

Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi

The effect of long-term smoking on oxidative stress

Arif Süner¹, Mustafa Polat¹, Hatice Sezen², Emin Şavik², Hakan Kaya¹, Sedat Köroğlu³

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

³Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Yazışma adresi: Arif Süner, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Tel:

+90 541 3218581, e-mail: arifsuner@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.02.2014

Kabul tarihi / Accepted: 21.02.2014

Özet

Amaç: Koronerleri normal ve tek risk faktörü olarak sigara içen hastalarda sigaranın oksidatif strese olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya hastanemiz koroner anjiyografi servisine koroner anjiyografi için başvuran koronerleri normal olan ardışık 54 hasta dahil edildi. Koroner arter hastalığı için tek risk faktörü olarak sigara içen hastalar (Grup I, n=29; ortalama yaş: 47±11) ve kontrol grubu olarak hiçbir risk faktörü olmayan hastalar (Grup II, n=25; ortalama yaş: 51±12 yıl) alındı. Alınan kan örnekleri serumlarına ayrıldıktan sonra Erel tarafından geliştirilen yöntemle Total antioksidan seviye (TAS), Total oksidan seviye (TOS) düzeylerine bakıldı ve Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Tüm bireylerden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onay formu alındı.

Bulgular: TAS kontrol grubunda daha yüksek iken (0,80±0,12 ve 0,86±0,13, P=0,044), TOS sigara içen grupta daha yüksekti (11,02±1,51 ve 9,97±1,36, P=0,010). Total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye oranlanması ile bulunan oksidatif stres indeksi sigara içen grupta daha yüksekti (1,41±0,261 ve 17±0,16, P=0,0002).

Sonuç: Uzun süreli sigara kullanımı total antioksidan seviyelerinde azalma ve total oksidan düzeyinde artışa neden olarak birçok kronik hastalığın patogeneğinde yer alan oksidatif stres artışına yol açtığı tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Sigara, oksidatif stres, antioksidan kapasite

Abstract

Aim: We investigated the effect of smoking on oxidative stress in smokers with normal coronary arteries.

Material and methods: Consecutive 54 patients with normal coronaries who admitted to our hospital's coronary angiography service for coronary angiography were included to study. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=29, mean age, 47 ± 11 years) composed of patients with only one risk factor-smoking- for coronary artery disease; and Group 2 (n=25, mean age, 51 ± 12 years) composed of patients with no risk factors for coronary artery disease. Serum samples were investigated by Erel method about total antioxidant level and total oxidant level and oxidative stress index was calculated. All participants gave informed consent.

Results: While Total antioxidant levels were higher in control group ($0,80\pm 0,12$ and $0,86\pm 0,13$, $P= 0,044$), Total oxidant levels were higher in smokers ($11,02\pm 1,51$ and $9,97\pm 1,36$, $P=0,010$). Oxidative stress index which could be calculated by dividing Total oxidant level to Total antioxidant level, was higher in smokers ($1,41\pm 0,261$ and $17\pm 0,16$, $P=0,0002$).

Conclusion: By causing total antioxidant levels reduction and total oxidant level increase long-term smoking can lead to oxidative stress which occurs in the pathogenesis of several chronic diseases.

Key words: Cigarette, oxidative stress, antioxidant capacity

Giriş

Sigara; yaygın ateroskleroz, KAH ve diğer iskemik hastalıklar için major bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara içenlerde KAH riski artışından; kan koagülasyonundaki değişiklikler, arter duvarı bütünlüğünün bozulması, kan lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile lipid peroksidasyonundaki artış ve serum antioksidan düzeylerindeki azalma sorumlu tutulmuştur (1-4). Sigara; nitrik oksit, hidrokarbonlar, aldehidler, fenollar, kinon ve semikinon radikalleri gibi pek çok kimyasal maddeyi bünyesinde barındırmakta ve bu kimyasal maddeler direkt ya da indirekt olarak oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumuna yol açmaktadır (4). Sigara dumanındaki bu oksidanlar LDL'nin oksidatif modifikasyonunu uyurabilir (3-4). Oksidasyona uğrayan LDL partikülleri "scavenger" reseptörler aracılığı ile makrofajlar tarafından alınır ve aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli rolü olan köpük hücrelerinin oluşumuna yol açar (5). Böylece, sigara dumanının neden olduğu LDL oksidasyonu, sigara ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Serbest oksijen radikal (SOR) düzeyi de normalde vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulmaktadır. Bu dengenin SOR lehine bozulması durumunda protein, lipid, nükleik asit gibi moleküllerde yıkıcı reaksiyonlar meydana gelmektedir. "Oksidatif stres" olarak adlandırılan

bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (6-7).

Biz bu çalışmada sigara kullanıcılarında oksidan ve antioksidan serum düzeylerini belirlemeyi, kronik sigara kullanımının oksidatif strese neden olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

1. Hastalar

Çalışmaya hastanemiz koroner anjiyografi servisine koroner anjiyografi için başvuran koronerleri normal olan ardışık 60 hasta dahil edildi. 6 hastanın kendi isteği ile çalışmadan çıkması nedeni ile 54 hasta için istatistiksel analizler yapıldı. Koroner arter hastalığı için tek risk faktörü olarak sigara içen hastalar (Grup 1, $n=29$; ortalama yaş: 47 ± 11) ve kontrol grubu olarak da hiçbir risk faktörü olmayan hastalar (Grup 2, $n=25$; ortalama yaş: 51 ± 12 yıl) alındı.

Bütün bireylerin boy, kilo, kan basıncı standart yöntemlerle ölçüldü. Çalışmaya yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onaylanmış rıza formları alındı.

Çalışmaya akut koroner sendrom, miyokardit, sol ventriküldisfonksiyonu, kalp yetersizliği olan hastalar, kronik inflamatuvar-otoimmün hastalığı olanlar, antioksidan özelliği olan ilaçları kullanan hastalar (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), antioksidan beta bloker veya antioksidan vitamin preparatları) alınmadı.

2. Tanımlamalar

Sigara içimi: Halen sigara içmeye devam eden ve en az 10 yıldır 1 paket gün içenler sigara içiyor olarak

kabul edildi.

Sol ventrikül disfonksiyonu: Ejeksiyon fraksiyonunun % 50'in altı olması olarak kabul edildi.

Tansiyon Ölçümü: Tansiyon arteriyel sağ koldan sfigomanometre ile ölçüldü. Korotkoff' un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

3. Kanların alınması

Hasta ve kontrollerden anjiyografiden 1 gün sonra TAK ve TOK değerlerini ölçmek için düz tüplere alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve ayrılan serum numuneleri -80°C'de çalışma sonunda örnekler çalışılınca kadar saklandı.

4. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (8). Bu yöntemde Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

5. Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (9). Prensipte: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar

asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

İstatistiksel analizler

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 11,5 kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Sürekli değişkenler ortalama±SD ve kategorik değişkenler sayı ya da yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişkenler Kolmogorow Smirnov Testi ile dağılımı incelendikten sonra dağılımı normal olmayan nabız ve kreatinin için non parametrik Mann Whitney U testi ile dağılımı normal olan parametreler için bağımsız örneklem T testi kullanıldı. Değişkenlerin TAS, TOS ve OSİ ile ilişkileri Pearson Korelasyon analizi ile incelendi. İlişkili parametreler arasında TAS, TOS ve OSİ'yi etkileyen değişkenler Linier regresyon analizi ile araştırıldı. Gruplar arasında TAS, TOS ve OSİ'nin değişimi Box-Plot grafik ile incelendi. P değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, BMİ, nabız, kan basıncı, sodyum, üre, kreatinin, glukoz, kalsiyum, total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, ALT, hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve MPV yönünden bir fark yoktu (p>0,05). Potasyum (K) ve AST anlamlı şekilde sigara için grupta yüksekti (sırası ile 4,3±0,4 ve 3,8±0,3, p=0,01 ve 36±10 ve 18±3; p=0,007). HDL kolesterol ise anlamlı şekilde sigara içmeyen grupta yüksekti (41±10 ve 49±10; p=0,035).

TAS kontrol grubunda (0,80±0,12 ve 0,86±0,13 p=0,044, Şekil 1), TOS sigara içen grupta yüksekti

(11,02±1,51 ve 9,97±1,36, p=0,010, Şekil 2). TOS'un TAS'a oranlanması ile bulunan oksidatif stres indeksi sigara içen grupta yüksekti (1,41±0,26 ve 1,7±0,16; p=0,002, Şekil 3). Oksidatif Stres parametrelerinin diğer parametreler ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile incelendi ve sonuçta TAS'ın K ve sigara içimi ile negatif ilişkili olduğu gözlemlendi. Linier regresyon analizinde bu parametrelerden sadece sigaranın TAS'ı etkilediği gösterildi (Tablo 2). TOS ile K, diastolik kan basıncı ve sigara içiminin negatif ilişkili olduğu ancak linier regresyon analizinde bu parametrelerden hiç birinin TOS'u bağımsız olarak etkilemediği görüldü. Yine OSI'nin K ve sigara içimi ile pozitif korelasyonu saptandı ancak her iki parametrenin de OSI'ni bağımsız olarak etkilemediği gösterildi.

Tartışma

Serbest radikaller; vücutta fizyolojik olarak ve sigara, ısı, ışık, ilaçlar, inflamasyon, radyasyon gibi dış etkenler ile ortaya çıkabilen eşleşmemiş bir elektron içeren reaktif radikallerdir (10). Serbest radikal reaksiyonları her ne kadar, nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (11). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS); süperoksit anyonu ($2O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (HO^{\cdot}), nitrik oksit (NO^{\cdot}), peroksil radikali (ROO^{\cdot}) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2)'tir (12).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden H'nin uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve

lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (13).

ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (14).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (15).

Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu ve organizmada patolojik olayları tetikleyen oksidan strese katkıda bulunan önemli bir faktörün sigara içimi olduğu bilinmektedir (16). Birçok çalışmada sigaraya bağlı serbest oksijen radikallerindeki artışın hücre lipid peroksidasyonu ve oksidatif DNA hasarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu yıkıcı etkilerin sonucu olarak sigara yaklaşık 50

kronik hastalığın ve 20'ye yakın ölümcül hastalığın nedeni durumundadır (17).

Sigara içen hastalarda yapılan bir çalışmada sigara içiminin serbest radikal reaksiyonlarını tetiklediği gösterilmiştir (18). Buna paralel başka bir çalışmada sigaranın lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) ve protein oksidasyon ürünü olan protein karbonil (PC) gibi reaktif oksidanları artırdığı, en önemli endojen antioksidanlardan olan glutatyon (GSH) düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda kronik sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla TOS değerleri daha yüksek ve TAS değerleri daha düşük tespit edildi. Bu durum OSİ'nin kronik sigara kullanımında belirgin artışını beraberinde getirmektedir. Sigara içenlerdeki OSİ artışının TAS'ın düşüklüğüne nazaran, TOS'un belirgin artışından kaynaklandığı izlendi. Buradan kronik sigara kullanımının antioksidan kapasitenin tüketilmesinden daha ziyade vücudu yoğun oksidan maddeler ile karşı karşıya bıraktığı söylenebilir. Bunu destekleyen bir çalışmada; her sigara inhalasyonunda 10^{15} serbest radikale maruz kalındığı gösterilmiştir (20)

Ateroskleroz oluşumunda günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş; serbest radikaller tarafından okside olan LDL partiküllerin, makrofajlardaki "scavenger" reseptörler tarafından alınarak, köpük hücre oluşumuna yol açmasıdır (21). Sigara içenlerin plazma LDL'lerinin oksidasyona daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (22). Ayrıca, Sigara içenlerde HDL-K düzeylerinde azalma ile birlikte, HDL-K'ün başlıca apolipoproteini olan ve aynı zamanda LCAT (lesitin kolesterol açil transferaz) enziminin aktivasyonunda da rol oynayan apo AI düzeyleri de azalmakta ve böylece ters kolesterol taşınımı bozulmaktadır (23). HDL'nin in vitro olarak LDL'yi oksidasyondan koruduğu da gösterilmiştir (24). Bu sonuçlara benzer şekilde bizim

çalışmamızda da sigara içen hastaların HDL-K düzeylerinin içmeyenlere göre anlamlı bir azalma gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak kronik sigara kullanımı total oksidan seviyesinde önemli artışa neden olurken, antioksidan kapasitede azalma meydana getirir. Bunun sonucu olarak oksidatif strese artışa sebebiyet verir. Artmış oksidatif stres durumu bir çok kronik hastalığa zemin oluşturabilmektedir.

Tablo 1. Gruplar arasında demografik, klinik, biyokimyasal veriler ve oksidatif stres parametreleri

	Grup I n=	Grup II n=	P değeri
Yaş, yıl	47±11	51±12	0,211
Cinsiyet, %E	55	45	0,556
BMI, (kg/m ²)x100	28±5	27±5	0,372
Nabız, atım/dak	80±22	78±16	0,666
KB Sistolik, mmHg	118±20	116±20	0,740
KBDiastolik, mmHg	80±14	76±10	0,325
Sodyum, mg/dL	140±4	140±5	0,892
Potasyum, mg/dL	4,3±0,4	3,8±0,3	0,010
Üre, mg/dL	24±12	31±11	0,164
Kalsiyum, mg/dL	9,3±0,6	9,8±0,6	0,277
Kreatinin, mg/dL	1,0±0,4	0,9±0,3	0,930
Glukoz, mg/dL	100±15	102±24	0,854
TK, mg/dL	195±58	163±27	0,310
Trigliserit, mg/dL	126±65	139±52	0,714
VLDL-K, mg/dL	25±13	28±11	0,703
LDL-K, mg/dL	120±50	90±15	0,264
HDL-K, mg/dL	41±10	49±10	0,035
AST, Ü/L	36±10	18±3	0,007
ALT, U/L	27±2	21±9	0,275
Hemoglobin, gr/dL	13,9±1,7	13,6±1,7	0,799
Hemotokrit, gr/dL	42±4	41±5	0,827
Trombosit, n/ml ³	237±62	295±52	0,194
MPV, n/ml ³	9,8±1,2	8,0±0,6	0,039
TAS(Troloxeequivalent/L)	0,80±0,12	0,86±0,13	0,044
TOS(µmol H2O2 Eqv. / L)	11,02±1,51	9,97±1,36	0,010
OSI (ArbitraryUnit)	1,41±0,26	1,17±0,16	0,002

Tablo bağımsız örneklem T testi, Mann-Whitney U testi ve Ki kare testi verilerinden oluşturuldu. P değeri 0,05'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi.

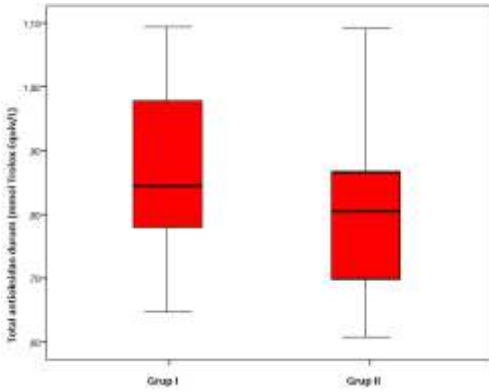
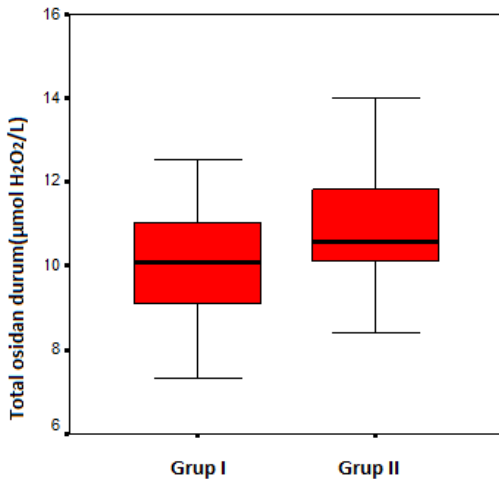
Kısaltmalar: ALT, Alanin aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; BMI, Vücut-Kitle indeksi; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; KB, Kan basıncı; OSİ, Oksidatif stres indeksi;TAS, Total antioksidan durum; TK, Total Kolesterol; TOS, Total oksidan durum; VLDL-K, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol,

Tablo 2. TAS, TOS ve OSİ ile ilişkili ve bu parametreleri etkileyen faktörler

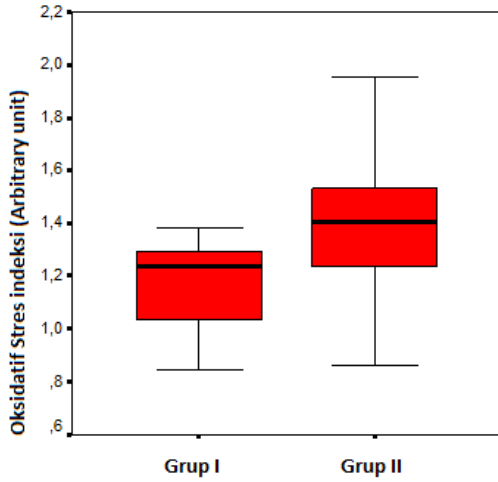
	B korelasyon katsayısı	P değeri	R korelasyon katsayısı	P değeri
TAS				
Potasyum	-0,585	0,004		
Sigara	-0,272	0,044	-0,451	0,048
TOS				
Sistolik KB	0,301	0,038		
Potasyum	0,464	0,030		
Sigara	0,344	0,010		
OSİ				
Potasyum	0,716	0,0001		
Sigara	0,480	0,0001		

Tablo Pearson korelasyon analizi ve Linier regresyon analizinden elde edildi. $P < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar: OSİ, Oksidatif stres indeksi; TAS, Total antioksidan durum; TOS, Total oksidan durum.

Şekil 1. TAS değerlerinin sigara içen ve içmeyen grup arasındaki değişimi**Şekil 2.** TOS değerlerinin sigara içen ve içmeyen grup arasındaki değişimi

Şekil 3. OSİ değerlerinin sigara içen ve içmeyen grup arasındaki değişimi



Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 1991;72:89-95
- 2) Siekmeier R; Wülfroth P, Wieland H, et al. Low density lipoprotein susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and non-smokers. *Clin Chem* 1996; 42 (4): 524-30.1-7.
- 3) Craig WX, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-8.
- 4) Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985;64:111-26.
- 5) Marangon K, Herbeth B, Arthur Y, et al. Low and very low density lipoprotein composition and resistance to copper-induced oxidation are not notably modified in smokers. *Clin Chim Acta* 1997; 1-12.
- 6) Çalikoğlu M, Ünü A, Bilgin R. Stabil astımlı hastalarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Solunum* 2002;4:458-62.
- 7) Atlan N, Sepici Dinçel A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006;31:51-6.
- 8) Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-9.
- 9) Erel O. A new automated colometric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
- 10) Akkuş İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1.Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- 11) Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE (1992) Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 119(6), 598-620.
- 12) Babior BM (2000) Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 109(1):33-44.
- 13) Kuyvenhoven JP, Meinders AE (1999) Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 10(1), 9-19.
- 14) Halliwell B (1995) Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 49(10), 1341-1348.
- 15) Serafini M, Del Rio D (2004) Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 9(3), 145-152.
- 16) Sütçü R, Doğuç D, Aktürk O. Subkronik nikotin uygulamasının, ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;13:17-20.
- 17) Akçay Ş. Tütün Kontrolü. *Türk Toraks Derneği VI. Kış Okulu* 2007;105.
- 18) Lapenna D, de Gioia S, Mezetti A, Ciotani G, Consoli A, et al. Cigarette smoke, ferritin and lipid peroxidation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:431-5.
- 19) Vügar Aliyev, Serap Yağcı, Zeliha Kayaaltı, Şahan Saygı, Tülin Söylemezoğlu. Sigara kullanımının oksidatif stres, protein karbonil düzeyi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*, 2(3);2009.
- 20) Euler DE, Dave SJ, Guo H. Effect of cigarette smoking on pentane excretion in alveolar breath. *Clin Chem* 1996; 42 (2): 303-8.
- 21) Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 1995; 332: 1198-203.
- 22) Chiu H, Jeng J, Shieh S. Increased oxidizability of plasma low density lipoprotein from patients with coronary artery disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1225: 200-8.
- 23) Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamachi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on lecithin-cholesterol acyltransferase and hepatic lipase. *Clin Chim Acta* 1990; 195:39-44.
- 24) Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.