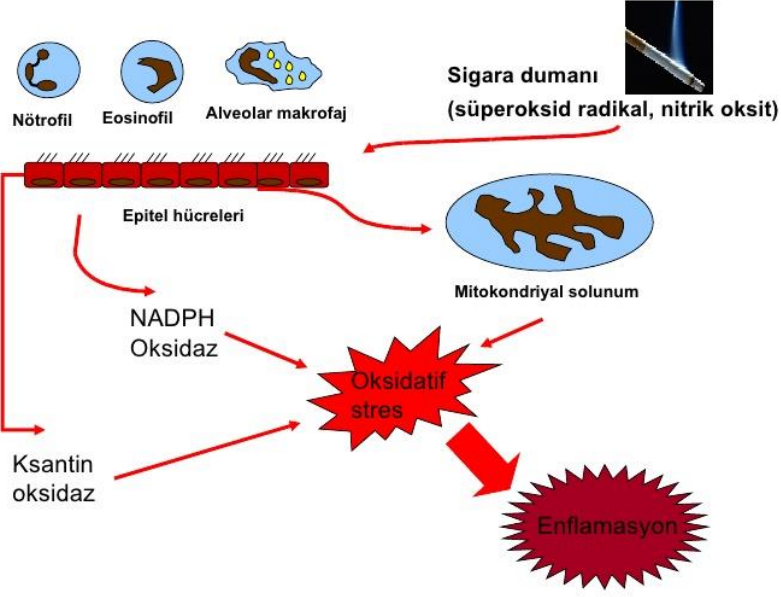
Sigara, kardiovasküler sistem hastalıklarının ve bu hastalıklara bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinin başında gelmektedir. Sigara dumanının kardiovasküler sistemde en etkili bileşenleri nikotin ve CO olduğu ve her iki etkeninde miyokardiyal oksijen ihtiyacını ve teminini olumsuz yönde etkilediği

bildirilmiştir (Abramochkin ve ark. 2011). Nikotinin, kan basıncını yükselttiği, kalp atışını hızlandırdığı ve miyokardiyumun ihtiyaç duyduğu oksijen miktarı artırdığı pek çok araştırmayla gösterilmiştir (Naya ve ark. 2007, Hu ve ark. 2011, Harte ve Meston 2014). Ayrıca nikotinin amigdaladaki nöronları etkileyerek nöbet oluşumlarına da sebep olduğu bildirilmiştir (Iha ve ark. 2017).

Sigaranın damar endotel tabakası üzerine olumsuz etkileri, çeşitli deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Nitekim, Feisclag ve ark. (1999) sigara dumanının tavşan femoral venlerinde vazodilatasyonu azalttığını, Sarkar ve ark. (1999) ise ratlarda sigara dumanının damar endotel tabakanın rejenerasyonunu etkilediğini ve serum nitrik oksit seviyelerini arttırdığını rapor etmişlerdir.

2.5.2. Sigaranın Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Sigara kullanımı birçok sistemde olduğu gibi solunum sisteminde de fizyolojik fonksiyonların aksamasına neden olmaktadır. Farklı yaş gruplarında akciğer kapasitelerinin etkilenmesinden kansere kadar uzanan hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (Zerin ve ark. 2010). Sigara solunum sisteminde afizem, kronik bronşit, akciğer ve larinks kanserleri gibi hastalıkların ortaya çıkmasında etkilidir (Özkurt ve ark. 2000). KOAH bir çok ülkede önemli ölçüde ölüm oranlarına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001 yılında hazırladığı rapora göre en önemli ölüm nedenleri arasında beşinci sırayı almaktadır. KOAH'ta risk faktörlerinin başında sigara kullanımı gelmektedir (Tatlıcıoğlu 2007).



Şekil 13. Akciğerlerde Oksidatif Stresin Oluşum Yolları (Öztürk 2017).

2.5.3. Sigaranın Lipitler ve Lipoproteinler Üzerine Etkisi

Sigara; dünya genelinde yaygın olarak kullanılan ve ateroskleroz ile ilişkisi kanıtlanmış önemli bir risk faktörüdür. Farklı mekanizmalar ile hücrelerin O_2 kullanımını azaltmakta ve CO seviyesini arttırarak hipoksiye neden olduğu, oluşan hipoksi sonucu lipitlerin oksidasyona uğradığı ve aterom plakların oluşumunda rol aldığı bilinmektedir (Aparcı ve ark. 2009). Sigara kullanımına bağlı olarak LDL ve VLDL kolesterol seviyelerinin arttırdığı HDL kolesterol seviyesinin ise azaldığı bilinmektedir (Shennan ve ark. 1985). Lipit metabolizmasında meydana gelen bozulmalar kardiovasküler sistem hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynar (Mergen ve ark. 2010). Sigara dumanı içerisinde yer alan oksidanlar solunum yollarındaki fagositik hücreleri uyararak endojen kaynaklı oksidanların üretimini arttırır. Yükselmiş olan oksidan seviyesi LDL'nin modifikasyonuna neden olur. Okside olmuş LDL makrofajlar üzerinde bulunan scavenger reseptörleri tarafından algılanır ve aterosklerozun başlangıcı sayılan köpük hücrelerinin oluşumuna neden olur (Serdar ve ark. 1999). Dolaşımda bulunan LDL miktarındaki artış LDL'nin oksidasyonunu etkilediği ve bu okside olmuş LDL'nin ateroskleroz gelişimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Andican ve ark. 2008, Linna ve ark. 2008). Arslan ve ark. (2008) sigara kullanan bireylerde trigliserit miktarının arttığını ve HDL

miktarının azaldığını bildirmişlerdir. Diabetes mellitus (DM) oluşumunun altında yatan temel nedenlerden biride kardiovasküler hastalıklar ve lipit metabolizmasındaki meydana gelen hasarlardır. Ogbera ve ark. (2009) Diabetes mellitus hastalarında LDL, kolesterol ve trigliserit seviyelerinin arttığını HDL seviyesinde ise düşüş olduğunu bildirmişlerdir.

2.5.4. Sigaranın Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkileri

Sigara, eksojen pro-oksidanların önemli kaynağı olan dumanı vasıtasıyla serbest radikallerin artmasına ve dolaşımdaki radikal topplayıcılarının azalmasına neden olmaktadır. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikal ürünleri sigara dumanının gaz ve partiküler fazının her ikisinde de yer almaktadır (Frei ve ark. 1991, Patel ve ark. 1995, Zhou ve ark. 2000). Sigara içilmesi sonucu oluşan radikallerin oluşturduğu oksidatif stresin, plazma antioksidan savunma sisteminde de bazı değişiklikler yaptığı bildirilmiştir (Mandraffino ve ark. 2010).

Sagan ve ark. (2015) sigara kullanan postmenopozal kadınlarda membran lipitlerinde hasar oluştuğunu bildirmişleridir. Yine Vani ve ark. (2015) sürekli olarak sigara dumanına maruz kalan sıçanların beyinlerinde nörotransmitter seviyesinde azalma, lipit peroksidasyon artışı ile membran değişikliği ve apoptozis meydana geldiğini bildirmişlerdir. Kronik sigara kullanımının iskemik kalp hastalarında eritrosit lipit peroksidasyonunu arttırdığı, bununla beraber eritrosit antioksidan savunma mekanizmalarının etkisini yitirdiği de gösterilmiştir (Metta ve ark. (2015).

Bakhtiari ve ark. (2015) sigara dumanının tükürük içerisindeki toplam antioksidan seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Sigara içmeyen bireylerde sigara içenlere göre tükürükteki toplam antioksidan seviyesi daha yüksek bulunmuş ve sigara içiminin tükürükteki antioksidan miktarını azalttığı tespit edilmiştir. Lee ve ark. (2016) fareleri sigara dumanına maruz bırakarak akciğer fibroblastlarında reaktif oksijen türlerinin üretiminin arttığını bildirmişlerdir. Chen ve ark. (2015) sıçanlar üzerindeki yaptıkları çalışmada uzun süre sigara dumanına maruz bırakılmış hayvanlarda, reaktif oksijen türlerinin seviyelerinin arttığını ve bu artışa bağlı olarak DNA hasarının uyarıldığını bildirmişlerdir. Sigara dumanı içerisindeki Nitrik Oksit (NO) insan sperm fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Seminal sıvı içerisindeki

antioksidan savunma sistemi, spermi reaktif oksijen türlerinin ve NO'in yıkıcı etkisinden korur. Yousefniapasha ve ark. (2015) sigara dumanı içerisindeki NO'in seminal plazmadaki seviyesinin plazma içerisinde bulunan antioksidan seviyesinden daha yüksek olması durumunda erkeklerde doğurganlığın azaldığını belirtmişlerdir.

Husari ve ark. (2016) nar suyunun antioksidan özelliklerini belirlemek için sigara dumanına maruz bırakılan hayvanların akciğerlerinde oluşan oksidatif stresin neden olduğu anfiematöz değişikliklerin nar suyu verilen hayvanlarda azaldığını belirlemişlerdir. Bu da nar suyunun güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Cay ve ark. (2009) selenyum ve vitamin E'nin endojen antioksidanlara destek olarak kan dokusu üzerinde sigara dumanının neden olduğu oksidatif stresin giderilmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

Bu çalışmada, 18-25 yaşında 24 gönüllü erkek denek kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce çalışmada uyulması gereken kurallar, kullanılacak destek maddesi ve yapılacak testler hakkında gönüllüler ayrıntılı biçimde bilgilendirildi. Araştırmanın yapılması için, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığı'dan onay alındı (Karar Sayı No: 80576354-050-99/03 ve Veriliş Tarihi:15.01.2014).

3.1.1 Çalışmada Kullanılan Aletler

- Spektrofotometre (Spectra Max)
- Architect c16000 (Abbott Diagnostics - USA) otoanalizator
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (Mikrolit, Brand, Eppendorf, Gilson, Germany) (1, 10, 20, 100, 1000 µL)
- Vorteks (Heidolph- Germany)
- Etüv (Nüve-Turkey)
- Derin dondurucu (Beko- Turkey)
- Soğutmalı santrifüj (Hettich- Germany)
- Deiyonize su cihazı (Nüve- Turkey)

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri

- Safran (safran lifi, İran)
- SOD kiti (Sigma- Germany)
- Serum fizyolojik (İzofleks)
- EDTA'lı kan tüpü (Venoject)
- Eppendorf tüp (1,5, 2 ml) (Eppendorf- Germany)
- Otomatik pipet uçları (10, 100 ve 1000 µl) (Isolab)
- 96 kuyucuklu plate (Brand)

3.2. Metot

3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Bu alışma için 24 gönüllü erkek denek her grupta 6 kişi olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplar;

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

Grup I (n=6) : günde 1 paket sigara kullanan,

Grup II (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran ayı ile birlikte günde 1 paket sigara kullanan,

Grup III (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran ayı verilen,

Olacak şekilde düzenlendi.

Sıcak su ve safran ayı gönüllülere öğleden sonraları günde bir kez içirildi. Gruplara verilecek safran çayını hazırlamak için bir bardağa 6-8 adet kırmızı safran lifi atıldı. Kaynamış suyun 3-5 dakika soğuması beklendi ve safran konulan bardağın üzerine döküldü. 5 dakika beklendi, suyun rengi amber sarısı olunca çayın içilmesi sağlandı.

3.2.2. Kan rneklerinin Alınması

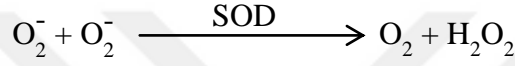
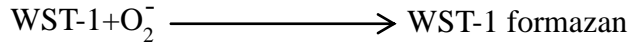
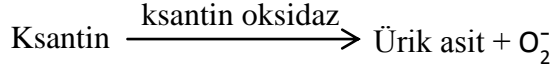
Kan numuneleri; gönüllülerden safran ayı içmeye başlamadan, çalışma başladıktan 10 gün ve 20 gün sonra *V. brahialis*'ten vakumlu ETDA'lı tüpler kullanılarak alındı.

SOD düzeylerinin ve lipit profilinin belirlenmesi maksadı ile alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmaların uygun miktarı bekletilmeden Architect c16000 marka spektrofotometrede Lipit profilli ölümleri için kullanıldı. SOD lm için ayrılan plazmalar analiz yapılıncaya kadar -20°C de saklandı.

3.2.3. Uygulanan Ölçümler

3.2.3.1. SOD Düzeylerinin Belirlenmesi

SOD düzeylerinin belirlenmesi için SOD Assay Kit (WST, USA) kullanıldı. Bu kitin SOD analizinde faydalandığı temel biyokimyasal mekanizma aşağıdaki gibidir.



SOD Düzeylerinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Reaktif ve Standartlar

- WST solüsyonu ((2-(4-İyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfenil)-2H tetrazolyum, monosodyum tuzu))
- Enzim solüsyonu
- Tampon solüsyonu
- Sulandırma tamponu

SOD Belirlenme Metodu

- Her örnek ve kör 2 kuyucuğuna 20 µl örnek solüsyonu, kör 1 ve kör 3 kuyucuklarına 20 µl ddH₂O eklenir
- Her bir kuyucuğa 200 µl WST solüsyonu eklenir ve karıştırılır.
- Kör 2 ve Kör 3 kuyucuğuna 20 µl Sulandırma Tamponu eklenir.
- Bütün örnek kuyucuklarına ve kör 1 kuyucuğuna 20 µl enzim çalışma solüsyonu eklenir karıştırılır.
- 20 dakika 37 santigrat derecede inkübe edilir
- Absorbansı 450 nm'de mikropate okuyucuda okunur.

$$\text{SOD Aktivitesi (İnhibisyon Oranı \%)} = \frac{[(A_{\text{kör1}} - A_{\text{kör3}}) - (A_{\text{örnek}} - A_{\text{kör2}})]}{(A_{\text{kör1}} - A_{\text{kör3}}) \times 100}$$

formülü ile hesaplanır.

3.2.3.2. Lipit Profillerinin Belirlenmesi

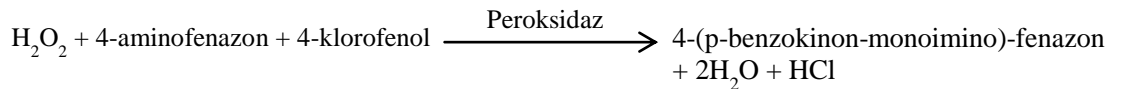
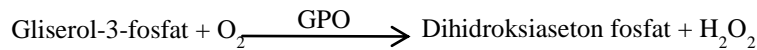
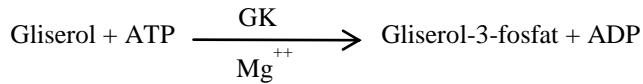
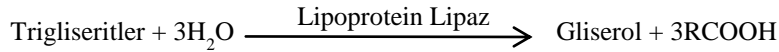
Grupların plazma lipit düzeylerinin ölçülmesinde Architect c16000 klinik kimya otoanalizörü (Abbott Diagnostics, USA) kullanıldı. Plazma lipitlerinden; Total Kolesterol, HDL-Kolesterol, Trigliserit düzeyleri kit (Roche Cobas Diagnostic Kit, USA) kullanılarak ölçüldü. VLDL ve LDL kolesterol düzeyleri yukarıda elde edilen veriler aşağıda belirtilen formüldeki yerine konularak tespit edildi.

$$\text{VLDL} = \text{Trigliserit} / 5$$

$$\text{LDL} = \text{Kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Trigliserit} / 5)$$

a) Trigliserit Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu yöntem, Wahlefeld tarafından mikroorganizmalardan alınan lipoprotein lipaz kullanılarak trigliseridlerin gliserole hızlı ve tam hidrolizi ve ardından dihidroksiaseton fosfata ve hidrojen peroksida oksidasyonu kullanılarak yapılan çalışmaya dayanır. Üretilen hidrojen peroksit bundan sonra peroksidazın katalitik etkisi altında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı boyar madde oluşturur. Oluşan kırmızı boyar maddenin renk yoğunluğu trigliserid konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.



Oluşan bu reaksiyonların sonunda 512 nm dalga boyunda ölçüm yapılır.

Trigliserit Düzeylerinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Reaktif ve Standartlar

Reaktif 1: PIPES tamponu (1,4-Piperazinebis(ethanesulfonic acid))

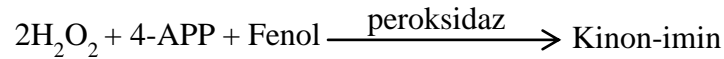
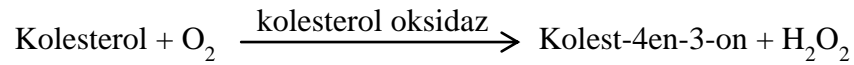
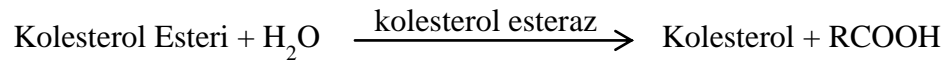
Diluent: ddH₂O (Deiyonize su)

Trigliserit Belirleme Metodu

- Reaktiften 120 µl, numuneden 2 µl alınır ve karıştırılır.
- Oluşan karışım 28 µl ddH₂O ile seyreltilir.
- 512 nm dalga boyunda ölçüm yapılır.
- Sonuç mmol/L olarak bulunur.
- mmol/L × 88.5 = mg/dl formülü ile mg/dl cinsinden ifade edilir.

b) Total Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi

Kolesterol esterleri, kolesterol esterazın etkisiyle kolesterol ve yağ asitlerine dönüştürülür. Ardından kolesterol oksidaz kolesterolün kolest-4en-3-on ve H₂O₂ oksidasyonunu katalize eder. Oluşan H₂O₂, peroksidazın varlığında fenol ve 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı kinon-imin boya oluşmasına neden olur.



Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 505 nm'deki artış ölçülerek kolesterol miktarı bulunur.

Total Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Reaktif ve Standartlar

Reaktif 1: PIPES Tamponu (1,4-Piperazinebis(ethanesulfonic acid))

Standart: ddH₂O (Deiyonize su)

Diluent 1: ddH₂O (Deiyonize su)

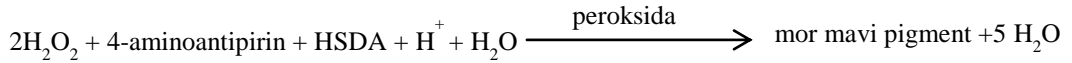
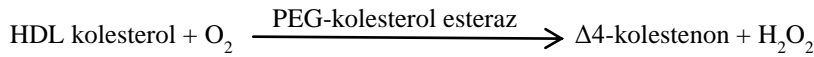
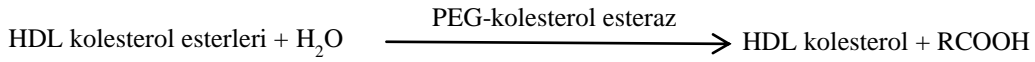
Diluent 2: %0.9'luk NaCl

Total Kolesterol Belirleme Metodu

- Reaktif 1'den 47µl alınarak 93 µl ddH₂O ile seyreltilir edilir.
- Numuneden 15 µl alınır 135 µl %0.9'luk NaCl ile seyreltilir.
- Oluşturulan solüsyonlar karıştırılır ve 505 nm absorbans ile okunur.
- Çıkan sonuç mmol/L'dir
- Mmol/L*38.66=mg/dl formülü ile mg/dl cinsinden değerlendirilir.

c) HDL Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi

Magnezyum iyonları ve dekstran sülfat varlığında, PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı dirençli LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünebilen kompleksler oluşur. HDL kolesteroldeki kolesterol yoğunluğu, amino gruplara PEG ile bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır. Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından oksitlenerek Δ4-kolestenon ve H₂O₂'i oluşturur. Oluşan mavi kinonimin boyanın renk şiddeti HDL kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 583 nm'de absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.



*HSDA: Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin

HDL Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Reaktif ve Standartlar

Reaktif 1: HEPES Tamponu (2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazine] ethanesulfonic acid) (ph: 7.4)

Reaktif 2: HEPES Tamponu (2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazine] ethanesulfonic acid) (ph: 7.0)

Diluent: ddH₂O (Deiyonize su)

HDL Kolesterol Belirleme Metodu

- Reaktif 1'den 150 µl, Reaktif 2'den 50 µl ve numuneden 2.5 µl alınır. Elde edilen karışım 7 µl ddH₂O ile seyreltilir.
- 583 nm absorbansta ölçüm yapılır.
- Çıkan sonuç mmol/L'dir
- Mmol/L*38.66=mg/dl formülü ile mg/dl cinsinden değerlendirilir.

3.2.4. İstatistik Hesaplamalar

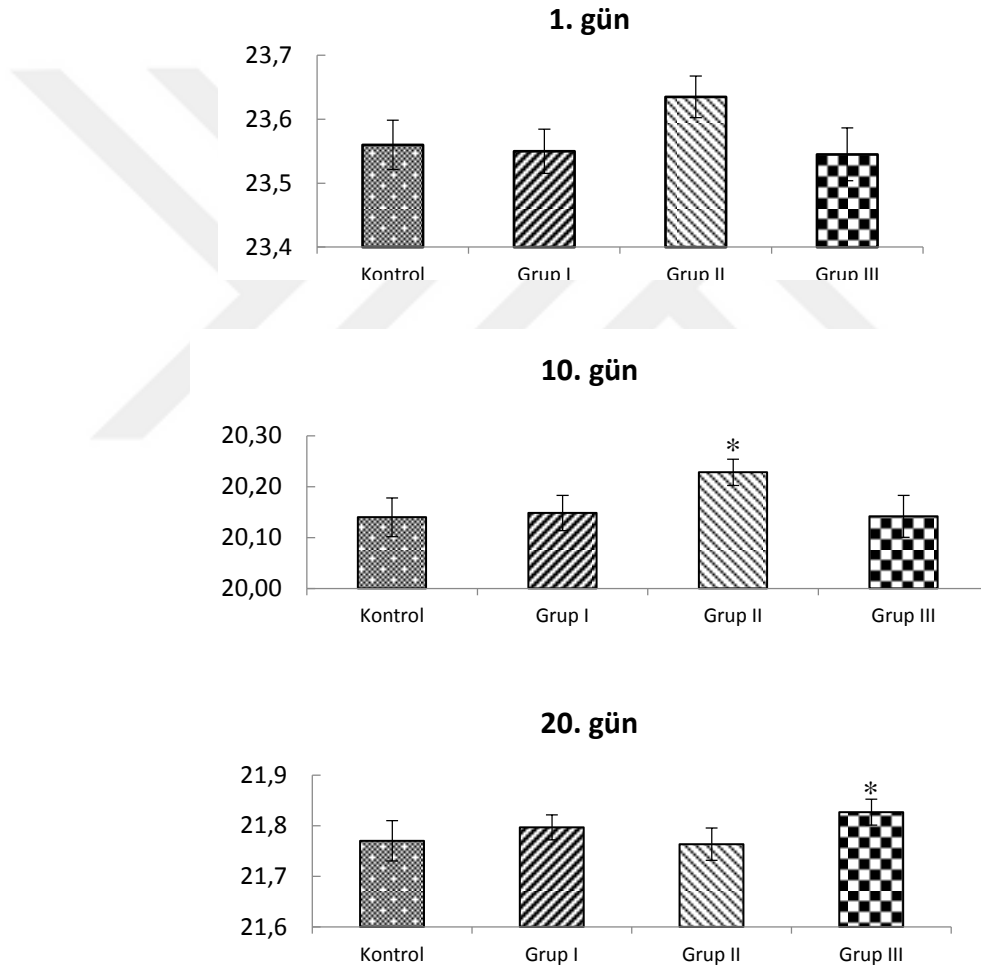
Araştırmada elde edilen verilerin biyoistatistiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS 18 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test) ve Tukey testi uygulandı. Sonuçlar Ortalama ± Standart Sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak belirlendi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Süperoksit Dismutaz Seviyeleri

Süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerinde meydana gelen değişiklikler Şekil 14.'de verilmiştir.

Grupların Kontrol grubu ile yapılan kıyaslamalarında, 10. günde Grup II'nin SOD düzeylerinin istatistiksel olarak artış gösterdiği ($p<0.001$), 20. günde ise Grup III'ün SOD düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$).



Şekil 14. Süperoksit Dismutaz Seviyeleri

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

I Grup (n=6) : Sigara kullanan,

II. Grup (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran çayı ile birlikte sigara kullanan,

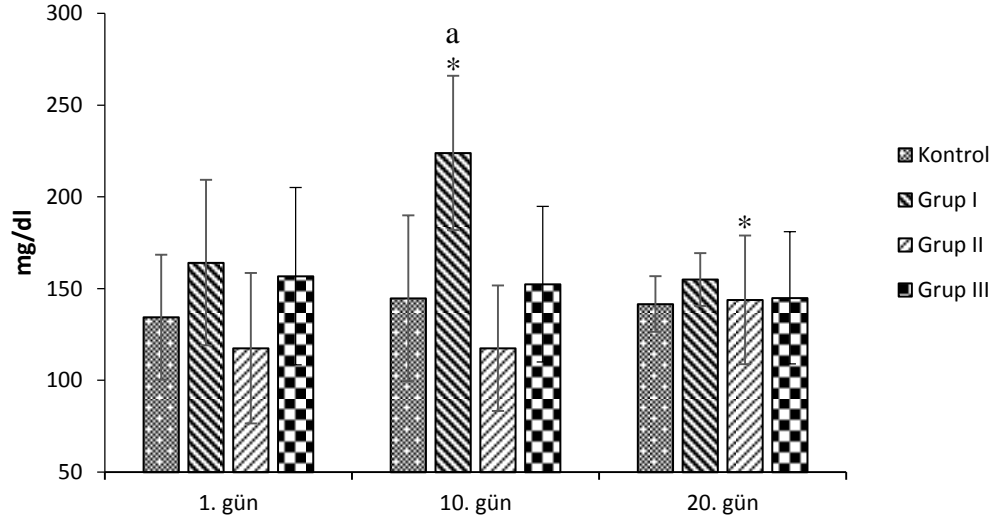
III. Grup (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran çayı verilen,

* kontrol grubuna göre farklılığı gösterir. *:p<0.01

4.2. Trigliserid Seviyeleri

Trigliserid seviyelerinde meydana gelen değişiklikler Şekil 15.'de verilmiştir.

Kontrol grubuna göre yapılan kıyaslamada Grup I'in 10. günde trigliserid seviyesinin istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Grup içi günlere göre kıyaslama yapıldığında ise, 1. ve 20. güne göre 10. günde Grup I'in Trigliserid seviyelerinin önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Grup II. ise 20. Günde 1 ve 10. Güne göre trigliserit seviyelerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).



Şekil 15. Trigliserid Seviyeleri.

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

I Grup (n=6) : Sigara kullanan,

II. Grup (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran çayı ile birlikte sigara kullanan,

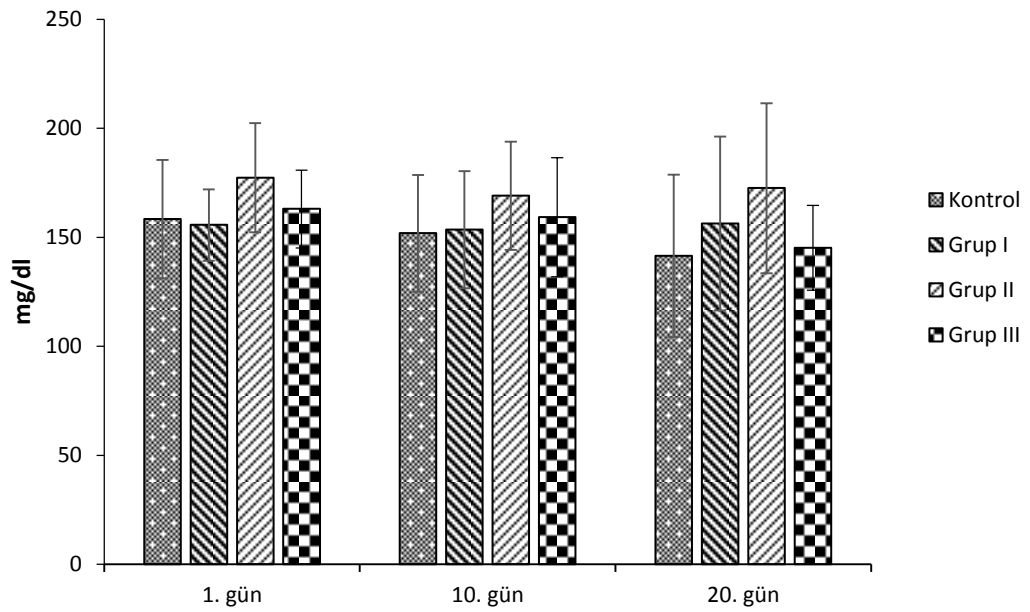
III. Grup (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran çayı verilen,

^a günlere göre farklılığı, *grup içi farklılığı gösterir. ^a: $p<0.01$, *: $p<0.05$

4.3. Total Kolesterol Seviyeleri

Total kolesterol seviyelerinde meydana gelen değişiklikler Şekil 16.'da verilmiştir.

Kolesterol seviyeleri bakımından gruplar kıyaslandığında günlere göre grup içi ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 16. Total Kolesterol Seviyeleri.

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

I Grup (n=6) : Sigara kullanan,

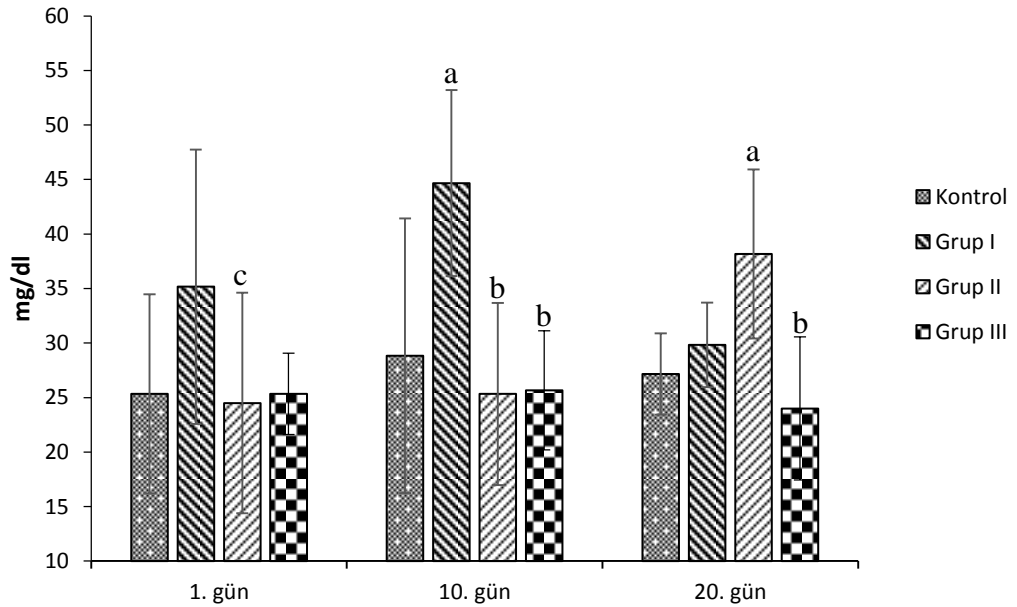
II. Grup (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran çayı ile birlikte sigara kullanan,

III. Grup (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran çayı verilen,

4.4. VLDL Kolesterol Seviyeleri

VLDL kolesterol seviyelerinde meydana gelen değişiklikler Şekil 17.'de verilmiştir.

Kontrol grubuna göre VLDL Kolesterol seviyeleri kıyaslandığında, 10. günde VLDL kolesterol düzeyinin Grup I'de Grup II ve Grup III'e göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p<0.01$), Yine 20. günde Grup III.'ün VLDL Kolesterol seviyelerinin Grup II'ye göre istatistiksel olarak düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$). Grup içi kıyaslama yapıldığında ise 1. güne göre 10. ve 20. günde Grup II'nin VLDL kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$).



Şekil 17. VLDL Kolesterol Seviyeleri

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

I Grup (n=6) : Sigara kullanan,

II. Grup (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran çayı ile birlikte sigara kullanan,

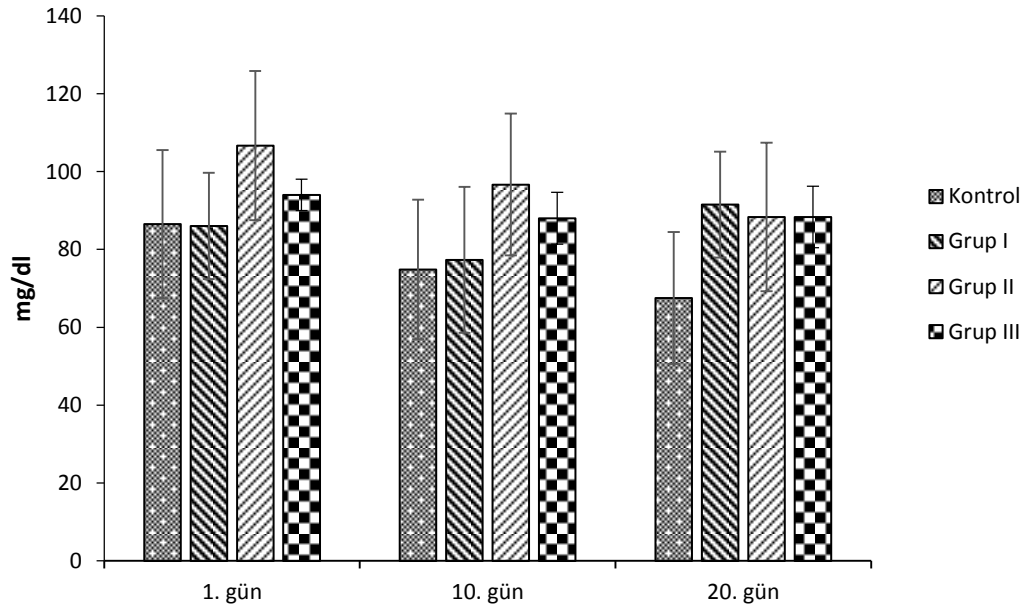
III. Grup (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran çayı verilen,

Farklı harfler gruplar arasındaki farkı gösterir. ^{ab, ac, cb}: $p<0.01$

4.5. LDL Kolesterol Seviyeleri

LDL kolesterol seviyelerinde meydana gelen değişiklikler Şekil 18.'de verilmiştir.

LDL Kolesterol seviyeleri bakımından gruplar kıyaslandığında günlere göre grup içi ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 18. LDL Kolesterol Seviyeleri.

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

I Grup (n=6) : Sigara kullanan,

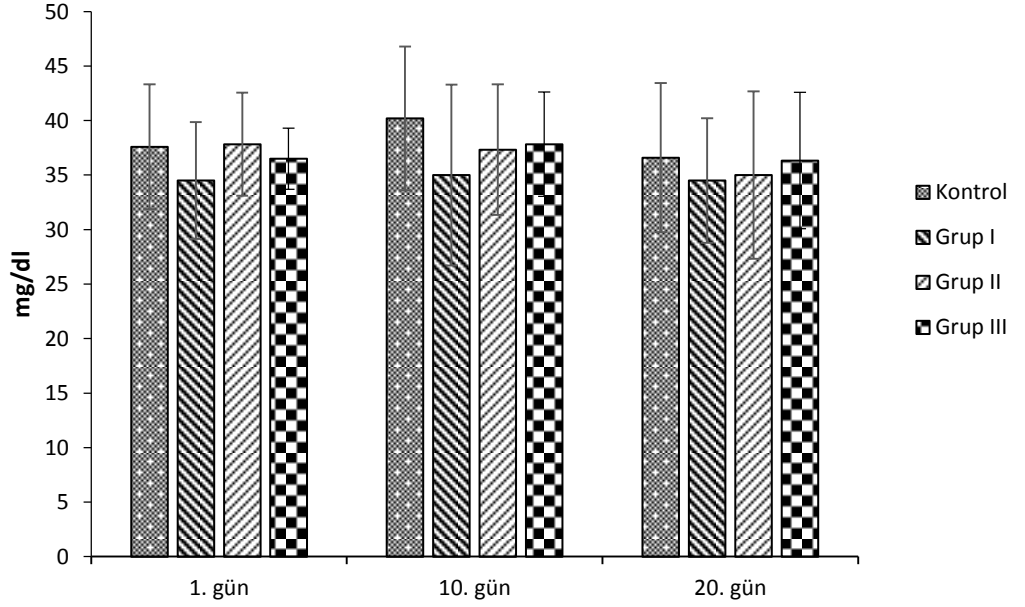
II. Grup (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran çayı ile birlikte sigara kullanan,

III. Grup (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran çayı verilen,

4.6. HDL Kolesterol Seviyeleri

HDL kolesterol seviyelerinde meydana gelen değişiklikler Şekil 19.'da verilmiştir.

HDL Kolesterol seviyeleri bakımından günlere göre gruplar arası kıyaslama yapıldığında ve gruplar kendi içerisinde günlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 19. HDL Kolesterol Seviyeleri

Kontrol (n=6): Sıcak su verilen,

I Grup (n=6) : Sigara kullanan,

II. Grup (n=6): 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren Safran çayı ile birlikte sigara kullanan,

III. Grup (n=6): Sadece 6-8 adet kırmızı safran lifi içeren safran çayı verilen,

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sigara kullanımı tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemi olarak yerini almıştır. Sigara kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların görülme sıklığına bakıldığında problemin ciddi boyutlara ulaştığı farkedilmektedir. Gelişmiş ülkeler sigara kullanımının tehlikeli sonuçlar doğurduğunun farkına varmış, gerek yasal düzenlemelerle gerekse insanları bilinçlendirerek kullanım yaygınlığını azaltmayı başarmışlardır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde özellikle tütün ve tütün ürünleri üreticilerinin ekonomik kayıp endişelerinden kaynaklı olarak hala sigara kullanımı yaygınlaşmakta hatta bazı ülkelerde gizli veya açık reklamlarla teşvik edilmektedir (Boyacı ve ark. 2003). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre dünyada 1 milyar 100 milyon insan sigara kullanmakta, yılda 5 milyonun üzerinde insan sigaraya bağlı nedenlerden dolayı hayatını kaybetmektedir. (Bilir 2009).

Sigara kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların başında solunum sistemi ve kardivasküler sistem hastalıkları gelmektedir. Hansen ve ark. (2007)'nin yapmış olduğu bir çalışmada sigara kullanan bireylerde akciğer fonksiyon bozukluklarına, solunum yolları hastalıklarına ve özellikle KOAH'a yakalanma riskinin oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sigara kullanımı doğrudan verdiği zararların yanı sıra içeriğinde bulunan reaktif oksijen türleri oksidatif dengenin bozulmasında etkin rol oynayarak organizmada farklı sistemlerinde etkilenmesine neden olmaktadır. Sigara kullanan bireylerde oksidatif stresin göstergesi olarak kabul edilen MDA değerlerinin önemli derecede yüksek olduğu ve kardio-respiratuar hastalıkların oluşması ile lipit peroksidasyonunun yükselmesi arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmektedir (Durak ve ark. 2002). Sigara kullanımının içeriğindeki 4.000'den fazla tanımlanmış kompleks karışım ile (Çolakoğlu ve ark. 2005, Atabek 2012) antioksidan/oksidan dengeyi bozmasına bağlı olarak açığa çıkan serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin hücrelerde membran lipitleri, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerine etki ederek oksidatif strese neden olduğu da bilinmektedir (Ozan ve ark. 2005). Oksijenli solunum yapan canlılarda reaktif oksijen türlerinin normal yoğunluğu hücreye fizyolojik olarak yarar sağlarken, yoğunluğun yükselmesine bağlı olarak oluşan stresin ateroskleroz, erken yaşlanma, diyabet, KOAH, kanser gibi önemli sağlık problemlerine neden olduğu

bilinmektedir. Oksijen kullanımı yüksek dokularda antioksidan enzimlerin miktarının da yüksek olduğu, ancak stres faktörlerinin miktarını azaltacak destekler sağlanmazsa, reaksiyonun hücre ölümüne veya çoğalmasına doğru giden ROS artışı ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Zergeroğlu ve ark. 1997).

Sigara kullanımı nedeniyle oluşan oksidatif stresin, neden olabileceği düşünülen olumsuz gidişatın engellenmesi veya giderilmesini sağlayacak içeriğe sahip organik ve inorganik bileşiklerin kullanıcılara uygulanması ile elde edilen bazı olumlu sonuçlar araştırmacıları bu yönde çalışmaya yönlendirmiştir. Yıldırım ve ark. (2017) sigara dumanına maruz bırakılan Sprague-Dawley dişi sıçanlarda α -lipoik asit takviyesi yapılmasının CAT aktivitesini yükselttiğini, MDA seviyesini ise azalttığını bildirmişlerdir. Yine, Lee ve ark. (2010) sigara kullanan bireylere 6 hafta boyunca *Clorella vulgaris* takviyesi sonunda CAT ve SOD aktivitelerinin arttığı, oksidatif stresin belirteci olarak öngörülen lenfosit DNA hasarının azaldığını bildirmişlerdir. *Clorella vulgaris*'in antioksidan özelliği ile sigara kullanımının ortaya çıkardığı serbest radikallerin etkilerinin giderilmesinde önemli rol oynayabileceği de gösterilmiştir. Bunların yanında, safranın içeriğinde bulunan safranal, pikrokrosin ve krosin (Esciribano ve ark. 2000a) maddelerinden kaynaklanan antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve lipid peroksidasyonu azaltıcı niteliği (Kanakis ve ark. 2009) nedeniyle sigaranın olumsuz etkilerini azalttığı da gösterilmiştir. Safranın bu antioksidan aktivitesi nedeniyle, antihiperlipidemik (Zheng ve ark. 2005), antiaterosklerotik (He ve ark. 2005) ve kalp koruyucu etkisinin olduğu (Dhar ve ark. 2005) yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir. Deneysel karaciğer kanserinde safranın kanser hücrelerinin çoğalmasını azaltarak apoptozisi uyardığı, ayrıca oluşan oksidatif hasara karşı karaciğerde, myeloperoksidaz, MDA ve protein karbonil oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Amin ve ark. 2011). Bunun yanında, myokard hasarı oluşturulmuş erkek wister sıçanlarına, 4 hafta süreyle safranın sulandırılmış özütü verildiğinde, sol ventrikül fonksiyonlarının ve kardiovasküler sistemin korunduğu tespit edilmiştir (Sachdeva ve ark. 2012). Asdaq ve Inamdar (2010) yağlı diyetle beslenen hiperlipidemik sıçanlara safran ve bileşimindeki krosinin oral olarak uygulanması ile trigliserit ve total kolesterol seviyelerinde düşüş, SOD ve CAT enzimatik antioksidan aktivitelerinde de artış olduğunu, safranın serbest radikallerin etkilerini temizlemede ve hiperlipideminin neden olduğu hasarı

önlemede krosinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Salahshoor ve ark. (2016) nikotinin erkek fareler üzerinde üreme parametrelerini olumsuz etkilediğini, bu olumsuz etkinin krosinin antioksidan özelliği ile ortadan kaldırıldığını bildirmişlerdir.

Diğer taraftan, sigara kullanımı etkisiyle artan serbest radikallerin enzimatik antioksidanlar ile dengelenmeye çalıştığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir (Shin ve ark. 2015). Bu enzimatik antioksidanlardan SOD moleküler yapıdaki oksijenin elektron kazanmasıyla meydana gelen reaktif oksijen türlerine ve özellikle O_2^- radikallerine karşı organizmada etkili bir savunma sağlayan önemli bir antioksidandır (Zelko ve ark. 2002, Zejnilovic ve ark. 2009). Ancak sigara kullanımı ile azalan SOD düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu da gösterilmiştir. Alzoubi ve ark. (2015) haftada 5 gün ve gün içerisinde de 1 saat sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların hipokampuslerinde oksidatif strese bağlı olarak SOD aktivitesinde bir düşüşün olduğunu ve bu düşüşün hafızayı uzun ve kısa vadede bozduğunu bildirmişlerdir. Chen ve ark. (2015) düzenli olarak sigara kullananlarda artan oksidatif stres ile SOD enzim aktivitesinin hiç sigara kullanmayanlara göre belirgin düzeyde düştüğü ve azalan SOD aktivitesinin hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kalp krizi oluşma riskini arttırdığını göstermişlerdir. Diğer taraftan azalan antioksidan düzeylerinin eksojen bir antioksidanla da desteklenmesinin serbest radikallerin oluşturabileceği hasarı azaltmada etkisi de bilinmektedir. α -Tokoferolün kardivasküler antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada; 10 hafta boyunca sigara dumanına maruz kalan farelere α -tokoferol uygulanmasının lipid peroksidasyonunu düşürdüğü ve CAT aktivitesini ve GSH ile GSH-PX seviyelerini yükselttiği, ancak SOD aktivitesini deyiştirmediği gösterilmiştir (Koul ve ark. 2003). Luchese ve ark. (2009)'da sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda difenil diselenide takviyesi ile SOD ve CAT aktivitelerinin, GSH-PX seviyelerinin arttığı, TBARS seviyesinin ise azaldığını bildirmişlerdir. Sigara dumanına maruz bırakılan erkek ratların testis dokularındaki yüksek MDA seviyesinin çinko uygulanmasıyla (Sankako ve ark. 2012) ve bal takviyesi yapılarak (Mohamed ve ark. 2011) düştüğü, dolayısıyla lipid peroksidasyonunun önlendiği, SOD ve CAT enzim aktivitesinin ise yükseldiği bildirilmiştir. Buna ilave olarak hayvanların seminifer tübül çaplarında,

leyding hücre sayılarında düzelmenin olduğu da gösterilmiştir. Başka bir araştırmada ise sigara dumanına maruz kalan anne sıçanların yeni doğan yavrularında kalp dokusu NO, MDA seviyelerinin yüksek olduğu ve SOD aktivitesinin düştüğü, annelere melatonin uygulanmasının MDA düzeylerini düşürerek SOD aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Baykan ve ark. 2008). Yapılan literatür taramalarında sigara kullanımında safranın aktivitesine ait bir veriye rastlanılmadı. Sunulan çalışmada, safranın SOD enzim aktivitesini desteklediği, sigara kullanan bireylere safran çayı verilmesi ile 10. günde SOD enzim aktivitesini belirgin derecede yükselttiği belirlendi. Sadece sigara kullananlarda SOD aktivitelerinin sigara ile safran çayı kullananlara göre düşük olduğu belirlendi. Bu sonuçlar safranın içeriğinde bulunan antioksidan aktiviteye sahip biyokimyasalların SOD aktivitesi üzerine destekleyici bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Lipitler suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik yapıdaki moleküllerdir. Suda çözünmedikleri için organizmada bulunan lipitler ya membran lipitleri ya da proteinlerle birlikte lipoprotein partikülleri olarak plazmada taşınırlar. Lipitler organizmada enerji kaynağı, membran yapısını oluşturma gibi görevlerin yanı sıra depolama, bazı hormon ve safra asitlerinin yapıtaşını oluşturma görevlerindeki üstlenmektedir. Bununla birlikte, lipit metabolizmasında meydana gelebilecek herhangi bir bozulma myokard enfarktüsü, iskemik kalp hastalığı ve atheroskleroz ile obezite gibi temel problemlere yol açmaktadır. Förstermann ve ark. (2017) oksidatif stresin ve nitrik oksitinin lipoproteinlerin yapısını bozarak atheroskleroza neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca artan oksidatif stresin, lipit profilini de değiştirdiğine dair pek çok araştırma bulunmaktadır (Freitas ve ark. 2007, Rasheed ve ark. 2007). Araştırmalar, sigara kullanımının total kolesterol, trigliserit, VLDL kolesterol, LDL kolesterol seviyesini arttırdığını, HDL kolesterol seviyesinin azalttığını ve lipit profilindeki bu değişimin atheroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir (Gossett ve ark. 2009, Rao ve Subash 2013). Lietz ve ark. (2013) 6 ay boyunca sigara dumanına maruz bırakılan farelerde kolesterol seviyesinin ve aort kemerinde proatherojenik lipit birikiminin arttığını, sigara dumanı maruziyeti ortadan kaldırıldıktan sonra hayvanlarda vücut ağırlığının arttığını ve damar içerisindeki proatherojenik lipit birikiminin durduğunu bildirmişlerdir.

Schwingel ve ark. (2014) ise sigara kullanan bireylerde yükselen kolesterol ve LDL seviyelerine karşın, HDL kolesterol düzeylerinde bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan araştırmalarda sigara kullanan bireylerde LDL kolesterol, okside LDL kolesterol, VLDL kolesterol seviyelerindeki artış ile yaşlanma arasında pozitif korelasyon olduğu, lipit oksidasyonunun ve glikozasyonun hızlanmasının ateroskleroz ilerlemeyi desteklediği ve kardiovasküler sistemi tehdit ettiği de gösterilmiştir (Nakamura ve ark. 2009, Park ve ark. 2014). Diğer taraftan, sigaranın obezite ile ilişkisinin incelendiği örneklerde, artan oksidatif stresle SOD aktivitesindeki azalmanın uyumluluk gösterdiği ve total kolesterol, trigliserit, VLDL kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyesinin yükseldiği, bu durumda sigaranın obezitenin komplikasyonlarını daha da arttırdığı gösterilmiştir (Damasceno ve ark. 2013). Sigara kullanan erkek bireylerde testesteron seviyeleri ile plazma okside LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit miktarlarında meydana gelen değişiklikler arasında negatif korelasyonlar olduğu, bu durumun erken yaşlarda kardiovasküler hastalıklara yakalanma riskini arttırırken doğurganlığı da azalttığı tespit edilmiştir (Ebesunun ve ark. 2014). Yine, gebelik ve sonrasında sigara kullanan annelerin çocuklarında HDL miktarının düşük olduğu, sigara kullanmaya devam eden annelerin emzirme döneminde ve ilerleyen 8 yıl boyunca çocuklarının HDL seviyelerinin düşük kaldığı, Ayer ve ark. (2011) tarafından gösterilmiştir. Öte yandan, sigaranın diabetes mellitusta yüksek trigliserit ve LDL kolesterole eşlik eden düşük HDL kolesterol düzeyinin ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıkların oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Wakabayashi 2014). Bununla birlikte, sigara kullanımının bırakılmasını takiben 12 aylık süreç içerisinde HDL kolesterol seviyesinde önemli ölçüde artış olduğu ve tek başına sigarayı bırakmanın bile sigarayla bozulan lipit profilinin düzeltmede etkili olabileceği de bildirilmiştir (Mandraffino ve ark. 2017). Bu araştırma sonucunda sigara kullananların total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinin değişmediği bununla birlikte trigliserit ve VLDL düzeylerinin belirgin derece yüksek olduğu görüldü. Bu durum sigara etkisi ile artan oksidatif stresin enzimatik savunma sistemlerini tüketmesi sonucu artan lipit oksidasyonunun ilerleyen yıllarda obezite, köpük hücre oluşumuna bağlı olarak

aterom plakların gelişimi, kardivasküler sistem bozuklukları gibi hastalıkların ortaya çıkmasını tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

Sigaranın lipit profili üzerindeki olumsuz etkilerinin giderilmesi maksadıyla uygulanan antioksidan kabiliyetli faklı maddelerin düzeltici etkilerinin olabileceği çeşitli araştırmalar ile gösterilmiştir. Örneğin; Fuller ve ark. (2000) sigara kullanan bireylerde E vitamini uygulanmasında LDL kolesterolün oksidasyonunda azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Paunoviç ve ark. (2016) Wistar albino sıçanlara nikotin uygulaması ile lipit profilinin bozulduğunu, quercetin ve vitamin C uygulaması ile bozulan lipit profilinde trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol miktarlarının azaldığını ve HDL kolesterol miktarının arttığını bildirmişlerdir.

Diğer taraftan bazı araştırmalar antioksidanların lipit profili üzerine etkilerinin olmadığını bildirmektedir. Vigna ve ark. (2003) sigara içen bireylere üzüm çekirdeği ekstratı takviyesi uygulamanın sonunda trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde herhangi bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Nikotine maruz bırakılan ratlarda siyah çayın lipit profili üzerine etkilerini araştıran Joukar va ark. (2012) siyah çay uygulamasının total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol seviyelerinde bir değişiklik oluşturmadığını göstermişlerdir. Sahraian ve ark. (2016) safranın lipit profili üzerine etkilerini belirlemek için yaptıkları çalışmada; safranın çalışmanın başında ve sonunda ölçülen lipit (Trigliserit, Total kolesterol, LDL, HDL) değerlerini değiştirmedığını bildirmişlerdir.

Safranın sigara kullananlarda lipit profilinde oluşturduğu değişiklikleri gösteren bir araştırmaya raslamadık. Bununla birlikte safran içeriğinde bulunan krosinin hiperlipidemili hayvanlarda 10 günlük uygulama ile trigliserit, total kolesterol, VLDL kolesterol ve LDL kolesterolün düzeylerini dengelediği, fazla yağ ve kolesterolün emilimini azaltarak hipolipidemik etki gösterdiğini bildirilmiştir (Sheng ve ark. 2006). Safarian ve ark. (2016) diyet ile hiperkolesterolemi oluşturdukları ratlarda badem kabuğu tozunun içeriğindeki biyoaktif bileşikler ile kolesterol ve trigliserit seviyelerini azalttığını göstermişlerdir. Aydi ve ark. (2016) yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara oksaziridin 3 uygulanması ile trigliserit, total

kolesterol ve LDL seviyesinde azalmaya, HDL kolesterol seviyesinde ise artışa neden olduğunu belirtmişlerdir.

Sunulan araştırmada safran uygulanması ile sigara içenlerin lipit profilinin değiştiği ve bu değişimin sigara içenlere göre belirgin derece farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Sadece safran ayı uygulanan grupta 20. günde VLDL kolesterol seviyesi diğer gruplara göre önemli düzeyde azalış göstermiştir. Sigara ile safran ayı kullanan grubun 20. günde trigliserit seviyesinin önemli ölçüde düştüğü, LDL, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri üzerine ise istatistiksel olarak etki etmediğini belirledik. Trigliserit ve VLDL kolesterol düzeylerindeki değişikliğin safranın sigaranın oksidatif etkinliğini düşürerek lipitleri koruyucu niteliğe sahip olması ile ilgili olabileceği, ancak hem deney sresinin kısa oluşu hem de standart sapmanın yüksek olmasının genel lipit profili açısından sayısal değişimin istatistiksel verilere yansımısını karşılamadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak sunulan araştırma ile safranın antioksidan enzim aktivitesini desteklemek ve lipit profilini kısmen korumak suretiyle iyi bir eksojen antioksidan olabileceği, kolay ulaşılabilir ve kullanılabilir doğal bir antioksidan olması nedeniyle de sigaranın negatif etkilerini asgari düzeyde azaltmada tavsiye edilebilir olabileceği söylenbilir.

6. KAYNAKLAR

1. Abdolsamadi HR, Goodarzi MT, Mortazavi H, Robati M, Ahmadi-Motemaye F: Comparison of salivary antioxidants in healthy smoking and non-smoking men. *Chang Gung Med J*, 34(6):607-11, 2011.
2. Abramochkin DV, Haertdinov NN, Porokhnya MV, Zefirov AL, Sitdikova GF: Changes in the electrical and contractile activities of rat atrial myocardium caused by carbon monoxide. *Dokl Biol Sci*, 439:187-90, 2011.
3. Adalier N, Parker H: Vitamin E, Turmeric and saffron in treatment of alzheimer's disease. *Antioxidants*, 5(4), 40, 2016.
4. Ahrazem O, Rubio-Moraga A, Nebauer SG, Molina RV, Gómez-Gómez L: Saffron: its phytochemistry, developmental processes, and biotechnological prospects. *J Agric Food Chem*, 63(40):8751-64, 2015.
5. Alanlı R: <http://Www.Recepalanli.Com/Kolesterol-Yuksekligi/> *Erişim Tarihi*: 25.02.2017.
6. Alavizadeh SH, Hosseinzadeh H: Bioactivity assessment and toxicity of crocin. *Food and Chemical Toxicology*, 64 65–80, 2014.
7. Ali SS, Ayuob NN, Al Ansary AK, Soluman ER: Antioxidants protect against increased risk of atherosclerosis induced by exposure to cigarette smoke. *Saudi J Biol Sci*, 19(3):291-301, 2012.
8. Alzoubi KH, Khabour OF, Alharahshah EA, Alhashimi FH, Shihadeh A, Eissenberg T: The effect of waterpipe tobacco smoke exposure on learning and memory functions in the rat model. *J Mol Neurosci*, 57(2):249-56, 2015.
9. Amin A, Hamza AA, Bajbouj K, Ashraf SS, Daoud S: Saffron: A potential candidate for a novel anticancer drug against hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2;54(3):857-67, 2011.
10. Amin B, Abnous K, Motamedshariaty V, Hosseinzadeh H: Attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis by ethanolic and aqueous extracts of *Crocus sativus* L. stigma after chronic constriction injury of rats. *An Acad Bras Cienc*, Dec;86(4):1821-32, 2014.

11. Andican G, Seven A, Uncu M, Cantaşdemir M, Numan F, Burçak G: Oxidized LDL and anti-oxLDL antibody levels in peripheral atherosclerotic disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 68(6):473-8, 2008.
12. Aparcı M, Arslan Z, Işlak Z, Kardeşoğlu E, Yiğiner Ö, Uz Ö, Çelik T, İyisoy A, Cingözbay BY, Cebeci BS: Gençlerde sigara içiminin aterosklerotik risk faktörleri üzerine olumsuz etkisi. *TAF Prev Med Bull*, 8(3):193-198, 2009.
13. Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu I: The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*, 8(6):422-5, 2008.
14. Asdaq SM, Inamdar MN: Potential of crocus sativus (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats. *Appl Biochem Biotechnol*, 162(2):358-72, 2010.
15. Atabek HÇ: Sigara içen bireylerde egzersizin oksidatif stresi azaltmadaki etkisi. *S.D.Ü Sağlık Enstitüsü Dergisi*, Cilt 3, Sayı 1, 2012.
16. Attar F, Keyhani E, Keyhani J: Comparative study of superoxide dismutase activity assays in *Crocus sativus L. corms*. *Prikl Biokhim Mikrobiol*, 42(1):111-6, 2006.
17. Aydi R, Gara AB, Chaaben R, Saad HB, Fki L, ElFeki A, Belghith H, Belghith K, Kammoun M: Hypolipidemic effect of dihydroisoquinoline oxaziridine in high-fat diet-fed rats. *Biomed Pharmacother*, 82:660-8, 2016.
18. Ayer JG, Belousova E, Harmer JA, David C, Marks GB, Celermajer DS: Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *Eur Heart J*, 32(19):2446-53, 2011.
19. Bakhtiari S, Azimi S, Mehdipour M, Amini S, Elmi Z, Namazi Z: Effect of cigarette smoke on salivary total antioxidant capacity. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 9(4):281-4, 2015.
20. Bandegi AR, Rashidy A, Vafaei AA, Ghadrdoost B: Protective effects of *Crocus Sativus L.* extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats. *Adv Pharm Bull*, 4 (Suppl 2), 493-499, 2014.
21. Baykan A, Narin N, Narin K, Akgün H, Yavaşcan S, Saraymen R: The protective effect of melatonin on nicotine-induced myocardial injury in newborn rats whose mothers received nicotine. *Anadolu Kardiyol Derg*, 8(4):243-8, 2008.
22. Bhandari PR: *Crocus sativus L.* (saffron) for cancer chemoprevention: A mini review. *J Tradit Complement Med*, 5(2):81-7, 2015.

23. Bilir N: Türkiye tütün kontrolünde dünyanın neresinde? *Tur Toraks Der*, 10:31-4, 2009.
24. Bisanovic S, Mehic B, Sivic S: Status of lipids and the frequency diseases of cardiovascular origin in smokers according to the length period of smoking and a number of cigarettes smoked daily. *Bosn J Basic Med Sci*, 11(1):46-51, 2011.
25. Boskabady MH, Farkhondeh T: Antiinflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Crocus sativus* L. and its Main Constituents. *Phytother Res*, 30(7):1072-94, 2016.
26. Bostan HB, Mehri S, Hosseinzadeh H: Toxicology effects of saffron and its constituents. *Iran J Basic Med Sci*, 20(2):110-121, 2017.
27. Boyacı H, Çorapçioğlu A, Ilgazlı A, Başyigit İ, Yıldız F: Kocaeli üniversitesi öğrencilerinin sigara içme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*, 14:169-175, 2003.
28. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232:34-47, 1986.
29. Cay M., Naziroğlu M, Köylü H: Selenium and vitamin E modulates cigarette smoke exposure-induced oxidative stress in blood of rats. *Biol Trace Elem Res*, 131(1):62-70, 2009.
30. Champe, PC, Harvey RA: Lippincott's Illustrated Review Serisinden: Biyokimya kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, s:180-206-207-216-221, 1997.
31. Chen S, Wu P, Zhou L, Shen Y, Li Y, Song H: Relationship between increase of serum homocysteine caused by smoking and oxidative damage in elderly patients with cardiovascular disease. *Int J Clin Exp Med*, 8(3):4446-54, 2015.
32. Church DF, Pryor WA: Free-Radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environmental Health Perspectives*, Vol. 64, pp. 111-126, 1985.
33. Corpas FJ, Fernández-Ocaña A, Carreras A, Valderrama R, Luque F, Esteban FJ, Rodríguez-Serrano M, Chaki M, Pedrajas JR, Sandalio LM, del Río LA, Barroso JB: "The expression of different superoxide dismutase forms is cell-type dependent in olive (*Olea europaea* L.) leaves". *Plant & Cell Physiology*, 47 (7): 984-94, 2006.
34. Cui Y, Liu KW, Liang Y, Ip MS, Mak JC: Inhibition of monoamine oxidase-B by selegiline reduces cigarette smoke-induced oxidative stress and inflammation in airway epithelial cells. *Toxicol Lett*, 268:44-50, 2017.

35. Çolakoğlu N, Ozan E, Sönmez MF, Yılmaz S, Ozan G: Sigaranın karaciğerde oluşturduğu yapısal değişiklikler üzerine melatonin ve c vitamininin etkileri. Fırat Tıp Dergisi, 10(3): 108-112, 2005.
36. Dalgıç N, Yetkin D: Lipoproteinler, yapı ve fonksiyonları. Türkiye Klinikleri, Cilt: 5, Sayı: 2, 1985.
37. Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Dallaqua B, Lima PH, Calderon IM, Rudge MV, Campos KE: Metabolic profile and genotoxicity in obese rats exposed to cigarette smoke. Obesity (Silver Spring), 21(8):1596-601, 2013.
38. Defoe IN, Semon Dubas J, Somerville LH, Lugtig P, Van Aken MA: The unique roles of intrapersonal and social factors in adolescent smoking development. Dev Psychol, 52(12):2044-2056, 2016.
39. Demirçelik M: Pediatrik Kardiyak Cerrahi Sonrası Gözlenen Sepsisin Lipit Profiline Etkisi İstanbul, 2009.
40. Derviş E: Oral antioksidanlar. Dermatol, 2 (1):263-267, 2011.
41. Dhar A, Cherian G, Dhar G, Ray G, Sharma R, Banerjee SK: Molecular basis of protective effect by crocetin on survival and liver tissue damage following hemorrhagic shock. Mol Cell Biochem, 278(1-2):139-46, 2005.
42. Doktormurat: <http://www.doktormurat.net/print.asp?ID=899> Erişim Tarihi: 26.02.2017.
43. Durak I, Elgün S, Bingöl NK, Cimen MYB, Kaçmaz M, Büyükkoçak S, Öztürk HS: Effects of cigarette smoking with different tar content on erythrocyte oxidant/antioxidant status. Addict Biol, 7(2):255-8, 2002.
44. Ebesunun MO, Bankole OL, Oduwole O: Plasma oxidized low density lipoprotein cholesterol correlates inversely with testosterone in young adult male smokers. Pan Afr Med J, 4;19:241, 2014.
45. Elchuri S, Oberley TD, Qi W, Eisenstein RS, Jackson RL, Van Remmen H, Epstein CJ, Huang TT: "CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life". Oncogene, 24 (3): 367-80, 2005.
46. Ergün A: Sigara ve sistemik etkileri. T Klin J Med Sci, 18, 1998.
47. Esciribano J, Alvarez-Orti M, Molina A, Fernandez JA: Purification and Characterization of a mannan binding lectin specifically expressed in corms of saffron plant from corms of saffron

- plant (*Crocus sativus L.*). *Jornal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol.48, No.2, pp.457-463, 2000a.
48. Esposito E, Drechsler M, Mariani P, Panico AM, Cardile V, Crasci L, Carducci F, Graziano AC, Cortesi R, Puglia C: Nanostructured lipid dispersions for topical administration of crocin, a potent antioxidant from saffron (*Crocus sativus L.*). *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 71:669-677, 2017.
 49. Faraci FM, Didion SP: Vascular Protection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24 (8), 1367–1373, 2004.
 50. Fayyad M: <http://www.medical-labs.net/low-density-lipoprotein-ldl-1430/> *Erişim Tarihi:* 26.02.2017.
 51. Feingold KR, Grunfeld C: *Introduction to Lipids and Lipoproteins*, 2015.
 52. Feisclag JA, Johnson D, Faroog M.M, Doty J, Cambria RA, Seabrook GR, Towne JB: Cigarette smoke impairs endothelium- dependent relaxation in rabbit superficial femoral veins. *J Surg Res*, 81:77-80, 1999.
 53. Fielding JE: Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med*, 313:491-8, 1985.
 54. Finaud J, Lac G, Filaire E: Oxidative stress, relationship with exercise and training. *Sports Med*, 36:327-358, 2006.
 55. Förstermann U, Xia N, Li H: Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*, 17;120(4):713-735, 2017.
 56. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE: Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J*, 277, 133-138, 1991.
 57. Freitas DR, Rosa RM, Moraes J, Campos E, Logullo C, Da Silva Vaz BJ, Masuda A: Relationship between glutathione S-transferase, catalase, oxygen consumption, lipid peroxidation and oxidative stress in eggs and larvae of *Boophilus microplus* (Acarina: Ixodidae). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 146(4):688-94, 2007.
 58. Fu H, Feng D, Tang S, He Z, Xiang Y, Wu T, Wang R, Shao T, Liu C, Shao P, Feng Z: Prevalence of tobacco smoking and determinants of success in quitting smoking among patients with chronic diseases: a cross-sectional study in rural western china. *Int J Environ Res Public Health*, 9;14(2). pii: E167, 2017.

59. Fuller CJ, May MA, Martin KJ: The effect of vitamin E and vitamin C supplementation on LDL oxidizability and neutrophil respiratory burst in young smokers. *J Am Coll Nutr*, 19(3):361-9, 2000.
60. Ghr.nlm.nih: <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/high-density-lipoprotein-hdl.jpeg> *Erişim Tarihi:* 26.02.2017.
61. Gongora MC, Qin Z, Laude K, Kim HW, McCann L, Folz JR, Dikalov S, Fukai T, Harrison DG: "Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension". *Hypertension*, 48 (3): 473–81, 2006.
62. González ALU, Ruiz OC, Ávila GCM, Castillo JAT: Natural variability of essential oil and antioxidants in the medicinal plant *Turnera diffusa*. *Asian Pac J Trop Med*, 10(2):121-125, 2017.
63. Gossett LK, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH: Smoking intensity and lipoprotein abnormalities in active smokers. *J Clin Lipidol*, 3(6):372-8, 2009.
64. Gupta S, Rajagopal G: The significance of plasma high density lipoprotein cholesterol (hdlc). *Nepal Med Coll J*, 9(3):212-4, 2007.
65. Hansen EC, Walters J, Baker RW: Explaining chronic obstructive pulmonary disease (COPD): perceptions of the role played by smoking. *Sociol Health Illn*, 29(5):730-49. 2007.
66. Harte CB, Meston CM: Effects of smoking cessation on heart rate variability among long-term male smokers. *Int J Behav Med*, 21(2):302-9, 2014.
67. He SY, Qian ZY, Tang FT, Wen N, Xu GL, Sheng L: Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms. *Life Sci*, 77(8):907-21, 2005.
68. Hosseinzadeha H, Ziaeeb T, Sadeghib A: The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. *Phytomedicine*, 15 491–495, 2008.
69. Hu JP, Zhao XP, Ma XZ, Wang Y, Zheng LJ: Effects of cigarette smoke on aerobic capacity and serum MDA content and SOD activity of animal. *Int J Clin Exp Med*, 7(11): 4461–4465, 2014.
70. Hu N, Guo R, Han X, Zhu B, Ren J: Cardiac-specific overexpression of metallothionein rescues nicotine-induced cardiac contractile dysfunction and interstitial fibrosis. *Toxicol Lett*, 10;202(1):8-14, 2011.

71. Huang B, Svensson P, Arnlov J, Sundström J, Lind L, Ingelsson E: Effects of cigarette smoking on cardiovascular-related protein profiles in two community-based cohort studies. *Atherosclerosis*, 254:52-58, 2016.
72. Hurşit A: Besinsel Lipit Bileşenlerinin Emilimi. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(10): 796-805, 2015.
73. Husari A, Hashem Y, Bitar H, Dbaibo G, Zaatari G, El Sabban M: Antioxidant activity of pomegranate juice reduces emphysematous changes and injury secondary to cigarette smoke in an animal model and human alveolar cells. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11:227-37, 2016.
74. Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Tokudome K, Mukai T, Kinboshi M, Ikeda A, Ito H, Serikawa T, Ohno Y: Nicotine Elicits Convulsive Seizures by Activating Amygdalar Neurons. *Front Pharmacol*, 9:8:57, 2017.
75. Ito T, Nishiwaki M, Ishikawa T, Nakamura H: CETP and LCAT activities are unrelated to smoking and moderate alcohol consumption in healthy normolipidemic men. *Jpn Circ J*, 59(8):541-6, 1995.
76. İpek A, Arslan N, Sarıhan EO: Farklı dikim derinliklerinin ve soğan boylarının safranın (*Crocus sativus L.*) verim ve verim kriterlerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 15(1) 38-46, 2009.
77. Janjušević L, Karaman M, Šibul F, Tommonaro G, Iodice C, Jakovljević D, Pejin B: The lignicolous fungus *Trametes versicolor (L.) Lloyd (1920)*: a promising natural source of antiradical and AChE inhibitory agents. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 32(1):355-362, 2017.
78. Jenifer HD, Bhola S, Kalburgi V, Warad S, Kokatnur VM: The influence of cigarette smoking on blood and salivary super oxide dismutase enzyme levels among smokers and nonsmokers-A cross sectional study. *J Tradit Complement Med*, 5(2):100-5, 2015.
79. Joukar S, Shahouzehi B, Najafipour H, Gholamhoseinian A, Joukar F: Ameliorative effect of black tea on nicotine induced cardiovascular pathogenesis in rat. *EXCLI J*, 11:309-17, 2012.
80. Kahraman A, Serteser M, Köken T: Flavonoidler. *The Medical Journal of Kocatepe*, 3,01-08, 2002.
81. Kamceva G, Arsova-Saradinovska Z, Ruskovska T, Zdravkovska M, Kamceva-Panova L, Stikova E: Cigarette smoking and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Open Access Maced J Med Sc*, 15;4(4):636-640, 2016.

82. Kanakis CD, Tarantilis PA, Pappas C, Bariyanga J, Tajmir-Riahi HA, Polissiou MG: An overview of structural features of DNA and RNA complexes with saffron compounds: Models and antioxidant activity. *J Photochem Photobiol B*, 95(3):204-12, 2009.
83. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O: Tütün kontrolü, *Toraks Dergisi*, 7(1): 51-64, 2006.
84. Kasnak C, Palamutoğlu R: Doğal Antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(5): 226-234, 2015.
85. Khorasany AR, Hosseinzadeh H: Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in digestive disorders. *Iran J Basic Med Sci*, 19(5):455-69, 2016.
86. Kim JW, Park CG, Hong SJ, Park SM, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Rho YM: Acute and chronic effects of cigarette smoking on arterial stiffness. *Blood Press*, 14(2):80-5, 2005.
87. Koca N, Karadeniz F: gıdalardaki Doğal Antioksidan Bileşikler. *Gıda*, 30(4): 229-236, 2005.
88. Komosin'ska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K: Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68:207–216, 2005.
89. Koul A, Singh A, Sandhir R: Effect of alpha-tocopherol on the cardiac antioxidant defense system and atherogenic lipids in cigarette smoke-inhaling mice. *Inhal Toxicol*, 15(5):513-22, 2003.
90. Köken T, Serteser M, Kahraman A, Çetinkaya G: Sigaranın hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres üzerine etkisi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11(2):121-124, 2002.
91. Kurban S, Mehmetoğlu İ: Antibodies Against oxidized low density lipoprotein and their clinical importance. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25(1):73-84, 2005.
92. Küçükaya B: Hiperlipidemik hastalarda ezetimib monoterapisinin lipit profili ile enflamatuvar belirteçlerinin üzerindeki etkileri. *İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi İstanbul*, 2008.
93. Kyriakoudi A, O'Callaghan YC, Galvin K, Tsimidou MZ, O'Brien NM: Cellular Transport and Bioactivity of a Major Saffron Apocarotenoid, Picrocrocin (4-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexene-1-carboxaldehyde). *J Agric Food Chem*. 63(39):8662-8, 2015.
94. Lautenschlager M, Sendker J, Hüwel S, Galla HJ, Brandt S, Düfer M, Riehemann K, Hensel A. Intestinal formation of trans-crocetin from saffron extract (*Crocus sativus* L.) and in vitro permeation through intestinal and blood brain barrier. *Phytomedicine*: 22(1):36-44, 2015.

95. Lee DM: A simple and sensitive method in using the ratios of cholesteryl ester molecular species as indexes of oxidative stress in plasma and lipoprotein fractions. *Atherosclerosis*, 146:221-235, 1999.
96. Lee H, Park JR, Kim EJ, Kim WJ, Hong SH, Park SM, Yanga SR: Cigarette smoke-mediated oxidative stress induces apoptosis via the MAPKs/STAT1 pathway in mouse lung fibroblasts. *Toxicology Letters*, 240 140–148, 2016.
97. Lee SH, Kang HJ, Lee HJ, Kang MH, Park YK: Six-week supplementation with *Chlorella* has favorable impact on antioxidant status in Korean male smokers. *Nutrition*, 26(2):175-83, 2010.
98. Li Y, Huang TT, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, Noble LJ, Yoshimura MP, Berger C, Chan PH, Wallace DC, Epstein CJ: Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nature Genetics*, 11 (4): 376–81, 1995.
99. Lietz M, Berges A, Lebrun S, Meurrens K, Steffen Y, Stolle K, Schueller J, Boue S, Vuillaume G, Vanscheeuwijck P, Moehring M, Schlage W, De Leon H, Hoeng J, Peitsch M: Cigarette-smoke-induced atherogenic lipid profiles in plasma and vascular tissue of apolipoprotein E-deficient mice are attenuated by smoking cessation. *Atherosclerosis*, 229(1):86-93, 2013.
100. Linna MS, Ahotupa M, Irjala K, Pöllänen P, Huhtaniemi I, Makinen J, Perheentupa A, Vasankari TJ: Smoking and low serum testosterone associates with high concentration of oxidized LDL. *Ann Med*, 40(8):634-40, 2008.
101. Lob HE, Marvar PJ, Guzik TJ, Sharma S, McCann LA, Weyand C, Gordon FJ, Harrison DG: Induction of hypertension and peripheral inflammation by reduction of extracellular superoxide dismutase in the central nervous system. *Hypertension*, 55 (2): 277–83, 2010.
102. Los-Rycharska E, Kieraszwewicz Z, Czerwionka SM: Medium chain triglycerides (MCT) formulas in paediatric and allergological practice. *Prz Gastroenterol*, 11(4):226-231, 2016.
103. Lu P, Lin H, Gu Y, Li L, Guo H, Wang F, Qiu X: Antitumor effects of crocin on human breast cancer cells. *Int J Clin Exp Med*, 8(11):20316-20322, 2015.
104. Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, Yatsuya H: Synergistic and non-synergistic associations for cigarette smoking and non-tobacco risk factors for cardiovascular disease incidence in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Nicotine Tob Res*, 2016.
105. Luchese C, Stangherlin EC, Gay BM, Nogueira CW: Antioxidant effect of diphenyl diselenide on oxidative damage induced by smoke in rats: involvement of glutathione. *Ecotoxicol Environ Saf*, 72(1):248-54, 2009.

106. Luo G, Zhang X, Ehle PN, Xu N: Apolipoprotein M. *Lipids in Health and Disease*, 3:21, 2004.
107. Lymperaki E, Makedou K, Iliadis S, Vagdatli E: Effects of acute cigarette smoking on total blood count and markers of oxidative stress in active and passive smokers. *Hippokratia*, 19(4):293-7, 2015.
108. Mandraffino G, Aragona CO, Scuruchi M, Mamone F, D'Ascola, Bir A, Cinquegrani M, Morace C, Oreto L, Saitta C, Mormina E, Carerj S, Saitta A, Imbalzano E: Biglycan expression, earlier vascular damage and pro-atherogenic profile improvement after smoke cessation in young people. *Atherosclerosis*, 257:109-115, 2017.
109. Mandraffino G, Sardo MA, Riggio S, D'Ascola A, Loddo S, Alibrandi A, Saitta C, Imbalzano E, Mandraffino R, Venza M, Mormina EM, David A, Saitta A: Smoke exposure and circulating progenitor cells: evidence for modulation of antioxidant enzymes and cell count. *Clin Biochem*, 43(18):1436-42, 2010.
110. Martin JL, Wilson JR, Ferraro N, Laskey WK, Kleaveland JP, Hirshfeld JW: Acute coronary vasoconstrictive effects of cigarette smoking in coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1;54(1):56-60, 1984.
111. Mayes PA: Lipid taşınması ve depolanması. *Harper'ın Biyokimyası*, Appleton & Lange, pp.292-326, 1993.
112. Mehmetoğlu İ, Ünlü CM, Gökçe R, Kurban S: Flavonoid contents and antioxidant features of tea, spices and other comestibles of plant origin. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25(3):407-11, 2005.
113. Mergen H, Mergen BE, Tavlı T, Öngel K, Tavlı V: Lipoprotein metabolizması hastalıkları ve tedavisine yaklaşım. *Türk Aile Hek. Derg*, 14(1): 38-45, 2010.
114. Metta S, Basalingappa DR, Uppala S, Mitta G: Erythrocyte antioxidant defenses against cigarette smoking in ischemic heart disease. *J Clin Diagn Res*, 9(6):BC08-11, 2015.
115. Mohamed M, Süleyman SA, Jaafar H, Sirajudeen KN: Antioxidant protective effect of honey in cigarette smoke-induced testicular damage in rats. *Int J Mol Sci*, 12(9):5508-21, 2011.
116. Mossina A, Lukas C, Merl-Pham J, Uhl FE, Mutze K, Schamberger A, Staab-Weijnitz C, Jia J, Yildirim AÖ, Königshoff M, Hauck SM, Eickelberg O, Meiners S: Cigarette smoke alters the secretome of lung epithelial cells. *Proteomics*, 17 (1-2), 2017.
117. Muller FL, Song W, Liu Y, Chaudhuri A, Pieke-Dahl S, Strong R, Huang TT, Epstein CJ, Roberts LJ, Csete M, Faulkner JA, Van Remmen H: Absence of CuZn superoxide dismutase

leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy. *Free Radical Biology & Medicine*, 40 (11): 1993–2004, 2006.

118. Nakamura K, Barzi F, Huxley R, Lam TH, Suh I, Woo J, Kim HC, Feigin VL, Gu D, Woodward M: Does cigarette smoking exacerbate the effect of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol on the risk of cardiovascular diseases? *Heart*, 95(11):909-16, 2009.
119. Naya T, Hosomi N, Ohyama H, Ichihara S, Ban CR, Takahashi T, Taminato T, Feng A, Kohno M, Koziol JA: Smoking, fasting serum insulin, and obesity are the predictors of carotid atherosclerosis in relatively young subjects. *Angiology*, 58(6):677-84, 2007.
120. Nelson DL, Cox MM: *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th ed, W.H. Freeman and Company, New York, pp.821-825, 2008.
121. Ochiai T, Shimeno H, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, Shoyama Y, Toda A, Eyanagi R, Soeda S: Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*, 1770(4):578-84, 2007.
122. Ogbera AO, Fasanmade OA, Chinenye S, Akinlade A: Characterization of lipid parameters in diabetes mellitus – a Nigerian report. *International Archives of Medicine*, p:2:19, 2009.
123. Oksantest Ar-Ge Lab <http://www.oksantest.oksante.com.tr/oks.html> *Erişim Tarihi*: 21.02.2017.
124. Ozan E, Çolakoğlu N, Sönmez MF, Ozan S, Yılmaz S, Taşdemir B, Ozan G: Sigara inhalasyonunun trakea’da oluşturduğu yapısal değişiklikler üzerine melatonin ve C vitamininin etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(2): 40-44, 2005.
125. Özkurt S, Bostancı M, Altın R, Özşahin A, Akdağ B: Tıp fakültesi çalışanlarında sigara içme prevalansı, nikotin bağımlılığı ve solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 48(2): 140-147, 2000.
126. Öztürk Ö: <https://www.slideshare.net/wayn/koah-patogenezi> *Erişim Tarihi*: 26.02.2017.
127. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB: Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*, 132(19):1795-804, 2015.
128. Papandreou MA, Kanakis CD, Polissiou MG, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Margarity M, Lamari FN: Inhibitory activity on amyloid-beta aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. *J Agric Food Chem*, 15;54(23):8762-8, 2006.

129. Park KH, Shin DG, Cho KH: Dysfunctional lipoproteins from young smokers exacerbate cellular senescence and atherogenesis with smaller particle size and severe oxidation and glycation. *Toxicol Sci*, 140(1):16-25, 2014.
130. Paşayeva L, Tekiner H: The place of saffron in turkish-islamic medicine. *Lokman Hekim Journal*, 2014
131. Patel KP, Zhang PL, Mayhan WG: Blunting of renal excretory responses to acute volume expansion by nicotine: role of renal nerves. *J Pharmacol Exp Ther*, 274: 1174-1181, 1995.
132. Paunović MG, Ognjanovic BI, Matic MM, Stajin AS, Saicic ZS: Protective effects of quercetin and vitamin C against nicotine-induced toxicity in the blood of Wistar rats. *Arh Hig Rada Toksikol*, 67(4):304-310, 2016.
133. Peto R: Smoking and death: the past 40 years and the next 40, *BMJ*, 309(6959):937-9, 1994.
134. Prince HMG, van Poppel G, Voegelezang C: Vitamin E but not beta-carotene in vivo protects low density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro. Effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb*, 12:554-562, 1992.
135. Rao CS, Subash YE: The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res*, 7(1):31-4, 2013.
136. Rao SV, Muralidhara, Yeniseti SC, Rajini PS: Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a *Drosophila* model of parkinsonism. *Neurotoxicology*, 52:230-42, 2016.
137. Rasheed MH, Beevi SS, Geetha A: Enhanced lipid peroxidation and nitric oxide products with deranged antioxidant status in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 43(4):333-8, 2007.
138. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, Kontush A, Tall AR, Webb NR: Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 13(1):48-60, 2016.
139. Sachdeva J, Tanwar V, Golechha M, Siddiqi KM, Nag TC, Ray R, Kumari S, Arya DS: *Crocus sativus* L. (saffron) attenuates isoproterenol-induced myocardial injury via preserving cardiac functions and strengthening antioxidant defense system. *Exp Toxicol Pathol*, 64(6):557-64, 2012.
140. Safarian S, Azarmi Y, Jahanban-Esfahlan A, Jahanban-Esfahlan H: The beneficial effects of almond (*Prunus amygdalus* Batsch) hull on serum lipid profile and antioxidant capacity in male rats. *Turk J Med Sci*, 46(4):1223-32, 2016.

141. Sagan D, Stępnia J, Gesing A, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M: Higher lipid peroxidation in former-smokers vs. never-smokers - study in postmenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett*, 36(6):557-63, 2015.
142. Sahraian A, Jelodar S, Javid Z, Mowla A, Ahmadzadeh L: Study The Effects Of Saffron On Depression And Lipid Profiles: A Double Blind Comparative Study. *Asian J Psychiatr*, 22:174-6, 2016.
143. Salahshoor MR, KhazaebM, Jalili C, Keivan M: Crocin improves damage induced by nicotine on a number of reproductive parameters in male mice. *International Journal of Fertility and Sterility*, Vol 10, No 1, Pages: 71-78, 2016.
144. Samarghandian S, Borji A, Farahmand K.S, Afshari R, Davoodi S, *Crocus sativus* L. (Saffron) stigma aqueous extract induces apoptosis in alveolar human lung cancer cells through caspase-dependent pathways activation. *Biomed Res Int*, 417928, 2013.
145. Samarghandian S, Borji A: Anticarcinogenic effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and its ingredients, *Pharmacognosy Res*, 6(2):99-107, 2014.
146. Sankako MK, Garcia PC, Piffer RC, Dallaqua B, Damasceno DC, Pereira OC: Possible mechanism by which zinc protects the testicular function of rats exposed to cigarette smoke. *Pharmacol Rep*, 64(6):1537-46, 2012.
147. Sarkar R, Gelabert HA, Mohiuddin KR, Thakor DK, Santibanez-Gallerani AS: Effect of cigarette smoke on endothelial regeneration in vivo and nitric oxide levels. *J Surg Res*, 82; 43-7, 1999.
148. Saxena RB: Botany, taxonomy and cytology of *crocus sativus* series. *Ayu*, 31(3):374-81, 2010.
149. Schmidt M, Betti G, Hensel A: Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr*, 157:315-9, 2007.
150. Schwingel PA, Zoppi CC, Cotrim HP: The influence of concomitant use of alcohol, tobacco, cocaine, and anabolic steroids on lipid profiles of Brazilian recreational bodybuilders. *Subst Use Misuse*, 49(9):1115-25, 2014.
151. Sentman ML, Granström M, Jakobson H, Reaume A, Basu S, Marklund SL: Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *The Journal of Biological Chemistry*, 281 (11): 6904-9, 2006.

152. Serdar Z, Dirican M, Serdar A, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Tokullugil A: Koroner arter hastalarında sigaranın lipid peroksidasyonu ve antioksidanlar üzerine olan etkilerinin araştırılması. *T Klin J Med Sci*, 19:266-274, 1999.
153. Shariatifar N, Shoeibi S, Sani MJ, Jamshidi AH, Zarei A, Mehdizade A, Dadgarnejad M: Study on diuretic activity of saffron (stigma of *Crocus sativus L.*) Aqueous extract in rat. *J Adv Pharm Technol Res*, 5(1):17-20, 2014.
154. Shearer J: Insight into the Structure and Mechanism of Nickel-Containing Superoxide Dismutase Derived from Peptide-Based Mimics. *Acc. Chem. Res*, 47 (8), pp 2332–2341, 2014.
155. Shelness GS, Sellers JA: Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol*, 12 (2):151–157, 2001.
156. Sheng L, Qian Z, Zheng S, Xi L: Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *Eur J Pharmacol*: 543(1-3):116-22, 2006.
157. Shennan NM, Seed M, Wynn V: Variation in serum lipid and lipoprotein levels associated with changes in smoking behaviour in non obese Caucasian males. *Atherosclerosis*, 58: 17-25, 1985.
158. Shin JY, Shim JY, Lee DC, Lee HR: Smokers With Adequate Vitamin C Intake Show a Preferable Pulmonary Function Test. *J Am Coll Nutr*, 34(5):385-90, 2015.
159. Siekmeier R, Wülfroth P, Wieland H, Gross W, Marz W: Low-density lipoprotein susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and nonsmokers. *Clinical Chemistry*, 42:4 524-530, 1996.
160. Smith JL, Hodges RE: Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and nonsmokers. *Ann NY Acad Sci*, 489:144-152, 1987.
161. Şenses SV, Özyazgan S, Akkan AG: Serbest oksijen radikalleri-1: antioksidan sistemler. *Türk Aile Hek Derg*, 3(1-2): 5-11, 1999.
162. Tatlıcıoğlu T: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve geleceği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 55(3): 303-318, 2007.
163. Tokgözoğlu L: Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 37 (Suppl 4):1-6, 2009.
164. Vani G, Anbarasi K, Shyamaladevi CS. Bacoside A: Role in cigarette smoking induced changes in brain. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015:286137, 2015.

- 165.** Vigna GB, Costantini F, Aldini G, Carini M, Catapano A, Schena F, Tangerini A, Zanca R, Bombardelli E, Morazzoni P, Mezzetti A, Fellin R, Facino RM: Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism*: 52(10):1250-7, 2003.
- 166.** Wakabayashi I: Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men. *Alcohol & Alcoholism*, Vol. 43, No. 3, pp. 274–280, 2008.
- 167.** Wakabayashi I: Smoking and lipid-related indices in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*, 31(7):868-78, 2014.
- 168.** Wang K, Zhang L, Rao W, Su N, Hui H, Wang L, Peng C, Tu Y, Zhang S, Fei Z. Neuroprotective effects of crocin against traumatic brain injury in mice: Involvement of notch signaling pathway. *Neurosci Lett*, 591:53-8, 2015.
- 169.** What-When-How: <http://what-when-how.com/acp-medicine/diagnosis-and-treatment-of-dyslipidemia-part-1/> *Erişim Tarihi*: 25.02.2017.
- 170.** Yalçın A, Çetin M: Plazma lipoproteinleri ve klinik önemi. *J Fac Vet Med*, 20 123-129, 2001.
- 171.** Yıldız G, Yüksek T, Şekeroğlu N: Rize ili folarısında bulunan tıbbi ve aromatik bitkiler ve kullanım alanları. III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi, Cilt: III Sayfa: 1100-1114, 2010.
- 172.** Yerlikaya Z: Sigara dumanındaki radyasyon ve insan sağlığına etkileri. *Online Fen Eğitimi Dergisi*, 1(1): 60-67, 2016.
- 173.** Yıldırım FB, Bayram D, Arslan B, Armağan I, Yeşilot ř, Çiçek E, Yorgancıgil E: Effect of alpha lipoic acid on smoking-induced skin damage. *Cutan Ocul Toxicol*, 36(1):67-73, 2017.
- 174.** Young IS, Woodside JV: Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54:176-186, 2001.
- 175.** Yousefniapasha Y, Jorsaraei G, Gholinezhadchari M, Mahjoub S, Hajiahmadi M, Farsi M: Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men. *Cell J*, 17(1):129-36, 2015.
- 176.** Zejnilovic J, Akev N, Yilmaz H, Isbir T: Association between manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 189(1):1–4, 2009.
- 177.** Zelko NI, Mariani TJ, Folz RJ: Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1) , Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine*, 33(3) , 337–349, 2002.

178. Zergeroğlu AM, Ersöz G, Yavuzer S: Dayanıklılık Antrenmanlarında antioksidan savunma. Spor Bilimleri Dergisi Hacettepe J. of Sport Sciences, (8), 4, 25-31, 1997.
179. Zerin M, Karakılçık AZ, Cebeci B, İriadam M: Üniversite öğrencilerinde kısa ve uzun süre sigara içiminin bazı solunum parametreleri üzerine etkisi. Gaziantep Med J, 16(3):09-12, 2010.
180. Zheng S, Qian Z, Tang F, Sheng L: Suppression of vascular cell adhesion molecule-1 expression by crocetin contributes to attenuation of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. Biochem Pharmacol, 70(8):1192-9, 2005.
181. Zhou JF, Yan XF, Guo FZ, Sun NY, Qian ZJ, Ding DY: Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stres. Biomed Environ Sci, 13: 44-55, 2000.
182. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A: High-density lipoprotein synthesis and metabolism. Mol Med Rep, 12(3):4015-21, 2015.
183. Zhou Z, Chen P, Peng H: Are healthy smokers really healthy. Tob Induc Dis, 4:35, 2016.
184. Zinati Z, Shamloo-Dashtpajardi R, Behpouri A: In silico identification of miRNAs and their target genes and analysis of gene co-expression network in saffron (*Crocus sativus L.*) stigma. Mol Biol Res Commun, 5(4):233-246, 2016.

7. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Adana'nın Karaisalı ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Dede Korkut İlköğretim Okulu'nda, liseyi Seyhan Çukurova Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandım ve 2012 yılında bu bölümden mezun oldum. Aynı yıl Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programı'na başladım. Halen aynı bölümde çalışmalarımna devam etmekteyim.

