



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ÇEŞİTLİ KANSER TİPLERİNDE SERUM OKSİDAN,
ANTIOKSİDAN VE NİTRİK OKSİD DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZEL POLAT BAĞRIYANIK

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. NESLİN EMEKLİ

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, beraber çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, danışmanım, Sayın Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye,

Çalışmam boyunca hasta numunelerini toplama hususunda ve laboratuvar çalışmalarımızda desteğinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Gözde Ülfer'e,

Laboratuvar deneylerimize olan katkıları, istatistik hesaplamalarındaki destekleri, önemli değerlendirmeleri ve değerli bilgisiyle çalışmamın her aşamasında katkıda bulunan araştırma görevlisi Ünsal Veli Üstündağ'a,

Çalışmamda desteği çok olan ve yollarımız kesiştiği için kendimi şanslı gördüğüm canım arkadaşım Rabia Çelik'e,

Sadece bu çalışmamda değil her anımda şükür sebebim olan, varlıklarıyla bile kendimi huzurlu güvenli hissetmemi sağlayan; benim için her türlü fedakarlığa her an hazır olan canım annem, babam ve kardeşime,

Her konuda anlayışıyla, sevgiyle ve sabırla yanımda olan; o olmasa asla başaramayacağım, yol arkadaşım sevgili eşime,

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Hazel POLAT BAĞRIYANIK

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ ONAYI | i |
| BEYAN | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ | vii |
| ŞEKİL LİSTESİ | ix |
| TABLO LİSTESİ | x |
| 1. ÖZET | 1 |
| 2. ABSTRACT | 2 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ | 3 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 4.1. Kanser..... | 5 |
| 4.2. Kanser İnsidansı..... | 5 |
| 4.3. Kanser Nedenleri | 7 |
| 4.4. Kanser Oluşum Mekanizmaları | 8 |
| 4.4.1. Kanser ve hücre döngüsü değişiklikleri | 10 |
| 4.4.2. Kanser ve enerji metabolizması değişiklikleri..... | 11 |
| 4.5. Kanser Tedavisi | 12 |
| 4.5.1. Radyoterapi..... | 12 |
| 4.5.2. Kemoterapi | 12 |
| 4.5.3. Cerrahi Yöntemler..... | 13 |
| 4.6. Oksidan ve Antioksidan Sistemler | 13 |
| 4.6.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri..... | 13 |
| 4.6.1.1. Total oksidan seviyesi | 15 |
| 4.6.2. Antioksidan..... | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 4.6.2.1. Enzimatik antioksidanlar | 16 |
| 4.6.2.2. Non-enzimatik antioksidanlar | 17 |
| 4.6.2.3. Total antioksidan seviyesi..... | 18 |
| 4.7. Oksidatif Stres ve Kanser | 18 |
| 4.8. Nitrik Oksit | 22 |
| 4.8.1. NO'nun biyolojik ve fizyolojik yönleri | 23 |
| 4.8.2. Nitrik oksit ve kanser üzerindeki etkileri | 27 |
| 5. MATERYAL VE METOD | 30 |
| 5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri..... | 30 |
| 5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması | 30 |
| 5.3. Biyokimyasal Analizler | 31 |
| 5.3.1. Serumda total oksidan tayini (63) | 31 |
| 5.3.1.1. Deneyin prensibi | 31 |
| 5.3.1.2. Kullanılan reaktifler | 31 |
| 5.3.1.3. Deneyin yapılışı | 32 |
| 5.3.2. Serumda total antioksidan ölçülmesi (64) | 33 |
| 5.3.2.1. Deneyin prensibi | 33 |
| 5.3.2.2. Kullanılan reaktifler | 33 |
| 5.3.2.3. Deneyin yapılışı | 34 |
| 5.3.3. Serumda nitrik oksit ölçülmesi (65) | 35 |
| 5.3.3.1. Deneyin prensibi | 35 |
| 5.3.3.3. Deneyin yapılışı | 36 |
| 5.4. İstatistiksel Analiz..... | 37 |
| 6. BULGULAR..... | 38 |
| 6.1. Olguların Demografik Ölçüm Değerleri | 38 |
| 6.2. Kontrol ve Kanser Grubunun Total Antioksidan Değerlerinin Karşılaştırılması | 39 |

| | |
|---|----|
| 6.3. Kontrol ve Kanser Grubunun Total Oksidan Değerlerinin Karşılaştırılması | 40 |
| 6.4. Kontrol ve Kanser Grubunun Oksidatif Stres İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması..... | 41 |
| 6.5. Kontrol ve Kanser Grubunun Nitrik Oksit Değerlerinin Karşılaştırılması | 42 |
| 6.6. Kanser Gruplarının TAS, TOS, OSİ ve NO Değerlerinin Karşılaştırılması | 43 |
| 7. TARTIŞMA | 44 |
| 8. SONUÇ | 48 |
| 9. KAYNAKLAR | 50 |
| 10. ETİK KURUL ONAYI | 57 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ | 58 |

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

| | |
|--------------------------------|--|
| % | :Yüzde |
| ATP | :Adenosin Trifosfat |
| BH₄ | :Tetrahidrobiopterin |
| BT | :Bilgisayarlı Tomografi |
| CAT | :Katalaz |
| cGMP | :Siklik Guanozin Monofosfat |
| DNA | :Deoksiribonükleik Asit |
| DSÖ | :Dünya Sağlık Örgütü |
| eNOS | :Endotelial Nitrik Oksit Sentaz |
| ETC | :Elektron Taşıma Zinciri |
| FAD | :Flavin Adenin Dinükleotid |
| FMN | :Flavin Mononükleotid |
| GLUT | :Glukoz Taşıyıcı |
| GPx | :Glutasyon Peroksidaz |
| GRx | :Glutasyon Redüktaz |
| GSH | :Glutathion |
| GTP | :Guanozin Trifosfat |
| IFN γ | :İnterferon γ |
| IL-1 | :İnterlökin-1 |
| iNOS | :İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz |
| KT | :Kemoterapi |
| LDH | :Laktat Dehidrojenaz |
| LDL | :Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| LPS | :Lipopolisakkarit |
| ml | :Mililitre |
| mM | :Mikromolar |
| mRNA | :Mesajcı Ribonükleik Asit |
| NADP | :Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat |

| | |
|--------------|---|
| NADPH | :Dihidronikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat |
| NF-κB | :Nükleer Faktör Kappa B |
| nM | :Nanometre |
| nNOS | :Nöronal Nitrik Oksit Sentaz |
| NO | :Nitrik oksit |
| NOS | :Nitrik Oksit Sentaz |
| OSİ | :Oksidatif Stres İndeksi |
| PET | :Pozitron Emisyon Tomografisi |
| RNT | :Reaktif Nitrojen Türleri |
| ROT | :Reaktif oksijen türleri |
| RT | :Radyoterapi |
| SD | :Standart Deviasyon |
| SOD | :Süperoksit Dismutaz |
| TAS | :Total Antioksidan Seviyesi |
| TCA | :Trikarboksilik Asit |
| TNF | :Tümör Nekroz Faktör |
| TOS | :Total Oksidan Seviyesi |

ŞEKİL LİSTESİ

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Şekil 4.2.1. Erkeklerde tüm yaşlara göre kanser dağılımı | 6 |
| Şekil 4.2.2. Kadınlarda tüm yaşlara göre kanser dağılımı | 7 |
| Şekil 4.4. Kanser oluşumu ve yayılımı | 9 |
| Şekil 4.7.1. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu. | 20 |
| Şekil 4.7.2. Reaktif oksijen türlerinin zamana göre artış miktarının kanser hücreleri oluşümüne etkileri. | 21 |
| Şekil 4.8.1.1. Argininden NO sentezi. | 23 |
| Şekil 4.8.1.2. NOS enzimlerinin sinyal yolları. | 26 |
| Şekil 4.8.2. NO konsantrasyonunun pro-tümör ve anti-tümör etkileri. | 28 |
| Şekil 6.2. Kontrol ve kanser grubunun TAS değerleri | 39 |
| Şekil 6.3. Kontrol ve kanser grubunun TOS değerleri | 40 |
| Şekil 6.4. Kontrol ve kanser grubunun OSİ değerleri | 41 |
| Şekil 6.5. Kontrol ve kanser grubunun NO değerleri | 42 |

TABLO LİSTESİ

| | Sayfa |
|--|--------------|
| Tablo 4.6.1. Reaktif oksijen türlerinin eksojen ve endojen kaynakları | 14 |
| Tablo 4.6.2. Antioksidanların endojen ve eksojen olarak ayrımı | 15 |
| Tablo 5.3.1.3. Total Oksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli | 32 |
| Tablo 5.3.2.3. Total Antioksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli | 34 |
| Tablo 5.3.3.3. Nitrik Oksit Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli | 36 |
| Tablo 6.1.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı. | 38 |
| Tablo 6.2. Kontrol ve kanser grubunun TAS değerleri | 39 |
| Tablo 6.3. Kontrol ve kanser grubunun TOS değerleri | 40 |
| Tablo 6.4. Kontrol ve kanser grubunun OSİ değerleri | 41 |
| Tablo 6.5. Kontrol ve kanser grubunun NO değerleri | 42 |
| Tablo 6.6. Kanser grubunun TAS, TOS, OSİ ve NO değerleri | 43 |

1. ÖZET

ÇEŞİTLİ KANSER TİPLERİNDE SERUM OKSİDAN, ANTIOKSİDAN VE NİTRİK OKSİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

Kanser, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, insidansı son yıllarda artan bir hastalıktır. Oksidatif stres, kanser de dahil olmak üzere kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak görülmektedir. Çeşitli kanserlerde serum Total Antioksidan Seviyesi, Total Oksidan Seviyesi ve Nitrik Oksit düzeyi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve bu parametrelerin kanser hastaları için belirleyici faktörler olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada kanserli hastalarda serum total antioksidan seviyesi, total oksidan seviyesi ve nitrik oksit seviyeleri değerlendirildi. Çalışmaya 22 akciğer kanseri (16 erkek, 6 kadın), 20 kolon kanseri (13 erkek, 7 kadın), 10 rektum kanseri (6 erkek, 4 kadın), 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom (7 erkek, 5 kadın) tanısı alan ve kemoterapi tedavisi gören toplam 100 hasta grubu ve 60 sağlıklı kontrol grubu (25 erkek, 35 kadın) bireyler dahil edildi. Serum total antioksidan seviyesi, total oksidan seviyesi ve nitrik oksit düzeyleri ölçüldü. Ayrıca, oksidatif stres indeksi hesaplandı. TAS değerleri yönünden kanser grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Akciğer, kolon, rektum, meme kanseri gruplarında, kontrol grubuna göre TOS değerleri anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0.05$). Kolon, rektum, meme kanseri gruplarında kontrol grubuna göre OSİ değerleri anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0.05$). Kolon ve multiple myelom kanseri gruplarında NO değerleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak TAS, TOS, OSİ ve NO düzeylerinin kanserin teşhisi ve tedavisinde belirleyici faktörler olabileceği ancak bununla ilgili daha kapsamlı ve ileri düzeyde çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: antioksidan seviyesi, kanser, nitrik oksit seviyesi, oksidan seviyesi, oksidatif stres

2. ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM OXIDANT, ANTIOXIDANT AND NITRIC OXIDE LEVELS IN VARIOUS CANCER TYPES.

Cancer is a disease whose incidence has increased in recent years, resulting from mutations in genes that regulate cell proliferation and differentiation. Oxidative stress is seen as an important factor in the development of chronic diseases, including cancer. Many studies have been conducted to investigate serum Total Antioxidant Status, Total Oxidant Status, and Nitric Oxide levels in patients with different types of cancer, and it has been suggested that these might be important factors for patients with cancer. In this study, serum total antioxidant level, total oxidant level and nitric oxide levels were evaluated in patients with cancer. The study was diagnosed with 22 lung cancer (16 men, 6 women), 20 colon cancer (13 men, 7 women), 10 rectum cancer (6 men, 4 women), 36 breast cancer and 12 multiple myeloma (7 men, 5 women) and a total of 100 patient groups undergoing chemotherapy treatment and 60 healthy control groups (25 men, 35 women) were included. Serum total antioxidant level, total oxidant level and nitric oxide levels were measured. Also, the oxidative stress index was calculated. There was no significant difference between the cancer group and the control group in terms of TAS values ($p > 0.05$). In lung, colon, rectum, and breast cancer groups, TOS values increased significantly compared to the control group ($p < 0.05$). OSI values increased significantly in colon, rectum and breast cancer groups compared to the control group ($p < 0.05$). NO values were found significantly different in colon and multiple myeloma cancer groups ($p < 0.05$). In conclusion, we think that TAS, TOS, OSI and NO levels may be determinant factors in the diagnosis and treatment of cancer, but more comprehensive and advanced studies are needed.

Key Words: Antioxidant status, cancer, nitric oxid, oxidant status, oxidative stress

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan ve doku büyüme düzenindeki kusurlar olarak karakterize edilen 200'den fazla hastalık grubunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Dünya Sağlık Örgütü, 2030 yılına kadar tüm kanser türlerinde yaklaşık 27 milyon yeni vakanın teşhis edileceğini, bunun sonucunda 17 milyon ölüm ve bu hastalıktan etkilenen 75 milyon insanın ortaya çıkacağını ve bu artışın esas olarak gelişmekte olan ülkeleri etkileyeceğini tahmin ediyor. Kanser sıklıkla “iyileşmeyen bir yara” olarak tanımlanır, bu da kanserin çözülmeyen kronik bir enflamatuar durumu teşvik ettiğini gösterir. Bu durum, düzensiz proliferasyon, anjiyogenez, genomik instabilite, kemo-direnç ve metastaz gibi tümör ilerlemesinin temel özellikleri ile ilişkilidir (1). Son yirmi yılda, enflamatuar bölgelerde kronik olarak üretilen bir diğer önemli oksidan olan nitrik oksidin (NO) önemi giderek artmaktadır (1,7).

NO, L-arginin'den türetilen bir vazodilatör moleküldür. Kronik inflamasyon, kanserojenizde kilit rol oynayan NO sentezinin artmasına neden olur. Nitrik oksit, anjiyogeneze, tümörün apoptoz ilerlemesinin inhibisyonuna, yayılmaya ve farklı tümörlerde metastaza yol açar. Diğer taraftan NO'nun kanserojeniz ve tümörün ilerlemesi üzerindeki inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiştir (3,7,8). NO, tümör hücreleri ve mikro-ortam içinde spesifik roller oynar ve kanser ilerlemesi, tedavi etkinliği ve hasta prognoz oranını belirler (2,7).

Oksidatif stres, vücudun antioksidan ve temizleyici aktiviteleri zararlı bir uyarıcı tarafından üretilen aktif oksidanlarla baş edemediğinde ortaya çıkan oksidatif hasara cevaben ortaya çıkar. Oksidatif stres makromoleküler oksidatif hasarı içerir, doku proteini denatürasyonunu, DNA hasarını ve lipid peroksidasyonunu indükler ve vücudun normal metabolik aktivitesine müdahale ederek hastalıkların oluşmasına ve/veya gelişmesine neden olur. Oksidatif stresin, pnömoni, pankreatit, diyabetik nefropati, kardiyovasküler hastalık, sinir sistemi hastalığı ve kanser gibi çeşitli

hastalıklarda rol aldığı doğrulanmıştır. Reaktif oksijen türleri (ROT) aktif oksitlerin çoğunu oluşturur ve toplam oksitlerin %95'inden fazlasını oluşturur. ROT, DNA hasarı ve genetik mutasyonların indüklenmesi, apoptozun inhibisyonu ve malign hücrelerin proliferasyonunun, istila edilmesinin ve metastazının teşvik edilmesi yoluyla malign tümörlerin oluşumunda ve gelişmesinde rol oynar (4).

Toplam oksidan durumu (TOS) genellikle vücudun genel oksidasyon durumunu tahmin etmek için kullanılır. Benzer şekilde, toplam antioksidan durumu (TAS), vücudun genel antioksidan durumunu ölçmek için kullanılır. TOS'un TAS'ye oranı olan oksidatif stres indeksi (OSI) ölçümüdür. TOS, TAS ve OSI, vücuttaki genel oksidatif stres durumunu değerlendirmek için kullanılan oksidatif stres parametreleridir (4). Toplam antioksidan durumu (TAS), sülfidril grupları (çoğunlukla albümin), ürat, askorbat, karotenoidler, retinol, a-tokoferol, bilirubin ve proteinlerden oluşan hücre dışı antioksidan sisteminin peroksel temizleme kapasitesini ölçer. TAS, ROT'un nötralizasyonundan sonra artık antioksidan kapasiteyi yansıtmaktadır (5). Serum TAS farklı neoplastik koşullarda değerlendirilen birçok kanser biyobelirteçlerinden biridir. Hem endojen hem de diyet antioksidanları, hücresel mikro-ortamı bu oksidatif hasarlardan korur ve böylece kanseri önler. Düşük serum TAS'ın çeşitli kanserlerle güçlü bir ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (6). Kanser tedavisi seçeneklerinden olan radyoterapi ve bazı kemoterapötikler serbest radikal üreterek bu hasara katkıda bulunmaktadır. Kemoterapi tedavisi alan hastalarda, alınan tedavinin oksidatif stresin artmasına ve antioksidanların azalmasına neden olabildiği görülmüştür (9).

Bu çalışmada, serumda total oksidan seviyesi, total antioksidan seviyesi ve nitrik oksit seviyesi ile çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kanser

Kanser kelimesi Latince yengeç anlamına gelen “cancer” veya “carcinus” kelimelerinden türemiştir. Tümör terimi ilk defa MÖ 3. yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzetmesinden dolayı Hippokrat tarafından kullanılmıştır. Yunan doktor Galen ise şişme anlamına gelen “oncos” terimini kullanmıştır (10).

Kanser terimi, hücrelerin anormal şekilde büyüdüğü ve kötü huylu bir tümör oluşturduğu bir grup hastalığa denir. Kötü huylu hücreler yakındaki dokuları istila edebilir ve metastaz yapabilir. Bu anormal büyüme paterni, çok hücreli bir organizmada hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını düzenleyen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu genetik değişiklikler nedeniyle, kanser hücreleri artık normal hücrelerin büyümesini yönlendiren sinyallere cevap vermemektedir. Kanser hücreleri büyüme uyarıcı sinyalleri gerektirmez ve büyüme önleyici sinyallere dirençlidir. Ayrıca, istenmeyen veya onarılamayacak şekilde hasar görmüş hücrelerin kendi kendilerini imha ettiği programlanmış hücre ölümü süreci olan apoptozise de dirençlidirler. Sınırsız bir proliferatif kapasiteye sahiplerdir ve yaşlanmazlar. Ayrıca, hücre dışı matris gibi yapısal destekten bağımsız olarak büyüeyebilirler (11,12).

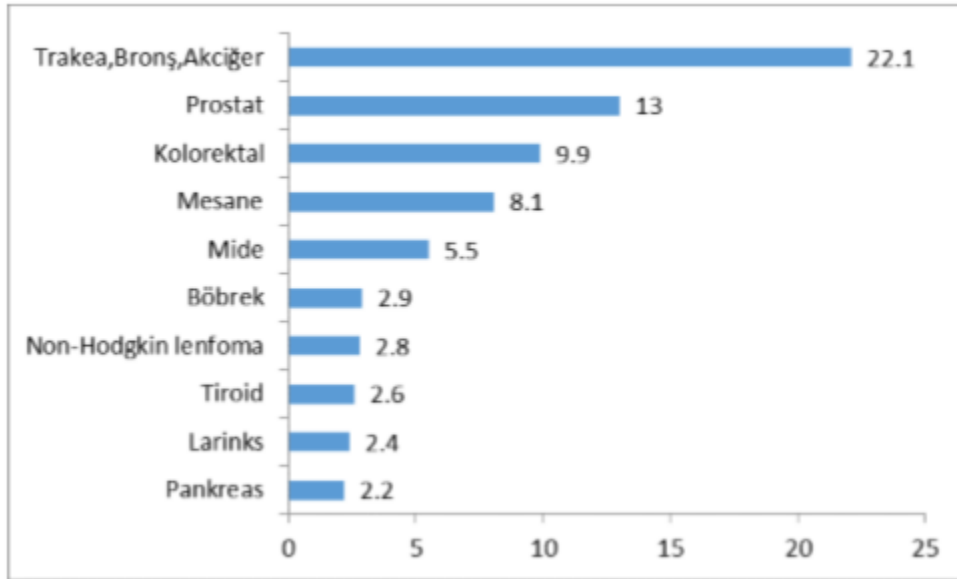
4.2. Kanser İnsidansı

Bulaşıcı olmayan hastalıklar artık küresel ölümlerin çoğundan sorumludur ve kanserin, ölümün önde gelen nedeni ayrıca 21. yüzyılda dünyanın her ülkesinde artan yaşam beklentisinin önündeki en önemli engel olarak sıralanması beklenmektedir. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre, kanser 172 ülkenin

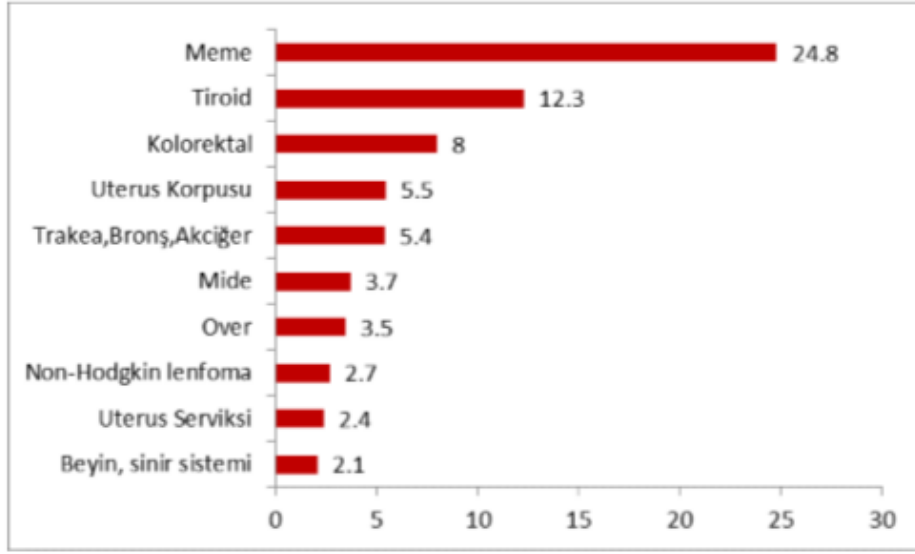
91'inde 70 yaşından önceki ilk veya ikinci ölüm nedenidir ve diğer 22 ülkede üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (13).

2018'de 18.1 milyon yeni kanser vakası ve 9.6 milyon kanser ölümü ile dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenidir. Her iki cinsiyette de kanser prevalansının en yüksek yüzdesi akciğer kanserinde, ardından insidansta meme, prostat ve kolorektal kanser takip ederken, ölümlerde kolorektal, mide ve karaciğer kanseri görülmektedir (14). Akciğer kanseri, erkekler arasında en sık görülen kanser ve kanser ölümünün önde gelen nedenidir, bunu insidans için prostat ve kolorektal kanser, mortalite için karaciğer ve mide kanseri takip eder. Kadınlar arasında meme kanseri en sık teşhis edilen kanser ve kanser ölümünün önde gelen nedenidir, bunu insidans için kolorektal ve akciğer kanseri, mortalite için ise tam tersi şekilde takip eder. Serviks kanseri insidans ve mortalite açısından dördüncü sıradadır (13).

Ülkemizde ise; Türk Halk Sağlığı 2016 verilerine göre erkeklerde en çok görülen kanser akciğer iken, bunu prostat, kolorektal takip etmektedir. Kadınlarda ise meme kanseri 1. sırada iken, bunu tiroid ve kolorektal kanser takip etmektedir (15).



Şekil 4.2.1. Erkeklerde tüm yaşlara göre kanser dağılımı (15)



Şekil 4.2.2. Kadınlarda tüm yaşlara göre kanser dağılımı (15)

4.3. Kanser Nedenleri

Kanser insidansı ve mortalite dünya genelinde giderek artmaktadır. Kanser morbidite ve mortalitesinde yükselme nedenleri yaşlanma, artan nüfus, sağlıksız beslenme ve yaşam tarzının batılılaşması gibi temel faktörlerden ve temel olarak çevresel faktörler ve gıda, su, havadaki kansere neden olan ajanların varlığından, güneş ışığına ve kimyasal maddelere maruz kalmaktan kaynaklanmaktadır. Kanser insidansı, tütün ve alkol kullanımı, radyasyon, hava kirliliği, obezite ve bulaşıcı ajanlar gibi birçok risk faktörüyle de ilişkilidir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, kanser riskini artıran diğer önemli faktörlerdir (12, 14). İnvaziv kanser riski ayrıca ultraviyole ışığa maruz kalma ile bağlantılıdır. Artan güneş radyasyonu kanser oluşumunu artırır. Radyasyona maruz kalmanın canlı hücreler üzerinde kanserojen etkiye sahip olabileceği iyi bilinmektedir (16). Virüsler ve bakteriler diğer tüm onkojenik faktörlerdir ve tüm kanserlerin yaklaşık % 7'sine katkıda bulunur (14).

Son yarım yüzyıl boyunca yapılan kapsamlı araştırmalar, iltihabın kanserde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Akut inflamasyon terapötik bir rol

oynayabilmesine rağmen, düşük seviyeli kronik inflamasyon kanseri teşvik edebilir. Kanser temel olarak, tüm kanserlerin % 30'u sigara, % 35'i diyet, % 14 ila 20'si obezite, % 18'i enfeksiyon ve % 7'si çevre kirliliği ve radyasyona bağlı olan bir yaşam tarzı hastalığıdır (17).

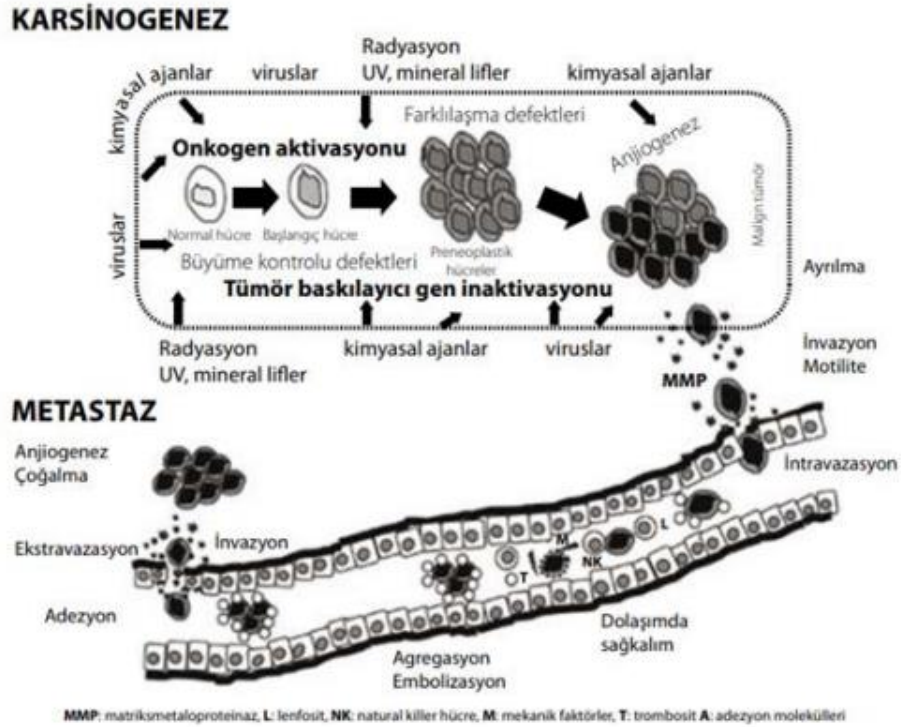
4.4. Kanser Oluşum Mekanizmaları

Dr. Michael Bishop ve Harold Varmus 1989'da, kanserin sıradışı ve yeni genlerden değil, mevcut hücresel genlerdeki mutasyondan kaynaklandığını göstermiştir (11). Kanser oluşumunda en büyük role sahip olan 3 gen grubu bulunmaktadır. Bunlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir (10). Kansere neden olan her bir gen için protoonkojen adı verilen ilgili bir hücresel gen vardır. Anormal şekilde bölünen tek bir hücre, sonunda tümör adı verilen bir kütle oluşturur. Bir tümör iyi huylu ve zararsız olabilir. Yavaş yavaş genişleyen bir hücre kitlesinden oluşan iyi huylu bir tümördür. Buna karşılık, bir malign neoplazma (malign tümör) progresif olarak istila eden ve çevrelediği dokuyu tahrip eden hızla büyüyen hücrelerin çoğalmasındır (11).

Karsinogenez olarak adlandırılan kanser gelişim süreci inisiyasyon (başlangıç), promosyon (artma) ve progresyon (ilerleme) olmak üzere üç safhadan oluşur. Başlangıç safhası, gen ekspresyonunu düzenleyen epigenom, kromozom ve DNA hasarı ile kendini gösterir. İnflamasyonla birlikte genomik olarak kararsız hücrelerin büyüdüğü görülür. İlerleme safhasında ise hücreler çoğalırken, genomlarına daha fazla zarar vererek kötü huylu tümöre dönüşür (18).

Normal hücrede dönüştürücü mutasyonlar, hücresel proliferasyonu ve farklılaşmayı düzenleyen protoonkojenler, büyümeyi baskılayan tümör baskılayıcı genler, apoptoz için tamir edilemeyen hasar görmüş hücreleri hedefleyen veya hasarlı DNA'yı tamir eden genlerde meydana gelir. Hücresel büyümeyi düzenleyen genlere protoonkogenler, mutasyona uğramış formları onkogenler olarak adlandırılır (19, 20).

Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör gen inaktivasyonları, hücrenin kontrolsüz çoğalması, kontak inhibisyonun kaybolması, invazyon ve metastaz yeteneği kazanması gibi malign özellikler kazanmasına yol açar (21). Tümör baskılayıcı genler, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmasını inhibe eden normal hücresel genlerdir. Hücre döngüsü ilerlemesini ve programlanmış hücre ölümü/apoptozunu kontrol etmede sıklıkla yer alırlar (19). Çoğalan tümör hücrelerinin oluşturduğu doku belli bir boyuta eriştiğinde kanser hücrelerinden bazıları bu dokudan ayrılır (ayrılma) ve doku içinde ilerlemeye (invazyon) başlar. Hücre bir damara rastladığında bu damarın duvarını da eriterek damar içine girer ve daha sonra damar içindeki kanla birlikte vücutta dolaşmaya başlar. Damar içindeki yolculuğu sırasında tümör hücreleri belli organlarda damar yüzeyine tutunurlar. Kanser hücresi tutunduğu bölgede damar duvarını tekrar eritmeye başlar ve hedef dokuya yerleşerek çoğalmasına devam eder (22).



Şekil 4.4. Kanser oluşumu ve yayılımı (22).

2000 yılında Hanahan ve Weinberg tarafından klasik kanser belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar; büyüme sinyallerinin yokluğunda kontrolsüz büyüme, çoğalmaya karşı sinyallere direnç, apoptozdan kaçınma, sınırsız replikasyon, yeni kan damarlarının gelişimi (anjiyogenez) ve çevre dokuya invazyon ve distal organlara metastazdır (19, 23). Daha sonra 2011'de ortaya çıkan iki belirteç; enerji metabolizmasını yeniden programlama, bağışıklık tahribatından kaçınma eklenerek güncellenmiştir (19, 24).

4.4.1. Kanser ve hücre döngüsü değişiklikleri

Hücre döngüsü, DNA sentezinin gerçekleştiği S evresi, mitoz bölünmenin izlendiği M evresi ve bu iki temel süreç arasında kalan geçici duraklama evreleri olan G1 ve G2 evreleri olmak üzere 4 evrede gerçekleşir. İlk aşama Gap veya G0 olarak bilinir ve hücrelerin büyük çoğunluğu bu evrededir (25). Bu aşamada hücre, büyüklüğünde büyür ve proteinler, nükleik asitler ve diğer gerekli hücresel yapı bloklarını üretir ve DNA replikasyonu için hazırlar. S (sentez) aşamasında, DNA replikasyonu, kromozom çiftlenmesi, RNA ve protein sentezi gerçekleşir. Bu işlem bazen hatasız yapılamadığı için, genom ve bununla ilişkili yapılarda gerekli onarımları tanımlamak ve yapmak için mekanizmalar başlatılır. Faz G, DNA'da son onarımları sağlar ve kromatin kromozomlara yoğunlaşır. Son faz, mitoz (M), son ayırma işleminden önce (sitokinez) kromozomların her bir hücreye uygun şekilde ayrılmasını sağlar. Hücre daha sonra döngüsel olmayan bir aşamaya (G) girer veya gerekirse, döngüsel işlemi bir kez daha başlatır. Bir dizi önemli düzenleyici protein, hücrenin hücre döngüsü boyunca ilerlemesinden sorumludur; bu proteinler döngü işlemini koruyabilir veya engelleyebilir. Bu sürece katılan üç ana protein grubu sikline bağımlı kinazlar, siklinler ve sikline bağımlı kinaz inhibitörleridir (26, 27).

Hücre siklusunda G-S geçişinde, G-M geçişinde ve metafaz-anafaz geçişinde kontrol noktaları vardır. Bu kontrol noktalarında hücrenin siklusa devam edip etmeyeceği kararı verilir (28). İlk kısıtlama noktası, döngünün G ve S fazları arasında gerçekleşir; Bu noktada, çevresel koşullar hücre bölünmesi için uygun değilse,

hücrenin bölünmesi gerekmiyorsa veya DNA hasarı tespit edilirse, sikline bağımlı kinaz inhibitörleri aracılığıyla hücre döngüsü durdurulur (29).

HücreSEL veya DNA hasarı varlığında, sikline bağımlı kinaz inhibitörlerini ayrıca G'den M'ye olan ilerlemeyi de önler (kısıtlama noktası 2). Hücre döngüsü sırasında DNA hasarının tanınması ayrıca DNA onarımını veya hücre ölümünü indükleyen p53 gen ailesini, tümör baskılayıcı genleri aktive edebilir (26). İnsan kanserlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyonu bulunur (27). P53, DNA hasarını algılayarak ve hücre döngüsünü durdurur. DNA hasar görmüş ancak S fazında hala kopyalanmışsa, en sonunda bir protein mutasyonu şeklinde kendini gösterir (16).

4.4.2. Kanser ve enerji metabolizması değişiklikleri

Kanserler anormal kanser hücresi proliferasyonunu besleyen enerji metabolizmasını değiştirir. Glikoz, hücre fonksiyonlarını, hücre büyümesini ve hücre bölünmesini desteklemede çoklu hücreSEL işlemler için önemli bir enerji substratı olan adenosin trifosfat (ATP) üretir. Hücreler glikozu glikoz taşıyıcıları (GLUT) yoluyla alır ve daha sonra glikolitik enzimlerle piruvatlamak için metabolize edilir (30). Yeterli oksijenli koşullarda, terminal olarak farklılaşmış hücreler genellikle glikozu yüksek derecede düzenlenmiş üç enzimatik işlem dizisi yoluyla metabolize eder: glikoliz, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ve elektron taşıma zinciri (ETC) (31). Kanserde ise bu döngü şu şekilde gerçekleşir: Glikoz GLUT'lar aracılığıyla alınır ve piruvat için metabolize edilir. Laktat dehidrojenaz (LDH) ile laktata dönüştürülür. Laktat, plazma membran monokarboksilat taşıyıcıları yoluyla hücre dışı boşluğa taşınır. Kanser hücreleri bu son yola daha fazla bağımlılık duymaktadır (30).

Otto Warburg ve meslektaşları 1924'te neoplastik hücrelerin büyük miktarda glikoz tükettiği ve onu laktata fermente ettiğini gözlemlemiştir (31). Çalışmalar, lenfositler gibi çoğalan hücrelerde, glikozun % 90'ının laktata dönüştürüldüğünü göstermiştir. Kanser hücrelerinin, laktat üretmek amacıyla glikolitik hale gelebilir.

Lokal laktik asidozun, matris bozulmasının kolaylaştırılması ve metastatik potansiyelin arttırılması dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla tümör ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (30).

4.5. Kanserin Tedavisi

1970'lerin başında, ultrason (sonografi), bilgisayarlı tomografi (BT taramaları), manyetik rezonans görüntüleme (MRI taramaları) ve pozitron emisyon tomografisinde (PET taramaları) kaydedilen ilerlemeler sayesinde günümüzde kanserin erken teşhisi yapılır (32). Kanser tedavisinde farklı birçok tedavi yöntemleri kullanılır: cerrahi, radyoterapi, kemoterapi-hormon tedavisi ve immunoterapi, sinyal ileti sistemi inhibitörleri, gen tedavisi ve anjiyogenez inhibitörleri olarak sayılabilir. Bu tedaviler tek başına veya birlikte kullanılır (10, 33).

4.5.1. Radyoterapi

Radyoterapi, kanserli hücreleri iyonizan ışınlar kullanarak öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemidir. Radyasyon terapisinde genelde cerrahi işlem öncesi uygulanarak tümörün küçülmesi hedeflenir. Ancak RT'nin en büyük dezavantajlarından birisi zararlı hücreleri öldürürken sağlıklı olanları da öldürmesidir (10, 32).

4.5.2. Kemoterapi

Kemoterapinin (KT) asıl amacı kanser hücrelerini kemoterapötik ajanlar kullanarak öldürmek olup, sitotoksik anti-neoplastik ajanlar bu tip tedavide sık kullanılmaktadır. Kemoterapi, radyoterapide de olduğu gibi cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvan tedavi şeklinde veya tek başına uygulanabilir. KT uygulamaları esnasında verilen ilaçlar alkilleyici ajanlar,

kortikosteroidler, anti metabolitler, anti tümör antibiyotikler, mitotik inhibitörler ve topoizomeraz inhibitörlerdir (10, 32, 33).

4.5.3. Cerrahi Yöntemler

Cerrahi radyoterapi ve/veya kemoterapi ile birlikte kullanılabilirdiği gibi, tek başına da çok sıklıkla kullanılan yaygın bir yöntemdir. Gelişen kanserlerin engellenmesinde profilaktik olarak, dokudan bir parça alıp (biyopsi) tanı konmasında ve metastaz veya yayılım olmayan durumlarda kanserli dokunun/kitlenin vücuttan çıkarılmasında çok sıklıkla kullanılmaktadır. Diğer dokulara hasar vermeden kitleyi çıkarmanın mümkün olmadığı durumlarda cerrah kitlenin bir parçasını çıkartarak işleme devam etmeden önce kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin küçültülmesini tercih edilmektedir. Cerrahi işlem son olarak hasarlı dokunun/bölgenin restorasyonunda ve rekonstrüksiyonunda da kullanılabilir (10, 32).

4.6. Oksidan ve Antioksidan Sistemler

4.6.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri

Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran atom, atom grupları ve moleküllerdir; ömürleri çok kısadır ve kararsız bir yapı gösterirler. Bu tanecikler, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek kararlı hale ulaşmak isterler (34). Reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif oksijenden elektronların transferini içeren ve buna katılan moleküller olarak tanımlanır. Fizyolojik önemi olan 3 ana ROT; süperoksit anyonu (O_2^-), Hidroksil radikali (OH) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2) (35).

Tablo 4.6.1. Reaktif oksijen türlerinin eksojen ve endojen kaynakları (34, 35).

| Eksojen Oksidan Kaynakları | Endojen Oksidan Kaynakları | |
|---|--|--|
| UV ışınları, radyasyon Sigara tüketimi Hiperoksi Hava kirleticiler (asbest, ozon vb.) Ağır metal iyonları | Radikal Olanlar Hidroksil HO. Peroksil ROO. Süperoksit O ₂ ⁻ . Nitrik oksit NO. Azot dioksit NO ₂ . | Radikal Olmayanlar Hidrojen peroksit H ₂ O ₂ Singlet oksijen *O ₂ Ozon O ₃ Hipoklorit asit HOCl Lipit hidroperoksit LOOH Peroksinitrit ONOO |

Süperoksit (O₂⁻) : Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O₂) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. O₂⁻ orta derecede reaktiftir ancak kısa ömürlüdür (36). Hücrede demiri serbest bırakmak için demir-kükürt (Fe-S) kümelerini hedef alır. O₂⁻ ayrıca nitrik oksit (NO) ile reaksiyon yoluyla peroksinitrit (ONOO⁻) oluşturabilir. ONOO⁻, amino asitlerin oksidasyonuna veya nitrasyonuna neden olmak için proteinlerle, çift zincirli kopmaları, DNA ve lipit peroksidasyonunu indüklemek için lipitlerle reaksiyona girer (37).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) : İki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe²⁺ veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının (O₂⁻) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH•) oluşturur. H₂O₂ en kararlı oksidanlardan biridir (36). Protein oksidasyonundan sorumlu birincil ROT'dur. Düşük seviyelerde (1-10 nM) oksidasyon redoks sinyali yoluyla sinyalizasyonda önemli bir rol oynarken, daha yüksek seviyeler (N100 nM) oksidatif strese neden olur (37).

Hidroksil Radikali (OH•) : OH, H₂O₂'den oluşur ve tüm ROT'un en reaktifidir. OH•, H₂O₂ Fenton reaksiyonunda demir (Fe²⁺) ile reaksiyona girdiğinde oluşur. O₂⁻ ayrıca Fe³⁺ 'i Fe²⁺'ya azaltarak OH oluşumuna katkıda bulunur (37).

4.6.1.1. Total oksidan seviyesi

Total oksidan seviyesi (TOS) genellikle vücudun genel oksidasyon durumunu tahmin etmek için kullanılır (4).

4.6.2. Antioksidan

Antioksidanlar, serbest radikallerin ve oksidanların etkisini inhibe eden, azaltan, geciktiren veya tamamen temizleyen ve vücudu oksidatif hasardan koruyan moleküllerdir. Antioksidan savunma, türleri ve konsantrasyonları değişmekle birlikte, hem bitkilerin hem de hayvanların hücreleri ve dokuları içinde bulunan evrensel bir mekanizmadır (38). Vücutta ROT ve RNT düzeyi doğru oranda tutulmalıdır. Bu nedenle, serbest radikal toksisitesini azaltmak için antioksidan sistem devreye girer. Antioksidan savunma sistemi kapasitesinin aşılması ve süperoksit radikalının ortamda aşırı bulunması, ROT oluşmasıyla sonuçlanır (34). Antioksidanlar, oksidasyon reaksiyonunu geciktirme veya serbest radikallerin gelişimini engelleme veya serbest radikaller/oksidanlar üreten otoksidasyon zincir reaksiyonunun oluşumunu bozma yeteneğine sahiptir (38). Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve Ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (36).

Tablo 4.6.2. Antioksidanların endojen ve eksojen olarak ayrımı (35, 36).

| Endojen Antioksidanlar | | Ekzojen Antioksidanlar |
|----------------------------|---|---------------------------------|
| Enzim Olanlar | Enzim Olmayanlar | |
| Superoksit Dismutaz (SOD) | α - tokoferol, β -karoten, | Ksantin oksidaz inhibitörleri |
| Katalaz (CAT) | Askorbik asit, Glutasyon, | NADPH oksidaz inhibitörleri |
| Glutasyon Peroksidaz (GPx) | Sistein, Hemoglobin, | Rekombinant süperoksit dismutaz |
| Glutasyon Redüktaz (GRx) | Ferritin, Albümin, | Mannitol |
| | Melatonin, Laktoferrin, | Albümin |
| | Ferritin, Miyoglobin, Ürat, | Seruloplazmin |
| | Seruloplazmin, Bilirubin | Desferrioksiamin |

4.6.2.1. Enzimatik antioksidanlar

Superoksit Dismutaz : En etkili hücre içi enzimatik antioksidanlardan biri süperoksit dismutazdır (SOD). SOD, O_2 'nin O_2^- 'ye ve daha az reaktif H_2O_2 türlerine olan dismutasyonunu katalize eden antioksidan enzimdir (39). SOD'lar sitozol ve mitokondride bulunur ve multimerik metalloenzimlerin ailesine aittir. İnsanlarda üç SOD formu vardır: sitosolik Cu, Zn-SOD, mitokondriyal Mn-SOD ve hücre dışı SOD (38,39).

Katalaz : H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'ye dekompozisyonunu katalize eder. H_2O_2 konsantrasyonu yüksekse, katalitik olarak etki eder, yani H_2O ve O_2 oluşturarak H_2O_2 'yi uzaklaştırır. Bununla birlikte, düşük bir H_2O_2 konsantrasyonunda ve uygun bir hidrojen donörü, örneğin etanol, metanol, fenol ve diğerleri varlığında, peroksit olarak etki eder, H_2O_2 'yi çıkarır, ancak substratını oksitler (38).

Glutasyon Peroksidaz : Glutasyon peroksidaz (GPx), selenyum bağımlı ve selenyumdan bağımsız iki biçimde sınıflandırılabilir. Hem sitosol hem de mitokondride bulunurlar. GPx, bir kofaktör olarak GSH kullanarak organik ve inorganik H_2O_2 'nin H_2O ve karşılık gelen alkollerin indirgenmesini katalize eder. Oksidatif strese karşı ikinci bir savunma hattı sağlarlar (38).

Glutasyon redüktaz (GR): Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir (40).

4.6.2.2. Non-enzimatik antioksidanlar

Askorbik asit (C Vitamini) : Çok güçlü bir serbest radikal temizleyicisidir ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) bütünlüğünü korur ve ayrıca hücre zarlarındaki E vitamini seviyesini korur. DNA, lipitler ve proteinler gibi makromoleküllerin reaktif oksijen ve azot türlerini atarak oksidatif hasar görmesini önler. Askorbik asit esas olarak ONOO⁻, NO ve HOCl'i temizler, fakat aynı zamanda O₂⁻, ·OH ve O₂'yi söndürür ve askorbat peroksidaz reaksiyonu ile H₂O₂ ile H₂O'yu azaltır (38).

α-Tokoferol (E Vitamini) : E vitamini, lipit peroksidasyonu sırasında üretilen peroksil radikale elektron verir. E vitamini, kanser hücrelerinin apoptozunu tetikler ve serbest radikal oluşumlarını inhibe eder (35).

β-karoten : Monaghan ve Schmitt (1932) ilk olarak β-karoten'i yağda çözünen bir A vitamini olarak tanımladılar. Bu antioksidan, lipitleri zemine karşı korur ve en etkili tekli oksijen radikal temizleyicisi olarak bilinir (38).

Glutasyon : Tüm hücre bölmelerinde bol miktarda bulunur ve başlıca çözünür antioksidandır. H₂O₂ ve lipit peroksidleri detoksiye eder. Glutasyon peroksidaz ve transferaz gibi çeşitli detoksifiye edici enzimler için bir kofaktördür. C ve E vitamini aktif formlarına dönüştürmede rol oynar. Proapoptotik ve antiapoptotik sinyal yollarıyla etkileşerek hücreleri apoptoza karşı korur (35).

Bilirubin : Yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşiktir. Oksidatif stresle tetiklenen bilirubinin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol oynamaktadır (38).

Albümin: Bakır ve hem grubunu bağlayarak HOCl'u ortamdaki temizler (36).

Seruloplazmin: Bakır iyonlarını bağlar, H₂O₂'i kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar (36).

Transferrin ve Laktoferrin : Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe³⁺) bağlar (36).

Ürik asit : Plazmanın antioksidan yeteneğinin yaklaşık yarısını oluşturur. Aslında, ürik asit insan evriminde askorbat yerine geçebilir. Bununla birlikte, askorbat gibi, ürik asit de aktif oksijen türlerinin üretimine aracılık edebilir (41).

4.6.2.3. Total antioksidan seviyesi

TAS, biyolojik bir numunede bulunan herhangi bir antioksidanın antioksidan kapasitesini ölçer. Çok sayıda hastalığın teşhisi, prognozu ve önlenmesi için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (42). Reaktif oksijen ve azot türleri DNA hasarından ve sonuçta kansere neden olan diğer hücresel değişikliklerden sorumludur. Hem endojen hem de diyet antioksidanları, hücresel mikro-çevreyi bu oksidatif hasarlardan korur ve böylece kanseri önler. Düşük serum TAS'nin çeşitli kanserlerle güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (43).

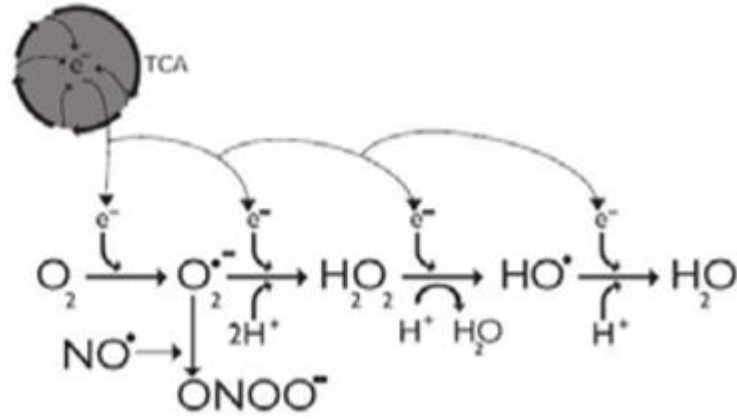
4.7. Oksidatif Stres ve Kanser

Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif azot türleri (RNT) olan serbest radikaller sürekli olarak biyolojik sistemler tarafından üretilir. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (36). Bu dengesizlik önemli biyomoleküllerin ve hücrelerin hasar görmesine ve tüm organizma üzerinde potansiyel etkiye neden olur (44). Serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri (ROT) yaşam

için gereklidir, çünkü hücre sinyalleşmesine katılırlar ve fagositler tarafından bakteriyosidal etkileri için kullanılırlar. Buna ek olarak, elektron taşınması ve oksidatif fosforilasyonun birleşmesiyle ATP üretme sürecinde oksijen tüketen mitokondriyal solunumun bir sonucu olarak tüm aerobik solunum yapan organizmalarda ROT üretilir. ROT'un gereksiz üretimi, yani oksidatif stres, ilaçlar ve çevresel toksinler gibi ekzojen faktörlerle de indüklenebilir (45). Oksidatif stres, kanser de dahil olmak üzere kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir faktördür. Genetik materyallere, lipitlere ve proteinelere oksidatif hasar verebilir ve daha fazla kanserojenez ve tümör ilerlemesi yapabilirler. Artan oksidatif stres, sinyal moleküllerinin modülasyonu, antioksidan enzimlerin ve enzim dışı enzimlerin üretimi, hücre büyümesi ve kanser gibi kronik hastalıkların insidansında önemli rol oynayan kronik inflamasyon yoluyla çeşitli hücresel süreçlerin düzensizliğine neden olur (44).

Aerobik solunum, ökaryotik hücrelerin mitokondrisinde enerji üretir ve bu metabolizmanın bir sonucu olarak, birkaç bileşik üretilir. Bu bileşiklerin çoğu faydalıdır; bununla birlikte, konsantrasyonları artarsa bunların % 5'inden daha azı hücre için toksik olabilir (46). Oksijen mitokondride, elektron transport zinciri tepkimeleri sonucu suya dönüşür. Bu metabolik süreçte, mitokondride oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyip, oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna kaynak oluşturur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), iki elektron alarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Üçüncü elektronun eklenmesi ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali ($OH\cdot$) ve dördüncü elektronun eklenmesi ile su (H_2O) oluşur. Biyolojik sistemlerde oluşan reaktif azot türlerinin (RNT) en önemlisi NO'dur. NO'nun vücuttaki ROT'lar ile tepkime vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturduğu ve bunun da ilerleyen tepkimelerle OH radikali oluşturur (34).

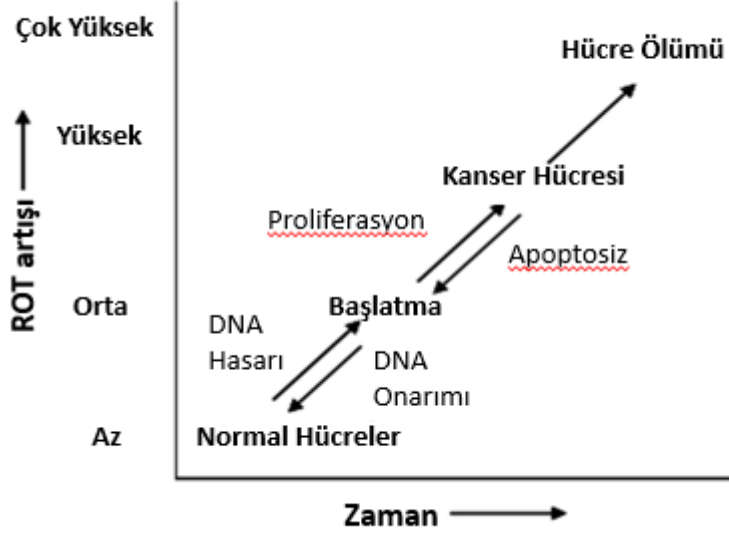
Metabolik olarak aktif olan kanser hücreleri, kontrolsüz hücre büyümesini ve proliferasyonunu korumak için yüksek bir ATP kaynağı gerektirir. Mitokondriyal solunum zincirindeki bu yüksek enerji talebi, ROT üretimini artmasına katkıda bulunur (47).



Şekil 4.7.1. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu (34).

ROT'un hücreye verebileceği hasar sadece hücre içi konsantrasyonlarına değil, aynı zamanda ROT ve antioksidan türler arasındaki dengeye de bağlıdır. Bu reaktif türler DNA'da çentiklere ve DNA onarım mekanizmasında arızalara neden olur. Bu reaktif türler tarafından DNA oksidasyonu, yaşlanma ve karsinogenezi arttıran bir işlemde DNA'da mutasyonlar üretebilen bir ürün olan 8 hidroksi-2-deoksiguanozin üretir. Ayrıca, hücre zarı reaktif türler tarafından oksidasyona duyarlı çoklu doymamış lipidler bakımından zengindir. Reaktif türler lipid peroksidasyon reaksiyonlarını serbest bırakır ve sonuç olarak hücre zarının geçirgenliğini artırır, bu da hücre ölümüne yol açabilir (36, 46, 47).

ROT maruziyetine bağlı olarak normal hücrelerin habis hücrelere dönüşümü Şekil 4.7.2'de gösterilmektedir Normal olarak tüm hücrelerde düşük seviyeli ROT stresi gözlenir. ROT stresi DNA hasarına neden olabilir ve bu hasar normalde çekirdekte bulunan özel DNA onarım enzimleri yardımıyla sabitlenir. Bununla birlikte, onarım işlemi verimli değilse, bu işlem malign durumun başlamasına neden olabilir. Bu aşamada, daha fazla ROT stresine maruz kalan hücreler ya apoptoz geçirir ya da bazı durumlarda hücreler çoğalmaya başlar ve bu nedenle geri dönüşümsüz olarak kanser hücrelerine dönüşür (48).



Şekil 4.7.2. Reaktif oksijen türlerinin zamana göre artış miktarının kanser hücresi oluşumuna etkileri (48).

Oksidatif stres ve inflamasyon yakından ilişkili patofizyolojik süreçlerdir ve her iki süreç de birçok patolojik durumda aynı anda bulunur. İnflamatuvar süreç sırasında, nötrofiller ve makrofajlar gibi aktifleştirilmiş fagositik hücreler, istilacı ajanları öldürmek için büyük miktarlarda ROT, RNT, vb. üretirler. Patolojik inflamatuvar koşullar altında, abartılı reaktif türlerin üretimi olabilir ve bu reaktif türlerin bazıları fagositik hücrelerden yayılır ve böylece lokal oksidatif stres ve doku hasarına neden olabilir. Bununla birlikte, reaktif türlerin profesyonel fagositik hücreler tarafından doğrudan üretilmesinin yanı sıra, fagositik olmayan hücreler de pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak reaktif türler üretebilir (38).

Kanser hücrelerindeki oksidatif stres, hücresel proliferasyonun uyarılması, mutasyonların ve genetik instabilitenin teşvik edilmesi ve antikanser ajanlara hücresel duyarlılıktaki değişiklikler gibi önemli sonuçlara sahip olabilir. Kanser hücreleri artmış oksidatif stres altında olduğundan, bu da malign hücreleri öldürmek için bir fırsat sağlayabilir (47). Bazı kemoterapötik ajanların ve radyasyon terapisinin, kanser

tedavisi sırasında hastalarda ROT ve serbest radikal üreterek hücrel ölümüne neden olduğu bilinmektedir (47, 49).

Kanser kemoterapisi sırasında antineoplastik ajanların uygulanması, kanserin kendisinin indüklediğinden çok daha fazla oksidatif stres ile sonuçlanır. Bu, kemoterapi sırasında tüm antineoplastik ilaçlarla ortaya çıkan lipit peroksidasyon ürünlerinin yükselmesi, kan plazmasının toplam radikal yakalama kapasitesinin azaltılması, E vitamini, C vitamini ve β -karoten gibi antioksidanların plazma seviyelerinde belirgin azalma ve glutatyon seviyelerinin dokuda belirgin azalmasının sonucudur (45).

4.8. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) vücutta bir sinyal molekülü görevi gören kısa ömürlü, endojen olarak üretilmiş bir gazdır (50). NO bir serbest radikal olduğu için, biyolojik sistemler içinde diğer serbest radikaller, moleküler oksijen ve ağır metallerle reaksiyona giren oldukça reaktif bir moleküldür (51). Paylaşılmamış elektron içeriği nedeniyle çok reaktif, fakat diğer radikal türlerle kıyaslandığında NO'nin reaktivitesi son derece düşüktür. Biyolojik moleküllerle başlıca önemli tepkimeleri, kendiliğinden oksidasyonu sırasında oluşan reaktif nitrojen oksit türleri aracılığıyla gerçekleştirir. Nitrojen oksit türleri reaktif ve kısa ömürlü iken; nitrit ve nitrat gibi türleri ise NO oksidasyonunun stabil son ürünüdür (52).

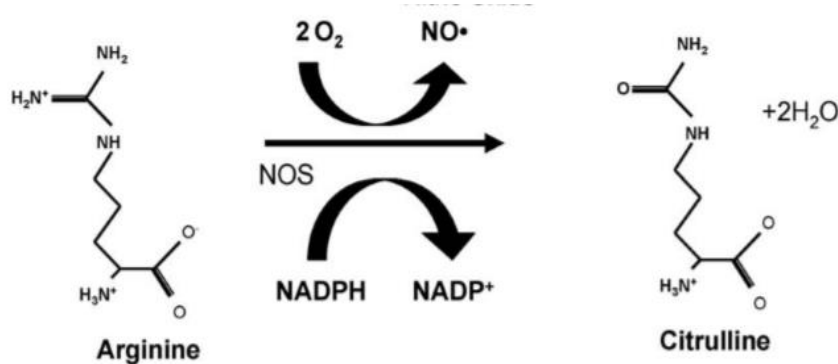
NO molekülü çok yönlü, çeşitli biyolojik fonksiyonların regülasyonunda haberci molekül olup biyokimyasal olarak oldukça öneme sahiptir. NO sinir sisteminde nörotransmitter özeliğindedir. Damar düz kaslarının gevşemesine etkilidir. Damar geçirgenliğinin kontrolünde, immün sistemin fonksiyonlarında, bağırsak ve böbrekte tuz ve su emiliminde regülatör fonksiyonları görevini yapar. Hücreleri

sitotoksit etkilere karşı korur. Tokoferol ve askorbik asite benzer antioksidan özelliğe sahiptir (52).

Öte yandan, aşırı ve düzensiz NO sentezi, kanser de dahil olmak üzere patofizyolojik koşullara katkıda bulunmuş olarak gösterilmiştir. Birçok farklı klinik numunede ölçülebilen konsantrasyonlarda, NO tümör büyümesini ve proliferasyonunu teşvik ediyor gibi görünmektedir. Bunun aksine, NO'in tümör öldürücü etkilere sahip olduğu da söylenir, antitümör özellikleri için çeşitli doğrudan ve dolaylı mekanizmalar gösterilmiştir. Aynı zamanda, NO'in tümör öldürücü özellikleri terapötik amaçlar için araştırılmaktadır. NO tek başına veya diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanılır (50).

4.8.1. NO'nun biyolojik ve fizyolojik yönleri

Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan ara üründür (53). Bu tepkimede tetrahydrobiopterin (BH4), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve Hem (demir protoporfirin 9) kofaktör olarak yer alır (54). Reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir (53). L-argininden, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve oksijenin katkısıyla L-sitrülin ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) oluşur iken, bu dönüşüm sırasında NO açığa çıkar (Şekil 4.8.1.1.) (54).



Şekil 4.8.1.1. Argininden NO sentezi (55).

NOS enzimleri doğada dimeriktir ve her monomerde iki ayrı katalitik alan, N-terminal oksijenaz alanı ve C-terminal redüktaz alanı bulunur. N-terminaline bağlanan substratlar Heme-5,6,7,8-tetrahidrobiyopterin (BH4), L-arginin ve oksijendir. C-terminaline bağlanan substratlar NADPH, flavin mononükleotit ve flavin adenin dinükleotididir (56). NO sentezi işlemi iki aşamada gerçekleşir: (i) L-argininin, NOS ile NG ω -hidroksi-L-arginine hidrosilasyonu (ii) NG ω -hidroksi-L-argininin, L-sitrulin ve NO'ya oksidasyonu (56, 57).

Memeli hücrelerinde, farklı NOS izoformlarını – NOS 1, NOS 2 ve NOS 3-kodlayan üç gen bulunur. nNOS, NOS 1; eNOS, NOS 3; ve iNOS, NOS 2 ile ifade edilir (56). Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Nöronlarda bulunan, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel hücrelerinde bulunan endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) adını alır (53). Yapısal NOS enzimleri aktiviteleri için doku kalsiyum konsantrasyonundaki artışa bağımlıdır ve bu nedenle düşük, geçici, kısa süreli nanomolar konsantrasyonlarda NO üretirler. Buna karşılık, iNOS kalsiyumdan bağımsız bir izoformdur ve bu yüzden mikromolar konsantrasyonlara ulaşan, günler veya haftalarca süren sürekli NO üretir (50, 56, 58).

Membranla ilişkili tek izoform olan NOS 3, endotel hücrelerde, kardiyak miyositlerde ve hipokampal piramidal hücrelerde yapısal olarak eksprese edilir ve trombosit agregasyonunun baskılanması, vasküler tonunun korunması, düz kas hücresi proliferasyonunun engellenmesi ve anjiyogenezin başlatılmasında rol oynar. Yapısal olarak nöronlar, iskelet kası ve akciğer epitelinde eksprese edilen NOS 1, vasküler ve vasküler olmayan düz kasın gevşemesinden sorumludur ve bir nörotransmitter olarak işlev görür. NOS 1, iskelet kası kasılmasına doğrudan katılır ve kasılma aktivitesi sırasında büyük miktarda NO üretmekten sorumludur (55).

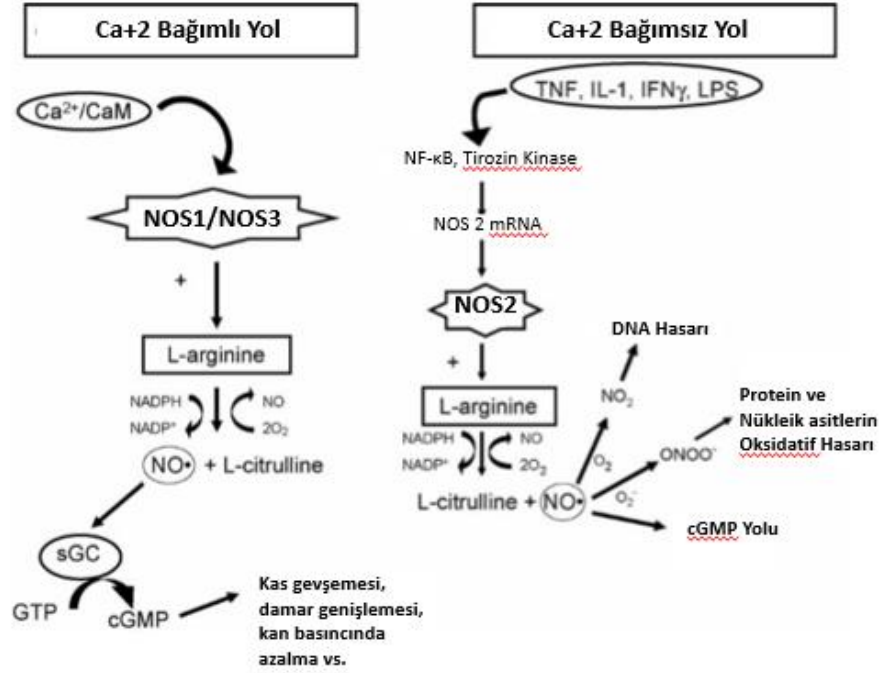
NOS2 / iNOS, makrofajlar, dendritik hücreler, fibroblastlar, kondrositler, osteoklastlar, astrositler, epitel hücreleri ve çeşitli kanser hücreleri dahil olmak üzere

çeşitli hücre tiplerinde bulunur. NOS 2, sitokinler (Tümör Nekroz Faktör (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), İnterferon γ (IFN γ) vs.), Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B), Tirozin Kinaz ve/veya lipopolisakkaritler gibi mikrobiyal ajanlar tarafından indüksiyon yoluyla uyarılır ve yukarı regüle edilir ve patojenlere karşı konakçı savunması için uzun süre devam eden büyük miktarlarda NO üretilmesinden sorumludur. NOS 2'nin düzenlenmesi baskın olarak mRNA ve proteinin sentezi ve stabilitesi seviyesinde gerçekleşir (55).

NOS 1 ve NOS 3'ün aksine, NOS 2'nin indüksiyonu sürekli NO üretimi ile sonuçlanır. Neredeyse tüm çekirdekli memeli hücrelerinde immünolojik uyarılarla uyarılabilir. Bir kere uyarıldıktan sonra, enzim birkaç saat, hatta günlerce daha yüksek NO konsantrasyonları üretmeye devam eder. NOS 2'nin önemli bir düzenleyicisi, yükselmiş hücrel NO'yi algılayan ve NOS 2'yi negatif bir feedback döngüsü ile inhibe eden tümör baskılayıcı gen p53'tür. Bu ilişkinin kanserde önemli etkileri vardır (50).

Her üç tip enzim tarafından sentezlenen NO, yağda eriyen bir molekül olduğundan kolayca hücre zarlarını geçer ve hedef hücreleri etkiler (59). NO tarafından uyarılan en önemli fizyolojik sinyal yolu, çözünebilir guanilil siklazın aktivasyonu ve c-GMP oluşumudur (57). NO, vücutta iki ana etki mekanizmasıyla birçok çeşitli fizyolojik sürece aracılık eder: i) cGMP'ye bağımlı yol, NO'nun biyolojik işlevlerinin çoğunu uyguladığı ana yoldur. Bu yolda NO, çözünür enzim guanilat siklazın (sGC) hem kısmına bağlanır, bu da GTP'den ikinci haberci cGMP'nin üretilmesine yol açar. Bu da cGMP'ye bağımlı protein kinazların, cGMP ile düzenlenen fosfodiesterazların ve siklik-nükleotid geçitli iyon kanallarının aktivasyonuna yol açar; bunlar, vazodilatasyon, nörotransmisyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu dahil NO ve düz kas gevşemesi. ii) cGMP'den bağımsız yol NO'in moleküler O₂, süperoksit (O₂⁻) tiyolleri ve çinko gibi geçiş metalleri ile reaksiyonu sonucu oluşur (60).

NO en dış yörüngesindeki eşlenmemiş elektronu verirse oksidasyon reaksiyonlarına katılır veya antioksidan özelliklerine yol açan diğer reaktif türlerden elektronları kabul eder (60). Normal fizyolojik koşullar altında hücreler, anti-enflamatuar etkilerin ve bunun antioksidan özelliklerinin düzenlenmesine katkıda bulunan küçük ancak önemli miktarda NO üretir (50).



Şekil 4.8.1.2. NOS enzimlerinin sinyal yolları (55).

Süperoksit radikalın (O_2^-) yüksek derişimlerde bulunduğu oksidatif stres durumunda, NO'in O_2^- ile etkileşimi sonucu güçlü radikallerin sentezi yoluyla NO'in ortadan kaldırılması söz konusudur. NO'in O_2 veya O_2^- ile etkileşimi RNT oluşmasına neden olur (61). O_2^- ve NO, güçlü sitotoksik oksidanları peroksinitrit ($ONOO^-$) ve bunun konjugat asidi $ONOOH$ 'yi üretmek için hızlı bir şekilde etkileşime girebilir (57). NO'nun biyoetkinliğini azaltan bu yol nitrozatif stres olarak adlandırılmaktadır. RNT, dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve peroksinitrit ($ONOO^-$), iki tür kimyasal strese neden olabilir. Hem nitrozatif hem de oksidatifdir. N_2O_3 , potansiyel olarak kanserojen nitrozaminler ve nitrosotiol türevlerini elde etmek için çeşitli biyolojik hedefleri N- ve S- nitrozatlaştırdığı gösterilmiş güçlü bir nitrozlama maddesidir. N-nitrozasyonun,

kronik inflamasyon ve malign transformasyon arasındaki bilinen ilişkide önemli etkileri olabilir (50). NO, peroksinitrit (ONOO-) ve N₂O₃ üretimi yoluyla DNA hasarına neden olabilir (51).

NO'nun enerji metabolizması üzerinde büyük etkisi vardır. NO, kan akışını artırarak enerji substratlarını artırır, hücrelerin ve dokuların oksijen kullanılabilirliğini artırır. NO ayrıca enzim aktivitelerini modüle eden veya metabolik yollardaki ara maddeleri işaret eden doğrudan veya dolaylı NO eylemlerinin aracılık ettiği hücresel biyoenerjettiği de değiştirir (62).

4.8.2. Nitrik oksit ve kanser üzerindeki etkileri

NO'nun çok aşamalı kanser modelinde iki etkisi olduğu rapor edilmiştir. NO, anjiyogenez, apoptoz, hücre döngüsü, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere kansere bağlı farklı olayları modüle eder. Tümör teşvik edici etkilerin aksine, NO'in tümör öldürücü etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir (50). NO yüksek derişimlerde anti-neoplastik bir etki ile dikkati çekerken, düşük derişimlerde pro-anjiyogenik ve pro-kanseröz etkiler ağır basmaktadır. Yüksek NO düzeylerinin apoptoza neden olduğu, düşük NO düzeylerinin ise hücreleri apoptozdan koruduğu iddia edilmektedir (59).

Spesifik hücresel yanıtları ortaya çıkarmak için gereken NO seviyeleri, NO'in tümör biyolojisi üzerindeki gözlenen bifazik etkisi ile ilişkilidir; düşük NO konsantrasyonları tümör proliferasyonunu uyarır ve yüksek NO seviyeleri tümör öldürücü aktiviteyi ortaya çıkarır. Düşük ile orta seviyelerde NO (300 nM), cGMP sinyali, mTOR aktivasyonu, Akt'ın fosforilasyonu ve HIF-1 α 'nın stabilizasyonu yoluyla tümör proliferasyonu, migrasyonu, ve anjiyogenez hücre çoğalmasına ve koruyucu yanıtlara aracılık eder. 300 nM seviyesinde NO'nun, tümör baskılayıcı protein fosfataz 2A aktivitesinin baskılanmasına ve/veya onkojenik aktivasyona yol açan nitrozasyon mekanizmaları c-Myc, Akt, β -katenin ve Ets-1 dahil sinyal yolları ile epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), Src kinazı ve Ras'ı aktive ettiği

bulunmuştur. NO seviyeleri 300 nM'nin üzerine çıktıkça, bir tümör baskılayıcı olan p53'ün artan fosforilasyonu gözlenir, bu da sitostatik ve/veya apoptotik bir yanıt beklendiğini gösterir. Bu gözlem, yüksek NO düzeylerinin tümörisidal etkileri ile ilişkilidir. DNA sentezlerinin baskılanması, demir homeostazının bozulması, mitokondriyal solunumun inhibisyonu, MAP kinaz fosfataz-1'in (MKP-1) aktivasyonunun aracılık ettiği artmış ekspresyon ve aktivitesi ile ERK ve Akt'ın inaktivasyonu ve protein kinaz R'nin aktivasyonunun aracılık ettiği protein sentezinin azalması ve intrinsik apoptotik sinyalin aktivasyonu, yüksek NO düzeylerinin tümör öldürücü etkilerine de bağlanmıştır (61,62). Kısaca, düşük NO (<100 nM) seviyeleri, proliferasyonu ve anjiyogenezi artırır. Orta düzey NO (100-500 nM), invazivliği, metastazı artırır ve apoptozu baskılar. Yüksek NO (> 500 nM) seviyeleri DNA hasarını, oksidatif / nitrosatif stresi, sitotoksiteyi ve apoptozu teşvik eder (58).



Şekil 4.8.2. NO konsantrasyonunun pro-tümör ve anti-tümör etkileri (58).

NO'in kanser gelişimi üzerindeki destekleyici etkisinin mekanizmaları şöyle ifade edilebilir:

1. Apoptoz baskılama.
2. Onkogenlerin aktivasyonu ile hücre çoğalması.
3. Anjiyogenezisin uyarılması.
4. Reaktif azot ve oksijen türlerinin doğrudan DNA hasarı.
5. DNA bazlarının deaminasyonuna bağlı genotoksisite.
6. DNA onarım enzimlerinin inhibisyonuna neden olan biyolojik aminlerin nitrosasyonu.
7. NO'in ortaya çıkardığı toksik bileşiklerin neden olduğu protein yapıdaki bozulmalar (59, 60).

NO'in anti-tümör özelliklerine yol açan etki mekanizmaları şunları içerir:

1. Apoptoz uyarımı.
2. Makrofajlar tarafından yüksek NO üretimi, tümör hücresi sitozisini ve sitotoksisiteyi indükleme veya hücre döngüsü durması (yüksek NO konsantrasyonları gerektirir).
3. Anjiyogenez zayıflaması.
4. Tümöre bitişik mikro damarlarda NO üretimi ile tümör metastazına karşı koruma.
5. Anti-oksidan sonlandırma hücresi radikal yayılmaya zarar verir ve böylece sitoproteksiyonda etkili bir şekilde işlev görür (60).

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Ekim 2019 ve Şubat 2020 tarihleri arasında Medipol Mega Hastaneler Kompleksi Laboratuvarına başvuran 22 akciğer kanseri (16 erkek, 6 kadın), 20 kolon kanseri (13 erkek, 7 kadın), 10 rektum kanseri (6 erkek, 4 kadın), 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom (7 erkek, 5 kadın) olmak üzere toplam 100 hasta grubu ve 60 kontrol grubu (25 erkek, 35 kadın) bireyler alındı. Kanser hastalarının tümü kemoterapi almaktadır.

Çalışmada dışlama kriterleri kontrol grubu için; 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak, sigara kullanıyor olmak, diyabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon, kalp hastalığı, kanser, polikistikover hastalığı, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi. Çalışmaya Medipol Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Çalışmamızda Medipol Mega Hastaneler Kompleksi Biyokimya Laboratuvarında hasta ve kontrol grubundan alınmış venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar kullanılacağı güne kadar -80 derecede saklandı ve analizler İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

5.3. Biyokimyasal Analizler

5.3.1. Serumda total oksidan tayini (63)

5.3.1.1. Deneyin prensibi

Serumda bulunan oksidanlar Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e yükseltilmesini sağlar. X-orange reaktifi Fe^{+3} ile renkli bir kompleks verir. Oluşan rengin şiddeti; total oksidan miktarı ile orantılıdır.

5.3.1.2. Kullanılan reaktifler

Fox solüsyonu (140 mM NaCl içinde 25 mM Sülfirik asit): 2,05 g NaCl tartılarak deiyonize su ile 250 ml'ye tamamlanır. 0,374 ml sülfirik asit çekilerek 250 ml 140 mM NaCl üzerine ilave edilir.

R1:

150mM D-sorbitol : 5,1 g D-sorbitol tartılarak 187 ml fox solüsyonunun içine çözülür.

250 μ M X-orange: 0,036g X-orange tartılarak 150 mM D-sorbitol içeren 187 ml fox solüsyonunun içine çözülür.

R2:

10 mM 4-Hidroksibenzoik Asit: 0,035 g 4-Hidroksibenzoik asit tartılarak 25 ml fox solüsyonunun içine çözülür.

5 mM Amonyum $Fe+2SO_4$: 0,049 g Amonyum $Fe+2SO_4$ tartılarak 10 mM 4-Hidroksibenzoik asit içeren 25 ml fox solüsyonunda çözülür.

Standart:

50 ml 20 mM H_2O_2 : 3 deney tüpünün herbirine 9,12 ml deiyonize su konur. İlk deney tübüne Stoktan (%35'lik H_2O_2) 0,88 ml H_2O_2 çekilerek 1. tübe, 1. tüpten 0,88 ml

alınıp 2. tübe, 2. Tüpten 0,88 ml alınıp 3. tübe aktarılır. 3. tüpten 0,88 ml H2O2 çekilerek distile su ile 50 ml'ye tamamlanır. (Taze hazırlanır.)

5.3.1.3. Deneyin yapılışı

Tablo 5.3.1.3.'e göre hazırlanan çözeltiler 96'lık plate'lere yüklendi ve örneklerin spektrofotometrede 658 nm'de köre karşı absorbanları ölçüldü.

Tablo 5.3.1.3. Total Oksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

| | R1 | | R2 | | Standart | | Serum | |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| | Küvet | Plate | Küvet | Plate | Küvet | Plate | Küvet | Plate |
| Numune | 675ul | 225ul | 30 ul | 10 ul | | | 105ul | 35 ul |
| Standart | 675ul | 225ul | 30 ul | 10 ul | 105ul | 35 ul | | |
| Kör | 675ul | 225ul | 30 ul | 10 ul | | | | |

Kontrol ve hasta gruplarımızın Total Oksidan Molaritesi (TOS) numunenin absorbanı, standartın absorbanı ve standartın molaritesi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplandı.

Numunenin Total Oksidan Molaritesi = Numunenin absorbanı / Standartın absorbanı

* Standartın Molaritesi

5.3.2. Serumda total antioksidan ölçülmesi (64)

5.3.2.1. Deneyin prensibi

Uygun pH altında ABTS reaktifi hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Çözelti koyu yeşil-lacivert arası bir renge sahiptir. Serum ilave edildiğinde antioksidanlar mevcut ABTS radikallerini nötralize eder ve çözeltinin rengi açılır.

5.3.2.2. Kullanılan reaktifler

R1:

0,4 Molar Asetat tamponu (pH:5.8): 5,44 g Na-Asetat (CH_3COOHNa) deiyonize su ile çözülerek 100 ml ye tamamlanır. 1,32 ml CH_3COOH çekilerek deiyonize su ile 100 ml ye tamamlanır. pH:5,8 olana kadar Na-Asetat (0,4M) üzerine asetik asit (0,4M) ilavesi yapılır.

R2:

(30mM Asetat Tamponu (pH:3.6) + 10mM ABTS reaktifi + H_2O_2 + %10 Etilen glikol)

30mM Asetat Tamponu (pH:3.6): 0,204 g Na-Asetat (CH_3COOHNa) deiyonize su ile çözülerek 50 ml ye tamamlanır. R1 için hazırladığımız 0,4 Molar CH_3COOH 'den 7,5 ml çekilerek deiyonize su ile 100 ml ye tamamlanır. pH:3,6 olana kadar Na-Asetat(30mM) üzerine asetik asit (30 mM) ilavesi yapılır. (50 ml CH_3COOH ve 35*250 ml CH_3COOHNa karıştırıldı ve pH:3,6 elde edildi)

10mM ABTS reaktifi: 0,274,5 g ABTS reaktifi tartılarak 30mM Asetat Tamponu (pH:3.6) içinde çözülerek 50 ml ye tamamlanır.

H_2O_2 : 13,9 μL H_2O_2 çekilerek 50 ml 30mM Asetat tamponu ve ABTS reagent içeren çözelti üzerine ilave edilir.

%10 Etilen glikol: 5 ml Etilen glikol 45 ml 30mM Asetat tampon, ABTS reagent ve H_2O_2 içeren çözelti üzerine ilave edilir.

Hazırlanan çözelti 24 saat bekletilerek kullanılır. İlk önce su yeşili olan çözelti; bekleidikçe koyu yeşil-lacivert rengini alır.

Standart:

0,1 M Tris Tamponu (pH:8): 1,576 g Trizma HCl tartılarak deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanır. 1,211g Trizma Base tartılarak deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanır. pH:8 olana kadar Trizma Base (0,1M) üzerine Trizma HCl (0,1M) ilavesi yapılır.

100 ml suya 100 ml Trizma HCl eklendi ve Ph 8,2 elde edildi.

1mM Potasyum heksosiyanoferat (C₆FeK₃N₆): 0,0329g C₆FeK₃N₆ tartılarak 0,1 M Tris Tamponu (pH:8) ile 100 ml'ye tamamlanır.

5.3.2.3. Deneyin yapılışı

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları 96'lık plate'lere yüklenen çözelti ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbansları alındı.

Tablo 5.3.2.3. Total Antioksidan Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

| | R1 | | R2 | | Standart | | Serum | |
|----------|--------|--------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|
| | Küvet | Plate | Küvet | Plate | Küvet | Plate | Küvet | Plate |
| Numune | 800 ul | 100 ul | 120ul | 15 ul | | | 96 ul | 6 ul |
| Standart | 800 ul | 100 ul | 120ul | 15 ul | 96 ul | 6 ul | | |
| Kör | 800 ul | 100 ul | 120ul | 15 ul | | | | |

Kontrol ve hasta gruplarımızın Total Antioksidan Molariteleri (TAS) numunenin absorbanası , standartın absorbanası ve standartın molaritesi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplandı.

Numunenin Total Antioksidan Molaritesi = Numunenin absorbanası / Standartın absorbanası * Standartın Molaritesi

Oksidatif Stres İndeksi = TOS / (TAS * 10)

OSİ referans aralığı = 0-3

5.3.3. Serumda nitrik oksit ölçülmesi (65)

5.3.3.1. Deneyin prensibi

Nitrat, vanadyum (III) klorür ile nitrite indirgenir. Nitritle sülfanilamidin asidik ortamda N-(1-Naftil) etilendiamine dihidroklorür ile reaksiyonu sonucu kompleks diazonyum bileşiği oluşur. Oluşan bu renkli kompleks 540 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür.

5.3.3.2. Kullanılan reaktifler

0,3 M NaOH çözeltisi: 0,6 g NaOH tartılır, bir miktar distile suda çözülür ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

%10’luk ZnSO₄: 5 g ZnSO₄ ya da 8,9 g ZnSO₄.7H₂O tartılır bir miktar distile suda çözülür ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

1 M HCl: 4,20 ml HCl çekilir ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

VCl₃: 0,4 g VCl₃ bir miktar 1 M HCl de çözülür ve üzeri aynı çözelti ile 50 ml’ye tamamlanır.

%5'lik HCl: 2,86 ml %37'lik HCl çekilir ve üzeri distile su ile 25 ml'ye tamamlanır.

%2'lik SULF (Sulfanilamid): 0,5 g sülfanilamid tartılır, 25 ml %5'lik HCl içerisinde çözülür.

%0,1'lik NEDD (N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorür): 0,025 g NEDD tartılır. Bir miktar deiyonize suda çözülür ve üzeri deiyonize su ile 25 ml'ye tamamlanır.

5.3.3.3. Deneyin yapılışı

Doku homojenatı 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. 80 ul süpernatant alınır, üzerine 80 ul 0,3 M NaOH ilave edilir. Oda sıcaklığında 5 dk beklenir. 80 ul % 10'luk ZnSO₄ ilave edilir. Vortekslenir. +4'de 14000 rpm'de 5 dk santrifüj edilir. Üst faz alınır ve +4'de 14000 rpm'de 5 dk santrifüj edilir. İki adet deney tüpü anılır, kör ve numune olarak işaretlenerek tablo 5.3.3.3.'teki gibi çalışılır.

Tablo 5.3.3.3. Nitrik Oksit Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

| | Numune | Kör |
|-------------------------------------|---------------|------------|
| Deprotezize Sıvı | 80 ul | - |
| Distile su | - | 80 ul |
| VCl3 | 80 ul | 80 ul |
| SULF | 40 ul | - |
| NEDD | 40 ul | - |
| 30 dk 37 C'de etüvde inkübe edilir. | | |

Köre karşı absorbanlar kaydedilir. Sonuçlar 53000 M-1/cm-1 ekstinsiyon katsayısı ile mmol/L cinsinden hesaplanır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism version 7.00 (GraphPad Software, San Diego, CA) programı kullanılmıştır. Serum TAS, TOS, OSİ ve NO seviyelerinin normal dağılım analizi Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapılmıştır. Grupların karşılaştırılması One way ANOVA testini takiben Holm-Sidak çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

6.1. Olguların Demografik Ölçüm Değerleri

Bu çalışma da Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarına başvuran hastaların rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen serumlar kullanıldı. Dışlama kriterleri gözönüne alınarak seçilen hastaların yaşları, cinsiyetleri ve kanser tipleri kaydedildi. Elde edilen serumlar Medipol Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında aşağıda belirtilen yöntemlerle incelendi.

Çalışmada dışlama kriterleri kontrol grubu için;18 yaşından küçük,75 yaşından büyük olmak, sigara kullanıyor olmak, diyabetesmellitus, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon, kalp hastalığı, kanser, polikistikover hastalığı, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 6.1.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

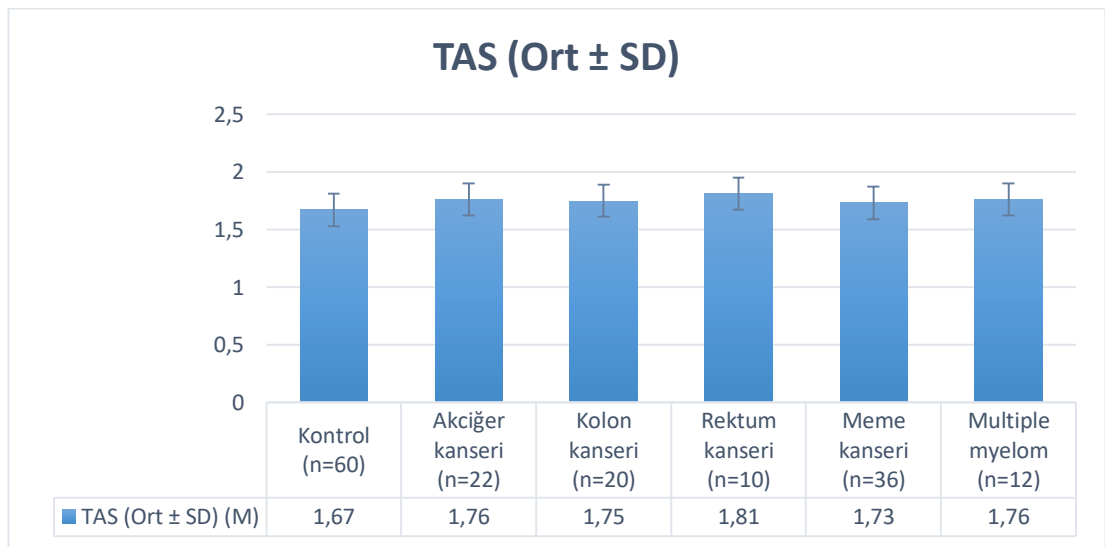
| Gruplar | Erkek | | Kadın | |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| | Yaş ort. ± Std S. | Grup içi birey sayısı (%) | Yaş ort. ± Std S. | Grup içi birey sayısı (%) |
| Kontrol (n=60) | 61,12 ± 9,25 | 25 (% 41,66) | 54,69 ± 13,08 | 35(% 58,33) |
| Akciğer kanseri (n=22) | 59,38 ± 8,24 | 16 (% 72,72) | 64,83 ± 2,93 | 6 (% 27,27) |
| Kolon kanseri (n=20) | 60,85 ± 10,88 | 13(% 65) | 53,71 ±11,12 | 7 (% 35) |
| Rektum kanseri (n=10) | 63,33 ± 9,83 | 6 (% 60) | 60,25 ±6,40 | 4 (% 40) |
| Memekanseri (n=36) | 0 ± 0 | 0 (% 0) | 52,61 ±13,21 | 36 (% 100) |
| Multiple myelom (n=12) | 69,43 ± 5,62 | 7 (% 58,33) | 68,80 ± 8,29 | 5 (% 41,66) |

6.2. Kontrol ve Kanser Grubunun Total Antioksidan Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 60 kontrol ve 22 akciğer kanseri, 20 kolon kanseri, 10 rektum kanseri, 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom olmak üzere toplam 100 olgu grubunda yapılan total antioksidan değerleri ve olguların kontrol grubuyla P değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Kontrol ve kanser grubunun TAS değerleri

| | TAS (Ort ± SD) (M) | P |
|-------------------------------|--------------------|--------|
| Kontrol (n=60) | 1,67±0,17 | |
| Akciğer kanseri (n=22) | 1,76±0,14 | P>0.05 |
| Kolon kanseri (n=20) | 1,75±0,11 | P>0.05 |
| Rektum kanseri (n=10) | 1,81±0,12 | P>0.05 |
| Meme kanseri (n=36) | 1,73±0,132 | P>0.05 |
| Multiple myelom (n=12) | 1,76±0,14 | P>0.05 |



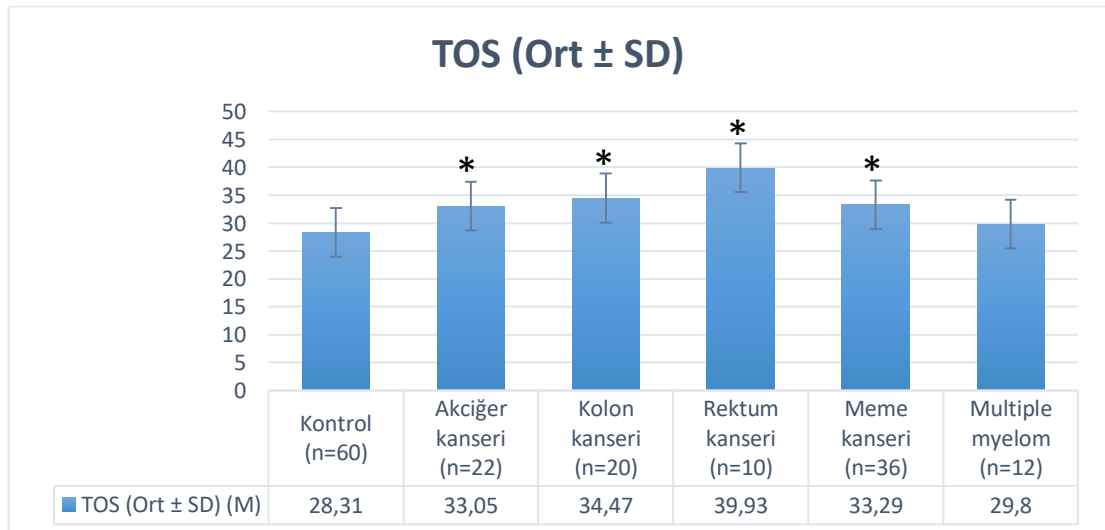
Şekil 6.2. Kontrol ve kanser grubunun TAS değerleri.

6.3. Kontrol ve Kanser Grubunun Total Oksidan Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 60 kontrol ve 22 akciğer kanseri, 20 kolon kanseri, 10 rektum kanseri, 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom olmak üzere toplam 100 olgu grubunda yapılan total antioksidan değerleri ve olguların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olup olmadığı Tablo 6.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 6.3. Kontrol ve kanser grubunun TOS değerleri

| | TOS (Ort ± SD) (M) | P |
|-------------------------------|--------------------|-----------|
| Kontrol (n=60) | 28,31±3,06 | |
| Akciğer kanseri (n=22) | 33,05±5,54 | P < 0.05* |
| Kolon kanseri (n=20) | 34,47±6,04 | P < 0.05* |
| Rektum kanseri (n=10) | 39,93±4,67 | P < 0.05* |
| Meme kanseri (n=36) | 33,29±4,31 | P < 0.05* |
| Multiple myelom (n=12) | 29,8± 2,68 | P > 0.05 |



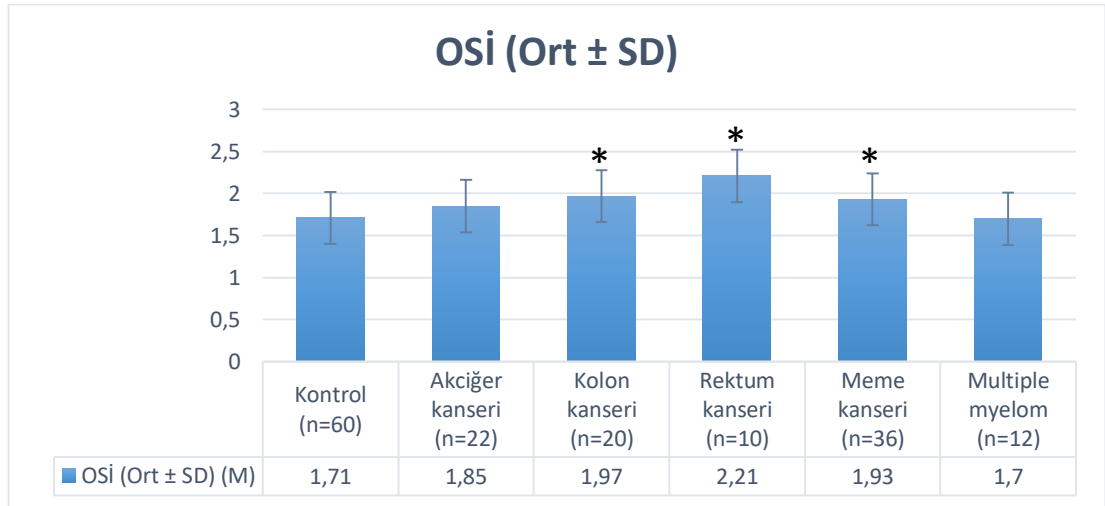
Şekil 6.3. Kontrol ve kanser grubunun TOS değerleri

6.4. Kontrol ve Kanser Grubunun Oksidatif Stres İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 60 kontrol ve 22 akciğer kanseri, 20 kolon kanseri, 10 rektum kanseri, 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom olmak üzere toplam 100 olgu grubunda yapılan oksidatif stres değerleri ve olguların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olup olmadığı Tablo 6.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 6.4. Kontrol ve kanser grubunun OSİ değerleri

| | OSİ (Ort ± SD) (M) | P |
|-------------------------------|--------------------|-----------|
| Kontrol (n=60) | 1,71±0,27 | |
| Akciğer kanseri (n=22) | 1,85± 0,34 | P > 0.05 |
| Kolon kanseri (n=20) | 1,97± 0,41 | P < 0.05* |
| Rektum kanseri (n=10) | 2,21±0,33 | P < 0.05* |
| Meme kanseri (n=36) | 1,93±0,28 | P < 0.05* |
| Multiple myelom (n=12) | 1,70±0,23 | P > 0.05 |



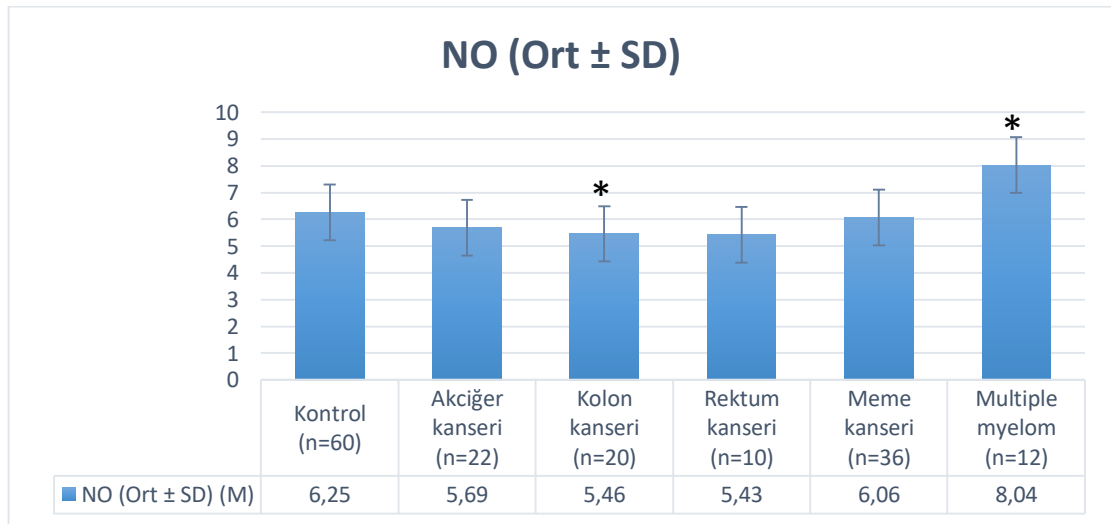
Şekil 6.4. Kontrol ve kanser grubunun OSİ değerleri

6.5. Kontrol ve Kanser Grubunun Nitrik Oksit Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 60 kontrol ve 22 akciğer kanseri, 20 kolon kanseri, 10 rektum kanseri, 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom olmak üzere toplam 100 olgu grubunda yapılan nitrik oksit değerleri ve olguların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olup olmadığı Tablo 6.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 6.5. Kontrol ve kanser grubunun NO değerleri

| | NO (Ort ± SD) (M) | P |
|-------------------------------|-------------------|-----------|
| Kontrol (n=60) | 6,25±0,88 | |
| Akciğer kanseri (n=22) | 5,69±0,62 | P > 0.05 |
| Kolon kanseri (n=20) | 5,46±1,19 | P < 0.05* |
| Rektum kanseri (n=10) | 5,43±0,79 | P > 0.05 |
| Meme kanseri (n=36) | 6,06±1,19 | P > 0.05 |
| Multiple myelom (n=12) | 8,04±1,56 | P < 0.05* |



Şekil 6.5. Kontrol ve kanser grubunun NO değerleri

6.6. Kanser Gruplarının TAS, TOS, OSİ ve NO Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 22 akciğer kanseri, 20 kolon kanseri, 10 rektum kanseri, 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom olmak üzere kanser grubunda yapılan TAS, TOS, OSİ ve NO değerlerinin karşılaştırıldığında anlamlı olup olmadığı Tablo 6.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6.6. Kanser grubunun TAS, TOS, OSİ ve NO değerleri

| Gruplar | Akciğer kanseri (n=22) | Kolon kanseri (n=20) | Rektum kanseri (n=10) | Meme kanseri (n=36) | Multiple myelom (n=12) |
|-------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| TAS(mmol TroloxEquiv/L) | 1,76±0,14 | 1,75±0,11 | 1,81±0,12 | 1,73±0,132 | 1,76±0,14 |
| TOS(µmol H2O2 Equiv/L) | 33,05±5,54 | 34,47±6,04 | 39,93±4,67 ^{▲•} | 33,29±4,31 ⁺ | 29,8± 2,68 ^{•+} |
| OSİ (AU) | 1,85± 0,34 | 1,97± 0,41 | 2,21±0,33 [▲] | 1,93±0,28 | 1,70±0,23 ⁺ |
| NO (µmol/L) | 5,69±0,62 | 5,46±1,19 | 5,43±0,79 | 6,06±1,19 | 8,04±1,56 [▲] ^{•+ α} |

▲ P < 0.05: Akciğer kanseri grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak farklı; **•** P < 0.05: Kolon kanseri grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak farklı; **+** P < 0.05: Rektum kanseri grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak farklı; **α** P < 0.05: Meme kanseri grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak farklı; **β** P < 0.05: Multiple myelom kanseri grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak farklı.

7. TARTIŞMA

İnsan vücudundaki tüm hücreler, oksidan ve antioksidan türler arasında homeostaz durumunu sürdürür. Oksidan / antioksidan denge normal metabolizma, sinyal iletimi ve hücresel fonksiyonların düzenlenmesi için çok önemlidir. Oksidanlarda bir artış ve antioksidan savunma sisteminde bir azalma meydana geldiğinde, oksidatif / antioksidatif denge nihayetinde oksidatif duruma doğru kayar. Proteinler, lipitler ve DNA, oksidatif saldırı için önemli hedeflerdir ve bu moleküllerin modifiye edilmesi, somatik mutasyonlar ve neoplastik dönüşüm riskini artırabilir. Kanserlerin gelişimi ve ilerlemesi, DNA mutasyonları ve hasarı, genom instabilitesi ve oksidatif stresin neden olduğu hücre çoğalması ile bağlantılıdır (48). Kanserde oksidatif hasarın rolü, serbest radikal DNA hasarına ve hücresel neoplastik transformasyona yol açan çok sayıda biyokimyasal yol ile iyi bir şekilde kurulmuştur (66).

Çalışmamızda, çeşitli kanser tiplerinde, serumda total oksidan seviyesinin (TOS), total antioksidan seviyesinin (TAS) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve hastalığının tedavi etkinliğini değerlendirmede tanısal parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla, 22 akciğer kanseri, 20 kolon kanseri, 10 rektum kanseri, 36 meme kanseri ve 12 multiple myelom tanısı alan ve kemoterapi tedavisi gören 100 hasta ile 60 sağlıklı birey araştırmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; akciğer kanseri vakalarının 16'sı (% 72,72) erkek, 6'sı (% 27,27) kadın; kolon kanseri vakalarının 13'ü (% 65) erkek, 7'si (% 35) kadın; rektum kanseri vakalarının 6'sı (% 60) erkek, 4'ü (% 40) kadın; meme kanseri vakalarının 36'sı (%100) kadın; multiple myelom kanseri vakalarının 7'si (% 58,33) erkek, 5'i (% 41,66) kadın; kontrol grubunun 25'i (% 41,66) erkek, 35'i (% 58,33) kadındı. Yaş ortalamaları akciğer kanseri grubu erkeklerde $59,38 \pm 8,24$, kadınlarda $64,83 \pm 2,93$; kolon kanseri grubu erkeklerde $60,85 \pm 10,88$, kadınlarda $53,71 \pm 11,12$; rektum kanseri grubunda erkeklerde $63,33 \pm 9,83$, kadınlarda $60,25$

$\pm 6,40$; meme kanseri grubunda kadınlarda $52,61 \pm 13,21$; multiple myelom kanseri grubunda erkeklerde $69,43 \pm 5,62$; kadınlarda $68,80 \pm 8,29$ idi. (Tablo 6.1.1.).

Hastaların TAS, TOS, OSİ, NO değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; hiçbir kanser grubunda TAS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 6.2.) Kanser grubunun TAS ortalamaları kontrol grubuyla benzer seyretmektedir (Şekil 6.2.). Akciğer, kolon, rektum, meme kanseri gruplarında TOS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış göstermektedir (Şekil 6.3., $p < 0.05$). Multiple myelom kanserinde TOS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo 6.3.). Kolon, rektum, meme kanseri gruplarında OSİ değerleri anlamlı derecede artış göstermiştir (Şekil 6.4., $p < 0.05$). Akciğer ve multiple myelom kanseri gruplarında OSİ değerleri arasında anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 6.4.). Kolon ve multiple myelom kanseri gruplarında NO değerleri anlamlı derecede farklıdır ($p < 0.05$). Akciğer, rektum ve meme kanseri grubunda NO değerleri arasında anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 6.5.).

Bir dizi çalışma oksidatif stresin birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. TAS ile yapılan bir çalışmada Comstock ve arkadaşları, 258 akciğer kanserli hastada serum TAS değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır (67). Benzer olarak Ertürk ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada da akciğer kanserli hastalarda serumda TAS değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak saptamıştır (68). Yine başka bir çalışmada, herhangi bir tedavi uygulanmayan, tanısı konmuş 36 akciğer kanseri hastası ve 36 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada; hasta grubunda TAS değerleri düşmüş ($p < 0.05$), TOS değerleri artmış ($p < 0.05$) ve buna bağlı olarak OSİ değerleri de artmıştır ($p < 0.05$) (69).

Çalışmamızın literatürle farklı seyretmesinin kemoterapinin vücutta antioksidan kapasiteyi değiştirmesi sonucu olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bir çalışma, hem kontrol hem de çocukluk çağı kanseri hastalarının aynı kan

TAS düzeylerine sahip olduğunu ve bunun nedeninin kemoterapinin plazmanın antioksidan kapasitesini bozması olduğu belirtilmiştir (70).

Meme kanserindeki oksidatif hasar belirteçlerini değerlendirmek için yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda, TOS seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra TOS tedavi başlangıcından sonuna doğru azalış göstermiş ve kürler arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma kemoterapi sürecinde meme kanseri hastalarının oksidatif parametrelerinin kısmen de olsa değişebileceği hipotezini desteklemektedir (71). Sener ve arkadaşları tarafından son zamanlarda yapılan bir çalışmada, meme kanseri hastalarının daha yüksek lipid peroksidasyon seviyelerine ve daha düşük kan TAS değerine sahip olduğu gözlenmiştir (72). Kötü huylu tümörler üzerinde yapılan bir çalışmada, meme kanseri, iyi huylu meme tümörleri ve sağlıklı kişilerde serum OSI, TAS ve TOS düzeylerini ölçülmüştür. İyi huylu ve kötü huylu tümörü olan hastalarda serum TOS ve OSI düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek iken bununla birlikte, benign ve malign tümörleri olan hastalarda TAS düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benign meme tümörü olan hastalarda serum TOS düzeyine kıyasla meme kanseri olan hastalarda serum TOS düzeyleri daha yüksek iken TAS seviyeleri daha düşük çıkmıştır. Oksidatif stres parametreleri, farklı klinik evreleri olan kanser hastaları arasında önemli farklılıklar göstermiştir (73). Başka bir çalışmada meme kanseri hastalarında serumda NO değerlerinin arttığı bulunmuştur (74).

Kemoterapi, çok sayıda serbest radikalın üretilmesi, azalmış antioksidan aktivite, artmış oksidatif stres, veri ölçümü ile etkileşimler ve deneysel hatalarla sonuçlanan kanseri inhibe edebilir veya öldürebilir. Santiago-Arteche ve arkadaşları kemoterapi alan kolorektal kanser hastalarında TAS'ın kemoterapi almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuştur (75). Başka bir çalışmada, multiple miyelom hastalarında kontrollere kıyasla TOS ve OSI düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak, iki grup karşılaştırıldığında TAS değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu muhtemelen oksidatif durumdaki artışa orantılı bir tepki gösteremeyen hastalığın durumundan kaynaklanmaktadır (76). Bir diğer çalışmada,

kanser grubu (n = 15) bir bütün olarak sağlıklı kontrollere benzer bir NO seviyesi göstermiştir. Bununla birlikte, (a) ameliyat olmayan, tedavi edilmemiş kanser grubu (b) ameliyat sonrası, tedavi edilen kanser grubuyla karşılaştırıldığında, önceki grup (a), ikinci gruptan (b) önemli ölçüde daha yüksek bir NO seviyesi gösterdi (77).

Akciğer kanseri grubuyla rektum kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS değerlerinde ve OSİ değerlerinde anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). Akciğer kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubunun NO değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). Kolon kanseri grubuyla rektum kanseri grubunun TOS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kolon kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS ve NO değerlerinde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Rektum kanseri grubuyla meme kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS değerleri arasında anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$). Rektum kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS, OSİ ve NO değerlerinde anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$). Meme kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubu karşılaştırıldığında NO değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 6.6., $p<0.05$). Bu durumun nedeni olarak kanserler arasındaki tedavi farkı veya hastalığın ne derece ilerlediğiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Literatürle karşılaştırıldığında kemoterapinin, oksidan/antioksidan sistemi üzerinde etkileri olduğu söylenebilir. Genellikle, oksidatif stres arttığında, antioksidanların azalması beklenir ancak yapılan çalışmamızda bu iki sistemin mutlaka bu eğilimi izlemeyeceğini göstermiştir. Vücudun normal metabolizması bozulduğunda, bütün zararlı parametrelerin artması ve tüm faydalı parametrelerin azalması beklenmemelidir. Bu durum, hastalığın tüm çeşitlerinin önlenememesi ve/veya tedavi edilememesinin nedeni olabilir.

8. SONUÇ

Sonuçlarımız literatür çalışmalarıyla benzerliklerin yanında, farklılıklar göstermektedir. Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bilgiler aşağıda kısaca özetlenmiştir:

Kontrol grubu ile kanser grupları arasında TAS değerleri karşılaştırıldığında; hiçbir kanser grubunda anlamlı bir fark bulunamamıştır ve ortalamalar benzer seyretmektedir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile kanser grupları arasında TOS değerleri karşılaştırıldığında; akciğer kanseri grubunda, kolon kanser grubunda, rektum kanseri grubunda ve meme kanseri grubunda anlamlı şekilde bir artış görülmektedir ($p<0.05$). Multiple myelom kanseri grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile kanser grupları arasında OSİ değerleri karşılaştırıldığında; kolon kanseri grubunda, rektum kanseri grubunda ve meme kanseri grubunda anlamlı şekilde artış görülmektedir ($p<0.05$). Akciğer kanseri grubuyla multiple myelom kanseri gruplarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile kanser grupları arasında NO değerleri karşılaştırıldığında; kolon kanseri grubunda ve multiple myelom kanseri grubunda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Akciğer kanseri grubu, rektum kanseri grubu ve meme kanseri grubunda anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Akciğer kanseri grubuyla rektum kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS değerlerinde ve OSİ değerlerinde anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). Akciğer kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubunun NO değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$).

Kolon kanseri grubuyla rektum kanseri grubunun TOS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kolon kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS ve NO değerlerinde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Rektum kanseri grubuyla meme kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS değerleri arasında anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$). Rektum kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubu karşılaştırıldığında TOS, OSİ ve NO değerlerinde anlamlılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Meme kanseri grubuyla multiple myelom kanseri grubu karşılaştırıldığında NO değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

9. KAYNAKLAR

1. Monteiro HP, Rodrigues EG, Amorim Reis KC, Longo Jr. LS, Ogata FT, Moretti IS et al. Nitric oxide and interactions with reactive oxygen species in the development of melanoma, breast, and colon cancer: A redox signaling perspective. *Nitric Oxide* 89:1–13, 2019.
2. Sayır F et al. Serum prolidase activity, total oxidant/antioxidant, and nitric oxide levels in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 27(2):206-211, 2019.
3. Somasundaram V, Basudhar D, Bharadwaj G, No JH, Ridnour LA, Cheng RYS et al. Molecular Mechanisms of Nitric Oxide in Cancer Progression, Signal Transduction, and Metabolism. *Antioxidants And Redox Signaling* 1-60, 2019.
4. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, et al. Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS ONE* 12(1): e0170003, 2017.
5. Singh AK ve Ark., Free radicals hasten head and neck cancer risk: A study of total oxidant, total antioxidant, DNA damage, and histological grade. *J Postgrad Med.* 62(2): 96–101, 2016.
6. Shetty Rathan KS., Kali A., Shetty Rachan KS., Serum total antioxidant capacity in oral carcinoma patient. *Pharmacognosy Res.* 7(2): 184–187,2015.
7. Derici MK, Demirel-Yılmaz E. Nitrik oksitin kanser gelişimi ve metastaz üzerine etkileri. *Turk Hij Den Biyol Derg,* 74(2): 161-174,2017.
8. Marinda KM, Michael G ve David A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 5.1:62-71, 2001.
9. Simone II CB, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 2. *Alternative therapies in health and medicine,* 13(1):22-9,2007.

10. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bil Derg, 5(3): 154-165, 2016.
11. Lieberman M, Peet A. Marks' Essentials of Medical Biochemistry A Clinical Approach Second Edition. Wolters Kluwer. 2015.
12. Yokuş B, Çakır DÜ. Kanser Biyokimyası. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 1(2): 7-18, 2012.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN, 68:394–424, 2018.
14. Korgaonkar N, Yadav KS. Understanding the biology and advent of physics of cancer with perspicacity in current treatment therapy. Life Sciences, 239: 1-12, 2019.
15. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara 2016 .
16. Gabriel J. The Biology of Cancer. Wiley. 2007.
17. DeVita, Vincent T., Lawrence, Theodore S., Rosenberg, Steven A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer LWW health library. 223-352. 2011.
18. Çiftçi N. Oksidatif Stresin Kanserdeki Rolü: Antioksidanlar Kanser Progresyonunun Yakıtı Olabilir mi? Ahi Evran Tıp Dergisi; 1: 8-13, 2017.
19. Harrington KJ. The Biology of Cancer. Medicine; 44(1): 1-5, 2015.
20. Tripathy D. Neoplasia. İn:McPhee SJ,Lingappa VR,Ganong WF et al.;eds. Pathophysiology of Disease.2nd ed.Connecticut: Appleton&Lange:78-97, 1997.
21. Dalay N. Kanser Biyolojisi. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN;eds. Klinik Onkoloji.İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları;:48-53, 2000.
22. İçli F,Akbulut H.Onkolojiye Giriş. İçinde.iliçin G,Biberoğlu K, Süleymanlar G ve ark. İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi; 2005.
23. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell; 100: 57–70, 2000.

24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*; 144: 646-674, 2011.
25. Dinçol K. Kemoterapide Temel Prensipler. İn: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN; eds. Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 34-47, 2000.
26. Jacobs C, Robinson L, Webb P. Genetics for health professionals in cancer care : from principles to practice. Oxford University Press. 2014.
27. Golias C, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Cell proliferation and cell cycle control: a mini review. *Int J Clin Pract*; 58: 1134-41, 2004.
28. Fıfşkın, K. Genetik Kavramlar. Altıncı baskıdan çeviri. Öner, C. Sayfalar 635-651, 2002.
29. Cabadak, H. Hücre Siklusu ve Kanser. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 9 (3): 51-61, 2008..
30. Chang CF, Diers AR, Hogg N. Cancer cell metabolism and the modulating effects of nitric oxide. *Free Radical Biology and Medicine*, 79: 324–336, 2015.
31. John E. Niederhuber , James O. Armitage, James H Doroshow , Michael B. Kastan , Joel E. Tepper. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)*. Elsevier 2020.
32. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Cancer Sci Ther*; 1(2): i-iv, 2009.
33. Terrero, M.N. and Li, S. Growth factor receptors: targets for gene therapy and immunotherapy for cancer treatment. *Gene Ther Mol Biol Vol 8*, 175-180, 2004.
34. Büyükslu N, Yiğitbaşı T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. *MÜSBED*; 5(3): 197-203, 2015.
35. Birben E, Şahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalaycı O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *WAO Journal*; 5: 9–19, 2012.
36. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Invest*; 6 (3): 331-336, 2015.

37. Harris IS, DeNicola GM. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends in Cell Biology*; 1-12, 2020.
38. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem.*; 1-13, 2020.
39. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*; 160: 1–40, 2006.
40. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Konya: Mimoza yayınları, 1995.
41. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews* 4(8): 118-126, 2010.
42. Shah S, Kalal BS. Oxidative stress in cervical cancer and its response to chemoradiation. *Turk J Obstet Gynecol*;16:124-128, 2019.
43. Shetty KSR, Kali A, Shetty KSR. Serum total antioxidant capacity in oral carcinoma patients. *Pharmacognosy Research*;7(2):184-187, 2015.
44. Prasad S, Srivastava SK. Oxidative Stress and Cancer: Chemopreventive and Therapeutic Role of Triphala. *Antioxidants*;9(72):1-15, 2020.
45. Conklin KA. Dietary Antioxidants During Cancer Chemotherapy: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness and Development of Side Effects. *NUTRITION AND CANCER*, 37(1), 1–18, 2000.
46. Sosa V, Moline T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Leonart ME. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*; 12: 376-390, 2013.
47. Ozben T. Oxidative Stress and Apoptosis: Impact on Cancer Therapy. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*; 96 (9): 2181-2196, 2007.
48. Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*; 35, 32– 46, 2009.
49. Sabuncuoğlu S, Özgüneş H. Kemoterapi, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*; 31 (2): 137-150, 2011.
50. Korde Choudhari et al. Nitric Oxide and Cancer: a review. *World Journal of Surgical Oncology*, 11:118, 2013.

51. Weiming Xu,, Li Zhi Liu, Loizidou M, Ahmed M, Ian G Charles. The role of nitric oxide in cancer. *Cell Research*, 12(5-6):311-320, 2002.
52. Sarı A. Nitrik Oksitin İnsan Sağlığındaki Önemi Ve Üretimini Arttırıcı Moleküller. *Physical Sciences (NWSAPS)*, 15(2):29-39, 2020.
53. Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, Besler HT. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus Travma Derg*;10(3):149-159, 2004.
54. Özcan G, Şahin EA, Yılmaz ED. Nitrik Oksidin Kalp İşlevleri Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 28(3):99-117, 2016.
55. Bonavida B, Khineche S, Yopez SH, Garban H. Therapeutic potential of nitric oxide in cancer. *Drug Resistance Updates* 9: 157–173, 2006.
56. Vahora H, Ali Khan M, Alalami U, Hussain A. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention. *Journal of Cancer Prevention*, 21(1): 1-12, 2016.
57. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal* 33, 829–837, 2012.
58. Burke AJ, Sullivan FJ, Giles FJ and Glynn SA. The yin and yang of nitric oxide in cancer progression. *Carcinogenesis*, 34(3):503-512, 2013.
59. Derici MK, Demirel-Yılmaz E. Nitrik oksitin kanser gelişimi ve metastaz üzerine etkileri. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 74(2): 161 – 174, 2017.
60. Huerta S, Chilka S, Bonavida B. Nitric oxide donors: Novel cancer therapeutics (Review). *International Journal Of Oncology* 33: 909-927, 2008.
61. Thomas DD, Ridnour LA, Isenberg JS, Santana WF, Switzer CH, Donzellie S et al. The Chemical Biology of Nitric Oxide. Implications in Cellular Signaling. *Free Radic Biol Med*. 45(1): 18–31, 2008.
62. Chang CF, Diers AR, Hogg N. Cancer cell metabolism and the modulating effects of nitric oxide. *Free Radical Biology and Medicine*, 79: 324–336, 2015.
63. Erel Ö. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry Volume* 38, Issue 12, Pages 1103–11, 2005.
64. Erel Ö. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation, *Clinical Biochemistry Volume* 37, Issue 4, Pages 277–85, 2004.

- 65.** Miranda, Katrina M., Michael G. Espey, and David A. Wink. "A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite." *Nitric oxide* 5.1: 62-71, 2000.
- 66.** Ferrari CKB. Oxidative stress pathophysiology: Searching for an effective antioxidant protection. *Int Med J.* 8:175-184, 2001.
- 67.** 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*; 6: 907-916, 1997.
- 68.** Ertürk B. Akciğer kanserli hastalarda malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyi ölçümü İle oksidan-antioksidan dengenin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul; 50-58, 2006.
- 69.** Kapancık S, Çelik VK, Kılıçkap S, Kacan T, Kapancık S. The Relationship of Arginine Deficiency with the Lung Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology* 2(26): 103-109, 2016.
- 70.** Papageorgiou M, Stiakaki E, Dimitriou H, Malliaraki N, Notas G, Castanas E, Kalmanti M. Cancer chemotherapy reduces plasma total antioxidant capacity in children with malignancies. *Leukemia Res.* 29:11-16, 2005.
- 71.** Pande D, Negi R, Karki K, Khanna S, Khanna RS, Khanna H. Oxidative damage markers as possible discriminatory biomarkers in breast carcinoma. *Transl Res.*;160(6):411-8, 2012.
- 72.** Sener DE, Gönenç A, Akinci M, Torun M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct.* 25:377-382, 2006.
- 73.** Feng JF, Lu L, Zeng P, Yang YH, Luo J, Yang YW, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol.*; 17(6):575-583, 2012.
- 74.** Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S: Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer*, 72(1):41-44, 1995.

- 75.** Santiago-Arteche R, Muñiz P, Cavia-Saiz M, Garcia-Giron C, Garcı́a-Gonzalez M, Llorente-Ayala B, et al. Cancer chemotherapy reduces plasma total polyphenols and total antioxidants capacity in colorectal cancer patients. *MolBiolRep.*; 39: 9355–9360, 2012.
- 76.** Ellidağ HY, Eren E, Aydın Ö, Yıldırım M, Sezer C, Yılmaz N. Multiple Myeloma: Relationship to Antioxidant Esterases. *Med Princ Pract*;23:18–23, 2014.
- 77.** Higashino H, Tabuchi M, Yamagata S, Kurita T, Miya H, Mukai H, Miya Y. Serum Nitric Oxide Metabolite levels in Groups Patients with Various Diseases in Comparison in Healthy Control Subject. *J. Med. Sci.*, 10(1):1-11, 2010.



10. ETİK KURUL ONAYI



(Handwritten signature)

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.59760
Konu : Etik Kurulu Kararı

01/11/2019

Sayın Hazel Polat Bağrıyanık

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Çeşitli Kanser Tiplerinde Serum Oksidan, Antioksidan ve Nitrik Oksid Düzeylerinin Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 01.11.2019 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 0E043CD1X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | | |
|--------------------------|---|---|--|---|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Çeşitli Kanser Tiplerinde Serum Oksidan, Antioksidan ve Nitrik Oksid Düzeylerinin Değerlendirilmesi | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Hazel Polat Bağrıyanık | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Diyetisyen | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | - | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

| Değerlendirilen Belgeler | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|-------------------------------------|--|--------------------------|-------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI | | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| Karar Bilgileri | Karar No: 825 | Tarih: 23/10/2019 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir. | | | | | |

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI | Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK |
|--------------------------------|------------------------|

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------|
| | | | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK | Eczacılık | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK | Farmakoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Mete ÜNGÖR | Endodonti | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. İlknur KESKİN | Histoloji ve Embriyoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN | Psiko-onkoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK | Biyoteknoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI | Fizyoterapi ve Rehabilitasyon | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

* :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

| | | | |
|-------------------|----------|---------------------|------------------|
| Adı | Hazel | Soyadı | Polat Bağrıyanık |
| Doğum Yeri | İstanbul | Doğum Tarihi | 01.03.1993 |

Eğitim Düzeyi

| | Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı |
|---------------|---|-----------------------|
| Lisans | İstanbul Medipol Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik | 2016 |
| Lise | Özel Çınar Anadolu Lisesi | 2011 |

| Yabancı Dil | Okuduğunu Anlama | Konuşma | Yazma |
|--------------------|-------------------------|----------------|--------------|
| İngilizce | İyi | Orta | Orta |

| | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|-------------------|----------------|---------------------|--------------|
| ALES Puanı | 83 | | |

Bilgisayar Bilgisi

| Program | Kullanma Becerisi |
|------------------|--------------------------|
| Microsoft Office | İyi |