



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA BRONKOSKOPIK
LAVAJ VE SERUMDA TOTAL ANTİOKSİDAN,
PAROKSANAZ VE ARYLESTERASE DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilşat UYGUNGÜL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar ULUBAŞ

MERSİN – 2010



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA BRONKOSKOPIK
LAVAJ VE SERUMDA TOTAL ANTİOKSİDAN,
PAROKSANAZ VE ARYLESTERASE DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dilşat UYGUNGÜL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar ULUBAŞ

Bu tez, BAP-TF DTB (DU) 2009-10 protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2010

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgisi ve hoŐđrüsü ile yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Bahar ULUBAŞ'a, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Ahmet İLVAN, Prof. Dr. Sibel ATIŐ, Prof. Dr. Mukadder ÇALIKOğLU, Doç. Dr. Cengiz ÖZGE ve Yrd. Doç. Dr. Eylem ÖZGÜR'e, tezimin hazırlanmasında emeiği geçen Prof. Dr. Burak ÇİMEN, Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŐDELEN, ArŐ. Gör. Dr. Gülcan GÜNEŐ'e, asistanlığım süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr.Bahri TEMURAY, Dr.Nalan GÖLOğLU, Dr. Cihan YÜCEL'e, her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan ailem, sevgili eŐim Dr. Evren ve canım oğlum Utku'ya en içten duygularımla, sonsuz teŐekkür ederim.

Dr. Dilşat UYGUNGÜL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
Akciğer kanseri	10
Tanım	10
Epidemiyoloji	10
Etyoloji	10
Patoloji	12
Klinik	14
Tanı	16
Akciğer kanseri tanısında girişimsel yöntemler	18
Akciğeri Kanseri evrelemesi	22
Akciğer Kanseri tedavi	24
Paraoksanaz (PON1)	27
Paraoksanaz gen ailesi	27
İnsan serum paraoksanazının özellikleri	27
Paraoksanaz sentez ve sekresyonu	28
Paraoksanaz aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi	29
Çeşitli hastalıklarda paraoksanaz aktivitesi	29
Kanser ve paraoksanaz	30
Antioksidan savunma	31
In vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma	32
In vitro –hücre dışı ortamda antioksidan savunma	32
GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	44
SONUÇ VE ÖNERİLER	50

KAYNAKLAR	51
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	61
TABLolar DİZİNİ	63

ÖZET

Bu çalışmanın amacı akciğer kanserli hastalarda tanı sırasında bronkoskopik lavaj ve serumdaki antioksidan düzeylerinin, evre ve hücre tipi ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya radyolojik ve klinik olarak akciğer kanseri ön tanısı alan 30 hasta ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm olgulara bronkoskopi işlemi yapıldı. Bronkoskopi sırasında alınan bronkoskopik lavaj sıvısında total antioksidan kapasite (TAOK), paroksanaz (PON1), arylesterase (ARE) düzeyleri ve bronkoskopi işlemi ile eş zamanlı olarak alınan serum örneğinde total antioksidan kapasite, paraoksanaz, arylesterase, TAOK, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Kanserli hasta ve kontrol gruplarında bu parametreler arasındaki ilişki ve kanserli hastalardaki değerlerin hücre tipi ve evrelerle ilişkisi araştırıldı.

Çalışılan parametreler değerlendirildiğinde hasta grubunda serum PON1 seviyeleri (96 ± 66 U/L) kontrol grubuna göre (163 ± 85 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0.006$). Benzer şekilde serum ARE seviyeleri hasta grubunda (206 ± 7 U/L) kontrol grubuna göre (273 ± 8 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0.001$). Serum TAOK düzeyi hasta grubunda ($0,76\pm0,09$ U/L) kontrol grubuna göre ($0,73\pm8$ U/L) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi. Lavaj PON1 seviyeleri hasta grubunda (0.20 U/L) kontrol grubuna göre ($0,000$ U/L) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,031$). Lavaj ARE seviyeleri hasta grubunda (278 ± 4 U/L) kontrol grubuna göre (276 ± 5 U/L) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi. Lavaj TAOK seviyeleri hasta grubunda (0.41 ± 0.07 U/L) kontrol grubuna göre (0.36 ± 0.039 U/L) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.003$). Lavaj PON1 seviyeleri evre IV hasta grubunda (0.000 U/L) evre II hasta grubuna göre ($0,666\pm1,154$ U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0,027$). Akciğer kanseri grubunda histopatolojik alt tipleri ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak akciğer kanserli hastalarda elde edilen bu veriler antioksidanların sistemik dolaşımdan hedef dokuya yönlendiğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, Bronkoskopik lavaj, PON1, ARE, TAOK

ABSTRACT

Evaluation of the bronkoscopic lavage fluide and plasma levels of total antioksidant, paroksanaz and arylesterase in lung cancer patients

The aim of this study is to evaluate the bronkoscopic lavage fluide and plasma levels of total antioksidant, paroksanaz and arylesterase in lung cancer patients at diagnosis and determain the relationship between stage and cell type.

30 lung cancer diagnosed patients and 20 healty subjects are included to this study. Rutin broncoscopy was applied to the all patients. Antioksidant, paroksanaz and arylesterase levels determined in the bronkoscopic lavage fluide and plasma. The relations between these parameters were searched both in healty and lung cancer patients and the control groups and levels of the bronkoscopic lavage fluide and plasma of the lung cancer patient.

The average age of the patients is 58 ± 10 on the other side the average age of the control group is 47 ± 16 . The plasma levels of PON1 in lung cancer patients were significantly lower than the controls, at 96 ± 66 U/L and 163 ± 85 U/L, respectively ($p=0.006$). Plasma levels of ARE in lung cancer patients were significantly lower than the controls, at 206 ± 7 U/L and 273 ± 8 U/L, respectively ($p=0.001$) The plasma levels of TAS were not significant between lung cancer patients and the controls. ($p<0.05$). However in bronkoscopic lavage fluide levels of PON1 was TAOK were significantly high in lung cancer patients ($p=0,031, p=0,003$). The bronkoscopic lavage fluide levels of ARE were high in lung cancer patients that were not significant between lung cancer patients and the controls. Bronkoscopic lavage fluide levels of PON1 in stage IV patients group were significantly lower than the stage II patients group ($p=0,027$).

In our study there was no difference between the histological subtypes of lung cancer with in these parameters.

In conclusion, all these data, that we foraged from the lung cancer patients, has been thought the antioxidants have gravitated to the target tissue.

Keywords: Lung cancer, Bronkoscopic lavage fluide, PON1, ARE, TAS

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer Kanseri, en sık görülen kanser tipidir. Kadınlarda insidansın artmasına karşılık erkeklerde azalmaktadır. Tüm kanserlerden ölümlerin yaklaşık üçte birini akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Bu hastaların sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşayacaktır. Yakın zamanlarda yapılan analizlerde sigara içmeyen erkeklerde de artış olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sorumludur. Sigara, akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır¹.

Vücutta çeşitli metabolik ve fizyolojik olaylar sonrasında reaktif oksijen radikalleri oluşmaktadır ve organizma için zararlı olan bu radikaller çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidatif mekanizmalarla uzaklaştırılmaktadır. Oksidan düzeyinde artış ve antioksidan düzeyinde azalma önlenemediğinde oksidatif etkiler çeşitli bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İnsan serumunda PON1 geninin ürünü olan paraoksanaz ise LDL-lipoproteinini oksidatif hasara karşı koruyan, yağ asitlerinin aromatik karboksilik asit esterlerini, fosforlu organik insektisitleri ve sinir gazlarını hidroliz eden, antioksidan ve antiatherojenik işleve sahip, karaciğer tarafından sentezlenen, HDL-lipoproteinine sıkıca bağlı ve kalsiyum bağımlı bir serum arilesteraz enzimidir. Paroksanaz enzim aktivitesinin DM, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, anemi, peptik ülser, talesemi, hepatit, siroz, prostat kanseri, hipertiroidi, gibi pek çok hastalıkta ve enflamasyonda düştüğü gösterilmiştir. Sigaranın da paroksanaz aktivitesinin düşürdüğü bildirilmektedir^{2,3}.

ARE ise PON1 ile aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubu bir enzimidir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir⁴. ARE, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir⁵.

Bireysel antioksidanlar, antioksidan defans sisteminde özel bir rol oynarlar. Bütün antioksidanlar in vivo oksidatif hasara karşı organlara sinerjistik bir koruma sağlamak için birlikte etki ederler. Bu yüzden antioksidan defans sistemini değerlendirmek için tek tek antioksidanları ölçmek yerine TAOK ölçümünü yaptık.

Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda tanı sırasında bronkoskopik lavaj ve serumdaki PON1, ARE, TAOK değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırıp bu parametrelerin evre ve hücre tipi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Akciğer Kanseri

Tanım

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir⁶. Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur⁷.

Epidemiyoloji

Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam, 1974–76 yılları arasında %12 iken, 1992–97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır⁸. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır⁹.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir¹⁰.

Etiyoloji

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24–36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk %3,5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler¹¹.

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20–40, erkeklerde %30–40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2–10 ve %40–60'tır¹². Dünya genelinde ise erkeklerde %47–52, kadınlarda %10–12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha

küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü göz önünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir¹³. Türkiye’de ise sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63’tür¹².

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir¹¹. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6–7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında %5–10 dolayında) sıklığı daha azdır¹⁴. Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir¹⁵.

Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleksel etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 iken, sigara ile birlikte olduğunda risk 50–100 kat artar. Mesleksel radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin %10’unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir¹⁶.

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skatris bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir¹⁷.

Akciğer kanserinde diyetin bu konuda %5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve β-karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde β-karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59’a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir¹².

Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır¹². Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P–450 enzim sisteminde yer

alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırır¹⁶.

Patoloji

WHO 2004 akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflaması şu sekildedir:

1.Malign epitelyal tümörler

Skvamöz hücreli karsinom

Papiller

Berrak hücreli

Küçük hücreli

Bazoloid

Küçük hücreli karsinom

Adeno karsinom

Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom

Bronkioloalveoler

Non-müsinöz

Müsinöz

Mikst müsinöz ve non-müsinöz

Müsin salgılayan solid adenokarsinom

Fetal adenokarsinom

Müsinöz karsinom

Müsinöz kistadenokarsinom

Taşlı yüzük adenokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom

Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Bazoloid karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

Berrak hücreli karsinom

Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom

İğ hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Karsinoid tümörler

Tipik karsinoid

Atipik karsinoid

Tükrük bezi tipindeki karsinomlar

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epitelyal myeloepitelyal karsinom

Preinvazif lezyonlar

Skuamöz hücreli insitu karsinom

Atipik adenomatöz hiperplazi

Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

2.Mezenkimal tümörler

Epiteloid

Plöropulmoner blastom

Kondroma

Konjenital peribronşiyal miyelo-fibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatosis

İnflamatuar miyelo-fibroblastik tümör

Lenfanjioleimyomatosis

Sinovyal sarkom

Bifazik

Monofazik

Pulmoner arter sarkoması

Pulmoner ven sarkoması

Bening Epitelyal Tümörler

Papillomalar

Skuamoz hücreli papillomalar

Glandüler papillomalar

Mikst skuamoz hücreli ve glandüler papillomalar

Adenomalar

Alveolar adenoma

Papiller adenoma

Tükrük bezi tipi adenom

Mukoz gland adenomu

Pleomorfik adenom

Diğerleri

Müsinöz kistadenom

Lenfoproliferatif tümörler

MALT tipi marjinal zon B hücre lenfoması

Düffiz büyük B hücreli lenfoma

Lenfomatoid granülomatozis

Langerhans hücreli histiositozis

Çeşitli tümörler

Hamartoma

Sklerozan hemanjiom

Berrak hücreli tümör

Germ hücreli tümör

İntrapulmoner blastom

Melanoma

Metastatik tümörler

Sınıflandırılmayan tümörler

Klinik

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptom ile kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle

semptomatiktir.

Tablo.1 Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı

SEMPTOM VE BULGULAR	GÖRÜLME SIKLIĞI
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58–60
Göğüs ağrısı	45–49
Hemoptizi	29–35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15–20
Kuvvetsizlik	10
VCSS	4
Disfaji	2
Wheesing, stridor	2

Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik bulgu olmayabilir. Fizik muayenede supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir.

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir^{18,19}. Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda olgular akciğer

radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile araştırılmalıdır. Endobronşial tümörün major atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral–perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir^{18,19}.

Süperior vena kava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremitte ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder¹⁸⁻²¹.

Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilir. Bu sinirlerin tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar. Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir. Oluş mekanizması ne olursa olsun sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasa bile plevral sıvı birikimi kötü prognoza işarettir. Plevral sıvı genellikle hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi ya da özofagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir^{21,22}.

Tanı

Akciğer kanserinin kesin tanısı alınan doku örneğinde malign hücrelerin görülmesidir. Akciğer grafisi ilk yapılması gereken incelemedir. Akciğer kanserinin

radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkioloalveoler karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır.

Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansitelere nodül; 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir^{17,18}. Soliter pulmoner nodüller (SPN)'in ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte şekil, kenar ve içyapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı, boyutu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parankimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır^{23,24}.

Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150 –200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından kontrast madde verildikten sonra nodül dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise kuvvetle benign, 15 HU üzerinde artış kuvvetle malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmasında sensitivite %100, spesifisite %50–77 arasında bulunmuştur²⁵. Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle, 3 cm üzerindeki lezyonlar, varsa eski radyografilerle kıyaslanmalı, pnömoni düşünülüyorsa aksi ispatlanana kadar malign olarak yorumlanmalıdır. Yine büyüme hızı da nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacminin ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Bir aydan kısa

sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi benign nedenlerle olmaktadır. Onsekiz aydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine lezyonun çok yüksek olasılıkla benign olduğunu gösterir²³.

Periferel karsinomların %10-20'sinde kavitasyon gözlenir. Skuamöz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm'den ince duvarlı kaviteler de görülebilir. Kavitelerde 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir²³.

Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir^{26,27}.

Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi spiral BT'dir. Daha nadir olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelendirmede; primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur²⁸.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir²⁹.

PET'in endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı
- Evreleme
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

Akciğer kanseri tanısında girişimsel yöntemler

Bronkoskopi:

Bronkoskoplar ilk defa 1897 yılında Gustav Killain tarafından uygulanmıştır. Tekniğin ilerlemesi ve endikasyonların artması sonucu lokeda 1964 yılında fleksibl bronkoskopu kullanmaya başlamıştır³⁰.

Akciğer tümörlerinde bronkoskopi:

- Tümörün lokalizasyonu
- Tümörün yaygınlığı
- Operasyona uygunluğu
- Histolojik tip tayini
- Tümörün gizli dönemde tespiti
- Tümörün evrelendirilmesi
- Endobronşial tümör tedavisi

Hangi bronkoskopik işlemin yapılacağı (rijid, fleksibl) tümörün radyolojik incelemesinde santral veya periferik yerleşimine göre tercih edilmelidir. Radyolojik olarak normal, balgam sitolojisi tümör kuşkulu, risk grubundaki kişilerde floresans endoskoplar, periferik küçük lezyonlu veya ekstralüminal tümörlü olgularda komşu damarlar ve lenf nodları ile bronş mukozasının tümör teması hakkında ultrason endoskopların kullanımı ile akciğer tümörlerinin erken dönemde tanısında, kesin doku tanısının elde edilmesinde ve tedavisinde günümüzde oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır³¹.

Akciğer tümörleri radyolojik olarak santral yerleşimli ise daha çok rijid, periferik ise fleksibl fiberoptik bronkoskoplar (FFOB) tercih edilmektedir. FFOB'un genel tanı oranı %78, periferik lezyonlarda %73, santral olanlarda ise %80'dir³¹. Bronkoskopik olarak direkt ve indirekt tümör bulguları mevcut ise kesin tümör tanısı ve patolojik tip tayini için bronkoskopik lavaj örnekleri sitolojik biyopsi örnekleri de histopatolojik olarak değerlendirilir.

Tablo 2. Bronkoskopide direkt ve indirekt tümör bulguları

<p>Direkt</p> <ul style="list-style-type: none">• Endobronşial kitle• Submukozal infiltrasyon• Mukozada ülserasyon• Mukoza parlaklığının kaybı <p>İndirekt</p> <ul style="list-style-type: none">• Mukozada eritem• Bronş düzeninin kaybı• Tren rayı gibi mukozal kalınlaşma• Bronşa dıştan bası ile stenoz, distorsiyon
--

Bronkoskopik yöntemle tümör tanısı, tümörün hücre tipi, lezyonun şekli, büyüklüğü, bronkoskopi yapan hekimin deneyimi, alınan biyopside dokunun büyüklüğü ve biyopsi sayısı, patoloğun deneyimi ile de artmaktadır. Hücre tiplerine bakıldığında skuamöz hücreli tipin diğer tiplere göre daha yüksek tanı oranlarına sahip olduğu görülmüştür.

Tümörün santral, yani endobronşial olması durumunda balgam ve FFOB ile forseps biyopsi tüm olgularda tanı koydurucudur. Periferik lezyonlarda bronkoskopinin yardımı lezyon çapı 2 cm'den küçük / büyük olmasına ve lokalizasyonuna göre değişir. Bu durumlarda tanı yüzdesi lavaj, fırçalama, transbronşial biyopsi (TBB), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ve transtorasik inceiğne aspirasyonu (TTİA) ile birlikte olursa artar³². Mediastinal ve hiler kitlelerde bu tetkiklerle sonuç alınamaz ise video eşliğinde torakoskopik cerrahi, mediastinoskopi ve mediastinotomi yapılarak kesin tanıya varılır.

Direkt görülebilen santral tümörlerde forseps biyopsi, bronş lavajı ve bronşial fırçalama ile %90'dan fazla tanı konulmaktadır. İndirekt belirtileri olan, submukozal ve periferik yerleşimli tümörlerde ise transbronşial forseps biyopsiler, iğne aspirasyon biyopsileri, fırçalama ve BAL ile ortalama %80 tanıya ulaşılabilmektedir³³⁻³⁶

Tablo 3. Bronkoskopi komplikasyonları

<ul style="list-style-type: none">• Kanama• Pnömotoraks• Hipoksemi• Kardiak aritmi• Ateş• Pnömoni• Ölüm

Tablo 4. Bronkoskopi işlemi için kontrendikasyonlar³⁰

<ul style="list-style-type: none">• PaO₂ < 60 mmHg >PaCO₂• Bronş astması• İskemik kalp hastalığı• Ciddi aritmi• Vena cava superior sendromu• Kanama diyatezi• Kronik böbrek yetmezliği
--

Tablo 5. Bronkoskopide inoperabilite bulguları

<ul style="list-style-type: none">• Tümörün karinaya gelişimi• Karinaya 2 cm mesafe içinde tümör• Kord vokal paralizisi• Trakeada tümör
--

Transtorasik iğne aspirasyonu Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ile %95'dir³⁷. BT rehberliğinde girişimin özgüllüğü %96–100, duyarlılığı %89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı %10 ile % 30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı % 35-65'dir³⁷.

Torakoskopi: Biyopsi ve diğer tetkiklere rağmen, plevra sıvılarının % 21-27'sine tanı konamamaktadır. Görerek biyopsi alma gereksinimi, endoskopik teknolojideki ve lokal anestezideki gelişmelerle birleşince torakoskopiye olan ilgi yeniden artmıştır.

Tanısal torakoskopinin endikasyonları:

- Erken aşamada ve aşırı olmayan sıvı varlığı
- Malign mezotelyomada ve non malign plevra sıvılarının saptanması
- Mediasteninin değerlendirilmesi ve akciğer kanserlerinin evrenmesi
- Göğüs duvarı invazyonu ayırımı
- Doku tanısı (metastatik adenokarsinom ve mezotelyoma ayırımı, kapalı akciğer wedge rezeksiyon biyopsileri, soliter pulmoner nodül ve satellit nodül değerlendirilmesi).

Torakotomiden daha az invazif, maliyeti düşük, hospitalizasyon süresi kısa, ağrı, morbidite ve komplikasyonları daha azdır³⁷.

Akciğer Kanserinde Evreleme

KHDAK'da Evreleme

Evrelendirme anamnez, fizik bakı ve radyolojik bulgular eşliğinde yapıldığında klinik evrelendirme olarak isimlendirilir ve hastalığın yaygınlığının ve buna bağlı olarak tedavi şeklinin kararlaştırılmasına kolaylık sağlar. Operasyon sonrası yapılan evreleme hastalığın durumu hakkında daha net bilgi verir. En büyük problem mediastinal lenf bezi büyüklüklerinin değerlendirilmesinde yaşanır. Radyolojik olarak toraks BT'de kısa çapı 1cm'i aşan lenf bezleri patolojik kabul edilir. Ancak bu yöntemin duyarlılığı %75–80 civarındadır. Bu nedenle BT'de 1 cm'den büyük lenf bezi saptanan olgularda mediastinoskopi yapılması ve alınan lenf bezlerinin patolojik incelenmesi gerekir.

Uzak metastaz taraması için toraks BT'nin karaciğer ve sürrenal bezleri kapsayacak şekilde çekilmesi uygundur. Bu şekilde en sık metastaz alanlarından karaciğer, sürrenal bezler ve akciğer tek yöntemle taranmış olur. Kemik metastazı için kemik sintigrafisi, beyin metastazı için kraniyal BT ya da MR önerilir. Lokalize kemik ağrısı, nörolojik semptom ve bulgular, yaygın hastalığı düşündürecek anemi ya da kilo kaybı olan hastalar ile Evre IIIA ve IIIB olgularda uzak metastaz riski yüksektir. Bu hastalarda rutin evreleme incelemeleri yapılmalıdır. Uzak metastaz düşündürecek semptom ve bulgusu olmayan Evre I ve II olgularda uzak metastaz riski düşüktür, sistemik tarama (kemik sintigrafisi ve kraniyal BT/MR) yapılmasına gerek yoktur.

Tablo 6. T,N,M Evreleme Sistemi

T PRİMER TÜMÖR	
T0	Tümör yok
T1	En geniş çapı 3cm'den küçük, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lopl bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen, ana bronşun proksimaline uzanan bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör
T1a	En geniş çapı 2cm'den küçük
T1b	En geniş çapı 2cm'den büyük 3cm'den küçük
T2	3cm'den büyük 7cm'den küçük ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik ettiği tümör: <ul style="list-style-type: none">▪ Visseral plevra invazyonu▪ Tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni▪ Ana bronş invaze ancak karinaya uzaklık>2 cm
T2a	En geniş çapı 3cm'den büyük 5cm'den küçük
T2b	En geniş çapı 5cm'den büyük 7cm'den küçük
T3	En geniş çapı 7cm yada; <ul style="list-style-type: none">▪ Göğüs duvarı, diafragma, frenik sinir, mediastenal plevra, pariyetal perikarda direk invazyon▪ Karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör▪ Tüm akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör▪ Aynı lobta farklı tümoral nodül varlığı
T4	<ul style="list-style-type: none">▪ Herhangi bir büyüklükte olan; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör▪ Aynı taraf farklı lobta nodül varlığı
N BÖLGESEL LENF NODU	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşial ve/veya perihiler lenf nodu metastazı
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal,hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı
M UZAK METASTAZ	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı akciğerde nodül varlığı veya malign plevral sıvı
M1b	Uzak metastaz

KHAK'da Evreleme

Tablo 7. KHAK'de Evreleme Sistemi

<p>SINIRLI</p> <p>Bir hemitoraksta sınırlı tümör</p> <p>Aynı taraf hiler lenf bezlerinde</p> <p>Aynı veya karşı taraf supraklaviküler lenf bezlerinde</p> <p>Aynı veya karşı taraf mediastinal lenf bezlerinde metastaz</p> <p>YAYGIN</p> <p>Karşı akciğerde metastatik lezyonlar</p> <p>Uzak metastaz (beyin, kemik, karaciğer, adrenal bezler)</p> <p>Malign plevral</p>
--

Tedavi

KHDAK'da Tedavi

Bronş karsinomunda 3 tedavi yöntemi söz konusudur. Cerrahi ve radyoterapi lokal etki, kemoterapi ise sistemik etki sağlar. Cerrahi tedavi akciğerin rezeksiyon cerrahisidir ve standart rezeksiyon lobektomi ve pnömonektomidir. Klinik evre olarak I ve II olgular, eğer eşlik eden hastalıklar yönünden kontrendikasyon yoksa cerrahiye verilir³⁸. Akciğer kanserli hastaların büyük çoğunluğu sigara içen hastalar olması dolayısı ile başta KOAH olmak üzere koroner damar hastalığı gibi birçok ek hastalık ta bulunmaktadır. Bu nedenle, pre-operatif olarak hastalar solunum fonksiyon testleri ve kardiyolojik yönden incelenmelidir. SFT'de FEV1 değeri 2000 ml'nin üzerinde olan olgular pnömonektomi, 1500 ml'nin üzerinde olan olgular ise lobektomi için yeterli solunum rezervine sahip oldukları kabul edilir. Bunun altında değerleri olan cerrahi tedavi adayı olgular ileri fizyolojik testler (Kantitatif perfüzyon sintigrafisi, egzersiz testleri, kan gazları gibi) ile incelenerek post-operatif solunum kapasitesi araştırılmalıdır.

Evre IIIA olguları potansiyel cerrahi tedavi şansı olan hastalardır ancak sağ kalım oranları düşüktür. Bu olgularda pre-operatif (neo-adjuvan) kemoterapi (ya da

kemoterapi+radyoterapi) tedavi uygulanması operasyon sonrası nüksü ve dolaylı olarak sağ kalım oranlarını arttırmaktadır³⁹.

Neo-adjuvan tedavi genellikle 2 kür kemoterapi veya kemoterapiye ilaveten düşük dozlarda (30–40 Gy) radyoterapi şeklinde uygulanır⁴⁰.

Evre IIIB KHDAK olguları inoperabl olgulardır. Bu olgulara performansları yeterli ise kemoterapi+radyoterapi kombine tedavisi uygulanır⁴¹.

Evre IV KHDAK olguları inoperabl ve küratif tedavi şansı olmayan hastalardır. Hastalık sistemik yayılım yaptığı için cerrahi ya da yüksek doz radyoterapi gibi lokal etkili küratif tedaviler işe yaramaz. Evre IV olgularda tedavinin amacı sağkalımı uzatmak ve semptomların palyasyonudur^{42,43}. Genel durumu iyi olan olgularda kemoterapi tek tedavi seçeneğidir. Standart kemoterapi seçeneği Cisplatin içeren kombine rejimlerdir. Kemoterapi dışında palyatif (semptom giderici) tedaviler uygulanabilir. En önemli palyasyon gerektiren tablo beyin metastazıdır ve hastanın yaşam kalitesini önemli derecede düşürür. Bu olgulara palyatif kranial radyoterapi ve anti-ödem tedavi ile birlikte uygulanır⁴⁴. Diğer taraftan, ağrı palyasyonu özellikle kemik metastazı olan olgularda gereklidir. Bu olgularda da metastaza yönelik radyoterapi uygulanır. Dispne şikayeti ön planda olan olgularda oksijen tedavisi, malign plörezi olan olgularda sıvının boşaltılması ya da plörediz yapılabilir. Ana bronşlarda daralmaya neden olan tümörlerde eksternal ve/veya endoskopik radyoterapi (brakiterapi) tedavi seçeneğidir.

KHAK'da Tedavi

Kemosensitif bir tümör olması nedeniyle temel tedavi kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta torasik RT'nin uygulanması lokal nüksü azaltır, yaşam süresini uzatır⁴⁵. Sınırlı evre hastalarda, cerrahi tedavi şansına sahip olabilecek hasta sayısı oldukça az olduğundan, günümüzde sınırlı evre KHAK'nin tedavisi, sistemik KT ve torasik RT kombinasyonudur. Genel olarak RT'nin erken dönemde KT'ye eklenmesi önerilmektedir Bugün için kabul gören uygulama şekli, birinci veya ikinci kürden itibaren RT'nin KT'ye eklenmesi ile eşzamanlı uygulanmasıdır⁴⁵.

Performansı ECOG 2'nin altında olan sınırlı hastalıkta 4 kür KT sonrası, 50 Gy torasik RT önerilir. Tam yanıt varsa, koruyucu kranial ışınlanması (30 Gy / 15 fr) yapılır.

Yeni tanı almış yaygın KHAK'li hastalar yüksek yanıt oranı ve daha uzun progresyonsuz sağkalım sağlayan kombinasyon KT'leri ile tedavi edilmelidir. Radyoterapi ile birlikte uygulama açısından en uygun kombine KT rejimi olarak sisplatin / etoposid önerilmektedir. Carboplatin/etoposidde etkindir, ancak miyelosupresyon etkisi biraz daha fazladır.

Performansı iyi olan Evre IA olgularda, cerrahi tedavi sonrasında 4 kür KT önerilir. KT sonrası torasik RT tartışmalıdır. Tam rezeke edilen olgularda koruyucu kraniyal ışınlama uygulanır.

Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin / etoposid, carboplatin / etoposid ile siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Bunlardan sisplatin / etoposid rejimi miyelosupresyon, nörolojik ve kardiyak yan etkilerinin azlığı nedeniyle ön plana çıkmakta ve birçok merkezde standart tedavi olarak uygulanmaktadır.

Yaygın hastalıkta 2 kür KT uygulanır. Yanıt varsa 4-6 küre tamamlanır. Yaygın hastalıkta tam yanıt varsa, sınırlı hastalıktaki gibi torasik RT ve koruyucu kraniyal ışınlama düşünülebilir. Lokal semptomlar varsa, toraksa palyatif dozlarda RT uygulanır ve izlenir. Perikardiyal ve plevral sıvı varlığında, semptom varsa KT önerilir. Yanıt yoksa plöredez, şant veya fenestrasyon uygulanır.

Paraoksanaz (PON1)

Paraoksanaz Gen Ailesi

Paraoksanazın fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte plazma düşük dansiteli lipoproteinlerdeki oksidize lipidlerden, bakteri endotoksinlerinden, toksik organofosfatlar gibi toksik ajanların oluşturabileceği hücresel hasara karşı önemli koruyuculuk görevi yapar^{46,47}. In situ hibridizasyon çalışmalarında paraoksanaz geninin insanlarda 7. kromozomun uzun kolu q21–q22 lokusunda lokalize olduğu gösterilmiştir⁴⁸.

Paraoksanaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. İnsan genomu, PON2 ve PON3 olarak adlandırılan iki PON1 benzeri gen içerir. İnsan PON1 ve PON2 her birinin dokuz eksonu bulunur. PON1 geni, PON2 ve PON3 genine bitişik yerleşimlidir. Genlerin yapısal benzerlikleri oldukça fazladır ve

bir evrimsel prekürsörden gen duplikasyonu ile oluşmuşlardır. Bazı memeli türleri içinde PON1, PON2, PON3 aminoasit dizilimlerinde ve nükleotit dizilimlerinde özdeşlik göstermektedir⁴⁶.

İnsan Serum Paraoksonazının Özellikleri

Saflaştırılmış PON1, yaklaşık 43000 dalton molekül ağırlığı olan glikolize bir proteindir. Her molekül üç seker bağı içermekte ve her molekülün total ağırlığının %15,8'ini karbonhidrat oluşturmaktadır. İzoelektrik noktası 5,1'dir. Protein kısmı ise üç sistein kalıntısı içeren 354 aminoasitten oluşmuştur. Aminoasit bileşimi yüksek lösün içeriği dışında bir özellik göstermez⁴⁹.

Saflaştırılmış aktif PON1 yapısında Cys-41 ve Cys-352 arasında intramoleküler

disülfid bağı ile 283 serbest sistein olmak üzere sadece 3 sistein rezidüsü bulunur. 283. konumdaki serbest sistein kalıntısı enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu

ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir⁵⁰. Sistein rezidüleri, PON1 aktivitesi için gerekli bir bileşendir. Sistein, sulfidril rejanları tarafından baskılanmış PON1 aktivitesini tersine çevirmektedir⁵⁰. E52 ve D53 gibikalsiyum ligandları veya W280 gibi substrat bağlayan yerler veya nükleofilik yerler olarak etki gösteren esansiyel aminoasit rezidüleri PON1'in etkin yerlerinin bir parçasıdır⁵¹. Paraoksonaz, serumda spesifik olarak HDL üzerinde lokalize ve aktivitesi kalsiyuma bağımlı bir enzimdir. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir. Kalsiyum direkt olarak katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak aktif alanın korunmasında görev alır⁵².

Paraoksonazın bir özelliği hidrofobik N terminal sinyal peptidi bölgesinin olmasıdır. N terminal bölgesi aracılığıyla HDL'deki fosfolipidlere bağlanır. PON1'in fosfolipidlere bağlanması ve stabilizasyonunda apo A1 rol oynar⁵³. İnsan serum arilesteraz (ARE) ve PON1 aktivitesi bazı aromatik asit esterleri ve organofosfatların büyük bir kısmını hidrolize etme özelliği olan tek bir enzim tarafından katalizlenmektedir⁴⁹.

Paraoksonaz ayrıca aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir⁵⁴. ARE aktivitesinin, PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir⁵.

Paraoksonaz ve Arilesteraz, aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenurleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir^{4,54}.

Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu

İnsanlarda PON1'in sentez ve sekresyonunun karaciğerde olduğu düşünülmektedir. Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Sıçanlarda ise özellikle karaciğer, akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak ve plazmada bulunmaktadır^{46,52}. Serum PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yaklaşık yarısı kadardır. Erişkin düzeyine doğumdan yaklaşık bir yıl sonra ulaşmakta ve hayat boyu değişmeden aynı düzeylerde kalır⁵⁵. Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında bariz bir fark olmasına karşın insan serum PON1 aktivitesi yas ve cinse bağlı değişkenlik göstermez⁵⁷

Hem serum PON1 konsantrasyonu hem de bireysel genotipler plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonuna bağlıdır. Serum düzeyleri zaman içinde stabil iken, enzimatik aktivite 55 ve 192 polimorfizmlerinden bağımsız olarak bireyler arasında değişiklikler göstermektedir. Bunun nedeni olarak HDL lipid oluşumunda rol oynayan kazanılmış faktörler olabileceği ileri sürülmektedir. PON1 geninin promotor alanındaki değişiklikler ya da henüz belirlenmemiş nedenler olabilir⁵².

Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

Apo E eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kuersetin, katesin) PON1 aktivitesini artırdığı, sigaranın ise doz ve zamana bağımlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kullanılmış yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/ARE aktivitesini azalttığı, kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir. Lipid düşürücü ilaçlarında PON1 aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir⁵⁷.

Yapılan bir çalışmada fazla miktarda diyetle alınan sebzeler içerdikleri C ve E vitamin miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, yüksek dozlarda vitamin E verilen bireylerde bile PON1 aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir. Muhtemelen PON1 aktivitesi E vitaminine ihtiyaç göstermemektedir⁵⁸.

PON1 aktivitesi için diğer çevresel ve nütrisyonel faktörlerde önemlidir. Örneğin yüksek serum kolesterol düzeyi ve insülin rezistansı PON1 aktivitesini azaltmaktadır³. Monoansatüre yağ asitlerinin, satüre ya da poliansatüre yağ asitlerine oranla serum PON1 aktivitesini daha fazla artırmaktadır⁵⁹. Organofosfatlara veya diğer toksinlere kronik olarak mesleki veya çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak organofosfatlara akut maruziyet durumlarında da PON1 aktivitesi azalmaktadır⁶⁰.

Koroner kalp hastalığı riski düşük olan sağlıklı orta yaşlı erkeklerde ılımlı alkol alımının HDL düzeylerinin artmasına bağlı olarak serum PON1 aktivitesini artırmaktadır

Çeşitli Hastalıklarda Paraoksonaz Aktivitesi

Yüksek dansiteli lipoprotein yapısında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan PON1 enziminin LDL'i oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önlediği kesin olarak ortaya konmuştur. Son yıllardaki çalışmalara göre farklı PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ-düşük aktivite genotipine sahip bireylerin ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu giderek daha çok kabul görmektedir⁵⁷.

Serum PON1 enzimini taşıyan HDL kolesterolün yokluğuna bağlı olarak lipid metabolizma bozukluğu olan Fish-eye ve Tangier hastalığı olanlarda serum PON1 aktivitesi çok düşük veya dolaşımda hiç saptanamayacak düzeyde tespit edilmiştir^{61,62}.

Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda artmış lipoprotein oksidasyonuna bağlı olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda PON1 enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur⁶³.

Antikardiolipin antikorları pozitif olan bir grup hastada PON1 aktivitesinin belirgin olarak azaldığı, LDL'e karşı otoantikorların arttığı ve arteriyel tromboz gelişmiş hastalarda enzimin RR genotipin prevalansının artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PON1 değişikliğinin, antifosfolipid sendromunda rol oynadığını göstermektedir⁶⁴.

İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda serum PON1 aktivitesinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Azalmış PON1 aktivitesi diabetik vasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır⁶⁵.

Kalp krizi sonrası enzim aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular, PON1 polimorfizminin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir⁶⁶.

Familiyal hiperkolesterolemili ve insülin bağımlı diabetes mellituslu hasta, gruplarında serum PON1 aktivitesi, genetik değişiklikten bağımsız olarak sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur³. Serum PON1 aktivitesinin azaldığı diabet, hiperkolesterolemi ve kardiovasküler hastalığı olan hastalar artmış bir oksidatif stres altındadır^{3,67}.

Kanser ve Paraoksonaz

İnsan vücudunda sayılı endojen antioksidanlardan birisi de PON1'dir. İnsan vücudunda paraoksonazlar dahil birçok endojen ROM temizleyen sistemler vardır. Serum PON1, HDL'ye bağlanarak paraokson gibi organofosfor bileşiklerinin ve lipid peroksidasyonun karsinojenik lipid soluble radikallerinin detoksifikasyonuna katkısı olmaktadır^{68,69}.

Kalsiyum esteraz bağımlı PON1, LDL oksidasyonu üzerinden HDL ile antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Birçok hastalıkta serum PON1 seviyesi değişmektedir⁵⁵. Bununla birlikte serum PON1 seviyesi ile kanser arasındaki ilişki hala bilinmemektedir. Ancak Akçay ve arkadaşları yaptıkları iki farklı çalışmada pankreas ve mide kanserli hastalarda PON1 ile plazma lipoproteinleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. İlk çalışmada 20 pankreas kanseri tanısı alan hastalar ile aynı yaş-cinsiyette 20 sağlıklı kontrol grubunun çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), LDL, HDL, PON1 seviyeleri ölçülmüş. Pankreas kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu, LDL ve VLDL seviyelerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir. Diğer çalışmada mide kanseri tanısını alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışmanın sonucuna göre pankreas ve mide kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür^{70,71}.

Antioksidan Savunma

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir.

Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir. Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise Reaktif oksijen radikalleri ile tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir ya da birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır.

Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise Selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler

metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P - karoten ve α -1 antitripsin sorumludur⁷².

İn vivo (Hücre içi) Ortamda Antioksidan Savunma

SOD, süperoksidin hidrojen peroksid'e dismutasyonunu katalize eden bir metalo enzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi bulunur.

Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksit ise GPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir.

Normal koşullarda hücrede olu an hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GPx fonksiyona sahiptir. CAT'ın hidrojen peroksit oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabul edilmektedir.

SOD, GPx ve CAT enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır.

İn vitro (Hücre dışı) Ortamda Antioksidan Savunma

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak enzimler, major olarak E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve α -1 antitripsin sorumludur⁷².

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL-kolesterol) peroksidasyonu aterosklerozun progresyonuna neden olduğu için peroksidasyonu engelleyen E vitamini hücre dışı ortamda önemli bir role sahiptir. E ve C vitamininin düşük plazma konsantrasyonları ile birlikte olan artmış myokardial infarktüs sıklığı bunu kanıtlamaktadır^{73,74}.

Bununla birlikte C vitamini hidrojen peroksit varlığında demir veya bakır iyonlarıyla birlikte reaksiyona girerek oksidan özellik de gösterebilir. Normalde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit hücre dışı ortamda endotel hücreleri,

lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından oluşturulurlar. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır iyonu varlığında hidroksil grubu gibi daha tehlikeli radikallere dönüşebilir. O halde organizmanın hücre dışı ortamda antioksidan savunma aracı demir ve bakır iyonlarının bağlı duruma getirilmesi olmalıdır. Buna transferrin örnek olarak verilebilir. Demir transport proteini olan transferin sağlıklı insanlarda %20 – 30 oranında demir ile yüklüdür. Böylece plazmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sifıra dek düşer. Transferrine bağlı demir lipid peroksidasyon işlemini yapamaz. Demir depo hastalıklarında ise düşük moleküler ağırlıklı demir iyonu kompleksleri lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikali işlemlerini uyararak multiorgan hasarına yol açarlar.

Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlığında lipid peroksidasyonunu iki mekanizma ile uyarabilirler⁷⁵.

1- Proteinler ve hidrojen peroksit reaksiyonu ile OXO - hem radikali oluşur (özellikle tirozin peroksi radikali). Bu ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

2- Aşırı hidrojen peroksit, miyoglobin ve hemoglobine etki ederek serbest demir iyonlarının açığa çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

Plasmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferro-oksidadz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasmini ferro-oksidadz aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır.

İn vivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir.

Stocker ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem - oksijenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü ortamdan uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını savunmuşlardır⁷⁶.

Yukarıda da belirtildiği gibi hücre dışı ortamda belli başlı antioksidan etkinlik metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarına girmelerini önlemekle sağlanır. Bu ise antioksidan enzimlerle değil E ve C vitamini, transferrin, seruloplasmin, albumin vb. ile gerçekleştirilmektedir. Fakat bütün hücre dışı sıvılarda antioksidanların konsantrasyonları aynı değildir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplasmin plasmaya göre düşük konsantrasyonlarda iken C vitamini plasmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akciğer alveollerinde de C vitamini düzeyi plasmaya göre daha fazladır.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar⁷⁷.

Artmış reaktif oksijen partiküllerinin zararları:

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksijenaz, triptofan dioksijenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,

- H¼cre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar⁷⁸.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Haziran 2009- Ağustos 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran radyolojik ve klinik olarak akciğer kanseri ön tanısı olan, tanı ve tedavisi olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hasta ve 20 sağlıklı kontrol alınmıştır. Tez çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından etik kurul onayı aldı. Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi.

Çalışmaya alınan bireylerin adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, sigara içme öyküsü (paket/yıl), alınan biyopsinin patoloji sonucu veya sitoloji sonucu ve evreleri çalışma formuna kayıt edildi.

Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı, diğer organ maligniteleri, yapısal akciğer hasarı olan hastalar sonuçlara etki edeceği düşünülerek çalışmaya alınmamıştır. ileri derecede solunum yetmezliği, işlem öncesi yüksek ateşi, ağır bronkospazm, ciddi aritmi, yeni geçirilen MI, trombositopeni, üremisi olan hastalar ve KİBAS bulguları olan hastalar da bronkoskopi yapılamayacağı için çalışmaya alınmadı. Uygun olan tüm olgulara rutin olarak tanısal amaçlı EB-470T FUJİNON marka fiberoptik bronkoskop cihazı ile bronkoskopi işlemi yapıldı. Tüm olgular bronkoskopi işlemi öncesi olası komplikasyonlar nedeniyle kardiak açıdan değerlendirilerek onam formları imzalatıldı. Çalışmaya alınan tüm olgulara 12 saatlik açlık sonrası lokal anestezi altında işlem yapıldı. Premedikasyonda 0.5 mg atropin ve 0.07 mg/kg midazolam uygulandı. Hasta grubundan bronkoskopik lavaj ve sonrasında bronkoskopik biyopsi alınırken kontrol grubundan sadece bronkoskopik lavaj alındı.

Çalışmada akciğer kanseri tanısı alan hastalarda serumda ve lavajda PON1, ARE, TAOK aktiviteleri ve kontrol grubuyla PON1, ARE, TAOK seviyelerinin karşılaştırılması araştırılmıştır.

Biyokimyasal Yöntem

Her iki gruptan da bronkoskopi sırasında 10 cc bronkoskopik lavaj materyali ve eş zamanlı 10 cc serum örneği alındı. Analiz için alınan örnekler herhangi bir materyal içermeyen biyokimya tüpüne konuldu. Biyokimya tüpüne alınan örnekler

4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek ayrıştırıldı. Sonrasında serum örnekleri ve lavaj örnekleri -20°C de derin dondurucuda saklandı.

Saklanan serum ve bronkoskopik lavaj örnekleri çözüldükten sonra serum örneklerinde kolesterol, HDL; LDL; trigliserid düzeyleri Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim Germany) otoanalizör cihazında enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı.

Serum ve bronkoskopik lavaj örneklerinde PON1, ARE ve TAOK düzeyleri Rel Assay Daignostics'e(Gaziantep, Türkiye) ait kitler ile Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim Germany) otoanalizör cihazında çalışıldı.

Tam otomatik PON1 aktivitesi ölçümleri iki farklı ardışık reaktif kullanılarak yapılmaktadır. İlk reaktif PON1 enzimi için kofaktör olmaya uygun Tris buffer ve kalsiyum iyonları içerir. Diğer reaktif ise yeni geliştirilmiş stabil bir substrat solusyonudur. Örnekler reaktif 1 ile karıştırıldı ve daha sonra substrat solusyonu eklenerek paraoxon tarafından üretilen p-nitrofenol düzeyleri, 412 nm 37° C deki absorbans artışı kinetik ölçüm ile belirlendi. Oluşan p-nitrofenol miktarının molar absorpsiyon katsayısı ($18290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) olarak kullanıldı ve paraoxonaz aktivitesi U/L olarak hesaplandı.

Serum ve bronkoskopik lavaj TAOK aktivitelerinin ölçümü örneklerde bulunan antioksidanların koyu mavi-yeşil ABTS radikalinin indirgenerek renksi ABTS formunun oluşması esasına dayanır. 660 nm deki absorbans değişimi örnekteki total antioksidan düzeyi ile ilişkilendirildi. Yöntem bir vitamin E analogu olan ve Trolox Equivalent olarak adlandırılan stabil antioksidan standart solusyonu ile kalibre edildi ve TAOK değerleri U/L olarak hesaplandı.

Serum ve bronkoskopik lavaj ARE aktivite ölçümleri örnekte bulunan PON1 in fenil asetatı ürünleri olan fenol ve asetata hidrolizi esasına dayanır. Fenol düzeyleri 4-aminoantipirin ve potasyum ferrisiyanid ile oksidatif bağlanma aracılığıyla kolorimetrik olarak ölçülür. Oluşan renkli kompleksin molar absorpsiyon katsayısı ($4000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) olarak kullanıldı ve örneklerdeki ARE aktivitesi U/L olarak hesaplandı.

Tüm veriler önceden hazırlanan uygun bir veri setine kaydedildi.

İstatistiksel Yöntem

Yapılan istatistik çalışmada, veri setinde yer alan değişkenlere ait ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini kontrol etmek için Shapiro Wilk testi kullanıldı ve dağılımların normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi.

Gruplar ortalama ve standart sapmaları açısından karşılaştırılırken, 2 grup karşılaştırmaları için, Student t Testi; 3 ya da daha fazla grup karşılaştırmaları için de Tek Yönlü ANOVA testleri kullanıldı.

2 Kategorik değişkeni, beklenen frekansları açısından karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare bağımsızlık testi kullanıldı.

Yapılan karşılaştırmalarda 1. Tip hata miktarı ($\alpha = 0,05$) olarak belirlendi.

Tüm istatistik karşılaştırmalar için SPSS for Windows 11.5.1 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya 30 akciğer kanserli, 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 50 gönüllü alındı.

Çalışmaya alınan akciğer kanserli ve kontrol grubuna ait bireylerin yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, serum total kolesterol, serum LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid seviyeleri ile lavaj ve serumda PON, ARE, TAK, PON1/ARE, PON1/HDL seviyeleri ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak gruplar arasında değerleri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının, demografik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kontrol ve akciğer kanseri grubunun demografik bulguları, serum lipid parametreleri, PON1ve ARE seviyeleri

	Kontrol grubu (n=20)	Akciğer kanseri grubu (n=30)	p
Yaş (yıl)	47±16	58±10	0.010
Cinsiyet(kadın/erkek)	7/13	2/28	0,011
Sigara (paket/yıl)	14±25	44±23	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	177±29	153±34	0.013
HDL(mg/dl)	40±7	32±10	0.002
LDL(mg/dl)	104±27	100±23	0.575
Trigliserid(mg/dl)	127±116	107±54	0.422
PON1(serum)	163±85	96±66	0.006
PON1(lavaj)	0,00	0.20	0,031
ARE(serum)	273±8	206±7	0.001
ARE(lavaj)	276±5	278±4	0.390
TAOK(serum)	0.73±0.06	0.76±0.09	0.381
TAOK(lavaj)	0.36±0.03	0.41±0.07	0.003
PON1/ARE	0.60±0,31	0,47±0,34	0,204
PON1/HDL	4,29±2,50	3, 10±2,03	0,072

Serum PON1 seviyeleri hasta grubunda (96 ± 66 U/L) kontrol grubuna göre (163 ± 85 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0.006$).

Serum arilesteraz seviyeleri hasta grubunda (206 ± 7 U/L) kontrol grubuna göre (273 ± 8 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu($p=0.001$).

Serum TAOK düzeyi hasta grubunda ($0,76\pm0,09$ U/L) kontrol grubuna göre ($0,73\pm8$ U/L) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

Serum HDL düzeyi hasta grubunda (32 ± 10 mg/dl) kontrole göre (40 ± 7 mg/dl;) anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0.002$).

Serum total kolesterol düzeyi hasta grubunda (153 ± 34 mg/dl) kontrol grubuna göre (177 ± 29 mg/dl) anlamlı şekilde daha düşük bulundu($p=0.013$).

Lavaj PON1 seviyeleri hasta grubunda (0.20 U/L) kontrol grubuna göre ($0,000$ U/L) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,031$).

Lavaj ARE seviyeleri hasta grubunda (278 ± 4 U/L) kontrol grubuna göre (276 ± 5 U/L) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

Lavaj TAOK seviyeleri hasta grubunda (0.41 ± 0.07 U/L) kontrol grubuna göre (0.36 ± 0.039 U7L) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu($p=0.003$).

Serum PON1/ARE oranı akciğer kanseri grubunda ($0,47\pm0,349$ U/L) kontrol grubuna göre ($0.60\pm0,31$ U/L) düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Serum PON1/HDL oranı akciğer kanseri grubunda ($3,10\pm2,03$) kontrol grubuna göre ($4,29\pm2,50$) düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 9. Akciğer kanserli hastaların histopatolojik dağılımlarına göre serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen lipid parametreleri ve PON1, ARE, TAOK seviyeleri

	KHAK* (n=12)	Adenokanser (n=5)	Epidermoidkanser (n=12)	p
Total kolesterol (mg/dl)	153±33	150±18	154±32	0.964
HDL(mg/dl)	32±8	31±6	32±7	0.967
LDL(mg/dl)	95±23	100±14	106±26	0.527
Trigliserid(mg/dl)	123±76	89±13	96±35	0.383
PON1(serum)	91±77	79±43	105±66	0.745
PON1(lavaj)	0.25±0.45	0.00±0.00	0.25±0.62	0.602
ARE(serum)	204±9	210±7	205±5	0.396
ARE(lavaj)	276±4	280±5	278±5	0.433
TAOK(serum)	0.75±0.11	0.77±0.10	0.75±0.09	0.932
TAOK(lavaj)	0.41±0.7	0.37±0.3	0.42±0.9	0.397
PON1/ARE	0.45±0.41	0.37±0.21	0.51±0.34	0.757
PON1/HDL	2.91±2.30	2.74±1.76	3.31±2.02	0.847

*KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

Akciğer kanseri grubunda histopatolojik alt tipleri arasında küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gruplarında ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 10. Akciğer kanseri grubunda evrelere göre lipid parametreleri ile serumda ve bronkoskopik lavajda PON1, ARE, TAOK seviyeleri

	EvreII (n=3)	EvreIII (n=13)	EvreIV (n=14)	p
Total kolesterol (mg/dl)	140±51	165±29	145±21	0.134
HDL(mg/dl)	32±9	32±5	32±8	0.997
LDL(mg/dl)	119±47	102±22	94±16	0.234
Trigliserid(mg/dl)	108±39	122±70	93±36	0.409
PON1(serum)	139±123	90±55	93±63	0.509
PON1(lavaj)	0.66±1.15	0.30±0.48	0.00±0.00	0.049
ARE(serum)	201±6	206±4	207±9	0.475
ARE(lavaj)	280±4	275±4	279±5	0.101
TAOK(serum)	0.81±0.15	0.75±0.10	0.74±0.08	0.579
TAOK(lavaj)	0.41±0.06	0.42±0.08	0.39±0.07	0.588
PON1/ARE	0.70±0.63	0.43±0.26	0.46±0.35	0.490
PON1/HDL	4.05±3.37	2.90±1.93	3.09±1.94	0.694

Lavaj PON1 seviyeleri evre IV hasta grubunda (0.000 U/L) evre II hasta grubuna göre (0,666±1,154 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu(p= 0,027).

Evre IV hasta grubunda serumda LDL ve trigliserid düzeyi evre II ve evre III hasta gruplarına göre düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Evre IV hasta grubunda serum TAOK düzeyi evre II ve evre III hasta gruplarına göre düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Evre IV hasta grubunda serumda PON1/ARE ve PON/HDL düzeyleri evre II hasta grubuna göre düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Evre IV hasta grubunda lavaj TAOK düzeyi evre II ve evre III hasta gruplarına göre yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo11. Sigara içen ve içmeyen grupta lipid parametreleri ve serum ve bronkoskopik PON1, ARE, TAOK seviyeleri

	Sigara içen (n=36)	Sigara içmeyen (n=14)	p
Total kolesterol (mg/dl)	160±33	170±32	0,333
HDL(mg/dl)	34±8	38±10	0,132
LDL(mg/dl)	103±23	99±28	0,567
Trigliserid(mg/dl)	120±95	104±41	0,547
PON1(serum)	109±75	158±86	0.014
PON1(lavaj)	0,166±0.477	0.000±0.000	0.032
ARE(serum)	217±26	273±8	0,0001
ARE(lavaj)	277±5	276±5	0,585
TAOK(serum)	0,757±0,092	0,735±0,073	0,434
TAOK(lavaj)	0,398±0,075	0,370±0,029	0,068

Tüm çalışılan olgular sigara içen ve içmeyen olarak değerlendirildiğinde sigara içen grupta serumda PON1 seviyesi (109±75 U/L) sigara içmeyenlere göre (158±86 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p=0.014).

Aynı şekilde ARE seviyesi sigara içen grupta (217±26 U/L) içmeyen gruba göre (273±8 U/L) anlamlı şekilde daha düşük bulundu(p=0,0001).

Serum TAOK düzeyi sigara içen grupta(0,757±0,092 U/L) içmeyen gruba göre (0,735±0,073 U/L) yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kontrol ve hasta gruplarında serumda HDL düzeyi sigara içen hasta grubunda(38±10 mg/dl) içmeyen gruba göre (34±8 mg/dl) düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol ve hasta gruplarında lavajda PON1 seviyesi sigara içen hasta grubunda (0,166±0,477 U/L) içmeyen gruba göre (0.000±0.000) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0.032).

Kontrol ve hasta gruplarında lavajda ARE seviyesi sigara içen hasta grubunda (277 ± 5 U/L) içmeyen gruba göre (276 ± 5) yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol ve hasta gruplarında lavajda TAOK düzeyi sigara içen hasta grubunda ($0,398\pm0,075$ U/L) içmeyen gruba göre ($0,370\pm0,029$) yüksekti ancak bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ve ROM'leri ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasına neden olur⁷⁹⁻⁸¹.

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, akciğer kanseri, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.

Organ ve dokuları tutan birtakım hastalıklarda oksidanların artmış yüksekliğinde oksidatif strese karşı koruyucu antioksidan sistem yetersiz kalmakta bu da hastalığın daha da ilerlemesine hatta pek çok komplikasyonun hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır⁸².

Diğer etkenlerle birlikte sürekli oksijene maruz kalan solunum yolları ve akciğerlerde bu ihtimal çok daha fazla ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin direkt olarak DNA hasarı yaparak çeşitli mutasyonlara neden olduğu ve bununda akciğer kanseri etyopatogenezinde rol aldığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur^{83,84}.

Akciğer kanserli hastaların serum ve doku örnekleri ile yapılan çalışmalarda bir oksidan olan MDA düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir^{85,86}.

Bununla birlikte çalışmalarda diğer hastalıklarda olduğu gibi akciğer kanserinde de oksidan stresin artması ile ilişkili olarak antioksidanların azaldığı gösterilmiştir.

Peskin ve arkadaşları akciğer kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada SOD aktivitesinin normal homolog dokuya oranla 0,1-1,2 oranında azaldığını tespit

etmişlerdir⁸⁷. Oberley ve arkadaşları ise SOD azalışını hepatomalı dokuda göstermişlerdir⁸⁸.

Jaruga ve arkadaşları akciğer kanseri dokusunda SOD ve katalaz aktivitesinde düşüş ve DNA lezyon düzeyinde artış tespit ederek olası kanser sebebinin serbest radikaller olduğunu bildirmişlerdir⁸⁹.

Güner ve arkadaşları 15 akciğer kanserli hastanın kanserli ve sağlam akciğer dokusunda antioksidan durumu belirlemek için SOD ve CAT düzeylerine bakmışlar, kanserli dokuda her iki parametrenin düşük olarak tespit etmişlerdir⁹⁰. Buna karşılık yapılan bazı çalışmalarda ise antioksidan kapasitede anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Şahin ve arkadaşları akciğer kanserli hastalarda serumda antioksidan SOD düzeyinde anlamlı değişiklik tespit etmemişlerdir⁹¹.

Kaynak tarafından 21 akciğer kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastaların hem serum hem de doku MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında doku ve serum SOD ve glutatyon reduktaz enzim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır⁹².

Çalışmamızda antioksidan aktiviteyi belirlemek amacıyla tek enzim düzeylerini ölçmek yerine, tüm enzimlerin toplam antioksidan aktivitesini gösteren TAOK düzeyini serumda ve bronkoskopik lavajda ölçtük. Serum TAOK düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda farklı olarak yalnızca serumda değil hava yollarını temsil eden lavaj sıvısında da TAOK düzeyi ölçülmüştür. Lavaj TAOK seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.003$).

Bu sonuçlar antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde bronkoskopik lavajın daha yol gösterici olduğunu düşündürmektedir.

TAOK ile yapılan benzer çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda serum TAOK düzeyi sıklıkla düşük bulunmuştur. Comstock ve arkadaşlarının 258 akciğer kanserli hastada serum antioksidan düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır⁹³. Benzer olarak Ertürk ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada da akciğer kanserli hastalarda serumda TAOK düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak saptamıştır⁹⁴.

Bunlardan farklı olarak Erhola ve arkadaşlarının 17 akciğer kanserli hasta ile yaptığı çalışmada kanserin cerrahi ile küratif olarak çıkartıldığı hastalarda postoperatif dönemde 3. ve 5. aylarda TAOK düzeyi cerrahi öncesi döneme göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur⁹⁵.

İnsan serumundaki PON1 ve ARE lipofilik antioksidan karakterli esteraz enzimleridir. Serumda PON1 ve ARE tek bir enzim gibi hareket etmektedir⁴⁹. PON1 insanlarda karaciğerde sentez edilir, serumda HDL ye bağlıdır. PON1 inektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazıdır^{96,97}. Aynı zamanda PON1, lipit peroksidasyonu ile ortaya çıkan karsinojenik lipitlerin eliminasyonunda rol oynar. Lipid peroksitlerini hidrolize ederek LDL'nin oksidasyonunu engellemek ve toksik organofosfatlar gibi toksik ajanların oluşturabileceği hücrel hasara karşı koruyuculuk görevi yaptığı düşünülmektedir⁹⁸. PON endojen serbest oksijen radikallerini temizleyen bir sistemdir⁴⁶.

İnsan serum PON1 aktivitesi yaş ve cinsiyete bağlı değişiklik göstermez⁹⁹. Bununla birlikte diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik serum PON1 düzeylerini ve aktivitelerini etkiler^{55,58}.

Çalışmamızda PON1 ile beraber ARE, HDL, PON/HDL ve lipit parametrelerine bakıldı. Akciğer kanserli hastalarda serumda PON1 ve ARE seviyeleri hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0.006$, $p=0.001$).

Çalışmamızda serum HDL ve total kolesterol düzeyi hasta grubunda kontrole göre anlamlı şekilde daha düşüktü. ($p=0.002$, $p=0.013$). Serum LDL ve trigliserid seviyeleride kontrol grubuna göre düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Daha önceki çalışmalarda da çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur.

Elkıran ve arkadaşlarının 39 akciğer kanserli hasta ile yaptığı çalışmada PON1 seviyesi ve ARE seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı zamanda akciğer kanserli hastalarda serum total

kolesterol, HDL, VLDL, LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada kanserli grupta PON1/HDL oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur¹⁰⁰.

Kaynar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer kanserli hastalarda antioksidan enzim aktiviteleri ve eritrosit MDA, NO, total glutatyon düzeyleri, eritrosit SOD, katalaz, ksantin oksidaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda antioksidan savunma sisteminde meydana gelen bu değişikliklerin lipit peroksidasyonunun artması sonucu oksijen radikalalarının artışı ile yakın ilişkisi olduğu belirtilmiştir¹⁰¹.

Siemianowicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 135 akciğer kanserli hastanın serum HDL seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu hastaların HDL seviyesi ile histopatolojik tip ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır¹⁰².

Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hasta serumlarında ölçülen PON1, ARE, HDL düzeyleri daha önce farklı kanser türleri ile yapılmış olan çalışmadaki sonuçlara benzer bulunmuştur⁸⁸.

Akçay ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada pankreas ve mide kanserli hastalarda PON1 ile plazma lipoproteinleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmalarda pankreas kanseri ve mide kanseri tanısını alan hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarında serum VLDL, LDL, HDL, PON1 seviyeleri karşılaştırılmış ve kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu, LDL ve VLDL seviyelerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur^{70,71}.

Arioz ve arkadaşlarının 20 endometrium kanserli hasta ile yaptığı çalışmada endometrium kanserli hastalarda serumda PON1 seviyesi ve ARE seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur¹⁰³.

Çalışmamızda hem serumda hem lavajda bakılan PON1, ARE, TOAK, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol gibi parametrelerle akciğer kanserli hastalarda hücre tipleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Elkıran ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada da akciğer kanserli hastaların sadece serumunda baktıkları bu

parametrelerde evre ve hücre tipleriyle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda parametreler evrelere göre Anova testi ile değerlendirildiğinde bronkoskopik lavaj sıvısındaki PON1 değeri ile evreler arasında sınırda istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,049$). Yapılan pot hoc analizde Evre IV hastalarda bronkoskopik lavaj sıvısında PON1 değeri evre II hastalara göre ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,027$). Bu sonuç hastalık ilerledikçe antioksidan kapasitenin bronkoskopik lavaj sıvısında azaldığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılan akciğer kanserinde yalnızca serumda değil hava yollarını temsil eden lavaj sıvısında da PON1, ARE ve TAOK bakılmasıdır. İlginç olarak sistemik dolaşımda bakılan PON1 ve ARE düzeyinin düşük olmasının tersine PON1, ARE ve TAOK düzeylerini lavaj sıvısında artmasıdır. Çalışmamızda lavaj sıvısında PON1 ve TAOK seviyeleri hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,031$, $p=0.003$).

Benzer şekilde lavaj ARE seviyesi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark gösterilemedi. Bu bulgular bize sistemik dolaşımdaki antioksidanların hava yollarına göç ettiğini düşündürmektedir.

İngilizce PUBMED’de yaptığımız taramada bronkoskopik lavajla yapılan ilk çalışma 1991 yılında Tang ZP ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 11 akciğer kanserli hastanın BAL sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve kanserli hastalarda SOD ve katalaz aktiviteleri çalışmamızın tersine anlamlı düşük olarak tespit edilmiştir¹⁰⁴. RT alan akciğer kanserli hastalarla yapılan diğer bir çalışmada RT’nin bronkoalveolar lavaj sıvısında oksidan düzeyini arttırdığı gösterilmiştir¹⁰⁵.

Sigara akciğer kanserinin bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigara içimi ile oksidatif hasarlanmanın başladığı ve devam ettiği bilinmektedir¹⁰⁶. Sigaradaki toksik maddelerin PON1’in enzimatik aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁰⁷.

Işık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerin serumunda MDA ve PON1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur¹⁰⁸.

Elkiran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerde PON1, ARE, HDL kolesterol ve PON1/HDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre akciğer kanserli grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur¹⁰⁰.

Çalışmamızda her iki grup birlikte değerlendirilerek sigara içiminin PON1, ARE, TAK, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol seviyelerine etkisine baktık. Sigara içenlerde serumda PON1 ve ARE seviyesi sigara içmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.014, p=0,0001$). Benzer şekilde lavaj sıvısında da PON1 seviyesi sigara içen hasta grubunda içmeyen gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.032$). Serumda ve lavajda bakılan diğer parametrelerde ise anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgular sigaranın hastalıktan bağımsız olarak serum ve lavajda antioksidan kapasiteyi değiştirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak Akciğer kanseri ve birçok malign hastalıkların patogenezinde oksidatif hasarın büyük rolü vardır. Serbest oksijen radikalleri kanser oluşumunu uyaran karsinojenlerin en önemlilerindedir. Artan bu oksidatif hasarlanmaya karşın organizma antioksidanlarla kendini korumaya başlar ve bunu ilk olarak hasarın olduğu dokuda antioksidan sistemi arttırarak yapmaya çalışır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Akciğer kanserinin en sık nedeni ise sigaradır.

Bizde çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda tanı sırasında bronkoskopik lavaj ve serumdaki PON1, ARE, TAOK değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırıp bu parametrelerin evre ve hücre tipi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada serumda bakılan PON1 ve ARE düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük, bronkoskopik lavajda bakılan PON1 ve ARE düzeylerini ise anlamlı şekilde yüksek bulduk. Çalışmamızda akciğer kanseri histopatolojik alt tipleri arasında baktığımız parametreler açısından ise belirgin bir fark tesbit etmedik. Evrelere göre baktığımızda ise sadece bronkoskopik lavaj PON1 seviyelerinde evre IV hasta grubunda evre II hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk.

Sonuç olarak akciğer kanserli hastalarda sistemik dolaşımda antioksidan aktivite azalırken lokal dokuda antioksidan aktivite artmıştır.

Akciğer kanserli hastalarda dışarıdan verilecek antioksidan terapi ile mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu tedavide sistemik tedaviden çok vücudumuzun kendisini model olarak ilk önce hava yollarını hedeflememiz gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma ile akciğer kanserinin patogenezi ve tedavi prosedürü ile ilgili ileride yapılacak çalışmalara destek sağlanabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5:601-607.
2. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocka P. RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *Jof Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 42:113-119.
3. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86(2-3):193-9.
4. Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Elazığ 2003.
5. Mackness MI, Arroll SI, Mackness B, Durrington P. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349:851-852.
6. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1166-96.
7. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
8. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
9. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N (eds). *Akciğer kanserleri tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar*, 2001: 50-

56.

10. Fırat D, Çelik İ. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993–1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı, 1998:25-41.
11. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C (eds). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 17-22.
12. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A (eds). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.
13. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1166-96.
14. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. Lung Cancer 2001; 33:203-11.
15. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. Lung Cancer 2000; 27:107-18.
16. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N (eds). 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları, 2001: 35- 8.
17. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A, ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. Solunum 2000; 2:56-60.
18. European Respiratory Monograph 2001; 17:86-98.
19. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus 2002; 35-50.
20. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH (eds). Lung cancer principle and practice, 2000:1056-70.
21. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A (eds). Akciğer kanserleri tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: 165-73.

22. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al (eds). Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2000:521-34.
23. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23:123 –35.
24. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. Ann Thorac Surg 1993; 56:825-30.
25. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000; 214:73- 80.
26. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. Mayo Clin Proc 1999; 74:319-29.
27. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, et al. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1990; 65:173-86.
28. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest 1996: 74-76.
29. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213:530-6.
30. Çamsarı G. Periferik akciğer tümörlerinde perkütan transtorasik ince iğne aspirasyonu. Tüberküloz ve Toraks 1991; 39:199-204.
31. Çağlayan B, Tümer Ö, Saygı A, Özaydın N, Hazar A. Akciğer kanserlerinin tanısında fiberoptik bronkoskopinin yeri. Solunum Hastalıkları 1997; 8(2) :267-75.
32. Shure D, Fechullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peribronchial and bronchogenic carcinoma. Chest 1985; 88:49.
33. Arseven O. Akciğer kanseri tanısında bronkoskopi. In: Topuz E (eds). Akciğer Kanseri. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1996: 43-53.
34. Özcan C, Işık R, Muz H, Kaya K. Fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan

akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin tanı değeri. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8(3):407-15.

35. Öztürk C. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanı ve tedavide endoskopik uygulamalar. In: Öztürk C (eds) *Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Tedavi Sorunları*. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Grubu 1996: 45-58.
36. Yaman M, Arı O, Sipahioğlu B, ve ark. Primer bronş kanseri tanısında bronkoskopik incelemenin önemi. *Solunum* 1993; 18:239-46.
37. Landreueau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, ve ark. Thoroscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:554-8.
38. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al (eds). *Lung cancer principles and practice*, 2000:682-93.
39. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
40. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628-38.
41. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
42. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastin and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
43. Stephens RJ. The big lung trial –Determining the value of cisplatin–based chemotherapy for all patients with NSCLC. 38th Ann Meeting of ASCO

May 18-21, 2002/Orlando, Florida. Abstract 1161.

44. Schaake-Koning C, Bogeaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer. *N Eng J Med* 1992; 326: 524-30.
45. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. EORTC 08941 çalışması. Dünya Akciğer Kanseri Kongresi 2005.
46. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33:498-507.
47. La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120:379-388.
48. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 3:73-76.
49. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19:100-106.
50. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, et al. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:7187-7191.
51. Josse D, Xie W, Masson P, Lockridge O. Human serum paraoxonase (PON1): identification of essential amino acid residues by group-selective labelling and site-directed mutagenesis. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120:71-78.
52. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:69-76.
53. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, et al. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2214-2225.

54. Eckerson HW, Wyte CM, La D, et al. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-1138.
55. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31:329-336.
56. Geldmacher M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983; 62:235-241.
57. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25:109-119.
58. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler* 2002; 3:49-55.
59. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97:1630-1639.
60. Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, et al. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:247-252.
61. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. Low A-esterase activity in serum of patients with fish-eye disease. *Clin Chem* 1987; 33:587-588.
62. Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. Absence of "A"-esterase activity in the serum of a patient with tangier disease. *Clin Biochem* 1989; 22:475-478.
63. Paragh G, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Locsey L, Karpati I. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83:126-131.
64. Lambert M, Boullier A, Hachulla E, et al. Paraoxonase activity is dramatically decreased in patients positive for anticardiolipin antibodies. *Lupus* 2000; 9:299-300.
65. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47 598-602.

66. Karakaya A, İbiş S, Kural T, Köse SK, Karakaya AE. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Chem Biol Interact* 1999; 118:193-200.
67. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:330-335.
68. Kondo I, Yamamoto M. Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain Res* 1998; 806:271-273.
69. Weber WW. Influence of heredity on human sensitivity to environmental chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1995; 102-114.
70. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 273-275.
71. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akcay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 225-227.
72. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4):569 – 605.
73. Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344:793-795.
74. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P, et al. Susceptibility to low density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339:1183-1186.
75. Davies MJ. Detection of myoglobin-derived radicals on reaction of metmyoglobin with hydrogen peroxide and other peroxidic compounds. *Free Radic Res* 1990; 10:36-370.
76. Stocker R. Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. *Free Radic Res* 1990; 9:101-112.
77. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91:14-21.
78. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995; 41:1819-1828.

79. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1312-9.
80. Caporaso N. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1263-5.
81. Gackowski D, Speina E, Zielinska M, et al. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Res* 2003; 63(16):4899-902.
82. Vliet AV, Cross CE. Oxidants, nitrosants and the lung. *Am J Med* 2000; 109:398-421.
83. Fujimoto H, Sasaki J, Matsumoto M, et al. Significant correlation of nitric oxide synthase activity and p53 gene mutation in stage I lung adenocarcinoma. *J Cancer Res* 1998; 89:696-702.
84. Thacova R, Salagovic J, Ceripkova M, Tkac I, Stubna J, Kalina I. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism is related to COPD in patients with non-small-cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(4):31-4.
85. Petruzelli S, Hietanen E, Bartsch H. Pulmonary lipid in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* 1990; 98:930-935.
86. Özkurt S, Demir S, Köseoğlu MH, Enli Y, Aslan D, Sevinç Ç. Akciğer kanserli hastalarda plazma malondialdehit düzeyi ve sülfidril içeriği. *Solunum* 2000; 2:96-99.
87. Peskin AV, Koen YM, Zbarsky B. Superoxide dismutase activity in tumors. *FEBS Lett* 1977; 78:41-45.
88. Oberley LW, Bize IB, Sahu SK. Superoxide dismutase activity of normal murine liver, regenerating liver, and H6 hepatoma. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61:375-379.
89. Jaruga P, Zastawny TH, Skokowski J. Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett* 1994; 341:59-64.

90. Güner G, İşlekel H, Oto Ö, ve ark. Evaluation of some antioxidant enzymes in lung carcinoma tissue. *Cancer Letters* 1996; 103:232-39.
91. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A, ve ark. Primer akciğer kanserlerinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47:31-35.
92. Kaynak K. Akciğer kanserinde oksidatif hasarın rolü. *Solunum* 2002; 4:468-473.
93. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acids, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers Preventions* 1997; 6:907-916.
94. Ertürk B. Akciğer kanserli hastalarda malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyi ölçümü ile oksidan-antioksidan dengenin araştırılması. *Uzmanlık Tezi. İstanbul* 2006; 50-58.
95. Erhola M, Nieminen MM, Kellokumpu P, et al. Effects of surgical removal of lung cancer on total plasma antioxidant capacity in lung cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17(2):219-25.
96. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simean-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci* 2001; 42:146-150.
97. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health* 1993; 40:337-346.
98. La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120: 379-388.
99. Geldmacher M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983; 62:235-241.

- 100.** Elkiran E, Mar N, Aygen B, ve ark. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007; 7:48.
- 101.** Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2005; 227:133-139.
- 102.** Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, et al. Serum HDL cholesterol concentration in patients with squamous cell and small cell lung cancer. *Int J Mol Med* 2000; 6(3):307-11.
- 103.** Arioz DT, Camuzcuoglu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activity in patients with endometrial cancer *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30(6):679-82.
- 104.** Tang ZP. Observation on the activity of superoxide dismutase and catalase of alveolar macrophage in patient with lung cancer. *Chung- Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu Hsi- Taa-Chih* 1991; 14:213-215.
- 105.** Chohns M, Saarelainen S, Kankaanranta H, et al. Local and systemic oxidant/antioxidant status before and during lung cancer radiotherapy. *Free Radical Research* 2009; 43 646-657.
- 106.** Chow CK. Cigarette smoking and oxidative damage in the lung. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 686:289-298.
- 107.** Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236:289-293.
- 108.** Işık B, Ceylan A, Işık R. Oxidative stress in smokers and non-smokers. *Inhal Toxicol* 2007; 19(9):767-9.

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ARE** : Arilesteraz
BAL : Bronkoalveoler Lavaj
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CAT : Katalaz
DNA : Deoksiribinükleik Asit
FOB : Fiberoptik Bronkoskopi
HDL : High Density Llipoprotein
FEV1 : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
GPx : Gulutadyon Peroksidaz
KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Karsinoma
KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT : Kemoterapi
LDL : Low-Density Lipoprotein
MDA : Malondialdehit
PA : Postero Anterior
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PON : Paraoksanaz
ROM : Reaktif Oksijen Molekülleri
SFT : Solunum Fonksiyon Testi
SOD : Süperoksid Dismutaz
SPN : Soliter Pulmoner Nodül
TAOK: Total Antioksidan Kapasite
TBB : Trans Bronşial Biyopsi
TBİA : Trans Bronşiyal İğne Aspirasyonu
TTİİA : Trans Torasik İnce İğne Aspirasyonu

RT : Radyoterapi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1. (Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı)	15
Tablo 2. (Bronkoskopide direkt ve indirekt tümör bulguları)	19
Tablo 3. (Bronkoskopi komplikasyonları)	20
Tablo 4. (Bronkoskopi işlemi için kontrendikasyonlar)	21
Tablo 5. (Bronkoskopide inoperabilite bulguları)	21
Tablo 6. (T,N,M Evrelendirme Sistemi)	23
Tablo 7. (KHAK'de Evreleme Sistemi)	24
Tablo 8. (Kontrol ve akciğer kanseri grubunun demografik bulguları, serum lipid parametreleri, PON1, ARE ve TAOK seviyeleri)	38
Tablo 9. (Akciğer kanserli hastaların histopatolojik dağılımlarına göre serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen lipid parametreleri ve PON1, ARE, TAOK seviyeleri)	40
Tablo 10. (Akciğer kanseri grubunda evrelere göre lipid parametreleri ile serumda ve bronkoskopik lavajda PON1, ARE, TAOK seviyeleri)	41
Tablo 11. (Sigara içen ve içmeyen grupta lipid parametreleri ve serum ve bronkoskopik PON1, ARE, TAOK seviyeleri)	42