



**BENZO(A)PİREN (BAP)' İN AKCIĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ VE
CURCUMİN' İN OLASI KORUYUCU ÖZELLİĞİNİN ÇEŞİTLİ MİKROSKOBİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

İrem İNANÇ

**DOKTORA TEZİ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

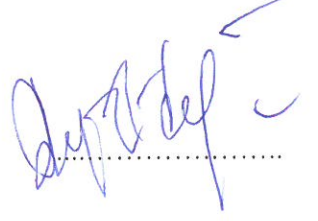
Haziran 2015

İrem İnanç tarafından hazırlanan Benzo(a)piren(BAP)'in Akciğer Dokusu Üzerine Etkisi ve Curcumin'in Olası Koruyucu Özelliğinin Çeşitli Mikroskopik Yöntemlerle İncelenmesi adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman(Başkan):Prof.Dr.Deniz Erdoğan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

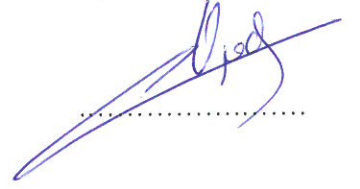
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye:Prof.Dr.Candan Özoğul

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

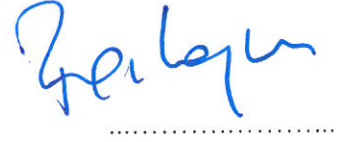
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof.Dr. Figen Kaymaz

Hacettepe Üniversitesi, Tıp fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

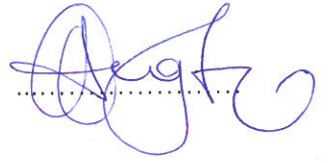
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof.Dr.Çiğdem Elmas

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Doç.Dr.Pergin Atilla

Hacettepe Üniversitesi, Tıp fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 25/06/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İrem İNANÇ
25 Haziran 2015

BENZO(A)PİREN (BAP)' İN AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ VE
CURCUMİN' İN OLASI KORUYUCU ÖZELLİĞİNİN ÇEŞİTLİ MİKROSKOBİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

İrem İNANÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2015

ÖZET

Bu çalışmada, çevresel kirliliğin önemli etmenlerinden olan BaP'ın akciğerde oluşturabileceği hasarda curcumin'in olası koruyucu etkileri immunohistokimyasal ve elektron mikroskopik yöntemlerle incelenmesi amaçlandı. Araştırmamızda 36 adet Wistar albino erkek sıçan, her grupta 6 denek olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Bunlar; 1. Grup: Kontrol, 2. Grup: Mısır Yağı Grubu, 3. Grup: DMSO Grubu, 4. Grup: BaP, 5. Grup: Curcumin, 6. Grup: BaP+Curcumin uygulanan gruplar olarak belirlendi. 6 hafta sonunda deneklerin akciğer dokuları alınarak alışlagelmiş ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik izleme yöntemlerinden geçirildi. Kesitlerin bir kısmı Masson' un üçlü boyaması, bir kısmı ise PCNA ve Kaspaz-3 immünohistokimyasal yöntem ile boyandı. Yapılan histokimyasal değerlendirmeler sonucunda BaP' ın hücre döngüsünü uyardığı ve bunun sonucunda neoplastik değişikliklere neden olabileceği kanısına varıldı. Elektron mikroskopik incelemelerde belirlenen fibrotik değişiklikler de bu bulguları destekler nitelikteydi. Bir antioksidan olan curcumin'in ise bu hasarlar üzerinde kısmen etkin olduğu belirlendi.

Bilim Kodu : 1033
Anahtar Kelimeler : Benzo(a)piren, Curcumin, Akciğer, PCNA, Kaspaz-3, Masson' un üçlü boyaması, Elektron Mikroskop
Sayfa Adedi : 114
Danışman : Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

INVESTIGATING THE EFFECTS OF BENZO(A)PYRENE ON LUNG TISSUE AND
THE POSSIBLE PROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMIN WITH SEVERAL
MICROSCOPIC TECHNIQUES

(Ph. D. Thesis)

İrem İNANÇ

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

JUNE 2015

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate the lung damage caused by Benzo(a)pyrene, which is one of the important environmental pollution factor, and the possible protective effects of curcumin by using immunohistochemical and electron microscopy methods. In our experiment we used 36 Wistar albino male rats which were separated into six groups and each group had 6 rats. These groups are identified as Group 1: Control, Group 2: Corn Oil, Group 3: DMSO, Group 4: BaP, 5.Group: Curcumin, Group 6: BaP+Curcumin applied groups. After 6 weeks, lung tissues were extracted and prepared for light and electron microscopy investigation. Some of the sections were stained with Masson Trichrom and the others were stained with PCNA and caspase 3 antibodies. With these markers and electron microscobic images, we determined that Benzo(a)pyrene caused adverse effects on lung tissue and curcumin reverse these negative effects partially. In conclusion, histochemical evaluations indicate that BaP induces cell cycle, and it can also cause neoplastic chances. The fibrotic changes determined with electron microscopic examination support these findings. As an antioxidant, the curcumin is determined to be partially effective on this damage.

Science Code : 1033
Key words : Benzo(a)pyrene, Curcumin, Lung Tissue, PCNA, Caspase-3,
Masson Trichrom, Electron Microscopy
Page Number : 114
Supervisor : Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere, Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU' na, Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU' na ve Prof. Dr. Çiğdem ELMAS' a teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında unutulmaz derecede yardımcı olan ve bana her zaman destek olan Uzman Dr. Güleser GÖKTAŞ'a, Uzman Dr. Tayfun GÖKTAŞ'a, Öğretim Görevlisi Dr. Fatma HELVACIOĞLU' na, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi tüm arkadaşlarıma, Sayın Recep ORHAN' a ve tüm hayatım ve doktora eğitimim süresince bana maddi manevi desteklerini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İrem İNANÇ

Haziran 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Akciğer Anatomisi	7
2.1.1. Apex pulmonis	7
2.1.2. Basis pulmonis	8
2.1.3. Facies costalis	8
2.1.4. Facies mediastinalis	8
2.1.5. Akciğerin kenarları	9
2.1.6. Akciğerlerin yarıkları ve lobları	10
2.1.7. Akciğer segmentleri (Segmenta bronchopulmonalia)	11
2.1.8. Akciğerin damarları	13
2.1.9. Lenf drenajı.....	14
2.1.10. Akciğer sinirleri	14
2.1.11. Göğüs boşluğu	14
2.1.12. Plevral boşluk	16
2.2. Akciğerlerin Gelişimi.....	16
2.2.1. Akciğer tomurcuklarının oluşumu	17
2.2.2. Akciğerlerin olgunlaşması	18
2.3. Akciğer Histolojisi	21
2.3.1. Solunum epiteli	22
2.3.2. Bronş ağacı	22
2.3.3. Bronşlar.....	23
2.3.4. Bronşiyoller	24
2.3.5. Alveoller	25
2.3.6. Hava-Kan bariyeri.....	27

	Sayfa
2.3.7. Alveolar makrofajlar	28
2.3.8. İnteralveolar septumlar	28
2.4. Akciğer Fizyolojisi.....	28
2.4.1. Solunum sisteminin işlevleri.....	29
2.4.2. Gazların taşınması.....	30
2.4.3. Doku ve akciğerler arasındaki gaz değişimi	32
2.4.4. Solunum membranında gazların diffüzyonu.....	33
2.4.5. Nefes alıp vermenin mekaniği	33
2.4.6. Solunum hızı	35
2.4.7. Akciğer hacim ve kapasiteleri.....	35
2.4.8. Akciğer kapasiteleri	36
2.4.9. Solunum merkezi	36
2.5. Curcumin.....	37
2.5.1. Curcumin' in kimyasal özellikleri	37
2.5.2. Curcumin'in farmakokinetik özellikleri	38
2.5.3. Curcumin'in anti-inflammatuar ve antioksidan etkileri.....	38
2.5.4. Curcumin' in kanser ile ilişkisi	39
2.5.5. Curcumin'in klinik özellikleri.....	40
2.6. Benzo(a)piren.....	41
2.7. Programlı Hücre Ölümü (Apoptozis).....	42
2.7.1. Apoptozis'in mekanizmaları	43
2.7.2. Bcl-2 ailesi	44
2.7.3. Apoptozis engelleyici ailesi	44
2.7.4. P53	44
2.7.5. Fas (APO-1 veya CD95).....	45
2.7.6. Kaspazlar	45
2.7.7. Proliferasyon hücre çekirdeği antijeni (PCNA).....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	47
3.2. Deneyin Yapılışı	47
3.3. Masson'un Üçlü Boyama Yöntemi:	48
3.4. İmmunohistokimya Yöntemi:	48

	Sayfa
3.5. Elektron Mikroskopik Yöntem	49
4. BULGULAR	53
4.1. Masson' un Üçlü Boyama Bulguları.....	53
4.2. PCNA Bulguları.....	54
4.3. Kaspaz-3 Bulguları	54
4.4. Elektron Mikroskop Bulguları	55
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ	95
KAYNAKLAR	97
EKLER.....	112
Ek 1. Etik Kurul Raporu	113
ÖZGEÇMİŞ	114

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. A, B: Kontrol Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), Alveolar Kanal (∩), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), alveolar makrofaj (⊞) izleniyor (Masson' un Üçlü Boyaması A ×100, B ×400)	56
Resim 4.2. A, B: Mısır Yağı Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), Alveolar Kanal (∩), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), Tip 1 hücre (↑) izleniyor (Masson' un Üçlü Boyaması A ×100, B ×400)	57
Resim 4.3. A, B: DMSO Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveolar kese (*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A ×100, B ×400)	58
Resim 4.4. A, B, C: Benzo(a)piren Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), hiperkromatik ve düzensiz hücre çekirdekleri (←) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A ×100, B ×400, C×400)	59
Resim 4.5. A, B: Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), düz kas (↓) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A ×100, B ×400)	60
Resim 4.6. A, B: Benzo(a)piren+Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A ×100, B ×400).....	61
Resim 4.7. A, B: Kontrol grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), Tip 1 hücre (↑) izleniyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400)	62
Resim 4.8. A, B: Mısır yağı grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓),Tip 1 hücre (↑) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400)	63

Resim	Sayfa
Resim 4.9. A, B: DMSO grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), Tip 1 hücre (↑) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	64
Resim 4.10. A, B: Benzo(a)piren grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	65
Resim 4.11. A, B: Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), Tip 1 hücre (↑), ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400)	66
Resim 4.12. A, B: Benzo(a)piren+ Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	67
Resim 4.13. A, B: Kontrol grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	68
Resim 4.14. A, B: Mısır yağı grubuna ait akciğer dokusunda kaspaz 3 primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	69
Resim 4.15. A, B: DMSO grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	70
Resim 4.16. A, B: Benzo(a)piren grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikor boyanması ile; Damar (D), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	71

Resim	Sayfa
Resim 4.17. A, B: Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikoru boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^),lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	72
Resim 4.18. A, B: Benzo(a)piren+Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikoru boyanması ile; alveolar kese(*), Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).	73
Resim 4.19. A, B: Kontrol Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre çekirdeği (ç), lameller cisimcik(«), Tip 1 alveolar hücre sitoplazması(¶) ve endotel(Δ) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A ×18.000, B ×18.000)	74
Resim 4.20. A, B: Mısır Yağı Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S), septal hücre çekirdeği (ç), Tip 1 alveolar hücre(□) ve kapiller(•) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A ×18.000, B ×18.000).....	75
Resim 4.21. A, B: DMSO Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S), Tip 1 alveolar hücre(□) ve kapiller(•) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A ×18.000 , B ×18.000)	76
Resim 4.22. A, B, C: Benzo(a)piren Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S),septal hücre çekirdeği (ç), elastik lif (e), kollagen lif(○), alveolar makrofaj(†) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A ×18.000, B ×18.000, C×18.000)	77
Resim 4.23. Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S),septal hücre çekirdeği (ç), ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A ×18.000, B ×18.000)	78
Resim 4.24. Benzo(a)piren+ Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S),septal hücre çekirdek kromatini (ç), kapiller(•) ve lameller cisimcik(«) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A ×18.000, B ×18.000)	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
A	Arteria
A545	İnsan Akciğer Kanseri Hattı
Aβ	Amiloyid Beta Protein
Akt	Protein Kinaz B
Bak	Bcl-2 homolog antagonist öldürücü
BaP	Benzo(a)piren
Bax	Bcl-2 ilişkili X protein
Bcl-2	B hücre lenfoma 2
Bcl-XL	B hücre lenfoma extra large
B	Beta
5-HIAA	5- hidroksindoleasetik asit
5-HT	Serotonin
BRCA	Meme-ovaryum kanseri
Cdc-2	Siklin bağımlı kinaz-2
cm	Santimetre
CO₂	Karbondioksit
Cyp1a1	Sitokrom P4501A1
Cyp1b1	Sitokrom P4501B1
Dex	Dexter
DHPN	N-bis nitrozamin
DOPAC	4-dihidrofenilasetikasit
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FADD	Ölüm parçası içeren Fas ilişkili protein
G	Gram
G1	İnterfazın ilk evresi
G2	İnterfazın Büyüme evresi
H	Hidrojen
Hb	Hemoglobin

Simgeler	Açıklama
H₂O	Su
HO-1	Hem Oksijenaz
IAP	Apopitoz engelleyicisi
kDA	kilodalton
KH₂PO₄	Potasyum Fosfat Monobazik
Kg	Kilogram
Lig	Ligamentum
m²	Metrekare
M	Mitoz
MCF-7	Michigan kanser kurumu-7
MCI-1	Miyoloid Lökomi Hücre Farklanma proteini
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
MDA	Melandialdehit
µg	Mikrogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm³	Milimetreküp
mm	Musculi
MPO	Miyeloperoksidaz
n	Nervus
NA	Nöradrenalin
Na₂ HPO₄.2H₂O	Sodyum Fosfat Dibazik
NFκB	Nükleer Faktör Kappa
Ng	Nanogram
NIH3T3	Fare embriyonik fibroblast hücre hattı
Nm	Nanometre
Nrf 2	Nükleer faktör benzeri 2
OB	Olfaktör Bulbektomi
OsO₄	Ozmiyum tetraoksit
PAH	Polisiklik hidrokarbonlar
PARP-1	Poli(ADP-riboz)polimeraz 1
PCNA	Çoğalan Hücre Çekirdek Proteini

Simgeler	Açıklama
PCO₂	Kısmi karbondioksit basıncı
P53	Tümör protein 53
Ph	Hidrojenin gücü
PO₂	Kısmi oksijen basıncı
Pm	Pikometre
Ppm	Milyonda bir birim
RAW264.7	Kemirgen makrofaj hücre hattı
S	İnterfazın sentez evresi
Sinis	Sinister
SP-A	Süfaktan protein-A
SP-B	Süfaktan protein-B
SP-C	Süfaktan protein-C
SP-D	Süfaktan protein-D
TBX4	T-box 4
Tg2576	Alzheimer transgenik fare modeli
TRAIL	TNF-ilişkili apoptozis indükleyici ligand
v	Vena

Kısaltmalar	Açıklama
Ahr	Aril Hidrokarbon reseptör
AP-1	Aktivatör protein-1
Apaf-1	Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
APUD	Amin prekürsörleri alan ve dekarboksilasyona uğratan
ATP	Adenozin Trifosfat
BALF	Bronşiyalveolar lavaj sıvısı
BDMA	Benzil dimetil amin
BPDE	Benzo(a)pirendiolepolent
BPG	Bifosfogliserat
CRP	C-reaktif proteinler
DDSA	Dodesinil süksinik anhidrit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleikasit

Kısaltmalar	Açıklama
DPG	Difosfogliserat
DPPC	Dipalmitoylfosfatidilkolin
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MAO	Monoamin oksidaz enzimi
MAPK	Mitojen aktive edilmiş protein kinaz
MIP-1	Monosit inflamatuvar protein-1
NAD(P)H	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NCI	Milli Kanser Enstitüsü
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
RA	Retinoik asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

1.GİRİŞ

Günümüze değin hızla gelişen sanayileşme insan yaşamını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Ancak pek çok çevresel sorunu da beraberinde getirmiştir. İnsan nüfusu ve şehirleşme oranındaki hızlı artış çevre kirliliğine neden olan önemli etkenlerdendir. Oluşan çevresel sorunlar canlı yaşamının sürekliliği için gerekli olan hava, su ve toprağı etkiler [1].

Çağımızın en tehlikeli hastalıklarından olan kanserin oluşmasında çevresel faktörlerin etkisi bilinmektedir. İnsanlar kirli havayı soluyarak ya da kirlenmiş su veya besinleri tüketerek toksik ve kanserojen maddelere etkin kalırlar. Endüstriyel atıklar, tarım ilaçları, çöpler, sigara dumanı ve sanayi baca gazları gibi zararlı maddelerden çevreye yayılan kimyasallar, hava, su, toprak ve besinlere karıştığından insan sağlığını tehdit eden önemli çevresel kirleticilerdendir. Bu maddelerde bulunan kükürt dioksit, azot oksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), pestisit, insektisit, metaller gibi birçok kirleticisi, insan sağlığı için toksik ve kanserojendir [1].

Doğada 100'ün üzerinde polisiklik hidrokarbon bileşiğı bulunmaktadır [2, 3, 4]. Polisiklik hidrokarbonlar (PAH) milyonlarca insanı etkileyen çevresel, besinsel kirleticiler arasında yer almaktadır. Gelişen ülkelerde PAHlar kömür yakmayla ilişkili olarak hızlı kentselleşme ve endüstriyelleşmesinin sonucu olarak ortaya çıkmıştır [5,6]. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHlar) atmosferde [7], toprakta [8], su kaynakları ve okyanuslarda ve besin zincirlerinde [9] bulunan geniş bir sınıf kimyasallardır.

Benzo(a)piren polisiklik aromatik hidrokarbonların prototipidir. Kirlenmiş sularda, barbekü ya da kızarmış yiyeceklerde bulunur. PAHların yiyeceklerdeki oranı 0,002 ve 0,9 mg/kg arasında değişmektedir [2]. Çevrede yaygın bir kirleticisi olarak bulunan Benzo(a)piren sigara içiminde de yüksek oranlarda bulunmaktadır [10]. Bunların dışında kirlenmiş havada, petrol ürünlerinde, mangalda pişen yemeklerde ve kontamine olmuş suda [11] ,fossil yakıtlar, organik endüstriyel ürünlerin yaptığı kirliliklerde ve otomobil egzosunda bulunur [12,13,14]. Pişmiş ette 4 ng/g [15] , kızarmış tavukta da 5,5 ng/g' a varan miktarlarda [16] ve kömür ateşinde çok pişmiş et örneklerinde 62ng/g benzo(a)piren bulunduğu belirlenmiştir [17].

Kanserojenik ve mutajenik özellikleri sebebiyle içlerinde BaP'in da bulunduğu 16 PAH, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa çevre koruma kuruluşları tarafından öncelikli incelenmesi gereken Polisiklik hidrokarbonlar olarak nitelendirilmiştir [18,19].

Benzo(a)piren, beş halkalı polisiklik aromatik bir hidrokarbondur. Mutajenik etkili bir kanserojendir [20]. Meslekle ilişkili olarak, 18. yüzyıl İngiltere'sinde baca temizleyicilerde gözlemlenen skrotum kanserlerinin etkeninin kömür katranı olduğu saptanmıştır. 19. yüzyılda yakıt endüstrisi işçilerinde deri kanserine yakalanma olasılığının yüksek olduğu belirlenmiştir. 20. yüzyıl başlarında laboratuvar deneklerine yinelenen kömür katranı sürülmesi ile kötücül deri tümörlerinin oluşturulmasıyla benzo(a)piren'in toksisitesi kanıtlanmıştır [21].

Çalışmalarda Benzo(a)piren' in bir çok doku ve organı etkilediği belirtilmiştir. Bunların başında solunum [22], mide [23], bağırsak [24] ve genital sistem organları gelmektedir [25].

Benzo(a)piren ayrıca bir diğer önemli özelliği immun sistemi baskılayıcı etki göstermesidir [26].

Mide-bağırsak [27] ve genital sistem organlarında kendini yenileme özelliği vardır [28]. Bu nedenle kansere karşı daha güçlü bir savunma izlenebilir. Solunum sisteminde ise bu özellik az ve kısıtlı olduğundan, Benzo(a) piren'in daha kalıcı hasarlara neden olabileceği düşünülmektedir [29].

Günümüze değin Benzo(a)piren'in solunum sisteminde oluşturduğu olumsuz etkileri araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlar genelde Benzo(a)piren'in akciğer dokusunda tümör oluşturma ve bu oluşumun moleküler düzeni ile olumsuz yapıyı düzeltebilecek uygulamaları inceleme yönündedir.

Saffiotti ve arkadaşları çalışmalarında Benzo(a)piren ve vitamin A ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada tek başına BaP uygulanan hamsterların %32 sinde akciğer tümörü olduğu belirtilmiş ve vitamin A'nın koruyucu etkisi vurgulanmıştır [30].

Sigara içenlerde A vitamini eksikliği ile arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir [31] . Ayrıca bu bileşiğin sıçanlarda A vitamini eksikliğine yol açtığı da ortaya konulmuştur [32].

Bir çalışmada tütün dumanındaki bileşiklerle akciğer kanserini bağdaştıran moleküler kanıtlar bulunmuştur. Sigara dumanında bulunan benzo(a)piren' in akciğer hücrelerinde neden olduğu genetik bozuklukların, çoğu kötücül akciğer tümöründeki DNA' da gözlemlenmiş hasar ile aynı olduğu belirlenmiştir [33].

Buna benzer bir çalışmada, Liu ve arkadaşları sigara içenlerde Bap'a bağlı olarak P53 mutasyonlarının oluşabileceğini bildirmişlerdir [34].

Sitokrom P450IA1 substrat-indüklenebilen mikrozomal bir enzimdir ve benzo(a)piren gibi polisiklik hidrokarbonlarına oksijen eklediği belirtilmiştir. Benzo(a)piren, sitozolda bulunan aril hidrokarbon reseptörüne bağlanarak Sitokrom P450IA1 (CYP1A1) genini uyararak çekirdeğe taşıyıp burada bazı genlerin transkripsiyonuna sebep olur [35]. Bir diğer çalışmada Pastorelli ve arkadaşları benzo(a)piren' in metaboliti olan benzo(a)pirendiolepoksit (BPDE)' in akciğer kanseri oluşturduğunu belirtmişlerdir. BaP'ın oluşturduğu riskleri değerlendirmenin yanında BPDE'nin hemoglobine, serum albümine ve lenfosit DNA'ya bağlanması 44 akciğer kanserli hastada incelemişlerdir. Araştırmacılar BaP metabolizmasında ilişkisi bulunan P450IA1 (CYP1A1) genetik polimorfiziminini değerlendirmişlerdir [36].

Benzo(a)piren bir önkanserojendir, yani onun kanserojen düzeneği onun son mutajen olan benzo(a)piren diol'a metabolik dönüşümüne bağlıdır. Bu molekül DNA'ya girer ve guanin nükleobazlarının nükleofilik olan konumu ile kovalent bağlanır. Kristalografik ve nükleer manyetik rezonans yapısal araştırmaları bu bağlanmanın DNA'yı çarpıttığını çifte sarmallı DNA yapısını bozarak DNA kopyalanmasını etkilediğini, bu nedenle de mutasyonların oluştuğunu ortaya koymuştur [37].

Kamaraj ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada Benzo(a)piren' in akciğer dokusu üzerine olumsuz etkilerinin olduğu belirtmişlerdir. BaP uygulanan gruplarda alveolar hasar, duvarda hiperkromatik ve düzensiz hücre çekirdekleri ve kanser hücrelerinin yaygın olduğu bildirmişlerdir [38].

Curcumin, yemeklere sarı renk veren bir baharat olarak kullanılan zerdeçaldan (Hind safranı, *Curcuma longa*) elde edilir [39,40]. Polifenol curcumin bitkisel tedavide ve besinsel baharat tumeric (*Curcuma longa*)'in aktif bileşenidir [41]. Bu sarı baharat bitkinin

kökünden elde edilmektedir. Bu bitkinin Hindistan ve Çin'de uzun yıllardır geleneksel tedavide uygulanmaktadır. Tumeriğin toz haline getirilip yemeklerde, tedavide, kozmetikte ve kumaş boyamasında 2000 yıldan fazladır kullanılmaktadır [42].

Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda curcuminin geniş bir aralıkta oldukça faydasının olduğu belirtilmiştir. Bunlar arasında anti-inflamatuar, antioksidan , kanser önleyici ve kemoterapötik özellikleri bulunmaktadır. Curcumin, birçok reaktif oksijen radikalının, özellikle süperoksit anyonlarının, nitrojen dioksit ve hidroksil radikallerinin atımını kolaylaştırır [43-46]. Curcuminin bu özellikleri doğrultusunda araştırmacıların son yıllarda oldukça dikkatini çekmektedir [47].

Curcumin' in mide [48], bağırsak [49], üriner ve genital sistem [50,51], akciğer [52], beyin [53], kemik [54] gibi doku ve organlarda olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Akciğer ile ilgili olarak yapılan çalışmaların birisinde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı oluşturulan gruplarda curcumin uygulamasına koşut olarak akciğer dokusu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu izlenmiştir. Curcumin uygulanan gruplarda tümör oluşturan hücre sayılarında ve anormal hücre çoğalmasında azalma saptanmıştır [55].

Punithavathi ve arkadaşları çalışmalarında curcumin uygulamasının pulmoner fibrozisi geriletmede olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir [56].

Bansal ve arkadaşları akciğer inflamasyonuna karşı augmentin ile birlikte uygulanan curcuminin akciğer dokusunda inflamasyonu geriletmediğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar akut akciğer enfeksiyonunda antibiyotiklerle birlikte anti-inflamatuar ya da immunodüzenleyici ajan olarak curcumin' in kullanılabileceğini vurgulamışlardır [57].

Huang ve arkadaşları çalışmalarında Balb/c farelerde DHPN (N-bis nitrosamine) uygulamasından 14 gün önce curcumin verilen gruplarda akciğerlerde tümör oluşum olasılığının %37, karaciğerde ise %30 azaldığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar curcuminin akciğer ve karaciğer için kemoterapötik ve koruyucu bir ajan olarak nitelendirebileceklerini ifade etmişlerdir [58].

Sehgal ve arkadaşları çalışmalarında BaP' in oluşturabileceği oksidatif strese karşı curcumin (100mg/kg) ya da piperin (20mg/kg) ve her ikisinin birleşimini farelere bir hafta süresince vermişler ve bunu izleyerek tek doz BaP(125mg/kg) uygulamışlardır. Sadece BaP uygulanan gruplarda lipid peroksidaz, protein karbonil içeriği artarken, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyonid redüktaz, glutatyonid peroksidaz, glutatyon gibi antioksidanlar azalmıştır. Curcumin ve piperin uygulanan gruplarda ise artış izlenmiştir. Araştırmacılar bu nedenlerle BaP'in oluşturduğu toksisiteye karşı curcumin ve piperin uygulamasının etkili olabileceği kanısına varmışlardır [59].

Bu veriler doğrultusunda, kullanım alanlarının yaygınlaşmasıyla günlük yaşamda giderek daha çok etkin kaldığımız çevresel bir toksin olan BaP' in birçok organla birlikte akciğerleri de etkilediği belirlenebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda BaP' in akciğerde oluşturabileceği olumsuz etkileri yapısal düzeyde incelemeyi amaçladık. Ayrıca antioksidan özelliğinin yanında antitümöral ve antiinflamatuvar, farmakolojik etkileri de bildirilen curcumin' in bu değişimlerdeki koruyuculuğunu da ortaya koymaya çalıştık. Yapısal değişimler ışık mikroskop düzeyinde Masson' un üçlü boyaması, ince yapısal değişimler elektron mikroskopla değerlendirildi. Ayrıca PCNA immün işaretlemeyle hücre çoğalması, Kaspaz 3 ile de apoptoz' un belirlenmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Akciğer solunum sisteminin en önemli organıdır. Göğüs boşluğunda en büyük yeri kaplayan akciğerler, kalbin de bulunduğu mediastinum'un her iki yanında yerleşiktirler. Akciğerler süngerimsi elastik yapıdadır. Çok elastik bir organ olması nedeniyle, göğüs boşluğundan çıkarılması yada göğüs boşluğu delinerek negatif basıncın dış basınçla eşitlenmesi durumunda, akciğerler 1/3 oranında küçülürler. Akciğerlerin dış yüzü düz ve parlaktır. Burada akciğer lobcuklarına uyan çok kenarlı bölgeler görülür [60].

Yeni doğanda akciğerler pembemsi-beyaz renklidir. Yaş ilerledikçe, solunum havasındaki kir nedeniyle biraz gri renk alır. Akciğerlerin arka kenarı ön kenarından daha koyu renklidir [60].

Sağ akciğerler yaklaşık 625g, sol akciğer ise 567g ağırlığındadır. Bu ağırlık, akciğerlerin içindeki kan ve seröz sıvının miktarına göre çok değişir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha ağırdır. Akciğerler erkeklerde vücut ağırlığının 1/37'i, kadınlarda ise 1/43'ü kadardır. Akciğerler erişkin bir erkekte, derin bir soluk vermeden sonra yapılan derin soluk almada, yaklaşık 3700 cm³ hava alır. Tümüyle doldurulmuş bir akciğerin dokusu ve içindeki hava ile birlikte ağırlığı, 6500 cm³ kadardır. Gaz alışverişinin yapılmadığı yerleri de içererek, akciğerin iç yüzeyi yaklaşık 70-80 m² kadardır. Buna karşın dış yüzeylerinin alanı 1 m² kadardır. Solunum normalde dakikada 15-20 kez yapılır. Ancak çocuklarda biraz daha fazla, yaşlılarda ise daha az olur. 2 yaşından sonra kaburgalar normal eğilimli şekillerini alır ve bundan sonra tam solunum hareketi görülür [60].

Akciğerler koni şeklindedir. Bu nedenle apex pulmonis denilen bir tepesi, basis pulmonis denilen bir tabanı bulunur. Facies costalis, facies mediastinalis, facies diaphragmatica(basis pulmonis) ve facies interlobaris olarak dört yüzleri vardır [60].

2.1.1. Apex pulmonis

Akciğerlerin tepesi kütündür. Arkada birinci kaburga boynu düzeyinde, önde birinci kaburganın sternal ucu yakınında yaklaşık 2,5 ila 5 cm yukarıda bulunur. Apex pulmonis'in hemen ön ve aşağı kısmında a. subclava'nın izi görülür. Apex pulmonis, 1.

torakal spinal sinirin ön dalı ile komşudur. Bu bölgenin tümörlerinde Horner sendromu (enofthalmus, pitosis, miyosis) görülür [60].

2.1.2. Basis pulmonis

Akciğerlerin geniş olan tabanı, diaphragma kubbesine uygun şekilde konkavdır. Buraya, *facies diaphragmatica* da denilmektedir. *Basis pulmonis* diaphragma aracılığı ile sağda karaciğerin sağ lobu ile; solda ise karaciğerin sol lobu, midenin fundusu ve dalak ile komşuluk yapar. Karaciğerin sağ lobu, sola karşın daha fazla göğüs boşluğuna girerek sağ akciğeri yukarı iter. Bu nedenle sağ akciğer sola karşın daha kısa ve *basis pulmonis*'i de daha konkavdır. *Basis pulmonis* ile *facies costalis* arasında bulunan kenara *margo inferior* denilir. Bu kenar özellikle yan ve arka kısımlarda daha ince ve belirgin olup, *recessus costodiaphragmaticus*'a bir miktar sokulur. *Basis pulmonis*, soluk alma ve verme sırasında diaphragma ile birlikte bir miktar yukarı ve aşağı doğru hareket eder [60].

2.1.3. Facies costalis

Akciğerlerin en büyük yüzüdür ve göğüs duvarının iç yüzü ile komşuluk yapar. Göğüs boşluğunda sabitlenmiş akciğerlerin bu yüzünde, kaburgaların bıraktığı izler görülür [60].

2.1.4. Facies mediastinalis

Akciğerlerin *mediastinum*'a, ve birbirine bakan iç yüzleridir. Bu yüzün omurlarla komşu arka kısmına *pars vertebralis* denilir. *Visseral pleura* ile kaplı bu yüz, *pleura parietalis*'in *mediastinal* bölümü ile değini halindedir. *Facies mediastinalis*'de *impressio cardiaca* denilen kalbin oturduğu büyük bir çukurluk bulunur. *Impressio cardiaca*'nın arka ve üst kısmında *hilum pulmonis* yer alır. Buradan akciğerlerin damar, sinir ve bronkusları girip çıkarlar. Girip, çıkan bu oluşumların tümüne *radix pulmonis* denilir [60].

Facies mediastinalis' de bazı organların izleri bulunur. Sağ akciğerde *hilum pulmonis*'in hemen arka ve yukarı kısmında bulunan *kavis* şeklindeki oluğa *v. azygos* oturur. *Hilum pulmonis*'in yukarı-ön kısmında bulunan ve vertikal yönde uzanan geniş oluğa ise *v. cava superior* yerleşir. *V. azygos*'un kavsinin oluşturduğu oluk, bu oluğun ortasına bağlanır. *V. cava superior*' un oluğu, daha yukarıda *v. brachiocephalica dextra*' nin oluşturduğu olukla dışa ve yukarıya doğru uzanır. *Hilum pulmonis* ve *lig. pulmonale*' nin arka kısmındaki

oluğa oesophagus oturur. Bu oluk aşağı kesimlerde, özeofagus' un sola kayması nedeniyle, pek belirgin değildir. Belirgin olmayan bu bölümün ön ve dış tarafında v.cava inferior' un, pericardium'un dışında kalan bölümün izleri yer alır [60].

Sol akciğerde de, sağ akciğerde olduğu gibi impressio cardiaca bulunur. Kalbin büyük kısmının sol tarafta bulunması nedeniyle, bu çukurluk sağdakine karşın daha derindir. Hilum pulmonis' in hemen üst ve arkasında bulunan genişçe oluğa arcus aortae yerleşir. Bu oluktan apex pulmonis'e doğru uzanan oluğa da v. brachiocephalica sinistra oturur. Hilum pulmonis ve lig. pulmonale'nin arka kısmındaki oluğa pars thoracicae aortae yerleşir. Bu oluğun alt kısmının önünde ise, özofagusun oturduğu oluk bulunur. Facies interlobaris ise akciğer lobları arasındaki yüzlerdir [60].

2.1.5. Akciğerin kenarları

Margo anterior ve margo inferior olarak iki kenarı vardır.

Margo anterior: Pericardium' un ön yüzünü kısmen örten bu kenar ince ve keskindir. Sağ akciğerin ön kenarı hemen hemen vertikal yönde uzanır ve recessus costomediastinalis anterior dexter' e girer. Sol akciğerin ön kenarında ise, kalpten nedeniyle, incisura cardiaca pulmonis sinistri denilen derin bir çentik bulunur. Bu bölgede pericardium doğrudan sternum ve kıkırdak kaburgaların ön uçları yani, göğüs ön duvarı ile komşuluk yapar. Sol akciğerin ön kenarı, bu çentiğin bulunduğu bölümde, derin soluk almada bile, recessus costomediastinalis anterior sinister'in dibine kadar giremez (komplementer aralık).

Margo inferior: Alt kenarın facies costalis ile basis pulmonis arasında kalan kısmı ince ve keskindir. Burası, derin solumada bile, recessus costodiaphragmaticus' un dibine değin girmez (komplementer aralık). Facies mediastinalis ile basis pulmonis arasında kalan kısmı ise künttür [60].

Akciğerin arka kenarı kalın ve künttür. Bu kenar, göğüs omurlarının yan kısımlarında bulunan oluk(paravertebral oluk) içerisine oturur [60].

2.1.6. Akciğerlerin yarıkları ve lobları

Sağ akciğer lobus superior, lobus medius ve lobus inferior pulmonis dextri olarak üç lobdan oluşur. Bu lobları birbirinden fissura obliqua ve fissura horizontalis denilen yarıklar ayırır.

Fissura obliqua: Sağ tarafta lobus superior ve lobus medius'u lobus inferior'dan, solda ise lobus superior'u lobus inferior' dan ayırır.

Fissura horizontalis: Sağ akciğerde bulunur ve lobus superior'u lobus medius'dan ayırır. Fissura horizontalis, sağ 4. kaburganın linea axillaris mediana'yı kestiği yerden başlar ve aynı kaburgayı izleyerek öne doğru uzanır [60].

Sağ akciğerin en küçük lobu, lobus medius'tur. Kama şeklinde olan bu lob, ön kenarın alt bölümünü ve tabanın da ön kısmını oluşturur. Sağ akciğer, karaciğerin sağ tarafta yukarı doğru daha fazla uzaması nedeniyle sol akciğerden yaklaşık 2,5 cm kadar daha kısadır. Kalbin büyük kısmının da solda bulunması nedeniyle sağ akciğer sol akciğerden daha geniştir. Sağ akciğerin toplam yetisi ve ağırlığı, sol akciğerden biraz daha fazladır [60].

Sol akciğer lobus superior ve lobus inferior pulmonis sinistri olarak iki lobtan oluşur. İki lob birbirinden fissura obliqua ile ayrılmıştır. Sol akciğerin tepesi, ön kenarı, kostal yüzün bir kısmı ile mediastinal yüzün büyük bir bölümü üst loba aittir. Alt lob, üstekinden daha büyüktür. Sol akciğerin tabanının hemen hemen tümü, kostal yüzün büyük bölümü ile mediastinal yüzün arka yarısının büyük kısmı, alt loba aittir [60].

Radix pulmonis: Radix pulmonis, akciğer sapı olarak bilinir ve hilum pulmonis'e bağlanır. İçerisinde akciğere giren ve çıkan yapılardan bronkuslar, a. ve v. pulmonalis'ler, lenf damarları, a. bronchialis ve sinirler bulunur. Plevra, radix pulmonis'i bir kılıf şeklinde sarar. Bu kılıf, mediastinal pleurayı visseral plevraya bağlar. Radix pulmonis ve tutunduğu hilum pulmonis, mediastinal yüzün hemen hemen ortasında bulunur. Ancak arka kenara biraz daha yakındır ve impressio cardiaca'nın arkasında yerleşiktir. Sağ radix pulmonis v.cava superior ve atrium dextrum'un arkasında yer alır. V. azygos da sağ radix pulmonis'in önce arkasından, daha sonra da üst kısmından geçerek v.cava superior' a arkasından açılır. N. Phrenicus, a. ve v. pericardiacophrenica ile plexus pulmonis anterior, sol akciğer kökünün önünde bulunur. N. Vagus ve plexus pulmonis posterior ise her iki

akciğer kökünün de arkasında yerleşiktir. Her iki akciğer kökünden alt kenara değin uzanan iki yapraklı pleural yapıya lig. pulmonale denilir. Akciğer kökünü saran pleura gibi bu da, parietal plevrayı visseral plevreye bağlayan bağıdır [60].

2.1.7. Akciğer segmentleri (Segmenta bronchopulmonalia)

Akciğere giren broncus principalis, broncus lobaris' lere, bunlar da broncus segmentalis denilen daha ince dallara ayrılır. Her bir bronchus segmentalis, yapı ve işlevsel olarak ayrı bir birim oluşturan ve akciğerin diğer bölümleri ile işlevsel ilişkisi bulunmayan bir bölüme girer. Diğer bölümlerden bağımsız olarak çalışan ve cerrahi olarak çıkarıldığında, diğer bölümlere hasar vermeyen bu işlevsel birime segmentum bronchopulmonale (bir akciğer segmenti) ismi verilir. Bir akciğer segmenti piramit şeklindedir. Piramitin tepesi akciğer hilusuna, tabanı ise akciğerin dış yüzüne doğru yönelmiştir. Her bir akciğer segmenti bir bağ dokusu ile sarılmıştır ve sadece kendilerine ait damarları, bronchus segmentalis' i ve sınırları kapsar. Bu nedenle kendine ait damarları bağlayarak, akciğerin diğer bölümlerine hasar vermeden bu segment cerrahi olarak kesip çıkarılabilir. Bronkopulmonel segment akciğerin anatomik, işlevsel ve cerrahi birimidir. Buradaki arter ve bronkuslar komşu segmentler arasında anastomoz yapmaz. Bu nedenle cerrahi olarak segmentlerin çıkarılması sırasında önemli kanama olmaz [60].

Bronkopulmoner segmentler, kişiye göre değişik kalınlıkta olan bağ dokusu bölmelerle birbirinden ayrılmıştır. Bu bölmelerin içinde intersegmental venler ve lenf damarları uzanır [60].

Akciğer bronkusları gittikçe incelen dallara ayrılarak tüm akciğere dağılırlar. Bu yapıya dalları ile birlikte ağaca benzemesi nedeniyle arbor bronchialis denilir. Bu dalların en incesi bronchiolus olarak isimlendirilir. Arbor bronchialis'i oluşturan yapılar anatomik olarak şu şekilde sıralanır:

Trachea

Bronchus principalis (dex. ve sinis.)

Bronchus lobaris

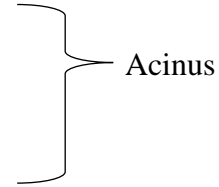
Bronchus segmentalis

Bronchus lobularis (2 mm çaplı)

Bronchiolus terminalis (0,5mm)

Bronchiolus respiratorius (0,3 mm)

Ductus alveolaris □ Saccus alveolaris □ Alveolus pulmonis



Akciğer segmentleri (Segmenta bronchopulmonalia)

Sağ akciğer (pulmo dexter)

Lobus superior

1-Segmentum apicale(SI)

2-Segmentum posterius (SII)

3-Segmentum anterius (SIII)

Lobus medius

4- Segmentum laterale (SIV)

5- Segmentum mediale (SV)

Lobus inferior

6- Segmentum superius (SVI)

7- Segmentum basale mediale
(Segmentum cardiacum) (SVII)

8- Segmentum basale anterius (SVII)

9-Segmentum basale laterale (SIX)

10- Segmentum basale posterius (SX)

Sol akciğer (pulmo sinister)

Lobus superior

1+2 Segmentum apicoposterius (SI+II)

3- Segmentum anterius (SIII)

4- Segmentum lingulare superius(SIV)

5- Segmentum lingulare inferius (SV)

Lobus inferior

6- Segmentum superius (SVI)

7- Segmentum basale mediale
(Segmentum cardiacum) (SVII)

8- Segmentum basale anterius (SVII)

9- Segmentum basale laterale (SIX)

10- Segmentum basale posterius (SX) [60].

2.1.8. Akciğerin damarları

Akciğerin işlevsel ve besleyici olarak iki grup damarı bulunmaktadır. İşlevsel damarları a. ve v. pulmonalis'ler, besleyici damarları da a. ve v. bronchiolis'lerdir.

A. pulmonalis dextra ve sinistra: Sağ ventrikülden çıkan ve venöz kan taşıyan truncus pulmonalis, 5 cm uzunluğunda, kalın bir kütük şeklindedir. Pericardium'dan çıktıktan sonra a. pulmonalis dextra ve sinistra olarak iki dala ayrılır. A. pulmonalis dextra, sinistra'ya karşın daha uzundur ve arcus aortae ile v. cava superior'un arkasından geçerek sağ radix pulmonis'e gelir ve burada iki dala ayrılır. Bunlardan üstteki üst loba, alttaki ise yeniden ikiye ayrılarak orta ve alt loba gider. A. pulmonalis sinistra, sağa karşın daha kısa ve incedir. Pars thoracica aorta' nin önünden geçerek sol radix pulmonis' e gelir ve burada üst ve alt loblara giden iki dala ayrılır. Bu arterler akciğere hilum pulmonis'den girerler ve özellikle bronkusların arkasında birlikte dallanarak uzanırlar [60].

Akciğer alveollerinde oksijenden zenginleşen kanı v. pulmonalis'ler sol atrium'a getirirler. Bu venler her iki tarafta ikişer adettir. V. pulmonalis dextra' lar pericardium içinde v. cava superior ve sağ atrium'un arkasından geçerek sol atrium' un arka duvarının sağ kısmına açılırlar. V. pulmonalis sinistra' lar, a. pulmonalis sinistra'nın altından geçerek sol atrium' un arka duvarının sol kısmına açılırlar [60].

Akciğer alveollerine a. pulmonalis'in terminal dallarından oksijeni azalmış kan gelir. Burada oksijenden zenginleştikten sonra alveol kapillerlerinden geçerek v. pulmonalis' in dallarına boşalırlar. Bunlar da segmentler arasındaki bağ dokusunda uzanarak akciğer sapına (radix pulmonis) gelirler. Her akciğerden iki adet v. pulmonalis çıkar [60].

Akciğer parankiması, bronkuslar ve visseral plevra, a. bronchialis' lerce beslenirler. A. bronchialis sağ tarafta 3. -4. a. intercostalis posterior' dan, sol tarafta ise doğrudan aorta' dan çıkar. Venleri(v. bronchialis) v. pulmonalis' lerle birlikte uzanır ve akciğerden çıktıktan sonra v. azygos, v. hemiazygos'a bazen de v. intercostalis posterior' lara açılırlar [60].

2.1.9. Lenf drenajı

Akciğerler yüzeysel ve derin olarak iki grup lenf damar ağı içerirler. Yüzeysel lenf damarları pleura' nın hemen altında bulunur ve akciğer hilusunda bulunan nodi lymphatici bronchopulmonales'e açılır. Buradan çıkan lenf damarları da bifurcatio trachea' nın üst ve alt kısımlarında bulunan nodi lymphatici tracheobronchiales superiores ve inferiores'e boşalırlar. Yüzeysel lenf damarları pleura lenf visceralis ve akciğeri drene ederler. Derin lenf damarları bronkusların submukozasında ve çevresindeki bağ dokusunda bulunur ve akciğerin damarları ile birlikte uzanırlar. Alveol duvarında lenf damarları bulunmaz. Bunlar önce akciğerin içinde büyük bronkuslar boyunca sıralanan nodi lymphatici pulmonales'e açılırlar. Bu düğümlerden çıkan lenf damarları yine kalın bronkus ve damarları izleyerek akciğer hilusundaki nodi lymphatici bronchopulmonales' e, daha sonra da nodi lymphatici tracheobronchiales ve nodi lymphatici paratracheales'e açılırlar. Yüzeysel ve derin lenf damarları ile birlikte truncus bronchomediastinalis'lere açılarak genel lenf dolaşımına katılırlar. Akciğerlerde yüzeysel ve derin lenf damarları arasında çok fazla anastomoz bulunmaz. Ancak hilus yakınında bol anastomoz izlenir [60].

2.1.10. Akciğer sinirleri

Sempatik ve parasempatik (n.vagus) liflerin oluşturduğu sinir ağından sinirlenirler. Sempatik etki bronşları genişletir, damarları daraltır; parasempatik etki ise aksine bronşları daraltır, damarları genişletir ve bezlere salgı yaptırır.

Sempatik, ve parasempatik sistem içinde uzanan liflerle merkeze iletilir. Uyarı üreten reseptörler, pleura visceralis, bronş, bronşiol ve alveoller arasındaki bağ dokusunda bulunur. Gerilmeye karşı duyarlı olan bu reseptörler, solunum refleksinde işlev yaparlar. Özellikle venlerde olmak üzere pulmoner damarların, akciğer içinde ve dışındaki bölümünün duvarlarında da reseptör bulunur [60].

2.1.11. Göğüs boşluğu

Göğüs boşluğunun (cavitas thoracis), kemik iskeletini göğüs vertebraları, kaburgalar ve önden sternum yapar. Bunlar arasında zarlar, bağlar ve kaslar bulunur. Tepesi yukarıda koniye benzer ve geniştir [60].

Boşluk karın boşluğundan diyaframa denilen yassı bir kasla ayrılmıştır. Üst tarafı da boyun bölgesinin kaslarınca kapatılmıştır [60].

Kostalar arasındaki kaslara interkostal kaslar denilir. Bunlar iç ve dış interkostal kaslardır (mm. ntercostales externi ve interni) . Ayrıca, kostalar arasında interkostal zarlar bulunur [60].

Göğüs boşluğu içindeki organlar arasında en önemlileri akciğer ve kalptir.

Mediastinum

İki akciğer arasında ve orta çizgi üzerinde, iki plevra kesesi arasında bulunan göğüs boşluğu parçasına mediastinum denir. Boşluğu, önden sternum, arkadan göğüs omurları, yandan akciğerler (facies mediastinalis), alttan diyaframının orta kısmı, üstten kaslar ve bağ dokusu sınırlar [60].

Plevra (Pleura, akciğer zarı)

Plevra, seröz bir zardır. İki akciğeri ayrı ayrı saran bir kese oluştururlar. İki kesenin boşlukları (cavitas pleuralis) arasında ilişki yoktur. İki bölümden oluşur: Pleura parietalis ve pleura visceralis. Bu iki yaprak birbirinin devamıdır [60].

Plevra parietalis: Paryetal plevra. mediastinum ve göğüs duvarının iç yüzünü kaplar. Plevra yüzeyinde seröz sıvı bulunur. Bu sıvı solunum sırasında akciğerlerin kolayca kaymasını sağlar. Paryetal plevra, göğüs boşluğunun tepe bölümünde çıkıntı şeklinde bir görüntü verir. Buraya cupula pleura denir. Plevranın bu bölümü bağlarla yukarıdaki yapılara tutunmuştur.

Paryetal plevra, bulunduğu yere göre isim alır. Diyaframayı saran kısmına pars diaphragmatica, kostaları saran kısmına pars costalis ve mediastinum kısmına pars mediastinalis denir [60].

Plevra visceralis: Visseral plevra. akciğerlerin dış yüzünü, yarıklardaki kısımları da içererek, örten bölümdür. Paryetal plevranın akciğerler üzerinde atlamasıyla biçimlenir. Buna göre, önden içe doğru atlayan plevra, boşluğu, iki kısma ayırır. Akciğer dokusunu

sıkıca sarar. Akciğerlere damar, bronkus ve sinirlerin girip çıktığı hilum (hilum pulmonis) kısmında ise plevra bulunmaz [60].

2.1.12. Plevral boşluk

Visseral plevra ile paryetal plevra arasında oluşan dar bir aralıktır. Sağ ve sol iki kapalı boşluktur. Boşlukta hava bulunmaz, seröz sıvı yer alır. Hava bulunmaması nedeniyle burada negatif basınç vardır.

Plevral boşluk, kostalar ile diyaframa, kostalar ile mediastinum birleşme yerlerinde girintiler yaparlar. Bu girintilere plevral resesuslar (recessus pleuralis) denir.

Plevranın üstü tek katlı yassı epitel (mezotel) ile döşelidir. Epitel katın altında ince gevşek bağ dokusu bulunur. Bu bağ dokusu, üstünü sardığı bölümlerin gevşek bağ dokusuyla karışmıştır [60].

2.2. Akciğerlerin Gelişimi

Alt solunum organları gelişmenin 4. haftasında oluşmaya başlar. Solunum sisteminin esas taslağı, farinks' in ön duvarının kaudal ucunda orta çizgide 26-27. günlerde sulkus laringotrachealis-laringotrakeal oluk olarak görülür. Trakeobronkiyal ağacın bu gelişmemiş biçimi, dördüncü faringeal kese çiftinin kaudalinde gelişir. Laringotrakeal oluğun endodermal döşemesi larinks, trakea ve bronkusların epitel ve bezlerini oluşturur. Bu yapılardaki bağ dokusu, kıkırdak ve düz kaslar önbağırsak çevresindeki splanknik mezenşimden gelişir. Gelişimin dördüncü haftasının sonunda, laringotrakeal çıkıntı, önbağırsağın kaudal ucunda önde yerleşik, kese şeklinde bir yapı oluşturur. Bu çıkıntı, uzadıkça splanknik mezoderm ile kuşatılır ve distal ucu yuvarlak akciğer tomurcuğunu oluşturmak üzere genişler [61].

Laringotrakeal çıkıntı kısa sürede ilkel farinksten ayrılır; ancak ilkel laringeal giriş ile bağlantısını sürdürür. Laringotrakeal çıkıntıda gelişen uzunlamasına trakeözofagal katlantılar, birbirlerine yaklaşıp trakeözofagal septum denilen bölmeyi oluşturmak için birleşirler. Bu septum önbağırsağın kranial bölümü, laringotrakeal tübü (larinks, trakea, bronkuslar ve akciğerlerin taslağını) oluşturan bir ön kısım ile arka kısma (orofarinks) ayırır. Laringotrakeal tübün farinkse açıldığı yer laringeal giriş' i oluşturur [61].

2.2.1. Akciğer tomurcuklarının oluşumu

Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken, solunum divertikülü (akciğer tomurcuğu) önbağırsağın ön duvarından bir çıkıntı halinde belirir. Solunum divertikülünün ne zaman nerede ortaya çıkacağı çevredeki mezenşim dokusunca oluşturulan retinoik asit (RA) miktarının artmasına bağlıdır. RA yoğunluğundaki artış, solunum divertikülünün tomurcuklanacağı yerde barsak kanalı endoderminde eksprese olan TBX4 transkripsiyon faktörünü harekete geçirir. TBX'in işlevi sadece tomurcuğun oluşturulmasıyla sınırlı değildir, akciğerlerin gelişimden ve farklanmasından da sorumludur. Bu nedenle, larinks, trakea, bronkuslar ve akciğerlerin iç yüzünü döşeyen epitel tümüyle endodermal kökenlidir. Trakea ve akciğerlerin kıkırdak, kas ve bağ dokuları önbağırsağın çevresindeki splanknik mezodermden gelişir [61].

Başlangıçta solunum divertikülü önbağırsakla ilişkidedir. Bu divertikül kaudal yönde genişlediğinde, önbağırsaktan iki uzunlamasına yerleşik, trakeaözofagial katlantıların, ortaya çıkmasıyla ayrılır. Bunlar kaynaşarak trakeaözofagial septumu yaparlar. Böylece önbağırsak arkada özofagus, önde trakea ve akciğer tomurcukları olarak iki parçaya bölünür. Solunum sistemi taslağı farinksle ilişkisini laringeal açıklıkla sürdürür [61].

Akciğer tomurcuğu önbağırsaktan ayrılışı sırasında, bir yandan da trakea' yı ve sağ ile solda bronkus tomurcukları denilen iki çıkıntı oluşturur. Beşinci haftanın başında bu tomurcuklar genişleyerek sağ ve sol esas bronkusları yaparlar. Bundan sonra, sağ esas bronkustan üç, soldakinden de iki adet sekonder bronkus gelişmesiyle sağ akciğerin üç, sol akciğerin de iki loblu olacağı belirlenmiş olur [61].

Kaudal ve lateral yönlerde büyümeyi sürdüren akciğer tomurcukları vücut boşluğuna gömülürler. Akciğerlerin doldurduğu perikardiyoperitoneal kanallar olarak bilinen bu boşluklar dardır. Önbağırsağın her iki yanında yer alan bu kanalların içi giderek genişleyen akciğer tomurcuklarıncaya doldurulur. Sonunda, perikardiyoperitoneal kanallar peritoneal perikardiyal boşluklardan sırasıyla plevroperitoneal ve plevroperikardiyal katlantılarla ayrılırlar. Geride kalan boşluklara da ilkel plevral boşluk adı verilir. Akciğeri dıştan saran mezoderm katmanı visseral plevraya dönüşür. Vücut duvarının iç yüzünü döşeyen somatik mezoderm katmanından da paryetal plevra oluşur. Paryetal ve visseral plevra yaprakları arasında kalan boşluğa plevral boşluk denir [61].

Gelişimin daha sonraki evrelerinde, sekonder bronkuslar yineleyen ikiye ayrılmalar sağ akciğerde 10, solda 8 adet tersiyer (segmental) bronkusları oluşturarak yetişkin akciğerdeki bronkopulmoner segmentleri şekillendirirler. Altıncı ayın sonunda yaklaşık 17 yeni bronkus oluşur. Doğumdan sonra bronkus ağacı son şeklini almadan 6 ek bölünme daha biçimlenecektir. Bronkus dallanması akciğer tomurcuklarının endodermiyle çevresindeki splanknik mezoderm arasında olaylanan epitelyal mezenşimal etkileşimlerle düzenlenir. Dallanmayı başlatan sinyaller mezodermdeki fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinden gelir. Bronkus ağacı yeni bölünmelerle gelişimini sürdürürken, akciğerler de daha kaudal bir konum kazanır ve trakeadan ikiye ayrılma yeri bebek doğduğunda 4. torasik vertebranın tam karşısına gelmiş olur [61,62].

2.2.2. Akciğerlerin olgunlaşması

Akciğerlerin olgunlaşması dört evrede olaylanır;

- Psödoglandular evre,
- Kanaliküler evre,
- Terminal kese evresi,
- Alveolar evre [61,62].

Psödoglandular evre (5. - 17. haftalar)

Gelişmekte olan akciğerler bu evrede bazı yönleriyle ekzokrin salgı bezlerine benzer. 17. haftaya değin, gaz alışverişiyle ilgili olanlar dışında, akciğerlerin tüm esas yapıları oluşur. Ancak solunum olası olmadığından, bu evrede doğan fetüsler yaşayamazlar [61].

Kanaliküler Evre (16. - 25. haftalar)

Akciğerlerin kranial segmentleri kaudaldekilerden daha hızlı olgunlaştığından, bu evre psödoglandular evre ile çakışır. Kanaliküler-kanal oluşumu evresinde, bronkus; bronşiyolusların lümenleri büyür ve akciğer dokusu çok damarlı bir hale gelir. 24. haftaya değin, herbir terminal bronşiyolden iki ya da daha fazla respiratuvar bronşiyol türemiş olur. Bu bronşiyollerin herbiri de üç-altı arası sayıda duktuli alveolaris denilen tübüler geçitte ayrılırlar. Kanaliküler evrenin sonuna doğru solunum olası hale gelir. Respiratuvar bronşiyollerin uçlarında ince duvarlı “terminal keseler” in (alveollerin başlangıç biçimi) bir

kısmı oluşmuştur ve akciğer dokusu iyice damarlanmıştır. Bu evrenin sonlarına doğru doğan bir fetüsün yoğun bakım altında yaşatılması olası olsa da, solunum ve diğer sistemler hala göreceli olarak tam gelişmemiş olduğundan, bu durumdaki fetüsler genellikle yaşamda kalamazlar [61].

Terminal kese evresi (24. haftadan doğuma kadarki evre)

Bu evrede çok fazla sayıda terminal kese gelişir ve bunların epitelleri çok incelik. Kılcal damarlar da bu gelişmekte olan alveollerin içine doğru çıkıntı yapmaya başlar. Epitel ve endotel hücreleri arasındaki yakın ilişki, fütüsün prematüre doğumunda bile yaşamda kalmasına yeterli gaz alışverişini sağlayacak kan- hava bariyerini oluşturur [61].

24. haftaya değin terminal keseler gaz alışverişini gerçekleştiren endodermal kökenli yassı epitel hücreleri- Tip 1 alveolar hücreler ile döşenmiş olur. Gelişen alveollerin çevresindeki mezenşim içindeki kapiler damar ağı hızla çoğalır ve lenfatik lerde aynı sırada aktif bir gelişme gösterir. Yassı epitel hücreleri arasında dağılmış, Tip 2 alveolar hücreler (pnömositler) – karmaşık bir fosfolipid yapısında olan “pulmoner sürfaktan” salgılar. Sürfaktan, terminal keselerin iç yüzeyleri üzerinde bir kat oluşturarak alveol yüzeyindeki yüzey gerilimini azaltır. Farklı gebelik evrelerindeki fütüslerde Tip 2 alveolar hücrelerin olgunlaşması ve sürfaktan üretiminde büyük değişiklikler görülür. Sürfaktan üretimi gebeleşin son evrelerinde, özellikle de doğumdan önceki son iki haftada artar [61].

Sürfaktan yüzey gerilim kuvvetlerini azaltır ve terminal keselerin (primordiyal alveoller) genişlemesini kolaylaştırır. Sonuç olarak, döllemeden sonraki 24.-26. haftalarda prematüre olarak doğan fütüsler yoğun bakım sağlanırsa yaşatılabilirler; ancak sürfaktan yetersizliği nedeniyle solunum güçlüğü yaşayabilirler [61].

Alveolar evre(geç fetal evreden çocukluğa kadarki evre)

Terminal kese evresinin tam olarak ne zaman sona erdiği ve alveolar evrenin ne zaman başladığı alveollerin biçimlenişine bağlıdır. Alveolere benzeyen yapılar gebeliğin 32. haftasında izlenir. Terminal keselerin epitel döşemesi incelererek, yassı bir epitel katına dönüşür. Tip 1 alveolar hücreler öyle incelik ki bitişteki kapillerler terminal keselerin içine doğru çıkıntı oluştururlar. Geç fetal evreye gelindiğinde, akciğerler artık solunumu gerçekleştirebilirler. Çünkü “hava-kapiller-alveol engeli ” gaz alışverişine olanak tanıyacak

kadar incelmıştır. Alveolar dönemin başında, herbir respiratuvar bronşiyolün ucunda birbirinden gevşek bir bağ dokusuyla ayrılmış ince duvarlı terminal keselerden oluşan bir küme oluşur. Bu terminal keseler gelecekteki alveol kanallarını simgeler. Gaz alışverişi için plasentaya bağımlı olma durumundan bağımsız gaz alışverişine geçiş, akciğerlerde aşağıda sıralanan uyumsal değişikliklerin gelişmesine bağlıdır:

- Alveollerde yeterli miktarda sürfaktan üretilmesi,
- Akciğerlerin salgılayıcı bir organ olmaktan gaz değişimi yapan bir organa dönüşmesi,
- Koşut pulmoner ve sistematik dolaşımların oluşması [61].

Özgün olgunlaşmış alveoller doğum sonrası evreye değin oluşmazlar. Alveollerin yaklaşık %95'i doğum sonrası evrede gelişir. Doğumdan önce, olgunlaşmamış alveoller respiratuvar bronşiyollerin ve terminal keselerin (gelecekteki alveoler kanallar) üzerinde küçük çıkıntılar şeklinde görülürler. Doğumdan sonra öncül alveoller akciğerler genişledikçe büyürler; ancak akciğerlerdeki genişlemenin büyük kısmı alveollerin boyutlarındaki artıştan çok, respiratuvar bronşiyollerin ve öncül alveollerin sayısındaki artıştan kaynaklanır. Üç yaşından sekiz yaşına değin, olgunlaşmamış alveollerin sayısı artmayı sürdürür. Olgunlaşmış alveollerin aksine, olgunlaşmamış alveoller öncül alveol oluşturma erkine sahiptirler. Bu alveoller boyutları büyüdükçe, olgun alveoller haline gelirler. Alveollerin sayısının artmasını sağlayan esas düzenek, mevcut öncül alveolleri iki parçaya bölen ikincil bağ dokusu bölmelerin oluşmasıdır. Başlangıçta, bu bölmeler göreceli olarak kalındır, ancak kısa süre içinde gaz alışverişine uygun, olgun ince bölmelere dönüşürler [61].

Doğumdan önce akciğerlerin için yüksek yoğunlukta klor, biraz protein, bronşiyal bezlerden gelen bir miktar mukus ve tip 2 alveol epitel hücrelerince oluşturulan sürfaktan içeren bir sıvıyla doludur. Bu sıvıdaki surfaktan miktarı, özellikle doğumdan önceki son iki hafta içinde belirgin olarak artar [61].

Gebeliğin 34.haftasından başlayarak surfaktan yoğunluğu artarken, bu fosfolipidin bir bölümü amniyon sıvısına karışır ve amniyon boşluğundaki makrofajlar üzerinde etkili olur. Kanıtlar makrofajların bir kez uyarıldıktan sonra koryondan uterusu göç ettiklerini ve burada interlökin-1 β de dahil olmak üzere immün sistem proteinlerini ürettiklerini göstermektedir. Bu proteinlerin yapımının uyarılması uterusun kasılmasını sağlayan

prostaglandinlerin üretimini arttırmaktadır. Buna ek olarak doğumun başlamasına ve gerçekleşmesine bazı fetal sinyallerin de katkıda buldukları sanılmaktadır [61].

Fötal solunum hareketleri doğumdan önce başlar. Bunlar, akciğer gelişiminin uyarılması ve solunum kaslarının güç kazanması açısından önemli olmakla birlikte, bazen amniyon sıvısının aspire edilmesine de neden olabilir. Doğumla birlikte bebeğin ilk soluk alıp verme çabalarının başlaması akciğerlerdeki sıvının büyük bir kısmının kan ve lenf kapillerince süratle emilmesine yol açar; bu sıvının küçük bir kısmı da olasılıkla doğum eylemi sırasında bronkuslar ve trakea yoluyla atılır. Sıvı alveol keselerince emildiğinde, surfaktan alveol hücrelerinin membranları üzerinde ince bir fosfolipid örtüsü şeklinde birikir. Surfaktan örtüsü ilk solukla akciğerlere giren havanın, yüksek yüzey gerilimine sahip bir hava-su (kan) bariyerleriyle karşılaşmasını engeller. Bu yağlı surfaktan katmanı olmasaydı alveoller soluk vermede daralırlardı (atelektazi) [61].

Doğumdan sonraki solunum hareketleri, havanın akciğerlere girmesini sağlar ve akciğerler genişleyerek plevral boşluğu doldururlar. Alveol boyutları bir miktar genişlese de, akciğerlerin doğumdan sonraki büyümesi esas olarak solunum bronşioelleri ve alveollerin sayısındaki artışa bağlıdır. Tam gelişmiş bir yenidoğanın akciğerindeki alveol sayısı yaklaşık 50 milyon kadardır ve bu sayı yaklaşık yetişkinlerdekisinin altıda biridir. Sekiz yaşında ise yetişkindeki alveol sayısı olan 300 milyon alveola ulaşılır. Genellikle doğum sonrası yaşamın 10 yılı içinde sürekli yeni alveollerin oluşmasıyla akciğer gelişimi tamamlanmış olur [61,62].

2.3. Akciğer Histolojisi

Solunum sistemi dış ortamla gaz değişiminin gerçekleştiği bölümler arasındaki bağlantıyı sağlayan tüp sistemi ile akciğerleri içerir. Ayrıca göğüs kafesi, kaburga arası kaslar, diyafram ve akciğerlerin elastik ve kolajen yapılarından oluşan soluma düzeneği havanın akciğerlerin iletilmesi ve solunum bölümlerine doğru hareket ettirilmesinde önemlidir. Solunum sistemi genellikle iki temel bölgeye ayrılır. İletici bölüm, burun boşluğu, nazofarinks, bronşlar, bronşiyoller ve terminal bronşiyollerden; solunum bölümü ise, solunum bronşiyollerini, alveol kanalları ve alveollerden oluşur. Alveoller akciğerin büyük bölümünü oluşturan kese şeklinde özelliştirmiş yapılardır. Bunlar akciğerlerin başlıca işlevi olan, solunan hava ile kan arasında karbondioksit ve oksijen değişiminin gerçekleştiği esas

bölgelerdir. İletici bölüm iki önemli işlev görür; bunlar: içinden havanın akciğerlere gidip gelebildiği bir kanal sağlamak ve solununan havayı uygun hale getirmektedir. Kıkırdak, elastik ve kollajen lifler ve düz kas sayesinde iletilen bölüme sert bir yapısal destek sağlanırken, bükülebilme ve uzayabilme yeteneği ile hava iletiminin kesintisiz olması güvence altına alınır [63].

2.3.1. Solunum epiteli

İletici bölümün büyük bir bölümü goblet hücrelerinden zengin yalancı çok katlı prizmatik kinosilyalı solunum epiteliyle kaplıdır. Tipik solunum epiteli beş tip hücreden oluşmaktadır. Prizmatik kinosilyalı hücreler en bol olan hücre tipidir. Her hücrenin apikale bakan yüzeyinde yaklaşık 300 kinosilya bulunmaktadır; kinosilyaların altında bazal cisimciklere ek olarak çok sayıda küçük mitokondri bulunur. Diğer en çok bulunan hücre tipi ise müköz goblet hücreleridir. Bu hücrelerin apikal bölümü glikoproteinden zengin müköz damlacıklar içerir. Geriye kalan prizmatik hücreler apikal yüzeylerinden çok sayıda mikrovillus içermeleriyle fırça hücreleri olarak bilinirler. Bu hücrelerin bazal yüzlerinde getirici sinir uçları bulunmaktadır ve bu hücreler duyu reseptörü olarak kabul edilmektedirler. Bazal hücreler ise; bazal lamina üzerine oturan ve epitelin lümene bakan yüzeyine kadar uzanamayan küçük, yuvarlak hücrelerdir. Bu hücreler mitozla çoğalıp diğer hücrelere farklılaşabilmektedirler. Diğer bir hücre tipi ise bazal hücrelerine benzeyen ancak çapı 100-300 nm, merkezi bölümünde çok sayıda yoğun granüller bulunmasıyla bazal hücrelerden ayrılan küçük granüllü hücrelerdir [63]. Bu hücreler diffüz endokrin sistemin (amine precursor uptake and decarboxylation; APUD: amin prekürsörleri alan ve dekarboksilasyona uğratan) üyeleridir. Bu hücreler Kulchitsky'nin bronşiyal hücreleri olarak bilinirler, sindirim sisteminde bulunan enteroendokrin hücrelere benzerler. Bu hücreler antidiüretik hormon, serotonin, kalsitonin, somatostatin ve tanımlanmış farmakolojik işlevlerin diğer küçük peptidlerini sentezleyebilirler. Endokrin bronşiyal hücreler, yoğun bir granüler özü olan sitoplazmik veziküller ile elektron mikroskop ve immunohistokimya ile ayırt edilebilirler [64].

2.3.2. Bronş ağacı

Bronş ağacı trakeanın dallanmasıyla başlayıp sağ ve sol primer bronş olarak adlandırılır. Bronş ağacı akciğerlerin dışındaki (primer bronş, ekstrapulmoner bronş) havayolları, ve akciğerlerin içindeki (sekonder ve tersiyer bronş), bronşiyoller, terminal bronşiyoller, ve

respiratuar bronşiyolleri içeren hava yollarını içermektedir. Bronş ağacı terminal bronşiyollere ulaşmadan önce 15-20 kez bölünmektedir. Hava yolları ilerleyen bir biçimde çapları azalınca, kıkırdak yapıları, bez, goblet hücreleri ve epitel boyu azalırken, düz kas ve elastik doku yapısı artmaktadır [65].

2.3.3. Bronşlar

Trakea iki dala ayrılarak ana (primer) bronşları oluşturmaktadır. Anatomik olarak primer bronşlar, iki bronş arasındaki fiziksel farklar nedeniyle daha uygun terimler olan sağ ve sol ana bronşlar olarak tanımlanmaktadır. Sağ bronş, sol bronşdan daha geniştir ve belirgin bir biçimde daha kısadır. Akciğer hilusuna girdikleri noktada her ana bronş, lobar bronşlara (sekonder bronşlar) bölünür. Sol akciğer iki loba, sağ akciğer ise üç loba bölünür. Böylece, sağ bronş üç lobar bronşiyal dala, sol bronş iki lobar bronşiyal dala bölünür ve her bir dal bir lobu destekler. Sol akciğer daha sonra 8 bronkopulmoner segmente, sağ akciğer ise 10 segmente ayrılır. Böylece sağ akciğerde lobar bronşlar 10 segmental bronş (tersiyer bronş) oluştururken, sol akciğerin lobar bronşları ise 8 segmental bronş verir [66].

Bir segmental bronş ve desteklediği akciğer parankimi bir bronkopulmoner segmenti oluşturur. İnsan akciğerlerinde bronkopulmoner segmentin önemi, bazı hastalıklarda gerekli görülebilen cerrahi müdahalelerde ortaya çıkmaktadır [66].

Başlangıçta bronşlar, trakea ile aynı genel histolojik yapıya sahiptir. Bronşların akciğerlerin içerisinde girerek intrapulmoner bronşlara dönüştükleri yerde bronş duvarının yapısı değişir. Kıkırdak halkalar yerini düzensiz şekilli kıkırdak plakalarına bırakmaktadır. Dallenmalar nedeniyle bronşların çapı azaldığında kıkırdak plakaları küçülür ve sayıları azalır. Hava yolu çapı yaklaşık 1mm' ye ulaştığında kıkırdak plakaları ortadan kalkarak bronşiyol adını alırlar [66].

Bronş duvarı histolojik olarak beş tabakaya ayrılmaktadır

Mukoza: Trakeadaki gibi hücresel yapılara sahip olup yalancı çok katlı epitelden oluşmaktadır. Bronş çapı azaldıkça hücrelerin boyu azalır. Hemotoksilen Eozin örneklerinde bazal membran primer bronşlarda belirginken, sekonder bronşlarda kalınlığı azalır ve ayrı bir yapı olarak görülmez. Lamina propriya trakeadakine benzemektedir, ancak bronş çapıyla orantılı olarak miktarı azdır [66].

Muskularis: Geniş bronşlarda devamlı bir düz kas tabakası olarak görülmektedir. Daha küçük bronşlarda, ince ve gevşek düzenlenmiştir ve bu bölgelerde kesintili görülmektedir. Hava yolunun uygun çapta olmasını ve kas kontrasyonunu düzenler [66].

Submukoza: Gevşek bir bağ dokusu yapısındadır. Geniş bronşlarda bez ile yağ doku da bulunmaktadır [66].

Kıkırdak tabakası: kesintili kıkırdak plaklarından oluşmaktadır ve bronş çapı azaldıkça kıkırdak plaklar küçülürler [66].

Adventisya: Orta düzeyde sıkı bağ dokusudur. Pulmoner arter ve akciğer parankimi gibi komşu yapılarla devamlılık gösterir [66].

2.3.4. Bronşiyoller

Bronkopulmoner segmentler bölünerek pulmoner lobüllere ayrılırlar ve her bir lobülü bir bronşiyol destekler. Komşu lobülleri kısmen ayıran bağ dokusu yapısındaki ince septumlar akciğerin yüzeyinde soluk poligonal alanlar ile temsil edilir. Pulmoner asinüsler lobülleri oluşturan daha küçük birimlerdir. Her bir asinüs, bir terminal bronşiyolden, respiratuar bronşiyollerden ve bunların hava sağladığı alveollerden oluşmaktadır. Pulmoner yapının en küçük işlevsel birimi respiratuar bronşiyalardır. Bu yapı, bir respiratuar bronşiyol ve bunun desteklediği alveollerden oluşmaktadır [65,66].

Bronşiyolün Yapısı

Bronşiyoller çapı 1milimetre ya da daha az hava iletici kanallardır. Daha geniş bronşiyoller, segmental bronşların dallarıdır. Bu kanallar tekrarlı bir şekilde dallanarak daha küçük terminal bronşiyolleri verirler. Terminal bronşiyoller de dallanarak en son olarak respiratuar bronşiyolleri oluştururlar [65,66].

Başlangıçta geniş çaplı bronşiyollerde epitel yalancı çok katlı kinosilyumlu prizmatik iken, kanal daraldıkça kademeli olarak tek katlı silyumlu prizmatik epitele dönüşür. En geniş bronşiyollerde goblet hücreleri bulunurken, bunların ardından gelen terminal bronşiyollerde goblet hücreleri bulunmaz. Bronşiyollerde subepitelyal bezler yoktur. Bronşiyollerde bronşların karakteristik özelliği olan kıkırdak yapıları bulunmaz. Dallanma

yerlerinde küçük kıkırdak elamanları bulunabilir. Tüm bronşiyollerin duvarında kalın bir düz kas tabakası bulunmaktadır [66].

Küçük bronşiyoller tek katlı kübik epitele sahiptir. En küçük iletici bronşiyoller olan terminal bronşiyoller, Clara hücrelerinin silyumlu hücrelerin arasına dağıldığı tek katlı kübik epitle döşelidir. Bronşiyol boyunca Clara hücre sayısı artarken silyumlu hücreler azalır. Seyrek olarak fırçamsı hücreler ve küçük granüllü hücreler de bulunmaktadır. Epitelin altında ince bir bağ dokusu tabakası bulunur ve iletici kısımlarda bağ dokusunun altında dairesel bir düz kas tabakası yer alır [66].

Clara hücreleri silyum içermeyen, yuvarlak ya da kubbe şekilli apikal çıkıntısı olan hücrelerdir. Protein salgılayan hücrelerin geçirmeli elektron mikroskop görüntülere göre iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum, lateral ya da çekirdek üstü konumlu Golgi cisimciğine, protein için pozitif boyanan salgı granüllerine ve apikal sitoplazmada çok sayıda granülsüz endoplazmik retikulum keselerine sahiptirler. Clara hücreleri yüzey aktif ajan salgılar. Bu ajan, özellikle soluk verme sırasında hava yolu duvarının kendi üzerine katlanmasına engel olan bir lipoproteindir. Bunların yanı sıra, Clara hücreleri Clara hücresi salgı proteini olarak adlandırılan 16 kilodaltonluk bir protein üretirler. Bu protein hava yolu salgısının yüksek miktarda bulunan bir bileşenidir [65,66].

Respiratuar bronşiyoller solunum sisteminde bir geçiş bölgesi oluşturmaktadırlar. Hem hava iletiminde hem de gaz değişiminde görev almaktadır. Dar bir çapa sahiptirler ve kübik epitle döşelidir. Respiratuar bronşiyollerin başlangıç segmentlerinin epiteli hem silyumlu hem de Clara hücrelerini içermektedir. Distal kısımlarda Clara hücreleri baskındır. Respiratuar bronşiyolün uzunluğu boyunca seyrek fırçamsı hücreler ve yoğun merkezli granül hücreleri bulunmaktadır. Respiratuar bronşiyollerin lümeninden seyrek olarak ince duvarlı keseler olarak nitelendirilen alveoller uzanmaktadır. Bronşiyollerden alveollere hava giriş-çıkışı ile gaz değişimine olanak sağlanır [66].

2.3.5. Alveoller

Alveoller solunum sisteminin uç hava boşluklarıdır ve hava ile kan arasında gaz değişiminin yapıldığı asıl alanlardır. Her bir alveol, kanı alveol içerisindeki havaya yakın lana taşıyan bir kapiller ağı ile çevrelenmiştir. Her bir yetişkin akciğerinde yaklaşık 150-250 milyon alveol bulunmaktadır. Bu alveollerin toplam iç yüzey alanı yaklaşık 75 m²'dir.

Her bir alveol ince duvarlı, yaklaşık 0,2 milimetre çapında polihedral bir bölmedir ve bir alveol kesesi ile birleşmektedir [66].

Alveol kanalları (ductus alveolaris) neredeyse duvarı olmayan, uzun hava yollarıdır. Periferik sınır olarak sadece alveoler bulunur. Alveoller arası septumlarda düz kas halkaları yer almaktadır [66].

Alveol keseleri (sakkulus alveolaris) ise alveol kümeleriyle çevrelenmiş boşluklardır. Alveoller, alveol keselerine açılırlar [66].

Alveol epiteli, tip 1 ve 2 alveolar hücrelerden ve az sayıda fırçamsı hücrelerden oluşmaktadır [66].

Tip 1 alveolar hücreler, tip I pnömositler olarak da bilinmektedirler. Tüm alveolar kaplayıcı hücrelerin %40'ını oluşturmaktadır. Oldukça ince yassı hücrelerdir ve alveol yüzeyinin büyük bir kısmı (%95) döşemektedir. Bu hücreler tıkaçıcı bağlantılarla birbirlerin ve alveolar epitelin diğer hücrelerine bağlanırlar. Bağlantılar, hava boşluğu ile septal duvarın bileşenleri arasında etkin bir bariyer oluşturmaktadır. Tip 1 alveolar hücrelerin bölünme özellikleri bulunmamaktadır [65,66].

Tip 2 alveolar hücreler, tip II pnömosit ya da septal hücre de denen, salgı yapan hücrelerdir. Bu kübik tip I hücrelerin arasına dağılmıştır. Alveolar döşeyici hücrelerin %60'ını oluşturmaktadır, ancak farklı şekilleri nedeniyle alveolar hava yüzeyinin sadece %5'ini kaplarlar. Tip 2 alveolar hücreler tıpkı Clara hücreleri gibi hava boşluğuna çıkıntı yapma eğilimindedirler. Apikal sitoplazmaları lamellar cisimcikler olarak adlandırılan lamel kümelerini içermektedir. Bu granüller, fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerin karışımı bakımından zengindir ve alveolü döşeyen ve sürfaktan adı verilen yüzey-aktif ajanı oluşturmak üzere ekzositoz ile salgılanırlar. Tip 2 alveolar hücreler sürfaktan salgılayanın yanı sıra, tip 1 alveolar hücreler için progenitör hücrelerdir. Her iki hücre tipinin yenilenmesini sağlar [65,66].

Fırçamsı hücreler de alveol duvarında bulunmaktadırlar ve az sayıdadırlar. Akciğerdeki hava kalitesini takip eden reseptör olarak hizmet ettiği düşünülmektedir [66].

Tip 2 alveolar hücreler tarafından üretilen sürfaktan tabakası hava –epitel ara yüzünde yüzey gerilimini azaltır. Hava boşluğunun kararlılığı için en kritik ajan dipalmitoylfosfatidilkolin (DPPC) denen özgün bir fosfolipiddir ve sürfaktanın neredeyse tüm yüzey gerilimi azaltıcı özelliğinden sorumludur. Fetusta sürfaktan sentezi gebeliğin 35. haftasından sonra başlar ve kortizol, insülin, prolaktin ve tiroksin gibi çeşitli hormonlarla düzenlenir [66].

Fosfolipidlere ek olarak, hidrofobik proteinler de sürfaktanın yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Bu proteinler Sürfaktan protein A, B, C, D olarak belirtilmiştir [66].

Sürfaktan protein A (SP-A) en fazla bulunan sürfaktan proteindir. SP-A, sürfaktanın homeostazından (tip II alveol hücreler tarafından sürfaktanın sentezi ve salgılanmasını düzenleyerek) sorumludur. Ayrıca virüs, bakteri ve mantarlara karşı bağışıklık yanıtlarını da düzenler [66].

Sürfaktan protein B (SP-B), lamellar cisimciğin, ince yüzey sürfaktan filme dönüşmesinde önemli bir proteindir. SP-B önemli bir sürfaktan düzenleyici proteindir. Sürfaktanın alveolar epitel yüzeyine emiliminden ve yayılmasından sorumludur [66].

Sürfaktan protein C (SP-C) toplam sürfaktan proteinlerin sadece %1'ini oluşturmaktadır. SP-B ile birlikte SP-C sürfaktan içerisinde DPPC'nin dağılımına yardım eder ve alveollerin içerisindeki ince film tabakasının sürekliliğini sağlar [66].

Sürfaktan protein D (SP-D) konakçı savunmasında görevli başlıca proteindir. Çeşitli mikroorganizmalara ve lenfositlere bağlanır [66].

2.3.6. Hava-Kan bariyeri

Hava-kan bariyeri, alveolar ve kapiller kompartımanlar arasında gazların difüzyon yoluyla geçmesi gereken hücreleri ve hücre ürünlerini ifade etmektedir. En ince hava-kan bariyeri, ince bir sürfaktan tabakası, tip I epitel hücresi ve onun bazal laminası ile kapiller endotel hücresi ve onun bazal laminasından oluşmaktadır. Genellikle bu iki bazal lamina kaynaşmıştır. İki bazal lamina arasında bulunabilen bağ dokusu hücreleri ve lifleri hava-kan bariyerini kalınlaştırır. Bu iki düzenleniş, bariyerin ince bölümünü ve kalın bölümünü oluşturur. Gaz değişiminin çoğunun bariyerin ince bölümünde gerçekleştiği

düşünülmektedir. Kalın bölümünün ise doku sıvısının birikebildiği ve hatta alveol içerisine geçebildiği bölge olduğu düşünülmektedir. Terminal bronşiyollerin bağ dokusundaki lenf damarları septumun kalın bölümünde biriken sıvıyı drene ederler [66].

2.3.7. Alveolar makrofajlar

Alveolar makrofajlar septumun bağ dokusunda ve alveolün hava boşluğunda işlev görmeleri alışılmamış bir durumdur. Hava boşluklarında soluma ile alınmış toz ve polen gibi maddeleri ortadan kaldırmak için yüzeyi süpürürler. Bu sebeple bu hücrelere toz hücreleri de denir. Alveolar makrofajlar kan monositlerinden köken almaktadırlar ve mononükleer fagositik sisteme aittirler. Kalp yetmezliğinde alveollerin içine girebilen kırmızı kan hücrelerini fagositoz ederler. Çok fagositoz yaparak dolan bazı makrofajlar, mukus içinde bronşiyal ağaçta yukarı doğru ilerler ve farinkse ulaştıklarında yutkunma ya da soluk verme ile atılırlar. Diğer makrofajlar septal bağ dokusuna geri dönerler ya da bireyin hayatının büyük kısmında septal bağ dokusunda birikmiş fagositik materyal ile dolu olarak kalabilirler [65,66].

2.3.8. İnteralveolar septumlar

Alveolar yapı ile ilgili tarama elektron mikroskobu çalışmaları alveoller arası septumlarda havanın bir alveolden diğerine geçişine olanak sağlayan açıklıklar bulunduğunu göstermektedir. Bu alveolar porlar (Kohn) , havanın alveole normal yoldan geçişine engel olan bazı patolojik durumlarda büyük önem taşıyabilir. Tıkanıklığın distalinde kalan alveoller komşu lobül ya da asinüsteki porlar aracılığıyla havalanmaya devam edebilirler [66].

2.4. Akciğer Fizyolojisi

Solunum sisteminin esas işi solunum olayıdır. Bunların dışındaki işlevleri organlardan kirli kanla gelen karbondioksiti alveollere alıp, dışarı atılmasını, kanda inaktif olarak bulunan “Anjiotensin I” hormonu akciğerlerden geçerken “Anjiotensin II” ye çevirmek, surfaktan maddesi sentezlemek ve vücut Ph’nın dengede tutulmasını sağlamaktır. Bunların dışında akciğerler aynı zaman da metabolizma organı gibi işlev görür örneğin alkolün bir kısmı, anestetik maddeler vb. solunumla atılır ve bazı önemli maddeler akciğer dokusunca parçalanıp yok edilir (örn.bradikinin, serotonin vb.).

Solunum süresince dört büyük olay gerçekleşir:

1. Alveol havasının taze hava ile yer değiştirmesi,
2. Oksijen ve karbondioksitin alveollerde difüzyonu,
3. Kan ve vücut sıvılarıyla oksijenin hücrelere ulaşması ve hücrelerde oluşan karbondioksitin uzaklaştırılması,
4. Akciğerlerin genişleme- daralması ve solunumla ilgili diğer aktivitelerin düzenlenmesi [67].

Solunum olayı fizyolojide birkaç tipte incelenir

1. Hücresel solunum: Besinlerdeki kimyasal enerjinin oksijenle ATP cinsinden bağ enerjisine dönüştüğü oksidatif fosforilasyon olaylarıdır
2. Dış (Pulmoner) solunum: Akciğerlerde, alveollerde pulmoner kapillerdeki kan aralarındaki gaz alışverişine denir.
3. İç (Doku) solunumu: Sistemik kapillerdeki kan ile doku hücreleri arasındaki gaz alışverişine denir.
4. Ventilasyon veya nefes alıp verme: Akciğerler ile hava arasında gerçekleşir. Soluk alma ve soluk verme olmak üzere iki aşaması vardır [68].

2.4.1. Solunum sisteminin işlevleri

1. Akciğerlerde hava ile kan arasındaki gaz alışverişini sağlamak
2. Havayı akciğerde gaz alışveriş yerine ulaştırmak
3. Solunum yüzeyini dehidrasyondan, sıcaklık değişimlerinden ve diğer çevresel faktörlerden korumak
4. Solunum sistemini ve diğer dokuları patojenlerin girişine karşı korumak
5. Sesin oluşumunu sağlamak
6. Burun boşluğunun üst kısmındaki koku epitelinden kokunun alınmasına yardımcı olmak

Bu görevlerin yanı sıra homeostazın korunmasında yardımcı olur. Kanın pH değerinin çok dar sınırlar içerisinde tutulmasında solunum sistemi rol almaktadır [68].

2.4.2. Gazların taşınması

Oksijen suda az çözünen bir gazdır. Bu yüzden kan plazmasında %1,5 gibi küçük bir oranda bulunur. Geri kalan yaklaşık %98,5 oksijen, eritrosit zarlarındaki hemoglobin ile taşınır. Her 100 ml oksijenize kan, yaklaşık 20 ml oksijen içermektedir ve bunun 19,7 ml'si hemoglobine bağlı, geri kalan 0,3 ml ise plazmada çözünmüş haldedir [68].

Plazmada mevcut olan ancak bu % 1,5 oranındaki oksijen doku kapillerinden doku hücrelerine diffüzyonla geçebilir. Geriye kalan %98,5' luk çok büyük bir oranın taşınmasında hemoglobin molekülünün önemi bulunmaktadır [68].

Hemoglobinin ne kadar oksijen ile birleşeceğini belirleyen en önemli etken pO_2 yani oksijen' in kısmi basıncıdır. Redüklenmiş hemoglobin (deoksihemoglobin) tamamen oksihemoglobine dönüşerek tam doymuş hale gelir [68].

Hemoglobinin oksijen taşıma esası: Akciğer kapillerindeki yüksek pO_2 ' de bağladığı oksijeni, doku kapillerindeki düşük pO_2 'de bırakarak en uzaktaki hücreye bile oksijen sağlaması şeklinde gerçekleştirir. Hemoglobinin görevi sadece oksijen taşımak değildir. Oksijenin yanı sıra toplam karbondioksitin yaklaşık %23'ünü de taşır. Hemoglobin ayrıca canlı için çok önemli bir H^+ tamponlayıcısıdır [68].

Hemoglobinin oksijen taşınmasında pO_2 ' nin yanı sıra başka etmenler de rol oynar. Bunlar

1. Asidik (pH): Asitliğin artması veya bir başka deyişle pH düşmesi Hb'nin oksijene olan ilgisini azaltarak hemoglobinden oksijenin ayrılmasını sağlar. Bu olay Bohr etkisi olarak adlandırılır. Bu sayede dokular oksijen sağlar. Bohr etkisi Hemoglobin yapısındaki bazı aminoasitlere hidrojen iyonunun bağlanması sonucunda yapısının değişmesi ile gerçekleşir.
2. pCO_2 : Hemoglobine karbondioksitin bağlanması aynen hidrojen iyonlarındaki gibi etki yapar. pCO_2 yükseldikçe hemoglobinin oksijen serbestleşmesi kolaylaşır. Bu iki etmen bir biri ile bağlantılıdır ve ikisi bir arada etki yapar.

Eritrositlerde oluşan karbonik asit hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrılır. Dolayısı ile $p\text{CO}_2$ artışı ile H^+ iyonları artışı birlikte gerçekleşir.

3. Sıcaklık: Normal sınırlar içerisindeki sıcaklık artışı hemoglobinden oksijenin ayrılmasını arttırıcı bir etki yapmaktadır. Tüm hücrelerin metabolik faaliyetleri sonucu oluşan ısı ve özellikle artan aktiviteye bağlı olarak kaslardan açığa çıkan ısı, oksihemoglobinden oksijenin ayrılmasını teşvik eder.
4. 2,3 BPG (2,3 Bifosfogliserat): Daha önceden 2,3 DPG (difosfogliserat) olarak adlandırılan bu madde eritrositlerde enerji sağlayan yol olan glukozun yıkımından elde edilir. 2,3 BPG hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltır. Bu sayede hemoglobinden oksijen serbestleşmesine yardımcı olur. 2,3 BPG seviyesi ne kadar yüksek olursa oksijenin serbestleşmesi o derecede artar. Tiroksin, büyüme hormonu, adrenalin, norepinefrin ve testosteron gibi bazı hormonlar 2,3 BPG yapımının artmasına dolayısıyla hücrelerin daha çok oksijen kullanabilmesine yardımcı olurlar [68].

Karbondioksit Taşınması

Normal dinlenme şartlarında her 100 ml deoksijene kanda yaklaşık 55 ml kadar bulunan karbondioksit başlıca üç şekilde taşınır.

1. Çözünmüş olarak: %7 gibi küçük oranda karbondioksit plazmada çözünmüş halde difüzyonla kandan alveollere geçer
2. Karbaminohemoglobin halinde: Yaklaşık %23 oranında CO_2 hemoglobinin globini ile birleşerek karbaminohemoglobin oluşturur. Bu yapının oluşumu $p\text{CO}_2$ 'den büyük oranda etkilenir. $p\text{CO}_2$ 'nin yüksek olduğu doku kapillerinde hemoglobin CO_2 ile birleşir. $p\text{CO}_2$ 'nin nispeten düşük olduğu pulmoner kapillerde ise CO_2 , hemoglobinden ayrılır.
3. Bikarbonat iyonları halinde: Karbondioksit taşınmasının %70 gibi bir oranla en yüksek olarak gerçekleştiği yoldur.

Bu tepkimeyi gerçekleştiren enzim olan karbonik anhidraz enzimi bilinen en hızlı iş gören enzimdir. Bu tepkimelerde açığa çıkan hidrojen iyonlarının bir kısmı hemoglobinle

birleşerek Bohr etkisini oluşturur. Eritrositlerde biriken bikarbonat, düşük yoğunluklardan dolayı plazmaya diffüzyonu olur. Plazma ve eritrositler arasındaki elektriksel denge klorür negatif iyonları ile sağlanır. Bu olay klorid kayması olarak adlandırılır. Bu tepkimlerin sonucu olarak hücrelerden alınan CO₂ plazmada bikarbonat olarak taşınır [68].

2.4.3. Doku ve akciğerler arasındaki gaz değişimi

Akciğere gelen deoksijenize kan plazmasında çözülmüş halde CO₂ ihtiva eder. Karbondioksit hemoglobin ile birleşerek karbamino hemoglobin ve bikarbonat oluşturur. Kanda mevcut hidrojen iyonlarının bir kısmı Hemoglobin tarafından tamponlanır [68].

Akciğer kapillerinde kimyasal tepkimeler tersine çalışır. Plazmada çözülmüş halde bulunan karbondioksit, alveollere geçer ve nefes verilerek dışarıya atılır. Aynı şekilde hemoglobin' in bağladığı karbondioksit de globülinden ayrılarak, alveollere geçer ve nefesle dışarıya atılır. Bikarbonatta bulunan karbondioksit, eritrositlerde H⁺ ile birleşerek önce karbonik asiti oluşturur, sonra bu karbondioksit CO₂ ve H₂O'ya ayrılarak serbestleşir. Bikarbonatın yoğunluğu azalınca plazmadan difüzyona uğrar. Daha sonra alveollere geçerken eş zamanlı olarak oksijen alveollerden eritrositlere geçerek hemoglobin ile birleşir. Böylelikle oksijenlenmiş kan akciğerden ayrılır. Artık kanda oksijen artmış, karbondioksit ve H⁺ ise azalmıştır. Bu kan kalbe geri döner ve kalbin pompalanması sayesinde tüm hücrelere ulaşır [68].

Dokulara ulaşan oksijen karbondioksidin fazla olduğu yerde kandaki hemoglobinden ayrılır. Oksijen varlığında karbondioksidin hemoglobine bağlanması oldukça düşüktür. Bohr etkisinin tersi olan bu tepkime, Haldane tepkimesi olarak adlandırılır. Hemoglobin ile oksijen birleşince hemoglobin kuvvetli bir asitlik kazanır. Bu durumda hemoglobin daha az karbondioksit ile birleşir. Bu yüzden daha asidik hemoglobin, daha çok H⁺ serbestleştirir. Bu serbestleşen H⁺ bikarbonatla birleşerek karbonik asidi oluşturmaktadır. Daha sonra ise karbonik asidin parçalanması ile ortaya çıkan karbon tepkimesi büyük ölçüde pCO₂' ye bağlıdır [68].

2.4.4. Solunum membranında gazların difüzyonu

Alveol ve pulmoner kapillerden oluşan solunum membranında gerçekleşen difüzyon beş yapıdan etkilenir.

1. Solunum membranındaki kısmi basınç farklılıkları: Kısmi basınç farklılığı ne kadar büyükse gazın difüzyonu o derecede hızlı olur. Alveollerdeki pO_2 azaldığı zaman kana oksijen geçişi de azalır.
2. Gazların değişim alanının inceliği: Yaklaşık 0,2-0,6 mikrometre kadar ince olan solunum membranının şayet akciğer dokusu iltihaplanırsa veya alveoller su ile dolarsa membrandaki değişiklikten dolayı gaz değişimi yapması zorlaşır. Gaz değişiminde bu solunum membranının inceliğinin yanı sıra, yaklaşık 5 mikrometre kadar genişliği olan pulmoner kapillerden yaklaşık 7-8 mikrometre çapındaki eritroistlerin kapiller endoteline sürtünerek geçmesi de difüzyonu arttırıcı rol oynar.
3. Gazların lipitte eriyebilirliği: Hem oksijen hem de karbondioksit, sürfaktan tabaka ve alveoller ile endotelial hücre membranlarından kolaylıkla diffüze olur.
4. Toplam yüzey alanının genişliği: Yaklaşık $140 m^2$ ' lik büyük bir yüzeyde gaz değişimi gerçekleşir. Alveollerin yüzeyinin zarar görmesi sonucunda yüzey alanının azalması gaz değişimini arttıracaktır.
5. Kan akışı ve bu akışın kontrolü: Bu sayede pulmoner dolaşım ve pulmoner ventilasyon düzenlenir. Pulmoner kan ne kadar fazla ise kanın taşıdığı oksijen de o derecede fazla olur [68].

2.4.5. Nefes alıp vermenin mekaniği

Nefes alıp verme işlemi, göğüs boşluğunun genişlemesi ve daralması sonucunda ciğerlere havanın girmesi ve havanın dışarı çıkmasıyla gerçekleşir.

Göğüs boşluğunun genişlemesi ile hava basıncı düştüğü için daha yüksek olan hava basıncından dolayı dışarıdaki hava akciğerlere girer ve böylece nefes alma yani

inspirasyon olayı gerçekleşir. Göğüs boşluğunun kasılması ile artan iç basınçtan dolayı bir miktar hava dışarıya çıkararak nefes verme yani ekspirasyon olayı gerçekleşmiş olur [68].

Nefes alırken göğüs kafesinin genişletilmesinde en önemli rollere sahip kaslar: diyafram ve eksternal interkostal kaslardır. Bunlara interkostal, sternokleidomastoid, serratus anterior, pektoralis minör, transversus toracis, transversus abdominalis, eksternal ve internal oblik, rektus abdominis ve boyunda bulunan skalen kasları yardımcı olurlar. Nefes alırken interkostal kaslar kasılarak kaburgaları yukarı ve dışarıya doğru çeker ve diyafram kasılarak diyaframı aşağıya doğru çeker. Böylece göğüs boşluğu genişletilmiş olur. Nefes alma aktif bir olaydır. Nefes alıp verme olaylarında insanın toplam enerjisinin %3-5'i kullanılmaktadır [68].

Nefes verme genelde pasif bir olaydır. Nefes verirken internal interkostal kaslar ve transversus toracis kaburgaları sıkıştırarak göğüs kafesinin genişliği ve derinliği azaltırlar. Eksternal ve internal oblikler, transversus abdominis ve rektus abdominis gibi karın kasları ile internal interkostal kasları abdomeni sıkıştırırlar. Diyafram da yukarı doğru çekilince akciğerlerdeki hava dışarı verilmiş olur [68].

Göğüs kafesinin ve dolayısıyla akciğerlerin genişleyebilmesi komplians olarak adlandırılır. Kompliansın düşük olduğu durumlarda akciğerlerin hava ile doldurulması ve havanın boşaltılabilmesi için daha büyük kuvvet uygulanmasını gerektirir. Kompliansı etkileyen faktörler

1. Akciğerlerin bağ dokusunun durumu: Anfizem gibi alveoler hasardan dolayı elastik ve kollajen ipliklerden oluşan destekleyici dokuların kaybı kompliansı yükseltir
2. Sürfaktan yapımının durumu: Sürfaktan yapımının yetersiz olduğu durumlarda soluk verme ile alveollerin kollaps oluşundan dolayı komplians azalır.
3. Göğüs kafesinin hareketlilik durumu: Artrit veya diğer iskelet hastalıklarında kaburgalar ve omurganın hareketliliği kısıtladıkları için de komplians azalır [68].

2.4.6. Solunum hızı

Normal erişkin bir insan bir dakika içinde 12-18 defa nefes alıp verir. Bu sayı enerji ihtiyacının ve dolayısıyla oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda çok daha fazlalaştırılabilir. Çocuklar erişkinlere göre daha sık nefes alıp verir. Çocuklar için bu sayı genelde 18-20 arasında değişir [68].

Normal değerler aktiviteye bağlı olarak artma gösterebilir. Nefes alıp verme 40-50'ye kadar çıkabilir fakat insan yüksek solunum sayısı uzun süre sürdüremez ve neticede ölür. Aynı sonuç 2-4 gibi düşük sayılarda da ortaya çıkar. Solunum işinde harcanan enerji, toplam enerjinin %3-5'ine karşılık gelir [68].

2.4.7. Akciğer hacim ve kapasiteleri

Akciğerlere giren ve çıkan hava hacimleri spinometre denilen bir aletle belirlenebilir. Normal bir şekilde alınan hava ihtiyaç duyulduğunda veya istenildiğinde arttırabilir. Kişinin akciğer hacim ve kapasitelerinin bilinmesi akciğer hastalıklarının belirlenmesinde önemli rol oynar [68].

Akciğer hacimleri dört grup altında incelenir:

1. Tidal (gelgit) hacim (dinlenme, soluk hacmi): Normal nefes alınıp verilirken akciğerlere giren veya çıkan hava hacmidir. Bu hacim normal bir erkek için 500 ml kadardır. Çocuklarda ve kadınlarda bu miktar daha düşüktür.
2. Soluk alma rezerv hacmi: Normal soluk hacmi üzerine fazladan, zorlanarak alınan hava hacmidir. Erkeklerde ortalama 3300 ml, kadınlarda ise 1900 ml kadardır.
3. Soluk verme rezerv hacmi: Normal bir soluk vermeden sonra zorlanarak çıkartılabilen hava hacmidir. Ortalama 1000 ml kadardır.
4. Rezidüel hacim: Maksimum soluk alıştan sonra bile akciğerlerde kalan hava hacmidir. Bu hacim erkeklerde 1200 ml, kadınlarda ise 1100 ml kadardır [68].

Bu tanımlardan başka akciğerler kollaps olsa bile akciğerlerde bir miktar hava bulunur. 20-120 ml arasında değişen bu hava miktarına minimal hacim adı verilir. Solunum yapmış bir akciğerde mutlaka bir miktar minimal hava bulunduğu için akciğer suda batmaz [68].

2.4.8. Akciğer kapasiteleri

1. Soluk alma kapasitesi: Normal soluk alma üzerine alınabilen en fazla düzeydeki hava hacmidir. Tidal hacim ile soluk alma rezerv hacminin toplamına eşittir.
2. İşlevsel rezidüel kapasitesi: Normal ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir. Soluk verme rezerv hacmi ile rezidüel hacmin toplamıdır.
3. Vital kapasite: Bir kişinin tek bir hareketle akciğerlerine çekebileceği ve sonra bırakabildiği hacimdir. Soluk verme rezervi, tidal hacim ve soluk alma rezerv hacimlerinin toplamıdır. Bu miktar erkeklerde ortalama 4,8 iken kadınlarda ise 3,1 litre kadardır.
4. Toplam akciğer kapasitesi: Vital kapasite ile rezidüel kapasitenin toplamıdır. Akciğerin toplam hacmini gösterir. Erkeklerde ortalama 6, kadınlarda ise 4,2 litre kadardır [68].

2.4.9 Solunum merkezi

Medulla oblongata ve ponsa bilateral olarak yerleşmiş çeşitli nöron grupları solunum merkezini oluştururlar. Bu nöronlar üç gruba ayrılırlar:

1. Dorsal solunum grubu: Medulla oblongatanın dorsal bölgesinde yer alırlar. Soluk almadan sorumludurlar.
2. Ventral solunum grubu: Medulla oblongatanın ventro-lateral kısmında yer alır. İçerdiği farklı nöron gruplarının uyarılmasına bağlı olarak soluk alma veya verme ile gerçekleştirir.
3. Pnömotaksik merkez: Ponsun dorsal üst kısmında yer alır. Solunum hızı ve tipinin belirlenmesine yardım eder [68].

Solunum merkezini uyaran esas faktörler, karbondioksit ve hidrojen iyonlarının fazlalığıdır. Bu uyarılar solunum kaslarına giden hem soluk alma hem de soluk verme sinyallerini artırırlar. Oksijenin solunumun kontrolünde solunum merkezleri üzerinde doğrudan pek önemli etkileri olmamasına rağmen, dolaylı etkilere sahiptir. Oksijen glomus aortikum ve glomus karotikumlarda bulunan periferik kimoreseptörlere etki ederek bunların solunum kontrolü için uygun sinirsel sinyalleri solunum merkezine iletirler [68].

Solunum merkezlerinin işlevi, beyin sarsıntısı sonucu oluşan akut beyin ödemi ile baskılanabilir. Başın herhangi bir şekilde travması sonucu beyin dokusunda ödem gelişebilir. Bu ödem serebral arterlere baskı yaparak serebral kan dolaşımını kısmen ya da tamamen engeller [67,68].

2.5. Curcumin

Curcumin, yemeklere sarı renk veren bir baharat olarak kullanılan zerdeçaldan (Hind safranı, *Curcuma longa*) elde edilir [39,40]. Bu bitki yaygın olarak güney ve güneydoğu tropikal Asya'da yetiştirilmektedir. Zerdeçal' in aktif bileşeni olan curcumin, baharatın %2 ila %5'ini oluşturmaktadır [69]. 1815'de Vogel ve Pelletier tarafından ilk kez izole edilen curcuminin kristal hali 1870 yılında izole edilmiştir. Curcumin'in yapısının diferuloylmethan olduğunu 1910 yılında Lampe ve Milobedeska ortaya koymuşlardır [70,71]. Curcumin neredeyse su içerisinde hiç çözünmeyen, turuncu-sarı kristal yapıda bir tozdur [72]. Polifenol curcumin bitkisel tedavide ve besinsel baharat tumeric (*Curcuma longa*)'in aktif bileşenidir [41]. Bu sarı baharat bitkinin kökünden elde edilmektedir. Bu bitkinin Hindistan ve Çin'de uzun yıllardır geleneksel tedavide uygulanmaktadır. Tumeriğin toz haline getirilip yemeklerde, tedavide, kozmetikte ve kumaş boyamasında 2000 yıldan fazladır kullanılmaktadır [42].

2.5.1. Curcumin' in kimyasal özellikleri

Curcumin kimyasal formülü $C_{21}H_{20}O_6$, erime noktası 183 °C ve moleküler ağırlığı 368,37 g/mol olan bir maddedir [73]. *Curcuma longa* bitkisi curcumin haricinde üç önemli curcuminoid bulundurmaktadır. Bunlar demetoksicurcumin, bisdemetoksicurcumin ve siklocurcumin'dir. Curcuminoidler, curcuminin karakteristik sarı rengini oluşturmaktadırlar [74].

Curcumin polifenolik bir bileşik olup eto ve enol formu bulunmaktadır . Keto formu asidik, enol formu ise bazik özellik göstermektedir. Bu madde pH 7' nin üzerinde rengi sarıdan kırmızıya doğru renk değiştirmektedir [75].

Curcumin pH 3-7 aralığında fenol antioksidanların özelliklerine benzer özellik göstererek hidrojen atomu vericisi erki bulunmaktadır. pH 8'in ise elektron vericisi erki bulunarak,

trans -6-(4'-hidroksi- 3'metoksifenil)-2-4-diokso-5-hekzanal, ferulik asit, feruloilmetan ve vanilline indirgenir [76].

2.5.2. Curcumin'in farmakokinetik özellikleri

Curcumin'in dönüşümü bağırsaklardan emilimi sırasında gerçekleşmektedir. Bu süreçte renksiz, polar dönüştürücü ürünler oluşturmaktadır [77].

Sıçanlara ağız yoluyla curcumin verilerek yapılan bir çalışmada, curcumin'in %60'ının emildiği ve idrar içerisinde glukuronid ve sülfat konjugatları olduğu belirtilmiş ve curcumin'in büyük oranda gaitayla atıldığı gösterilmiştir. Daha sonraki yapılan çalışmalarda ise farelere intraperitonel olarak uygulanan curcumin'in (0,1 g/kg) ilk olarak dihidrocurcumin ve tetrahydrocurcumine biyodönüşüme uğradığı ve bu bileşiklerin hemen monoglukuronid konjugatları haline dönüştüğü bildirilmiştir. Sıçanlara ağız yoluyla verilen ve plazma içerisinde az miktarda bulunan curcumin'in yüksek oranlarda curcumin glukuronid ve curcumin sülfat, az miktarda ise heksahydrocurcumin, heksahydrocurcuminol ve heksahydrocurcumin glukuronid olabileceği gösterilmiştir [75].

Biyodönüşüme uğramış olan curcumin' in, sabit şeklinin tetrahydrocurcumin olduğu belirtilmiştir. Bu yapının curcumin'in biyolojik etkileri üzerinde önemli role sahip olabileceği ve curcumin'in redüksiyon ve glukuronidasyon gibi mikrozomal enzimatik tepkimelerde metabolik erk gösterebileceği saptanmıştır [77].

2.5.3. Curcumin'in anti-inflammatuar ve antioksidan etkileri

Curcumin' in birçok özelliği akut ve kronik inflamasyonları baskılamasıyla ilişkilidir [78]. In vitro çalışmalar curcuminin lipo oksijenaz ve siklo oksijenaz aktivitelerini inflamasyon oluşturulmuş fare fibroblast hücrelerinde [79], NIH3T3 hücrelerinde ksantin oksijenaz aktivitesini [80], RAW264.7 kemirgen makrofaj hücrelerinde nikrik oksit üretimini [81,82] ve sıçan peritoneal makrofajlarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) jenerasyonunu baskıladığı belirtilmiştir [83]. Curcumin ayrıca pro-inflammatuar monosit/makrofaj kökenli sitokinleri [(interlökin-8), monosit inflammatuar protein-1 (MIP-1)], monosit kemotaktik protein-1(MCP-1), interlökin 1 β (IL-1 β), ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)] uyarılmış periferel kan hücrelerinde ve alveolar makrofajlarda baskılamaktadır [84]. Son yıllarda yapılan bir çalışmada insan beyin membranlarındaki metabolik prooksidanlar, homosistein

ve hidrojen peroksit ile oluşan G protein düzenlenmesini curcumin ile belirgin olarak baskılanabilir [85]. Aynı zamanda curcumin, karaciğerde mikrozom oluşumunda ve sıçan beyin hemojenatlarında lipit peroksidasyonunu baskılamıştır [86,87].

In vivo çalışmalarda curcuminin yangısal olaylarda baskılayıcı etkilerinin olduğunu belirtmektedir. Örneğin, karrageenan ile uyarılmış inflamasyonu [88,89], ve siklofosamid ile uyarılan akciğer hasarı curcumin ile baskılanmıştır [16]. Sıçanlarda, yaygın bir şekilde kullanılan anti-inflamatuar ajan olan fenilbutazon ile karşılaştırılabilir özellikler izlenmiştir [88]. Dahası, fenilbutazon belirgin bir lökopeni ve lenfositopeni oluştururken curcumin bu yapıları oluşturmamaktadır [88]. Sıçanlarda siklofosamid ile akciğer hasarı oluşturulmadan önce 7 gün boyunca curcumin uygulanmış ve curcumin ile beslenen hayvanların akciğer hasarı oluşturulmasında antioksidan koruma mekanizmalarının arttığı izlenmiştir [90]. Farelerde curcumin aynı zamanda kulak ödemi de baskıladığı belirtilmiştir [91].

2.5.4. Curcumin' in kanser ile ilişkisi

Curcumin kanser oluşumunu, gelişimini ve kötü huylu tümör oluşum yollarının birçok hedef basamaklarını baskılamaktadır (47). Curcumin, kanser oluşumu ile ilişkili basamağı ve kanser ilerlemesi boyunca kötü huylu hücre proliferasyonunu baskılayabilmektedir(92). Çeşitli çalışmalar curcumin' in doza bağımlı olarak uyarılan tümör oluşumu üzerinde etkili olduğu [93-97], ön mide ve duodenumda oluşturulan tümör yapılarının curcumin ile baskılandığı bildirilmiştir [98]. Curcumin sadece fare başına tümör sayısını azaltmamış aynı zamanda ön mide ve bağırsakta tümör büyüklüğünü de azaltmıştır [98]. Daha sonraki çalışmalarda curcumin' in midede kanser oluşumunu baskıladığını [99], özefagus tümörleri ve özefagus kanser oluşum oranını azalttığı belirtilmiştir [100]. Bunlara ek olarak meme kanserinde dietilbestrole bağımlı tümör oluşumunu baskıladığı izlenmiştir [101,102]. Ayrıca curcumin fare mesane tümör hattı ile insan mesane tümör hattına karşı etkili bir sitotoksik ajandır, ve farede mesane tümör hücrelerinin gelişiminde etkili bir şekilde baskılama yapmıştır [103].

Curcumin' in kansere karşı koruyucu ve kemoteröpatik özelliklerinin yanında kimyasal duyarlı olma özelliği vardır. Bu özelliği sayesinde, diğer anti-neoplastik ajanların aktivitesini artırır, tedavi direnci oluşturan yolları baskılar [104]. In vitro curcumin,

Fankoni Anemi/BRCA yolağı denilen DNA hasarına cevap oluşturması ve hasarın tamir edilebilmesi için cis-platinin çapraz bağlaması gerekli olan yolağın ovaryum tümörlerinde ve MCF7 göğüs tümör hücre hatlarında baskılama yapabilmektedir. Bunu da hücrelerin cis-platin yoluyla apoptotik hücre ölümüyle gerçekleştirmektedir. Curcumin bu hücrelerde doza bağımlı etkileri izlenmemiş, curcumin' in mikrotübüler hasardan daha ziyade cis-platin ilişkili DNA hasarına karşı özelleşmiş olduğunu belirtmişlerdir [105].

2.5.5. Curcumin'in klinik zellikleri

Zerdeçal; diyetlerde baharat, yiyecek ve tekstilde de renk verici ajan olarak kullanılmasının yanında birçok hastalıkta da tedavi erekli kullanılmaktadır [75]. Curcumin'in birçok farklı farmakolojik erkleri ve biyolojik yararları son yıllarda önemli lde dikkat çekmiştir [106].

Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda curcumin'in geniş bir aralıkta oldukça faydasının olduğu belirtilmiştir. Bunlar arasında anti-inflamatuar, antioksidan, kanser önleyici ve kemoterapötik özellikleri bulunmaktadır. Curcumin, birçok reaktif oksijen radikalinin, özellikle süperoksit anyonlarının, nitrojen dioksit ve hidrosil radikallerinin atımını kolaylaştırdığı belirtilmiştir [43-46].

Yapılan alışmalar doğrultusunda curcumin'in kan kolesterol düzeyini düşürdüğü [107,108], düşük-yoğunluklu lipoprotein oksidasyonuna karşı koruma gösterdiği [109,110], trombosit kümelenmesini engellediği [111,112], trombozisi [113], miyokardiyal enfarktüsü [114,115], tip II diyabet ile ilişkili semptomları [116,117] ve Alzheimer hastalığını baskıladığı [118,119], yara iyileşmesini arttırdığı [120,121], karaciğer hasarlanmasından korunmayı [122], katarakt oluşumunu önlediği [123], pulmoner toksiteye ve fibrozise karşı önleyici etki gösterdiği belirtilmiştir [124 -127].

Curcumin'in ilk kez insan hastalıkları üzerinde kullanıldığı Oppenheimer tarafından 1937 yılında yayımlaşmıştır [128].

Klinik olarak curcumin' in kanser hastaları üzerindeki denemeleri devam etmektedir [129]. Faz I çalışmasında oral yolla 800mg/günlük 3 ay curcumin alımının tedavi ilişkili toksitositeye neden olmadığı belirtilmiştir [130]. Bazı biyolojik aktiviteler faz II

denemelerinde (pankreas kanseri hastalarında) her gün curcumin alımında gözlemlendiği belirtilmiştir [131]

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, radyoaktif işaretlemeyle curcumin' in kuyruk veninden verildikten 2 dakika sonra ciddi miktarda curcumin' in akciğerde bulunduğu belirtilmiştir [132]. Bu farmokinetik özellik; akciğer kanseri için curcumin' i uygulanabilir kılması açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda insan adenokarsinoma hücreleri curcumin ile tedavi edildiğinde tümör göçünde, invazyon ve metastatik yeteneklerinde gerileme kaydedilmiştir [133]. In vivo koşullarda ise curcumin' in lösemi hücre hattını Balb-c farelerde geriletmediği belirtilmiştir [134].

2.6. Benzo(a)piren

Benzo(a)piren, beş halkalı polisiklik aromatik bir hidrokarbondur. Mutajenik etkili bir kanserojendir [20]. Meslekle ilişkili olarak, 18. yüzyıl İngiltere'sinde baca temizleyicilerde gözlemlenen skrotum kanserlerinin etkeninin kömür katranı olduğu saptanmıştır. 19. yüzyılda yakıt endüstrisi işçilerinde deri kanserine yakalanma olasılığının yüksek olduğu belirlenmiştir. 20. yüzyıl başlarında laboratuvar deneklerine yinelenen kömür katranı sürülmesi ile kötüçül deri tümörlerinin oluşturulmasıyla benzo(a)piren'in toksisitesi kanıtlanmıştır [21].

Benzo(a)piren kirlenmiş sularda, barbekü ya da kızarmış yiyeceklerde bulunur. PAH' ların yiyeceklerdeki oranı 0,002 ve 0,9 mg/kg arasında değişmektedir [2]. Çevrede yaygın bir kirlenici olarak bulunan Benzo(a)piren sigara içiminde de yüksek oranlarda bulunmaktadır [10]. Bunların dışında kirlenmiş havada, petrol ürünlerinde, mangalda pişen yemeklerde ve kontamine olmuş suda [11] ,fossil yakıtlar, organik endüstriyel ürünlerin yaptığı kirliliklerde ve otomobil egzosunda bulunur [12,13,14]. Pişmiş ette 4 ng/g [15], kızarmış tavukta da 5,5ng/g' a varan miktarlarda [16] ve kömür ateşinde çok pişmiş et örneklerinde 62ng/g benzo(a)piren bulunduğu belirlenmiştir [17].

Benzo(a)piren bir önkanserojendir, yani onun kanserojen düzeneği onun son mutajen olan benzo(a)piren diol'a metabolik dönüşümüne bağlıdır. Bu molekül DNA'ya girer ve guanin nükleobazlarının nükleofilik olan konumu ile kovalent bağlanır. Kristalografik ve nükleer manyetik rezonans yapısal araştırmaları bu bağlanmanın DNA'yı çarpıttığını çifte sarmallı

DNA yapısını bozarak DNA kopyalanmasını etkilediğini, bu nedenle de mutasyonların oluştuğunu ortaya koymuştur [37].

Sigara içiminin birçok diğer kanser yapıcı maddelerle birlikte benzo(a)piren içerdiği ve insan akciğer kanserine neden olabileceği belirtilmiştir [135,136]. Alexandrov ve arkadaşları Benzo(a)piren'in DNA ile bağlantı kurduğunu belirtmişlerdir [137].

Amerika Birleşik Devletlerinin Milli Kanseri Enstitüsü'nün (NCI) yaptığı bir araştırmada, mangal ateşinde iyi pişirilmiş yiyeceklerde, özellikle biftek, derisi üstünde tavuk ve köftelerde benzo(a)piren oranının pişmemiş yiyeceklerdekinden önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Düzenli olarak iyi pişmiş et yiyenlerde kolon kanseri oranının daha yüksek olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir [138].

Kansere karşı koruyucu bir gen olan p53'ün benzo(a)piren diol tarafından özellikle etkilendiğine ait bulgular bulunmaktadır. Bu gen, hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür ve dolayısıyla bir tümör baskılayıcısıdır [139].

Benzo(a)piren diol, birbirini izleyen guaninlerin olduğu DNA bölgelerini yeğler.

Üç enzimatik tepkimenin ardından, benzo(a)piren son kanserojen benzo(a)piren diol'e dönüşür.

1. Benzo(a)piren Sitokrom P450 1A1 tarafından okside edilip farklı ürünlere dönüşebilir, bunlardan biri (+)benzo(a)piren 7,8 epoksit'tir.
2. Bu ürün epoksit hidrolaz tarafından metabolize edilir, epoksit halkasının açılmasıyla (-) benzo(a)piren 7,8,dihidrodiol oluşur.
3. Sitokrom P4501A1 ile bir diğer tepkime sonucu son ürün olan (+)benzo(a)piren -7,8 dihidrodiol-9,10 epoksit oluşur. Bu diol epoksit DNA'ya kovalent bağlanır [140].

2.7. Programlı Hücre Ölümü (Apoptozis)

Çok hücreli organizmaların hücreleri çok iyi örgütlenmiş bir topluluğun üyeleridir. Bu topluluktaki hücrelerin sayıları sıkıca düzenlenmiştir ve bu sadece hücre bölünmesinin hızının denetlenmesiyle değil, aynı zamanda hücre ölüm hızının denetlenmesi yoluyla da

olmaktadır. Eğer hücrelere artık gereksinim duyulmuyor ise, bu hücreler hücre içi ölüm programını etkinleştirecek intihar ederler. Dolayısıyla bu işlem programlı hücre ölümü olarak adlandırılmıştır; ancak apoptoz terimi (bu eski Yunan kelimesinin anlamı “düşmek”tir, yaprakların ağaçtan düşüşü gibi) çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır [141].

Apoptozdan sorumlu hücre içi mekanizmanın tüm hayvan hücrelerinde benzer olduğu görülmektedir. Bu mekanizma, etkin yerlerinde bir sistein olan ve hedef proteinlerini belirli aspartik asitlerden kesen bir proteazlar ailesine dayanır. Bu yüzden bunlara kaspaz denilmektedir. Kaspazlar hücre içinde etkin olmayan öncüller, ya da önkaspazlar şeklinde sentezlenir ve diğer kaspazlar tarafından aspartik asitlerden kesilerek etkinleşirler. Bir kez etkinleştikten sonra, kaspazlar diğer önkaspazları etkinleştirerek proteoliz silsilesinin şiddetlenmesinin neden olurlar. Bundan sonra etkinleşen kaspazların bazıları hücredeki diğer kilit proteinleri keser [141].

Hücre döngüsünün yeni bir evresine girişte olduğu gibi, hücre için ölüm yolağının etkinleşmesi de genellikle tam bir ya hep ya hiç biçiminde olur. Proteaz oluşumları sadece zarar verici ve kendini şiddetlendirici değil, aynı zamanda da dönüşümsüzdür [141].

2.7.1. Apoptozis’ in mekanizmaları

Önkaspaz etkinleşmesinin hücre yüzeyindeki ölüm almaçlarının etkinleşmesi yoluyla hücrenin dışından başlatılabilir. Örneğin öldürücü lenfositler hedef hücrenin yüzeyindeki ölüm almaç proteinini Fas’a bağlanan Fas ligandını üreterek apoptozu neden olabilirler. Bunu takiben, kümeleşmiş Fas proteinleri hücre içi uyarıcı proteinleri toplar, bunlar da önkaspaz 8 moleküllerine bağlanıp, onları kümeleştirir; bunun sonucunda önkaspaz 8 molekülleri birbirini kesip etkinleşir. Daha sonra, etkinleşmiş kaspaz 8 molekülleri daha alttaki kaspazları etkinleştirerek apoptozise neden olur. Stres altındaki veya hasar görmüş bazı hücreler, hem Fas ualağını, hem de Fas proteinini üreterek ve bu yolla da hücre içi kaspaz olaylarını başlatarak kendilerini öldürürler [141].

Hücreler hasarlandıklarında veya strese girdiklerinde, hücre içindeki önkaspaz kümelenmesi ve etkinleşmesini tetikleyerek de kendilerini öldürebilirler. En iyi anlaşılması olan yolda, uyarılan mitokondriler elektron taşıyıcı protein sitokrom c’yi sitozole salarak, burada Apaf-1 adlı uyarıcı bir protein bağlanmasını ve onu etkinleştirmesini sağlarlar.

Önkaspaz etkinleşmesinin bu mitokondri yolağı, kaspaz oluşumlarını başlatmak veya hızlandırıp şiddetlendirmek üzere apoptozun birçok şekilde kullanılır. Burada oluşan yapılar genellikle, mitokondrilerden sitokrom c'nin salıverilmesini başlatan proteinleri kodlayan genlerin yazılımını etkinleştiren p53'e ihtiyaç gösterir. Bu proteinler ise Bcl-2 ailesine aittir [141].

2.7.2. Bcl-2 ailesi

Hücre içi proteinlerden Bcl-2 ailesi önkaspazların etkinleşmesinin düzenlenmesine yardım eder. Bu ailenin Bcl-2 ve Bcl-XL gibi bazı üyeleri, sitokrom c'nin mitokondrilerden salıverilmesini en azından kısmen durdurarak, apoptozu engeller. Bcl-2 ailesinin diğer üyeleri ölüm engelleyicileri olmayıp, bunun yerine önkaspaz etkinleşmesini ve hücre ölümünü başlatır. Bad gibi bu apoptoz başlatıcılarından bazıları, ailenin ölüm engelleyici üyelerine bağlanarak, onları etkinsizleştirme yönünde çalışırken, Bax ve Bak gibi bazıları da, mitokondrilerden sitokrom c salınımını uyarırlar. Bax ve Bak'ı kodlayan genlerin her ikisi de etkinsizleştirildiğinde, hücreler ciddi oranda apoptoz başlatıcı uyarılara dirençli hale gelirler. Bax ve Bak, Bcl-2 ailesinin Bid gibi apoptoz başlatıcı üyeleri tarafından etkinleştirilir [141].

2.7.3. Apoptozis engelleyici ailesi

Hücre içi apoptoz düzenleyicilerinin bir diğer önemli ailesi IAP (apoptoz engelleyicisi) ailesidir. Bu proteinlerin apoptozu iki yolla engelledikleri düşünülmektedir. Bazı önkaspazlara bağlanarak etkinleşmelerini engeller ve bazı kaspazlara bağlanarak etkinliklerini engellerler. IAP proteinleri ilk olarak bazı böcek virüslerinin ürettiği proteinler olarak bulunmuşlardır. Bu proteinler, virüs kendini kopyalamadan, enfekte olmuş hücrenin kendini öldürmesini engellemek için kullanılır. Mitokondriler Apaf-1'i etkinleştirmek için sitokrom c'yi salarken, IAP'ları engelleyen başka proteinleri de salarak ölümün etkinleşme işlemini verimli ölçüde arttıırırlar [141].

2.7.4. P53

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda hücre döngüsünü G1 evresinde durdurup, hücreye DNA onarımı için zaman veren bir transkripsiyon faktörüdür. Hasar onarılamayacak durumda ise

Bax, Apaf-1 ve Fas yapımını artırıp Bcl-2 ve Bcl-xL'yi baskılar ve apoptozisi uyarır [142].

2.7.5. Fas (APO-1 veya CD95)

24 üyeli TNF reseptör ailesinin en iyi tanımlanmış üyesidir. Bağışıklık sisteminde hücre ölümünü denetleyen Fas hücre reseptörü sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri üzerinde bulunur. 43 kDa molekül ağırlığındaki Fas proteini hücre yüzeyinde kendi reseptörüne bağlanmaktadır ve reseptör trimerizasyonunu sağlar. Uyarılmış reseptörler FADD reseptör molekülü ile birleşir. Bu şekilde; Fas reseptörünün karboksil ucuna (C) yakın 80 aminoasitlik bölgenin uyarılmasıyla prokaspazlar uyarılır ve apoptozisi başlar. Fas ve TNF alfa dışında TRAIL ve TRAIL reseptörleri de benzer yolla apoptozisi uyarabilir [143,144].

2.7.6. Kaspazlar

Kaspazlar, sistein proteazlardır ve aspartik asitten sonraki peptid bağı kırarlar. Hücrede inaktiftirler, ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler.

100 farklı hedef proteini keserek apoptoza neden olurlar. 3 tiptirler:

I- Başlatıcı kaspazlar; (Kaspaz 2 ,8, 9, 10),

II- Efektör kaspazlar (Kaspaz 3 ,6, 7),

III- İnflamatuar kaspazlar (Kaspaz 1, 4 ,5, 11, 12, 13, 14).

DNA tamiri ve replikasyonu için gerekli enzimleri inaktive ederler. Hücre iskeleti proteinlerini keserek hücre zarının tomurcuklanmasına neden olurlar [143, 144,145].

2.7.7. Proliferasyon hücre çekirdeği antijeni (PCNA)

PCNA hücre döngüsünü düzenlemede gerekli 36 kDa' luk bir moleküldür. PCNA çekirdek içi bir antijendir ve DNA polimeraz gamma'nın alt birimi olarak hücre döngüsünde rol oynar. Geç G1 evresinde, DNA eşleşmesinden hemen önce, bu proteinin miktarında artış gözlenir. Artış S evresine değin sürer. G2 ve M evresinde ise PCNA miktarı düşer. PCNA bu özellikleri nedeniyle bir proliferasyon belirleyicisi olarak kullanılır. G1 evresinden S

evresine geçen hücrelerde PCNA ekspresyonu çekirdekte belirlenerek bir hücrenin mitotik erki izlenebilir. Apoptotik bir hücrede Cdc-2, PCNA, Siklin-A ve p53 sürekli artar. Hücre iskelet proteinleri olan aktin, vimentin ve tubulin ise azalır. Yapılan birçok araştırmadan edinilen sonuçlara dayanarak Siklin-A, PCNA, Cdc-2, P53'ün yüksek düzeyleri sürekli olursa ve bu durum hücrenin G1/S evresinde durması olayı ile birleşirse hücrenin apoptotik döngüye girdiği söylenebilir. Bu proteinlerin yüksek düzeylerinin sürekli hale gelmesi bir protein ailesi ya da özel bir proteinin kendine özgü alanının maskelenmesinin bir sonucu olarak gerçekleşir. Bu şekilde konusu geçen proteinlerin yarı ömrünün artması bunların hücrenin farklı bölümlerinde yeniden dağılmasından kaynaklanabilir. Bu proteinlerden PCNA ve Cdc- 2 çekirdekte diğerleri ise sitoplazmada bulunur [146, 147, 148].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Araştırmamızda, 36 adet 200-250gr ağırlığında Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Denekler, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)' den sağlandı.

Deney süresince laboratuvarın ısısı ortalama $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, nisbi nem ortalama $\%50\pm 5$ olarak ayarlandı. Işık 12 saat karanlık olacak şekilde sağlandı. Deneklere içme suyu olarak çeşme suyu verildi. Tüm denekler standart yem ile sınırsız beslendi.

Denekler her birinde 6 denek olacak şekilde 6 gruba ayrıldılar;

1. Grup: Kontrol Grubu (n=6)
2. Grup: Mısır yağı uygulanan grup (1ml/kg/gün) (n=6)
3. Grup: DMSO uygulanan grup (1ml/kg/gün) (n=6)
4. Grup: BaP uygulanan grup (10mg/kg/gün) (n=6)
5. Grup: Curcumin uygulanan grup (100mg/kg/gün) (n=6)
6. Grup: Curcumin+BaP uygulanan grup (10mg/kg/gün +100mg/kg/gün) (n=6)

3.2. Deneyin Yapılışı

Benzo(a)piren mısır yağında çözülerek, Curcumin ise DMSO içinde çözülerek deneklere gavaj yoluyla uygulandı.

Curcumin ve Benzo(a)piren'nin hazırlanması:

Deneklere günlük kg başına 100 ml Curcumin, DMSO içerisinde çözülerek gavaj yoluyla uygulandı.

Deneklere günlük başına 10 ml BaP, mısır yağı içerisinde çözülerek gavaj yoluyla uygulandı.

Tüm uygulamalar her gün aynı saatte 6 hafta süresince uygulandı. Deneklerin vücut ağırlıkları hergün ölçülerek kaydedildi. Son doz uygulamasını izleyen gün deneklere ketamin/ksilazin hidroklorid 20/2 mg/kg dozda karın bölgesine enjekte edildi ve bayılma işlemi 3-4 dakika içinde tamamlandı. Sonrasında denekler açılıp akciğer dokuları alındı. Dokular immünohistokimyasal ve elektron mikroskop incelemeler için hazırlandı.

3.3. Masson'un Üçlü Boyama Yöntemi:

Deney grubuna ait akciğer doku bloklarından lamlara 4µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60 °C etüvde 2 saat bekletildikten sonra 2×5 dakika ksilole alınarak deparafinizasyon sağlandı. 2×3 dakika absolu alkolden geçirildikten sonra sırasıyla azalan alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70, %50) geçirildi. Suda yıkandıktan sonra Weigert Hematoksilende 8 dakika boyanan lamlar 5 dakika akar suda yıkandı. Sonrasında dokular 1 dakika asit fuksin ile boyandıktan sonra yeniden yıkanan lamlar fosfotungstik asitte 10-15 dakika dekolore edildi. Suda 10 dakika yıkandıktan sonra 1 dakika light green ile boyandı ve boyanın fazlasının akarsuda yıkanarak akması sağlandı. Sonrasında %2'lik asetik asitte 1-5 dakika bekletilen lamlar yıkanarak artan dereceli etil alkol serilerinden (%50, %70, %80, %90, %100) geçirilip ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

3.4. İmmunohistokimya Yöntemi:

Alınan akciğer doku örnekleri, oda ısısında, %10' luk formalin solusyonu içerisinde 72 saat tesbit edilmiştir. Tespit edilen dokular alışılmış ışık mikroskop takip yönteminden geçirilerek parafin bloklar elde edilmiştir. Hazırlanan bloklardan mikrotomla (Leica SM 2000, Germany) polizinli lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinize edilmesi amacıyla, kesitler bir gece 37 °C ve ertesi gün 1 saat 60 °C olacak şekilde etüvde bekletilerek 15' X 2 ksilol' e etkin bırakıldı. Dehidrate edilmesi amacıyla dokular 10' ar dakika olacak şekilde sırasıyla %100, %96 ve %80' lik alkol serilerinden geçirildi.

Dehidrate edilen dokular alkolden arındırılmak için 5'X2 kez distile sudan geçirildikten sonra, pap pen ile kesit üzerindeki dokuların etrafı çizildi. Daha sonra, hidrojen peroksit etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında PBS (Phosphate buffer saline, pH=7,4) ile camlar yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika Ultra V blok uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemten sonra dokular yıkanmadan, hücre proliferasyonunu göstermek için PCNA ve apoptozisin izlenmesi amacıyla Caspase 3 primer antikörlerine etkin bırakıldı. Daha sonra PBS ile yıkanan camlara 20 dakika biyotinli sekonder antikör uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. PBS ile yıkanan camlar 20 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksine etkin bırakıldı ve böylece camlarda enzimin biyotine bağlanması sağlandı. Son olarak ortama kromojen AEC eklenerek gözle görülebilir ürünün ortaya çıkması sağlanıp zemin boyası olarak da hematoksilen kullanıldı. Tüm kesitler bilgisayar donanımlı, kamera ataçmanlı foto-ışık mikroskopta (DM 4000 B, Leica, Weetlar, Germany, DFC280 Plus Camera, Le Leica, Weetlar, Germany) fotoğraflanarak değerlendirildi.

3.5. Elektron Mikroskopik Yöntem

Tespit:

Sorenson' un fosfat solüsyonu:

Solüsyon A: Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4)..... 0,908 g

Distile su.....100 ml

Solüsyon B: Sodyum fosfat dibazik ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 4.2\text{H}_2\text{O}$)....1,188 g

Distile su.....100 ml

18,2 ml Solüsyon A + 81,8 ml Solüsyon B = 100 ml (pH: 7,4)

Gluteraldehit tespit solüsyonunun hazırlanması:

9,2 cc Sorenson fosfat tamponu+0,8 cc Gluteraldehit = 10 cc

Dokular, bu solüsyona 30 dakika etkin bırakılıp sertleşmeleri sağlandıktan sonra, bir çift bistüri yardımıyla 1 mm³'lük parçalara halinde ayrıldı. Bir saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı. Tespit edilen dokular fosfat tamponunda yıkanarak 2. Tespit solüsyonuna alındılar.

Osmiyum Tetroksit tespiti:

Osmiyum tetroksit (OsO_4) 0,1 g

Distile su 5 cc

1 kısım Sorenson fosfat tamponu + 1 kısım osmiyum tetroksit

Dokular bu şekilde hazırlanmış %1'lik osmiyum tetroksit solüsyonuna 1 saat etkin bırakılarak tespitleri ve boyanmaları sağlanmış oldu.

Dehidratasyon ve blok oluşturulması:

Dokular osmiyumla ikinci kez tespit edildikten sonra, doku içindeki fazla suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki alkol serilerinden geçirildi.

% 50'lik alkol 10 dakika

% 60'lık alkol 10 dakika

% 70'lık alkol..... 10 dakika

Uranil asetat 30 dakika (1 g uranil asetat + 50 ml % 80'lik alkol karışımı hazırlandıktan sonra süzülerek 10 dakika bekletilip süzülerek uygulandı.)

% 80' lik alkol 2 kez yıkandı ve 10 dakika bekletildi.

% 90'lık alkol 10 dakika

% 96'lık alkol 10 dakika

% 100'lük alkol 15 dakika

Propilen oksit 30 dakika

Propilen oksit + 1. gömme materyali 30 dakika

(gömme materyalinin doku içine geçişi sağlandı.)

1. Gömme materyali..... 1 gece 40 °C’de bekletildi.

1. Gömme materyali:

Araldit CY 212..... 10 cc

DDSA..... 10 cc

1. Gömme materyali..... 2 saat rotatorda oda ısısında

2. Gömme materyali..... 2 saat 40 °C’de bekletildiler.

2. Gömme materyali:

Araldit CY 212..... 10cc

DDSA..... 10cc

BDMA..... 0,4cc

Dibtil fitalat..... 1cc

Daha sonra dokular, içinde aynı gömme materyali bulunan jelatin kapsüle gömüldü. Blok içindeki havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen dokular, polimerizasyon için 24 saat 45°C’de, 48 saat 60°C’de etüvde bekletildi. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerinde soğumaya bırakıldı.

Hazırlanan bloklardan LKB Leica ultramikrotom (Dechert Supernova) ile 1 µ kalınlığında kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı.

Bilgisayar donanımlı foto-ışık mikroskobu (DCM 4000, Leica, Germany) ile incelenen kalın kesitlerin resimleri çekildi ve bu bölgeler işaretleterek formvar kaplı bakır gridler üzerine 0,2-0,5 µ’luk ince kesitleri alındı. Kontrast sağlamak ereğiyle, alınan kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EVO LS 10+ ED transmission elektron mikroskopta (TEM) değerlendirilerek fotoğraflandı.

4. BULGULAR

4.1. Masson' un Üçlü Boyama Bulguları

Kontrol grubuna ait üçlü boyamalarda akciğer dokusunda hava yolları, damar kesitleri, alveolar kanallar, keseler ve alveoller belirgindi. Büyük büyültmelerde hava yolları kesitlerinde epitelin alçak boylu prizmatik olduğu, epitelin altında ince bir bağ dokusu uzanımı ve düz kas katmanı ayırt ediliyordu. Alveollerde duvar düzgün yapıda olup, tip 1 hücreler ve alveolar makrofajlar izleniyordu.

Mısır yağı uygulanan gruplarda küçük ve büyük büyültmelerde yapı kontrol grubuna eşdeşti.

DMSO uygulanan gruplarda yapının kontrol ve mısır yağı uygulanan gruba benzer olduğu ayırt ediliyordu. Hava yolları duvar epiteli alçak boylu prizmatik şekilde olup, lamina propria ve kas katmanı belirgindi.

Benzo(a)piren uygulanan gruplarda; hava yolları, damar, alveolar kanal ve keseler ile alveoller tek tek izleniyordu. Büyük büyültmelerde hava yolları epitelinde düzensizlikler ile lümeninde hiperkromatik ve düzensiz hücre çekirdekleri ilgiyi çekiyordu. Aynı gruba ait alveol duvar incemelerinde yapısal bozukluklar, yer yer düzensiz koyu çekirdekli hücreler dikkat çekiciydi. Alveoler arası dokuda hiperkromatik çekirdekli hücrelerin yığınakları belirgindi.

Curcumin uygulanan grupta yapının kontrol, mısır yağı ve DMSO uygulanan gruplarla aynı olduğu ayırt ediliyordu.

Benzo(a)piren+Curcumin uygulanan grupta epitel harabiyetinin curcumin ile kısmen geri döndüğü belirgindi. Hava yolları duvarında hücresel yığılımının olmadığı ve epitelin normal yapısını oldukça koruduğu izlendi. Ancak alveolar arası dokuda yoğun çekirdekli hücrelerin hala var olduğu ilgiyi çekiyordu.

4.2. PCNA Bulguları

Kontrol grubuna ait PCNA boyamalarında, PCNA'nın hava yolları ve alveol epitelinde orta düzeyde tutulum göstermesi dikkat çekiciydi. Tutulum hücre çekirdeklerinde biraz daha fazla iken, sitoplazmanın daha az boyandığı ayırt ediliyordu.

Mısır yağı grubunda PCNA boyanması kontrol grubuna benzerdi. Çekirdek boyanması biraz daha yoğun iken sitoplazma orta dereceli immunreaktivite gösteriyordu.

DMSO uygulanan grupta PCNA tutulumu, kontrol ve mısır yağı uygulanan gruba eşdeşti.

Benzo(a)piren uygulanan grupta PCNA tutulumunun kontrollere karşın oldukça yoğun olduğu ayırt edildi. İmmunreaktivite hücre çekirdekleri düzeyindeydi. Yine sitoplazma orta-kuvvetli değişen tutulum sergiliyordu.

Curcumin uygulanan grupta PCNA tutulumu kontrole eşdeş iken Benzo(a)piren+curcumin uygulanan grupta tutulumun çekirdek düzeyinde yoğun, sitoplazmik düzeyde orta dereceli olduğu dikkat çekerken yapının Benzo(a)piren uygulanan gruba benzer olduğu ilgiyi çekiyordu.

4.3. Kaspaz-3 Bulguları

Kontrol, Mısır Yağı, DMSO uygulanan gruplarda alveollerde, Tip 2 alveoler hücrelerde sitoplazma ve hücre zarında Kaspas-3 zayıf ya da negatif immunreaktivite sergiliyordu.

Curcumin uygulanan grupta epitel, bağ dokusu ve alveollerde tutulumun az olduğu ve yapının kontrollere benzer özellikler gösterdiği izlendi.

Benzo(a)piren uygulanan grupta hava yolları epitelinin apikal sitoplazma ile hücre zarında, alveol duvarında ise Tip 1 alveolar hücre apikal sitoplazması düzeyinde ve septal hücrelerde oldukça yoğun Kaspaz-3 tutulumunun varlığı dikkat çekiciydi.

Benzo(a)piren+Curcumin uygulanan grupta hava yolları epitelinin Benzo(a)pirene benzer özellikler gösterdiği ancak alveol epitelinde tutulumun daha az olduğu gözlemleniyordu.

4.4. Elektron Mikroskop Bulguları:

Kontrol grubuna ait akciğer dokusu incelemelerinde, alveol duvarında yassı sitoplazmalı Tip 1 hücrelerinin lümenine doğru sitoplazmik uzanımı, buna yakın yerleşimli Tip 2 hücreler(septal hücreler) ve bunların kapillerle yakın ilişkisi dikkat çekiciydi. Tip 2 alveolar hücrelerde çekirdek yuvarlak, oval ya da çentikli şekilli ve kromatinin tanecikli olarak çekirdekteki dağılımı yer yer çekirdek zarı altında yoğunlaştığı gözlemleniyordu. Sitoplazmada çeşitli büyüklükte lameller cisimcikler ayırt ediliyordu.

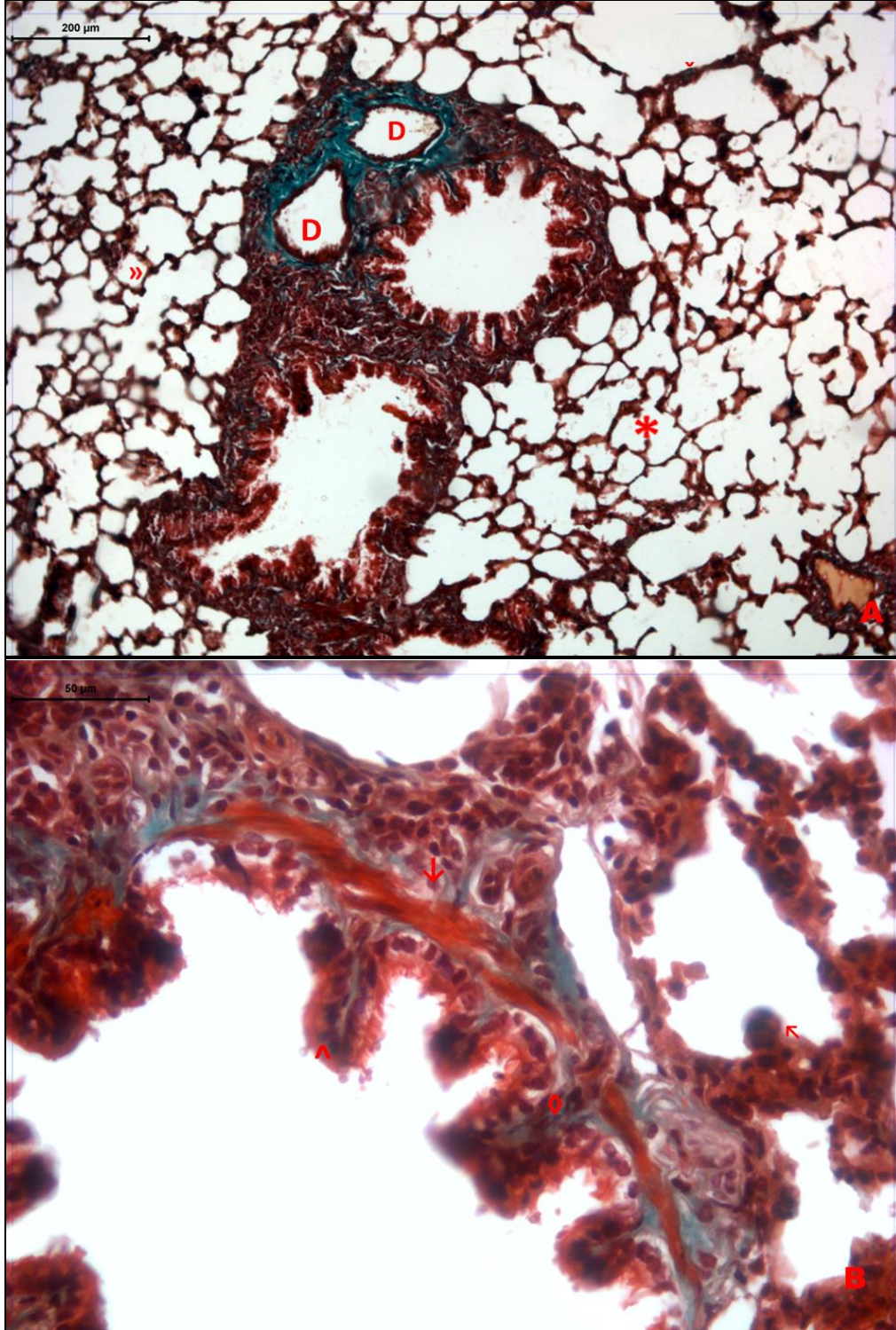
Mısır yağı grubunda kapiller, septal hücreler ve Tip 1 alveol hücre sitoplazması belirgin olarak izleniyordu. Yapı normaldi. Septal hücrelerde değişik boyutta lameller cisimcikler ayırt edildi.

DMSO uygulanan gruplarda yapının kontrol ve mısır yağına benzer olduğu belirlendi.

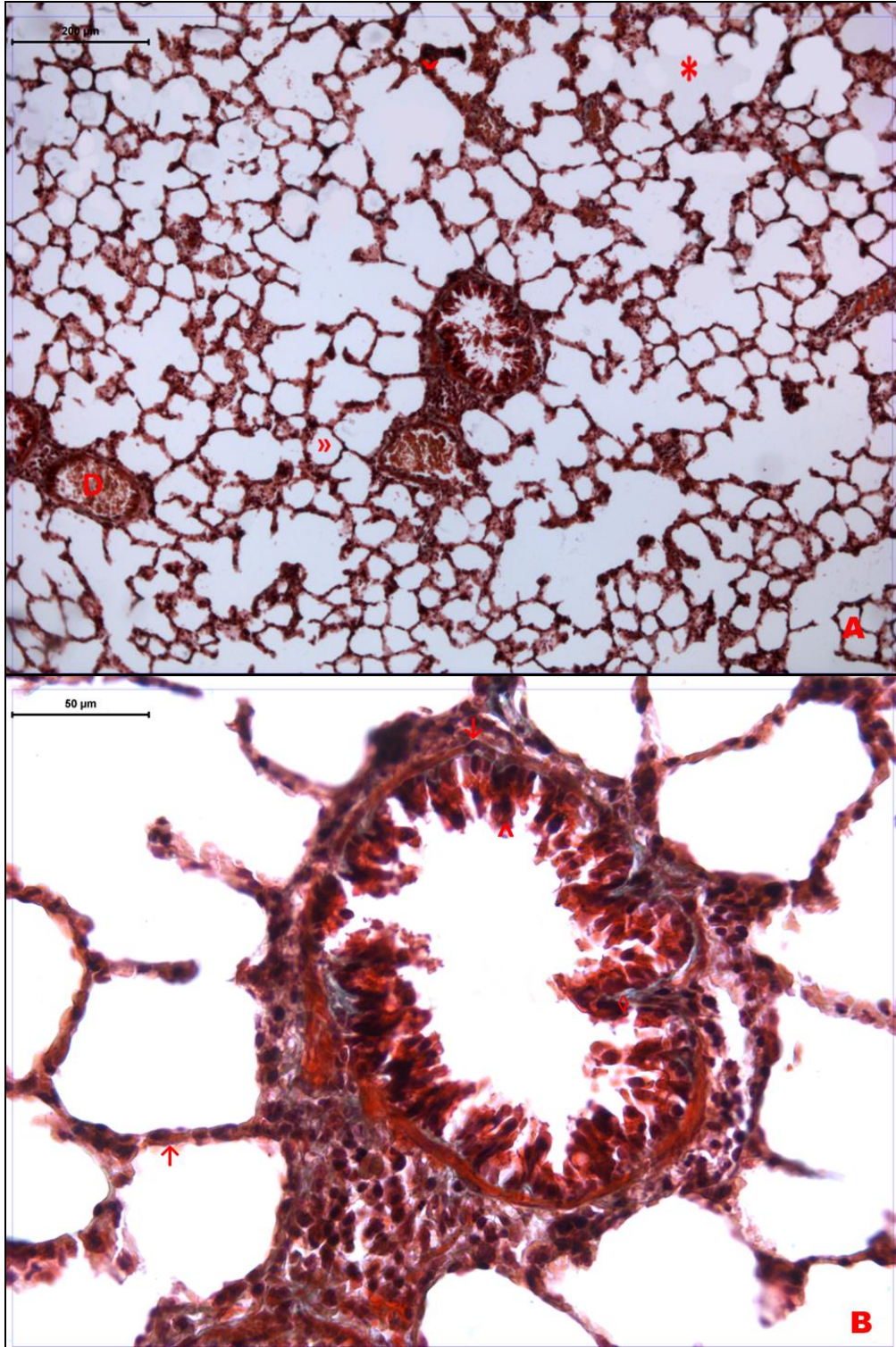
Benzo(a)piren uygulanan grupta ince yapısal değerlendirmelerde geniş kollagen lif demetlerinin ve yer yer de elastik liflerin alveol ve kapiller arası duvarda yaygın birikimi en dikkat çekici özellik olarak belirlendi. Septal hücrelerde de çekirdek loblaşmasının ve kromatinin diğer kontrol gruplara karşın biraz daha yoğun olduğu ve lameller granüllerin fazlalığı dikkat çekiciydi. Yine alveoller lümeninde alveolar makrofajlar belirgin olarak izleniyordu.

Curcumin uygulanan grupta yapının kontrollere benzer olduğu izlendi.

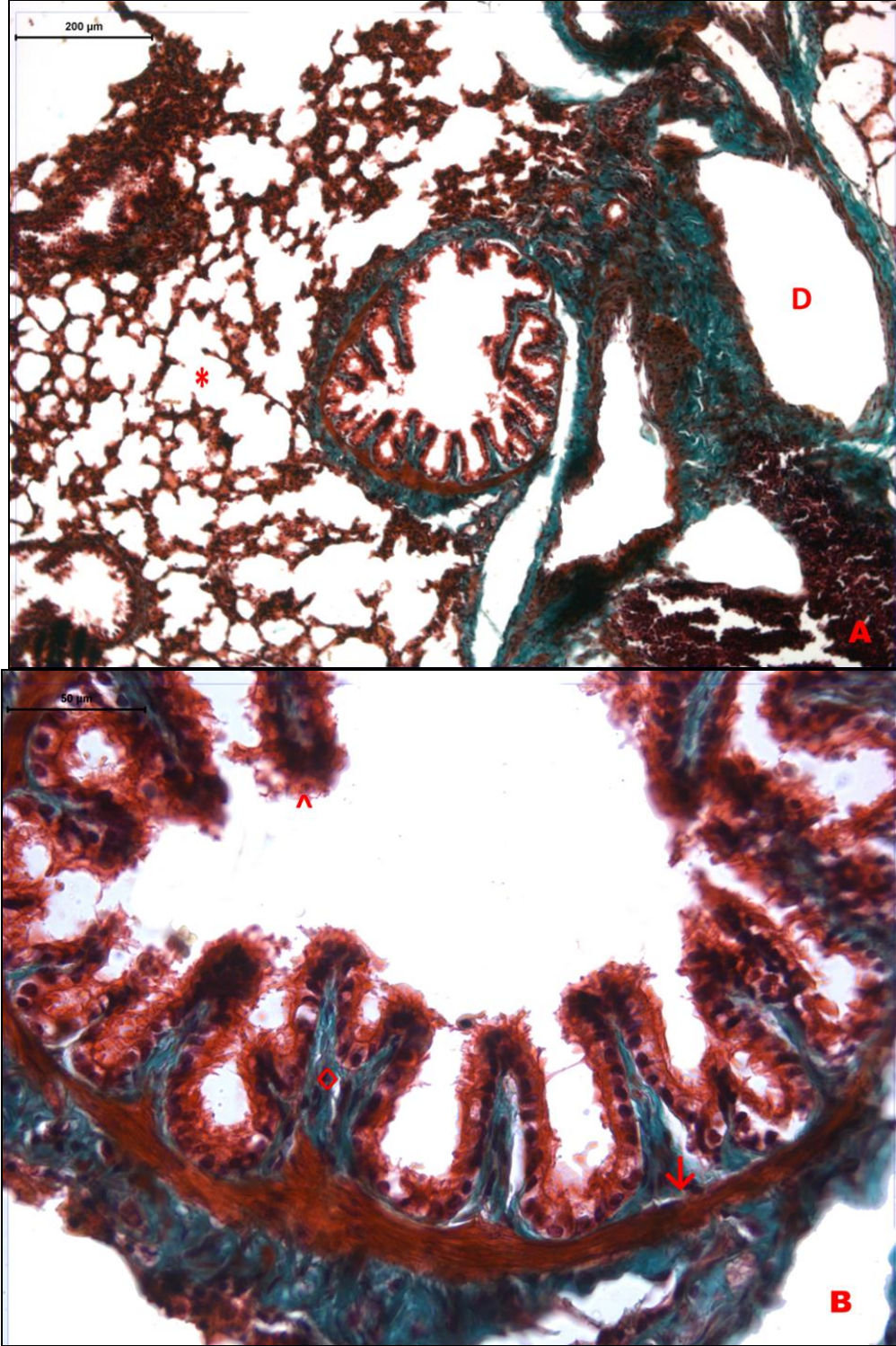
Benzo(a)piren+Curcumin uygulanan grupta yapının biraz daha normale döndüğü ayırt edilirken, septal hücrelerde lameller cisimlerin oldukça fazla olduğu ve sitoplazmada yığınlar oluşturduğu ve yer yer birleştiği belirgindi.



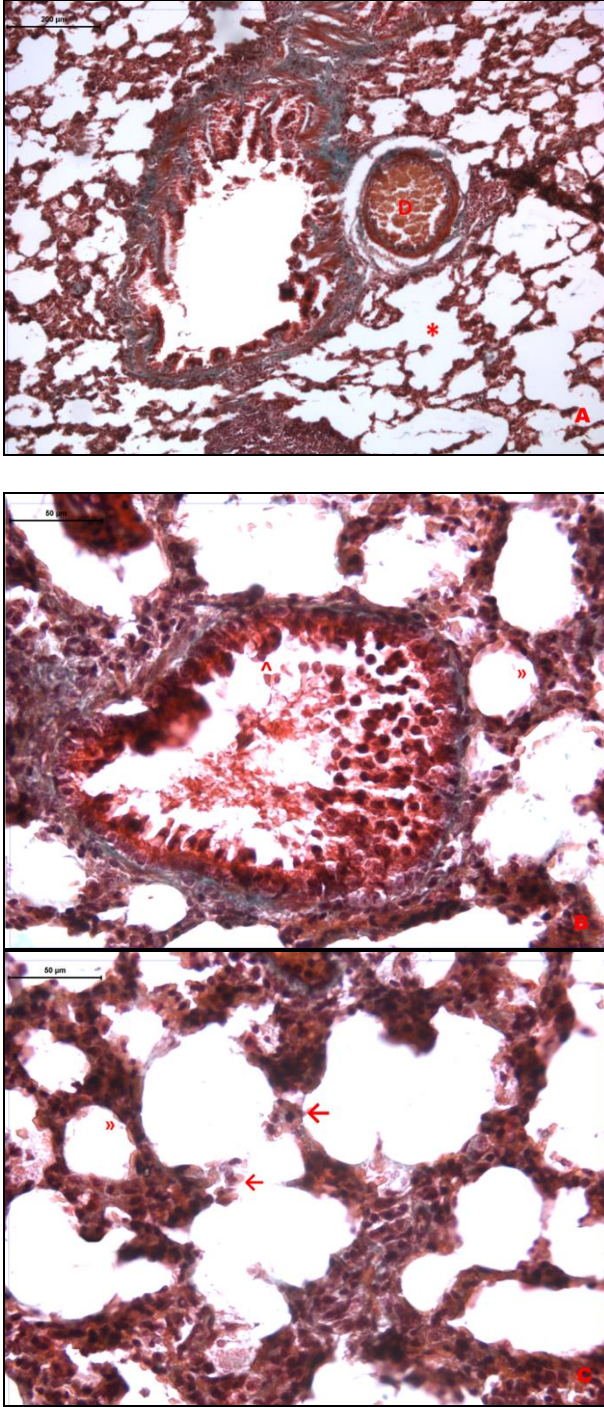
Resim 4.1. A, B: Kontrol Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), Alveolar Kanal (◡), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◊), düz kas (↓), alveolar makrofaj (↖) izleniyor (Masson' un Üçlü Boyaması A \times 100, B \times 400).



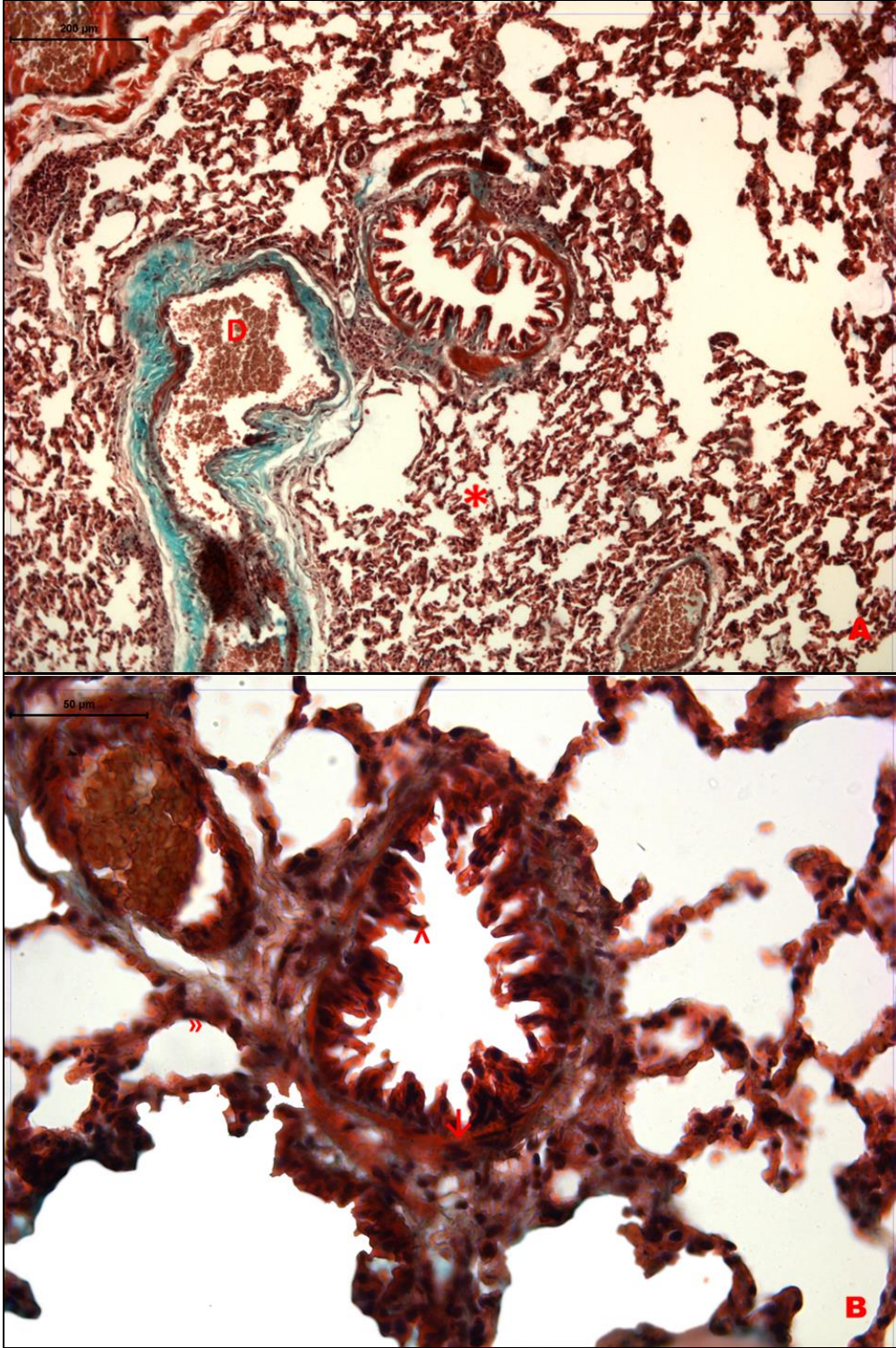
Resim 4.2. A, B: Mısır Yağı Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), Alveolar Kanal (.), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), Tip 1 hücre (↑) izleniyor (Masson' un Üçlü Boyaması A \times 100, B \times 400).



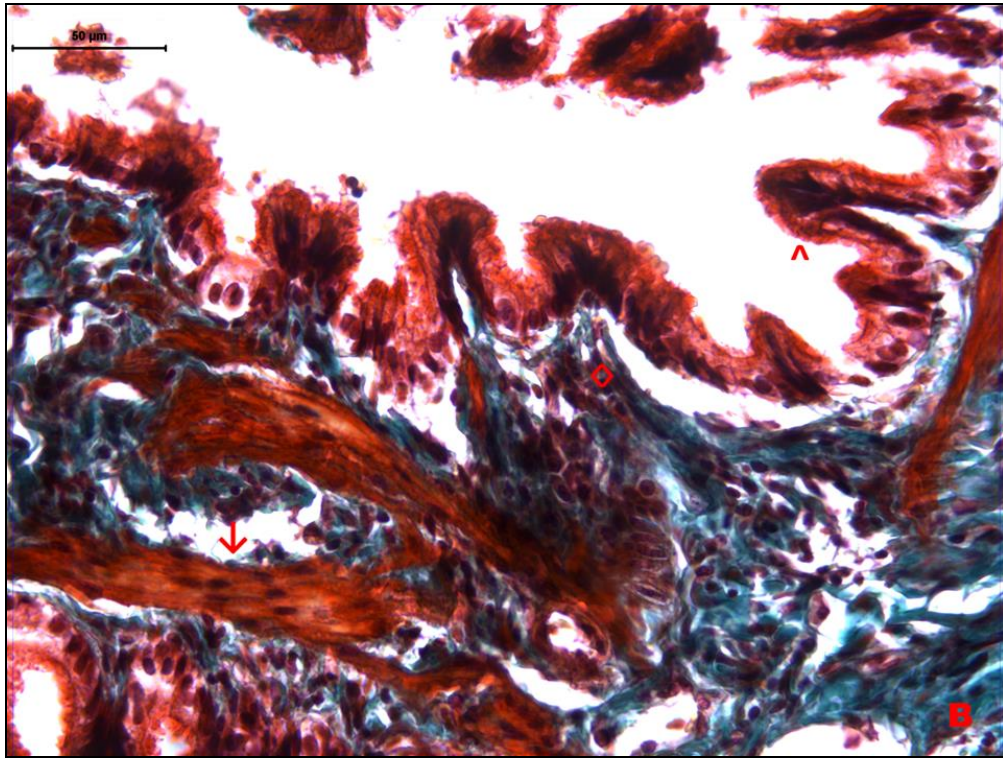
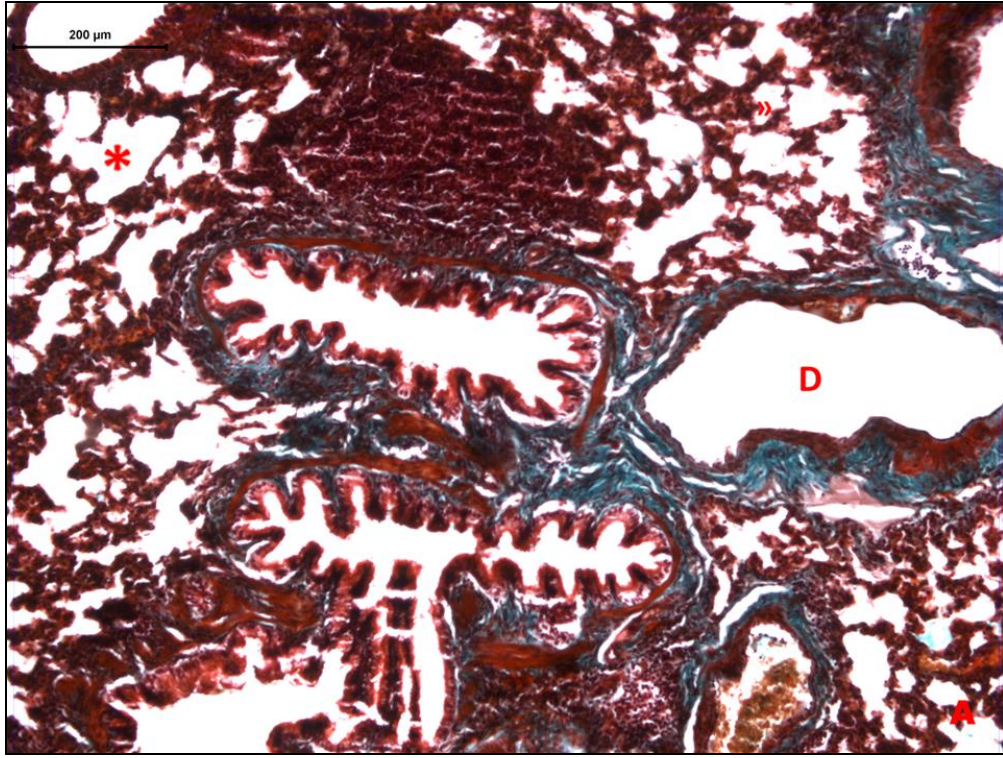
Resim 4.3. A, B: DMSO Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A \times 100, B \times 400).



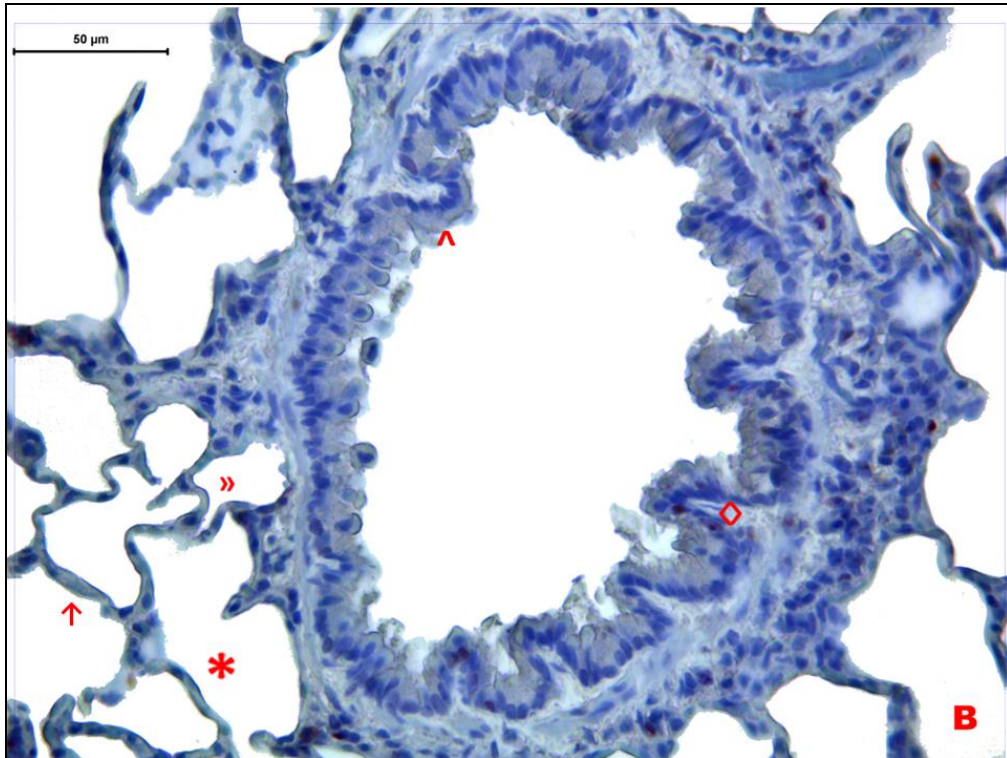
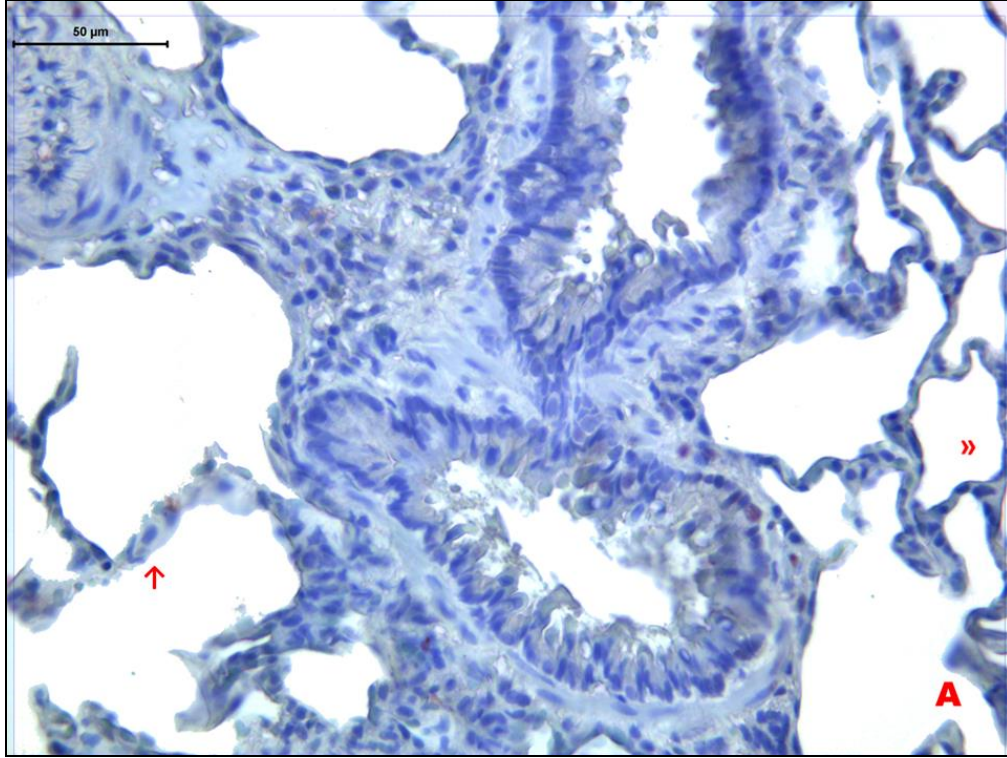
Resim 4.4. A, B, C: Benzo(a)piren Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), hiperkromatik ve düzensiz hücre çekirdekleri (←) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A \times 100, B \times 400, C \times 400).



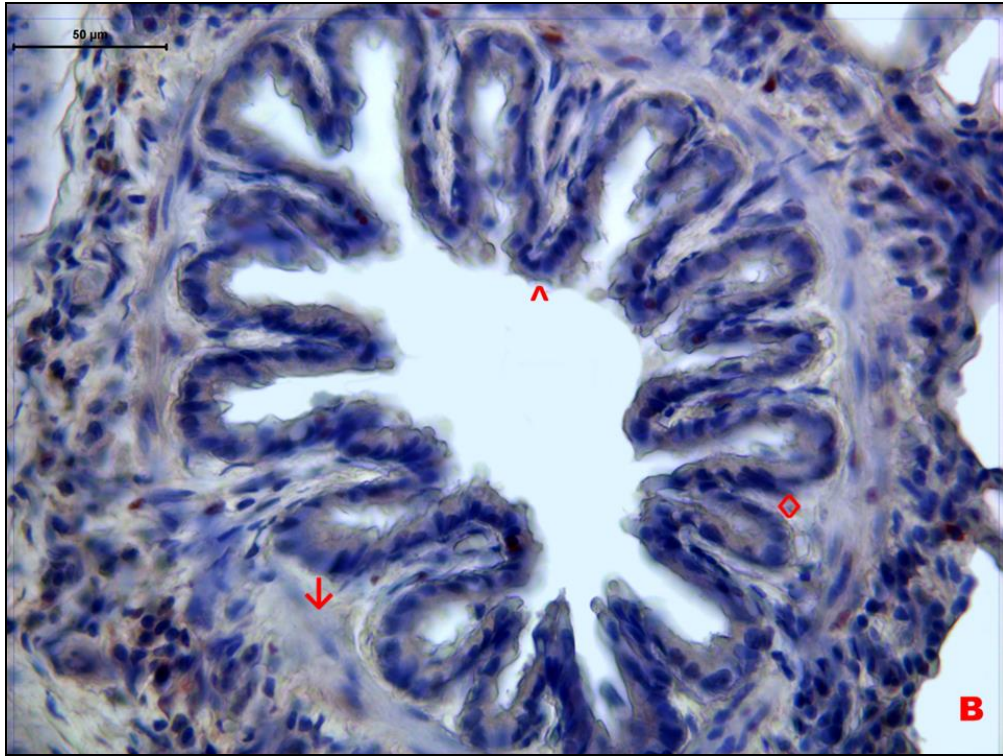
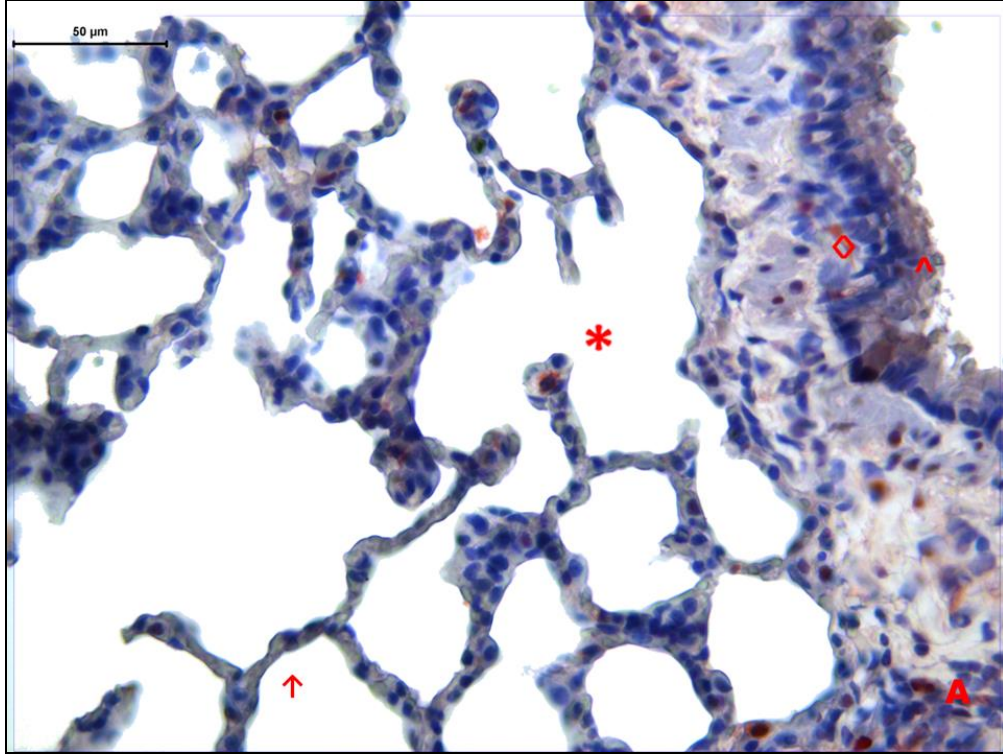
Resim 4.5. A, B: Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), düz kas (↓) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A \times 100, B \times 400).



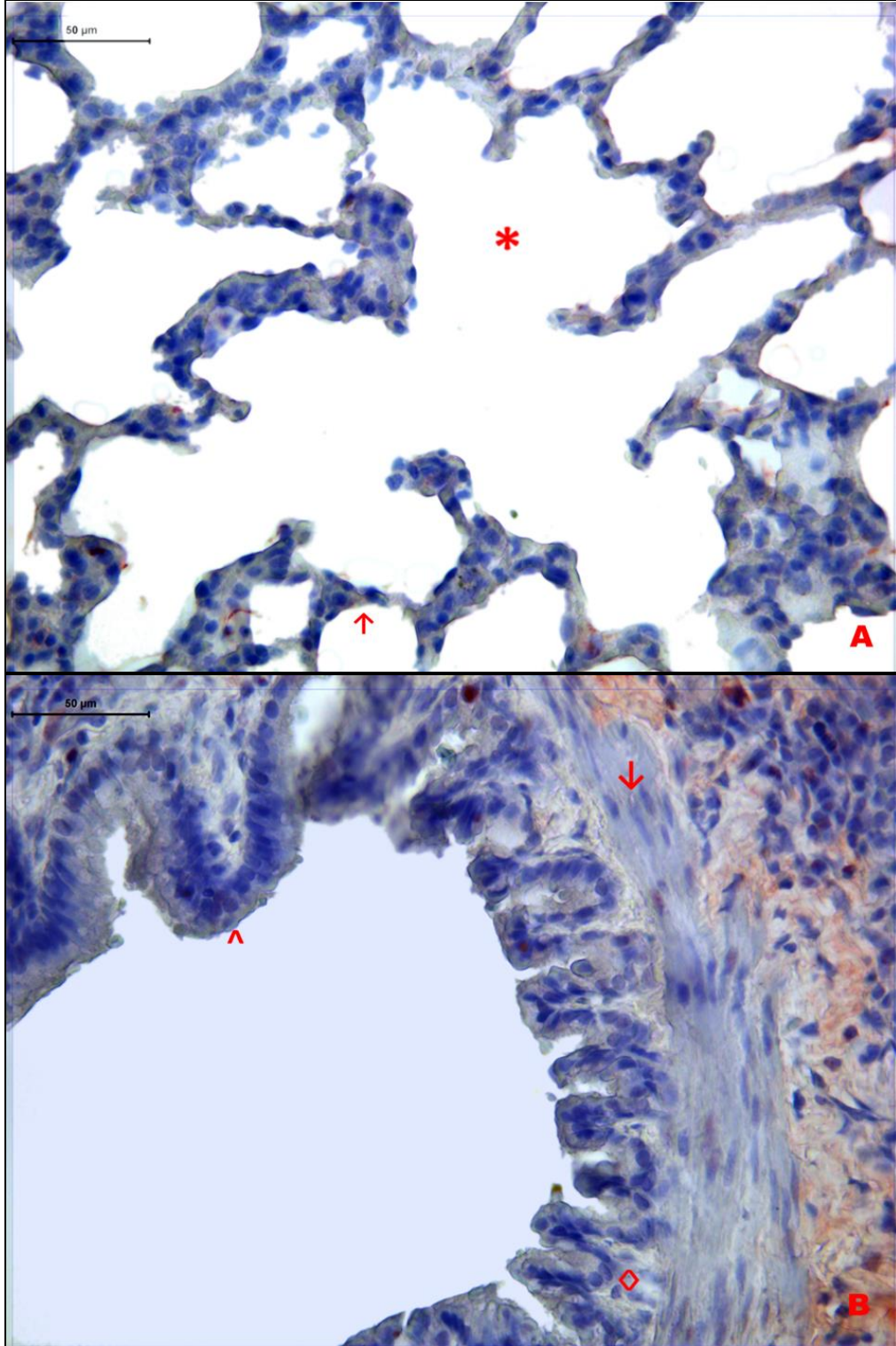
Resim 4.6. A, B: Benzo(a)piren+Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda; Damar (D), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^) lamina propria (◊), düz kas (↓) ayırt ediliyor (Masson' un Üçlü Boyaması A \times 100, B \times 400).



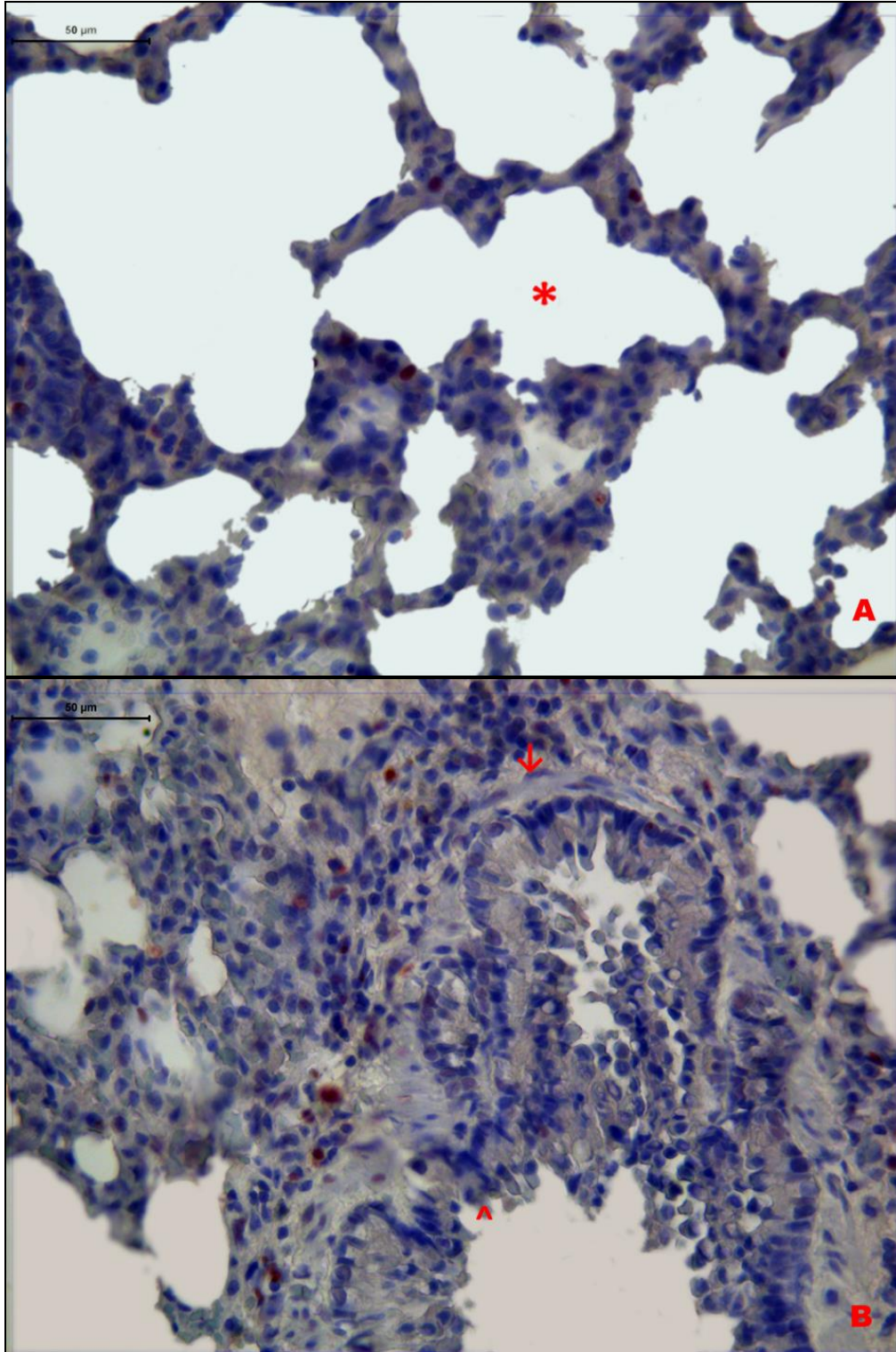
Resim 4.7. A, B: Kontrol grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikör boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), Tip 1 hücre (↑) izleniyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



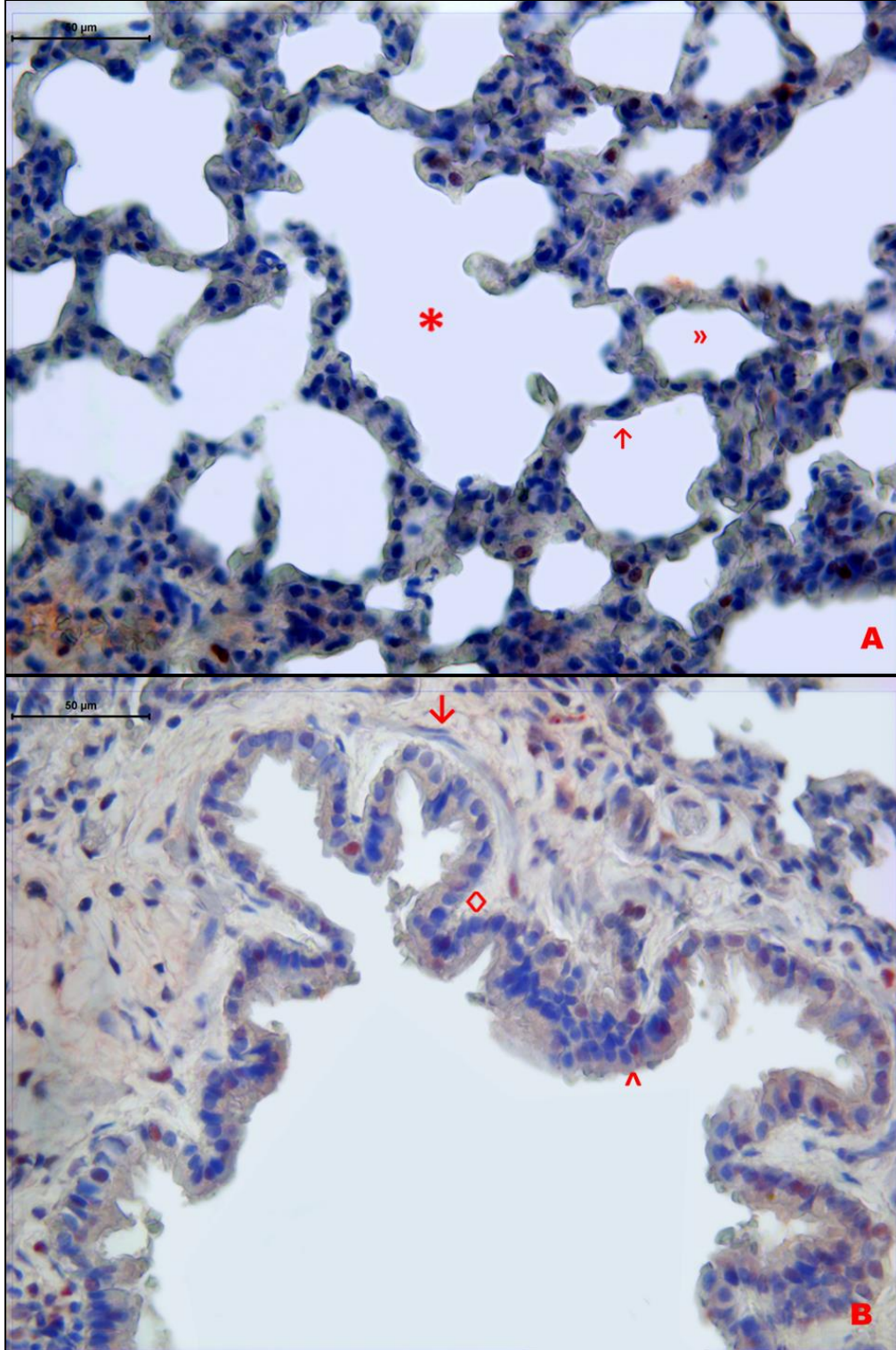
Resim 4.8. A, B: Mısır yağı grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), Tip 1 hücre (↑) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A \times 400, B \times 400).



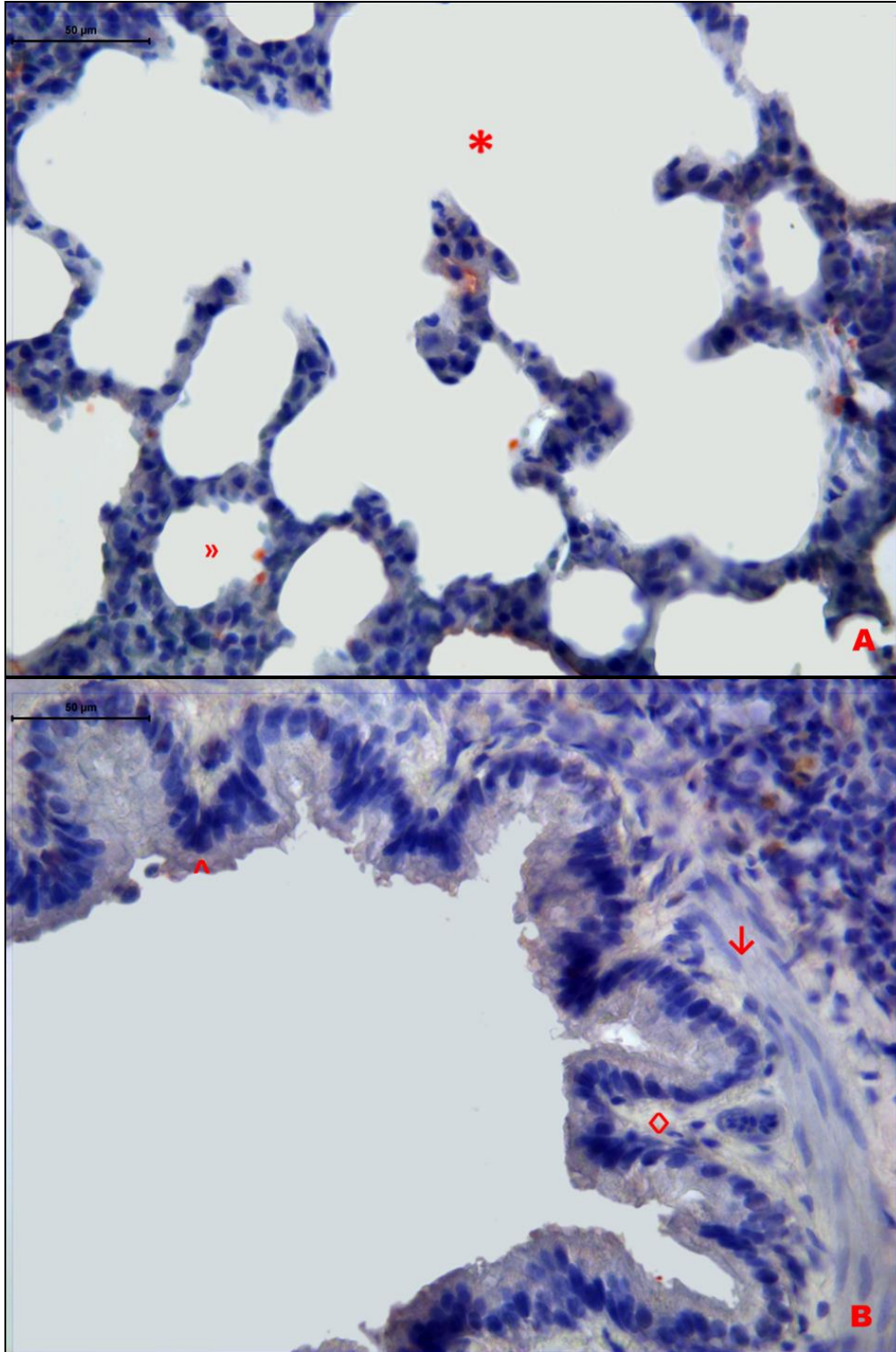
Resim 4.9. A, B: DMSO grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikör boyanması ile; alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), 1 hücre (↑) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



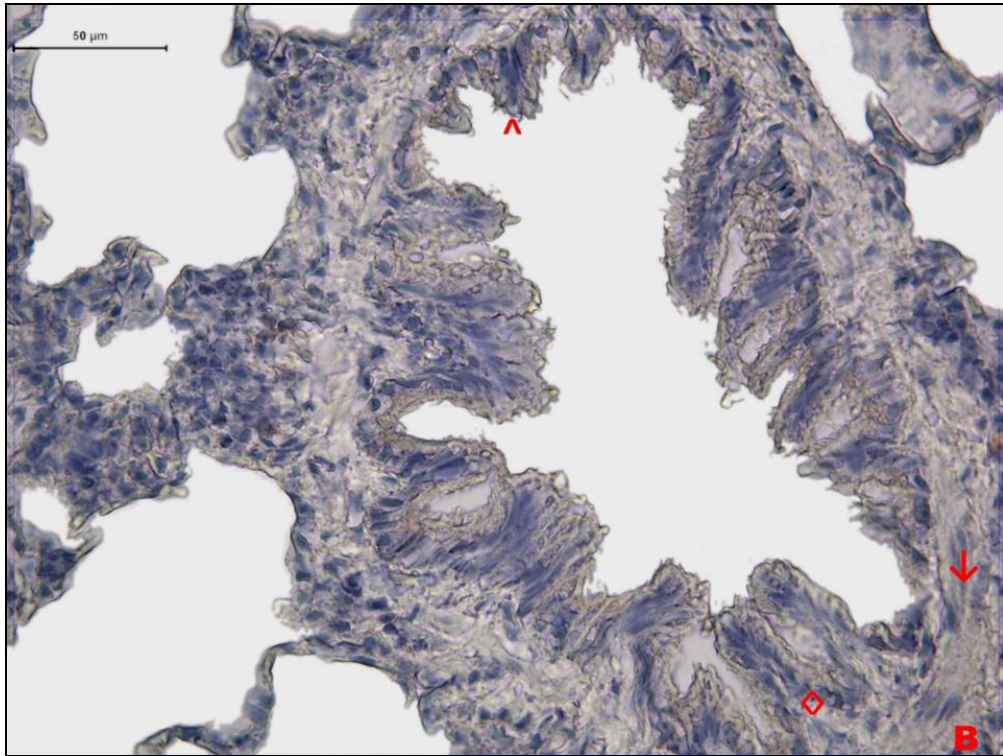
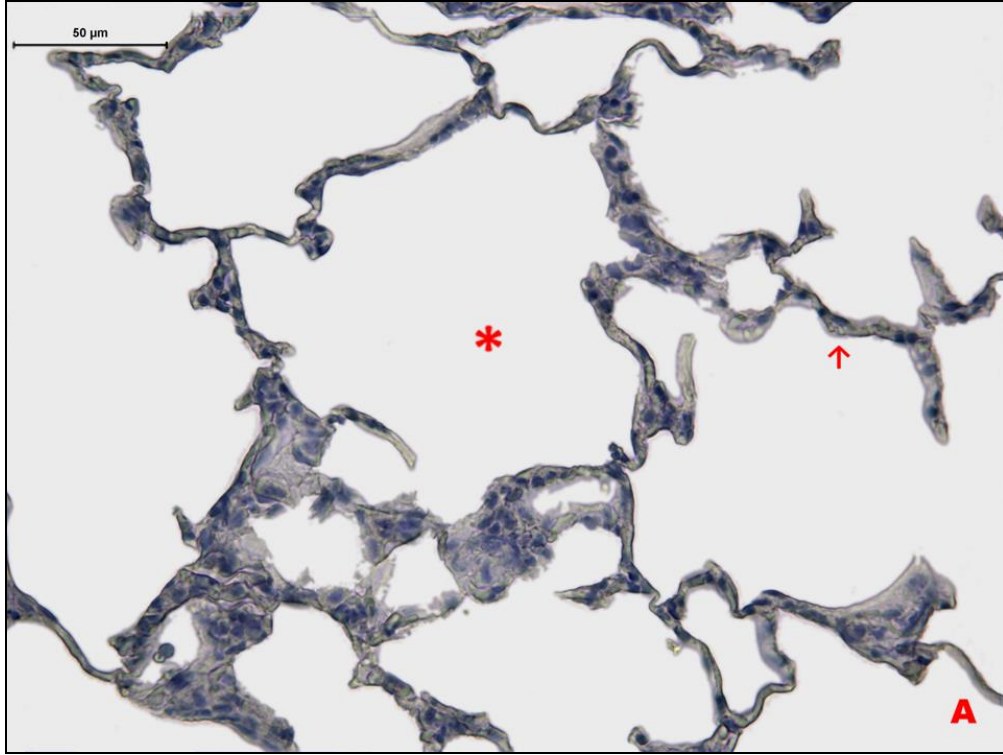
Resim 4.10. A, B: Benzo(a)piren grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikör boyanması ile; alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



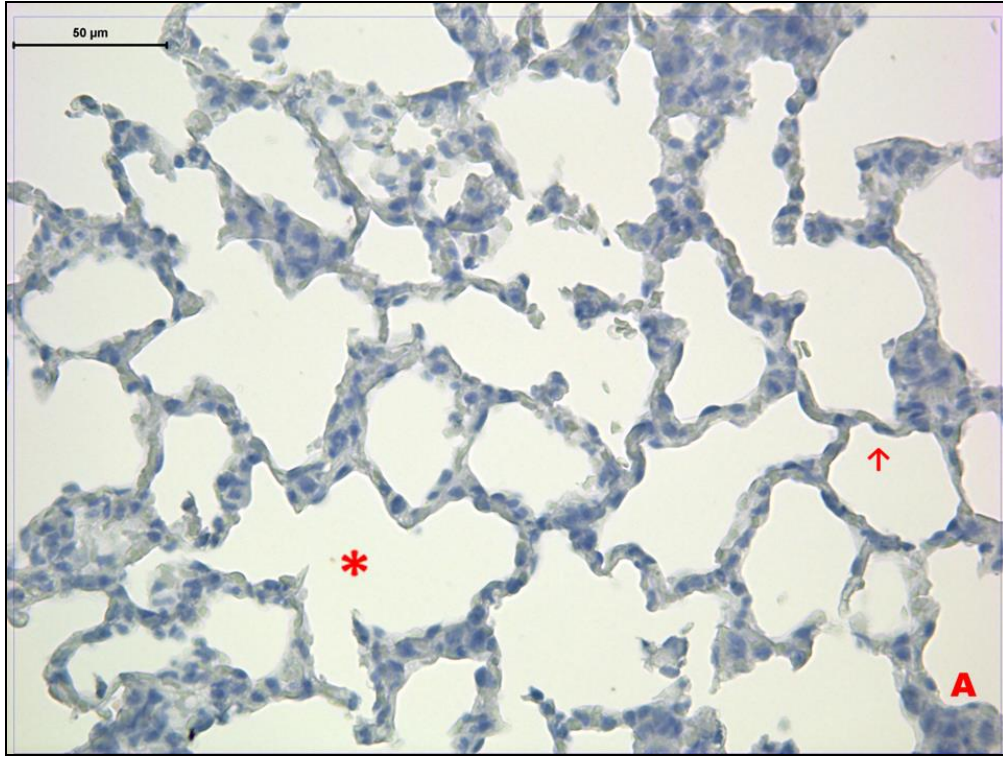
Resim 4.11. A, B: Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikör boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓), Tip 1 hücre (↑), ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



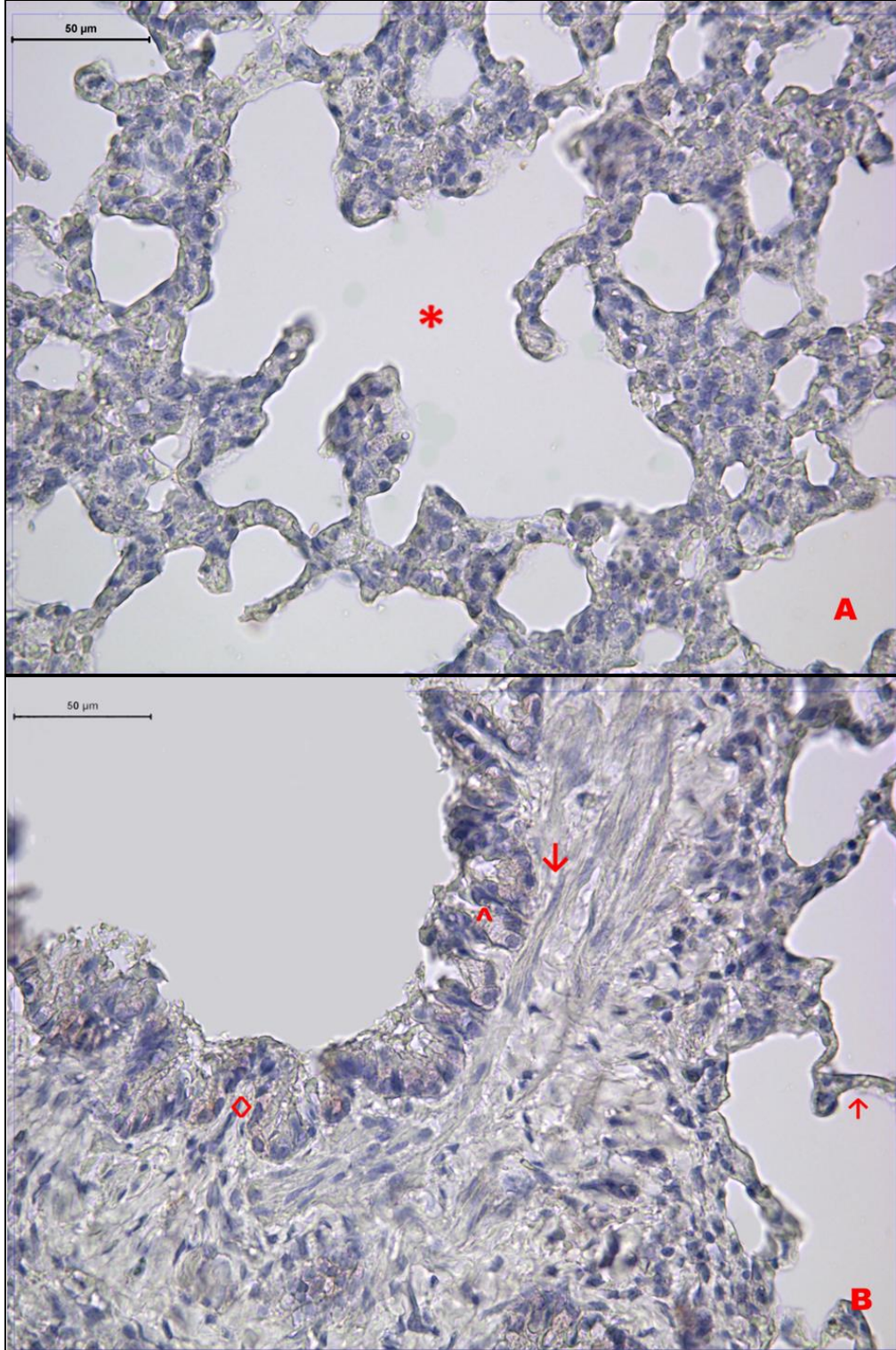
Resim 4.12. A, B: Benzo(a)piren+ Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda PCNA primer antikör boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◊), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



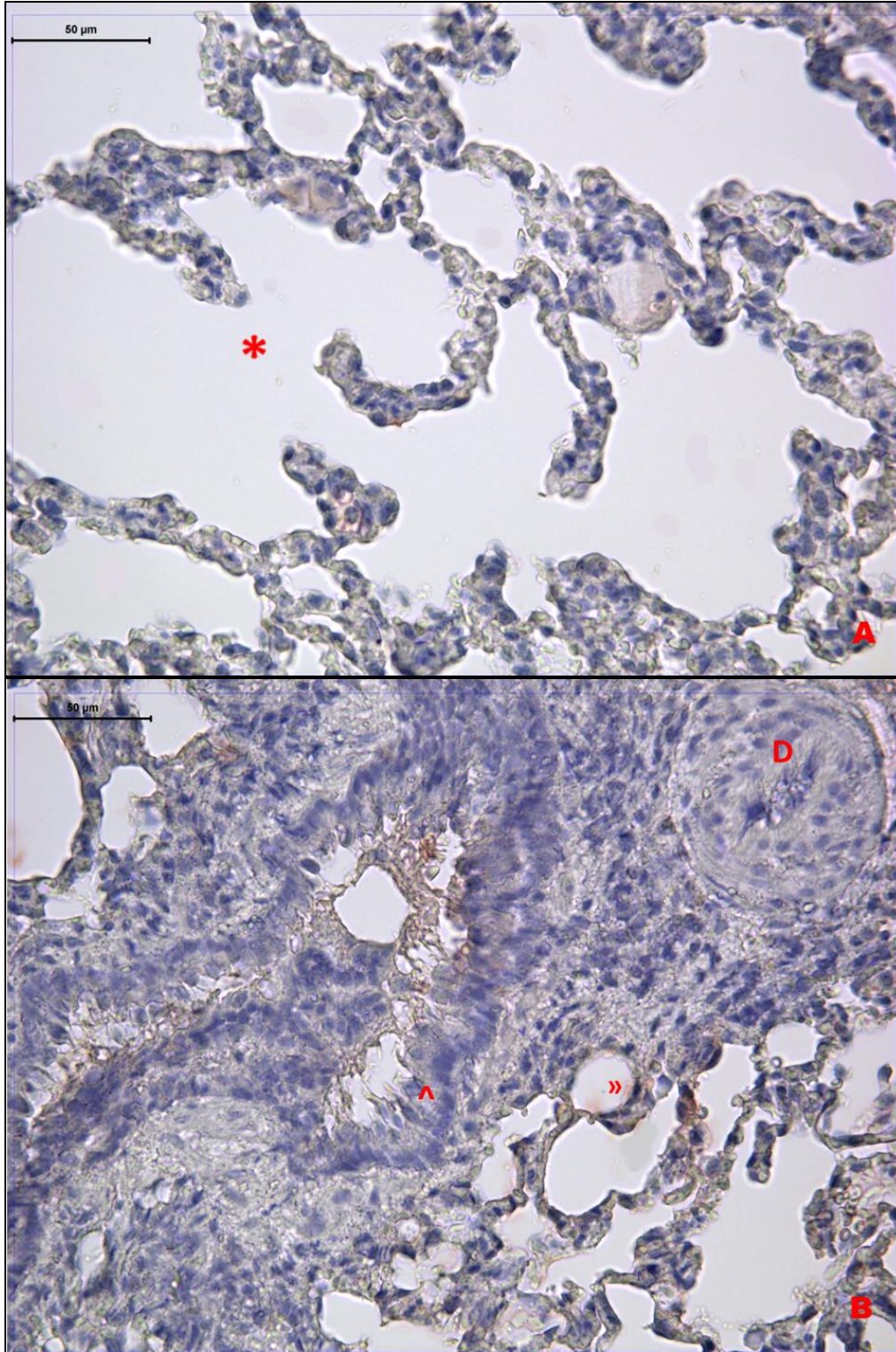
Resim 4.13. A, B: Kontrol grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikor boyanması ile; alveolar kese(*), Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



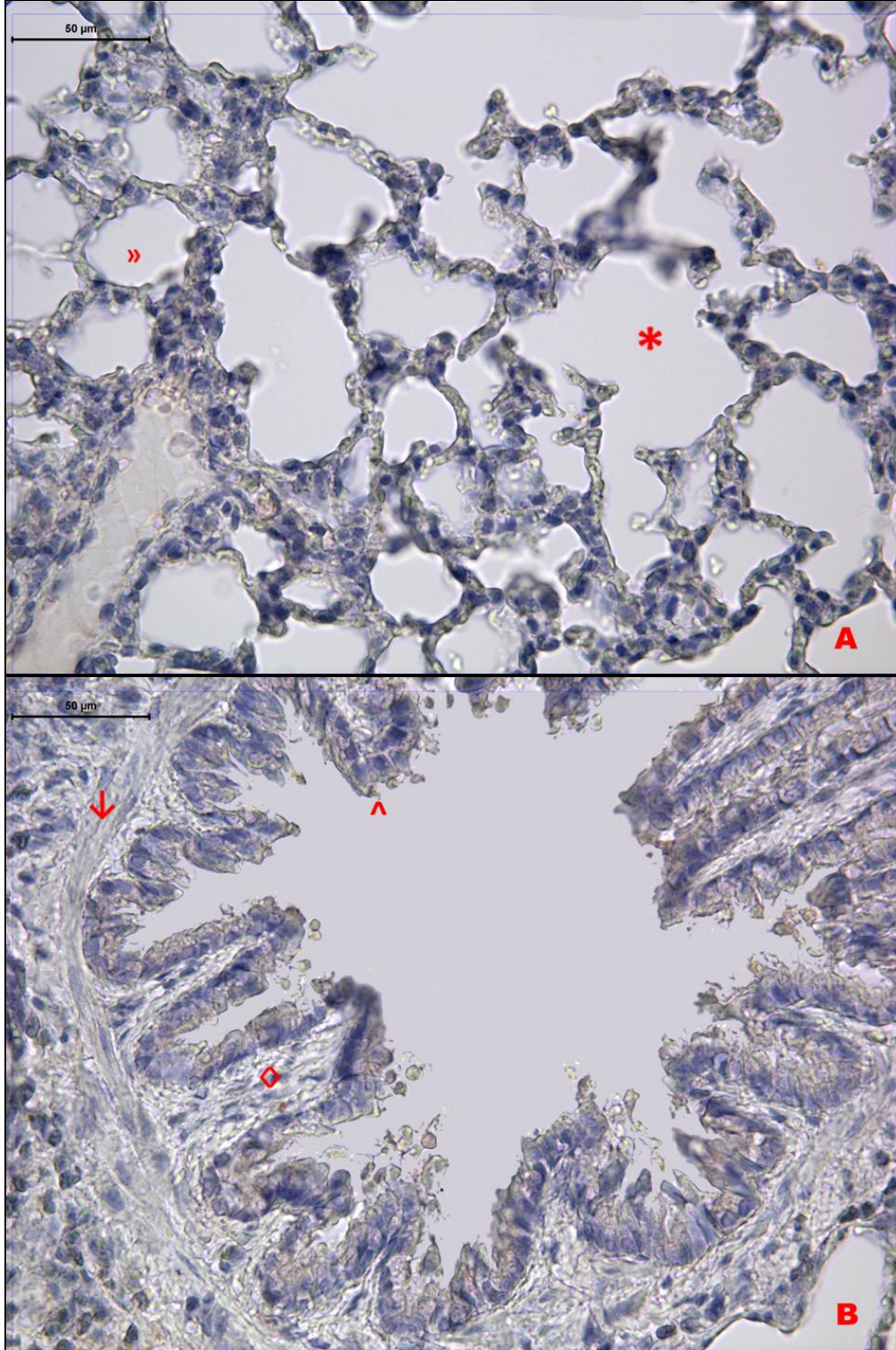
Resim 4.14. A, B: Mısır yağı grubuna ait akciğer dokusunda kaspaz 3 primer antikör boyanması ile; alveolar kese(*), Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



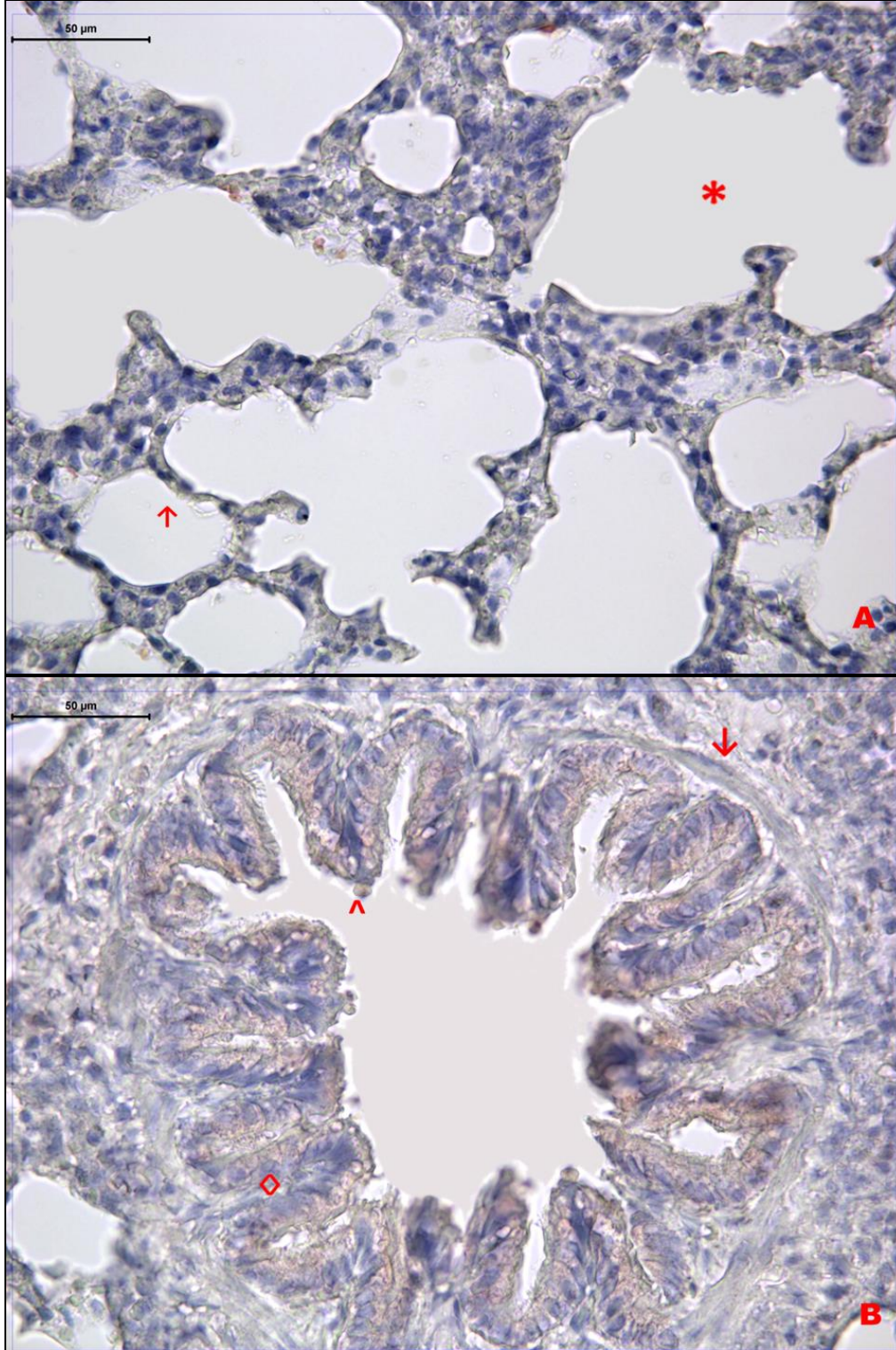
Resim 4.15. A, B: DMSO grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikör boyanması ile; alveolar kese(*),Tip 1 hücre (↑), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



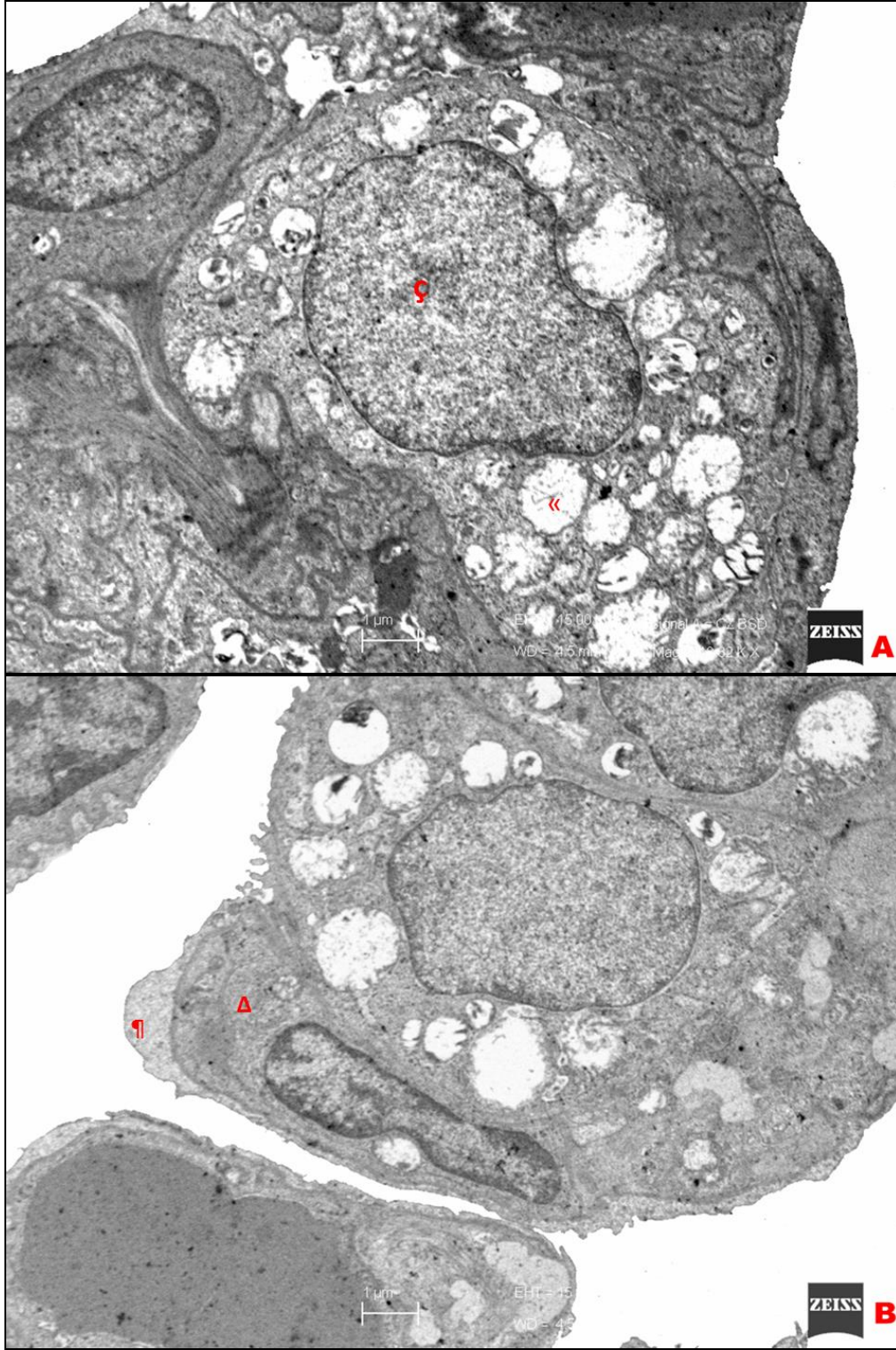
Resim 4.16. A, B: Benzo(a)piren grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikoru boyanması ile; Damar (D), alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A \times 400, B \times 400).



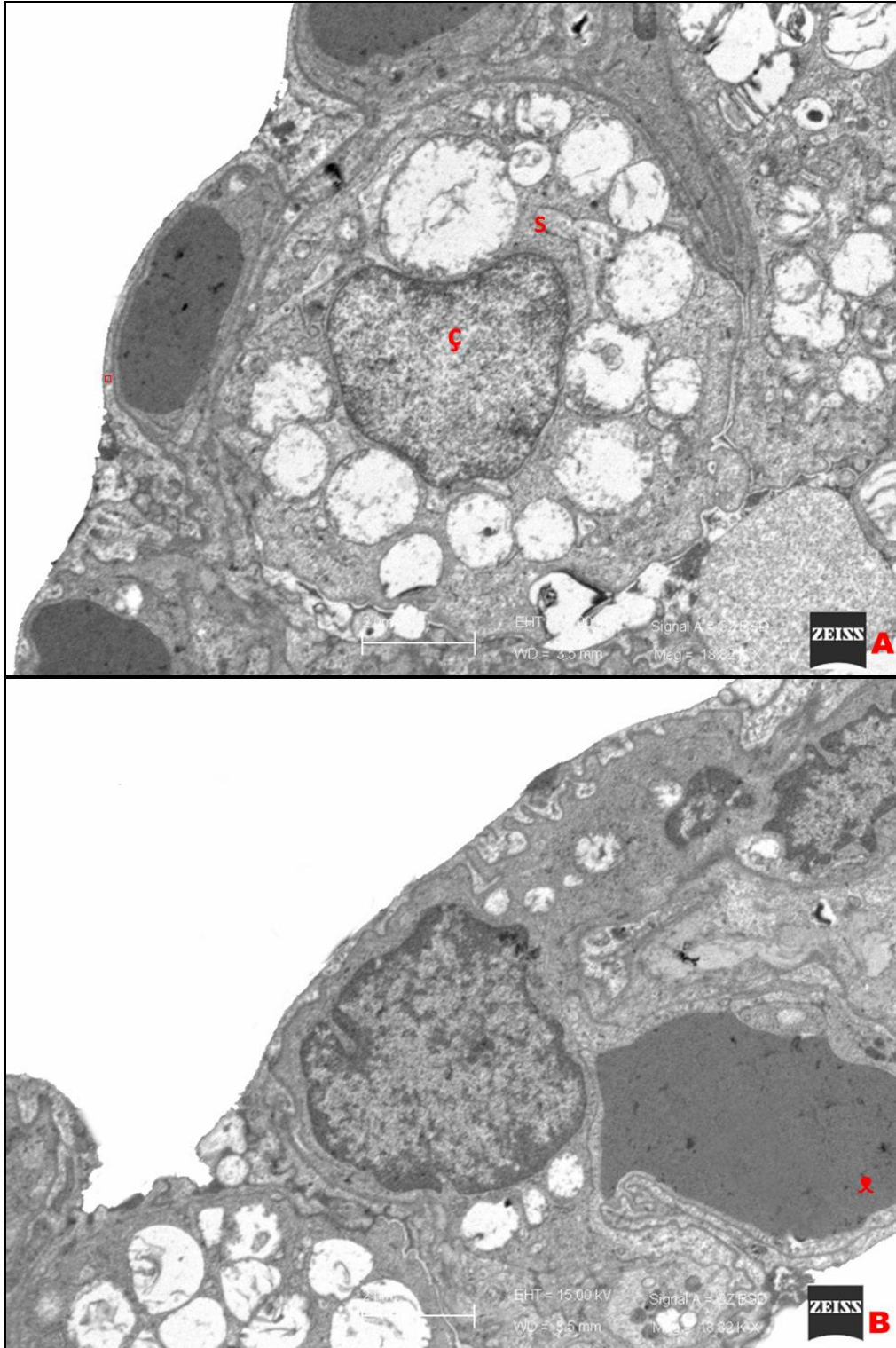
Resim 4.17. A, B: Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikoru boyanması ile; alveol(»), alveolar kese(*), hava yolu epiteli(^), lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A $\times 400$, B $\times 400$).



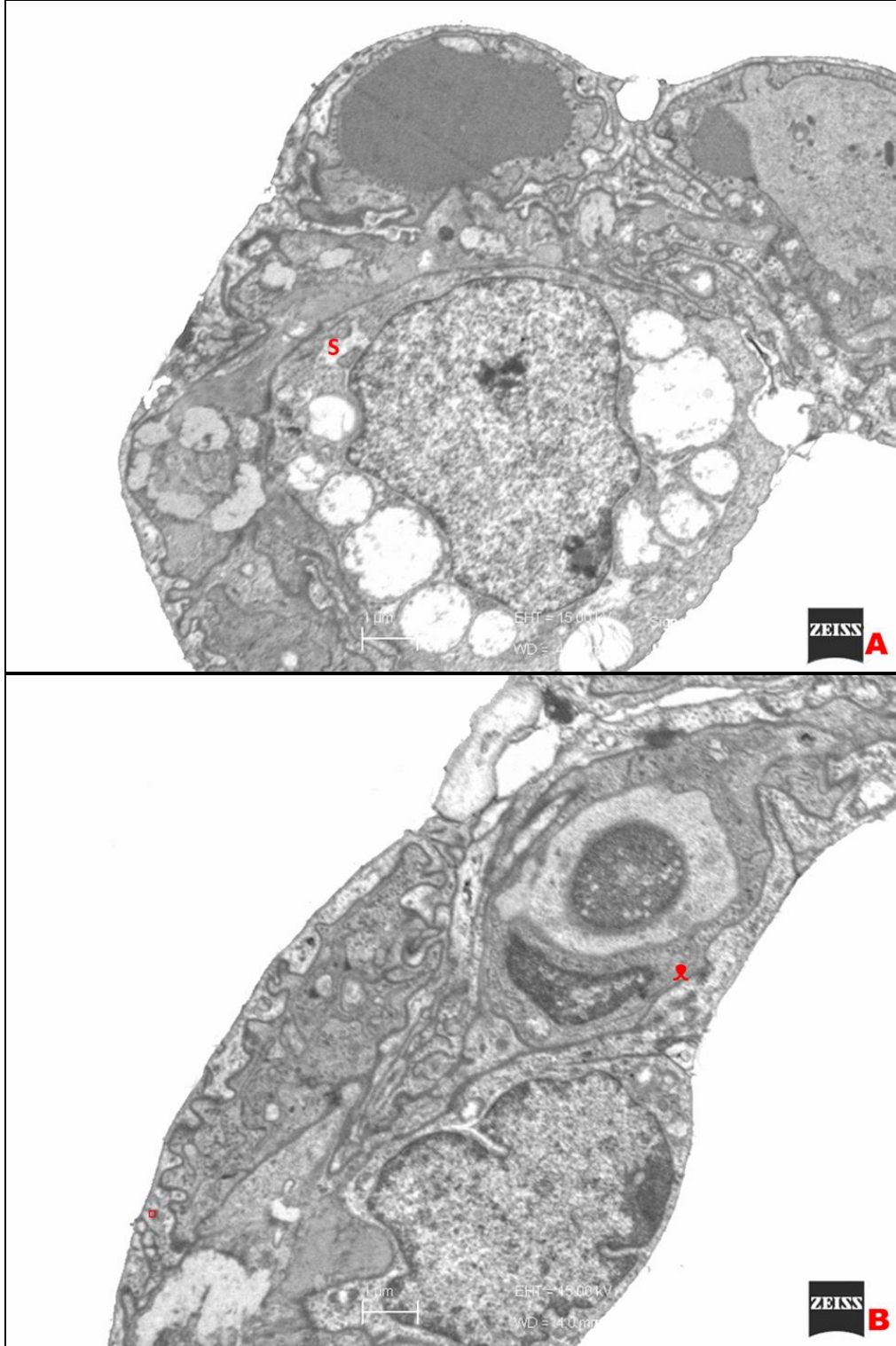
Resim 4.18. A, B: Benzo(a)piren+Curcumin grubuna ait akciğer dokusunda Kaspaz 3 primer antikoru boyanması ile; alveolar kese(*),Tip 1 hücre (^), hava yolu epiteli(^),lamina propria (◇), düz kas (↓) ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A ×400, B ×400).



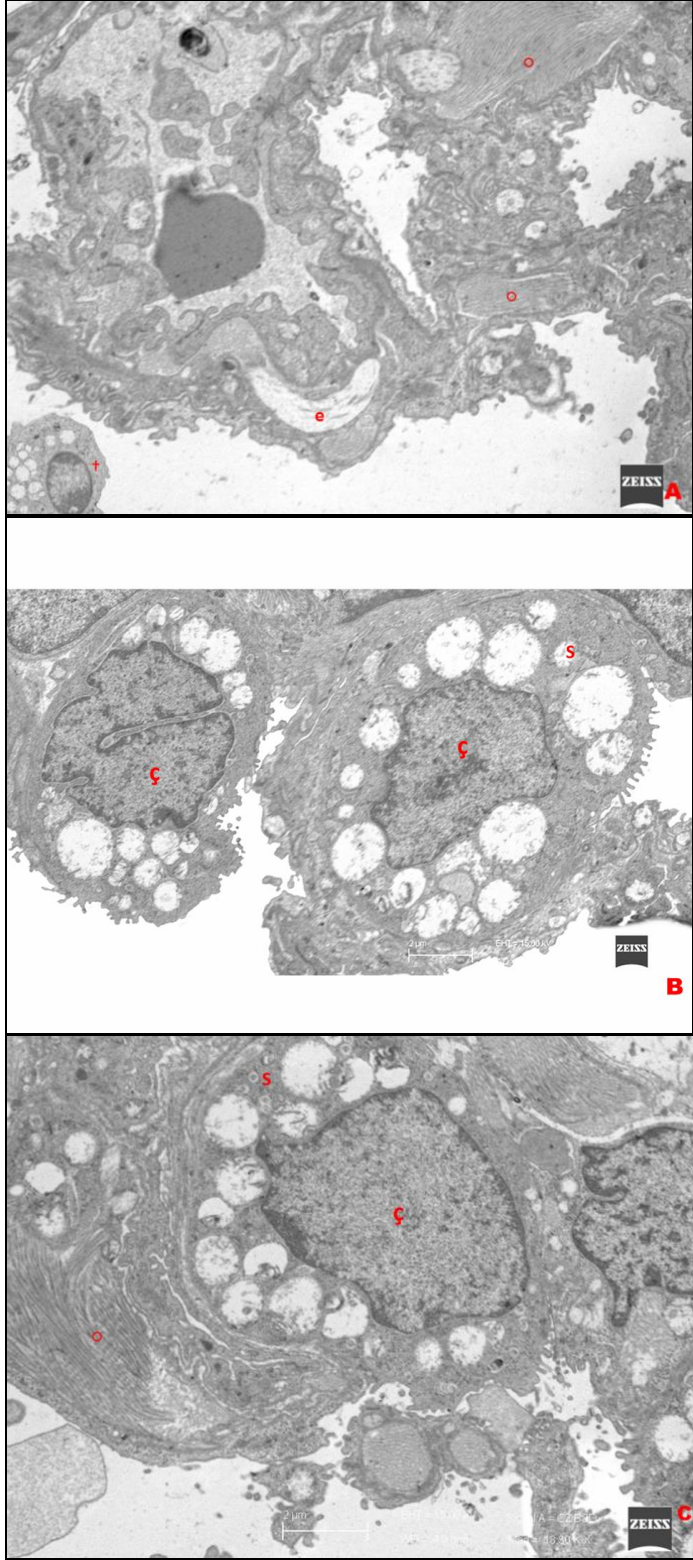
Resim 4.19. A, B: Kontrol Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre çekirdeği (ç), lameller cisimcik(«), Tip 1 alveolar hücre sitoplazması(¶) ve endotel(Δ) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrata Uranil Asetat A \times 18.000, B \times 18.000)



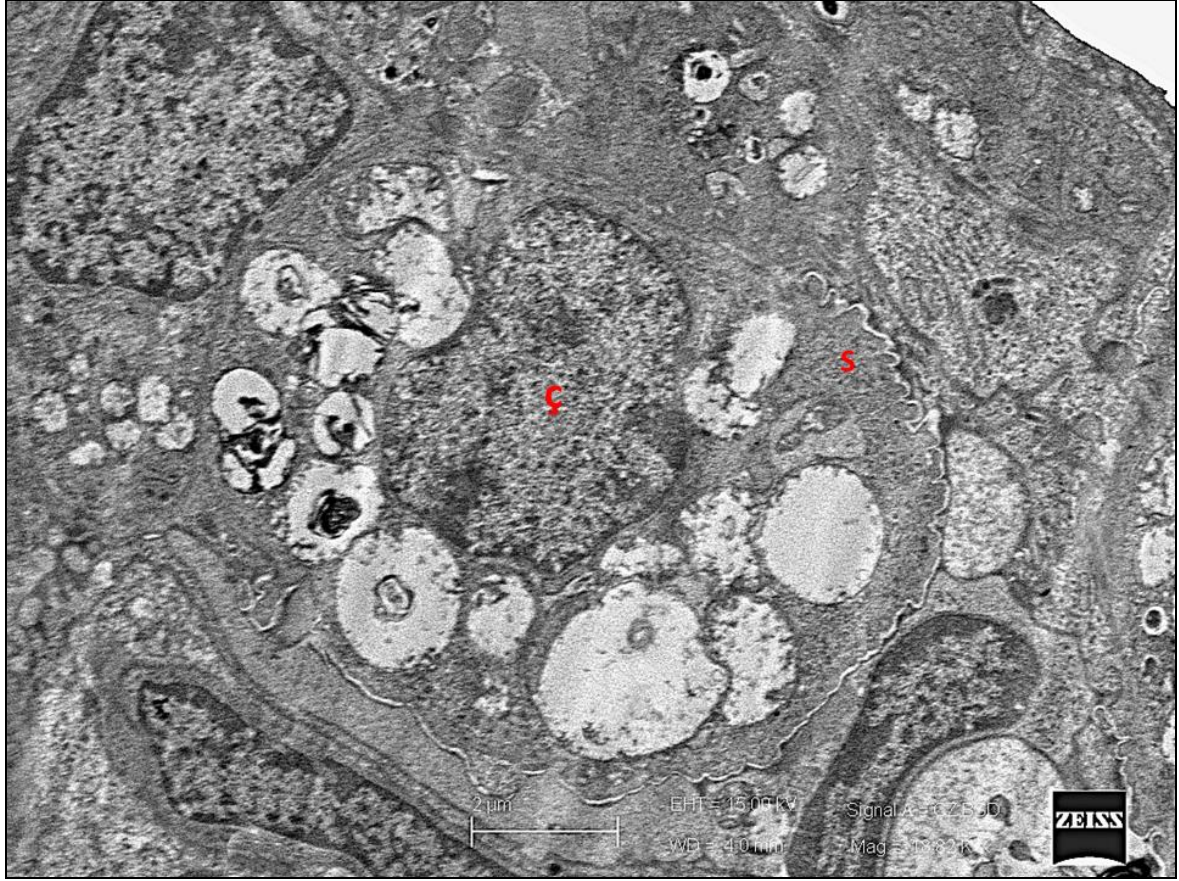
Resim 4.20. A, B: Mısır Yağı Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S), septal hücre çekirdeği (ç), Tip 1 alveolar hücre(e) ve kapiller(k) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrata Uranil Asetat A $\times 18.000$, B $\times 18.000$)



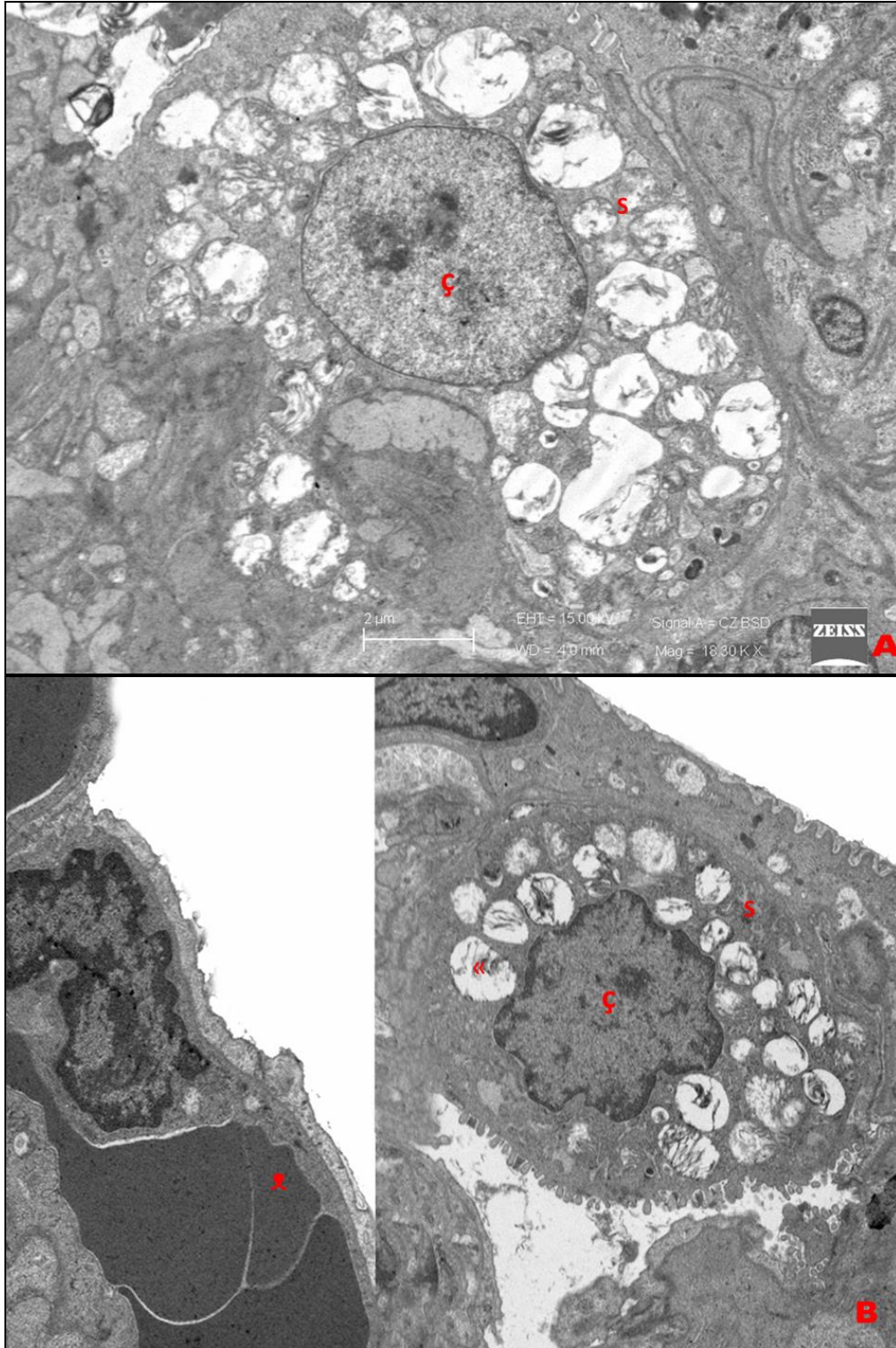
Resim 4.21. A, B: DMSO Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S), Tip 1 alveolar hücre(□) ve kapiller(●) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A $\times 18.000$, B $\times 18.000$)



Resim 4.22. A, B, C: Benzo(a)piren Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S),septal hücre çekirdeği (ç), elastik lif (e), kollagen lif(o), alveolar makrofaj(†) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrata Uranil Asetat A $\times 18.000$, B $\times 18.000$, C $\times 18.000$)



Resim 4.23. Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S),septal hücre çekirdeği (ç), ayırt ediliyor (Kurşun Sitrat Uranil Asetat A $\times 18.000$, B $\times 18.000$)



Resim 4.24. Benzo(a)piren+ Curcumin Grubu Akciğer Dokusunda ince yapı düzeyinde; septal hücre (S), septal hücre çekirdek kromatini (ç), kapiller(Ⓢ) ve lameller cisimcik («) ayırt ediliyor (Kurşun Sitrata Uranil Asetat A $\times 18.000$, B $\times 18.000$)

5. TARTIŞMA

Günümüzde hızla gelişen sanayileşme insan yaşamını önemli ölçüde kolaylaştırırken birçok çevresel sorunu da birlikte getirmektedir. Endüstriyel atıklar, tarım ilaçları, çöpler, sigara dumanı ve sanayi baca gazları gibi zararlı maddelerden çevreye yayılan kimyasallar, hava, su, toprak ve besinlere karıştığından insan sağlığını tehdit eden önemli çevresel kirleticilerdendir. Bu maddelerde bulunan kükürt dioksit, azot oksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), pestisit, insektisit, metaller gibi birçok kirleticisi, insan sağlığı için toksik ve kanserojen etki gösterir. Doğada 100' ün üzerinde PAH bileşiği bulunmaktadır. Bunlardan biri de Benzo(a)pirendir [1,2,149-156].

Benzo(a)piren, beş halkalı polisiklik aromatik bir hidrokarbondur. Mutajenik etkili bir kanserojendir [20]. Meslekle ilişkili olarak, 18. yüzyıl İngiltere'sinde baca temizleyicilerde gözlemlenen skrotum kanserlerinin etkeninin kömür katranı olduğu saptanmıştır. 19. yüzyılda yakıt endüstrisi işçilerinde deri kanserine yakalanma olasılığının yüksek olduğu belirlenmiştir. 20. yüzyıl başlarında laboratuvar deneklerine yinelenen kömür katranı sürülmesi ile kötücül deri tümörlerinin oluşturulmasıyla benzo(a)piren'in toksisitesi kanıtlanmıştır [21]. Çalışmalarda Benzo(a)piren'in birçok doku ve organı etkilediği belirtilmiştir. Bunların başında solunum [22], mide [23], bağırsak [24] ve genital sistem organları gelmektedir [25].

Benzo(a)piren'in ayrıca bir diğer önemli özelliğinin de immun sistemi baskılayıcı etkisi olduğu bilinmektedir [26].

Mide-bağırsak [27] ve genital sistem organlarında kendini yenileme erki bulunmaktadır [28]. Bu nedenle kansere karşı daha güçlü bir savunma izlenebilir. Solunum sisteminde ise bu özellik az ve kısıtlı olduğundan, Benzo(a)piren'in daha kalıcı hasarlara neden olabileceği düşünülmektedir [29].

Reddy ve arkadaşları döllenme ve üreme organları üzerinde BaP' in etkisini incelemiştir. Olgun erkek Wistar albino cinsi sıçanlara BaP' in 1,10, 100 µg/kg uygulanması 60 gün boyunca sürdürülmüştür. Bu uygulamadan sonra BaP uygulanan ve kontrol erkek sıçanlar ile kontrol dişiler birleştirilmiş ve gebelik oluşması sağlanmıştır. Doğan yavrular incelendiğinde BaP uygulanan erkeklerden oluşan yavruların kontrol grubuna karşı daha küçük boyutlarda kaldığı belirtilmiştir. Fertilité çalışmasından sonra

BaP uygulanan erkek sıçanların genital organları alınıp incelendiğinde belirgin bir biçimde Bap uygulanan grupta testis, epididimis, seminal vezikül ve prostat bezlerinin ağırlığında azalma görülmüştür. Ayrıca doza bağımlı steroidogenik enzim işlevlerinde azalma saptanmıştır [157].

Bölck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BaP'in keratinositler üzerine etkisi incelenmiştir. Bap'ın toksik etkisini oksidatif ve nitrosatif stres yoluyla oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bu durum ile birlikte eNOS fosforilasyonunda ve Akt ile MAPK yollarında değişimler izlenmiştir [158].

Foster ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada gebeliğin 14. gününden 17. gününe değin BaP uygulmasının inflamatuvar ve kasılabilir proteinleri arttırdığını ve histon deasetilazı azalttığını ve çevresel toksinlerin erken doğumlara neden olabileceğini belirtmişlerdir [159].

Benzo(a)piren bir önkanserojendir, kanserojen düzeneği onun son mutajen olan benzo(a)piren diol' a metabolik dönüşümüne bağlıdır. Bu molekül DNA'ya girer ve guanin nükleobazlarının nükleofilik olan konumu ile kovalent bağlanır. Kristalografik ve nükleer manyetik rezonans yapısal araştırmaları bu bağlanmanın DNA'yı çarpıttığını çifte sarmallı DNA yapısını bozarak DNA kopyalanmasını etkilediğini, bu nedenle de mutasyonların oluştuğunu ortaya koymuştur [37].

Kansere karşı koruyucu bir gen olan p53'ün benzo(a)piren diol tarafından özellikle etkilendiğine ait bulgular bulunmaktadır [139].

Liu ve arkadaşları sigara içenlerde Bap'a bağılı olarak P53 mutasyonlarının oluşabileceğini bildirmişlerdir [160].

Wang ve arkadaşları BaP'in metabolik düzeneklerini çalışmışlardır. Bu çalışmada Sprague-Dawley cinsi sıçanlara 10, 100 ve 1000 $\mu\text{g kg}^{-1}$ farklı dozlarda BaP 32 gün süresince uygulanarak serum düzeyleri izlenmiştir. BaP'in doz farklarına göre serumlarda çıkan sonuçların da farklı olduğu belirtilmiştir. Doza bağımlı olarak lizofosfatidilkolin düzeyleri azalırken, sifingomiyelinlerin serum düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Araştırmacılar çeşitli gen ekspresyonlarının, yüksek dozlardaki BaP uygulamalarında

arttığını ve BaP'a karşı biyoişaretleyicilerin oldukça duyarlı olduğunu belirtmişlerdir [161].

Moreau ve arkadaşları BaP uygulamasının ilk etkilerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada doza bağımlı olarak sıçan organ, doku ve kan örneklerindeki değişiklikleri gen ekspresyonları ve DNA düzeyinde araştırmışlardır. Bu bağlamda sıçanlara intravenöz 0,4, 4, 10, ve 40 µmol BaP/kg uygulayan araştırmacılar uygulamadan 8 ile 24 saat sonra doku ve kan örnekleri alınıp incelendiğinde özellikle doz artışına bağımlı olarak Cyp1a1, Cyp1b1, Nqo1, Nrf2, Ahr genlerinde modülasyonlar olduğu belirtilmiştir. Doza bağımlı olarak akciğerde DNA baz oluşumları olduğunu saptamışlardır [162].

Saffiotti ve arkadaşları çalışmalarında benzo(a)piren ve vitamin A ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada tek başına Bap uygulanan hamsterların %32 sinde akciğer tümörü olduğu belirtilmiştir. Ancak vitamin A uygulanan gruplarda sadece BaP uygulanan gruplara karşın akciğerlerde daha normal yapıya uyumlu bir görünüm izlemişlerdir. Bu açıdan Vitamin A' nın koruyucu etkisi olabileceği vurgulanmıştır [30].

Sigara içiminin birçok diğer kanser yapıcı maddelerle birlikte benzo(a)piren içerdiği ve insanda akciğer kanserine neden olabileceği belirtilmiştir [135,136]. Alexandrov ve arkadaşları Benzo(a)piren'in DNA ile bağlantı kurduğunu belirtmişlerdir [137].

Sigara dumanında bulunan benzo(a)piren' in akciğer hücrelerinde neden olduğu genetik bozuklukların, çoğu kötücül akciğer tümöründeki DNA'da gözlemlenmiş hasar ile aynı olduğu belirlenmiştir [33].

Reaktif oksijen türleri ve organik serbest radikaller kanser gelişim süresince gelişmektedir. BaP oldukça etkin bir karsinojen olup serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunu oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Venkatachalam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BaP'ın onkogenik düzenlenmeyi ROS stresini ve metabolik işlevi arttırmasıyla yaptığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar BaP uygulanan Swiss albino cinsi farelere Taurin uygulayarak etkilerini incelemişlerdir. BaP uygulanan farelerde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların işlevlerini azalttığı, lipid peroksidazı ve akciğere özgü tümör işaretleyicileri arttırdığı, ROS üretimini ve

antioksidan düzeylerini azalttığını gözlemlemişlerdir. Bunun aksine taurin uygulamasının akciğerde BaP kökenli oluşan hasarı anti-oksidan işlevlerini arttırarak azalttığı belirtilmiştir [163].

Kamaraj ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada Benzo(a)piren' in serbest radikallerin artışına neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Benzo(a)piren' in akciğer dokusu üzerine olumsuz etkileri izlenmiştir. BaP uygulanan gruplarda alveolar hasar, duvarda hiperkromatik ve düzensiz hücre çekirdekleri ve kanser hücrelerinin yaygın olduğunu bildirmişlerdir [38].

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, maternal sigara içiminin bronkopulmoner displazi ile ilişkisini inceleyen araştırmacılar, sigara içerisinde bulunan Benzo(a)pirene etkin bırakılan sıçanlarda, akciğer hasarlarının ve alveolar incelmanin oluştuğunu izlemişlerdir [164].

Bizim çalışmamızda da kontrol, mısır yağı, DMSO ve curcumin uygulanan gruplarda Masson'un üçlü boyama yöntemiyle normal akciğer doku yapısı izlenirken Benzo(a)piren uygulanan gruplarda hava yolu epitelinde düzensizliklerle birlikte lümeninde hiperkromatik çekirdekli ve düzensiz hücreler belirgin olarak ayırt edildi. Benzo(a)piren ile birlikte curcumin uygulanan grupta epitel harabiyetinin curcumin uygulaması ile kısmen geri döndüğü belirgindi. Hava yolu duvarında hücresel yığılımın olmadığı ve epitelin normal yapısının oldukça korunduğu gözlemlendi.

Venugopal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BaP (50mg/kg) uygulamasının akciğerde lipid peroksidasyonunu ve işaretleyici enzimleri arttırdığını, dokudaki süperoksid dismutaz, katalaz gibi antioksidanları azalttığını, Vitamin E ve C' yi geriletmediğini belirtmişlerdir. Araştırmacıların yaptıkları histopatolojik değerlendirmeler sonucunda akciğer kanserine karşı farelerde Solanum trilobatum ekstrasının koruyucu özellikler sergilediği ortaya konulmuştur [165].

Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tek doz BaP uygulanarak akciğer kanseri oluşturulan fareler üzerinde bir fosfodiesreraz 4 inhibitörü olan rolipramın etkileri incelenmiştir. Bap'ın fare başına yaklaşık 10 tümör oluşumunu uyardığını belirten

araştırmacılar fosfodiesreraz 4 inhibitörü uygulamasıyla tümörlerdeki çoğalmanın azaldığını ki67 ile saptamışlardır [166].

Curcumin, yemeklere sarı renk veren bir baharat olarak kullanılan zerdeçaldan (Hind safranı, *Curcuma longa*) elde edilir [39,40]. Curcumin neredeyse su içerisinde hiç çözünmeyen, turuncu-sarı renkte kristal yapıda bir tozdur [72]. Bu bitki Hindistan ve Çinde uzun yıllardır geleneksel tedavide uygulanmaktadır. Tumeriğin toz haline getirilip yemekler, tedavi, kozmetik ve kumaş boyamasında 2000 yıldan fazladır kullanılmaktadır [42]. Zerdeçal ; diyetlerde baharat, yiyecek ve tekstilde de renk verici ajan olarak kullanılmasının yanında birçok hastalıkta da tedavi erekli yeğlenmektedir [75]. Curcumin'in birçok farklı farmakolojik erkleri ve biyolojik yararları son yıllarda önemli ölçüde dikkat çekmektedir [106].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda curcumin' in geniş bir aralıkta oldukça yararlı olduğu belirtilmiştir. Bunlar arasında anti-inflamatuar, antioksidan, kanser önleyici ve kemoterapötik özellikleri bulunmaktadır. Curcumin' in, birçok reaktif oksijen radikalının, özellikle süperoksit anyonları, nitrojen dioksit ve hidroksil radikallerinin atımını kolaylaştırdığı belirtilmiştir [43-46].

Yapılan çalışmalar doğrultusunda curcumin'in kan kolestrol düzeyini düşürdüğu [107,108], düşük-yoğunluklu lipoprotein oksidasyonuna karşı koruma gösterdiği [109,110], trombosit kümelenmesini engellediği [111,112], trombozisi [113], miyokardiyal enfarktüsü [114,115], tip II diyabet ile ilişkili semptomları [116,117] ve Alzheimer hastalığını baskıladığı [118,119], yara iyileşmesini arttırdığı [120,121], karaciğer hasarlanmasından korunmayı [122], katarakt oluşumunu önlediği [123], pulmoner toksiteye ve fibrozise karşı önleyici etki gösterdiği saptanmıştır [124-127].

Ganguli ve çalışma arkadaşları Alzheimer hastalığının Amerikan toplumuyla karşılaştırıldığında Hint toplumunda daha az görüldüğünü belirtmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda, daha sık köri tüketen yaşlı bireylerin daha iyi bilişsel başarımlarını sergilediklerini belirtmişlerdir [167].

Curcumin kanser oluşumunu, gelişimini ve kötü huylu tümör oluşum yollarının birçok hedef aşamalarını baskılamaktadır [47]. Curcumin, etkeni bloke edebilmesinin yanında

karsinogen erkiyle ilişkili aşamayı baskılaması ve kanser ilerlemesi süresince kötü huylu hücre çoğalmasını da baskılayabilmektedir [92].

Çeşitli hayvan çalışmaları curcumin' in doza bağımlı olarak kolon, duodenum, mide, özefagus ve ağız içinde kansere karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir [93]. Curcumin benzo(a)piren ve 7,12 dimetil benz(a)antracene ile oluşturulmuş tümörleri azaltmıştır [94, 95, 96], fare derisinde forbol esterleri ile uyarılan tümör oluşumu [97], ön mide ve duodenumda oluşturulan tümör yapılarını baskılamıştır [98]. Curcumin sadece fare başına düşen tümör sayısını azaltmamış aynı zamanda ön mide ve bağırsakta tümör büyüklüğünü de düşürmüştür [98]. Sonraki çalışmalarda curcumin' in midede kanser oluşumunu baskıladığı [99] özefagus tümörleri ve özefagus kanser oluşum oranını azalttığı belirtilmiştir [100]. Bunlara ek olarak meme kanserinde dietilbestrole bağımlı tümör oluşumunu da baskılamaktadır [101,102].

Bu çalışmaların yanında günümüzde oldukça yaygın olarak insanları tehdit eden demans, depresyon, obezite, diyabet ve kalp damar hastalıkları üzerindeki etkileri incelenerek oldukça uzun süreli ve maliyetli olan bu hastalıkların tedavisinde curcumin uygulamasının alternatif olup olmayacağı araştırılmaktadır.

Transjenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, curcumin'in yedi gün boyunca uygulanması sonucunda plak yapılarının ve nörodejenerasyon gösteren hücrelerin azaldığı belirtilmiştir [168]. Frautschy ve arkadaşları sıçanlarda A β infüzyonuyla nörodejenerasyon oluşturup, Alzheimer'ın histolojik değişimlerini taklit etmeye çalışmışlardır. Diyet ile verilen curcumin (2000 pm) oksidatif hasarı azaltmada ve A β depolarının yakınlarında mikrogliyal tepkimleri arttırmada başarılı olmuştur. Yang ve arkadaşları Tg2576 farelerle yaptıkları çalışmalarda, curcumin' in A β oligomer ve fibril oluşumunu düşürdüğünü belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise düşük doz (500 ppm) curcumin dört ay boyunca verildiğinde plak ve A β düzeylerinde gerilemeler izlendiği vurgulanmıştır [169].

Curcumin' in depresyonda ilgi çekici özellikler gösterebilme erki, monoamin oksidaz enzimini (MAO) baskılaması, çeşitli nörotransmitterleri düzenlemesi ve hipokampal nöroenezisi uyarımasından kaynaklanmaktadır [170].

Bir çalışmada OB (olfaktör bulbektomi)-indüklenmesiyle hiperaktivite gibi davranışsal anormallikleri curcumin'in aksine çevirdiği belirtilmiştir. Olfaktör bulbektomi kaynaklı serotonin(5-HT), noradrenalin (NA) düzeylerinin düşmesini ve hipokampüste yüksek 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) ve 4-dihidrofönilasetik asit (DOPAC) durumu curcumin uygulamasıyla normale dönüştürebilmektedir. OB oluşturulmuş sıçanların frontal kortekslerindeki belirgin serotonin, nöradrenalin ve dopamin düzeylerinin düşüşü curcumin uygulamasıyla tersine çevrilmiştir. Bu şekilde antidepresan etkiler ,merkezi monoaminerjik nörotransmitter sistemde gerçekleşen olaylar doğrultusunda düzenlenebildiği söylenebilir [171].

Obezite ve curcumin ile ilgili yapılan çalışmalarda curcumin' in olumlu etkileri izlenmiştir. Yüksek yağ ile beslenen hamsterlarla yapılan bir çalışmada, curcumin uygulamasıyla trigliseritler ve plazmadaki serbest yağ asitleri düzeyi daha azalmıştır [172]. Bir diğer çalışmada yüksek yağ ile beslenen sıçanlarda, serum ve hepatik trigliserit yoğunluklarında etkili bir azalma izlenmiştir. Kırmızı biberin aktif bileşeni olan capsaicin ile curcumin' in yüksek yağ ile beslenen sıçanlarda etkisi karşılaştırıldığında capsaicin' in kan kolesterol düzeyini düşürmede etkili olamadığı, bunun aksine beslenme ile alınan curcumin' in oldukça etkili olduğu belirtilmiştir [173]. Curcumin ile beslenme farelerde belirgin bir biçimde karaciğer trigliserit düzeyini düşürmüştür [174]. Buradan yola çıkılarak curcumin' in, karaciğer yağlanmasıyla ilişkili hiperlipidemi ve obezite tedavisinde faydalı teröpatik bir strateji oluşturabileceği düşünülmektedir [174, 175]. Yüksek yağ ile beslenen sıçanlara beslenme yoluyla curcumin uygulandığında trigliserit bileşeni VLDL de belirgin azalma olduğu izlenmiştir, ancak şilomikronlarda bu durum saptanmamıştır [176, 177]. Bu curcumin' in bağırsakta trigliserit emilimini engellemeden karaciğerde trigliserit üzerinde etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır [177]. Bir diğer çalışmada curcumin' in hipolipidemik etkisi diyabetik nöropatili sıçanlarda etkin bir biçimde izlenmiştir [178].

Obezite ile yapılan çalışmalardan sonra curcumin' in kilo yitimiyle ilişkisi incelenmiştir. Obezite oluşturulmuş farelerde curcuminin beslenme ile uygulanması belirgin bir biçimde kilo yitimine ve yağsız doku kütlelerinin artmasına neden olmuştur. Bu durum adipogenezis ile ilgili anahtar transkripsiyonel proteinlerin baskılanması ile açıklanabilir [179]. Önceki çalışmalarda kilo azalmasının artışıyla birlikte pro-inflamatuar sitokinler ve C-reaktif proteinler (CRPler)' in indirgendiği rapor edilmiştir [180,181]. Yüksek yağ ile beslenen farelerde yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda curcumin (500mg/ kg diyet) uygulanması

bazal metabolizmayı ve buna bağlı olarak enerji harcamayı arttırıp kilo yitimine neden olmuştur. Vücut ağırlığının azalması ve yağsız doku kütesinin artması insülin direncinin azalmasında oldukça yararlı ve obez bireylerde kalp-damar sağlığının gelişmesi için oldukça önemli olduğu bildirilmiştir [182].

Deneysel çalışmalar curcumin' in etkin bir anti-diyabetik ajan olduğunu belirtmektedir [183,184]. Veriler aynı zamanda curcumin' in glukoz homeostazındaki rolünü glikoliz aktivasyonu, hepatik glukoneogenezi baskılaması ve lipid metabolizmasında baskılanma ile düzenlemekte olduğunu göstermektedir [185]. Genetik olarak diyabetli farelerde ve streptozin uygulanmasıyla oluşturulan diyabetik sıçanlar üzerinde curcumin' in ağızdan alınmasının hiperglisemi tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir [183, 186].

Curcumin' in serbest yağ asitlerini ve sitokin salınımını azaltması, NFkB'yi baskılaması ve hiperglisemi denetimiyle insülin direncini azaltabilme özelliği nedeniyle iyi bir antidiyabetik ajan olabileceğini vurgulamaktadır [187].

Curcumin' in kalp-damar sağlığı üzerinde de olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Transjenik farelerle yapılan çalışmada ağızdan düşük dozda curcumin (0,3mg/günlük) uygulamasıyla ateroskleroz lezyonlarında farkedilebilir derecede azalma görülmüştür [188]. Bir diğer çalışmada damar endotel hücrelerin curcumin' in anti-proliferatif etkisi izlenmiştir [189].

Bu çalışmalara ek olarak curcumin' in kalp-damar sistem işlevi üzerinde (nitrik oksit sentez (NOS) gibi) önemli etkileri olabileceği bildirilmiştir. Curcumin NOS ekspresyonunu azaltır. Nitrik oksit ilişkili oksidatif stres, kronik diyabet ile ilişkilidir ve nitrik oksitin indirgenmesi kalp-damar komplikasyonlarının tedavisinde yararlı olabilmektedir [190, 191]. Nitrik oksidin curcumin tarafından etkin bir biçimde düşürülmesi NFkB, AP-1, ve çeşitli vazoaktif faktörler ile düzenlendiğini düşündürmektedir [191].

Hem oksijenaz' ın (HO-1) hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir. HO-1 proinflamatuvar düzenleme ile doku hasarını kısıtlar ve atherogenezis süresince endoteli korur. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda HO-1 üretiminin atheroskleroz ilerlemesini baskıladığı belirtilmiştir [192, 193]. Çalışmalar doğrultusunda curcumin' in Nrf-2' i aktive ederek HO-1' i uyardığı belirtilmiştir. Bu doğrultuda curcumin' in damar endotel hücre

çoğalmasını baskılaması, atherosklerotik lezyonları ile NO üretimini azaltması ve HO-1 enzimini uyarmasıyla kalp-damar hastalıklarına karşı koruyucu özelliği olabileceği düşünülmektedir [194,195].

Bu çalışmaların yanı sıra curcumin' in akciğer üzerinde de olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [55,56,57].

Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bleomisin ile akciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda curcumin uygulaması sonucunda akciğerde antioksidan koruma düzeneklerinin arttığı izlenmiştir [196].

Curcumin' in akciğer üzerindeki etkilerini inceleyen bir diğer çalışmada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı oluşturulan gruplarda curcumin uygulamasına koşturularak akciğer dokusu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu izlenmiştir. Curcumin uygulanan gruplarda tümör oluşturan hücre sayılarında ve anormal hücre çoğalmasında azalma saptanmıştır [55].

Punithavathi ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında amiodaron uygulanmasıyla akciğer hasarı ve fibrozis oluşturulmuştur. Bu tip akciğer hasarının özgün özellikleri arasında alveolar ve kapiller bariyerin hasarlandığını belirten BALF toplam proteininde ve hücre hasarlanmasını belirten bir işaretleyici olan LDHde artış izlenmiştir. Araştırmacılar anti-inflamatuar ve antioksidan bileşiği olan curcumin uygulamasının pulmoner fibrozisi geriletmede olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir. Curcumin' in bu çalışmadaki olumlu etkilerinin antioksidan ve serbest radikal süpürme özelliğinden kaynaklandığı vurgulanmıştır [56].

Bizim çalışmamızda akciğer dokusunu ince yapı incelemelerinde kontrol, mısır yağı, DMSO ve curcumin uygulanan gruplarda normal akciğer doku yapısı izlenirken, Benzo(a)piren uygulanan grupta fibrozis ile uyumlu olarak geniş kollagen lif demetlerinin ve yer yer de elastik liflerin interalveolar septumda dağılımı belirgindi. Benzo(a)piren ve curcumin' in birlikte uygulandığı grupta ise yapının kontrol gruplarına daha yakın olduğu ve fibrozis oluşumunun gerilediği izlendi.

Bansal ve arkadaşları akciğer inflamasyonunda curcumin' in etkilerini incelemiştir. Klebsiella pneumoniae B5055, BALB/c farelere uygulanarak akut pnömoni oluşturulmuştur. Pnömoni oluşturulan gruplarda akciğerde malondialdehit (MDA), miyeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit (NO) , tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli inflamatuvar düzenleyicinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Farelere tek başına curcumin ya da augmentin antibiyotiği ile bileşim uygulandığında belirgin nötrofil azalışı izlenmiştir. Ayrıca bu gruplarda MDA, NO, MPO ve TNF- α düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Augmentin tek başına MDA, NO, MPO ve TNF- α düzeylerini düşürmede başarılı olamamıştır. Araştırmacılar Augmentin ile birlikte uygulanan curcumin' in akciğer dokusunda inflamasyonu geriletmediğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar akut akciğer enfeksiyonunda antibiyotiklerle birlikte anti-inflamatuvar ya da immunodüzenleyici ajan olarak curcumin' in kullanılabileceğini vurgulamışlardır [57].

Huang ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda curcumin uygulamasının akciğer ve karaciğerde tümör oluşumunu geriletmediğini ve curcumin' in akciğer ve karaciğer için kemoterapötik ve koruyucu bir ajan olarak nitelendirilebileceğini ifade etmişlerdir [58].

Curcumin' in antikanser olma özelliğini kanser hücrelerinin apoptozisini uyararak gerçekleştirdiği ve metastazı baskıladığına inanılmaktadır. Curcumin' in uyardığı apoptozis çeşitli sinyal yollarını içermektedir. Örneğin göğüs kanseri hattında apoptozisin aktivasyonu PARP-1 bölünmesiyle ve pro-apoptotik Bax ve anti-apoptotik Bcl-2 protein arasındaki oranın artışı ile onaylanmıştır [197].

Yapılan bir çalışmada apigenin ve curcumin uygulamasının A549 hücrelerinde hücre döngüsünde G2/M evresinde ilerlemeyi durdurup sinerjik bir biçimde hücre ölümünü uyardığı belirtilmiştir [198].

Liu ve arkadaşları safra kesesi tümör hücre hattında yaptıkları bir çalışmada curcumin' in belirgin bir şekilde hücre çoğalmasını baskıladığını ortaya koymuşlardır. Bu şekilde tümör hücrelerinin curcumin uygulamasıyla büyümesi ve canlılığının önüne geçildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda curcumin uygulamasının apoptozisi uyardığı bunu da Bcl-2 ve Kaspaz-3 yollarını aktive ederek sağladığı sonucuna varmışlardır [199].

Bizim yaptığımız çalışmada da çoğalan hücre çekirdek proteini olan PCNA tutulumunun; kontrol, mısır yağı, DMSO ve curcumin uygulanan gruplarda orta dereceli iken Benzo(a)piren uygulanan grupta kontrollere karşın oldukça yoğun olduğu ayırt edildi. Benzo(a)piren+curcumin uygulanan grupta ise tutulumun çekirdek düzeyinde yoğun, sitoplazmik düzeyde orta dereceli olduğu dikkat çekiyordu.

Çalışmamızda kontrol, mısır yağı, DMSO ve Curcumin uygulanan gruplarda Kaspaz-3 immunboyanmasının epitel, bağ dokusu ve alveollerde oldukça zayıf iken, Benzo(a)piren uygulanan grupta hava yolu epitelinin apikal sitoplazma ile hücre zarında, Tip 1 alveolar hücrelerde apikal sitoplazma düzeyinde ve septal hücrelerde oldukça yoğun olduğu ilgiyi çekiyordu. Benzo(a)piren+Curcumin uygulanan grupta hava yolu epitelinin Benzo(a)pirene uygulananlara benzer özellikler gösterdiği ancak alveol epitelinde Kaspaz-3 tutulumun daha az olduğu belirlendi.

Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük dozdaki curcumin' in tümör hücrelerinde reaktif oksijen türlerini geriletmediği ancak yüksek dozlarda ROS düzeylerini arttırdığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar curcumin' in tümör hücrelerinde ROS üretimini arttırarak mitokondriyal apoptotik yolağı aktive ettiğini ve son aşamada curcumin' in tümör hücrelerinde apoptozisi uyardığını ortaya koymuşlardır [200].

Bush ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada curcumin' in melanoma hücrelerinde apoptozisi uyardığı, çoğalmayı baskıladığı belirtilmiştir. Curcumin' in pro-apoptotik Bax ekspresyonunu düzenlediği, anti-apoptotik Mcl-1 ve Bcl-2 aktivitelerini baskıladığı bildirilmiştir. Curcumin tedavisi süresince kaspaz-8 ve kaspaz-3, zaman ve doza bağımlı olarak artış göstermiştir. Curcumin uygulamasının aynı zamanda apoptozis ilişkili proteinler olan NF-kB, p38 ve p53'ü arttırdığı da belirtilmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda melanoma tedavisinde curcumin uygulamasının etkili bir yaklaşım olabileceğini vurgulamışlardır [201].

Zhu ve arkadaşları insan normal akciğer epitel hücreleri üzerinde BaP'in etkilerini ve curcumin ile vitamin E'nin olası koruyucu rolünü araştırmışlardır. Hücre kültürü üzerinde yapılan araştırmada BaP'in akciğer hücreleri üzerinde hasara neden olduğu izlenmiştir. BaP'in epitel hücreleri üzerinde sitotoksiteye neden olduğu, ROS gelişimine katkıda bulunduğu ve DNA hasarına sebep olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmada curcumin ve

vitamin E'nin tek başına akciğer epitel hücreleri üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak BaP uygulanan gruplarda izlenen sitotoksiteye karşı curcumin'in ROS ve DNA hasarını azaltarak koruyucu özellik gösterdiği belirtilmiştir. Araştırmacılar bu özellikleri nedeniyle akciğer üzerinde curcumin ve vitamin E'nin kansere karşı koruyucu bir ajan olarak umut verici olduğunu bildirmişlerdir [202].

Sehgal ve arkadaşları çalışmalarında BaP'ın oluşturabileceği oksidatif strese karşı curcumin (100mg/kg), piperin (20mg/kg) ve her ikisinin birleşimini farelere bir hafta süresince verip ve bunu izleyerek tek doz BaP (125mg/kg) uygulamışlardır. Sadece BaP uygulanan gruplarda lipid peroksidaz, protein karbonil içeriği artarken, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyonid redüktaz, glutatyonid peroksidaz, glutatyon gibi antioksidanlar azalmıştır. Curcumin ve piperin uygulanan gruplarda ise bunlarda artış izlenmiştir. Araştırmacılar bu nedenlerle BaP'ın oluşturduğu toksisiteye karşı curcumin ve piperin uygulamasının etkili olabileceği kanısına varmışlardır [59].

Harris ve arkadaşları Benzo(a)piren uygulamasının trakeabronşiyal epitel üzerindeki etkisini ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Benzo(a)piren uygulanan gruplarda sitoplazmik filamentler, genişlemiş hücre içi alanlar ve lizozomal yapıların artışı ve çok loblu çekirdekler gözlemlenmiştir [203].

Bizim çalışmamızda da elektron mikroskop incelemelerinde kontrol, mısır yağı, DMSO ve curcumin uygulanan gruplarda yapı normal akciğer dokusuyla eşdeğer iken, Benzo(a)piren uygulanan grupta geniş kollagen lif demetlerinin ve yer yer de elastik liflerin alveol ve kapiller arası bölgede yaygın birikimi izlendi. Septal hücrelerde (tip 2 alveolar hücreler) de çekirdek loblaşmasının ve kromatin dağılımının diğer kontrol gruplarına karşın biraz daha yoğun olduğu ve lameller granüllerin fazlalığı dikkat çekiciydi. Yine alveoller lümeninde alveolar makrofajlar belirgin olarak izleniyordu. Benzo(a)piren+Curcumin uygulanan grupta yapının biraz daha normale döndüğü ayırt edildi.

Klinik olarak curcumin' in kanser hastaları üzerindeki denemeleri sürmektedir [129]. Faz I çalışmasında ağız yoluyla 800mg/günlük 3 ay süresince curcumin alımının tedavi ilişkili toksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir [130]. Bazı biyolojik aktivitelerin faz II

denemelerinde (pankreas kanseri hastalarında) her gün curcumin alımında gözlemlendiği belirtilmiştir [131].

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, radyoaktif işaretlemeyle curcumin' in kuyruk veninden verildikten 2 dakika sonra ciddi miktarda akciğerde bulunduğu belirtilmiştir [132]. Bu farmokinetik özellik; akciğer kanseri için curcumini uygulanabilir kılması açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda insan adenokarsinoma hücreleri curcumin ile tedavi edildiğinde tümör göçünde, yayılma ve metastatik yeteneklerinde gerileme kaydedilmiştir [133]. In vivo koşullarda ise curcumin' in lösemi hücre hattını Balb-c farelerde geriletmediği belirtilmiştir [134].

6. SONUÇ

Son yılların önemli sorunlarından ve çevresel kirliliğin önemli etmenlerinden biri olan BaP'ın akciğerde oluşturabileceği hasarda, antioksidan olarak yeğlenen curcumin' in olası koruyucu etkilerini incelediğimiz çalışmamızda BaP'ın akciğer dokusunda hava yolu epitelinde düzensizliklere neden olduğu, lümende hiperkromatik ve düzensiz çekirdekli hücrelerin arttığı izlendi. BaP'ın ayrıca alveol duvarında yapısal bozukluklar ile yer yer düzensiz koyu çekirdekli hücrelerin oluşumuna katkıda bulunduğu gözlemlendi. Curcumin' in ise Benzo(a)piren'in yapmış olduğu bu olumsuz etkiyi kısmen normale döndürdüğü belirlendi.

Hücre çoğalmasında önemli bir işaretleyici olan PCNA immunboyanmasında kontrol, mısır yağı, DMSO ve curcumin uygulanan gruplarda immunreaktivite az iken, Benzo(a)piren uygulanan grupta tepkimenin yoğun oluşu Benzo(a)pirenin akciğer dokusu üzerine olumsuz etkisinin göstergesi olarak nitelendirildi.

Apopitoz belirteci olan Kaspaz-3 boyanmasında Benzo(a)piren uygulanan gruplarda akciğer dokusunda kontrol gruplarına karşın daha fazla immunreaktivite gösterdiği izlendi.

Yaptığımız elektron mikroskopik incelemeler doğrultusundaki ince yapısal değerlendirmelerde Benzo(a)piren uygulamasının geniş kollagen lif demetlerinin ve yer yer de elastik liflerin alveol ve kapiller arası duvarda yaygın birikimine katkıda bulunduğu, septal hücrelerde de çekirdek loblaşmasının ve kromatinin diğer kontrol gruplara karşın biraz daha yoğun olduğu ve lameller granüllerin fazlalığı ile alveol lümeninde alveolar makrofajlar belirgin olarak izlenmesinin Benzo(a)pirenin akciğer hasarına neden olabileceğinin göstergesi olarak kabul edildi. Benzo(a)piren+Curcumin uygulanan grupta yapının biraz daha normale dönerek dokusu kontrol gruplarına yaklaşmasının Curcumin'in akciğer üzerindeki olumlu antioksidan etkisinden kaynaklandığı kanısına varıldı.

Sonuç olarak, yapılan immunohistokimyasal çalışmalar BaP'ın hücre döngüsünü uyardığı ve bunun sonucunda da neoplastik değişikliklere neden olabileceğini düşündürdü. Elektron mikroskopik incelemelerde belirlenen fibrotik değişiklikler de bu bulguları destekler nitelikteydi. Bir antioksidan olan curcumin'in ise bu hasarlar üzerinde kısmen etkin olduğu belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Alver, E., Demirci, A., ve Özçimder, M. (2012). Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar ve Sağlığa Etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 3(1), 45-52
2. ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1995). *Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)*. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Public Health Service, USA.
3. Moret, S., Purcaro, G., and Conte, S.L. (2010). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) levels in propolis and propolis-based dietary supplements from the Italian market. *Food Chemistry*, 122 (1), 333–338
4. Martorell, I., Perelló, G., Martí-Cid, R., Castell, V., Juan M. Llobet, J.M., and Domingo, J.L. (2010). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in foods and estimated PAH intake by the population of Catalonia, Spain: temporal trend. *Environment International*, 36 (5), 424–432.
5. Zhang, W., Zhang, S., Wan, C., Yue, D., Ye, Y., and Wang, X. (2008). Source diagnostics of polycyclic aromatic hydrocarbons in urban road runoff, dust, rain and canopy throughfall. *Environmental Pollution*, 153(3), 594–601
6. Liu, L-Y., Wang, J-Z., Wei, G-L., Guan, Y-F., and Zeng, EY. (2012). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in continental shelf sediment of China: implications for anthropogenic influences on coastal marine environment. *Environmental Pollution*, 167, 155–162.
7. Andelman, J., and Suess, M.J. (1970) Polynuclear aromatic hydrocarbons in the water environment. *Bulletin World Health Organ*, 43(3), 479–508.
8. Shabad, L.M., Cohan, Y. L., Illnitsky A. P., Khesina A. Y., Sherbak, N. P., and Smirnov, G.A. The carcinogenic hydrocarbon benzo-a-pyrene in the soil. *Journal of the National Cancer Institute*, 47(6), 1179- 1191.
9. Particulate Polycyclic Organic Matter. A Report of the Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants, Division of Medical Sciences, National Research Council. (1972). *National Academy of Sciences*, Washington, D. C: 110-245.
10. Lodovici, M., Akpan, V., Evangelisti, C., and Dolara, P.(2004). Sidestream tobacco smoke as the main predictor of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Journal of Applied Toxicology*, 24 (4), 277–281.
11. Ramesh, A., Walker, S.A., Hood, D.B., Guillen, M.D., Schneider, K., and Weyand, E.H. (2004). Bioavailability and risk assessment of orally ingested polycyclic aromatic hydrocarbons. *International Journal of Toxicology*, 23(5), 301–333.
12. Bostrom, C-E., Gerde, P., Hanberg, A., Jernstrom, B., Johansson, C., Kyrklund, T., Rannug, A., Törnqvist, M., Victorin, K., and Westerholm, R. (2002). Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environmental Health Perspectives*, 110(3), 451–88
13. Sagredo, C., Ovrebo, S., Haugen, A., Fujii-Kuriyama, Y., Baera, R., Botnen, I.V., and Mollerup, S. (2006). Quantitative analysis of benzo[a]pyrene biotransformation and adduct formation in Ahr knockout mice. *Toxicology Letters*, 167(3), 173–82.

14. Georgiadis, P., Topinka, J., Stoikidou, M., Kaila, S., Gioka, M., Katsouyanni, K., Sram, R., Autrup, H., and Kyrtopoulos, S.A. (2001). Biomarkers of genotoxicity of air pollution (the AULIS project): bulky DNA adducts in subjects with moderate to low exposures to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and their relationship to environmental tobacco smoke and other parameters. *Carcinogenesis*, 22(9),1447–57.
15. Kazerouni, N., Sinha, R., Hsu, C-H., Greenberg, A., and Rothman, N. (2001). Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food and Chemical Toxicology*, 39(5), 423-436
16. Lee ,B.M., and Shim, G.A. (2007). Dietary exposure estimation of benzo[a]pyrene and cancer risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*,70(15-16), 1391-1394
17. Aygün, S.F, and Kabadayi, F. (2005). Determination of benzo[a]pyrene in charcoal grilled meat samples by HPLC with fluorescence detection. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*,56(8), 581-5.
18. Keith, L., and Telliard, W. (1979). ES&T Special Report: Priority pollutants: I-a perspective view. *Environmental Science & Technology*, 13(4), 416-423
19. Jaward, M.F., Farrar, J.N., Harner, T., Sweetman, J.A., and Jones, C.K.(2004). Passive air sampling of polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated naphthalenes across europe. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(6), 1355-1364.
20. Gelboin, H.V. (1980). Benzo[a]pyrene Metabolism, Activation, and Carcinogenesis: Role and Regulation of Mixed-Function Oxidases and Related Enzymes. *Physiological Review*, 60(4),1107-1154.
21. Labianca, D.A. (1982). The chimney sweepers' cancer: An interdisciplinary view of chemical carcinogenesis. *Journal of Chemical Education*, 59(10), 843.
22. Nair, P., Malhotra, A., and Dhawan, D.K. (2012). Curcumin and quercetin trigger apoptosis during benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 400(1-2), 51-56.
23. Qiblawi, S., Dhanarasu, S., Faris M. (In Progress). Chemopreventive Effect of Cardamom (Elettaria cardamomum L.) Against Benzo(a)Pyrene-Induced Forestomach Papillomagenesis in Swiss Albino Mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 34(2), 95-104.
24. Mantey, J.A., Rekhadevi P.V., Diggs, D.L., and Ramesh, A. (2014). Metabolism of benzo(a)pyrene by subcellular fractions of gastrointestinal (GI) tract and liver in Apc Min mouse model of colon cancer. *Tumor Biology*, 35(5), 4929-4935.
25. Jeng, H.A., Yordt, D., Davis, S., and Swanson, J.R. (2013). Assessment of alteration of reproductive system in vivo induced by subchronic exposure to benzo(a)pyrene via oral administration. *Environmental Toxicology*, 30(1), 1–8.
26. Kawabata, T.T., and White, K.L., Jr. Suppression of the in Vitro Humoral Immune Response of Mouse Splenocytes by Benzo(a)pyrene Metabolites and Inhibition of Benzo(a)pyrene-induced Immunosuppression by α -Naphthoflavone.(1987).*Cancer Research*, 47(9), 2317-22
27. Yen, T-H., and Wright, N.A. (2006).The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Reviews*, 2(3), 203-212.

28. Bertalanffy, F.D., and Lau, Ch.(1963) Mitotic rates, renewal times, and cytodynamics of the female genital tract epithelia in the rat. *Acta Anatomica*, 54(1-2), 39–81.
29. Rawlins, E.L., and Hogan, B.L.M.(2006).Epithelial stem cells of the lung: privileged few or opportunities for many? *Development*, 133(13), 2455-246
30. Saffiotti, U., Montesano, R., Sellakumar, A. R., Cefis, F., and Kaufman, D.(1972) Respiratory Tract Carcinogenesis in Hamsters Induced by Different Numbers of Administrations of Benzo(a)pyrene and Ferric Oxide1. *Cancer research* 32, 1073-1081.
31. Morabia, A., Sorenson, A., Kumanyika, S.K., Abbey, H., Cohen, B.H., and Chee, E.(1989).Vitamin A, Cigarette Smoking, and Airway Obstruction.(1989). *American Review of Respiratory Disease*, 140(5), 1312-1316.
32. Smith, D.M., Rogers, A.E., Herndon, B.J., and Newberne, P.M.(1975). Vitamin A (Retinyl Acetate) and Benzo(a)pyrene-induced Respiratory Tract Carcinogenesis in Hamsters Fed Commercial Diet. *Cancer Research*, 35,11-16.
33. Denissenko, M.F., Pao, A., Tang, M., and Pfeifer, G.P.(1996). Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*, 274(5286), 430-432.
34. Liu, Z., Muehlbauer, K.R., Schmeiser, H.H., Hergenhahn, M., Belharazem, D., and Hollstein, M.(2005). p53 Mutations in Benzo(a)Pyrene-Exposed Human p53 Knock-in Murine Fibroblasts Correlate with p53 Mutations in Human Lung Tumors. *Cancer Research*, 65(7),2583-2587.
35. Whitlock, J.P.Jr. Induction of cytochrome P4501A1.(1999). *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39, 103-125.
36. Pastorelli, R., Guanci, M., Cerri, A., Negri, E., La Vecchia, C., Fumagalli,F., Mezzetti, M., Cappelli, R., Panigalli, T., Fanelli, R., and Airoidi, L.(1998). Impact of inherited polymorphisms in glutathione S-transferase M1, microsomal epoxide hydrolase, cytochrome P450 enzymes benzo(a)pyrene-diolepoxide on DNA, and blood protein adducts of benzo(a)pyrene-diolepoxide.(1998). *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 7(8),703-709.
37. Volk, D.E., Thiviyanathan, V., Rice, J.S., Luxon, B.A., Shah, J.H., Yagi, H., Sayer, J.M., Yeh, H.J., Jerina, D.M., and Gorenstein, D.G.(2003). Solution structure of a cis-opened (10R)-N6-deoxyadenosine adduct of (9S,10R)-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene in a DNA duplex. *Biochemistry*, 42(6),1410-20
38. Kamaraj, S., Vinodhkumar, R., Anandakumar, P., Jagan, S., Ramakrishnan, G.,and Devaki, T.(2007).The Effects of Quercetin on Antioxidant Status and Tumor Markers in the Lung and Serum of Mice Treated with Benzo(a)pyrene.*Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(12) 2268—2273.
39. Verma, S.P., and Goldin, B.R.(2003). Copper modulates activities of genistein, nitric oxide, and curcumin in breast tumor cells. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 310(1),104-108.
40. Naik, S.R., Thakare, V.N., and Patil, S.R. (2011).Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63(5),419-431.

41. Kloesh, B., Becker, T., Dietersdorfer, E., Kiener, H., and Steiner, G. (2013). Anti-inflammatory and apoptotic effects of the polyphenol curcumin on human fibroblast-like synoviocytes. *International Immunopharmacology*, 15(2), 400-405.
42. Ammon, H., and Wahl, M. A. (1991) Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica*, 57(1), 1-7.
43. Huang, M., Lysz, T., Ferraro, T., Abidi, T. F., Laskin, J. D., and Conney, A. H. (1991) Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in Mouse epidermis. *Cancer Research*, 51, 813-819.
44. Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., Dicato, M., and Diederich, M. (2005). Chemopreventive and therapeutic effect of curcumin. *Cancer Letters*. 223(2), 181-190.
45. Reddy, A.C., and Lokesh, B.R. (1994). Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 137(1), 1-8
46. Sreejayan, and Rao, M.N.(1997). Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49(1), 105-7.
47. Hatcher, H., Planalp, R., Cho, C., Torti, F.M., and Torti, S.V.(2008) Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(11), 1631-1652.
48. Santos, A.M., Lopes, T., Oleastro, M., Gato, I.V., Floch, P., Benejat, L., Chaves, P., Pereira, T., Elsa, S., Machado, J., and Guerreiro, A.S.(2015). Curcumin Inhibits Gastric Inflammation Induced by Helicobacter Pylori Infection in a Mouse Model. *Nutrients*, 7(1), 306-320.
49. Ireson, C.R., Jones, D.J.L., Orr, S., Coughtrie, M.W.H., Boocock, D.J., Williams, M.L., Farmer, P.B., Steward, W.P., and Gescher, A.J.(2002). Metabolism of the Cancer Chemopreventive Agent Curcumin in Human and Rat Intestine. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11, 105.
50. Cohly, H.P., Taylor, A., Angel, M.F., and Salahudeen, A.(1998). Effect of Turmeric, Turmerin and Curcumin on H₂O₂-Induced Renal Epithelial (LLC-PK1) Cell Injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(1), 49-54.
51. Sharma, P., and Singh, R.(2010). Protective Role of Curcumin on Lindane Induced Reproductive Toxicity in Male Wistar Rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 84(4), 378-384.
52. Venkatesan, N.(1999). Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity. *Life Sciences*, 66(2), 21-28.
53. Lim, G.P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S.A., and Cole, G.M.(2001). The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse. *The Journal of Neuroscience*, 21(21), 8370-8377.
54. Antunes, L.M., Araújo, M.C., Darin, J.D., and Bianchi, M.L.(2000). Effects of the antioxidants curcumin and vitamin C on cisplatin-induced clastogenesis in Wistar rat bone marrow cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 465(1-2), 131-137.
55. Moghaddam, S. J., Barta, P., Mirabolfathinejad, S.G., Aouchiche, Z.A., Garza, N.T., Vo, T.T., Newman, R.A., Aggarwal, B.B., Evans, C.M., Tuvim, M.J., Lotan, R., and

- Dickey, B.F.(2009).Curcumin inhibits COPD-like airway inflammation and lung cancer progression in mice. *Carcinogenesis*,30(11),1949–1956.
56. Punithavathi, D., Venkatesan, N.,and Babu, M.(2000). Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *British Journal of Pharmacology*, 131(2), 169 – 172.
 57. Bansal, S., and Chhibber, S.(2010). Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during Klebsiella pneumoniae B5055-induced lung infection in BALB/c mice. *Journal of Medical Microbiology*, 59(4),429–437.
 58. Huang,A.C., Lin, S.Y., Su, C.C., Lin, S.S., Ho, C.C., Hsia, T.C., Chiu, T.H., Yu, C.S., Il, S.W., Lin, T.P.,and Chung, J.G.(2008). Effects of Curcumin on N-bis(2-Hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)-induced Lung and Liver Tumorigenesis in BALB/c Mice In Vivo. *In vivo*, 22(6),781-786.
 59. Sehgal, A., Kumar, M., Jain, M., and Dhawan, D.(2012). Synergistic effects of piperine and curcumin in modulating benzo(a)pyrene induced redox imbalance in mice lungs. *Toxicology Mechanism and Methods*, 22(1),74-80.
 60. Arıncı, K., Elhan, A. (2006). *Anatomi*.(4).Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 299-310.
 61. Moore, K.L., Persaud, T.V.N.(2002) *İnsan Embriyolojisi* (çev M. Yıldırım, İ. Okar ve H. Dalçık).İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.(Eserin orijinali 1973’de yayımlandı), 257-270.
 62. Sadler, T.W. (2011). *Langman Medikal Embriyoloji* (çev C. Başaklar). Ankara: Palme Yayıncılık.(Eserin orijinali 1963’de yayımlandı), 201-207.
 63. Janquira, L.C., Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji* (çev Y. Aytekin ve S. Solakoğlu).İstanbul: NobelTıp Kitabevleri .(Eserin orijinali 1975’de yayımlandı), 349-368.
 64. Kierszenbaum, A.L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi* (çev R. Demir).Ankara: Palme Yayınları.(Eserin orijinali 2002’de yayımlandı), 339-362.
 65. Gartner, L.P., Hiatt, J.L.(2007). *Color Textbook of Histology*.(Third edition).Philadelphia: Saunders Elsevier, 345-365.
 66. Ross, M.H., Pawlina, W. (2011). *Histology. A text and Atlas* (sixth edition). Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 664-687
 67. Guyton, A. C. and Hall, J. E. (2006).*Textbook of Medical Physiology* (Eleventh edition). Philadelphia, Pennsylvania, 471-489.
 68. Aktümsek, A. (2014).*Anatomi ve Fizyoloji. İnsan Biyolojisi* (8.Basım). Ankara: Nobel Akademik yayıncılık Eğitim Danışmanlık, 265-294.
 69. Brouk B.(1975). Plants Consumed by Man. *New York Academic Press*, 479.
 70. Milobedeska, J., Kostanecki, V., and Lampe, V.(1910) .Structure of curcumin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 43, 2163–2170.
 71. Lampe, V., and Milobedeska J.(1913). Studien uber curcumin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 46, 2235–2240.
 72. Kaminaga, Y., Nagatsu, A., Akiyama, T., Sugimoto, N., Yamazaki, T., Maitani, T., and Mizukami, H. (2003). Production of unnatural glucosides of curcumin with

- drastically enhanced water solubility by cell suspension cultures of *Catharanthus roseus*. *FEBS Letters*, 555(2), 311-316.
73. Srinivasan, K.R.(1952). The coloring matter in Turmeric. *Current Science*, 21, 311-12
 74. Kiuchi, F., Goto, Y., Sugimoto, N., Akao, N., Kondo, K.,and Tsuda,Y.(1993). Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*,41(9),1640-1643.
 75. Sharma, R.A., Gescher, A.J., and Steward, W.P.(2005). Curcumin: the story so far. *European Journal of Cancer*, 41 (13), 1955-1968.
 76. Tonnesen, H.H., and Karlsen, J.(1985). Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. *Zeitschrift für Untersuchung der Lebensmittel*,180(5), 402–404.
 77. Pan, M.H., Huang,T.M., and Lin, J.K.(1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 27 (4), 486-494.
 78. Shishodia, S., Sethi,G. and Aggarwal, B. B. (2005) Curcumin: Getting back to the roots. *Annals of the New York Academy of Sciences*,1056, 206– 217.
 79. Huang, T., Lee, S. C. and Lin, J. K. (1991). Suppression of c- Jun/AP-1 activation by an inhibitor of tumor promotion in mouse fibroblast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(12), 5292–5296.
 80. Lin, J. and Shih, C. A. (1994) Inhibitory effect of curcumin on xanthine dehydrogenase/oxidase induced by phorbol-12-myristate- 13-acetate in NIH3T3 cells. *Carcinogenesis*, 15(8), 1717–1721.
 81. Brouet, I. and Ohshima, H. (1994). Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochemical and biophysical research community*, 206(2), 533–540.
 82. Sreejayan, and Rao, M.N.A. (1997) Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *Journal of Pharmacyand Pharmacology*, 49(1), 105–107
 83. Joe, B. and Lokesh, B. R (1994). Role of capsaicin, curcumin and dietary n-3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages. *Biochimica et biophysica Acta*, 1224(2), 255–263.
 84. Abe, Y., Hashimoto, S. and Horie, T. (1999) Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological Research*, 39(1), 41 –47.
 85. Jefremov, V., Zilmer, M., Zilmer, K., Bogdanovic, N., and Karelson, E. (2007) Antioxidative effects of plant polyphenols: From protection of G protein signaling to prevention of age-related pathologies. *Annals of the New York Academy of Sciences*,1095, 449–457.
 86. Reddy, A. C., and Lokesh, B. R. (1992). Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 111(1-2), 117–124.
 87. Sreejayan, and Rao, M. N. (1994). Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46(12),1013–1016

88. Srimal, R. and Dhawan, B. N. (1973) Pharmacology of diferuloylmethane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25(6), 447–452.
89. Reddy, A. and Lokesh, B. R. (1994). Studies on anti-inflammatory activity of spice principles and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on carrageenan-induced inflammation in rats. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 38(6), 349–358
90. Venkatesan, N. and Chandrakasan, G. (1995) Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, and inflammatory antioxidant. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 142(1), 79–87.
91. Huang, M., Lysz, T., Ferraro, T., Abidi, T. F., Laskin, J. D., and Conney, A. H. (1991) Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in Mouse epidermis. *Cancer Research*, 51, 813–819.
92. Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., Dicato, M. and Diederich, M. (2005) Chemopreventive and therapeutic effect of curcumin. *Cancer Letters*, 223(2), 181–190.
93. Maheshwari, R., Singh, A. K., Gaddipati, J. and Srimal, R. C. (2006) Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences*, 78(18), 2081–2087.
94. Singh, S., Hu, X., Srivastava, S. K., Singh, M., Xia, H., Orchard, J. L. and Zaren, H. A. (1998). Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis*, 19(8), 1357–1360
95. Deshpande, S., Ingle, A. D. and Maru, G. B. (1997). Inhibitory effects of curcumin-free aqueous turmeric extract on benzo[a]pyrene-induced forestomach papillomas in mice. *Cancer Letters*, 118(1), 79–85.
96. Azuine, M. and Bhide, S. V. (1992). Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutrition and Cancer*, 17(1), 77–83
97. Huang, M. T., Smart, R. C., Wong, C. Q. and Conney, A. H. (1988). Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Research*, 48(21), 5941–5946.
98. Huang, M., Lou, Y. R., Ma, W., Newmark, H. L., Reuhl, K. R. and Conney, A. H. (1994) Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Research*, 54, 5841–5847.
99. Ikezaki, S., Nishikawa, A., Furukawa, F., Kudo, K., Nakamura, H., Tamura, K. and Mori, H. (2001) Chemopreventive effects of curcumin on glandular stomach carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosoguanidine and sodium chloride in rats. *Anticancer Research*, 21, 3407–3411.
100. Ushida, J., Sugie, S., Kawabata, K., Pham, Q. V., Tanaka, T., Fujii, K., Takeuchi, H., Ito, Y. and Mori, H. (2000). Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Japanese Journal of Cancer Research*, 91(9), 893–898.
101. Inano, H., Makoto, O., Inafuku, N., Kubota, M., Kamada, Y., Osawa, T., Kobayashi, H. and Wakabayashi, K. (1999) Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with grays. *Carcinogenesis*, 20(6), 1011–1018.

102. Inano, H., Makoto, O., Inafuku, N., Kubota, M., Kamada, Y., Osawa, T., Kobayashi, H. And Wakabayashi, K. (2000). Potent preventive action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis*, 21(10), 1835–1841.
103. Sindhvani, P., Hampton, J. A., Baig, M. M., Keck, R. and Selman, S. H. (2001) Curcumin prevents intravesical tumor implantation of the MBT-2 tumor cell line in C3H mice. *The Journal of Urology*, 166(4), 1498–1501.
104. Garg, A., Buchholz, T. A., and Aggarwal, B. B. (2005) Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols. *Antioxidants & Redox Signaling*, 7(11-12), 1630–1647.
105. Chirnomas, D., Taniguchi, T., Vega, M., Vaidya, A. P., Vasserman, M., Hartman, A. R., Kennedy, R., Foster, R., Mahoney, J., Seiden, M. V. and D Andrea, A. D. (2006) Chemosensitization to cisplatin by inhibitors of the Fanconi anemia/BRCA pathway. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(4), 952–961.
106. Sharma, R.A., Ireson, C.R., Verschoyle, R.D., Hill, K.A., Williams, M.L., Leuratti, C., Mason, M.M., Marnett, L.J., Steward, W.P., and Gescher, A.(2001). Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels. *Clinical Cancer Research*, 7 (5), 1452-1458.
107. Rao, D.S, Sekhara, N.C., Satyanarayana, M.N., and Srinivasan, M. (1970).Effect of curcumin on serum and liver cholesterol levels in the rat. *Journal of Nutrition*, 100(11),1307-15
108. Patil, T.N., and Srinivasan, M.(1971). Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 9(2),167-9.
109. Ramirez-Tortosa M.C., Mesa, M.D., Aguilera, M.C., Quiles, J.L., Baro, L., Ramirez-Tortosa, C.L., Matinez-Victoria, E., and Gil, A.(1999).Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*,147(2),371-378.
110. Naidu, K.A., and Thippeswamy, N.B.(2002) Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 229(1-2),19-23.
111. Srivastava, R., Puri, V., Srimal, R.C., and Dhawan, B.N.(1986).Effect of curcumin on platelet aggregation and vascular prostacyclin synthesis. *Arzneimittelforschung-Forschung*,36(4),715-717.
112. Srivastava, K.C., Bordia, A., Verma, S.K.(1995). Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 52(4), 223-227.
113. Srivastava, R., Dikshit, M., Srimal, R.C., and Dhawan, B.N.(1985). Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thrombosis Research*, 40(3):413-417
114. Dikshit, M., Rastogi, L., Shukla, R., and Srimal, R.C.(1995). Prevention of ischaemia-induced biochemical changes by curcumin and quinidine in the cat heart. *Indian Journal of Medical Research*,101,31-35

115. Nirmala, C., and Puvanakrishnan, R.(1996). Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 159(2),85-93.
116. Srinivasan, M.(1972). Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian Journal of Medical Sciences*, 26(4),269-70
117. Babu, P.S., and Srinivasan, K.(1995). Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 152(1),13-21
118. Mishra, S., and Palanivelu, K. (2008). The effect of curcumin(tumeric)on Alzheimer's disease:An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 11(1), 13-19.
119. Frautschy, S.A., Hu, W., Kim, P., Miller, S.A., Chu, T., Harris-White, M.E., and Cole, G.M.(2001).Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiology of Aging*, 22(6),993-1005.
120. Sidhu, G.S., Singh, A.K., Thaloor, D., Banaudha, K.K., Patnaik, G.K., Srimal, R.C., and Maheshwari,R.K.(1998).Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration*, 6(2),167-177
121. Phan, T.T., See, P., Lee, S.T.,and Chan, S.Y.(2001). Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. *Journal of Trauma*, 51(5),927-931
122. Morikawa, T., Matsuda, H., Ninomiya, K., and Yoshikawa, M.(2002). Medicinal foodstuffs. XXIX. Potent protective effects of sesquiterpenes and curcumin from *Zedoariae Rhizoma* on liver injury induced by D-galactosamine/lipopolysaccharide or tumor necrosis factor-alpha. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25(5),627-631
123. Awasthi, S., Srivatava, S.K., Piper, J.T., Singhal, S.S., Chaubey, M., and Awasthi, Y.C.(1996). Curcumin protects against 4-hydroxy-2-trans-nonenal-induced cataract formation in rat lenses. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64(5),761-766
124. Kar, S., Konsam, S., Hore, G., Mitra, S., Biswas, S., Sinha, A., Jana, N.R., and Banerjee, E.R.(2015).Therapeutic use of fisetin, curcumin, and mesoporus caron nanoparticle loaded fisetin in bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis.*Biomedical Research and Therapy*, 2(4), 250-262.
125. Venkatesan, N., Punithavathi, V., and Chandrakasan, G.(1997). Curcumin protects bleomycininduced lung injury in rats. *Life Sciences*,61(6),51-58.
126. Venkatesan, N.(2000). Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity. *Life Sciences*, 66(2),PL21-8
127. Punithavathi,D., Venkatesan, N.,and Babu, M.(2000). Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *British Journal of Pharmacology*, 131(2),169-172.
128. Oppenheimer, A.(1937). Turmeric (curcumin) in biliary diseases. *Lancet*, 229,619–621
129. Hatcher, H., Planalp, R., Cho, J., Torti, F.M. and Torti, S.V.(2008). Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular Molecular Life Sciences*, 65(11), 1631-1652

130. Cheng, A.L., Hsu, C.H., Lin, J.K., Hsu, M.M., Ho, Y.F., Shen, T.S., Ko, J.Y., Lin, J.T., Lin, B.R., Ming-Shiang, W., Yu, H.S., Jee, S.H., Chen, G.S., Chen, T.M., Chen, C.A., Lai, M.K., Pu, Y.S., Pan, M.H., Wang, Y.J., Tsai, C.C. and Hsieh, C.Y. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research*, 21 (4), 2895-2900.
131. Dhillon, N., Aggarwal B.B., Newman, R.A., Wolff, R.A., Kunnumakkara, A.B., Abbruzzese, J.L., Ng, C.S., Badmaev, V. and Kurzrock, R.(2008). Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(14) 4491-4499.
132. Ryu, E.K., Choe, Y.S., Lee, K.H., Choi, Y. and Kim, B.T.(2006). Curcumin and dehydrozingerone derivatives: synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging. *Journal of Medical Chemistry*, 49(20), 6111-6119.
133. Chen, H.W, Lee, J.Y., Huang, J.Y., Wang, C.C., Chen, W.J., Su, S.F., Huang, C.W., Ho, C.C., Chen, J.J., Tsai, M.F., Yu, S.L. and Yang, P.C.(2008). Curcumin inhibits lung cancer cell invasion and metastasis through the tumor suppressor HLJ1. *Cancer Research*, 68(18), 7428-7438.
134. Su, C.C., Yang, J.S., Lin, S.Y., and Lu, H.F.(2008). Curcumin Inhibits WEHI-3 Leukemia cells in BALB/c Mice In Vivo. *In Vivo*, 22(1), 63-68.
135. Wynder, E. L., and Ciraham, E. A. (1950). Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *Journal of American Medical Association*, 143, 329-336.
136. Kreyberg, I.(1954). The significance of histologic typing in the study of the epidemiology of primary epithelial lung tumors: a study of 466 cases. *British Journal of Cancer*, 8, 199-208.
137. Alexandrov, K., Rojas, M., Geneste, O., Castegnaro, M., Camus, A.M., Petruzzelli, S., Giuntini, C., and Bartsch, H.(1992). An Improved Fluorometric Assay for Dosimetry of Benzo(a)pyrene Diol-Epoxy-DNA Adducts in Smokers' Lung: Comparisons with Total Bulky Adducts and Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Activity. *Cancer Research*, 52, 6248-625.
138. Le Marchand, L., Hankin, J.H., Pierce, L.M., Sinha, R., Nerurkar, P.V., Franke, A.A., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N., Donlon, T., Seifried, A., Custer, L.J., Lum-Jones, A., and Chang, W. (2002). Well-done red meat, metabolic phenotypes and colorectal cancer in Hawaii. *Mutation Research*, 506-507, 205-214.
139. Pfeifer, G.P., Denissenko, M.F., Olivier, M., Tretyakova, N., Hecht, S.S., and Hainaut, P. (2002). Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, 21(48), 7435-7451
140. Shou, M., Gonzalez, F.J., Gelboin, H.V.(1996). Stereoselective epoxidation and hydration at the K-region of polycyclic aromatic hydrocarbons by cDNA-expressed cytochromes P450 1A1, 1A2, and epoxide hydrolase. *Biochemistry*, 35(49), 15807-15813
141. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P.(2008) *Hücrenin moleküler biyolojisi*. (çev N. Bayru, N. Dalay, M. Özgüç, M. Öztürk, M. Sakızlı). Ankara: TÜBA. (Eserin orijinali 1983'de yayımlandı), 1010-1014.
142. Vousden, K.H., and Lu, X.(2002). Live or let die: the cells response to p53. *Nature Reviews. Cancer*, 2(8), 594- 604.

143. Curtin, J.F., and Cotter, T.G.(2003). Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal*, 15(11), 983-992.
144. Adams, J.M., and Cory, S.(2001). Life or death decions by the Bcl-2 family. *Trends in Biochemical Science*,26(1), 61-66.
145. Adrain, C., and Martin, S.J.(2001). The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends in Biochemical Science*, 26(6),390-397.
146. Gürgen, S.G. *Kemoterapi uygulamasının sıçan ovaryum folliküller, üzerine etkisi ve çeşitli antioksidan koruyucu rollerin yapısal ve immünohistokimyasal düzeyde belirlenmesi.*(Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009) 34-35.
147. Çoğulu Ö., Alpman A., Durmaz B., and Özkınay F.(2007). Mitoz ve mayozun moleküler temelleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 27(5), 725-737.
148. Hoege, C., Pfander, B., Moldovan, G.L., Pyrowolakis, G.,and Jentsch, S.(2002). RAD6-dependent DNA repair is linked to modification of PCNA by ubiquitin and SUMO. *Nature* ,419 (6903), 135–141.
149. Danyi, S., Bose, F., Brasseur, C., Schneider, Y.J., Larondelle, Y., Pussemier, L., Robbens, J., De Saeger, S., Maghuin-Rogister, G., and Scippo, M.L. (2009). Analysis of EU priority polycyclic aromatic hydrocarbons in food supplements using high performance liquid chromatography coupled to an ultraviolet, diode array or fluorescence detector. *Analytica Chimica Acta*, 633(2), 293–299.
150. Bartos, T., Cupr, P., Klánová, J., and Holoubek, I. (2009). Which compounds contributed most to elevated airborne exposure and corresponding health risks in the Western Balkans. *Environment International*, 35(7), 1066–1071.
151. Zhang, P., Song, J., and Yuan, H. (2009). Persistent organic pollutant residues in the sediments and mollusks from the Bohai Sea coastal areas, North China: an overview. *Environment International*, 35(3), 632–646.
152. Wang, X.Y., Li, Q.B., Luo, Y.M., Ding, Q., Xi, L.M., Ma, J.M., Li, Y., Liu, Y.P., and Cheng, C.L. (2010). Characteristics and sources of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Shanghai, China. *Environmental Monitoring and Assessment*, 165(1-4), 295–305.
153. Nieva-Cano, M.J., Rubio-Barosso, S., and Santos-Delgado, M.J. (2001). Determination of PAH in food samples by HPLC with fluorimetric detection following sonication extraction without sample clean-up. *Analyst*, 126(8), 1326–1331.
154. Liang, H.D., Han, D.M., and Yan, X.P. (2006). Cigarette filter as sorbent for on-line coupling of solid-phase extraction to high-performance liquid chromatography for determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in water. *Journal of Chromatography A*, 1103(1), 9–14.
155. Londono, V.G., Reynoso, C.M., and Resnik, S.L.(2015).Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) survey on tea(*Camellia sinensis*) commercialized in Argentina. *Food Control*, 50, 31-37.
156. Moorthy, B., Chu, C., and Carlin, D.J. (2015). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: From Metabolism to Lung Cancer. *Toxicological Sciences*,145(1), 5-15.

157. Reddy K. P, Girisha B.P, and Reddy S. P.(2015).Reproductive and paternal mediated developmental toxicity of benzo(a)pyrene in adult male Wistar rats. *Toxicological Research*, 4(2), 223-232.
158. Böleck, B., Ibrahim, M., Steinritz, D., Morguet, C., Dühr, S., Suhr, F., Lu-Hesselmann,J., and Bloch, W.(2014).Detection of key enzymes, free radical reaction products and activated signaling molecules as biomarkers of cell damage induced by benzo[a]pyrene in human keratinocytes. *Toxicology In Vitro*, 28(5),875-884.
159. Foster, T.L., Laknaur, A., Hood, D.B., Al-Hendy, A., Thota, C.(2014). Effects of Benzo(a)pyrene During Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*,123(1),50S
160. Liu, Z., Muehlbauer, K.R., Schmeiser, H., Hergenbahn, M., Belharazem, D., Hollstein M.C(2005). p53 Mutations in Benzo(a)Pyrene-Exposed Human p53 Knock-in Murine Fibroblasts Correlate with p53 Mutations in Human Lung Tumors. *Cancer Research*,65(7),2583-2587.
161. Wang, X., Zhang, J., Huang, Q., Alamdar, A., Tian, M., Liu, L., and Shen, H.(2015).Serum metabolomics analysis reveals impaired lipid metabolism in rats after oral exposure to benzo(a)pyrene. *Molecular BioSystems*, 11(3), 753-759.
162. Moreau, M., Quellet, N., Ayotte, P., and Bouchard, M. (2015). Effects of Intravenous Benzo[a]Pyrene Dose Administration on Levels of Exposure Biomarkers, DNA Adducts, and Gene Expression in Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 78(3),166-184.
163. Venkatachalam, S., Kuppusamy, P., Kuppusamy, B., and Sakthisekaran, D.(2014). The potency of essential nutrient taurine on boosting the antioxidant status and chemopreventive effect against benzo (a)pyrene induced experimental lung cancer. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(2), 251–255
164. Thakura, V.S., Liang, Y.W., Lingappan, K., Jiang, W., Wang, L., Barrios, R., Zhou, G., Guntupalli, B., Shivanna, B., Maturu, P., Welty, S.E., Moorthy, B. And Couroucli, X.I. (2014). Increased susceptibility to hyperoxic lung injury and alveolar simplification in newborn rats by prenatal administration of benzo[a]pyrene. *Toxicology Letters*, 230(2), 322–332.
165. Venugopal, R., Mahesh, V., Ekambaram, A., Aadithya, A., and Sakthisekaran, D.(2014). Protective role of Solanum trilobatum (Solanaeace) against benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in Swiss albino mice. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(4), 535–541.
166. Yeo, C.D., Kim, J.W., Ha, J.H., Kim, S.J., Lee, S.H., Kim, I.K., and Kim, Y.K.(2014). Chemopreventive effect of phosphodiesterase-4 inhibition in benzo(a)pyrene-induced murine lung cancer model. *Experimental Lung Research*, 40(10),500-506.
167. Ganguli, M., Chandra, V., Kamboh, M.I., Johnston, J.M., Dodge, H.H., Thelma, B.K., Juyal, R.C., Pandav, R., Belle, S.H., and Dekosky, S.T. (2000).Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: the Indo-US crossnational dementia study.*Archives of Neurology*, 57(6),824–830.
168. Garcia-Alloza, M., Borelli, L.A., Rozkalne, A., Hyman, B.T. and Bacskai, B.J.(2007). Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer Mouse model. *Journal of Neurochemistry*,102(4), 1095-1104.

169. Frautschy, S.A., Hu, W., Kim, P., Chu, T., Harris-White, M.E., and Cole, G.M.(2001).Phenolic antiinflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiology of Aging*, 22(6),993–1005.
170. Kulkarni, S., Dhir, A., and Akula, K.(2009). Potentials of Curcumin as an Antidepressant. *The Scientific World Journal*, 9,1233–1241.
171. Xu, Y., Ku, B.S., Yao, H.Y., Lin, Y.H., Ma, X., Zhang, Y.H., and Li, X.J. (2005).Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82(1), 200–206.
172. Jang, E.M., Choi, M.S., Jung, U.J., Kim, M.J., Kim, H.J., Jeon, S.M., Shin, S.K., Seong, C.N., and Lee, M.K.(2008).Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fatted hamsters. *Metabolism*,57(11),1576–1583.
173. Manjunatha, H., and Srinivasan, K.(2006).Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein, iron-induced hepatotoxicity and carrageenan induced inflammation in experimental rats. *FEBS Journal*, 273(19), 4528–4537.
174. Asai, A., Nakagawa, K., and Miyazawa, T.(1999).Antioxidative effects of turmeric, rosemary and capsicum extracts on membrane phospholipid peroxidation and liver lipid metabolism in mice. *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*, 63(12),2118–2122.
175. Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., and Meydani, M.(2009). Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *Journal of Nutrition*,139(5), 919–925.
176. Kempaiah, R.K., and Srinivasan, K.(2004). Influence of dietary curcumin, capsaicin and garlic on the antioxidant status of red blood cells and the liver in high-fat-fed rats. *Annals of Nutrition & Metabolism*,48(5),314–320.
177. Asai, A., Miyazawa, T.(2001). Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *Journal of Nutrition*, 131(11),2932–2935.
178. Babu, S., and Srinivasan, K.(1998). Amelioration of renal lesions associated with diabetes by dietary curcumin in experimental rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*,181(1-2), 87–96.
179. Shehzad, A., Khan, S., and Lee, Y.S.(2012). Curcumin molecular targets in obesity and obesity-related cancers. *Future Medicine*, 8(2), 179-190.
180. Corbi, G.M., Carbone, S., Ziccardi, P., Giugliano, G., Marfella, R., Nappo, F., Paolisso, G., Esposito, K., and Giugliano, D.(2002).FFAs and QT intervals in obese women with visceral adiposity: effects of sustained weight loss over 1 year. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.87(5), 2080–2083.
181. Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., D'Andrea, F., Molinari, A.M., and Giugliano, D.(2002).Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7), 804–809.
182. Weisberg, S.P., Leibel, R., and Tortoriello, D.V. (2008). Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse model of diabetes. *Endocrinology*, 149(7), 3549–3558.

183. Kuroda, M., Mimaki, Y., Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Takahashi, K., Kawada, T., Nakagawa, K., and Kitahara, M.(2005).Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Aymice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(5), 937–939.
184. Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Kuroda, M., Sashida, Y., Takahashi, K., Kawada, T., Nakagawa, K., and Kitahara, M.(2005).Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(4),959–963
185. Seo, K.I., Choi, M.S., Jung, U.J., Kim, H.J., Yeo, J., Jeon, S.M., and Lee, M.K.(2008).Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(9), 995–1004.
186. Pari, L., and Murugan, P.(2007). Changes in glycoprotein components in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes: influence of tetrahydrocurcumin from *Curcuma longa*. *Plant Foods for Human Nutrition*, 62(1),25–29.
187. Alappat, L., and Awad, A.(2010). Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutrition Reviews*, 68(12),729–738.
188. Olszanecki, R., Jawien, J., Gajda, M., Mateuszuk, L., Gebaska, A., Korabiowska, M., and Chlopicki, S., and Korbout, R.(2005).Effect of curcumin on atherosclerosis in ApoE/LDLR-double knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*,56(4),627–635.
189. Wongcharoen, W., and Phrommintikul, A.(2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*, 133(2), 145–151.
190. Brouet, I., and Ohshima, H.(1995). Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 206(2),533–540.
191. Farhangkhoe, H., Khan, Z.A., Chen, S., and Chakrabarti, S.(2006). Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutrition & Metabolism*, 3(27), 1-8.
192. Slebos, D.J., Ryter, S.W., and Choi, A.M.(2003). Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in pulmonary medicine. *Respiratory Research*,4(1),7.
193. Hoekstra, K.A., Godin, D.V., and Cheng, K.M.(2004). Protective role of hemeoxygenase in the blood vessel wall during atherogenesis. *Biochemistry and Cell Biology*,82(3),351–359.
194. Wongcharoen, W., and Phrommintikul, A.(2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*, 133(2), 145–151.
195. Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R., and Green, C.J.(2000). Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces hemeoxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*,28(8),1303–1312.
196. Smith, M.R., Gangireddy, S.R., Narala, V.R., Hogaboam, C.M., Standiford, T.J., Christense, P.J., Kondapi, A.K., and Reddy, R.C.(2010).Curcumin inhibits fibrosis-

- related effects in IPF fibroblasts and in mice following bleomycin-induced lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 298(5),616-625.
197. Masuelli, L., Benvenuto, M., Fantini, M., Marzocchella, L., Sacchetti, P., Di Stefano, E., Tresoldi, I., Izzi, V., Bernardini, R., Palumbo, C., Mattei, M., Lista, F., Galvano, F., Modesti, A., and Bei, R.(2013).Curcumin induces apoptosis in breast cancer cell lines and delays the growth of mammary tumors in neu transgenic mice. *Journal of Biological Regulators Homeostatic Agents*, 27(1),105–119.
 198. Choudhury, D., Ganguli, A., Dastidar, D.G., Acharya, B.R., Das, A., and Chakrabarti, G.(2013).Apigenin shows synergistic anticancer activity with curcumin by binding at different sites of tubulin. *Biochimie*, 95(6),1297–1309.
 199. Liu, T.Y., Tan, Z.J., Jiang, L., Gu, J.F., Wu, X.S., Cao, Y., Li, M.L., Wu, K.J., and Liu, Y.B.(2013). Curcumin induces apoptosis in gallbladder carcinoma cell line GBC-SD cells. *Cancer Cell International*, 13(1), 64.
 200. Wu, S., Hang, L.W., Yang, J.S., Chen, H.Y., Lin, H.Y., Chiang, J.H., Lu, C.C., Yang, J.L., Lai, T.Y., Ko, Y.C., and Chung, J.G.(2010). Curcumin Induces Apoptosis in Human Non-small Cell Lung Cancer NCI-H460 Cells through ER Stress and Caspase Cascade- and Mitochondria-dependent Pathways. *Anticancer Research*, 30(6), 2125-2134.
 201. Bush, J.A., Cheung K.J., Li, G.(2001). Curcumin Induces Apoptosis in Human Melanoma Cells through a Fas Receptor/Caspase-8 Pathway Independent of p53. *Experimental Cell Research* , 271(2),305-314.
 202. Zhu, W., Cromie, M.M., Cai, Q., Lv, T., Singh, K., and Gao, W.(2014). Curcumin and Vitamin E Protect against Adverse Effects of Benzo[a]pyrene in Lung Epithelial Cells. *PLoS One*, 9(3): e92992.
 203. Harris, C.C., Sporn, M.B., Kaufman, D.G., Smith, J.M., Baker, M.S., and Saffiotti, U.(1971). Acute Ultrastructural Effects of Benzo[a]pyrene and Ferric Oxide on the Hamster Tracheobronchial Epithelium. *Cancer Research*, 31, 1977-1989.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 14-993
KONU :

17/01/2012

Sayın

Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Araştırmacı grubu Deniz ERDOĞAN, Celal ILGAZ, Suna ÖMEROĞLU, Çiğdem ELMAS, Gülnur TAKE KAPLANOĞLU, Güleser GÖKTAŞ ve Tayfun GÖKTAŞ'tan oluşan, G.Ü.ET-12.011 kod numaralı ve "*Benzoapiren uygulamasında dişi ve erkek sıçanların genital sistemlerinde meydana gelen değişikliklere bir antioksidan olarak curcuminin rolü*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-12.011 and entitled "*Benzoapyrene and Protective Effect of Curcumin in Various organs of male and female rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ



Soyadı, Adı: İnanç, İrem

Uyruğu: TC

Doğum Tarihi ve Yeri: 13.05.1985 Düzce

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı/Ankara

Telefon :0535 853 62 93

Email: inancrem@gmail.com

EĞİTİM DERECESi	OKUL/PROGRAM	MEZUNİYET YILI
Doktora	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2010
Lisans	Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2007
Lise	Düzce Arsal Anadolu Lisesi	2003

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

1. Yurtcu, A., Ilgaz, C., Erdoğan, D., İnanç, İ., Göktaş, G., Helvacıoğlu, F., Kaplanoğlu, İ., ve Kaplanoğlu, G., T.(2014). Hipertermide Ductus Epididimis Yapısı. **Gazi Medical Journal**. 25: 24-28.

Hobiler

Görsel Sanatlar, Doğa Sporları



Gazi Gelecektir...