



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**MARAŞ OTUNUN (AĞIZ OTU) TÜKÜRÜK ADENOSİN DEAMİNAZ,
KSANTİN OKSİDAZ AKTİVİTELERİ İLE TOTAL SİYALİK ASİT VE
MALONDİYALDEHİT DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Engin GÖKPINAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KAHRAMANMARAŞ
TEMMUZ - 2008

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**MARAŞ OTUNUN (AĞIZ OTU) TÜKÜRÜK ADENOSİN DEAMİNAZ, KSANTİN
OKSİDAZ AKTİVİTELERİ İLE TOTAL SİYALİK ASİT VE MALONDİYALDEHİT
DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ENGİN GÖKPINAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kod No:

**Bu tez 16/07/2008 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oy Birliği İle Kabul Edilmiştir.**

Doç.Dr. Naciye KURTUL

Prof.Dr. Mehmet TÖMER

Doç.Dr. Metin DIĞRAK

DANIŞMAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Süleyman TOLUN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No :

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET	III
ABSTRACT.....	V
ÖNSÖZ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Tütün Hakkında Genel Bilgi	2
1.2. Başlıca Tütün Alkaloidleri.....	3
1.2.1. Nikotin.....	3
1.2.2. Nornikotin.....	4
1.2.3. Anabasin (Neonikotin).....	4
1.2.4. Anatabin.....	4
1.2.5. Nikotirin.....	4
1.2.6. Nikotellin.....	4
1.3. Nikotinin Sağlık Üzerine Etkileri.....	4
1.3.1. Kalp-Damar Sistemi Üzerine Etkileri.....	4
1.3.2. Gastrointestinal Sisteme Etkileri.....	5
1.3.3. Düz Kaslar Üzerindeki Etkiler.....	5
1.3.4. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	6
1.3.5. Nikotinin Metabolik Etkileri.....	6
1.4. <i>Nicotiana rustica</i> L.....	7
1.4.1. Maraş Otu.....	8
1.5. Dumansız Tütünün İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri.....	8
1.5.1. Dumansız Tütün Formlarının Mutajenik ve Genotoksik Etkileri.....	9
1.6. Sialik Asit Hakkında Genel Bilgi.....	10
1.6.1. Sialik Asitin Kimyası	10
1.6.2. Sialik Asitin Biyosentezi.....	12
1.6.3. Sialik Asitin Biyolojik Fonksiyonları	14
1.6.4. Sialik Asitin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi	15
1.7. Lipid Peroksidasyonu Hakkında Genel Bilgi.....	16
1.7.1. Serbest Radikallerin Tanımı, Oluşumu ve Etkileri.....	16
1.7.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Partikülleri.....	18
1.7.2. Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu ve Etki Mekanizması.....	20
1.7.2.1. Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri.....	23
1.8. Ksantin Oksidaz Hakkında Genel Bilgi.....	23
1.9. Adenozin Deaminaz Hakkında Genel Bilgi	25
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	27
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. Materyal.....	30
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	30
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	31
3.1.3. Kullanılan Çözeltiler.....	31
3.2. Metot	32

3.2.1. Tükürük Örnekleri.....	32
3.2.2. Total Sialik Asit Tayini.....	32
3.2.3. Ksantin Oksidaz Tayini.....	33
3.2.4. Adenozin Deaminaz Tayini	33
3.2.5. Lipid Peroksidasyonu Tayini.....	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	36
4.1. Gruplardaki Yaş, Tükürük Total Sialik Asit, Ksantin Oksidaz, Adenozin Deaminaz ve Malondialdehit Değerleri.....	36
4.2. Gruplardaki Total Sialik Asit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	39
4.3. Gruplardaki Ksantin Oksidaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	43
4.4. Gruplardaki Adenozin Deaminaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	45
4.5. Gruplardaki Malondialdehit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	47
4.6. Korelasyon Sonuçları	50
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ	76

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZET

MARAŞ OTUNUN (AĞIZ OTU) TÜKÜRÜK ADENOSİN DEAMİNAZ VE
KSANTİN OKSİDAZ AKTİVİTELERİ İLE TOTAL SİYALİK ASİT VE
MALONDİYALDEHİT DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ENGİN GÖKPINAR

DANIŞMAN: Doç. Dr. Naciye KURTUL

Yıl : 2008 Sayfa: 76

Jüri : Doç.Dr. Naciye KURTUL
: Prof.Dr. Mehmet TÜMER
: Doç.Dr. Metin DİĞRAK

Bu çalışmada, bir dumansız tütün kullanım şekli olan Maraş otu (*Nicotiana Rustica* L.) ya da ağız otunun tükürük total siyalik asit (TSA), ksantin oksidaz (XO), adenosin deaminaz (ADA) ve malondialdehit (MDA) düzeylerine etkisi araştırılmış olup, ağız otu kullanan 33 (Grup III), sigara içen 30 (Grup II) ve kontrol grubu olarak sigara ya da ağız otu kullanmayan sağlıklı 30 kişiden (Grup I) alınan tükürük örneklerinde bu parametreler ölçülerek karşılaştırılmıştır.

Tükürük TSA, XO, ADA ve MDA düzeyleri Maraş otu ve sigara gruplarında kontrol grubuna göre, Maraş otu grubunda da sigara grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Her üç grupta da, MDA ve TSA değerleri arasında, pozitif ve istatistiki olarak önemli düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Grup III'te ise, MDA değerleri ile ADA ve XO aktiviteleri arasındaki korelasyonlar da önemli bulunmuştur.

Kullanılan sigara ve Maraş otu miktarı arttıkça tükürük TSA, XO, ADA ve MDA düzeylerinin arttığı görülmüştür. Grup II'de sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile yalnızca MDA değerleri arasındaki korelasyon önemli iken; Grup III'te Maraş otu kullanma süresi ile MDA ve TSA değerleri arasında ve günlük tüketilen Maraş otu miktarı ile de MDA, TSA ve ADA değerleri arasında önemli korelasyonlar tespit edilmiştir.

Sonuçta Maraş otu ve sigaranın tükürük TSA, XO, ADA ve MDA düzeylerini artırdığı görülmüştür. Elde edilen verilerin bu tütün kullanım şekillerinin zararlı etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği düşünülmüş ve ölçülen

parametrelerdeki değişimin Maraş otu kullanımında daha fazla olması da dikkat çekici bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Maraş Otu, *Nicotiana rustica* L., Ağız Otu, Sigara, Tükürük, Total Sialik Asit, Adenozin Deaminaz, Ksantin Oksidaz, Malondialdehit.

**UNIVERSITY OF KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

MSc THESIS

ABSTRACT

**THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MARAŞ POWDER (ORAL
POWDER) ON ADENOSINE DEAMINASE, XANTHINE OXIDASE,
TOTAL SIALIC ACID, AND MALONDIALDEHYDE LEVELS IN
SALIVARY**

ENGİN GÖKPINAR

SUPERVISOR : Doç.Dr. Naciye KURTUL

Year : 2008 Pages: 76

**Jury : Doç.Dr. Naciye KURTUL
: Prof.Dr. Mehmet TÜMER
: Doç.Dr. Metin DIĞRAK**

In this study, we aimed to investigate the effects of Maraş powder (*Nicotiana rustica* L.) or oral powder, a smokeless tobacco, on total sialic acid (TSA), xanthine oxidase (XO), adenosine deaminase (ADA) and malondialdehyde (MDA) levels in salivary. These parameters were measured in salivary samples obtained from 30 healthy persons (Group I), 30 smokers (Group II), and 33 Maraş powder users (Group III) and the results were compared.

We have found that salivary TSA, XO, ADA, and MDA levels were considerably higher in smokers and Maraş powder users than that of healthy persons and also in Maraş powder users than that of smokers ($p<0.001$).

In all three groups, there is a positive and statistically important correlation was determined between the values of MDA and TSA levels. Also, in Group III, statistically important correlation was found between MDA levels and ADA, and XO activities.

We have also observed that as the number of cigarettes consumed and amount Maraş powder increases, the salivary TSA, XO, ADA, and MDA levels increase. In Group II important correlation was observed between MDA values and number of

cigarettes smoked and duration of smoking. In Group III important correlation was observed between MDA and TSA levels and duration of Maraş powder use, and also between MDA, TSA, and ADA levels and amount of Maraş powder.

We have concluded that salivary TSA, XO, ADA, and MDA levels are increased by smoking and Maraş powder use. Results obtained from this study can help evaluate harmful effects of various use of tobacco. It is important to point out that bigger change in the measured parameters observed for Maraş powder use.

Key Words: Maraş Powder, *Nicotiana rustica* L., Oral Powder, Smoking, Saliva, Total Sialic Acid, Adenosine Deaminase, Xanthine Oxidase, Malondialdehyde.

ÖNSÖZ

Ağız otu kullanımı bütün dünyada ve ülkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, özellikle de Kahramanmaraş'ta yaygın olarak rastlanan bir alışkanlıktır. Ağız otu bir tütün türü (*Nicotiana rustica* L.) olup, ucuz olması ve kolay temin edilmesi yönünden sigaraya alternatif olarak kullanılan bir üründür. Özellikle de son dönemde sigaranın kapalı alanlarda kullanımının yasaklanması ve kullananlara ağır cezaların verilmesi insanları dumansız tütün tüketmeye itmiştir. Sigarada olduğu gibi temel bileşeni olan nikotinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi ile alışkanlık yapabilmektedir. Tütün ve tütün ürünlerinin sebep olduğu kanser v.b. hastalıkların tedavisinin pahalılığı ve kendi ücretleri de dikkate alındığında toplum açısından önemli ekonomik kayıplara yol açan ürünlerdir. Erken ölümlere neden olarak, iş gücü kapasitesini düşürmekte ve bu yolla da bireysel ve toplumsal ekonomiyi etkilemektedir.

Bu tez çalışmasında, Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve ilimiz Kahramanmaraş'ta oldukça yaygın bir şekilde kullanılan ağız otunun, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser türleri ve diğer birçok hastalıkta değişimleri önem arz eden bazı biyokimyasal parametrelerin tükürük düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Tez konumun seçilmesinde, çalışmalarımın yönlendirilmesinde her türlü yardımlarını gördüğüm, yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Naciye KURTUL Hanımefendi'ye, numuneleri toplamamda bana yardımcı olan arkadaşlarım Necmettin Demir, Ali Erdem Şabik ve üniversitemiz öğrencileri ile Hasancıklı Köyü sakinlerine teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve yüksek lisans eğitimim boyunca manevi desteklerini benden esirgemeyen eşim ve aileme teşekkür ederim.

Temmuz 2008
KAHRAMANMARAŞ

Engin GÖKPINAR

ÇİZELGELER DİZİNİ

	SAYFA
Çizelge 1.1. Reaktif oksijen partikülleri	18
Çizelge 1.2. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları	19
Çizelge 3.1. Ksantin oksidaz ölçümünde işlem basamakları.....	33
Çizelge 3.2. ADA ölçümünde işlem basamakları I	34
Çizelge 3.3. ADA ölçümünde işlem basamakları II.....	34
Çizelge 4.1. Gruplardaki yaş, sigara içme/Maraş otu kullanma süreleri, günlük tüketilen sigara ve Maraş otu miktarları ile tükürük TSA, XO, ADA ve MDA değerleri	36
Çizelge 4.2. Günlük tüketilen sigara ve Maraş otu miktarları dikkate alınarak oluşturulan gruplardaki yaş, sigara içme/Maraş otu kullanma süreleri, ile tükürük TSA, XO, ADA ve MDA değerleri	37
Çizelge 4.3. Gruplardaki yaş, TSA, XO, ADA ve MDA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	38
Çizelge 4.4. Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	39
Çizelge 4.5. Gruplardaki XO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	43
Çizelge 4.6. Gruplardaki ADA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	45
Çizelge 4.7. Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	47
Çizelge 4.8. Kontrol grubunun korelasyon sonuçları	50
Çizelge 4.9. Sigara içen grupta tükürük TSA, ADA, XO, MDA düzeyleri ile yaş, sigara sayısı ve sigara kullanım süresi arasındaki korelasyon sonuçları.....	51
Çizelge 4.10. Maraş Otu kullanan grupta tükürük TSA, ADA, XO, MDA düzeyleri ile yaş, günlük ot atım miktarı ve ot kullanım süresi arasındaki korelasyon sonuçları...	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1.1. Tütün yaprağının morfolojik görüntüsü	3
Şekil 1.2. <i>Nicotiana rustica</i> L. bitkisi.....	7
Şekil 1.3. Maraş otunun paketlenmiş görüntüsü	8
Şekil 1.4. Sialik asitin yapısı	11
Şekil 1.5. Sialik asitin anabolizması	13
Şekil 1.6. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu	20
Şekil 1.7. Lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları	21
Şekil 1.8. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu	22
Şekil 1.9. Pürin nükleozidlerin yıkımı ile ürik asit oluşumu	24
Şekil 1.10. Adenozin deaminazın etki mekanizması	25
Şekil 3.1. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μmol	: Mikromol
mmol	: Milimol
M	: Molar
μg	: Mikrogram
mg	: Miligram
g	: Gram
kg	: Kilogram
nm	: Nanometre
cm	: Santimetre
m	: Metre
μL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
L	: Litre
°C	: Santigrat Derece
TSA	: Total Sialik Asit
ADA	: Adenozin Deaminaz
XO	: Ksantin Oksidaz
MDA	: Malondialdehit
NNN	: Nitrozonornikotin
NAS	: Nitrozanabasin
NAT	: Nitrozanabatin
NANA	: N-Asetilnöraminik Asit
CA	: Kromozomal Aberasyon
MN	: Mikro Nükleus
CTP	: Sitozin Trifosfat
CMP	: Sitozin Monofosfat
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
ROOH	: Lipid Hidroperoksit
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit

1. GİRİŞ

Tütün, *Nicotiana* cinsinin *Nicotiana tobaccum* L. ve *Nicotiana rustica* L. gibi bazı türlerine ait yaprakların bütün dünyada değişik şekillerde kullanılması suretiyle kendisinden faydalanılan bir bitkidir (Demir, 1998). Ağz otu (*Nicotiana rustica* L.) Kahramanmaraş'ta yaygın olarak rastlanan bir dumansız tütün kullanım şeklidir.

Tütün içme alışkanlığı büyük ihtimalle Amerika'da dinsel bir törende yakılmış tütünden çıkan dumanların solunup ciğerlere çekilmesi, böylece Büyük Ruh'a bir hediye şekli olarak kabul edilmesiyle başlamıştır. Tütün, Amerika'nın asıl yerlilerince kutsal bir bitki olarak kabul edilmiştir (Hill, 1951; Watt ve ark., 1962).

Kızılderililerde "tobacco" terimi aslında tütün içmek için kullanılan içi boş tahta çubuklardı. Kızılderililer tütün içiminden başka toz edilmiş tütün yapraklarını buruna çekerek veya bu tütünü çiğneyerek ya da tütünün sulu ekstresini içerek kullanmışlardır (Eiden, 1976).

Tütün yapraklarında bulunan ve organik azotlu maddelerden oluşan nikotin alkaloidi nedeniyle keyif verici madde olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle kurutulmuş tütün yaprağı tütün ürünlerinin hammaddesini oluşturmaktadır. *Nicotiana* cinsine dahil yaklaşık 65 tür bulunmakla birlikte bunlardan sadece *Nicotiana tobaccum* ve *Nicotiana rustica* türleri tütün ürünlerinin yapımında kullanılmaktadır. Dünyada üretilen başlıca tütün ürünleri; sigara, puro, tömbeki, pipo, enfiye, kıyılmış tütün ve çiğneme tütünüdür (Davis, 1982; Davis ve Nielson, 1999).

Sigaranın kapalı alanlarda kullanımının zor olmasından dolayı son yıllarda sigaraya alternatif olarak dumansız tütün kullananların sayısının hızla arttığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar dünyada dumansız tütün kullanımının orta yaşlı ve yaşlılardan ziyade gençler arasında arttığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanma oranının % 20'lere kadar yükseldiğini göstermektedir (Patel ve Greydanus, 1999; Lando ve ark., 1999; Walsh ve Epstein, 2000).

Dumansız tütün kullanımı son yıllarda ülkemizde de artış göstermektedir. Ülkemizde 'Maraş otu' olarak adlandırılan dumansız tütün formu özellikle Kahramanmaraş ve çevresindeki illerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bütün zevk ve keyif verici bitkilerde olduğu gibi tütün de, içerdiği tesirli maddeler vasıtası ile belli bir sınır ve dozdan sonra insan sağlığına son derece zararlı olmaktadır. Çok az dozlar bile insan sağlığına zarar vermekte, tesirli maddenin etkisi çok uzun bir süre sonra ortaya çıkmaktadır (Demir, 1998).

Tütünün N-nitrozamin, N-nitrozonornikotin gibi çeşitli toksik ve kanserojenik maddeler içerdiği saptanmıştır (Hoffmann ve ark., 1987; Adams ve ark., 1987). Nikotin oral mukoza ve gastrointestinal yolla kolayca kana geçebilmekte, soluk borusu ve deriden kolaylıkla absorbe olabilmektedir.

Sigara ve tütün sebep olduğu kanser v.b. hastalıkların tedavisinin pahalılığı ve kendi ücretleri de dikkate alındığında toplum açısından önemli ekonomik kayıplara yol açan ürünlerdir. Erken ölümlere neden olarak, iş gücü kapasitesini düşürmekte ve bu yolla da bireysel ve toplumsal ekonomiyi etkilemektedir (Lesmes ve Donofrio, 1992).

Literatürde sigaranın sağlık üzerine etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma yer almasına karşın, dumansız tütün ve özellikle Maraş otu kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Gerek sigara ve gerekse dumansız tütün kullanımını konu alan çalışmaların çoğunlukla kan serum ya da plazmasında yapıldığı görülürken, önemli bir organizma sıvısı olan tükürüğün de son zamanlarda bilimsel araştırmalarda önem kazandığı dikkati çekmektedir. Ancak, sigara ve tütün kullanımı ile ilgili olarak tükürükte yapılan çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Diğer taraftan çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisinde bazı biyolojik markırlardan yararlanılmaktadır. Bu bağlamda, bu tez çalışmasında, Maraş otu şeklinde dumansız tütün kullanımının insan sağlığına etkileri konusunda yeni veriler elde etmek ve bu konuda ilk defa yapılan bir çalışma da olmak üzere, değişimleri çeşitli hastalıklarda önem arzeden bazı biyokimyasal markırlardan total sialik asit (TSA), adenoazin deaminaz (ADA), ksantin oksidaz (XO) ve malondialdehitin (MDA) tükürük düzeylerindeki değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Tütün Hakkında Genel Bilgi

Tütün Solanaceae familyasından *Nicotiana* cinsi içinde yer alan bir yıllık bir bitkidir. *Nicotiana* cinsine dahil yaklaşık 65 tür bulunmakla birlikte bunlardan sadece *Nicotiana tobaccum* ve *Nicotiana rustica* türleri sigara, puro, pipo ve dumansız tütün gibi tütün ürünlerinin yapımında yapraklarından yararlanılan kültür formlarıdır. Dünyada üretilen tütünün % 90'ını *Nicotiana tobaccum* türüne dahil Virginia, Burley, Şark (Türk tütünleri) tütün çeşitleri oluşturmaktadır (Davis, 1982; Davis ve Nielson, 1999).

Orijininde tropikal bir bitki olmasına karşılık, günümüzde yaklaşık 128 farklı ülkede tarımı yapılan en önemli sanayi ürünlerinden birisidir. Gıda maddesi olmadığı halde dünyada tüketimi ve ekonomik önemi yüksek bir bitki olarak dikkat çekmektedir. Tütünü diğer bitkilerden ayıran en önemli özellik yapraklarında bulunan ve organik azotlu maddelerden oluşan bir alkaloid olan nikotindir. Bu sebeple tütün keyif verici madde olarak kullanılmaktadır (Karaconji, 2005; Graul ve Prous, 2005).

Tütün, Amerika Kıtasının keşfinden 150 yıl ve Avrupa'da tanınmasından 50 yıl sonra 1601-1603 yılları arasında Venedikli tüccarlar tarafından ülkemize getirilmiştir. Ülkemizde, artık geleneksel bir tarım kolu olan tütüncülük, Türkiye'nin birçok bölgesine yayılmıştır. Ülkemizde üretilen tütünler; yetiştirildikleri bölgeler, toprak yapısı, bulundukları ekolojik faktörler, irsi özellikleri nedeni ile farklı karakter gösteren tipler olmuşlardır. Bu nedenle Türk tütünleri üretim bölgesine göre 4 guruba ayrılmakta ve Ege, Marmara-Trakya, Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesi tütünleri diye gruplandırılmaktadırlar. Türkiye'de üretilen tütünün % 63'ü Ege, % 15'i Güneydoğu, % 14'ü Karadeniz, % 5'i Marmara, % 3'ü Güney Doğu Anadolu Bölgesinde yetiştirilmektedir (Çıkın ve Işıklı, 1990).

Yaklaşık 0.75-1.5 m boylarında olan tütün bitkisinin gövdesi dik, silindir şeklinde,

tüylü ve yapışkanlıdır. Yapraklar sapsız veya kısa saplı, büyük oval, tüylü ve yapışkan, özel kokulu ve acı lezzetlidir. Tütün, tepede salkım durumunda bulunan, tüp şeklinde, pembemsi-kırmızı renkli, tüylü ve beş sivri dişli çiçeklere sahiptir. Bitkinin meyveleri uzunca oval şekilli olup tohumları küçüktür (Şekil 1.1) (Davis, 1982).



Şekil 1.1. Tütün yaprağının morfolojik görüntüsü

Tütün yapraklarında tanen, zambk, nişasta, reçine ve alkaloidler bulunmaktadır. *Nicotiana* türleri içerdikleri primer alkaloid tipine göre 4 gruba ayrılmaktadır (Davis ve Nielson, 1999).

Grup 1: *Nicotiana rustica* L., *Nicotiana alata* L. gibi primer alkaloid olarak nikotin içeren, sekonder alkaloid içermeyen *Nicotiana* türleri bu grupta yer alır.

Grup 2: *Nicotiana glutinosa* L., *Nicotiana tomentosa* L. gibi primer alkaloidi nornikotin olan, alkaloid içermeyen veya çok az içeren türler bu grupta yer alır.

Grup 3: *Nicotiana tobaccum* L., *Nicotiana repondal* gibi primer alkaloidi nikotin, sekonder alkaloidi nornikotin olan *Nicotiana* türlerinin yer aldığı gruptur.

Grup 4: *Nicotiana glauca* L., *Nicotiana debneyi* L. gibi primer alkaloidi anabasin olan *Nicotiana* türleri bu grupta yer alır.

1.2. Başlıca Tütün Alkaloidleri

1.2.1. Nikotin

Nikotin, *Nicotiana tobaccum* ve *Nicotiana rustica* gibi türlerin yaprakları ve diğer bölümlerinde ve bazı Solanaceae bitkilerinde bulunan bir alkaloiddir. Nikotin; sıvı, uçucu, kuvvetli alkali ve çok hidroskopik bir maddedir. Renksiz olan nikotin, hava ve ışığa maruz kaldığında sarıya ve hatta kahverengine dönüşebilir ve viskozitesi artar. Nikotin, tütün bitkisinde en yüksek oranda yapraklarda bulunmaktadır. Tütün türüne göre değişmekle birlikte, tütün yapraklarındaki nikotin oranı % 0.6-9 arasında değişmektedir. Nikotin içeriği açısından yaprakları sırasıyla; gövde, kök ve çiçekler takip etmektedir. Tütün kullanımını takiben absorbe edilen nikotin tüm vücut organlarına yayılmaktadır. Vücuda alındıktan sonra oluşan nikotin metabolitlerinin de nikotin gibi zararlı etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Pelletier, 1985; Davis ve Nielson, 1999; Cordell, 2001).

1.2.2. Nornikotin

Renksiz bir sıvı olan nornikotin, nikotine göre daha stabil bir alkaloiddir. Işık ve hava ile temasında rengi değişmez. Uçucu bir alkaloid değildir. Nikotin gibi su ve organik solventlerin çoğunda görünür. Tütünde doğal olarak bulunan nornikotin, nikotinin parçalanmasıyla açığa çıkmaktadır. İnsan vücudunda nikotine göre daha uzun bir süre kalmaktadır. Nornikotinin, tütün tiryakiliğine neden olduğu düşünülmektedir (Pelletier, 1985; Davis ve Nielson, 1999; Cordell, 2001).

1.2.3. Anabasin (Neonikotin)

Yapı bakımından nikotine benzeyen anabasin viskoz ve renksiz bir alkaloiddir. Hava ile temas ettiğinde rengi koyulaşır. Kolayca uçabilen bir alkaloid değildir, su ve çoğu organik solventte çözünür (Davis ve Nielson, 1999; Cordell, 2001).

1.2.4. Anatabin

Tütün türlerinin bazılarında minör bir alkaloiddir. L-şekli sıvı, renksiz, alkali reaksiyonu gösteren bir maddedir. Su, alkol, eter ve benzen gibi maddelerde çözünür (Davis ve Nielson, 1999; Cordell, 2001).

1.2.5. Nikotirin

Minör bir alkaloid olan nikotirin, renksiz olup, belirli bir süre bekletildikten sonra rengi koyulaşır. Karakteristik bir kokuya sahip olan nikotirin su, alkol ve distile asitlerde çözünür (Davis ve Nielson, 1999; Cordell, 2001).

1.2.6. Nikotellin

Diğer tütün alkaloidlerinden farklı bir yapıya sahip olan nikotellin, uçucu bir alkaloid değildir. Sulu solüsyonları nötral reaksiyon verir. Erime ve kaynama dereceleri diğer alkaloidlere oranla yüksektir. Sıcak su, kloroform, alkol ve benzende tamamen; soğuk su, eter ve petrol eterinde az bir oranda çözünür (Davis ve Nielson, 1999; Cordell, 2001).

1.3. Nikotinin Sağlık Üzerine Etkileri**1.3.1. Kalp-Damar Sistemi Üzerine Etkileri**

Nikotinin kardiyovasküler etkileri komplekstir. Kalp atış hızını, parasempatik kalp ganglionlarının depresyonu ya da sempatik kalp ganglionlarının stimülasyonu ile hızlandırabildiği gibi, ganglionların üzerinde tamamiyle ters etki oluşturarak kalp atış hızını yavaşlatabilmektedir (Pelletier, 1985). Nikotin sürrenal medulladan kateşolaminlerin salınmasını sağlayarak kalp basıncı ve kalp atış hızını artırmaktadır. Ayrıca, karotik ve aortik vücut reflekslerinin kemoreseptörlerini aktive ederek taşikardi, vazokonstriksiyon ve bunun sonucunda kan basıncının artması ile semptomimetik bir cevap oluşturmaktadır (Pelletier, 1985).

Canlı sistemlerde nikotin kardiyovasküler etkileri çeşitli hayvanlarda incelenmiştir. Anestezi altındaki bir köpekte i.v. nikotin enjeksiyonu ile şu etkilerin olduğu bildirilmiştir:

a. Ufak dozda (0.05 mg/kg) bradikardi meydana gelmektedir. Beraberinde hipertansiyon da olmaktadır (Lewis, 1964; Kayaalp, 1986).

b. Doz biraz artırılırsa taşikardi ortaya çıkmakta ve kan basıncı yükselmektedir. Dolayısıyla kalp debisi de artmaktadır.

Taşikardi; sempatik vazomotor ganglionların stimülasyonu, sürrenal medulladan kateşolamin deşarjı, karotik ve aortik kemoreseptörler aracılığıyla vazomotor merkezin stimülasyonu, adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınımının artırılması gibi faktörlere bağlanmaktadır. Taşikardi ile aritmi gelişebilmektedir. Kan basıncındaki yükselme kalp debisindeki artmanın yanı sıra sayılan etkilerle oluşan vazokonstrüksiyondan ileri gelmektedir. Böylece nikotin kalbin işini artırmakta, ancak buna paralel olarak koroner kan akımı yeterince artmadığından iskemi meydana gelebilmektedir (Lewis, 1964; Grolmann, 1965; Karczmar, 1966; Kayaalp, 1986).

c. Doz daha da artırılırsa ganglion blokajı sonucu kan basıncında belirgin bir düşme meydana gelmektedir. Kan basıncındaki düşüş, kısa süren bir yükselmeyi takip etmektedir (Lewis, 1964; Kayaalp, 1986).

1.3.2. Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Nikotin gastrointestinal sistem üzerine etkisinde kardiyovasküler sistemin aksine parasempatik stimülasyon egemen olarak görülmektedir. Başlangıçta barsak tonusunu ve peristaltizmini artırdığı, midenin boşalma süresini kısalttığı ve asit salgısını artırdığı bildirilirken; yüksek dozlarda barsak tonusunu azalttığı, peristaltik hareketleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Lewis, 1964; Grolmann, 1965; Kaymakçalan, 1980; Kayaalp, 1986).

Sigara, peptik ve duodenal ülserlerin nüksünü artıran ve bu ülserlerle birlikte gastrik ülserin iyileşmelerini geciktiren çok önemli bir risk faktörüdür (Endoh and Leung, 1994).

Erkek sigara içenlerde, içmeyenlere göre peptik ülser hastalığı 2 kat sıklıkla, kadın sigara içenlerde ise 1.6 kat sıklıkla görülmektedir. Günde yarım paketten fazla sigara içenler arasında peptik ülser ve duodenal ülserden ölüm riskinin içmeyenlere göre 2.5 kat arttığı bulunmuştur (Fielding, 1985).

1.3.3. Düz Kaslar Üzerindeki Etkileri

Nikotin mesane ve uterus kaslarında konstrüksiyona neden olduğu ve bunun parasempatik ganglionların stimülasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Lewis, 1964). Bronş düz kaslarında ise yine parasempatik stimülasyonla bağlı olarak bronko konstrüksiyon meydana getirdiği, trahea-bronş sisteminde yine yüksek dozlarıyla mukosilier aktiviteyi deprese ettiği tespit edilmiştir (Karczmar, 1966).

1.3.4. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Nikotin, merkezi sinir sisteminde fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları etkileyen bir sinir düzenleyicidir (Seyler ve ark., 1984).

Sigara içimi sırasında alınan küçük dozdaki nikotinin santral etkisi ile bazı çizgili kaslarda hafif bir gevşeme yapabileceği bildirilmiştir. Bu durumun α -motor nöronları inhibe eden omurilikteki bir kısım hücrelerin nikotin tarafından inhibisyonu ile olduğu ileri sürülmektedir (Paton ve ark., 1968; Kayaalp, 1986).

Santral etkisiyle iştah değişikliklerine yol açtığı deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle kronik olarak nikotin verilmesi deney hayvanlarında yüksek dozlarda daha belirgin olmak üzere yem tüketimleri ile ağırlıklarını azaltmış veya ağırlık artış oranını düşürmüştür. Nikotin ile ortaya çıkan ağırlık kaybının nikotinin kesilmesinden sonra ortadan kalktığı ve yem tüketimi ile ağırlığın belirgin derecede arttığı bildirilmiştir (Erenmemişoğlu, 1991).

Nikotin ile birlikte deney hayvanlarının su tüketimlerinin azaldığı bildirilmekle beraber (Levin ED ve ark., 1987) halen tartışılmaktadır (Murrin ve ark., 1987).

İnsanlar üzerinde de yapılan bazı çalışmalarda nikotinin küçük dozlarda öğrenmeyi ve hatırlamayı kolaylaştırıcı etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Kayaalp, 1986; Warburton ve ark. 1986). Nikotinin ağrı eşiğini yükselttiği ve ağrıyı azalttığı da bildirilmektedir. Bu etkisi deneysel olarak fareler üzerinde gösterilmiştir (Larson, 1968; Kayaalp, 1987).

Nikotin pozitif pekiştirici (öfori yapıcı) bir maddedir. Kişide psişik bağımlılık yapmakta, fiziki bağımlılık oluşturabilmektedir. Nikotin bağımlılarında drog özlemi oldukça güçlüdür. Yoksunluk durumunda sinirlilik, baş ağrısı, iştah artması EEG’de yavaşlama, amnezi, konsantrasyon güçlüğü, psikomotor performansın azalması ve bulantı, kusma, konstipasyon gibi gastrointestinal bozukluklar ortaya çıkabilir. Yoksunluk belirtileri 24 saat içinde başlamakta ve günlerce devam etmektedir (Godmann ve ark., 1985; Kayaalp, 1987).

Nikotin fazla miktarda alındığında büyüme hormonu ve prolaktin seviyelerinde dikkate değer artışlar gözlenmesine rağmen, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve çeşitli cinsiyet hormonların seviyelerinde bir değişiklik görülmemiştir (Pomerleau ve Arbor, 1992).

1.3.5. Nikotinin Metabolik Etkileri

Nikotin değişen derecelerde hiperglisemiye neden olmakta, glukoz utilizasyonunu azaltmakta ve muskuler glikojenolizi artırmaktadır. Kanda serbest yağ asitlerinin düzeyini yükselttiği de bilinmektedir (Karczmar, 1966; Kaymakçalan, 1980).

Tütünde bulunan N-nitrozo piridin alkaloidleri (tobacco- specific nitrosamines; TSNA) tütünle ilgili kanserlerin oluşumunda özellikle tütün dumanının doğrudan temas etmediği

organlarda etkili bir ajan kabul edilmektedir. Nitrozaminler yemek borusu, pankreas ve meme kanserleri ayrıca deney hayvanlarında akciğer ve ağız boşluğu kanserleri de oluşturmaktadır (Hecht ve ark., 1979).

Tütün çiğnemenin ağız boşluğu ve yemek borusu kanserlerine neden olduğu da bildirilmiştir. Özellikle Hindistan'da yaygın olarak kullanılan betel ile birlikte tütün çiğneyen kişilerde büyük oranda ağız kanseri görüldüğü bildirilmiştir (Hecht ve ark., 1979; Reynolds ve ark., 1989).

Sigara içmenin trombositlerin adhesivitesini artırdığı ve trombus oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Bu etkiden kısmen trombositlerin aktive edilmesi, kısmen de nikotin damar çeperinde antiagregan etkili prostasiklin sentezini inhibe etmesi sorumlu tutulmuştur. Ancak sigaranın prostasiklin sentezini azaltmayıp artırabildiğini öne süren yayınlar da mevcuttur (Kayaalp, 1986).

1.4. *Nicotiana rustica* L.

Nicotiana bitkisi çeşitli bölgelerde yetiştirildiği için çevre şartlarına bağlı olarak değişik kültür formları oluşmuş ve bu nedenle değişik tür veya varyeteler tanımlanmıştır (Davis ve Nielson, 1999). Ülkemizde Güneydoğu Anadolu'da yetiştirilen *Nicotiana rustica* L. yaklaşık 150 cm boyunda tek yıllık bir türdür. Ülkemizde Maraş otu, deli tütün ya da Hasankeyf tütünü olarak bilinen *Nicotiana rustica* L. bazı bölgelerde Türk tütünü, Doğu Hindistan tütünü veya Aztek tütünü olarak adlandırılmaktadır. Morfolojik olarak *Nicotiana rustica* L. yapışkan salgı tüyleri taşıyan, yaprakları oval-eliptik (30x20 mm), yaprak sapı stipulasız, kaliks tüpü kadeh şeklinde, kaliks parçaları eşit olmayan, loplar üçgen şeklinde akut, korolla yeşilimsi ve huni şeklinde (12-17 mm), korolla ağzı 3-7 mm çapta, loplar kısa küt, kapsül küresel ovoid (7-16 mm) özelliklere sahip bir bitkidir (Davis, 1982) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. *Nicotiana rustica* L. bitkisi

Nicotiana rustica L.'nin kurutulmuş yaprakları sigara, tömbeki ve Maraş otu olarak adlandırılan dumansız tütün yapımında kullanılmaktadır. Alkaloid kompozisyonları bakımından *Nicotiana rustica* L. ile sigaralık kültür tütünü olan *Nicotiana tabaccum* arasında belirgin bir farklılık olmadığı saptanmıştır. *Nicotiana tabaccum*'da bulunan nitrozonornikotin (NNN), nitrozanabasin (NAS), nitrozanabatin (NAT) ve nitrozamin (TSNA) gibi alkaloidlerin benzer oranlarda *Nicotiana rustica* L. bitkisinde de bulunduğu, ancak *Nicotiana rustica* L.'nin nikotin içeriğinin *Nicotiana tabaccum*'dan 6-10 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Saitoh ve ark., 1985).

1.4.1. Maraş Otu

Maraş otu, özellikle Kahramanmaraş ve Gaziantep illeri başta olmak üzere yurdumuzun Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaygın olarak kullanılan bir dumansız tütün formudur. Ürün, *Nicotiana rustica* L. bitkisinin kurutulmuş yapraklarından elde edilen toz ile kül karışımından oluşmaktadır. Kül, meşe, ceviz veya asma çubuğunun yakılmasıyla elde edilmektedir. Maraş otundaki tütün-kül oranı değişmekle birlikte genellikle yan yanadır (1:1). Ürün yaklaşık 10-20 gr'lık paketler halinde satılmaktadır (Şekil 1.3) (Erenmemişoğlu ve ark., 1992; Erenmemişoğlu, 1999).



Şekil 1.3. Maraş otunun paketlenmiş görüntüsü

Yaklaşık bir çay kaşığı kadar alınan Maraş otu, hafifçe ıslatılıp sigara kağıdına sarıldıktan sonra alt dudağın iç kısmına yerleştirilerek 5-10 dakika emilmek suretiyle veya çiğnenerek kullanılmaktadır. Bu işlem bireyin alışkanlığına bağlı olarak gün boyunca tekrarlanmaktadır. Hatta bazı bireyler ağızlarına Maraş otu yerleştirerek uyumaktadırlar (Erenmemişoğlu ve ark., 1992; Erenmemişoğlu, 1999).

1.5. Dumansız Tütünün İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalar dumansız tütünün ve bu ürünler içerisinde bulunan bazı katkı maddelerinin diş ve diş eti, merkezi sinir sistemi, kalp ve damar sistemi, sindirim ve boşaltım sistemini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Dumansız tütün kullanımının potansiyel olarak neden olabileceği sağlık riskleri çok fazladır. Bu ürünlerin ağız sağlığına etkileri; diş eti kanaması, diş eti çekilmesi, diş renginde değişiklik, dişte aşınma ve çürüme, periodontal hastalıklar, ağızdaki yaraların geç iyileşmesi, uzun süreli ve yoğun kullanımlarda ise; tat ve koku alma hissinde azalma ve oral kavite dokularında önemli hasarlar şeklinde olabilmektedir (Wolfe ve Carlos, 1987; Çok, 1998).

Dumansız tütün ürünlerinin, içerdikleri tütüne spesifik N-nitrozaminler (TSNAs) nedeniyle çeşitli dokularda kanser olmak üzere, özofagus, larinks, mide, böbrek, pankreas ve mesane gibi organlarda kanser oluşumunu indüklediği gözlenmiştir (Adams ve ark., 1987; Nair ve ark., 1989; Mattson ve Winn, 1989; Gross ve ark., 1995; Bofetta ve ark., 2005).

Dumansız tütün kullananlarda oral mukoza kanseri, dudak kanseri, farinks kanseri, larinks kanseri, özofagus kanseri, nasal kavite kanseri, mide, pankreas, böbrek ve mesane kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Mattson ve Winn, 1989; Çok, 1998; Gupta ve Ray, 2003; Rodu ve Jansson, 2004).

Dumansız tütün formlarının içerdikleri nikotin aracılığıyla merkezi sinir sisteminde fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları etkilediği ve stimulusa neden olduğu saptanmıştır. Düşük dozda alınan nikotinin ganglion hücrelerini stimule ederek impuls iletimini kolaylaştırdığı, yüksek dozda ise; impuls iletimini bloke ettiği bildirilmiştir (Pomerleau ve Arbor, 1992; Çok, 1998).

Dumansız tütünlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri oldukça kompleksdir. Parasempatik kalp ganglionlarının depresyonu veya sempatik ganglionların stimulusunu ile kalp atışını hızlandırabildiği gibi, ganglionlar üzerine ters etki yaparak kalp atışını yavaşlatabilmektedir. Nikotinin kan basıncını artırarak hipertansiyona neden olduğu, kalpte ritim bozukluklarına yol açtığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır (Schroeder ve Chen, 1981; Allen ve ark., 2002; Asplund, 2003).

Tütün ürünlerinin gastrointestinal sistem üzerine etkisinde parasempatik stimulusunun egemen olduğu saptanmıştır. İlk kullanımlarda barsak tonusunu ve peristaltizmini arttırdığı, midenin boşalma süresini kısalttığı, asit salgısını arttırdığı gözlenmiştir. Yüksek dozlarda ise; barsak tonusunu azalttığı, peristaltik hareketleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Çok, 1998).

Nikotin içeren dumansız tütün formlarının değişen derecelerde hiperglisemiye neden olduğu, kanda serbest yağ asit ve kolesterol düzeyini yükselttiği, kanda ve beyinde nörotransmitter maddelerin serbest kalmasını sağladığı, endojen opioid peptidler, hipofiz hormonlar ve kateşolaminler gibi bazı kimyasalların artışına yol açarak bazı fizyolojik etkilere neden olduğu saptanmıştır (Seyler ve ark., 1984; Tucker, 1989).

1.5.1. Dumansız Tütün Formlarının Mutajenik ve Genotoksik Etkileri

Dumansız tütün ürünlerinin mutajenik ve genotoksik etkileri ile ilgili çalışmalarda bu tip tütün formlarının *Salmonella typhimurium* uçlarında mutasyona neden olduğu, Chinese hamster ovaryum hücrelerinde, fare kemik iliği hücrelerinde, insan periferik lenfositlerinde ve bukkal mukoza hücrelerinde ise genetik hasara yol açtığı gösterilmiştir (Hannan ve ark., 1986; Adharyu ve ark., 1991; Jansson ve ark., 1991; Das ve Dash, 1992). Maraş otunun diğer dumansız tütün ürünlerinde olduğu gibi periferik lenfositlerde SCE düzeyini artırdığı, bukkal mukoza hücrelerinde ise MN frekansını yükselttiği saptanmıştır (Özkul ve ark., 1995; Özkul ve ark., 1997; Burgaz ve ark., 2000).

Shamma (Yemen dumansız tütünü), masher, pan masala ve snus gibi dumansız tütün formlarının gen mutasyonlarını indükleyici etkisi Ames testi ile gösterilmiştir (Hannan ve ark., 1986; Bagwe ve ark., 1990; Jansson ve ark., 1991; Niphadkar ve ark., 1996). Gudakhunun fare kemik iliği hücrelerinde SCE, CA (kromozomal aberasyonlar), ve MN (Mikro Nükleus) düzeyini artırdığı (Dash ve Das, 1992), benzer şekilde pan masalanın fare kemik iliği hücrelerinde SCE düzeyini yükselttiği rapor edilmiştir (Mukherjee ve Giri, 1991). Ayrıca mava, pan masala veya snus kullanan bireylerin periferik lenfositlerinde SCE ve CA düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Adharyu ve ark., 1991; Dave ve ark., 1991; Jansson ve ark., 1991). Gudakhu, khaini, mava veya masher kullanan bireylerin yanak mukoza hücrelerinde MN frekansının yüksek olduğu rapor edilmiştir (Stich ve ark. 1982; Das ve Dash, 1992; Kayal ve ark., 1993). Tüm bu çalışma sonuçları, dumansız tütün formlarının mutajenik ve genotoksik aktiviteye sahip olduğunu gösteren kanıtlar ortaya koymuştur.

1.6. Sialik Asit Hakkında Genel Bilgi

1.6.1. Sialik Asitin Kimyası

SA, asetilenmiş nöraminik asit türevlerinin genel adıdır (Erbil ve ark., 1985; Watts ve ark., 1995; Mazzanti ve ark., 1997; Pönniö ve ark., 1999a). İnsanda en çok bulunan SA, N-asetil nöraminik asit (NANA)'dır (Waters ve ark., 1992; Sillanaukee ve ark., 1999). SA'lerin genel yerleşimi, oligosakkaritlerin terminal pozisyonu olmakla beraber, glikoprotein ve glikolipidlerde oligosakkarit birimlerinin yan zincirinde de lokalize olabilmektedirler (Roland, 1985; Sillanaukee ve ark., 1999).

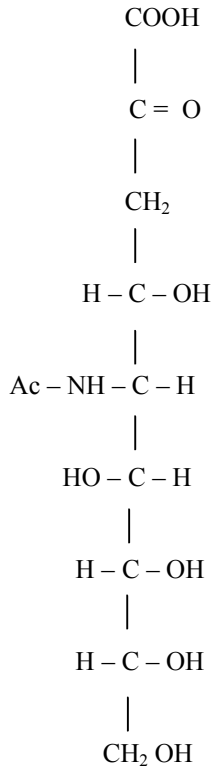
Doku ve hücrelerin çözünabilir ve çözünemez komponentlerinin yapısal bileşenleri olan SA'ler, protein ve lipide bağlı oligosakkaritlerde terminal olarak bulunan, mannozamin ve piruvattan türeyen nöraminik asidin asetillenmiş türevleridirler (Ng ve Dain, 1976; Murray ve ark., 1996). Ayrıca glikolipidlere ve glikoproteine antijenik özellik kazandırır ve glukokonjugatların makromoleküler yapısını etkileyebilirler ve glukokonjugatların yıkılmasını önlemek için çeşitli biyolojik fonksiyonları vardır (Schauer, 1985).

SA, 9 karbonlu bir şekerdir ve nöraminik asitin 20'den fazla doğal türevi bulunmaktadır. Sialik asitin sistematik adı, 5-amino-3,5-dideoksi-D-gliser-D-galakto-2-nononulopiranoz-1-onik asit'dir. Nöraminik asidin amino grubunda da ya bir asetil ya da glokil, hidroksil gruplarında ise metil, asetil, laktil, sülfat veya fosfat grupları yer almaktadır. Nöraminik asit türevleri, bazı mikroorganizma türlerinde (virüsler, bakteri ve tek hücreliler) olduğu gibi yüksek yapılı hayvanlarda da bulunmaktadır (Roland, 1985).

SA'ler, glikoproteinler, gangliosidler veya polisakkaritlerin yapılarında yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar ve hücre membranının dış tarafında, daha çok galaktoz veya N-asetil galaktozamine ve seyrek de olsa N-asetil glukozamin veya SA'nın kendisi gibi şekerlere α - glikozidik bağlarla bağlı haldedirler (Roland, 1985). Böylece SA biyokimyasal bileşikler ve hücre içi ile temas kurmaya gelen diğer hücrelerle karşılaşan ilk moleküllerden biri olurlar. Bu durum fizyolojik pH'da SA'nın negatif yüklü oluşuyla birlikte organizmalardaki işlevlerinin önemini de belirtmektedir (Sillanaukee ve ark., 1999).

SA'ler oligosakkarid, polisakkarid ve glukokonjugatlara α -glikozidik bağ ile bağlıdır (De Luca ve ark., 1980). İnsan dokularında bulunan temel SA, N-asetilnöraminik asittir (Schauer, 1982). SA'ler yapılarındaki karboksil gruplarından dolayı hücre yüzeyine negatif yük kazandırır. Bu nedenle trombosit, eritrosit ve kanser hücrelerinde görülen elektrostatik itmeden sorumludur. Bunun yanında makromoleküler yapılarda ve reseptör bileşeni olarak da bulunurlar (Güngör ve ark., 2004; Schauer, 1982; Jeanloz ve Codington, 1976).

SA'nın yapısı aşağıda (Şekil 1.4) gösterilmektedir:



Şekil 1.4. SA'nın yapısı (Waters ve ark., 1992)

SA memeli dokularında bol miktarda yer alır. İnsanda serum, tükürük, beyin sıvısı, idrar ve süt gibi çeşitli vücut sıvılarında (Gardiner, 2000), boğaz membranı, mide, boyun ve kolon gibi pek çok epitel yapılarda, safra kesesi salgısında, kıkırdak (Sillanaukee ve ark., 1999) ve ciltte de bulunmaktadır. SA, son yıllarda insan böbreğinde de bulunmuş olup, burada böbrek taşının oluşumunda önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Gardiner, 2000). Ayrıca gastrit sıvı da SA içermektedir ve bu sıvıda SA içeriğinin yaş ile azaldığı görülmüştür (Sillanaukee ve ark., 1999). SA'nın en bol bulunduğu organın büyükbaş hayvanlardaki submandibular bez olduğu, burada ondört farklı SA'nın yer aldığı bildirilmektedir (Roland, 1985). SA'nın sıçan beyni, adrenal bez, kalb ile farelerin karaciğer ve böbreğinde de bulunduğu görülmüştür (Gardiner, 2000).

Membran glikoprotein ve glikolipidlerine bağlı SA'ler, buralardan dökülerek veya hücrelerin parçalanması ile dolaşıma geçmektedir. Vücutta bulunan TSA'nın yaklaşık %98–99.5'u glikoproteinlere bağlı olup (Schutter ve ark., 1992), bu durum makromoleküllere asidik bir özellik kazandırmaktadır (Sillanaukee ve ark., 1999). Çok küçük bir SA fraksiyonu ise başlıca gangliosid formunda olmak üzere lipidlere bağlıdır. Normal serum/plazma TSA düzeyleri 510-840 mg/L aralığındadır. Buna karşılık lipid fraksiyonunun TSA düzeyine katkısı sadece 4-9 mg/L civarındadır (Schutter ve ark., 1992).

SA fizyolojik pH'ta tamamen iyonlaşabilen ve pKa değeri 2.6 olan nispeten kuvvetli bir asit olup, bu özellik moloküle elektronegatif bir yük kazandırır. İn vitro tümör hücresinin anyonik kısımların dağılımıyla bir korelasyon gösterdiğinden bu iyonlaşma önemlidir. Neoplastik dönüşümlere hücre yüzeyinin ana yapısal elemanları olan hücre membranı glikoproteinlerin bileşimindeki değişiklikler eşlik etmektedir (Uslu ve ark., 2000).

1.6.2. Sialik Asitin Biyosentezi

İnsanlarda SA, glukozaminlerden sentezlenir ve CMP (sitidin mono fosfat) türevine dönüşür. Bu ürün de oligosakkaritler ve polisakkaritler ile tepkimeye girer ve SA kaynağı olarak görev alır. Daha sonra sialil tranferaz enzimi aracılığıyla SA, CMP türevinden glikoprotein zincirinin terminal glukozuna transfer edilir (Kökoğlu ve ark., 1992).

SA kalıntılarının asialoglikoproteinlere transferinden sorumlu olan sialiltransferazlar, düz endoplazmik retikulum membranlarında, mitokondri membranlarında ve birkaç hücrenin plazma membranında yer almaktadır. Trombosit agrega edici bir bileşik olan kolşisin tarafından sialiltransferaz aktivitesinin uyarılabildiği gösterilmiştir (Güngör ve ark., 2004).

SA'nın anabolizması üç bölümde incelenebilir (Ertekin, 1996):

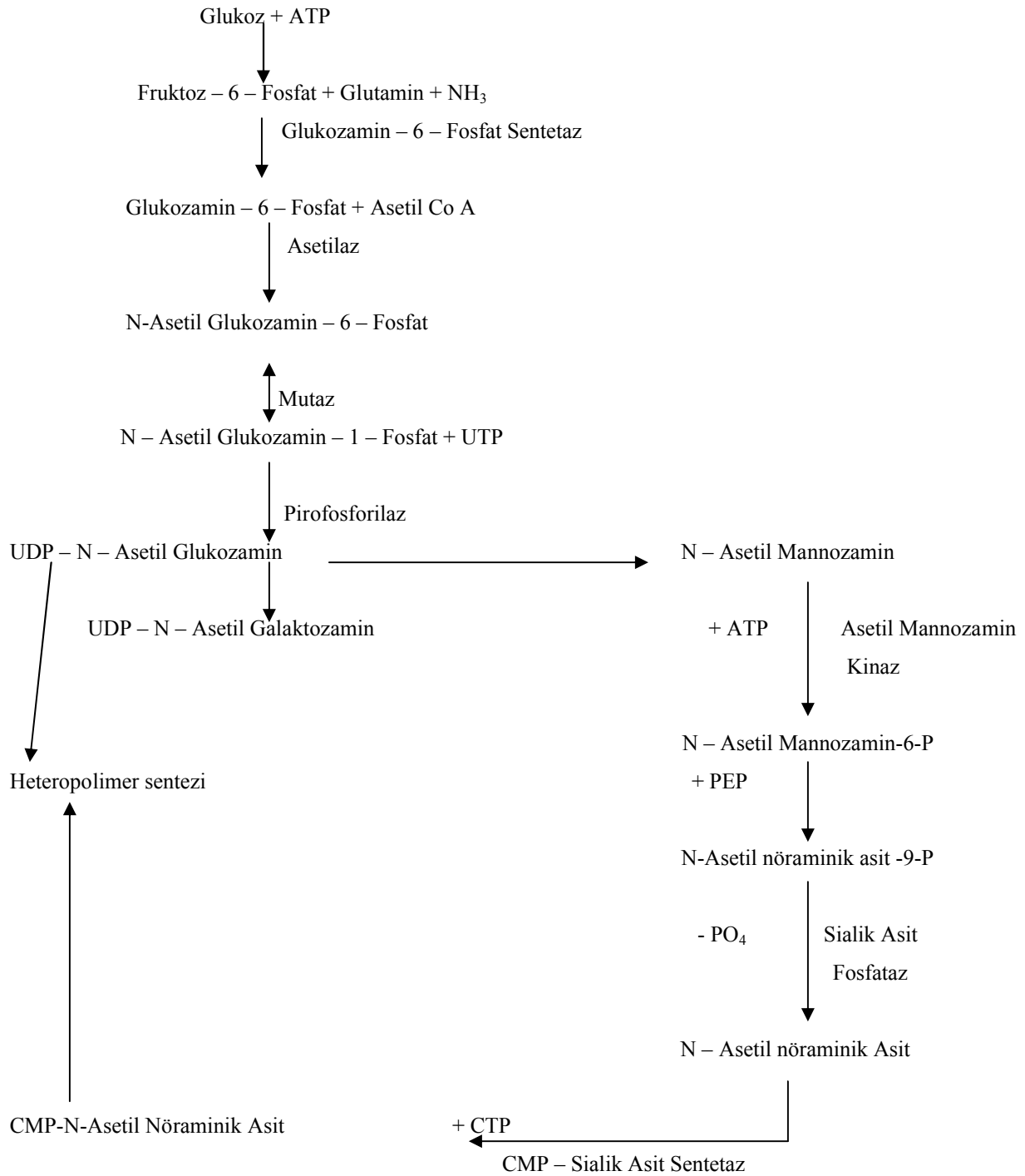
A. Dokuz karbonlu nöraminik asitin oluşumunu sağlayan metabolik reaksiyonlar.

Bunlar glukozdan, N-asetil nöraminik asit ve türevlerinin oluşumundaki enzimatik reaksiyonlardır.

B. N-asetil nöraminik asitin CMP-NANA'e aktive edilmesi.



C. Aktive edilmiş SA'lerin oligosakkaritlere, glikoproteinlere, müsinlere ve bağ dokusu kökenli maddelere ketozidik bağlarla bağlanması.



Şekil 1.5. SA'nın anabolizması (Ertekin, 1996).

Bu şekle göre; glukozamin, temel amino şekerlerden biridir ve amino grubu vericisi olarak glutaminin kullanılmasıyla fruktoz 6–fosfat oluşur. Amino şekerler esas olarak N-asetillenmiş biçimde bulunurlar ve asetil-CoA ise asetil vericisidir. N-asetil glukozamin 6-fosfatın epimerizasyonu ile N-asetil mannozamin 6-fosfat oluşur. Mannozamin 6-fosfatın

fosfoenol piruvat ile kondansasyonu sonucunda da nöraminik asit meydana gelmektedir. UDP-N-asetil glukoz aminin, UDP-N-asetil galaktozamine epimerizasyonu ile galaktozamin oluşmaktadır. İçerdikleri amino şekerler nedeniyle glikoproteinlerin ve diğer karmaşık bileşiklerin sentezinde kullanılan bileşikler nükleotid şekerler olup, UDP-N-asetil glukozamin, UDP-N-asetilgalaktozamin ve CMP-Nöraminik asitin amino şeker içeren en önemli nükleotid şekerler oldukları bilinmektedir (Ertekin, 1996; Mayers ve Rodwell, 1996).

1.6.3. Sialik Asitin Biyolojik Fonksiyonları

SA'ler çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynarlar. Bunlar embriyogenezis, organ gelişimi, immün sistemin korunması, lökositlerin göçü ve yerleşimi, neoplastik hücrelerin metastazı, çeşitli patojenlerin neden olduğu enfeksiyon ve inflamasyondur (Schröder ve Giannis, 1999).

İnsan eritrositi, hücre zarının dış tarafına yerleşmiş yaklaşık 20 milyon SA molekülü içermektedir. Hücre yüzeyinde bulunan SA, iyonize olan karboksil grupları nedeniyle hücrenin negatif yükünden sorumlu olmaktadır. Böylece hücre elektronegatif bir yüke sahip olmakta ve eritrositler birbirini iterek agregre olmaktan kurtulmaktadır. Membrandaki SA içeriğinin artışı, örneğin Ca^{+2} gibi pozitif yüklü grupların membrana daha fazla bağlanmasına neden olarak sonuçta oluşan bu agresyon ise yapı tahribatına yol açmaktadır (Kökoğlu ve ark., 1992). Bununla birlikte eritrositlerdeki SA miktarında görülen herhangi bir değişim kırmızı hücrelerin yapısı, geçirgenliği, sağlamlığı gibi eritrositlerin çeşitli özelliklerini değiştirebilmektedir. Yaşlanma esnasında, SA miktarının azalması gibi eritrositlerde biyokimyasal değişimler meydana gelir. Bu azalma da kan dolaşımındaki kırmızı hücrelerin varlığının belirlenmesi ve yaşlanan hücrelerin tanınmasında önemli olmaktadır (Lipovac ve ark., 1981).

SA'ler bol miktarda elektronegatif yüke sahip olmaları nedeniyle (Crook, 1993), glikoproteinler ve hücrel membranların konformasyonuna etki etmektedirler. SA'lerin glikoproteinlerin konformasyonunun sağlamasında (Sillanauke ve ark., 1999), hücre membranlarında bulunan glikoproteinlerin fonksiyonlarının yerine getirilmesinde, glikoprotein yapısındaki enzimlerin enzimatik aktivitelerinde ve hatta proteolitik enzim yıkımına karşı direnç oluşumunda etkileri bulunmaktadır (Roland, 1985). Gerçekten de hücre membranı glikoproteinlerindeki SA kalıntıları, hücrenin sağlamlığının korunması yönünden önemlidir. Çünkü SA moleküllerinin kaybı, hücrelerin yıkımını artırabilmektedir (Crook, 1993).

SA'ler, peptid hormonları, toksinler ve virüsler (Roland, 1985) gibi pek çok hücre yüzey reseptörlerinin esansiyel bileşenleridir. Örneğin, SA'nın insulin hormonunun hücrel aktivitesinde bir role sahip olduğu, ayrıca bazı hücrelerde amino asit transportunu düzenlediği bildirilmektedir (Crook, 1993). Hücre yüzey SA hücrel agregasyonu düzenleme özelliğine bağlı olarak, solunum epitelyal hücrelerinin bakteriler tarafından gerçekleştirilen enfeksiyon ve koloni oluşumlarına karşı savunmalarında önemli bir role sahiptir (Gardiner, 2000).

Glikoproteinlerin ya da glikolipidlerin antijenik belirleyicileri olarak SA molekülleri (Crook, 1993) kan grubu maddelerinin spesifitesine katkıda bulunurlar (Roland, 1985).

SA'ler, hücre-hücre etkileşimine ve tanınmasına da yardım etmektedirler; doku ve vücut sıvılarında kimyasal haberci olarak görev yapmaktadırlar (Sillanaukee ve ark., 1999). Aynı zamanda SA membran transportuna katkıda bulunmakta ve glomerul membranın geçirgenliğini düzenlemektedir (Pönniö ve ark., 1999b).

1.6.4. Sialik Asitin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

Malign dokularda glikoproteinlerin ve glikolipidlerin değişmiş glikozilasyon gösterdiklerine dair önemli kanıtlar vardır. Bu glikozilasyon değişikliklerinin çoğu glikoproteinlerin artmış dallanma ve/veya sialilasyonunu içermektedir. Glikoproteinler ve glikolipidler, dolaşıma dönüşüm, sekresyon veya döküntü neticesinde serbestleşebilirler. Böylece plazma sialoglikokonjugat seviyeleri ve malignansilerin diağnoz, sınıflandırma ve takipler için serum seviyeleri araştırılabilmektedir (Tautu ve ark., 1991).

Kanser hastalarının serum ve tükürüklerinde SA miktarının arttığı bildirilmiştir (Gardiner, 2000). Buna göre, sialoglikoprotein ve sialoglikolipid seviyeleri, farklı kanser türlerinde ölçülmüştür ve SA değeriinin malign hücrelerin varlığını gösteren bir markır olabileceğı bildirilmiştir (Kökoğlu ve ark., 1992). Kanser hastalarında SA'nın nicel değışimi rapor edilmiş olup, kanserli dokularda yapılan analizler malignansilerin büyüklüğünün, aynı dokuların normal büyüklüğünden iki kat daha fazla SA içermekte olduğunu göstermiştir (Mabry ve Carubelli, 1972).

Birçok hastalıkta örneğın yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, ağız kanseri, lösemi, mide ve meme kanserleri, kolorektal kanser, safra kesesi kanseri, tiroid ve Hodgkin'in kanserleri, gastrointestinal sistem ve jinekolojik sisteme ait kanser türlerinde olmak üzere pek çok hastalıkta TSA miktarlarının arttığı bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmaya göre, kolorektal kanserli hastalarda, TSA'nın, tümörün metastatik özellikleri ve yayılması hakkında kullanışlı bilgiler verdiği görülmüştür (Sillanaukee ve ark., 1999).

Günümüzde kalp-damar hastalıklarından kaynaklanan mortalite ve SA konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Romero ve ark., 1993). Ancak SA ve kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkinin dayandığı biyokimyasal mekanizma bilinmemektedir. Aynı zamanda artan SA konsantrasyonunun arterosklerotik gelişimi yansıtabileceğı de öne sürülmektedir (Sillanaukee ve ark., 1999).

SA seviyesinin, insuline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda (Sillanaukee ve ark., 1999) ve tip 1 diabetli hastalarda (Crook, 1993) arttığı, diabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında ise strok ve periferel vasküler hastalık ile koroner kalp hastalığının artan sıklık derecesine bağılı olarak SA seviyesinin artış gösterdiği belirlenmiştir. Diabetes mellituslu kadınlarda SA düzeyinin erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, bu durumun artan kalp-damar hastalıkları riskine katkıda bulunabileceğı öne sürülmüştür (Sillanaukee ve ark., 1999). Ayrıca tip 2 diabetli erkeklerde yüksek TSA ve koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişkinin olduğu da bulunmuştur (Crook ve ark., 1993a). Diabetik olmayan kişilerle karşılaştırılan diabetli hastalarda serebrovasküler ve koroner kalp hastalığına bağılı ölümlerin 2-4 kat fazla sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (Crook ve ark., 1993b).

SA seviyeleri örneğin sialidosiz, salla hastalığı, infantil SA depo hastalığı ve nöraminidaz eksikliği gibi doğuştan gelen metabolik hastalıklarda önemli derecede artış (10-30 kat) göstermektedir. Bu hastalıklar lizozom membranının SA transportunu gerçekleştiremediğinden dolayı SA'nın lizozomlarda birikmesi sonucu ortaya çıkar. İdrardaki serbest ve bağlı SA ölçümleri, lizozomal metabolizma hastalıklarının takibinde klinik bir öneme sahiptir (Sillanauke ve ark., 1999). Infantil SA depo hastalığında idrardaki serbest SA değerinin kontrol grubuna göre 10-200 kat arttığı bildirilmiştir (Waters ve ark., 1992).

TSA seviyelerinin kronik glomerulonefritli hastalarda ve hemodializdeki kronik renal yetmezliği olan hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur. Artmış seviyelerin glikoproteinlerin aşırı üretimi sonucu olabileceği düşünülmüştür. Üremide piruvat seviyelerinin yükselmesi laktat ve asetil CoA üretiminde muhtemel bir engel oluşturabilir ve biriken piruvat, oksaloasetat aracılığıyla fosfoenolpiruvat oluşumuna neden olabilir. Fosfoenolpiruvat, N-asetil nöraminik asit biyosentezinde ön maddelerden biridir (Özben, 1991).

Enfeksiyon hastalıklarında yükselen TSA değerlerinin aynı zamanda ortaya çıkabilecek neoplastik hastalığın değerlendirilmesini engelleyecek düzeyde yüksek olabileceği öne sürülmektedir (Stefenelli ve ark., 1982).

SA seviyeleri kronik akciğer hastalıkları, pnömöni, romatoid artrit, Behçet hastalığı ve Crohn hastalığı gibi hastalıklarda yüksek değerlerde bulunduğu için akut faz protein cevabını belirlemede kullanılmaktadır (Crook, 1993).

1.7. Lipid Peroksidasyonu Hakkında Genel Bilgi

1.7.1. Serbest Radikallerin Tanımı, Oluşumu ve Etkileri

Serbest radikal dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere kolayca aktararak oksidasyona yol açar. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir (Liau ve ark., 1997). Serbest radikallerin aşırı artışı, antioksidan sistemlerin yetersiz kalmasına ve hücre ölümüne neden olabilmektedir (Barut ve ark., 1993; Liau ve ark., 1997).

Serbest radikaller; nükleik asitler, serbest amino asitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek bunlar üzerinde geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedirler (Laurent ve Ardaillou, 1986; Nath ve Norby, 2000; Paller ve ark., 1984). Etraflarındaki moleküller ile reaksiyona girerek onlardan elektron alıp kararlı hale gelirler (Frei, 1994; Battal ve ark., 1995; Yanbeyi, 1999).

Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir. Pozitif ve negatif yüklü veya yüksüz olarak bulunabilmekte, hem oksidan hem de redüktan olarak görev yapabilmektedirler (Cheeseman,

1993). Yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır (Sakamoto, 1991).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır (Wu ve Cederbaum, 2003):

a. Kovalent bağların hemolitik kırılması ile: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır ise, her iki atom üzerinde paylaşılmamış elektron kalır ve iki adet yüksek reaktiviteli serbest radikal oluşur.

b. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Askorbik asit, glutatyon ve tokoferoller gibi hücrel antioksidanlar radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

c. Normal bir moleküle elektron transferi ile: Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna sebep olabilir. Moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidin ($O_2 \cdot^-$) oluşumuna neden olur.

Oksijen ve nitrojen molekülleri serbest radikal kaynaklarıdır. Oksijen molekülünün kısmi indirgenmesinden reaktif oksijen türleri (ROS) olan hidroksil ($OH\cdot$) radikali ve $O_2 \cdot^-$ oluşmaktadır. Ayrıca singlet oksijen (1O_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülleri radikal olmayan reaktif oksijen türevleridir. Bu radikallerin oluşum şeması Şekil 1.7’de gösterilmiştir. Oksijen kaynaklı olmayan diğer serbest radikaller ise $NO\cdot$, peroksinitrit ($ONOO\cdot$), lipidlerin peroksidasyonu sırasında oluşan peroksi ($ROO\cdot$), ve karaciğerdeki karbon tetraklorür (CCl_4) metabolizması sırasında meydana gelen triklormetil ($CCl_3\cdot$) radikali (Halliwell, 1984; Södergen, 2000).

Serbest radikaller $OH\cdot$, $O_2 \cdot^-$, NO ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, $O_2 \cdot^-$ grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan $O_2 \cdot^-$ grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla H_2O_2 ve oksijene çevrilir. Dietilditiyokarbamat gibi SOD’nin etkinliğini engelleyen maddeler, $O_2 \cdot^-$ gruplarının zararsız hale getirilmesini sınırlandırırken, lipid peroksidasyonu hızlandırırlar (Mercan, 2004).

Serbest radikallerin artması veya antioksidanların azalması sonucu serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif stres ve oksidatif hasarın inflamasyon, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenez, mutagenez, immünolojik, nörolojik, ürolojik hastalıklar ve sindirim sistemi, göz, deri, akciğer ve karaciğer hastalıklarının patogenezinde ve ilerlemesinde rolü olduğu kanıtlanmıştır (Kargın ve Fidancı, 2001).

1.7.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Partikülleri

Serbest radikal atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri" de denmektedir (Halliwell, 1991).

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada reaktif oksijen partikülleri oluşur. Organizmada pek çok türde reaktif oksijen partikülleri oluşabilir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur (Kour ve Perkins, 1991).

Reaktif oksijen partikülleri Çizelge 1.1'de, bunların in vivo ortamdaki kaynakları da Çizelge 1.2' de görülmektedir (Carroll ve Cross, 1987).

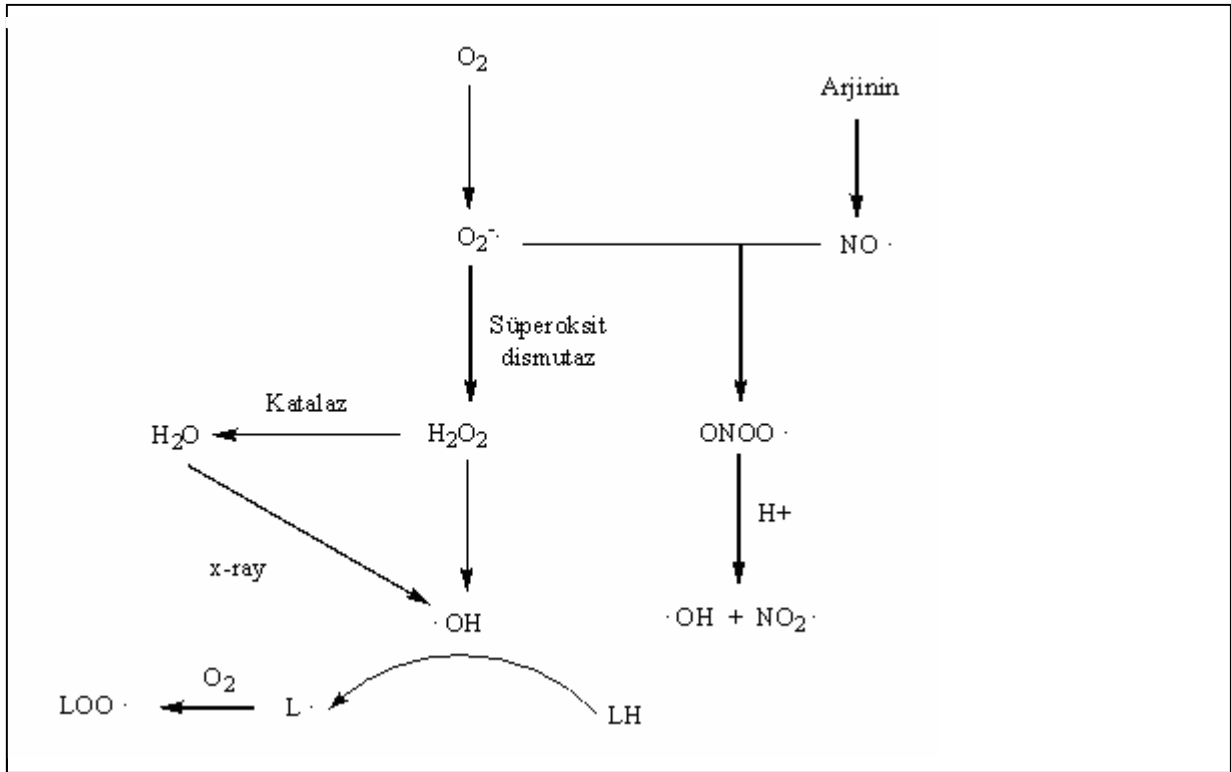
Çizelge 1.1. Reaktif oksijen partikülleri (Kour ve Perkins, 1991)

1- Radikaller	Süperoksit radikal ($O_2^{\cdot-}$)
	Hidroksil radikal ($\cdot OH$)
	Alkoksil radikal ($LO^{\cdot-}$)
	Peroksil radikal ($LOO^{\cdot-}$)
2- Radikal olmayanlar	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
	Hipoklorik asit ($HOCl$)
3- Singlet oksijen	(1O_2)

Çizelge 1.2. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları (Carroll ve Cross, 1987)

I- Normal biyolojik işlemler	1- Oksijenli solunum	
	2- Katabolik ve anabolik işlemler	
II- Oksidatif stres yapıcı durumlar	1- İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite – intoksikasyon	
	2- Ksenobiotik maddelerin etkisi	a. İn hale edilenler
		b. Alışkanlık yapan maddeler
		c. İlaçlar
	3- Oksidan enzimler	a. Ksantin oksidaz
		b. İndolamin dioksigenaz
		c. Triptofan dioksigenaz
		d. Galaktoz oksidaz
		e. Siklooksigenaz
		f. Lipooksigenaz
		g. Monoamino oksidaz
	4- Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu	
	5- Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelyal hücreler)	
	6- Uzun süreli metabolik hastalıklar	
	7- Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışıını, sigara	
III- Yaşlanma süreci		

Serbest radikallerin en iyi bilinen zararlı etkisi; hücre membranı yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırması ve lipid peroksidasyonu olarak bilinen bir zincir reaksiyonunu başlatmalarıdır. Lipid peroksidasyonunun ürünleri ileriki aşamalarda membran proteinlerinde hasara yol açarak yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (Wu ve Cederbaum, 2003).



Şekil 1.6. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu (Stahl ve Sies, 2002)

1.7.2. Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu ve Etki Mekanizması

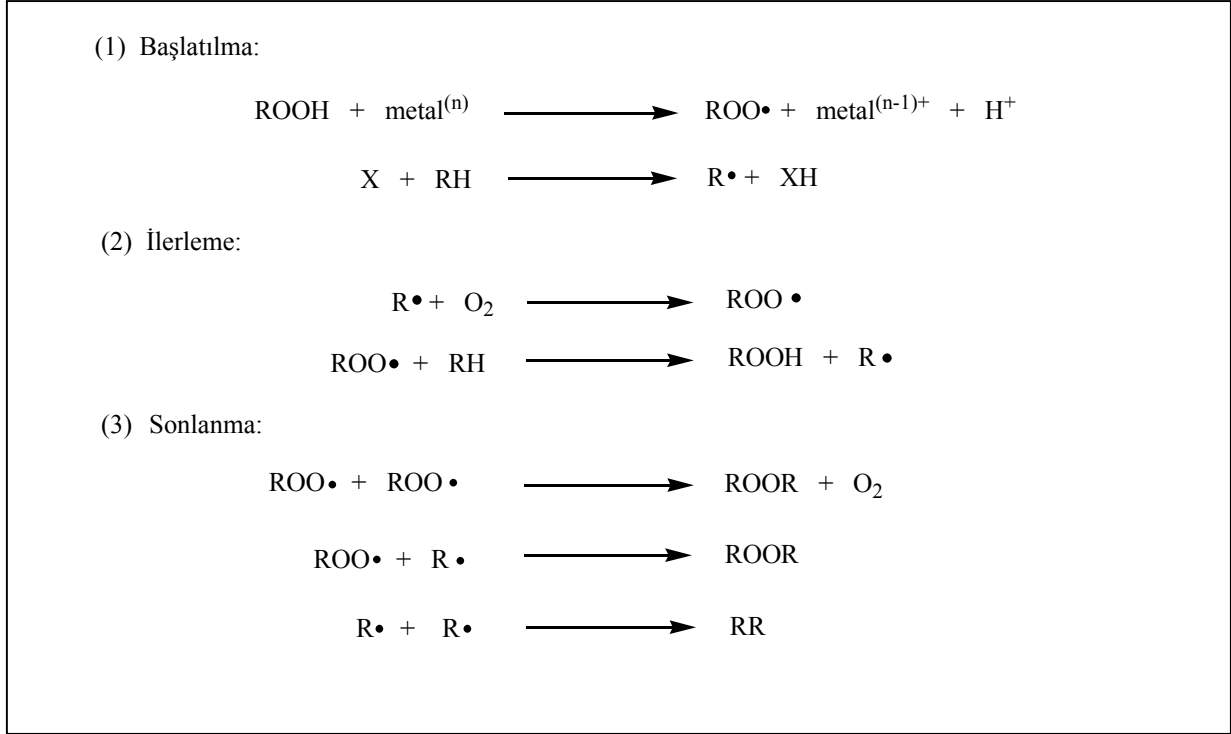
Lipid peroksidasyonu, zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece zar lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır (Thomas, 1999).

Beyinde reaktif oksijen türleri arttığında veya antioksidan sistem azaldığında, olayın büyüklüğüne göre hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşur, membran bütünlüğü bozulur (Özben, 1998). Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleriyle etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak; membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradientinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir (Li ve Jackson, 2002).

Poliansature yağ asitleri, içerdikleri çift bağlar nedeniyle oksidasyona oldukça duyarlıdır. Bu sebeple hücre membranları lipid peroksidasyonundan en fazla zarar gören yapıların başında gelir (Freeman ve Crapo, 1982).

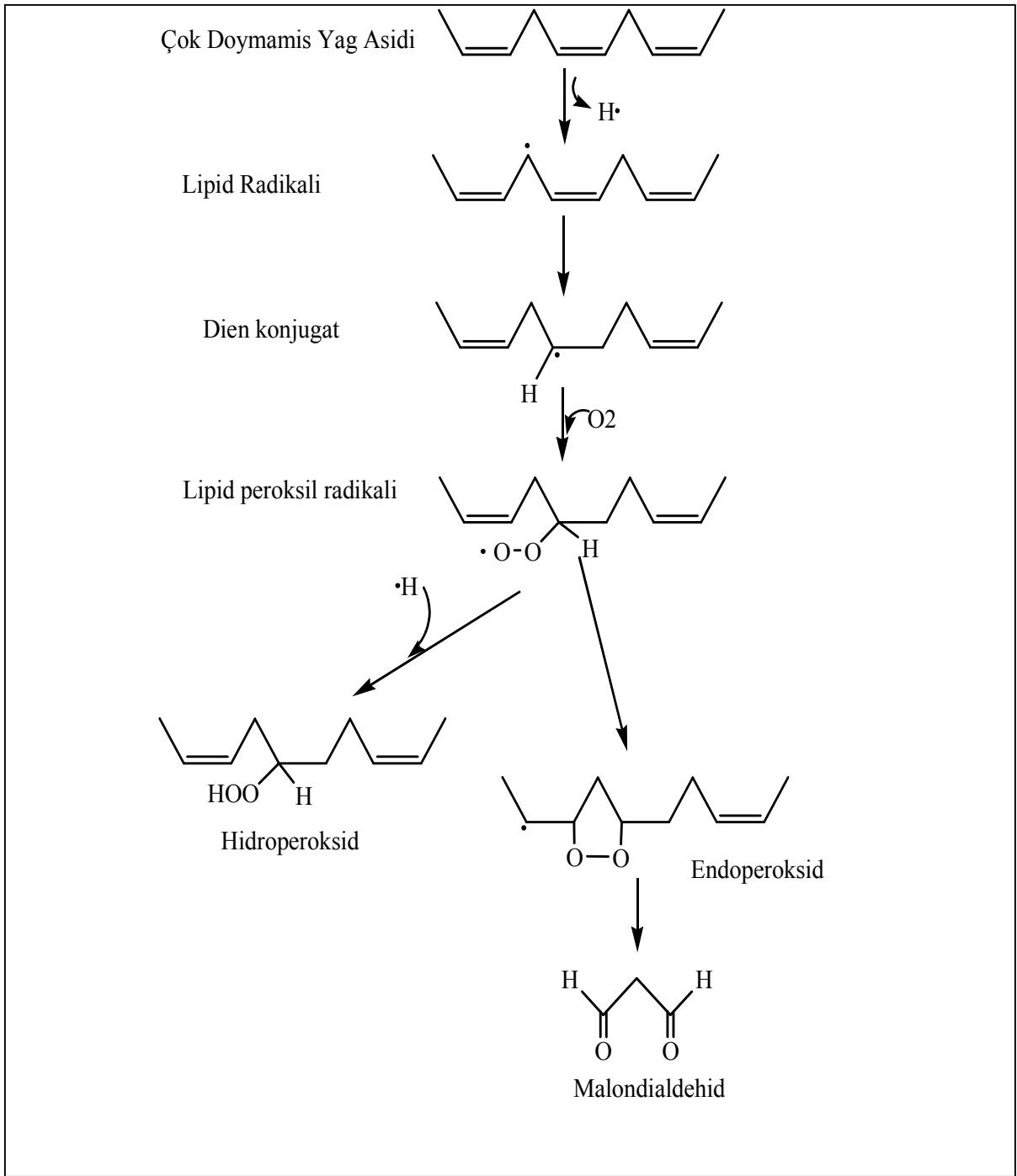
Lipid peroksidasyonu kimyasal bir proses olup serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile yani poliansature yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucu, yağ asidi zinciri bir lipid radikali özelliği

kazanır (Buege ve Aust, 1985). Lipid peroksidasyonu bir zincir tepkimesi şeklinde başlayıp, daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için kesintisiz bir kaynak oluşturur. Kendi kendini devam ettiren bu zincir reaksiyonların hücre membranına hasarı geri dönüşümsüzdür. Zincir reaksiyonlarının tamamı Şekil 1.7’de özetlenmiştir (Murray ve ark., 1996).



Şekil 1.7. Lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları (Murray ve ark., 1996)

Doymamış yağ asitlerinin allil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (Kour ve Perkins, 1991).



Şekil 1.8. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Murray ve ark., 1996)

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan MDA meydana gelir. MDA'nın oluşum yolu Şekil 1.8'de gösterilmiştir (Murray ve ark., 1996). Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu da iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin ve diğer membran özelliklerinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Kalender ve ark., 2002; Niki, 1987; Porter, 1984; Akkuş, 1995).

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrol edilememesi halinde oluşan zincir reaksiyon ile hücre ölümünün yayılması ortaya çıkar (Uzan, 2000).

1.7.2.1. Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri

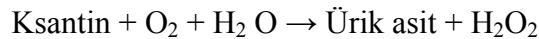
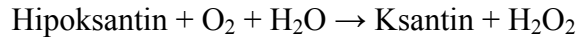
Lipid peroksidasyonu tepkimeleri sonucunda başta aldehitler olmak üzere çok sayıda ürün oluşmaktadır. Oluşan bu aldehitler oksidatif hasarı artırmaktadır. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyomoleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır (Rio ve ark., 2005). Bunun yanı sıra membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve diğer membran özelliklerini değiştirir (Odeleye ve ark., 1990; Akkuş, 1995).

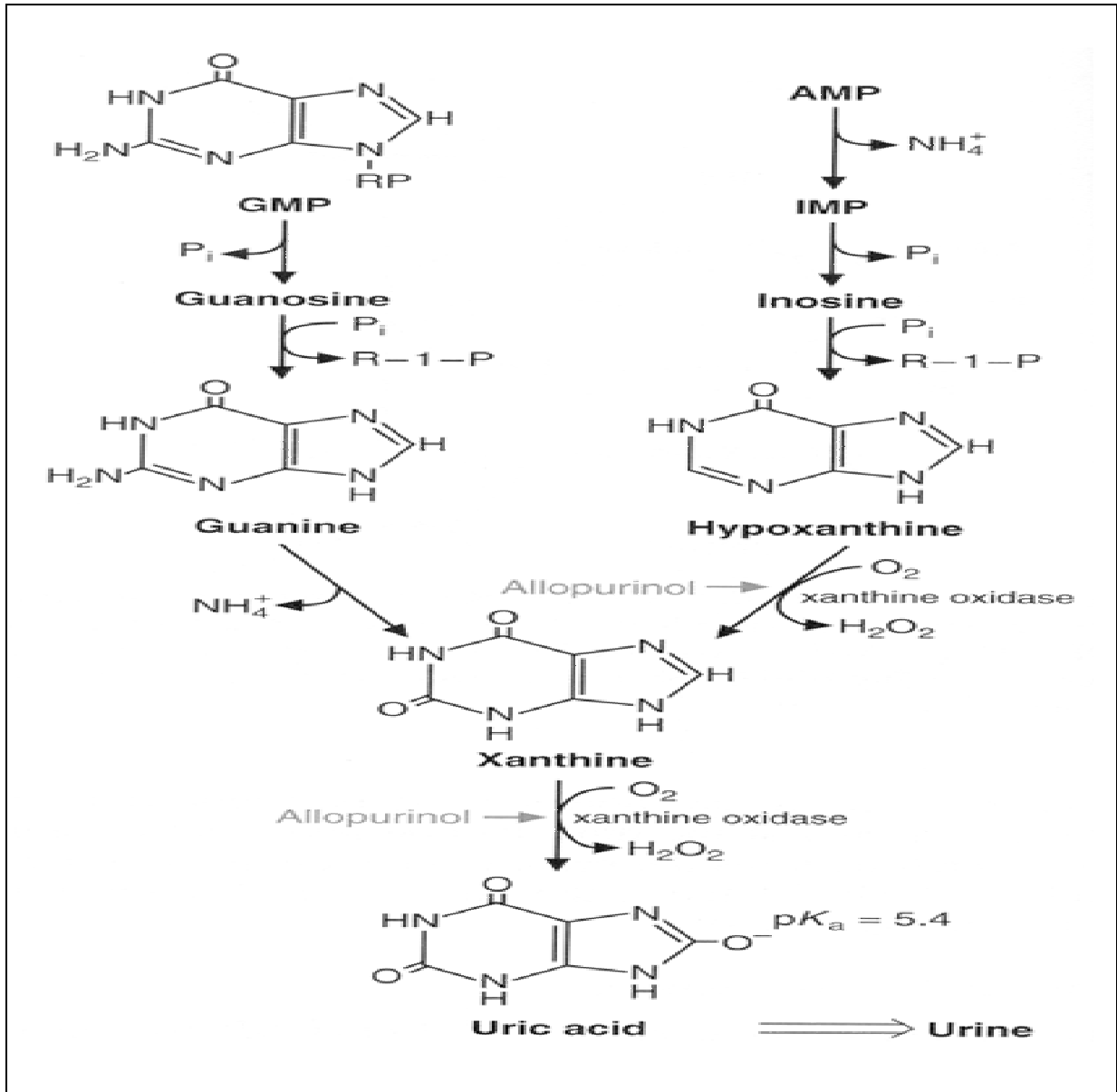
Ayrıca oluşan lipid peroksidasyonu ile birlikte mikrovasküler endotel hasarı oluşarak kan beyin bariyerinin bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Liau ve ark., 1997).

1.8. Ksantin Oksidaz Hakkında Genel Bilgi

Ksantin oksidaz enzimi (E.C.1.1.3.22) oksidoredüktazlar sınıfına giren ve Mo içeren bir flavoproteindir (Çete ve ark., 2005).

XO hipoksantin ve ksantini de ürik aside dönüşümünü (Şekil 1.9) katalizler. Bu reaksiyonlarda O_2 'yi indirger ve bunun sonucunda da $O_2 \cdot$ ve H_2O_2 oluşturur (Berry ve Hare, 2004). Ürik asit, insanlarda pürin yıkımının son ürünüdür (Champe ve Harvey, 1997a).





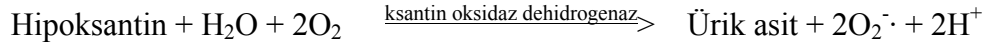
Şekil 1.9. Pürin nükleotidlerin yıkımı ile ürik asit oluşumu (Champe ve Harvey, 1997a)

Hipoksantin analogu olan allopürinol kuvvetli bir ksantin oksidaz inhibitörüdür. XO'ı inhibe ederek hipoksantin ve ksantin birikimine yol açar, fakat, bunlar ürik aside kıyasla daha kolay çözünür maddelerdir (Öksüz, 2003; Champe ve Harvey, 1997b).

XO enziminin çok araştırıldığı konulardan biri iskemi–reperfüzyon (iskemik dokunun yeniden kanlanması) hasarıdır. Dokular oksijensiz kaldığında hasara uğrar ve belli bir periyottan sonra hasar geri dönüşümsüz hale gelir. İskemi nedeniyle ortamın asitleşmesi, hasarlı hücrelerden demir iyonlarının salınımı, mitokondrial solunum zincirlerindeki aksamalar, ksantin oksidaz enziminin etkisi ile dokularda reaktif oksijen partiküllerinin sentezi

uyarılır. Kan akımı tekrar sağlandığında ortama oksijenin ulaşmasıyla hasar daha da artar (Çavdar ve ark., 1997)

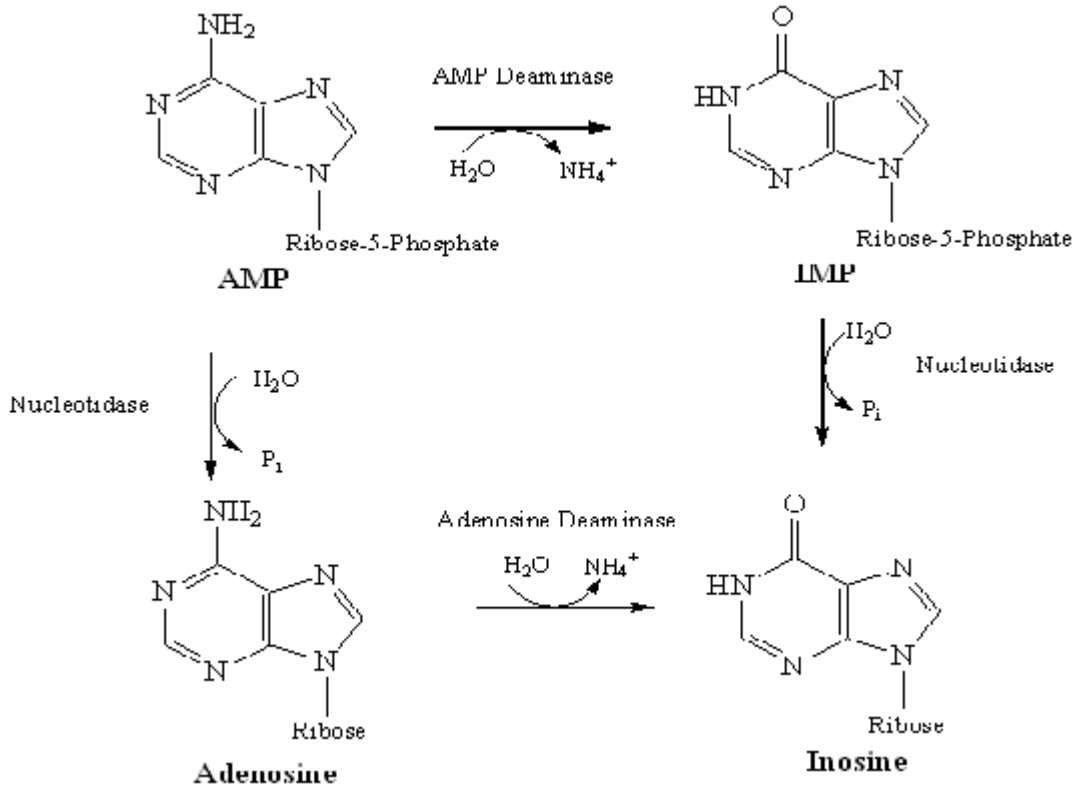
Reperfüzyon ile moleküler oksijenin ani ve fazla miktarda dokuya girmesi sonucu ksantin oksidaz reaksiyonu ile ürik asit, yan ürün olarak da süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşmaktadır. Oluşan süperoksit radikali H_2O_2 ve $\cdot OH$ ni oluşturmaktadır (İşlekel ve ark., 2000).



Organizmada oksidatif mekanizmalar sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri, aşırı üretim veya vücuttaki oksidan/antioksidan dengenin bozulması durumunda, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleotid gibi biyomolekülleri etkileyerek zararlı etki göstermeye başlar (Kurtuluş ve ark., 2003).

1.9. Adenozin Deaminaz Hakkında Genel Bilgi

Adenozin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerinin katabolizmasında görev alan ve adenozinin inozine, deoksi adenozinin de deoksi inozine deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir (Baganha ve ark., 1990; Aoki ve ark., 1994; Villena ve ark., 1996).



Şekil 1.10. Adenozin deaminazın etki mekanizması (Çerçi, 1996)

ADA, hidrolazlar sınıfındandır. Bu tip enzimler etkilerini ortama eklenen bir su molekülünün bağları koparması biçiminde göstermektedirler. Böylece ester bağları, peptid bağları, diğer C-N bağları hidroliz edilmektedir (Şekil 1.10). Hidrolitik enzimler ekzergonik reaksiyonları katalize ettiğinden, bu reaksiyonlar kolaylıkla cereyan etmektedir (Çerçi, 1996).

ADA insan ve hayvan dokularında yaygın olarak bulunur (Giusti, 1974; Severini, 1994; Çerçi, 1996). Dokularda hızla çoğalan hücreler, bölünmeyenlere oranla daha yüksek ADA aktivitesi içerirler. ADA'nın büyük bir kısmı hücrenin stoplazmasında, az bir kısmı da nükleusta bulunmaktadır (Giusti, 1974; Ocana, 1983). Enzimin intestinal mukoza ve dalakta yüksek aktiviteye; karaciğer, iskelet kası, böbrek ve serumda daha düşük aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. ADA lenfosit ve polimorf nüveli lökositlerde eritrositlerden daha yüksek aktiviteye sahiptir. ADA aktivitesi en düşük oranda tiroid dokusunda bulunmaktadır (Giusti, 1974; Çerçi, 1996).

ADA enzimi özellikle lenfosit hücrelerin yüksek oranda bulunduğu dokularda yaygın bir şekilde dağılmıştır. ADA enziminin özellikle T lenfositlerin farklılaşması için gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca monosit ve makrofajların olgunlaşmasında rol aldığı için ADA hücre aracılı bağışıklığın bir komponenti olarak düşünülür. ADA'nın esas fizyolojik aktivitesi lenfosit çoğalma ve farklılaşma ile ilgilidir. Enzim aktivitesi lenfositlerin mutajenik ve antijenik cevabı esnasında belirgin bir şekilde artar ve buna karşılık lenfosit blastogenezi ADA inhibitörü ile inhibe edilir (Gökbulut, 2000).

ADA'nın ADA₁ ve ADA₂ olmak üzere iki izoenzimi vardır (Gökbulut, 2000). ADA₁ özellikle lenfosit ve monositlerde, ADA₂ de monosit ve makrofajlarda ağırlıklı olarak bulunur (Valdes ve ark., 1996; Güngör ve ark., 2000). ADA₁ tüm hücrelerde mevcuttur ve ADA_{1m} ve ADA_{1c} olmak üzere iki dimere ayrılmaktadır. ADA₂ esas olarak monosit/makrofaj aktivasyonunu gösterir (Fontan ve ark., 1988). Genellikle ADA aktivitesi izoenzimlere bakılmaksızın ölçülür (Gökbulut, 2000).

ADA'nın majör fizyolojik rolü lenfositlerin farklılaşması ve çoğalmasıyla ilgilidir. ADA aktivitesi lenfositik hücrelerde, eritrositlere oranla 10 kat daha fazla bulunmaktadır. T lenfositlerde B lenfositlere göre daha yüksek oranlarda bulunur ve ayrıca T hücre farklılaşması esnasında özellikle immatür ve undiferansiyel basamaklarında belirgin artış olur. Bunlara bağlı olarak birçok araştırmacı ADA'nın hücrel immünitenin bir belirteci olduğunu ve buna bağlı olarak farklı hastalıklarda serum seviyelerinin artışını göstermişlerdir. Artmış serum ADA aktivitesi hücrel immünitenin uyarıldığı bir çok hastalıkta gösterilmiştir. Bu hastalıklar tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, akut pnömoni, romatoid artrit ve çeşitli malignitelerdir (Baganha ve ark., 1990; Aoki ve ark., 1994; Valdes ve ark., 1996; Villena ve ark., 1996).

Ayrıca ADA eksikliği olan hastalarda, otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün tirodit gibi hastalıkların görüldüğü bildirilmiştir (De Berardinis ve ark., 1994).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Reynolds ve ark. (1989), tütün çiğnemenin ağız boşluğu ve yemek borusu kanserlerine neden olduğunu; özellikle Hindistan’da tütün çiğneyen kişilerde büyük oranda ağız kanseri görüldüğünü belirtmişlerdir.

Baxi ve ark. (1991), yaptıkları bir çalışmada; 47 sağlıklı kontrol grubunda, 18 tütün çiğneyen, 43 ağız kanseri belirtileri oluşmuş (prekanseroz-PC) ve 40 ağız kanseri olan kişilerin serumlarında TSA ve LSA düzeylerini araştırmışlar; ağız PC’li hastalarda kontrol grubuna göre bu parametreleri istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek tespit etmişlerdir. Aynı şekilde ağız kanseri olan hastalarda da TSA ve LSA düzeylerinin tütün çiğneyen, kontrol ve ağız PC’li hastalara göre önemli düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Lindberg ve ark. (1991a), yaptıkları bir çalışma sonucunda, serum TSA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölümler arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Lindberg ve ark. (1991b), sigara içiminin TSA düzeyine etkisini araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada sigara içen erkeklerde, içilen sigara sayısı ile serum TSA konsantrasyonu arasında önemli bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.

Kökoğlu ve ark. (1992), yaptıkları bir çalışma sonucunda kanser dokularının TSA seviyelerinin normal dokularla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu ve daha önemlisi TSA seviyeleri ve tümörlerin metastazı arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu belirtmişlerdir.

Wakabayashi ve ark. (1992), yaptıkları bir çalışmada sigara içiminin serum TSA düzeyini artırdığını belirtmişlerdir.

Durak ve ark. (1993), kanserle ilgili olarak yaptıkları bir çalışmalarında kanserli ve kansere komşu larinks dokularında ADA aktivitesini oldukça düşük bulmuşlardır.

Lindberg ve ark. (1993), serum TSA düzeyi ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Kalp-damar hastalığı için risk faktörleri arasında gösterilen sigara içiminin serum TSA miktarıyla önemli derecede ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Akyol ve ark. (1995), beyin tümörlerinin bazı tiplerinde ADA aktivitelerini kontrol beyin dokularına göre düşük bulmuşlardır.

Erenmemişoğlu ve ark. (1995), Maraş otu kullanan 80 kişinin alt dudak mukozasındaki lezyonlardan alınan örneklerden hazırlanan preparatlarda epitel dokuları incelemişlerdir. Yedi kişide orta derecede displazi gözlemişlerdir. Oral kanser riskinin dumansız tütün kullanım süresi ile ilişkili olduğunu ve bu riskin 15 yıl ve daha uzun süre kullananlarda yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Çerçi (1996), tüberkülozun ayırıcı tanısında plevra sıvısında ve serumda ADA ve izoenzimlerini tayin etmiştir. Bu çalışmada tüberkülozun ayırıcı tanısında plevra sıvısı ve serum ADA aktivitesinin rutin biyokimyasal parametre olarak çalışılabileceğini bildirmiştir.

Özaras ve ark. (1998), sigaranın MDA düzeyine etkilerini araştırmak üzere tavşanlardan alınan kan örneklerinde MDA düzeylerini ölçmüşlerdir. Sigara dumanına maruz kalan tavşanların MDA düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Yapılan çalışmada sigaranın serbest radikal üretimini hızlandığını ve oksidatif hücre hasarına sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Sillanaukee ve ark. (1999), alkoliklerde serum TSA düzeyini araştırdıkları bir çalışmada alkol tüketimi ve serum TSA seviyeleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir. TSA konsantrasyonunu kontrol grubunda, erkeklerde 1.77 mmol/L, kadınlarda 1.80 mmol/L; alkoliklerde ise, erkeklerde 2.47 mmol/L ve kadınlarda da 1.80 mmol/L olarak bulmuşlardır.

Crook ve ark. (2000), yüksek plazma TSA konsantrasyonunun artan kalp-damar hastalıkları riski ile ilgili olduğunu ve TSA seviyesinin sigara içen kişilerde de önemli derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda ise dolaşımdaki TSA konsantrasyonunun sigaranın bırakılmasını takiben ilk bir yıl içinde değişmediğini ve buna bağlı olarak sigara içenlerde görülen yüksek TSA seviyelerine, tütün kullanımının direkt olarak katkıda bulunamayacağını öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda yüksek TSA seviyesinin, sigaranın indüklemiş olduğu bir doku inflamasyonu gibi ikincil bir mekanizmaya bağlı olabileceğini, ancak, bu mekanizmanın da henüz açıklanamadığını belirtmişlerdir.

Çok ve Öztürk (2000), Maraş otu kullanan 26, aktif sigara içen 26 ve pasif içicilerden oluşan 26 kişiden idrar örneği almışlar ve bu örneklerde nikotin biyomarkırı olan kotinin düzeyini ölçmüşlerdir. Maraş otu kullananların idrarlarındaki nikotin düzeyinin sigara içenlerden üç kat daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Sigaraya alternatif olarak kullanılan Maraş otunun halk sağlığı açısından tehlike oluşturduğunu vurgulamışlardır.

Ekerbiçer ve ark. (2002), Maraş otu ve sigaranın humoral immun sistem parametrelerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 70 sağlıklı, gönüllü (kontrol grubu) ve en az 5 yıldır günde bir paket Maraş otu kullanan 37 kişiden alınan kan örneklerinde humoral immun sistem parametrelerinin olumsuz yönde etkilenmediğini gözlemişlerdir.

Kurtul ve Arıcan (2002), Maraş otunun serum lipid peroksidasyon düzeyine etkisini araştırmak amacıyla Maraş otu kullanan 20 kişi ve kontrol grubu olarak 18 kişiden alınan kan örneklerinde lipid peroksidasyon ürünü olan serum malondialdehit (MDA) miktarını ölçmüşlerdir. Maraş otu kullananlarda MDA düzeyinin kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğunu gözlemişler ve Maraş otunun lipid peroksidasyon düzeyini artırdığı sonucuna varmışlardır.

Güven ve ark. (2003), yaptıkları bir çalışmada Maraş otunun kardiyak parametrelere etkisini araştırmışlar; Maraş otu kullanan 45, sigara içen 32 kişi ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı kişinin dahil edildiği çalışmada Maraş otunun en az sigara kadar zararlı olduğunu ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu sonucuna varmışlardır.

Liang ve ark. (2003), kanserli hastalarda SA düzeyleri ile ilgili yaptıkları araştırmalarda kanserli dokular ve plazmadaki SA miktarının sağlıklı dokulardakinden daha fazla olduğunu belirlemiş ve kanserli doku teşhisinde plazma ve doku SA miktarlarının önemli bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir.

Uslu ve ark. (2003), yaptıkları bir çalışmada, 35 larinks kanseri hastanın serumlarında bağlı sialik asit (BSA) ve serbest sialik asit (SSA) düzeylerini, 34 sağlıklı bireyin değerleri ile karşılaştırmışlardır. Larinks kanseri olan hastaların serum BSA düzeylerinin, kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Guthikonda ve ark. (2003), yaptıkları bir çalışmada aşırı sigara içenlerde, XO inhibitörü olan allopurinolün sigaranın neden olduğu endotelyal disfonksiyonu tersine çevirdiğini rapor ederek, XO'ın sigaranın neden olduğu endotelyal disfonksiyonda rolü olduğu sonucuna varmışlardır.

Kılınç ve ark. (2004), Maraş otunun oksidatif stres üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, Maraş otunun oksidatif stresi arttırdığını saptamışlar ve bu durumun arterioskleroz da dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklara neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Güngör ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada myokard infarktüsli hastaların serum TSA değerlerini, kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır

Kurtul ve ark. (2005), Maraş otu kullanan, sigara içen ve kontrol grubu olarak her ikisini de kullanmayan sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinde, serum TSA konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Sigara içen ve Maraş otu kullanan gruplarda TSA düzeyinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak Maraş otu kullanan ve sigara içen grupların TSA düzeyleri arasında fark gözlememişlerdir. Maraş otu kullanımının serum TSA miktarını etkilediğini belirtmişlerdir.

Demirhan (2006), Maraş otu kullanımının insan periferik lenfositlerinde CA (kromozom aberasyon) ve anormal hücre frekanslarına etkisini araştırmıştır. Maraş otu kullanan bireylerde CA (9.05) ve anormal hücre (8.15) düzeyinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca hem CA hem de anormal hücre frekanslarının, bireylerin yaşı ve Maraş otu kullanım süresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir..

Cigremis ve ark. (2006), altı ay boyunca sigara dumanına maruz bırakılan ratların böbrek dokusu XO aktivitesinde kontrol grubuna göre artış olduğunu, fakat, enzim aktivitesindeki bu artışın istatistiki olarak önemli olmadığı sonucuna varmışlardır.

3. MATERYAL VE METOT**3.1. Materyal**

Bu çalışma, ağız otu (Maraş otu) kullanımının tükürük TSA, XO, ADA ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla ağız otu kullanan kişilerden, bunun yanı sıra sigara içen ve de kontrol grubunu oluşturan kişilerden alınan tükürük örnekleri kullanılmıştır. Çalışmamızda yer alan bireylerin hepsi erkek olup; sigara içen grupta 18–32 yaşlar arasındaki 30; ağız otu kullanan grupta 20-41 yaşlar arasındaki 33 ve kontrol grubunda da 18–30 yaşlar arasındaki sigara, alkol ve ağız otu kullanmayan 30 kişi yer almıştır. Çalışma kapsamındaki sigara ya da Maraş otu kullanan kişiler için bu alışkanlıklarının süresi en az iki yıldır. Ayrıca her üç gruptaki kişilerin de bilinen, tedavi gördükleri herhangi bir hastalıkları olmayıp, düzenli ilaç kullanmaları da söz konusu değildir. Çalışmada yer alan bireyler içilen sigara sayısı ya da tüketilen Maraş otu miktarı dikkate alınarak şu şekilde gruplandırılmıştır:

Grup I	: Kontrol Grubu
Grup II	: Sigara İçenler
Grup II.A	: (1-10 tane/gün)
Grup II.B	: (10-20 tane/gün)
Grup II.C	: (>21 tane/gün)
Grup III	: Maraş Otu Kullananlar
Grup III.A	: (1-10 gram/gün)
Grup III.B	: (10-20 gram/gün)
Grup III.C	: (>21 gram/gün)

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Periyodik asit (Merck)
- Sodyum tiyosülfat pentahidrat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (Merck)
- Tiyobarbütirik asit (TBA) (Merck)
- Bütan-1-ol (Carlo Erba)
- Hidroklorik asit (HCl) (Carlo Erba)
- N-asetilnöraminik asit (Sigma)
- Sodyum hidroksit (NaOH) (Merck)
- Trikloroasetik asit (TCA) (Sigma)
- Ksantin (Sigma)
- Disodyum fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck)
- Potasyum difosfat (KH_2PO_4) (Sigma)
- Disodyum etilendiamin tetra asetik asit (Na_2EDTA)
- Ürik asit (Merck)
- Adenozin (Merck)
- Fenol (Merck)
- Amonyum sülfat (Merck)
- Nitroprussid (Merck)
- Alkali hipoklorit (Merck)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Spektrofotometre (UV-160-A, Shimadzu)
- Elektronik terazi (HR120, AND)
- Vorteks (NM 110, Nüvefuge)
- Santrifüj (Nüvefuge)
- Derin dondurucu (Arçelik)
- Otomatik pipetler (5 mL, 1 mL, 100 µL, 20 µL)
- Spektrofotometre (Plus 384, Microplate)

3.1.3. Kullanılan Çözeltiler

TSA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 0.025 mol/L periyodik asit 0.25 mol/L HCl içinde çözülerek hazırlanmıştır.
- 5 g/dL Na₂S₂O₃.5H₂O çözeltisi,
- 0.1 mol/L TBA pH = 5.5-7.0 olacak şekilde NaOH ile ayarlanmıştır.
- 12 mol/L HCl bütan-1-ol içinde hazırlanmıştır.
- SA Standardı: Distile su kullanılarak 1 mg/mL N-asetil nöraminik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti distile su ile seyreltilerek belli konsantrasyonlardaki standart çözeltiler elde edilmiştir.

XO Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 4 mM Xanthine: 6 mg ksantin distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır (birkaç damla 1 M NaOH kullanılarak).
- Fosfat Tamponu pH 7.5, 50 mM, 0.5 mM EDTA'lı: 3.78 g Na₂HPO₄.2H₂O, 0.51 g KH₂PO₄, 93 mg Na₂EDTA 500 mL distile suda çözülerek hazırlanmıştır.
- Ürik Asit Stok Standardı (10 mM): 16.8 mg ürik asit distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır (birkaç damla 1 M NaOH kullanılarak).
- Standart Çözelti (500 µM ürik asit): 0.5 mL stok çözeltiden alınıp distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.
- % 100'lük TCA çözeltisi.

ADA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- Fosfat Tamponu (50 mmol/L, pH= 6.5): 5.62 g Na₂ HPO₄.12H₂O ve 4.65 g KH₂ PO₄ alınır. Distile su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.
- Tamponlanmış adenozin çözeltisi (adenozin 21 mmol/L, fosfat tamponu 50 mmol/L pH = 6.5): 50 mL balon jode 280 mg adenozin üzerinde yaklaşık 30 mL fosfat tamponu ilave edilmiştir. pH = 6.5'a ayarlanarak fosfat tamponu ile 50 mL'ye tamamlanmıştır.
- Amonyum sülfat stok çözeltisi (15 mmol/L): 1.982 gr amonyum sülfat distile suda çözülerek hacmi 1 L'ye tamamlanmıştır.
- Amonyum sülfat standart çözeltisi (0.15 mol/ml NH₃): 1mL amonyum sülfat stok çözeltisi fosfat tamponu ile 100 mL'ye distile edilmiştir.
- Fenol/Nitroprussid çözeltisi (fenol 106 mmol/L, nitroprussid 0.17 mmol/L): 10 g fenol ve 50 mg sodyumnitroprussid 500 mL distile suda çözülerek hacmi 1 L'ye tamamlanmıştır.

- Alkali hipoklorit çözeltisi (NaOCl 11 mmol/L, NaOH 125 mmol/L): Sodyum hidroksit ve NaOCl karıştırılarak hacmi distile su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

MDA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- % 10'luk TCA çözeltisi,
- % 0.675'lik TBA çözeltisi.

3.2. Metot

3.2.1. Tükürük Örnekleri

Tükürük örnekleri toplanmadan önce, tükürük verecek kişiler ağzını su ile çalkalamış, daha sonra 5 dakikaya yakın beklenildikten sonra numuneler deney tüplerine alınmıştır. Toplanan numuneler çalışma gününe kadar -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

3.2.2. Total Sialik Asit Tayini

Prensip

Bu yöntemle serbest TSA ölçülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tükürük örneklerinde TSA düzeylerini ölçmek için, örnekler önce H₂SO₄ ile hidroliz işlemine tabi tutulmuş, daha sonra TSA ölçümüne geçilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız, periyodik-tiyobarbitirik asit (TBA) yönteminde, asitli ortamda önce N-asetil nöraminik asitin oksidasyona uğraması ile β-formil pirüvik asit oluşmuştur. Reaksiyon, sodyum tiyosülfat tarafından durdurulmuştur. Bunu takiben TBA ile olan reaksiyon sonucu 549 nm'de maksimum absorbans veren pembe renkli kromofor meydana gelmiştir. Oluşan bu renkli ürünün absorbansı TSA miktarı ile doğru orantılıdır (Denny ve ark., 1983).

Metot

Numune önce H₂SO₄ çözeltisi ile 80°C'de bir saat hidroliz edilmiş ve sonra 0.025 mol/L periyodat çözeltisi eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Periyodik asit çözeltisinin fazlası sodyum tiyosülfat çözeltisi ile indirgenerek tüp içeriği kahverengi renk kaybolana kadar karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına TBA çözeltisi ilave edilerek kaynar su banyosunda 15 dakika bekletilmiştir. Tüpler musluk suyu altında oda sıcaklığında soğutulduktan sonra bütanol çözeltisi eklenerek vorteks ile karıştırılmıştır. 3000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek alkol fazının üstte kalması sağlanmıştır. Üstteki faz 549 nm'de n-bütanola karşı spektrofotometrede okunmuştur. Kör tüpüne numune yerine distile su, standart tüpüne ise numune yerine N-asetilnöraminik asit standart çözeltisi konularak numune gibi çalışılmıştır (Denny ve ark., 1983).

Hesaplama; körün absorbansı numune ve standartın absorbansından çıkartılarak net absorbanslar bulunmuştur. Standartın konsantrasyonundan yararlanılarak numunelerin tükürük TSA değerleri µg/mL cinsinden hesaplanmıştır.

3.2.3. Ksantin Oksidaz Tayini**Prensip**

Numunenin ksantin içeren bir tamponla 30 dakikalık inkübasyonuyla ksantinden ürik asit oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşturulan ürik asit miktarı %100'lük TCA eklenmesi ile reaksiyon durdurularak sabitlenmiştir. 293 nm dalga boyunda absorbands değeri ölçülmüştür. Bu değer XO aktivitesi ile doğru orantılıdır (Bergmeyer, 1974).

Metot

Numune ve diğer tüpler Çizelge 3.1'de belirtildiği gibi hazırlanarak işlemler sırasıyla yapılmıştır. İşlemin sonunda tüpler 6000 x g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatantların absorbandsları 293 nm dalga boyunda okunmuştur.

Çizelge 3.1. Ksantin oksidaz ölçümünde işlem basamakları

	Numune Körü	Numune	Standart Körü	Standart
Tampon (pH 7.5, 50 mM)	2.80 mL	2.80 mL	2.85 mL	2.80 mL
Xanthine (4 mM)	50µL	50µL	50µL	50µL
Numune	-	50µL	-	-
Standart (500 µM)	-	-	-	50µL
37 °C de 30 dakika inkübasyon				
Numune	50µL	-	-	-
TCA (% 100)	100µL	100µL	100µL	100µL

Hesaplama; 1 ünite XO, 37°C'de pH 7.5'ta 1 dakikada oluşan ürik asit olarak tarif edilmiş ve U/mL olarak hesaplanmıştır.

3.2.4. Adenozin Deaminaz Tayini**Prensip**

Numune substrat olan adenozin ile 37°C'de bir saat inkube edilmiş ve oluşan amonyak alkali ortamda sodyum hipoklorit ve fenol ile mavi indofenol oluşturmuştur. Amonyak konsantrasyonu direkt indofenolün absorbandsıyla doğru orantılıdır (Giusti, 1974).

Metot

ADA ölçümüne ait işlem basamakları Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. ADA ölçümünde işlem basamakları-I

Kullanılan çözeltiler	Hazırlanacak Deney Tüpleri				
	Reaktif Körü	Standart	Adenozin Körü	Numune Körü	Numune
Fosfat Tamponu	1 mL	-	-	1 mL	-
Adenozin	-	-	1 mL	-	1 mL
Amonyum Sülfat	-	1 mL	-	-	-
Numune	-	-	-	50 µL	50 µL
Distile Su	50 µL	50 µL	50 µL	-	-

Numune ve diğer tüpler Çizelge 3.2’de gösterildiği şekilde hazırlanarak pipetleme yapılmıştır. Deney tüpleri vortekslenerek 37°C’da 1 saat su banyosunda bekletilmiş ve Çizelge 3.3’de gösterilen diğer işlemlere geçilmiştir.

Çizelge 3.3. ADA ölçümünde işlem basamakları-II

Kullanılan çözeltiler	Hazırlanacak Deney Tüpleri				
	Reaktif Körü	Standart	Adenozin Körü	Numune Körü	Numune
Fenol-nitroprussid	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
Alkali hipoklorit	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL

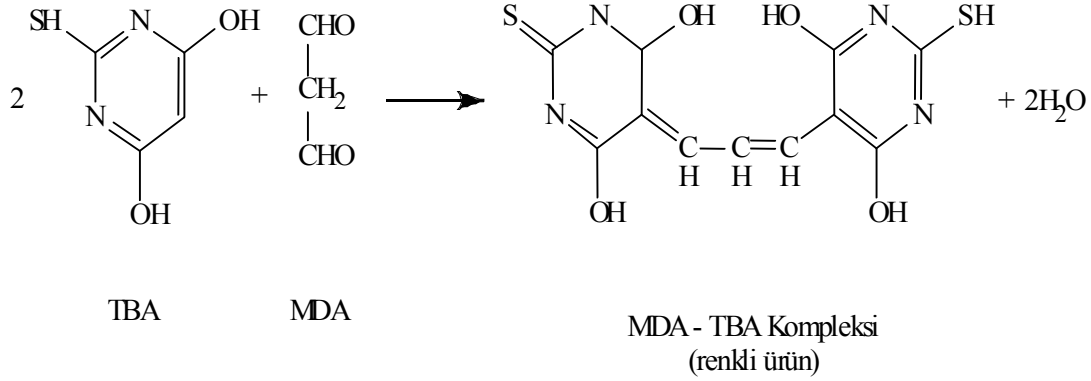
Tüpler, 37°C’ da 30 dakika su banyosunda bekletildikten sonra 625 nm’de distile suya karşı spektrofotometrede okunmuştur.

Hesaplama; numune, adenozin ve reaktif körlerinin absorbansları dikkate alınarak numunenin net absorbansı hesaplanmıştır. Standart konsantrasyonu ve dilüsyon faktörü de dikkate alınarak numunedeki enzim aktivitesi hesaplanmıştır.

3.2.5. Lipid Peroksidasyonu Tayini

Prensip

Lipid peroksidasyonundaki bu yöntem çift kaynatma esasına dayanır. Birinci ısıtmada bağlı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülmüş, ikinci ısıtmada ise total MDA, TBA ile sıcak ve asidik ortamda renkli kompleks oluşturacak şekilde reaksiyona girmiştir. TBA-MDA’nın oluşturduğu (Şekil 3.1) renkli kompleksin 532 nm’de verdiği absorbansla doğru orantılı olarak MDA’nın konsantrasyonu hesaplanmış olur (Drapper ve Hadley, 1990; Hammode ve ark. 1995).



Şekil 3.1. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı

Metot

Kontrol ve numune tüplerine 2.5 mL TCA (%10) konmuştur. Numune tüpüne 0.5 mL tükürük, kontrol tüpüne ise 0.5 mL distile su eklenmiştir. Tüplerin ağızları sıkıca kapatılarak önceden 90°C'ye kadar ısıtılmış su banyosu içinde 15 dakika bekletilmiştir. Bekleme süresi sonunda tüpler su banyosundan çıkarılarak akan musluk suyu altında soğutulmuştur. 3.000 rpm. de 10 dakika çevrilmiştir. Üstteki süpernatanttan 2'şer mL başka boş tüplere aktarılmıştır. Bu tüplerin üzerine 1 mL TBA çözeltisi (%0.675) eklenmiştir ve aynı şekilde ağızları sıkıca kapatılarak 90°C'lik su banyosunda 15 dakika bekletilmiştir. Süre sonunda su banyosundan çıkarılan tüpler akan musluk suyunda soğutulmuştur. Spektrofotometrede 532 nm'de köre karşı numunenin absorbanşı ölçülmüştür.

Hesaplamada; körün absorbanşı numunenin absorbanşından çıkartılarak net absorbanşlar bulunmuştur. TBA-MDA kompleksinin 532 nm'deki molar ekstinksiyon katsayısı olan $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'den faydalanılarak ve dilüsyon faktörü de dikkate alınarak nmol/mL cinsinden MDA konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulgular istatistiki olarak değerlendirilerek, aritmetik ortalamaları (X) ve standart sapmaları (SD) bulunmuştur. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılmasında ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi yapılmıştır. İkili grupların kendi aralarında karşılaştırılması için de POST HOC testlerden Tukey HSD kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Bu istatistiki işlemler SPSS paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada ağız otu olarak da söylenen Maraş otu (*Nicotiana rustica* L.) ve sigara kullanan kişilerden alınan tükürük örnekleri ile Maraş otu ve sigara kullanmayan kişilerin oluşturduğu kontrol grubundan alınan tükürük örneklerinde TSA, XO, ADA ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak da MDA düzeyleri ölçülerek, elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

4.1. Gruplardaki Yaş, Tükürük Total Sialik Asit, Ksantin Oksidaz, Adenozin Deaminaz ve Malondialdehit Değerleri

Gruplardaki yaş, tükürük TSA, XO, ADA ve MDA değerleri Çizelge 4.1 ve 4.2’de, bu parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar da Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplardaki yaş, sigara içme/Maraş otu kullanma süreleri, günlük tüketilen sigara ve Maraş otu miktarları ile tükürük TSA, XO, ADA ve MDA değerleri (X±SD; Ortalama±Standart Sapma)

Gruplar	n	Yaş (yıl)	Sigara İçme/ Maraş Otu Kullanma Süresi (yıl)	Günlük Tüketilen Sigara Sayısı / Maraş Otu Miktarı (g)	TSA µg/mL	XO U/mL	ADA U/L	MDA nmol/mL
Grup I (Kontrol)	30	22.23 ± 2.45	-	-	51.60 ± 3.51	0.0411 ± 0.0020	9.51 ± 0.35	0.69 ± 0.15
Grup II (Sigara)	30	23.80 ± 3.43	6.03 ± 2.98	16.86 ± 6.78	62.60 ± 3.91	0.0513 ± 0.0020	10.92 ± 0.41	1.59 ± 0.28
Grup III (Maraş otu)	33	29.03 ± 6.46	6.03 ± 2.89	19.04 ± 7.95	75.52 ± 6.86	0.0586 ± 0.0023	11.71 ± 0.33	2.12 ± 0.32

Çizelge 4.2. Günlük tüketilen sigara ve Maraş otu miktarları dikkate alınarak oluşturulan gruplardaki yaş, sigara içme/Maraş otu kullanma süreleri, ile tükürük TSA, XO, ADA ve MDA değerleri ($\bar{X} \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Gruplar	n	Yaş (yıl)	Sigara / Maraş Otu Kullanma Süresi(yıl)	Sigara Sayısı/ Maraş Otu Miktarı(g)	TSA $\mu\text{g/mL}$	XO U/mL	ADA U/L	MDA nmol/ mL
Grup I (Kontrol)	30	22.23 $\pm$ 2.45	–	–	51.60 $\pm$ 3.51	0.0411 $\pm$ 0.0020	9.51 $\pm$ 0.35	0.69 $\pm$ 0.15
Grup II (Sigara)	30	23.80 $\pm$ 3.43	6.03 $\pm$ 2.98	16.86 $\pm$ 6.78	62.60 $\pm$ 3.91	0.0513 $\pm$ 0.0020	10.92 $\pm$ 0.41	1.59 $\pm$ 0.28
Grup II.A (1-10 tane/gün)	10	23.60 $\pm$ 2.63	4.60 $\pm$ 2.41	9.20 $\pm$ 1.87	61.29 $\pm$ 4.32	0.0510 $\pm$ 0.0021	10.84 $\pm$ 0.44	1.34 $\pm$ 0.22
Grup II.B (11-20 tane/gün)	13	23.00 $\pm$ 3.53	5.85 $\pm$ 2.76	17.84 $\pm$ 2.19	62.87 $\pm$ 3.28	0.0518 $\pm$ 0.0018	10.97 $\pm$ 0.37	1.65 $\pm$ 0.18
Grup II.C (>21 tane/gün)	7	25.57 $\pm$ 4.07	8.43 $\pm$ 2.99	26.00 $\pm$ 3.16	64.25 $\pm$ 4.33	0.0527 $\pm$ 0.0025	11.31 $\pm$ 0.18	1.86 $\pm$ 0.25
Grup III (Maraş otu)	33	29.03 $\pm$ 6.46	6.03 $\pm$ 2.89	19.04 $\pm$ 7.95	75.52 $\pm$ 6.86	0.0586 $\pm$ 0.0023	11.71 $\pm$ 0.33	2.12 $\pm$ 0.32
Grup III.A (1-10 gram/gün)	6	29.50 $\pm$ 5.64	4.67 $\pm$ 0.81	7.50 $\pm$ 0.94	70.28 $\pm$ 2.63	0.0569 $\pm$ 0.0030	11.43 $\pm$ 0.34	1.67 $\pm$ 0.10
Grup III.B (11-20 gram/gün)	12	29.25 $\pm$ 7.03	4.50 $\pm$ 2.15	15.62 $\pm$ 1.49	73.04 $\pm$ 5.31	0.0588 $\pm$ 0.0023	11.69 $\pm$ 0.29	2.02 $\pm$ 0.15
Grup III.C (>21 gram/gün)	15	28.67 $\pm$ 6.48	7.80 $\pm$ 3.02	26.40 $\pm$ 4.19	79.60 $\pm$ 6.93	0.0590 $\pm$ 0.0017	11.84 $\pm$ 0.30	2.37 $\pm$ 0.21

Çalışmamızda yer alan kişilerin ortalama yaş değerlerinin birbirlerine yakın olduğu görülmektedir. Benzer şekilde kişilerin sigara içme ve ağız otu kullanma süreleri de birbirlerine yakın olup; gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

Çizelge 4.3. Gruplardaki yaş, TSA, XO, ADA ve MDA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (p-değerleri)

Gruplar	Yaş	TSA	XO	ADA	MDA
I-II	0.379	0.000	0.000	0.000	0.000
I-III	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
II-III	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
I-II.A	0.983	0.000	0.000	0.000	0.000
I-II.B	0.999	0.000	0.000	0.000	0.000
I-II.C	0.600	0.000	0.000	0.000	0.000
I-III.A	0.012	0.000	0.000	0.000	0.000
I-III.B	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
I-III.C	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
II.A-II.B	1.000	0.984	0.964	0.999	0.003
II.A-II.C	0.976	0.870	1.000	0.093	0.000
II.B-II.C	0.896	0.997	0.910	0.019	0.197
II.A-III.A	0.179	0.007	0.000	0.022	0.015
II.A-III.B	0.074	0.000	0.000	0.000	0.000
II.A-III.C	0.112	0.000	0.000	0.000	0.000
II.B-III.A	0.075	0.028	0.000	0.004	1.000
II.B-III.B	0.018	0.000	0.000	0.000	0.000
II.B-III.C	0.027	0.000	0.000	0.000	0.000
II.C-III.A	0.724	0.265	0.000	0.996	0.528
II.C-III.B	0.631	0.004	0.000	0.273	0.533
II.C-III.C	0.762	0.000	0.000	0.022	0.000
III.A-III.B	1.000	0.903	0.572	0.761	0.005
III.A-III.C	1.000	0.002	0.416	0.197	0.000
III.B-III.C	1.000	0.009	1.000	0.915	0.000

4.2. Gruplardaki Total Sialik Asit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (X±SD; Ortalama±Standart Sapma)

	GRUPLAR									
	Grup I	Grup II	Grup II.A	Grup II.B	Grup II.C	Grup III	Grup III.A	Grup III.B	Grup III.C	
n	30	30	10	13	7	33	6	12	15	
TSA (µg/mL)	51.60 ± 3.51	62.60 ± 3.91	61.29 ± 4.32	62.87 ± 3.28	64.25 ± 4.33	75.52 ± 6.86	70.28 ± 2.63	73.04 ± 5.31	79.60 ± 6.93	
Sigara İçenlerde Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-II	I-II.A	I-II.B	I-II.C	II.A-II.B	II.A-II.C	II.B-II.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.984	0.870	0.997			
Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-III	I-III.A	I-III.B	I-III.C	III.A-III.B	III.A- III.C	III.B-III.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.903	0.902	0.909			
Sigara İçen ve Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	II-III	II.A-III.A	II.A-III.B	II.A-III.C	II.B-III.A	II.B-III.B	II.B-III.C	II.C-III.A	II.C-III.B	II.C-III.C
p	0.000	0.007	0.000	0.000	0.028	0.000	0.000	0.265	0.004	0.000

Gruplardaki ortalama tükürük TSA değerleri Grup I'de 51.60±3.51 µg/mL, Grup II'de 62.80±4.24 µg/mL ve Grup III'te 75.52±6.86 µg/mL bulunmuştur. Grup I'le Grup II ve Grup III arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemlidir (p<0.001). Grup II ile Grup III arasındaki fark da istatistiki olarak çok önemlidir (p<0.001).

Sigara içen gruplarda ortalama TSA değerleri Grup II.A'da 61.29±4.32 µg/mL, Grup II.B'de 62.87±3.28 µg/mL ve Grup II.C'de 64.25±4.33 µg/mL bulunmuştur. İçilen sigara sayısı arttıkça gruplardaki ortalama TSA değerlerinin arttığı görülmektedir. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir (p>0.05).

Maraş otu kullanan gruplarda da ortalama TSA değerleri Grup III.A'da 70.28±2.63 µg/mL, Grup III.B'de 73.04±5.31 µg/mL ve Grup III.C'de 79.60±6.93 µg/mL bulunmuştur. Kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça ortalama TSA değerlerinin arttığı görülmektedir. Ancak bu gruplar arasındaki farklar da istatistiki olarak önemli değildir (p>0.05).

Çalışmamızda Grup II ve Grup III'te içilen günlük sigara sayısı ve kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça ortalama tükürük TSA değerlerinin de arttığı görülmüştür. Elde edilen bulgulardan içilen sigara ve kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça tükürük TSA değerlerinin arttığı söylenebilir.

Maraş otu kullanan gruptaki ortalama TSA değeri ($75.52 \pm 6.86 \mu\text{g/mL}$) sigara içenlere ($62.60 \pm 3.91 \mu\text{g/mL}$) göre daha yüksek bulunmuş olup; aradaki fark istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$).

Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki TSA değerlerinin karşılaştırılmasında ise Grup II.C-III.A arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz ($p > 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar ise önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çeşitli araştırmacılar tarafından sigaranın serum ya da plazma SA değerlerinde bir artışa neden olduğu bildirilmektedir. Lindberg ve ark., sigara içen erkeklerde serum SA konsantrasyonlarının arttığını ve sigara şeklinde tüketilen günlük tütün miktarı ile serum SA konsantrasyonları arasında önemli bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Lindberg ve ark., 1991).

Pönniö ve ark., da sigara içen erkeklerde serum TSA değerinin arttığını bildirmişlerdir (Pönniö ve ark., 1999b). Wakabayashi ve ark. yaptıkları bir çalışmada sigaranın serum TSA düzeyini artırdığını belirtmişlerdir (Wakabayashi ve ark., 1992).

Ancak, literatürde dumanlı tütün kullanımının serum TSA değerlerine etkisinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kurtul ve ark., sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerde serum TSA miktarının kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Maraş otu kullanan gruptaki ortalama serum TSA değerinin sigara içen gruba göre daha yüksek olduğunu ve her iki tütün kullanım şeklinde de tütün tüketimi fazla olan gruplarda ortalama serum TSA değerlerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Kurtul ve ark., 2005).

Diğer taraftan sigaranın tükürük TSA düzeyine etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara içen kişilerde serum ve tükürük TSA değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Kurtul ve ark., 2004). Aynı çalışmada sigara içen gruptaki ve kontrol grubundaki tükürük TSA değerleri sırası ile $61.8 \pm 26.4 \mu\text{g/mL}$ ve $54.6 \pm 19.9 \mu\text{g/mL}$ olup; bulgularımız bu çalışmada elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir.

Çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynayan SA, son zamanlarda kardiyovasküler risk faktörü olarak gösterilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda serum TSA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Lindberg ve ark., 1991).

Koroner hastalıklarda ve myokard infarktüsünde serum SA düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (Süer, 2000). Güngör ve ark., yaptıkları çalışmada da myokard infarktüsle hastaların serum TSA değerlerini, kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır (Güngör ve ark., 2004). Crook ve ark., yüksek plazma TSA konsantrasyonunun artan kalp damar hastalıkları

riski ile ilgili olduğunu ve TSA seviyesinin de sigara içen kişilerde önemli derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Crook ve ark., 2000).

SA, kanser markırları arasında da gösterilmektedir. Kanserli hastalarda SA düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalarda kanserli dokular ve plazmadaki SA miktarının sağlıklı dokulardakinden daha fazla olduğu belirlenmiş ve kanserli doku teşhisinde plazma ve doku SA miktarlarının önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir (Hobarth ve ark., 1993; Liang ve ark., 2003).

Aralarında ağız kanseri, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, lösemi, mide ve meme kanserleri, kolorektal kanser, safra kesesi kanseri, tiroid ve Hodgkin's kanserleri ile gastrointestinal sistem ve jinekolojik sisteme ait kanserler olmak üzere pek çok kanser türünde serum TSA miktarının arttığı belirtilmiştir (Sillanauke ve ark., 1999).

Diğer taraftan sigaranın, çeşitli kanser türleri ve kalp-damar hastalıkları ile yakından ilişkili olduğunu belirten birçok çalışma bulunmaktadır. Sigaranın, akciğer kanserine neden olan bir risk faktörü olduğu (Mason ve ark., 1985); akciğer kanserine bağlı ölümlerin, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, orta derecede sigara içenlerde 10 kat, fazla sigara içenlerde 15-25 kat arttığı bildirilmiştir (Carbone, 1992). Yine sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde larinks kanseri riskinin yaklaşık 2-27.5 kat arttığı belirtilmiştir (Fielding, 1985).

Dumansız tütün kullanımının da potansiyel olarak neden olabileceği çok sayıda sağlık risklerinden söz edilmekte; örneğin, diş ve diş eti, merkezi sinir sistemi, kalp ve damar sistemi, sindirim ve boşaltım sistemini olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (Wolfe ve Carlos, 1987; Çok, 1998). Maraş otunun kardiyak parametrelere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Maraş otunun en az sigara kadar zararlı olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri bulunduğu rapor edilmiştir (Güven ve ark., 2003).

Literatürde dumansız tütünle kanser ilişkisini konu alan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Dumansız tütün ürünlerinin, içerdikleri tütüne spesifik N-nitrozaminler (TSNAs) nedeniyle özofagus, larinks, mide, böbrek, pankreas ve mesane gibi çeşitli organlarda kanser oluşumunu indüklediği bildirilmektedir (Adams ve ark., 1987; Nair ve ark., 1989; Mattson ve Winn, 1989; Gross ve ark., 1995; Bofetta ve ark., 2005). Dumansız tütün kullananlarda oral mukoza, dudak, farinks, larinks, özofagus, nasal kavite, mide, pankreas, böbrek ve mesane kanserlerinin görülme riskinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Mattson ve Winn, 1989; Çok, 1998; Grupta ve Ray, 2003; Rodu ve Jansson, 2004). Tütün çiğnemenin ağız boşluğu ve yemek borusu kanserlerine de neden olduğu; özellikle Hindistan'da tütün çiğneyen kişilerde büyük oranda ağız kanseri görüldüğü bildirilmiştir (Hecht ve ark., 1979; Reynolds ve ark., 1989).

Baxi ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada; 47 sağlıklı kontrol grubunda, 18 tütün çiğneyen, 43 ağız kanseri belirtileri oluşmuş (prekanseröz-PC) ve 40 ağız kanseri olan kişinin serumlarında TSA ve LSA düzeyleri araştırılmış; kontrol grubuna göre ağız PC'li hastalarda bu parametreler istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Aynı şekilde ağız kanseri olan hastalarda da TSA ve LSA düzeyleri tütün çiğneyen, kontrol ve ağız PC'li hastalara göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (Baxi ve ark., 1991).

Uslu ve ark., tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, 35 larinks kanseri hastanın serumlarında bağlı sialik asit (BSA) ve serbest sialik asit (SSA) düzeyleri, 34 sağlıklı bireyin değerleri ile karşılaştırılmıştır. Larinks kanseri olan hastaların serum BSA düzeyleri, kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (Uslu ve ark., 2003).

Yaptığımız literatür araştırmasında Maraş otu kullanan kişilerde tükürük TSA değerlerindeki değişimin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bulgularımızı literatürle karşılaştıramadık. Çalışmamız dumansız tütün kullanımında bu konuda yapılan ve dolayısı ile bulguların sigara içenlerle de karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Ancak, çalışmamızda Maraş otu kullanan ve sigara içen gruplarda tükürük TSA değerlerinde, sigara ve Maraş otuyla ilgili olarak, daha önceden rapor edilmiş serum TSA değerlerindeki benzer bir değişim tespit edilmiş olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda Maraş otu kullanan ve sigara içen gruplardaki tükürük TSA değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olması, hem sigara, hem de Maraş otu şeklinde tütün kullanımının, insan sağlığına olan olumsuz etkileri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bunun yanı sıra, Maraş otu kullanan gruptaki ortalama tükürük TSA değerinin sigara içen gruptakinden daha fazla olması ve kullanılan ağız otu miktarı arttıkça artması da Maraş otunun etkilerine dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Çünkü SA'in çeşitli hastalıklardaki değişimi önem arz etmekte ve özellikle son zamanlarda serum SA kardiyovasküler risk faktörü ve potansiyel bir tümör markırı olarak gösterilmektedir.

Bunlardan başka, SA, serumun yanı sıra tükürük, beyin sıvısı, idrar ve süt gibi çeşitli vücut sıvılarında ve boğaz membranı, mide, boyun ve kolon gibi pek çok epitel yapılarda, safra kesesi salgısında, kıkırdak ve cilt gibi çeşitli dokularda da bulunmaktadır (Sillanaukee ve ark., 1999; Gardiner, 2000). Bu bağlamda, çeşitli hastalıklarda serum dışındaki çeşitli hastalıklarda tükürük TSA düzeylerindeki değişimin önemli olabileceği düşünülmüştür.

4.3. Gruplardaki Ksantin Oksidaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki XO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Gruplardaki XO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	GRUPLAR									
	Grup I	Grup II	Grup II.A	Grup II.B	Grup II.C	Grup III	Grup III.A	Grup III.B	Grup III.C	
n	30	30	10	13	7	33	6	12	15	
XO	0.0411	0.0513	0.0510	0.0518	0.0527	0.0586	0.0569	0.0588	0.0590	
(U/mL)	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	
	0.0020	0.0020	0.0021	0.0018	0.0021	0.0023	0.0030	0.0023	0.0017	
Sigara İçenlerde Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-II	I-II.A	I-II.B	I-II.C	II.A-II.B	II.A-II.C	II.B-II.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.964	1.000	0.910			
Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-III	I-III.A	I-III.B	I-III.C	III.A-III.B	III.A-III.C	III.B-III.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.572	0.416	1.000			
Sigara İçen ve Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	II-III	II.A-III.A	II.A-III.B	II.A-III.C	II.B-III.A	II.B-III.B	II.B-III.C	II.C-III.A	II.C-III.B	II.C-III.C
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Sigara ve Maraş otu gruplarındaki ortalama XO aktivitesi değerleri kontrol grubundan istatistiki olarak çok önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Maraş otu kullanan gruptaki ortalama XO aktivitesi değeri de sigara içen gruptan istatistiki olarak çok önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Sigara içen gruplardaki ortalama XO değerleri; Grup II.A'da 0.0510 ± 0.0021 U/mL, Grup II.B'de 0.0518 ± 0.0018 U/mL ve Grup II.C'de 0.0507 ± 0.0025 U/mL bulunmuştur. İçilen sigara sayısı arttıkça gruplardaki ortalama XO değerlerinin arttığı görülmektedir. Ancak, bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

Maraş otu kullanan gruplardaki ortalama XO değerleri de; Grup III.A'da 0.0569 ± 0.0030 U/mL, Grup III.B'de 0.0588 ± 0.0023 U/mL ve Grup III.C'de 0.0590 ± 0.0017 U/mL bulunmuştur. Kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça ortalama XO değerlerinin arttığı görülmektedir. Ancak bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki XO aktivitelerinin karşılaştırılmasında ise tüm gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemli bulunmuştur ($p < 0.001$).

XO pürin metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir. Pürin katabolizmasının en son iki reaksiyonunu katalizleyerek, ürik asit oluşumunu sağlar (Champe ve Harvey, 1997a). XO'nun serbest radikal metabolizmasında da rolü vardır. Vücutta süperoksit anyonu üretim yollarından biri XO reaksiyonu olup; bazı özel durumlarda fazla miktarda O_2^- üretir (Akyol, 2004). Artmış XO aktivitesi nedeniyle reaktif oksijen türlerinin artması çeşitli doku hasarına yol açabilecektir.

Literatürde, hipertansif ratlarda yapılan çalışmalar dikkate alınarak XO reaksiyonu ile oluşan süperoksit anyonunun NO biyoyararlanımını değiştirebileceği öne sürülmüştür (Cai ve Harrison, 2000). Süperoksit anyonu NO ile reaksiyona girerek $ONOO^-$ oluşturmaktadır ki, bu da güçlü bir oksidandır (Berry ve Hare, 2004).

Yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonda XO'nun arttığı rapor edilmiştir. Fadılloğlu ve ark., NO sentaz inhibitörleri ile deneysel olarak hipertansiyon oluşturulan ratlarda karaciğer dokusunda XO ve ADA aktivitelerinin arttığını bildirmişler; böyle bir hipertansiyon durumunda pürin katabolizmasının artabileceğini ve buna bağlı olarak XO ve ADA aktivitelerinin artacağını belirtmişlerdir (Fadılloğlu ve ark., 2003).

XO reaksiyonunun son ürünü ürik asittir. Nakazono ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif ratlarda plazma ürik asit düzeylerinin yükseldiği, güçlü bir XO inhibitörü olan oksipurinol ile kan basıncının düştüğü, fakat oksipurinolün normal ratlarda aynı etkiyi yapmadığı belirtilmiştir (Nakazono ve ark., 1991). Başka çalışmalarda da hiperüriseminin hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla görülen bir durum olduğu bildirilmektedir (Buğdaycı ve Serin, 2006, Nakazono ve ark., 1991). Bir XO inhibitörü olan allopurinolün bu hastalarda kan basıncını düşürdüğü belirtilerek, süperoksit radikalleri ve ilgili metabolitlerin insanlarda bazı hipertansiyon tiplerinin patogenezi ile ilgili olabileceği vurgulanmaktadır (Nakazono ve ark., 1991).

Tütün çiğneyenlerde hipertansiyon prevalansının yüksek olduğu belirtilen bir çalışmada tütün çiğneyenlerde sigara içenlerde olduğu gibi, sistolik ve diastolik kan basınçlarının sağlıklı kontrol grubundan istatistiki olarak çok önemli düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir (Gupta ve ark., 2007).

Diğer taraftan literatürde serum ürik asit düzeyi artışı ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Buğdaycı ve Serin, 2006). Maxwell ve Bruinsma, kardiyovasküler hastalıklarda ürik asit yüksekliğinin, vasküler NO aktivitesinin bozulmasının sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Değişen NO düzeylerinin XO aktivitesini etkileyerek ürik asit üretimini ayarlayabileceğini öne sürmüşlerdir (Buğdaycı ve Serin, 2006; Maxwell ve Bruinsma, 2001).

Çalışmamız dumansız tütün kullanımında XO'nun değerlendirildiği ilk çalışma olup, literatürde bu konuda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, literatürde sigara kullanımı ya da sigara dumanının XO aktivitesine etkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan birinde Cigremis ve ark. altı ay boyunca sigara dumanına maruz

bırakılan ratların böbrek dokusu XO aktivitesinde kontrol grubuna göre artış olduğunu, fakat, enzim aktivitesindeki bu artışın istatistiki olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir (Cigremis ve ark., 2006). Başka bir çalışmada ise aşırı sigara içenlerde, XO inhibitörü olan allopurinolün sigaranın neden olduğu endotelial disfonksiyonu tersine çevirdiği rapor edilerek XO'ın sigaranın neden olduğu endotelial disfonksiyonda rolü olduğu öne sürülmüştür (Guthikonda ve ark., 2003). Bunların yanı sıra literatürde değişik araştırmacılar tarafından XO aktivitesinin çeşitli kanser türlerinde arttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Kaynar ve ark., 2005).

Bu bilgiler dikkate alınarak, çalışmamızda sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki ortalama tükürük XO aktivitelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, ayrıca, ortalama XO aktivitesinin Maraş otu kullananlarda sigara içen gruptan daha fazla olması sigara ve Maraş otunun olumsuz etkileri ile ilgili olarak kayda değer bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

4.4. Gruplardaki Adenozin Deaminaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki ADA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Gruplardaki ADA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (X±SD; Ortalama±Standart Sapma)

	GRUPLAR									
	Grup I	Grup II	Grup II.A	Grup II.B	Grup II.C	Grup III	Grup III.A	Grup III.B	Grup III.C	
n	30	30	10	13	7	33	6	12	15	
ADA	9.51	10.92	10.84	10.97	11.31	11.71	11.43	11.69	11.84	
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
(U/L)	0.35	0.41	0.44	0.37	0.18	0.33	0.34	0.29	0.30	
Sigara İçenlerde Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-II	I-II.A	I-II.B	I-II.C	II.A-II.B	II.A-II.C	II.B-II.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.999	0.093	0.019			
Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-III	I-III.A	I-III.B	I-III.C	III.A-III.B	III.A-III.C	III.B-III.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.761	0.197	0.915			
Sigara İçen ve Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	II-III	II.A-III.A	II.A-III.B	II.A-III.C	II.B-III.A	II.B-III.B	II.B-III.C	II.C-III.A	II.C-III.B	II.C-III.C
p	0.000	0.022	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000	0.996	0.273	0.022

Gruplardaki ortalama tükürük ADA değerleri Grup I'de 9.51 ± 0.35 U/L, Grup II'de 10.92 ± 0.35 U/L, Grup III'de 11.71 ± 0.33 U/L olarak bulunmuştur. Grup I'le Grup II ve Grup III arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$). Grup II ile Grup III arasındaki fark da istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$).

Sigara içen gruplarda ortalama ADA değerleri Grup II.A'da 10.84 ± 0.44 U/L, Grup II.B'de 10.77 ± 0.37 U/L ve Grup II.C'de 11.31 ± 0.18 U/L bulunmuştur. İçilen sigara sayısı arttıkça gruplardaki ortalama ADA değerlerinin arttığı görülmektedir. Grup II.B ile Grup II.C arasındaki fark istatistiki olarak önemli iken ($p < 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar önemli değildir ($p > 0.05$).

Maraş otu kullanan gruplarda ortalama ADA değerleri Grup III.A'da 11.43 ± 0.34 U/L, Grup III.B'de 11.69 ± 0.29 U/L ve Grup III.C'de 11.84 ± 0.30 U/L bulunmuştur. Kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça ortalama XO değerlerinin arttığı görülmektedir. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki ADA aktivitelerinin karşılaştırılmasında ise Grup II.C ile Grup III.A ve Grup III.B arasındaki farklar istatistiki olarak önemsiz ($p > 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar ise önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

ADA, pürin nükleotidlerinin katabolizmasında görev alan (Stocks ve ark., 1970) ve adenozinin inozine, deoksiadenozinin de deoksiinozine deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir (Yıldırım ve ark., 1999). ADA insan ve hayvan dokularında yaygın olarak bulunur. Dokularda hızla çoğalan hücreler, bölünmeyenlere oranla daha yüksek ADA aktivitesi içerirler (Severini, 1994). İnsanda normal hücre fonksiyonları için ADA aktivitesinin optimal düzeyi gereklidir. Enzim aktivite eksikliğinde adenin nükleotidlerinin hücrede birikimi artmakta, fazlalığında ise azalmaktadır (Severini, 1994).

Çeşitli hastalıklarda ise ADA eksikliği ya da fazlalığı bildirilmektedir (Rodwell, 1993; Bhagavan, 1992; Fişekçi ve ark., 1991). ADA aktivitesi kanda, dokuda ve vücut sıvılarında ölçülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada tüberkülozun ayırıcı tanısında plevra sıvısında ve serumda ADA ve izoenzimlerini tayin edilerek, tüberkülozun ayırıcı tanısında plevra sıvısı ve serum ADA aktivitesinin rutin biyokimyasal parametre olarak çalışılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (Çerçi, 1996).

Literatürde kanserde ADA aktivitesinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarla karşılaşılmaktadır. Serum ADA aktivitesinin bazı kanser türlerinde artarken, bazılarında azaldığı ya da değişmediği belirtilmektedir (Ocana ve ark., 1983). Kanserli dokularda yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Durak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kanserli ve kansere komşu larinks dokularında ADA aktivitesi oldukça düşük bulunmuştur (Durak ve ark. 1993). Akyol ve ark. tarafından da beyin tümörlerinin bazı tiplerinde ADA aktiviteleri düşük bulunmuştur (Akyol ve ark., 1995). Literatürde kanserli dokularda ADA aktivitesinin arttığının belirtildiği çalışmalar da bulunmaktadır (Durak ve ark., 2004).

Saraçoğlu ve ark., ağız ve larinks kanserli hastalarda tükürük ADA aktivitesini araştırmışlar; ağız kanserli hastalardaki ADA aktivitesini larinks kanserli hastalara ve

kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlar; kanserli hücrelerin hızlı purin ve DNA metabolizmasına karşılık bir telafi mekanizması olarak ağız kanserli hastalardaki ADA aktivitesinin azaldığını sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar, bu çalışmada elde edilen sonuçların diğer bazı araştırmacılar tarafından öne sürülen; tükürük ADA aktivitesinin diagnostik ve prognostik kanser markırı olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemediğini belirtmişlerdir (Saraçoğlu ve ark., 2005).

Köksal ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sigara ve Maraş otu kullanan kişilerde serum ADA aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu; Maraş otu kullanan gruptaki ADA aktivitesinin sigara içen gruptan daha yüksek olmasına rağmen, aradaki farkın istatistiki olarak önemli olmadığını belirtmişlerdir (Köksal ve ark., 2004).

Yaptığımız literatür araştırmasında Maraş otu ve sigara kullanımında tükürük ADA değerlerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle karşılaştırmadık. Bu konuda yeni araştırma sonuçlarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

4.5. Gruplardaki Malondialdehit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (X±SD; Ortalama±Standart Sapma)

	GRUPLAR									
	Grup I	Grup II	Grup II.A	Grup II.B	Grup II.C	Grup III	Grup III.A	Grup III.B	Grup III.C	
n	30	30	10	13	7	33	6	12	15	
MDA (nmol /mL)	0.69 ± 0.15	1.59 ± 0.28	1.34 ± 0.22	1.65 ± 0.18	1.86 ± 0.25	2.12 ± 0.32	1.67 ± 0.10	2.02 ± 0.15	2.37 ± 0.21	
Sigara İçenlerde Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-II	I-II.A	I-II.B	I-II.C	II.A-II.B	II.A-II.C	II.B-II.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.197			
Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	I-III	I-III.A	I-III.B	I-III.C	III.A-III.B	III.A-III.C	III.B-III.C			
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000			
Sigara İçen ve Maraş Otu Kullananlarda Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri										
Gruplar	II-III	II.A-III.A	II.A-III.B	II.A-III.C	II.B-III.A	II.B-III.B	II.B-III.C	II.C-III.A	II.C-III.B	II.C-III.C
p	0.000	0.015	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.528	0.533	0.000

Grup II (1.59 ± 0.28 nmol/mL) ve Grup III'teki (2.12 ± 0.32 nmol/mL) ortalama tükürük MDA değerleri kontrol grubundan (0.69 ± 0.15 nmol/mL) istatistiki olarak çok önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Grup III'teki ortalama MDA değeri de, Grup II'den istatistiki olarak çok önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Sigara içen gruplarda ortalama MDA değerleri Grup II.A'da 1.34 ± 0.22 nmol/mL, Grup II.B'de 1.65 ± 0.18 nmol/mL Grup II.C'de 1.86 ± 0.25 nmol/mL bulunmuş olup; gruplardaki içilen sigara sayısı arttıkça MDA değerleri de artmıştır. Grup II.B ile Grup II.C arasındaki fark istatistiki olarak önemsizken ($p > 0.05$); diğer gruplar arasındaki farklar önemli bulunmuştur (Grup II.A- Grup II.B için $p = 0.003$ ve Grup II.A-Grup II.C için $p < 0.001$).

Maraş otu kullanan gruplarda da ortalama MDA değerleri Grup III.A'da 1.67 ± 0.10 nmol/mL, Grup III.B'de 2.02 ± 0.15 nmol/mL ve Grup III.C'de 2.37 ± 0.21 nmol/mL bulunmuş olup; kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça MDA değerlerinin de arttığı görülmüştür. Gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli bulunmuştur (Grup III.A-Grup III.B için $p = 0.005$ ve diğer gruplar için $p < 0.001$).

Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki MDA değerlerinin karşılaştırılmasında ise Grup II.B ile Grup III.A arasındaki ve Grup II.C ile Grup III.A ve Grup III.B arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değil iken ($p > 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Serbest radikal oluşumu antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, üzerinde çalışmalar yapılan güncel bir konudur. Organizmada aşırı serbest radikal üretimi, özellikle hücre membranlarındaki lipidleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca proteinler, karbohidratlar ve DNA da serbest radikallere hedef olur. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir (Halliwell, 1991; Yılmaz ve ark., 2005).

Oksidatif stresin pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Cicarelli ve ark., 2003; Erdal ve ark., 2005; Yılmaz ve ark., 2005.). Literatürde, sigara içenlerde plazma lipid peroksidasyonunun arttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Pre ve Le, 1990; Durak ve ark., 1999). Örneğin, Özaras ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, sigaranın MDA düzeyine etkilerini araştırmak üzere sigara dumanına maruz bırakılan tavşanlardan alınan kan örneklerinde ölçülen MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu; sigaranın serbest radikal üretimini hızlandırdığı ve oksidatif hücre hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (Özaras ve ark., 1998).

Ancak, Maraş otunun serum MDA düzeylerini etkisini konu alan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, Kurtul ve Arıcan., Maraş otu kullananlarda serum MDA düzeyinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Kurtul ve Arıcan, 2002). Kılınç ve ark. da, Maraş otu kullananlarda serum MDA düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar; Maraş otunun oksidatif stresi artırarak, aralarında arteriosklerozun da bulunduğu pek çok sistemik hastalığa neden olabileceğini belirtmişlerdir (Kılınç ve ark., 2004).

Çalışmamızda lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA değerleri hem sigara, hem de Maraş otu kullanan kişilerin tükürüklerinde kontrol grubuna göre yüksek olup; Maraş otu kullananlardaki MDA değerleri ise sigara içenlerden daha yüksek bulunmuştur.

Son zamanlarda çeşitli patolojik durumlarda tükürüğün biyokimyasal bileşimindeki değişikliklerin araştırıldığı çalışmaların sayısı artmaktadır. Tükürüğün önemli bir organizma sıvısı olması, fonksiyonlarının yalnızca ağız ile sınırlı kalmaması, bu çalışmaların önemini ortaya koymaktadır. Henüz az sayıda olmakla birlikte, çeşitli patolojik durumlarda tükürükte lipid peroksidasyonunu konu alan çalışmalar da dikkati çekmektedir.

Diğer taraftan, literatürde sigara içenlerde tükürük MDA düzeylerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Periodontal şikayetleri olan hastalarda yapılan bir çalışmada; sigara içenlerin tükürük MDA değerleri içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur (Guentsch ve ark., 2008). Yapılan başka bir çalışmada da kronik periodontitli hastaların tükürük MDA düzeyleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuş olup; periodontal parametrelerle MDA değerleri arasında pozitif ve önemli korelasyon olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum MDA düzeylerindeki değişme ise önemli bulunmamıştır (Akalin ve ark., 2007). Diğer taraftan dumanlı tütünün çeşitli periodontal şikayetlere yol açtığı bilinmektedir. Ancak, çalışmamız, Maraş otunun tükürük MDA düzeylerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olup; bulgularımızı literatürle karşılaştırmamız mümkün olmamıştır. Çalışmamızda Maraş otunun tükürük MDA düzeylerini sigaradan daha fazla artırmış olmasının, kayda değer bir bulgu olduğunu düşünüyoruz.

4.6. Korelasyon Sonuçları

Gruplardaki korelasyon sonuçları kontrol grubu için Çizelge 4.8’de, sigara içenler için Çizelge 4.9’da ve ot atanlar için de Çizelge 4.10’da gösterilmiştir

Çizelge 4.8. Kontrol grubunun korelasyon sonuçları

Karşılaştırılan Parametreler		Grup I (Kontrol Grubu)
Yaş-TSA	r	0.127
	p	0.505
Yaş-ADA	r	0.350
	p	0.058
Yaş-XO	r	-0.054
	p	0.775
Yaş-MDA	r	0.124
	p	0.515
TSA – ADA	r	0.000
	p	1.000
TSA – XO	r	-0.286
	p	0.126
TSA – MDA	r	0.722
	p	0.000
ADA – XO	r	0.184
	p	0.331
ADA – MDA	r	0.100
	p	0.599
XO – MDA	r	-0.075
	p	0.696

r: korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda tükürük TSA ve MDA değerleri arasında pozitif ve istatistiki olarak önemli düzeyde korelasyon tespit edilmiş olup ($p<0.001$), diğer parametreler arasındaki korelasyonlar önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Çizelge 4.9. Sigara içen grupta tükürük TSA, ADA, XO, MDA düzeyleri ile yaş, günlük içilen sigara sayısı ve sigara kullanım süresi arasındaki korelasyon sonuçları

Karşılaştırılan Parametreler		Grup II (Sigara içenler)
Yaş–Sigara Sayısı	r	0.198
	p	0.293
Yaş–TSA	r	-0.134
	p	0.151
Yaş– ADA	r	-0.060
	p	0.753
Yaş–XO	r	0.102
	p	0.591
Yaş–MDA	r	0.205
	p	0.276
Yaş–Kullanma Süresi	r	0.477
	p	0.008
Sigara Sayısı – TSA	r	0.279
	p	0.150
Sigara Sayısı – ADA	r	0.318
	p	0.087
Sigara Sayısı – XO	r	-0.071
	p	0.710
Sigara Sayısı – MDA	r	0.702
	p	0.000
Sigara Sayısı – Kullanma Süresi	r	0.434
	p	0.017
TSA – ADA	r	-0.093
	p	0.637
TSA – XO	r	-0.270
	p	0.164
TSA – MDA	r	0.517
	p	0.005
TSA – Kullanma Süresi	r	0.268
	p	0.168
ADA – XO	r	-0.103
	p	0.586
ADA – MDA	r	0.290
	p	0.120
ADA – Kullanma Süresi	r	0.115
	p	0.544
XO – MDA	r	-0.271
	p	0.147
XO – Kullanma Süresi	r	-0.174
	p	0.357
MDA– Kullanma Süresi	r	0.454
	p	0.012

r: korelasyon katsayısı

Çizelge 4.9’da görüldüğü gibi, sigara içen grupta MDA ve TSA değerleri arasında ve yine MDA değerleri ile sigara kullanma süresi ve içilen günlük sigara sayısı arasında pozitif ve istatistiki olarak önemli korelasyon bulunmuştur. Bunun yanı sıra sigara kullanma süresi ile yaş ve içilen günlük sigara sayısı arasındaki korelasyonlar da pozitif ve

istatistiki olarak önemli olup; diğer parametreler arasındaki korelasyonlar önemsiz bulunmuştur.

Çizelge 4.10. Maraş otu kullanan grupta tükürük TSA, ADA, XO, MDA düzeyleri ile yaş, ağız otunun günlük kullanılan miktarı ve kullanım süresi arasındaki korelasyon sonuçları

Karşılaştırılan Parametreler		Grup III (Maraş Otu kullananlar)
Yaş-Ot miktarı	r	0.062
	p	0.731
Yaş-TSA	r	-0.022
	p	0.903
Yaş- ADA	r	-0.006
	p	0.975
Yaş-XO	r	0.187
	p	0.296
Yaş-MDA	r	-0.066
	p	0.716
Yaş-Kullanma Süresi	r	0.480
	p	0.005
Ot miktarı – TSA	r	0.586
	p	0.000
Ot miktarı – ADA	r	0.463
	p	0.007
Ot miktarı – XO	r	0.319
	p	0.070
Ot miktarı – MDA	r	0.872
	p	0.000
Ot miktarı – Kullanma Süresi	r	0.537
	p	0.001
TSA – ADA	r	0.436
	p	0.011
TSA – XO	r	0.203
	p	0.257
TSA – MDA	r	0.756
	p	0.000
TSA – Kullanma Süresi	r	0.564
	p	0.001
ADA – XO	r	0.229
	p	0.199
ADA – MDA	r	0.528
	p	0.002
ADA – Kullanma Süresi	r	0.334
	p	0.058
XO – MDA	r	0.382
	p	0.028
X –Kullanma Süresi	r	0.107
	p	0.552
MDA– Kullanma Süresi	r	0.474
	p	0.005

r: korelasyon katsayısı

Çizelge 4.10' da görüldüğü gibi Maraş otu kullanan grupta MDA değerleri ile TSA, ADA ve XO değerleri arasında pozitif ve istatistiki olarak çok önemli düzeyde korelasyon . tespit edilmiştir. TSA ve ADA değerleri arasındaki korelasyon da pozitif ve istatistiki olarak önemli bulunmuştur.

Ağız otu kullanma süresi ile TSA, MDA değerleri ve bu grupta yer alan kişilerin yaşları arasında pozitif ve istatistiki olarak çok önemli korelasyonlar tespit edilmiştir.

Bunlardan başka kullanılan günlük ağız otu miktarı ile TSA, MDA, ADA değerleri ve ağız otu kullanma süresi arasında pozitif ve istatistiki olarak çok önemli düzeyde korelasyon bulunmuştur.

Korelasyon sonuçlarına topluca bakıldığında; her üç grupta da, MDA ve TSA değerleri arasında, pozitif ve önemli düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Maraş otu kullanan grupta ise, MDA değerlerinin ADA ve XO aktiviteleri ile korelasyonları da önemli bulunmuştur. Grup II'de sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile yalnızca MDA değerleri arasındaki korelasyon önemli iken; Grup III'te Maraş otu kullanma süresi ile MDA ve TSA değerleri arasında, günlük tüketilen Maraş otu miktarı ile de MDA, TSA ve ADA değerleri arasında önemli korelasyonlar tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Maraş otu kullanma süresinin MDA ve TSA değerlerini etkilediği görülmektedir. Literatürde dumansız tütün kullanımının sağlığa etkisini konu alan çalışmalardan birinde Erenmemişoğlu ve ark., oral kanser riskinin dumansız tütün kullanım süresi ile ilişkili olduğunu ve bu riskin 15 yıl ve daha uzun süre kullananlarda yüksek olduğunu belirtmişlerdir. (Erenmemişoğlu ve ark., 1995).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında ağız otu olarak da söylenen Maraş otu (*Nicotiana rustica* L.) şeklinde dumansız tütün kullanımının tükürükteki bazı biyokimyasal parametrelere etkisini araştırmak amacıyla ve bu konuda yapılmış ilk çalışma da olmak üzere Maraş otu kullanan, sigara içen ve Maraş otu ya da sigara kullanmayan sağlıklı kişilerden alınan tükürük örneklerinde TSA, XO, ADA ve MDA düzeyleri ölçülüp, değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında toplam 93 kişiden tükürük örneği alınmıştır. Çalışma kapsamına alınan bireylerin hepsi erkek olup; kontrol grubunda yaş ortalaması 22.23 ± 2.45 yıl olan, Maraş otu ya da sigara kullanmayan, sağlıklı 30 kişi (Grup I); sigara içen grupta yaş ortalaması 23.80 ± 3.43 yıl olan 30 kişi (Grup II) ve Maraş otu kullanan grupta da yaş ortalaması 29.03 ± 6.46 yıl olan 33 kişi (Grup III) yer almıştır. Grup II ve Grup III'teki ortalama sigara içme ve ağız otu kullanma süreleri de sırasıyla 6.03 ± 2.98 ve 6.03 ± 2.89 yıldır.

Sigara içen gruptaki kişiler günlük içilen sigara sayısına göre Grup II.A (1-10 tane/gün), Grup II.B (10-20 tane/gün) ve Grup II.C (>21 tane/gün) olarak gruplandırılmışlardır. Maraş otu kullanan kişiler de yine günlük kullanılan Maraş otu miktarına göre Grup III.A (1-10 gram/gün), Grup III.B (10-20 gram/gün) ve Grup III.C (>21 gram/gün) olarak gruplandırılmışlardır.

Çalışmada elde edilen sonuçlar şöyledir:

1- Gruplardaki ortalama tükürük TSA değerleri Grup I'de 51.60 ± 3.51 µg/mL, Grup II'de 62.80 ± 4.24 µg/mL, ve Grup III'te 75.52 ± 6.86 µg/mL bulunmuştur. Grup I'le Grup II ve Grup III arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$). Grup II ile Grup III arasındaki fark da istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$).

2- Sigara içen gruplarda ortalama TSA değerleri Grup II.A'da 61.29 ± 4.32 µg/mL, Grup II.B'de 62.87 ± 3.28 µg/mL ve Grup II.C'de 64.25 ± 4.33 µg/mL olarak bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

3- Maraş otu kullanan gruplarda ortalama TSA değerleri Grup III.A'da 70.28 ± 2.63 µg/mL, Grup III.B'de 73.04 ± 5.31 µg/mL ve Grup III.C'de 79.60 ± 6.93 µg/mL bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

4- Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki TSA değerlerinin karşılaştırılmasında ise Grup II.C ile Grup III.A arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz ($p > 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar ise önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

5- Gruplardaki ortalama tükürük XO değerleri Grup I'de 0.0411 ± 0.0020 U/mL, Grup II'de 0.0513 ± 0.0020 U/mL ve Grup III'de 0.0586 ± 0.0023 U/mL olarak bulunmuştur. Grup I'le Grup II ve Grup III arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$). Grup II ile Grup III arasındaki fark da istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$).

6- Sigara içen gruplarda ortalama XO değerleri Grup II.A'da 0.0510 ± 0.0021 U/mL, Grup II.B'de 0.0518 ± 0.0018 U/mL ve Grup II.C'de 0.0507 ± 0.0025 U/mL bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

7- Maraş otu kullanan gruplarda ortalama XO değerleri Grup III.A'da 0.0569 ± 0.0030 U/mL, Grup III.B'de 0.0588 ± 0.0023 U/mL ve Grup III.C'de 0.0590 ± 0.0017 U/mL bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

8- Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki XO aktivitelerinin karşılaştırılmasında ise tüm gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemli bulunmuştur ($p < 0.001$).

9- Gruplardaki ortalama tükürük ADA değerleri Grup I'de 9.51 ± 0.35 U/L, Grup II'de 10.92 ± 0.35 U/L, Grup III'de 11.71 ± 0.33 U/L bulunmuştur. Grup I'le Grup II ve Grup III arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$). Grup II ile Grup III arasındaki fark da istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$).

10- Sigara içen gruplarda ortalama ADA değerleri Grup II.A'da 10.84 ± 0.44 U/L, Grup II.B'de 10.77 ± 0.37 U/L ve Grup II.C'de 11.31 ± 0.18 U/L bulunmuştur. Grup II.B ile Grup II.C arasındaki fark istatistiki olarak önemli iken ($p < 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar önemli değildir ($p > 0.05$).

11- Maraş otu kullanan gruplarda ortalama ADA değerleri Grup III.A'da 11.43 ± 0.34 U/L, Grup III.B'de 11.69 ± 0.29 U/L ve Grup III.C'de 11.84 ± 0.30 U/L bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

12- Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki ADA değerlerinin karşılaştırılmasında ise Grup II.C ile Grup III.A ve Grup II.C ile Grup III.B arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz ($p > 0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar ise önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

13- Gruplardaki ortalama tükürük MDA değerleri Grup I'de 0.69 ± 0.15 nmol/mL, Grup II'de 1.59 ± 0.28 nmol/mL, Grup III'de 2.12 ± 0.32 nmol/mL olarak bulunmuştur. Grup I'le Grup II ve Grup III arasındaki farklar istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$). Grup II ile Grup III arasındaki fark da istatistiki olarak çok önemlidir ($p < 0.001$).

14- Sigara içen gruplarda ortalama MDA değerleri Grup II.A'da 1.34 ± 0.22 nmol/mL, Grup II.B'de 1.65 ± 0.18 nmol/mL Grup II.C'de 1.86 ± 0.25 nmol/mL bulunmuş olup; gruplardaki içilen sigara sayısı arttıkça MDA değerleri de artmıştır. Grup II.B ile Grup II.C arasındaki fark istatistiki olarak önemsizken ($p > 0.05$); diğer gruplar arasındaki farklar önemli bulunmuştur (Grup II.A-Grup II.B için $p = 0.003$ ve Grup II.A-Grup II.C için $p < 0.001$).

15- Maraş otu kullanan gruplarda da ortalama MDA değerleri Grup III.A'da 1.67 ± 0.10 nmol/mL, Grup III.B'de 2.02 ± 0.15 nmol/mL ve Grup III.C'de 2.37 ± 0.21 nmol/mL bulunmuş olup; kullanılan Maraş otu miktarı arttıkça MDA değerlerinin de arttığı

görülmüştür. Gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli bulunmuştur (Grup III.A-Grup III.B için $p=0.005$ ve diğer gruplar için $p<0.001$).

16- Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin oluşturduğu gruplardaki MDA değerlerinin karşılaştırılmasında ise Grup II.B ile Grup III.A arasındaki ve Grup II.C ile Grup III.A ve Grup III.B arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değil iken ($p>0.05$), diğer gruplar arasındaki farklar önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

17- Kontrol grubunda tükürük TSA ve MDA değerleri arasında pozitif ve istatistiki olarak önemli düzeyde korelasyon tespit edilmiş olup ($p<0.001$), diğer parametreler arasındaki korelasyonlar önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

18- Sigara içen grupta MDA ve TSA değerleri arasında ve yine MDA değerleri ile sigara kullanma süresi ve içilen günlük sigara sayısı arasında pozitif ve istatistiki olarak önemli korelasyon bulunmuştur. Bunun yanı sıra, sigara kullanma süresi ile yaş ve içilen günlük sigara sayısı arasındaki korelasyonlar da pozitif ve istatistiki olarak önemli olup, diğer parametreler arasındaki korelasyonlar önemsiz bulunmuştur.

19- Maraş otu kullanan grupta MDA değerleri ile TSA, ADA ve XO değerleri arasında pozitif ve istatistiki olarak çok önemli düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. TSA ve ADA değerleri arasındaki korelasyon da pozitif ve istatistiki olarak önemli bulunmuştur. Ağız otu kullanma süresi ile TSA, MDA değerleri ve bu grupta yer alan kişilerin yaşları arasında pozitif ve istatistiki olarak çok önemli korelasyonlar tespit edilmiştir. Kullanılan günlük ağız otu miktarı ile TSA, MDA, ADA değerleri ve ağız otu kullanma süresi arasında da pozitif ve istatistiki olarak çok önemli düzeyde korelasyon bulunmuştur.

20- Çalışma sonuçları topluca belirtilecek olursa; sigara içen ve Maraş otu kullanan gruplardaki ortalama tükürük TSA, XO, ADA ve MDA değerleri kontrol grubundan, Maraş otu grubundaki değerler de sigara grubundan istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. İçilen sigara sayısı ya da kullanılan Maraş otu miktarları arttıkça, bu TSA, XO, ADA ve MDA değerleri de artmıştır.

Her üç grupta da, MDA ve TSA değerleri arasında pozitif ve önemli düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Maraş otu kullanan grupta ise, MDA değerleri ile ADA ve XO aktiviteleri arasındaki korelasyonlar da önemli bulunmuştur. Sigara grubunda sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile yalnızca MDA değerleri arasındaki korelasyon önemli iken; Maraş otu grubunda Maraş otu kullanma süresi ile MDA ve TSA değerleri arasında ve günlük tüketilen Maraş otu miktarı ile de MDA, TSA ve ADA değerleri arasında önemli korelasyonlar tespit edilmiştir.

Çalışmamız, Maraş otunun tükürük TSA, XO, ADA ve MDA düzeylerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olma niteliğindedir.

Çalışmamızla ilgili olarak vurgulanması gereken diğer bir nokta; tükürük örneklerinde çalışılmış olmasıdır. Maraş otu ile ilgili araştırma sayısının zaten çok az ve sigara ile ilgili çalışmaların da özellikle serumda yapılmış olması nedeniyle bu konuda tükürükte yapılmış bir çalışma sonucunun önemli olduğunu düşünüyoruz. Tükürüğün

kolay elde edilebilen, önemli bir organizma sıvısı olması nedeni ile serumun yanı sıra tükürük örneklerinde yapılacak yeni çalışmalar yararlı olacaktır.

Bütün dünyada yaygın olan ve değişik şekillerde kullanılan dumansız tütün, ülkemizde de özellikle Güney Doğu Anadolu bölgesi ve ilimiz Kahramanmaraş'ta "Maraş otu" olarak da adlandırılan ağız otu formunda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ürün sigaraya alternatif olarak kullanılmakta; sigaranın kapalı alanlarda kullanımının zor olması ve sigaraya göre daha ucuz olması nedeniyle, özellikle gençler arasında daha fazla olmak üzere, son yıllarda dumansız tütün kullananların sayısı hızla artmaktadır. Sigarada olduğu gibi duman solunmaması da sigara kadar zararlı olmadığı düşüncesi ile ağız otu kullanımını artırmaktadır. Ayrıca, ağız otunun kullanımından sonra tükürülmesi yoluyla çevreyi kirletmesi de önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin insan sağlığına son derece zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Tütün ve tütün ürünlerinin üretimini ve tüketimini durdurmak mümkün değildir. Ancak, yapılan bilimsel çalışmalarla halkın bilgilendirilmesi vasıtası ile insanlara faydalı olunabilecektir. Bu bağlamda, kullanımı gittikçe artan ve halk sağlığını tehdit eden bir alışkanlık olarak gözüken ağız otunun etkileri ile ilgili bilimsel çalışma sonuçları önem arz etmektedir.

Bu çalışmada Maraş otunun tükürük TSA, XO, ADA ve MDA düzeylerini etkilediğini gösteren veriler elde edilmiş; sonuçlar sigara içenlerle karşılaştırılmıştır. Maraş otu kullanımında bu parametrelerin tükürük değerlerindeki değişimin sigara içenlerle benzer, fakat sigara içenlerdekinden fazla olması, Maraş otunun etkilerine dikkat çekecek önemli bir bulgudur. Bu bağlamda insanların Maraş otunun zararlı etkileri konusunda uyarılmaları ve bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

Diğer taraftan, çalışmada ölçülen biyokimyasal parametrelerin çeşitli kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkta değişimlerinin önem arz etmesi nedeniyle de çalışma sonuçlarımızın sigara ve Maraş otunun halk sağlığına etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olacağını düşünüyoruz. Çalışmamızın Maraş otu kullanımında tükürükte bu parametrelerin değişiminin araştırıldığı ilk çalışma olması nedeni ile bu konuda yapılacak yeni çalışma sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak, elde etmiş olduğumuz verilerin sonraki çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde yararlı olacağı muhakkaktır.

KAYNAKLAR

- ADAMS, J.D., OWENS-TUCCIARONE, P., HOFFMANN, D. 1987. Tobacco-Specific N- Nitrosamines in Dry Snuff, Food and Chemical Toxicology, 25:245-246.
- ADHVARYU, S.G., DAVE, B.J., TRIVEDI, A.H. 1991. Cytogenetic Surveillance of Tobacco-Area Nut (Mava) Chewers, Including Patients with Oral Cancers and Premalignant Conditions. Mutation Research, 261:41-49.
- AKALIN, F.A., BALTACIOĞLU, E., ALVER, A., KARABULUT, E. 2007. Lipid Peroxidation Levels and Total Oxidant Status in Serum, Saliva and Gingival Crevicular Fluid in Patients with Chronic Periodontitis Journal Clinical Periodontol, 34(7):558-65.
- AKKUŞ, İ. 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular Ofset, Konya, s.106-111.
- AKYOL, Ö. 2004. Şizofrenide Oksidatif Stres. Kocatepe Tıp Dergisi, 5:15-25.
- ALLEN, S.S., HATSUKAMI, D., JENSEN, J., GRILLO, M., BLISS, R. 2002. Effects of Treatment on Cardiovascular Risk Among Smokeless Tobacco Users. Preventive Medicine, 6:242-245.
- AOKI, Y., KATOH, O., NAKANISHI, Y., KUROKI, S., YAMADA, H. 1994. A Comparison Study of IFN G, ADA, and CA 125 As Diagnostic Parameters in Tuberculous Pleuritis. Respir. Medicine, 88:139-143.
- ARAL, M., EKERBİÇER, H., ARAL, L., ÇELİK, M., GÜL, M., ÇIRAGİL, P. 2002. Maraş Otu (*Nicotiana rustica* L.) Kullanımının Hücresel İmmün Sistem Parametrelerine Olan Etkilerinin Araştırılması, 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 23-28 Eylül, Diyarbakır, Türkiye.
- ASPLUND, K. 2003. Smokeless Tobacco and Cardiovascular Disease. Mutation Research, 36:124-128.
- BAGANHA, M.F., PEGO, A., LIMA, M.A., GASPAR, E.V., CORDEIRO, A.R. 1990. Serum and Pleural Adenosine Deaminase. Chest, 97:605-610.
- BAGWE, A.N., GANU, U.K., GOKHALE, S.V., BHISEY, R.A. 1990. Evaluation of the Mutagenicity of 'Pan Masala', A Chewing Substitute Widely Used in India. Mutation Research, 241:349-354.
- BARUT, Ş., CANBOLAT, A., BİLGE, T., AYDIN, Y., ÇOKNEŞELİ, B., KAYA, U. 1993. Lipid Peroxidation in Experimental Spinal Cord Injury: Time-Level Relationship. Neurosurgery Rev., 16:53-59.
- BATTAL, A., BAYKAL, Y., ERİKÇİ, S., SAĞLAM, K., ÜNAL, T., KOCABALKAN, F., AYDIN, A., İŞİMER, A. 1995. Serbest Radikal Temizleyici Süperoksit Dismutaz

- Enziminin ve Serum, Bakır, Çinko, Selenyum Düzeylerinin Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları ile İlişkisi. GATA Bülteni, 37:218-222.
- BAXI, B.R., PATEL, P.S., ADHVARYU, S.G., DAYAL, P.K. 1991. Usefulness of Serum Glycoconjugates in Precancerous and Cancer Diseases of the Oral Cavity, 67(1):135-40.
- BERGMAYER, H.U. 1974. Methods of Enzymatic Analysis, 644 s.
- BERRY, C.E., HARE, J.M. 2004. Xanthine Oxidoreductase and Cardiovascular Disease: Molecular Mechanisms and Pathophysiologic Implications. Journal Physiol, 555(3):589-606.
- BOFETTA, P., AAGNES, B., WEIDERPASS, E., ANDERSEN, A. 2005. Smokeless Tobacco Use and Risk of Cancer of the Pancreas and Other Organs. International Journal of Cancer, 114:992-995.
- BUEGE, J.A., AUST, S.D. 1985. Microsomal Lipid Peroxidation. Methods of Enzymology, 5:302-310.
- BUĞDAYCI, G., SERİN, E. 2006. Yaşlı Olgularda Hiperürisemi ile Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki. Nobel Medicus, 2(3):28-30.
- BURTIS, C.A., ASHWOOD E.R. 1999. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania.
- BURGAZ, S., ÇOK, I., UYSAL, B.T., KARAKAYA, A.E. 2000. Monitoring of Genotoxic Damage in Smokeless Tobacco (Maras Powder) Consumers Using Micronucleated Oral Cells. Biomarkers, 5:219-224.
- CAI, H., HARRISON, D.G. 2000. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stres. American Heart Association, Inc. Circ. Research, 87:840-844.
- CARBONE, D. 1992. Smoking and Cancer. American Journal of Medicine, 93(1A):13-17.
- CARROLL, E., CROSS, 1987. Oxygen Radicals and Human Disease. Ann Intern Medicine, 107:526-545.
- CASTIGLIA, P.T., DEAN, P.N.P. 1994. Health A Smokeless Tobacco. Journal of Pediatric Health Care, 8:274-6.
- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. 1997a. Pürin Nükleotidlerinin Yıkımı (A. TOKULLUGİL, M. DİRİCAN, E. ULUKAYA editörler). Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 348-351.

- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. 1997b. Üre Döngüsü (A. TOKULLUGİL, M. DİRİCAN, E. ULUKAYA editörler). Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 236-239.
- CHEESEMAN, KH. 1993. Mechanisms and Effects of Lipid Peroxidation. *Mol Aspects Medicine*, 14(3):191-197.
- CICARELLI, I., TOZZI-CIANCERELLI, M.G., DI MASSIMO, C., MARINI, C., CAROLEI, A. 2003. Inary Nitric Oxide Metabolites and Lipid Peroxidation by-Products in Migraine. *Cephalalgia*, 23:39-42.
- CİGREMİS, Y., TÜRKÖZ, Y., TUZCU, M., ÖZEN, H., KART, A., GAFFAROĞLU, M., ERDOĞAN, K., AKGÖZ, M., ÖZUĞURLU, F. 2006. The Effects of Chronic Exposure to Ethanol and Cigarette Smoke on the Formation of Peroxynitrite, Level of Nitric Oxide, Xanthine Oxidase and Myeloperoxidase Activities in Rat Kidney. *Mol Cell Biochemistry*, 291(1-2):127-38.
- CORDELL, G. 2001. The Alkaloids: Chemistry and Biology. Vol: 57, San Diego, Elsevier, 291 s.
- CROOK, M. 1993. The Determination of Plasma or Serum Sialic Acid. *Clinical Biochemistry*, 26:31-8.
- CROOK, M.A., TUTT. P., PICKUP, J.C. 1993a. Elevated Serum Sialic Acid Concentration im NIDDM and its Relationship to Blood Pressure and Retinopathy. *Diabetes Care*, 16(1):57-16.
- CROOK, M.A., TUTT. P., SİMPSON, H., PICKUP, J.C. 1993b. Serum Sialic Acid and Acute Phase Proteins in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry Acta*, 219:131-8.
- CROOK, M.A., SCOTT, D.A., STAPLETON, J.A., PALMER, R.M., WILSON, R.F., SUTHERLAND, G. 2000. Circulation Concentrations of C-Reactive Protein and Total Sialic Acid in Tobacco Smokers Remain Unchanged Following One Year of Validated Smoking Cessation. *Eur. Journal Clinical Invest*, 30(10):861-5.
- ÇAVDAR, C., SİFİL, A., ÇAMSARI, T. 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3-4:92-95.
- ÇERÇİ, M. 1996. Tüberkülozun Ayırıcı Tanısında Plevral Mayii Total Adenozin Deaminaz ve İzoenzimlerinin Tayini. Doktora tezi, Erzurum, 70 s.
- ÇETE, S., ARSLAN, F., YAŞAR, A. 2005. Aloe Vera ve Nerium Olfander'in Bazı Mikroorganizmalara Karşı Antiyomikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması ve bu Bitkilerin Siklosporinli Karaciğer Dokusundaki Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesine Etkilerinin İncelenmesi. *G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*, 18(3):375-380.

- ÇIKIN, A., IŞIKLI, E. 1990. Türkiye’de Tütün Tarımı, Türkiye’nin Uzun Vadeli Tütün Politikası. İktisadi Araştırmalar Vakfı, Sayı: 78, İstanbul.
- ÇOK, I., ÖZTÜRK, R. 1996. Smokeless Tobacco Usage in the World and Turkey. Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University, 13:105-110.
- ÇOK, I. 1998. Dumansız Tütün Kullanımının İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri, 18:24-29.
- ÇOK, I., ÖZTÜRK, R. 2000. Urinary Cotinine Levels of Smokeless Tobacco (Maras powder) Users. Human and Experimental Toxicology, 19:650-655.
- DAS, R.K., DASH, B.C. 1992. Genotoxicity of ‘Gudakhu’, a Tobacco Preparation. II. in Habitual Users. Food and Chemical Toxicology, 30:1045-1049.
- DASH, B.C., DAS, R.K. 1992. Genotoxicity of 'Gudahku', a Tobacco Preparation. I. in Mice in vivo. Mutation Research, 280:45-53.
- DAVE, B.J., TRIVEDI, A.H., ADHVARYU S.G. 1991. Cytogenetic Studies Reveal Increased Genomic Damage Among “Pan Masala” Consumers. Mutagenesis, 6:159-63.
- DAVIS, P.H. 1982. Flora of Turkey. Edinburgh University Press, Edinburgh, 572 s.
- DAVIS, D.L., NIELSON, M.T. 1999. Tobacco: Production, Chemistry and Technology. Blackwell Science Ltd, Oxford, 467 s.
- DAWN, B.M., ALLAN, D.M., COLLEEN, M.S. 1996. Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.
- DE BERARDINIS, P., OMPRA, M.N., BUONO, C. 1994. Et Al: Adenosine Deaminase, 5’- Nukleotidase, Xanthine Oxidase, Superoxide Dismutase, and Catalase Activities in Gastric Juices from Patients with Gastric Cancer, Ulcer, and Atrophic Gastritis. Digestive Diseases and Sciences, 39:721-728.
- DE LUCA, S., LOHMANDER, L.S., NILSSON, B., HASCALL, V.C., CAPLAN, A.I. 1980. Proteoglycans From Chick Limb Bud Chondrocyte Cultures. Keratan Sulfate and Oligosaccharides Which Contain Mannose and Sialic Acid. Journal Biol. Chemistry, 255:6077-6083.
- DEMİR, H. 1998. Tütün ve Sigara İçenlerde Serum Tiyosiyanat Seviyeleri ile Selenyum, C Vitamini ve Lipid Peroksidasyonu Seviyelerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- DEMİRHAN, İ. 2006. Maraş Otu Kullanımının Kromozom Anormallikleri Üzerine Etkisi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.
- DEMİRSOY, A. 1991. Yaşamın Temel Kuralları. Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Ticaret Ltd. Şirketi, Ankara, 560 s.

- DENNY, P.C., DENNY, P.A., ALLERTON, S.E. 1983. Determination of Sialic Acid Using 2-Thiobarbituric Acid in the Absence of Hazardous Sodium Arsenite. *Clinical Chim Acta*, s. 333-336.
- DÖNBAK, L., RENCÜZOĞULLARI, E., TOPAKTAŞ, M., ŞAHİN, G. 2006. A Biomonitoring Study an the Workers from Textile Dyeing Plants. *Russion Journal of Genetics*, 42:1-5.
- DRAPPER, H.H., HADLEY, M. 1990. Malondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroksidation. *Methods in Enzymology*, 186:421-430.
- DURAK, I., PERK, H., KAVUTÇU, M., CANBOLAT, O., AKYOL, O., BEDÜK, Y. 1994. Adenosine Deaminase, 5'nucleotidase, Xanthine Oxidase, Superoxide Dismutase, and Catalase Activities in Cancerous and Noncancerous Human Bladder Tissues. *Free Radic Biol Medicine*, 16(6):825-31.
- DURAK, İ., YALÇIN, S., ÇİMEN, M.Y.B., BÜYÜKKOÇAK, S., KAÇMAZ, M., ÖZTÜRK, H.S. 1999. Effects of Smoking on Plasma and Erythrocyte Antioxidant Defense Systems. *Journal Toxicol Environ. Health*, 56:373-378.
- EIDEN, F. 1976. Zur Geschichte Der Tabakalkaloide. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 5(1):1-18.
- EKERBİÇER, H., ARAL, M., ÇELİK, M., ÇIRAGİL, P. 2002. Farklı Tütün Kullanım Şekillerinin Humoral İmmün Sistem Parametrelerine Etkilerinin Karşılaştırılması. 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 23-28 Eylül, Diyarbakır, Türkiye.
- ENDOH, K., LEUNG, F.W. 1994. Effects of Smoking and Nicotine on the Gastric Mucosa:a Reviwer of Clinical and Experimental Evidence. *Gastroenterology*, 107:864-878.
- ERBİL, K.M., JAMES, D.J., GEORGE, G.K. 1985. Use and Limitations of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Concentrations as Markers for Colorectal Cancer, 55:404-409.
- ERDAL, N., ALTUNKAYNAK, Y., ALTUNKAYNAK, E., ÖZTÜRK, M., MUTLUAY, M., KÖKSAL, A., BAYBAŞ, S. 2005. Migrenli Hastalarda Oksidatif Stresin Göstergesi Olarak Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi. *Düşünen Adam*, 18(3):129-135.
- ERENMEMİŞOĞLU, A. 1991. *Nicotiana Rustica L. ile Farmakolojik Çalışmalar. Uzmanlık Tezi, Kayseri*, 14 s.
- ERENMEMİŞOĞLU, A., TEKOL, Y., KARTAL, M., KURUCU, S. 1992. The Use of a Smokeless Tobacco in Our Country 'Maras Powder'. *Doga-Turkish Journal of Medical Science*, 16:567-576.

- ERENMEMİSOĞLU, A., KARTAL, M., USTUN, H. 1995. Carcinoma of Buccal Mucosa in Smokeless Tobacco Users: a Preliminary Study of the use of Cytology for Early Detection. *Cytopathology*, 6:403-408.
- ERENMEMİSOĞLU, E. 1999. Turkish Smokeless Tobacco “Maras powder”. *Preventive Medicine*, 28:616-617.
- ERTEKİN, A. 1996. Karbontetraklorür ile Deneysel Siroz Oluşturulan Tavşanlarda Sialik Asit, Lipid-Bağlı Sialik Asit, Total Protein ve Bazı Spesifik Karaciğer Enzimlerinin Aktivitelerinin Araştırılması. *Y.Ü. Doktora Tezi*, Van, 77 s.
- FADILLIOĞLU, E., KAYA, B., UZ, E., EMRE, M.H., ÜNAL, S. 2000. Effects of Moderate Exercise on Mild Depressive Mood, Antioxidants and Lipid Peroxidation. *Bull Clinical Psychopharmacol*, 10:194-200.
- FENECH, M., MARLEYN, A. 1985. Solutions to the Kinetic Problem in the Micronucleus Test. *Cytobios*, 43:233-246.
- FIELDING, J.E. 1985. Smoking: Health Effects Effects and Control. *New England Journal of Medicine*, 313(8):491-498.
- FİŞEKÇİ, F., HACİBEKİROĞLU, M., ÇIKIRIKÇIOĞLU, S. 1991. Plevral Sıvı Adenosine Deaminase Ölçümünün Tüberküloz Plörezilerde Tanı Değeri. *Solunum*, 16:524-531.
- FONTAN-BUESO, J., VERA-HERNANDO, H., GARCÍA-BUELA, J.P., DOMÍNGUEZ-JUNCAL, L., MARTÍNEGANA, M.T., MONTERO MARTÍNEZ, M.C. 1988. Diagnosticvalue of Simultaneous Determination of Pleural Adenosine Deaminase and Pleurallisozyyme/Serum Lysozyme Ratio in Pleuraleffusions. *Chest*, 93(2):303-307.
- FREEMAN, B.A., CRAPO, T.D. 1982. Biology of Disease Free Radicals and Tissue Injury. *Laboratory Invest*, 47:412-425.
- FREI, B. 1994. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins. Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*, 97(3A):26, 3A-5S-3A-12S.
- GARDINER, T. 2000. Dietary N-Acetylneuraminic Acid (NANA): Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME) and Biological Activity. *Glycoscience& Nutrition*, 1(10):1-3.
- GILMAN, M.J., SYLVESTER, J.T., KENNEDY, T.P., MENKES, H.A., TRAYSTMAN, R.J. 1981. Vascular Effects of Cigarette Smoke in Isolated Pig Lungs. *American Review of Diseases*, 124:549-553.
- GIUSTI, G. 1974. Adenosine Deaminase Methods of Enzymatic Analysis. In Bergmeyer H.U. ed *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press, 2:1092-1099.

- GODMANN GILMAN, A., GOODMAN, L.S., RALL, T.W. 1985. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Millan Publishing Comp. New York, 7th Edition, s. 217-218.
- GÖKBULUT, İ. 2000. Çeşitli Göğüs Hastalıklarında Bronşial Lavaj Sıvısı ve Plazmada Ksantin Oksidaz ve Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ile Nitrik Oksit ve Malondialdehit Seviyeleri. Yüksek Lisans Tezi, Malatya, 47 s.
- GRAUL, A.I., PROUS, J.R. 2005. Executive Summary: Nicotine Addiction. Drugs of Today (Barcelona), 41:419-425.
- GROLMANN, A. 1965. Pharmacology and Therapeutics. Lea-Febiger, Philadelphia, 6th Edition, s. 408-414.
- GROSS, A.J., LACKLAND, D.T., TU, D.S. 1995. Oral Cancer and Smokeless Tobacco: Literature Review and Meta-Analysis. Environmental International, 21:381-394.
- GUPTA, P.C., RAY, C.S. 2003. Smokeless Tobacco and Health in India and South Asia. Respirology, 8:419-431.
- GUPTA, P.C. 1999. Gutka: A Major New Tobacco Hazard in India. Tobacco Control, 8:132.
- GUPTA, B.K., KAUSHIK, A., PANWAR, R.B., CHADDHA, V.S., NAYAK, K.C., SINGH, V.B., GUPTA, R., RAJA, S. 2007. Cardiovascular Risk Factors in Tobacco-Chewers: A Controlled Study. Journal Assoc Physicians India, 55:27-31.
- GUTHIKONDA, S., SINKEY, C., BARENZ, T., HAYNES, W.G. 2003. Xanthine Oxidase Inhibition Reverses Endothelial Dysfunction in Heavy, 107:416-421.
- GÜNGÖR, M., ÇERÇİ, M., GÜNGÖRER, İ. 2000. Determination of Adenosine Deaminase Activity and It's Isoenzymes for Diagnosis of Pleural Effusions: Respirology, 5:321-4.
- GÜNGÖR, O., SUNAR, B., ÖZÇELİK, F., AKTAŞ, Z., GÖKMEN, S.S. 2004. Akut Miyokard İnfarktüsünde Sialik Asit Düzeyleri ve Seruloplazmin ile İlişkisi. Türk Biyokimya Dergisi, 29(3):226-231.
- GÜVEN, A., KÖKSAL, N., BÜYÜKBEŞE, M.A., ÇETİNKAYA, A., SÖKMEN, G., AKSU, E., ÇAGLAYAN, C.E. 2003. Effects of Using a Different Kind of Smokeless Tobacco on Cardiac Parameters: "Maras powder". Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 3:230-235.
- HALLIWELL, B. 1984. Oxygen Radicals: A Commonsense Look at Their Nature and Medical Importance. Medical Biology, 62:71-77.
- HALLIWELL, B. 1991. Drug Antioxidant Effects. Drugs, 42(4):569-605.

- HAMMODE, R.M.A., KHALIL, M.M.M., SALEM, A. 1995. Lipid Peroxidation Products in Pleural Fluid for Separation of Transudates and Exudates. *Clinical Chemistry*, 41(9):1324-1315.
- HANNAN, M.A., EI-YAZIGI, A., PAUL, M., GIPSON, D.P., PHILIPS, R.L. 1986. Genotoxicity of 'Shamma', a Chewing Material Suspected of Causing Oral Cancer in Saudi Arabia. *Mutation Research*, 169:41-46.
- HECHT, S.S., CHEN, C.B., HOFFMANN, D. 1979. Tobacco-Specific Nitrosamines: Occurance, Farmation, Carcinogenecity and Metabolim. *Accounts of Chemical Research*, 12:92-97.
- HESS, H.H., ROLDE, E. 1976. Fluorometric Assay of Sialic Acids *Anal. Biochemistry*, 73:535-538.
- HILL, A.F. 1951. *Economic Botany*. Mc Graw Hill Book Company Inc., New York, s. 268-275.
- HIROTA, M., INOUE, M., ANDO, Y. ET AL. 1990. Inhibition of Stress Induced Gastric Mucosal Injury by a Long Acting Superoxide Dismutase That Circulates Bound to Albumin. *Arch Biochem Biophys*, 280:269-273.
- HOBARTH, K., HOFBAUER, J., FANG-KIRCHER, S. 1993. Plasma Sialic Acid in Patients with Prostate Cancer. *Br. Journal Urol*, 72(1):621-4.
- HOFFMANN, D., ADAMS, J.D., LISK, D., FISENNE, I., BRUNNEMANN, K.D. 1987. Toxic and Carcinogenic Agents in Dry and Moist Snuff. *Journal of the National Cancer Institute*, 79:1281-1286.
- İDRİS, A.M., NAIR, J., OHSHIMA, H., FRIESEN, M., BROUET, I., FAUSTMAN, E.M., BARTSCH, H. 1991. Unusually High Levels of Carcinogenic Tobacco-specific Nitroamines in Sudan Snuff. *Carcinogenesis*, 12(6):1115-1118.
- İDRİS, A., İBRAHİM, S., VASSTRAND, E., JOHANNESSEN, A., LILLEHAUG, J., MAGNUSSON, B., WALLSTROM, M., HIRSCH, J., NILSEN, R. 2001. Swedish Snus and the Sudanese Toombak: Are They Different? *Oral Oncology*, 34:558-566.
- İŞLEKEL, H., İŞLEKEL, S., GÜNER, G. 2000. Biochemical Mechanism and Tissue Injury of Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Journal of Neurological (Turkish)*, 17:2.
- JANSSON, T., ROMERT, L., MAGNUSSON, J., JENSSEN, D. 1991. Genotoxicity Testing of Extracts of a Swedish Moist Oral Snuff. *Mutation Research*, 261:101-115.
- JEANLOZ, R.W., CODINGTON, J.F. 1976. The Biological Role of Sialic Acid at the Surface of the Cell (A. ROSENBERG, C.L. SCHENGRUND editörler). *Biological Roles of Sialic Acid*. New York: Plenum Pres, s. 201-38.

- KALENDER, S., KALENDER, Y., ÖĞÜTÇÜ, A., UZUNHİSARCIKLI, M., DURAK, D., AÇIKGÖZ, F. 2002. Endosulfan-Induced Cardiotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats: The Protective Effect of Vitamin E. *Toxicology*, 202:227-235.
- KARACONJI, L.B. 2005. Facts About Nicotine Toxicity. *Arhivza Higijenu Radai Toksikologiju*, 56:363-371.
- KARCZMAR, A.G. 1966. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Pergaman Pres, Oxford, 1:18-22.
- KARGIN, F., FİDANCI, U.R. 2001. Böbrek Hastalıklı Köpeklerde Antioksidatif Metabolizma. *Türk Journal Vet. Anim. Sci.* 25:607-613.
- KAVUTÇU, M. 2007. Diyabet Oluşturulan Rat Karaciger Dokularında Stobadin'in Oksidatif Stres ve Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Gazi Üniversitesi, Ankara, Proje Kodu: 01/2007-21.
- KAYAL, J.J., TRIVEDI, A.H., DAVE, B.J., NAIR, J., NAIR, U.J., BHIDE, S.V., GOSWAMI, U.C., ADHVARYU, S.G. 1993. Incidence of Micronuclei in Oral Mucosa of Users of Tobacco Products Singly or in Various Combinations. *Mutagenesis*, 8:31-33.
- KAYAALP, S.O. 1986. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 3. Baskı, 3. Cilt, Ulucan Matbaası, Ankara, s. 2137-2149.
- KAYAALP, S.O. 1987. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ulucan Matbaası, Ankara, Cilt 1, s. 247-257.
- KAYIR, H., UZBAY, I.T. 2004. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14(3):159-167.
- KAYMAKÇALAN, Ş. 1980. Tütünün Farmakolojisi ve Toksikolojisi. *Ankara Tıp Mecmuası*, 33:497-506.
- KAYNAR, H., MERAL, M., TURHAN, H., KELEŞ, M., ÇELİK, G., AKÇAY, F. 2005. Glutathione Peroxidase, Glutathione-S-Transferase, Catalase, Xanthine Oxidase, Cu-Zn Superoxide Dismutase Activities, Total Glutathione, Nitric Oxide, and Malondialdehyde Levels in Erythrocytes of Patients With Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Lett*, 28;227(2):133-9.
- KILINÇ, M., OKUR, E., KURUTAŞ, E.B., GÜLER, F.I., YILDIRIM, I. 2004. The Effects of Maraş Powder (Smokeless Tobacco) on Oxidative Stress in Users. *Cell Biochemistry and Function*, 22:233-236.
- KLESGES, R.C., MEYERS, A.W., KLESGES, L.M., LA VAGUE, M.E. 1989. Smoking Body Weight, and Their Effects on Smoking Behavior, 106:204-230.

- KOBAYASHI, F., IKEDA, T., MARUMO, F. SATO, C. 1993. Adenosine Deminase Isoenzymes in Liver Disease. American Journal Gastroenterol, 88:266-271.
- KOUR, H., PERKINS, M.J. 1991. The Free Radical Chemistry of Food Additives, in Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. Free Radicals and Food Additives, New York.
- KÖKOĞLU, E., SÖNMEZ, H., USLU, E., USLU, I. 1992. Sialic Acid Levels in Various Types of Cancer Biochemistry Biophysics, 13(1):57-64.
- KÖKSAL, N., GÜVEN, A., ÇETİNKAYA, A., BÜYÜKBEŞE, M.A. 2004. Dumansız Tütün “Maraş Otu” Kullanımının Solunum Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri. Akciğer Arşivi, 5:174-178.
- KURTUL, N., ARICAN, A. 2002. Serum Lipid Peroxidation in *Nicotiana rustica* L. Users. Proceedings of ICNP, Trabzon, Turkey.
- KURTUL, N., ÇİL, M.Y., BAKAN, E. 2004. The Effects of Alcohol and Smoking on Serum, Saliva, and Urine Sialic Acid Levels. Saudi Medicine Journal, 25(12):1839-44.
- KURTUL, N., ÇİL, M.Y., PAÇACI, S.D. 2005. Serum Total Sialic Acid Levels in Smokers and Users of Smokeless Tobacco in Form of Oral Powder (Maras Powder). Journal of Biomedical Sciences, 12:559-563.
- KURTULUŞ, H., ESKİOCAK, S., TÜTÜNCÜLER, F., BAŞARAN, Ü.N., GÜLEN, Ş. 2003. Deneysel Sistemik Hipoksi Geliştirilmiş Yenidoğan Ratlarda N-Asetilsistein Uygulamasının Etkileri. Türk Biyokimya Dergisi, 28(2):40-44.
- LANDO, H.A., HADDOCK, C.K., KLESGES, R.C., TALCOTT, G.W., JENSEN, J. 1999. Smokeless Tobacco Use in Population of Young Adults. Mutation Research, 24:431-437.
- LARSON, P.S., SILVETTE, H. 1968. Tobacco Experimental and Clinical Studies. The William-Wilkins Company, Baltimore, 22 s.
- LAURENT, B., ARDAILLOU, R. 1986. Reactive Oxygen Species: Production and Role in the Kidney. American Journal Physiol, 251:F765-F776.
- LESMES, G.R., DONOFRIO, K.H. 1992. Passive Smoking: The Medical and Economic Issues. American Journal Medicine, 93(1A):38-42.
- LEVIN, E.D., MORGAN, M.M., GALVEZ, C. 1987. Chronic Nicotine and Withdrawal Effects on Body Weight and Water Consumption in Female Rats. Physiol Behav, 39(4):441-444.
- LEWIS, J.J. 1964. An Introduction to Pharmacology. E-S Livingstone Ltd, Edinburgh, s. 130-133.

- LIANG, X.H., LIANG, X.M., YI, B. 2003. Detection of Serum Sialic Acid in Three Kinds of Malignant Tumor and its Clinical Significance, *Hunan Yi Ke Xue Bao*, 28(1):65-6.
- LIAU, L.M., BERGSNEIDER, M., BECKER, D.P., YOUMANS, J.R. 1997. *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co.4 th ed. Physiol.
- LI, C., JACKSON, R.M. 2002. Reactive Species Mechanisms of Cellular Hypoxia-Reoxygenation Injury. *American Journal Physiol. Cell*, 282(2):227-24.
- LINDBERG, G., EKLUND, G.A., GULLBERG, B. 1991a. Serum Sialic Acid Concentration and Cardiovascular Mortality. *BMJ*, 302:143-146.
- LINDBERG, G., RASTAM, L., GULBERG, B., EKLUND, G.A., TÖRNBERG, S. 1991b. Serum Sialic Acid Concentration and Smoking: A Population Based Study. *BMJ*, 303:1306-7.
- LINDBERG, G., RASTAM, L., GULLBERG, B., LUNDBLAND, A., NILSSON-EHLE, P., HANSON, B.S. 1993. Serum Concentrations of Total Sialic Acid and Sialoglycoproteins in Relation to Coronary Heart Disease Risk Markers. *Atherosclerosis*, 103:123-129.
- LIPOVAC, V., GAVELLA, M., UGRINOVIC, N., PAPIC, Z., CREPINKO, I. 1981. Composition of the Erythrocyte Membrane in Diabetic Patients with Retinopathy. Abstracts of the IV. Yugoslav Symposium on Diabetes Mellitus. *Diabetes Croat*, 10 Suppl. I:87.
- MABRY, E.W., CARUBELLI, R. 1972. Sialic Acid in Human Cancer. *Experientia*, 28:182-183.
- MASON, R.J., BUIST, A.S., FISHER, E.B., MERCHAN, J.A., SAMET, J.M., WELSH, C.H. 1985. Cigarette Smoking and Health, *American Review of Respiratory Disease*, 132:1133-1136.
- MATTSON, M.E., WINN, D.M. 1989. Smokeless Tobacco Association with Increased Cancer Risk, *National Cancer Institute Monographs*, 20:89-92.
- MAXWELL, A.J., BRUINSMA, K.A. 2001. Uric Acid is Closely Linked to Vascular Nitric Oxide Activity. Evidence for Mechanism of Association with Cardiovascular Disease. *Journal American Coll Cardiol. Dec*, 38(7):1850-1858.
- MAYERS, P.A., RODWELL, V.W. 1996. Pentoz Fosfat Yolu ve Heksoz Metabolizmasının Diğer Yolları (R.K. MURRAY, D.K. GRANNER, P.A. MAYES, V.W. RODWELL editörler). *Harper'ın Biyokimyası*, 24. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, s. 215-225

- MAZZANTI, L., RABINI, R.A., SALVOLINI, E., TESEI, M., MATARELLI, D., VENERANO, B., CURATOLA, G. 1997. Sialic Acid, Diabetes and Aging: a Study on the Erythrocyte Membrane. *Metabolism*, 46(1):59-61.
- MCCUSKER, K. 1992. Mechanisms of Respiratory Tissue Injury from Cigarette Smoking. *American Journal of Medicine*, 93(1A):18-21.
- MERCAN, U. 2004. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. Y.Y.Ü. Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 15(1-2):91-96.
- MILLER, N.S., COCORES, J.A. 1993. Nicotine Dependence: Diagnosis, Chemistry and Pharmacologic Treatments. *Pediatrics in Review*, 14:275-9.
- MORTELMANS, K., ZEIGER, E. 2000. The Ames Salmonella/Microsome Mutagenicity Assay. *Mutation Research*, 455:29-60.
- MUKHERJEE, A., GIRI, A.K. 1991. Sister Chromatid Exchange Induced by 'Pan Masala' (a Betel Quid Ingredient) in Male Mice in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 29:401-403.
- MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, R.A., RODWELL, V.W. 1996. Fizyolojik Öneme Sahip Lipidler. N. DİKMEN, T. ÖZGÜNEN. Harper'ın Biyokimyası, Yirmidördüncü Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.
- MURRIN, C.L., FERRER, J.R., WANYUNZ. 1987. Nicotine Administration to Rast: Methodological Considerations, 40:1699-1708.
- MURTI, P., GUPTA, P., BHONSLE, R. 1997. Betel Quid and Other Smokeless Tobacco Habits in India: Oral Health Consequences. *Dental Journal of Malaysia*, 18:12-15.
- NAIR, J., PAKHALE, S.S., BHIDE, S.V. 1989. Carcinogenic Tobacco Specific Nitrosamines in Indian Tobacco Products. *Food and Chemical Toxicology*, 27:751-753.
- NAKAZONO, K., WATANABE, N., MATSUNO, K., SASAKI, J., SATO, T., INOUE, M. 1991. Does Superoxide Underlie the Pathogenesis of Hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, s.10045-10048.
- NATH, K.A., NORBY, S.M. 2000. Reactive Oxygen Species and Acute Renal Failure. *American Journal Medicine*, 109:655-678.
- NG, S.S., DAIN, A. 1976. Biological Roles of Sialic Acid (In: Rosenberg, A., and Schengrund C.L. editors.). New York: Plenum, 59-102.
- NIKI, E. 1987. Antioxidant in Relation to Lipid Peroxidation. *Chemistry Phy. Lipids*, 44:227-253.
- NIPHADKAR, M.P., BAGVE, A.N., BHISEY, R.A. 1996. Mutagenic Potential of Indian Tobacco Products. *Mutagenesis*, 11:151-154.

- OCANA, I., MARTÍNEZ-VAZQUEZ, J.M., SEGURA, R.M., FERNANDEZ-DE-SEVILLA, T., CAPDEVILA, J.A. 1983. Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. Test for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest*, 84(1):51-3.
- ODELEYE, O.E., WATSON, R.R., ESKELESON, C.D., MUFTI, S.I. 1990. Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Promote Peroxidation and Possible Role in the Promotion of Cancer in "Reactive Intermediates IV", Plenum Press, New York, 789-791.
- OOSTHUIZEN, H.M., UNGERER, J.P.J., BISSBORT, S.H. 1993. Kinetic Determination of Serum Adenosine Deaminase Clinical Chemistry, 39:2182-2185.
- ÖKSÜZ, M.C., SAMANCI, N. 2003. Kristal Artropatilerinden Gut. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 12(8):303-306.
- ÖZARAS, R., TAHAN, V., ÜNLÜ, M., DEMİRCİ, M., BAHÇECİ, M., UZUN, H., AYDIN, S., DELİBAŞ, N. 1998. Lp(a) Levels and Lipid Peroxidation After Smoke Exposure in the Rabbit. *Free Radical Biology and Medicine*, 25:77.
- ÖZBEN, T. 1991. Elevated Serum and Urine Sialic Acid Levels in Renal Diseases. *Ann. Clinical Biochemistry*, 28:44-48.
- ÖZBEN, T. 1998. Pathophysiology of Cerebral Ischemia. Mechanisms Involved in Neuronal Damage. In: "Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants" (T. ÖZBEN editor). Plenum Press, New York, s.163-187.
- ÖZKUL, Y., ERENMEMİŞOĞLU, A., CÜCER, N., MENEVŞE, A., SAATÇI, C.A. 1995. Sister-Chromatid Exchange Inducing Effects of Smokeless Tobacco Using on T-Lymphocyte Chromosomes. *Mutation Research*, 334:209-212.
- ÖZKUL, Y., DÖNMEZ, H., ERENMEMİŞOĞLU, A., DEMİRTAŞ, H., İMAMOĞLU, N. 1997. Induction of Micronuclei by Smokeless Tobacco on Buccal Mucosa Cells of Habitual Users. *Mutagenesis*, 12:285-287.
- PALLER, M.S., HOİDAL, J.R., FERRIS, T.F. 1984. Oxygen Free Radicals in Ischemic Acute Renal Failure in Rat. *Journal Clinical Invest*, 74:1156-1164.
- PATEL, D.R., GREYDANUS, D.E. 1999. Substance Abuse: A Pediatric Concern. *Indian Journal of Pediatrics*, 66:557-567.
- PATON, W.D.M., PAYNE, J.P. 1968. Pharmacological Principles and Practise. J-A Churchill Lth, London, s.18-35.
- PAULA, J., WATER, S., LEWRY, E., PENNOCK, C. 1992. *Ann Clinical Biochemistry*, 29:625-637.
- PELLETIER, S.W. 1985. Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives. John Wiley and Sons, New York, 320 s.

- POMERLEAU, O., ARBOR, A. 1992. Nicotine and Central Nervous System: Biobehavioral Effects of Cigarette Smoking. *The American Journal of Medicine*, 93(1A):2-7.
- PORTER, N.A. 1984. Chemistry of Lipid Peroxidation. *Methods Enzymol*, 105:273-283.
- PÖNNIÖ, M., ALHO, A., HEINALA, P., NIKKARI, S.T., SILLANAUKEE, P. 1999a. Serum and Saliva Levels of Sialic Acid are Elevated in Alcoholics. *Alcohol Clinical Exp. Res.* 23(6):1060-1064.
- PÖNNIÖ, M., ALHO, A., HEINALA, P., NIKKARI, S.T., OLSSON, U., RYDBERG, U., SILLANAUKEE, P. 1999b. Serum Sialic Acid in a Random Sample of the General Population. *Clinical Chemistry*, 45(10):1842-1849.
- PRE, J., LE FLOCH, A. 1990. Lipid Peroxidation Products and Antioxidants in Plasma of Cigarette Smokers. *Clinical Chemistry*, 36:1849-1850.
- RENNER, C.C., ENOCH, C., PATTEN, C.A., EBBERT, J.O., HURT, R.D., MOYER, T.P., PROVOST, E.M. 2005. Iqmiq: a Form of Smokeless Tobacco Used Among Alaska Natives. *American Journal of Health Behavior*, 29:588-594.
- REYNOLDS, J.E.F., PARFITT, K., PARSON, A.V., SWEETMAN, S.C. 1989. Martindale, the Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, London, 1594-1595.
- RIO, D.D., STEWART, A.J., PELLEGRINI, N. 2005. A Review of Recent Studies on Malondialdehyde as Toxic Molecule and Biological Marker of Oxidative Stress. *Nutrition, Metabolism&Cardiovascular Disease*, 15:316-328.
- RODWELL, W.V. 1993. Structures and Functions of Proteins and Enzymes. In: Harper's Biochemistry. A Lange Medical Book (R.K. MURRAY, P.A. MAYES, D.K. GRANNER, W.V. RODWELL editörler). Twenty-Second Ed, Middle East Ed, s. 21-31.
- RODU, B., JANSSON, C. 2004. Smokeless Tobacco and Oral Cancer: A Review of the Risk and Determinants. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 21:156-157.
- ROLAND, S. 1985. Sialic Acids and Their Role as Biological Masks, *Trends in Biochemical Sciences*, 7:357-360.
- ROMERO, R., LENS, X.M., NOVOA, D., ARCOCHA, V., ALANSO, R., ARZA, M.D., MOUZO, L., PAZ, M., SANCHEZ GUISANDE, D. 1993. Sialic Acid is a Predictor of Cardiovascular Complications in Renal Transplantation Recipients. *Nephron*, 65:489-490.
- SAITOH, F., NOMA, M., KAWASHIMA, N. 1985. The Alkaloid Contents of Sixty Nicotiana Species. *Phytochemistry*, 24:477-480.

- SAKAMOTO, A., OHNISHI, S.T., OHNISHI, T. 1991. Relationship Between Free Radikal Production and Lipid Peroxidation During Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat Brain. *Brain Research*, 554:186-192.
- SARAÇOĞLU, U., GÜVEN, O., DURAK, I. 2005. Adenosine Deaminase and 5'-Nucleotidase Activities in Saliva From Patients With Oral and Laryngeal Cancer. *Oral Dis*, 11(5):323-5.
- SCHAUER, R. 1982. Chemistry, Metabolism and Biological Functions of Sialic Acids. (STUART, T., HORTON, D. editörler.) *Advances in Carbonhydrate Chemistry and Biochemistry*. New York; Academic Press Inc, s. 131-134.
- SCHAUER, R. 1985. Sialic Acids and Their Role as Biological Masks. *Trends Biochem Sci*, 10:357-60.
- SCHAUER, R., KELM, S., REUTER, G., ROGGENTIN, P., SHAW, I. 1995. Biochemistry and Role of Sialic Acids. in: Rosenberg, A. Editor, *Biology of the Sialic Acids*, New York: Plenum.
- SCHUTTER, M.J.E., VISSER, J.J., VANKAMP, G.J., MENS DORFF-POULLY, S., VAN DICK, W., HILGERS, J., KENEMANS, P.1992. The Utility of Lipid-Associated Sialic Acid (LASA or LSA) as a Serum Marker for Malignancy, *Tumor Biol.*, 13:121-132.
- SCHRODER, K.L., CHEN, M.S. 1981. Smokeless Tobacco and Blood Pressure. *The New England Journal of Medicine*, 312:919.
- SCHRODER, P.N., GIANNIS, A.1999. From Substrate to Transition State Analogues: the First Patent Inhibitör of Sialytransferases, *Angew. Chemistry. Int. Ed.*, 38(10):1379-1380.
- SEVERINI, G. 1994. Uremic Toxins and Adenosine Deaminase Activity, *Clinical Biochemistry*, 27:273-276.
- SEYLER, L.E., FERTIG, J., POMERLAU, O., HUJNT, D., PARKER, K. 1984. The Effects of Smoking and Cortisol Secretion. *Life Sciences*, 34:57-65.
- SILLANAUKKEE, P., PÖNNIÖ, M., JAASKELAINEN, I.P.1999. Occurrence of Sialic Acids in Healthy Humans and Different Diskorders. *European Journal of Clinical Investigation*, 29(5):413-425.
- SODERGEN, E. 2000. Lipid Peroxidation in vivo. Uppsala University. Uppsala, 61s (yayınlanmamış).
- STAHL, W., SIES, H. 2002. Introduction: Reactive Oxygen Species. *Research Monographs*, s.1-2.

- STEFENELLI, N., KLOTZ, H., ENGEL, A., BAUER, P. 1985. Serum Sialic Acid in Malignant Tumors, Bacterial infection and Chronic Liver Diseases. *Journal Cancer Res. Clinical Oncol*, 109:55-59.
- STICH, H.F., CURTIS, J.R., PARIDA, B.B. 1982. Application of the Micronucleus Test to Exfoliated Cells of High Cancer Risk Groups: Tobacco Chewers. *International Journal of Cancer*, 30:553-559.
- STOCKS, J., DORMANDY, T.L. 1970. A Direct Thiobarbituricacid-Reacting Chromogen in Human Red Blood Cell, *Clinical Chim. Acta*, 27:117-120.
- SUGAHARA, K., SUGIMOTO, K., NOMURO, O., OSAI, T. 1980. Enzymatic Assay of Serum Sialic Acid. *Clinical Chemistry Acta*, 108:493-498.
- SÜER, G.S., KILIÇLI, G., ÖZÇELİK, F.G. 2000. Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels Following Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry Lab. Medicine*, 38(12):1249-55.
- TAUTU, C., PEE, D., DUNSMORE, M., PROROK, J.J., ALHADEFF, J.A. 1991. Evaluation of Serum Sialic Acid and Carcinoembryonic Antigen for the Detection of Early Stage Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 5:247-254.
- THOMAS, J.A. 1999. Including Glutathione, a Peptide for Cellular Defense Against Oxidative Stres.
- TIETZ, N.W. 1995. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania.
- TUCKER, L.A. 1989. Use of Smokeless Tobacco, Cigarette Smoking, and Hypercholesterole-Mia. *American Journal of Puplic Health*, 79:1048-1050.
- UNGERER, J.P.J., OOSTHUIZEN, H.M., RETIEF, J.H., BISSBORT, S.H. 1994. Significance of Adenosine Deaminase Isoenzymes for Diagnosis.
- USLU, E., BELCE, E., SEYMEN, P., KÖKOĞLU, E. 2000. Kolorektal Kanserde Metastazın Serum TSA Düzeyleri üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Journal Medicine*, 31:231-234.
- USLU, C., TAYSI, S., AKCAY, F., SÜTBEYAZ, M.Y., BAKAN, N. 2003. Serum Free and Bound Sialic Acid Alpha-1-Acid Glycoprotein Patients with Laryngeal Cancer. *Ann Clinical Lab. Sci*. 33(2):156-9.
- UZAN, M. 2000. Medulla Spinalis Yaralanmalarında Fizyopatoloji, in Hancı M; *Medulla Spinalis Yaralanmaları*, s. 152-161.
- WAKABAYASHI, SAKAMOTO, K., YOSHIMOTOS, MASUI, H. 1992. Relation of Serum Sialic Acid to Lipid Concentration. *British Medicine Journal*, 305:562-563.

- WALSH, P.M., EPSTEIN, J.B. 2000. The Oral Effects of Smokeless Tobacco Use in Navajo Indian Adolescents, *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 22:158-164.
- WARBURTON, D.M., WESNES, K., SHERGOLD, K. 1986. Facilitation of Learning and State Dependency with Nicotine. *Psychopharmacol*, 89:55-59.
- WARREN, L.1971. The Thiobarbituric Acid Assay of Sialic Acids. *Journal Biol. Chemistry*, 234 s.
- WATERS, P.J., LEWRY, E., PENNOCK, C.A.1992. Measurement of Sialic Acid in Serum and Urine: Clinical Applications and Limitations. *Ann. Clinical Biochemistry*, 29:625-637.
- WATT, J.M., BREYER-BRANDWIJK, M.G. 1962. Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. 2th ed., E and S Livingstone Ltd., London, s. 962-988.
- WATTS, G.F., CROOK, M.A., HAQ, S., MANDALIA, S.1995. Serum Sialic Acid as an Indicator of Change in Coronary Artery Disease. *Metabolism*, 44(2):147-148.
- WELCH, K.M.A. 1987. Migraine: A Biobehavioral Disorder. *Arch Neurol*, 44:323-327.
- WOLFE, M.D., CARLOS, J.P. 1987. Oral Health Effects of Smokeless Tobacco Use in Navajo Indian Adolescents, *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 22:158-164.
- WU, D., CEDERBAUM, A.I. 2003. Alcohol, Oksidative Stress and Free Radical Damage. *Alcohol Research&Health*, 27(4):277-284.
- WHO, 1997. Tobacco or Health: A Global Status Report. Geneva: World Health Organisation.
- VALDES, L., JOSE, E.S., ALVAREZ, D., VALLE, J.M. 1996. Adenosine Deaminase (ADA) Isoenzyme Analysis in Pleural Effusions: Diagnostic Role, and Relevance to the Origin of Increased ADA in Tuberculous Pleurisy. *Eur. Respir. Journal*, 9:747-751.
- VILLENA, V., NAVARRO-GONZALES, J.A., GARCIA-BENEYAS, C., MANZANOS, J.A., ECHAVE, J., LOPEZ-ENCUENTRA, A., BARBERO, J.A. 1996. Rapid Automated Determination of Adenosine Deaminase and Lysozyme for Differentiating Tuberculous and Non-Tuberculous Pleural Effusions. *Clinical Chemistry*, 42:2218-2221.
- YANBEYİ, S. 1999. Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutatyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 88 s (yayınlanmamış).

- YILDIRIM, Z., HASANOĞLU, H.C., AKYOL, Ö., GÖKIRMAK, M., KÖKSAL, N. 1999. Serum Adenosine Deaminase Activities in Lung Cancer and Mesothelioma. *Clinical Biochemistry*, 31:283-285.
- YILMAZ, G., SÜER, H., ÜÇLER, S., İNAN, L., YÜCEL, D. 2005 . Auralı ve Aurasız Migrende Plazma Nitrik Oksit Metabolitleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 30(3):236-240.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında İstanbul’da doğdum. İlköğrenimimi 1990 yılında Afyon ili Sandıklı ilçesi’nin Miralay Reşat Bey İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimimi 1996 yılında Sandıklı Lisesi’nde tamamladım. Aynı yıl kazandığım Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kimya bölümünden 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl Kimya Bölümü’nde Yüksek Lisansa başladım. Ancak Mardin ili Derik ilçesi Beşkavak İlköğretim Okulu’na çıkan öğretmenlik atamamdan yüksek lisans derslerime devam edemedim. Bu yüzden eğitimimi yarıda bıraktım. 2005 yılında çıkan öğrenci affıyla beraber üniversitemdeki yüksek lisans eğitimime geri döndüm. Tayinimi de Kahramanmaraş ili Türkoğlu ilçesi Küçükimalı İlköğretim Okulu’na aldırđım. Halen yüksek lisans eğitimime devam etmekteyim. Evliyim, Aliye Feyza ve Hulusi Emre adında iki çocuğum var.