

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

KADINLARDA OVER KANSERİNDE OKSİDATİF STRESİN ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali Erkan Aşcı

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Meral Torun

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 02/2011-37 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Mart 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:13.03.2013

Prof.Dr.Meral TORUN
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç.Dr.Aymelek GÖNENÇ
Gazi Üniversitesi
Faköltesi


Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ
Gazi Üniversitesi
Faköltesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Grafikler	IV
Tablolar	V
Semboller, Kısaltmalar	XV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Serbest Radikaller	5
2.1.1.Serbest Radikal Tanımı	5
2.1.2.Serbest Radikal Oksijen	5
2.1.3.Reaktif Oksijen Türevleri	9
2.1.4.Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri	11
2.2.Antioksidan Savunma Sistemi	18
2.2.1.Endojen Antioksidanlar	19
2.2.2.Ekzojen Antioksidanlar	19
2.3.Dünyada ve Türkiyede Kanser İstatistikleri	25
2.3.1. Dünyada Kanser İstatistikleri	25
2.3.2.Türkiyede Kanser İstatistikleri	27
2.3.3.Jinekolojik Kanserlerin Dünyada ve Türkiyedeki Durumu	29
2.3.4.Over Kanseri	31
2.3.5.Over Kanserinde Tümör Markerları	41
2.3.6.Over Kanserinin Erken Teşhisi İçin Yeni Bir Serum Marker Adayı: Nidogen-2	43
3.ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
3.2.Kullanılan Araç ve Gereçler	45
3.3.Hasta ve kontrol gruplarının tanımı ve özellikleri	46
3.3.1. Hasta Grubu	46
3.3.2. Kontrol Grubu	46
3.4. İstatistiksel Analiz	47

3.5. Kullanılan Yöntemler	49
3.5.1. Lipit Hidroperoksit Seviyesi Tayin Yöntemi	49
3.5.2. Nitrotirozin Seviyesi Tayin Yöntemi	50
3.5.3. Nidogen-2 Seviyesi Tayin Yöntemi	51
3.5.4. Total Antioksidan Seviyesi Tayin Yöntemi	53
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	97
6. ÖZET	109
7. SUMMARY	111
8. KAYNAKLAR	112
9. EKLER	126
10. ÖZGEÇMİŞ	129

ŞEKİLLER

Şekil-1: Moleküler oksijen P orbitalinde ortaklanmamış iki elektron içerir.

Şekil-2: Moleküler oksijen formlarının orbital yapısı.

Şekil-3: Delta ve sigma oksijenin elektron dağılımı.

Şekil-4: Delta ve sigma oksijenin elektron dağılımı.

Şekil-5: Serbest radikallerin oluşumu.

Şekil-6: Serbest radikallerin etkileri.

Şekil-7: Reaktif oksijen türlerinin çeşitli hücresel komponentlere etkisi.

Şekil-8: Antioksidanların hücreyi koruyucu etkisi.

Şekil-9: Glutatyon sisteminin antioksidan etkisi.

Şekil-10: C-vitaminin antioksidan etkisi.

Şekil-11: Karetenoitlerden en yaygın olan β -karoten ve likopenin yapısı.

GRAFİKLER

Grafik-1: Dünya geneli yıllık yeni vaka sayısı.

Grafik-2: En sık görülen kanserler, yaşa standardize insidans hızları.

Grafik-3: LPO kalibrasyon grafiği.

Grafik-4: NT kalibrasyon grafiği.

Grafik-5: NİD-2 kalibrasyon grafiği.

Grafik-6: TAC kalibrasyon grafiği.

TABLolar

Tablo-1: Oksidasyona yatkın olan amino asitler ve oksidasyon ürünleri.

Tablo-2: Türkiye'de yıllara göre ölüm nedenleri.

Tablo-3:Çeşitli ülkelerdeki jinekolojik kanserlerin insidans ve mortalite değerleri.

Tablo-4:Kadınlarda en sık görülen kanserlerin olgu sayısı, rölatif frekansı ve insidans hızları.

Tablo-5: Bazı ülkelerde over kanseri insidansı ve mortalite sıklığı.

Tablo-6:Over kanseri için risk faktörleri.

Tablo-7:Hasta ve kontrol grubunun özellikleri.

Tablo-8: LPO standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri.

Tablo-9:NT standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri.

Tablo-10:NID-2 standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri.

Tablo-11: TAC standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri.

Tablo-12: Serum TAC düzeylerinin tekrarlanabilirliği.

Tablo-13: Serum TAC düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı.

Tablo-14:Total hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-15: 1. grup hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-17: 3. grup hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-18: 1. grup hasta ve 2. grup hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-19: 1. grup hasta ve 3. grup hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-20: 2. grup hasta ve 3. grup hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-21: Evre-1 hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-22: Evre-3 hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-23: Evre-1 ve evre-3 hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-24: 2. grup hasta evre-1 ve evre-3 oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-25: 3. grup hasta evre-1 ve evre-3 oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-26: Total hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-27: 1. grup hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-28: 2.grup hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-29: 3.grup hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-30: 1. grup hasta ve 2.grup hasta arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-31: 1. grup hasta ve 3.grup hasta arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-32: 2. grup hasta ve 3.grup hasta arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-33: Evre-1 hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-34: Evre-3 hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-35: Evre-1 hasta ve evre-3 hasta grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo-36: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-37: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında NT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-38: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-39: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-40: Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-41: Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-42: Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-43: Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-44: Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-45: Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-46: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-47: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında NT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-48: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-49: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-50: Hasta grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-51: Hasta grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-52: Hasta grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-53: Kontrol grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-54: Kontrol grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-55: Kontrol grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-56: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-57: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-58: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-59: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-60: Hasta grubunda sigara içme alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo-61: Kontrol grubunda sigara içme alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo-62: Total hasta ve kontrol gruplarında menapoz durumuna göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-63: Total hasta ve kontrol gruplarında menapoz durumuna göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-64: Total hasta ve kontrol gruplarında menapoz durumuna göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-65: Total hasta ve kontrol gruplarında menapoz durumuna göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-66: Hasta grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-67: Kontrol grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-68: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-69: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-70: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-71: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-72: Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-73: Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-74: Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-75: Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-76: Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-77: Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-78: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-79: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo-80: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-81: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-82: kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-83: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-84: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetSEL yağ alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-85: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetSEL yağ alışkanlığına göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-86: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetSEL yağ alışkanlığına göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-87: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetSEL yağ alışkanlığına göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-88: Hasta grubunda belirlenen diyetse yağ kullanım alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-89: Kontrol grubunda belirlenen diyetSEL yağ kullanım alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo-90: Total hasta LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo-91: Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-92: 1. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo-93: 2. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo-94: 3. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo-95: Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo-96: Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC arasındaki korelasyon.

Tablo-97: Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-98: Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-99: Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-100: Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-101: 1. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-102: 1. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-103: 2. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-104: 2. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-105: 3. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-106: 3. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-107: Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-108: Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-109: Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Tablo-110: Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerle arasındaki korelasyon.

Tablo-111: Hasta grubunda serum markerlarına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

SEMBOLLER, KISALTMALAR

R[·] :Serbest Radikal
ROS: Reaktif oksijen türleri
O₂^{-·} : Süperoksit anyon radikali
OH[·] : Hidroksil radikali
RO₂[·]: Peroksil
RO[·] : Alkoksil
HO₂[·] : Hidroperoksil
H₂O₂ : Hidrojen peroksit
RO[·] : Alkoksi radikali
ROO[·] : Peroksit radikali
RS[·]: Tiyl radikalleri
RSO[·]: Sülfenil radikalleri
RSO₂[·]: Tiyl peroksit radikalleri
RCOO[·] :Organik peroksit
LH: Yağ asidi
L[·] : Lipid radikali
LOO[·] : Lipid peroksil
MDA: Malon dialdehit
RNS: Reaktif nitrojen türleri
NO: Nitrik oksit
NO₂[·] : Nitrit dioksit
NO₂⁺ : Nitronyum
ONOO⁻ : Peroksinitrit
SOD: Süperoksit dismutaz
Cu-Zn SOD: Sitozolik Süperoksit dismutaz
Mn SOD: Mitokondrial Süperoksit dismutaz
GSH-Px: Glutasyon peroksidaz
GST: Glutasyon-S-transferaz
GSR: Glutasyon Redüktaz
CAT: Katalaz
GSSG: Okside glutasyon
GSH: Redükte glutasyon

8-OHdG: 8-hidroksi-deoksiguanozin
FAD: Flavo adenin dinükleotit
NADP: Nikotin amid dinükleotit fosfat
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
NSAİD: Steroit olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
PCOS: Polikistik over sendromu
BRCA: Meme kanseri
DİE: Devlet istatistik enstitüsü
GİS: Gastrointestinal sistem
FSH: Folikül Uyarıcı Hormon
LH: Lüteinleştirici Hormon
NIH: Uluslararası Sağlık Enstitüsü
Ca-125: Jinekolojik kanser tanı serum markerı
Ca-19-9: Jinekolojik kanser tanı serum markerı
Ca-72-4: Jinekolojik kanser tanı serum markerı
PRDX: Peroksiredoksin
TXN: Tiyoredoksin
TBARS: Tiyobarbütirikasit
CD: Konjuge dien
USG: Ultrasonografi
LPA: Lizofosfotidik asit
LASA : Lipit associated sialic acid
TPA: Tissue polipeptid antigen
CASA: Cancer assoicated serum antigen
OSA: Ovarian serum antigen
CEA: Carcinoembriyonic antigen
HE4 : İnsan epididimis protein
EGF: Epitelyal Büyüme Faktörü
LPO: Lipit Hidroperoksit
NT: Nitrotirozin
NİD-2: Nidogen-2

TAC: Total Antioksidan Kapasite

1.GİRİŞ

Kanser, sık görülmesi ve mortalitesinin yüksek olması sebebiyle günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Tanı olanaklarının gelişmesi ve sağlık kuruluşlarından yararlanma olanaklarının artması nedeniyle her yıl daha çok kanser vakası teşhis edilmektedir. Her yıl Dünya genelinde 11 milyondan fazla insana kanser tanısı konmaktadır. 2020 yılına dek her yıl 16 milyon yeni vakanın ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Kanser her yıl 7 milyon kişinin ölümüne, diğer bir ifade ile tüm dünyada meydana gelen ölümlerin yaklaşık olarak % 12,5'ine neden olmaktadır.¹

Ülkemizde her yıl yaklaşık 150.000 yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve toplam tedavi masrafları 9 trilyon YTL nı aşmaktadır. Ülkemizde kanser 1970 lerde nedeni belli ölümler arasında 4. sırada yer alırken son yıllarda kalp–damar hastalıklarından sonra 2. sırada yer almaktadır.¹

Günümüzde hemen hemen tüm ülkelerde jinekolojik kanserler önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak gözlenmektedir. Bu nedenle jinekolojik kanserlerin görülme sıklığını tespit etmek, risk faktörlerini ve riskli hasta gruplarını belirlemek, kanserin nedenlerini araştırmak, tanı yöntemlerini geliştirmek, korunma ve tedavide uygun stratejileri saptamak giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır. Ülkemizde jinekolojik kanserlerin insidansı Sağlık Bakanlığı verilerine göre uterus korpusu yüzbinde 7.7, over kanseri yüzbinde 5.8 ve serviks kanseri yüzbinde 4.6 şeklinde sıralanmaktadır.²

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Teşhis ve tedavisinde yaşanan zorluklar patogenezi anlamakta da yaşanmaktadır. Bunun yanı sıra hastaların geç evrede tespit edilmesi de

mortaliteyi arttırmaktadır. Over kanseri erken safhada asemptomatiktir. Hastaların % 75'i teşhis konulduğunda hastalığın ileri evresindedir.^{3,4,5} Over kanseri 50 yaş üzerinde sıklıkla görülür, batılı ülkelerde kansere bağlı ölümlerde beşinci sıradadır. Tüm evrelere göre ortalama 5 yıllık yaşam süresi %40'dır. Ancak ileri evre hastalıkta bu oran %23'lere kadar düşmektedir. Genelde postmenopozal dönemin bir hastalığı olsa da vakaların %20'si üreme çağında gözükmetedir. Genç kadınlarda insidansı düşüktür; 25-29 yaşları arasında 4/100.000 iken, 40-44 yaşları arasında 12.5/100.000'e kadar yükselir. Yaşla birlikte epitelyal over kanseri insidansı, 70-74 yaşları arasında 55/100.000 olacak şekilde artar.⁶

Over kanserinin gerçek nedeni belirsizliğini korumaktadır. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflandırılmaktadır.⁶

Jinekolojik onkolojideki tüm gelişmelere rağmen over kanserinin erken evrelerde asemptomatik olması önemli bir sorundur. İleri evre jinekolojik kanserlerin en sık görüleni ve ölüm oranı en yüksek olanıdır. Son yıllardaki cerrahi, kemoterapi ve diğer tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın seyrinde iyileşme sağlanamamış, prognozu iyileştirilememiştir. Tedavi sonrası 5 yıllık sağ kalım % 50'nin altındadır (%30).⁷ Over kanseriyle ilgili bilgilerimiz moleküler düzeyde sınırlı olup yeni araştırmalara duyulan ihtiyaç hat safhadadır.

Over kanseri teşhis ve tedavisinde kullanılan en iyi serum markeri Ca – 125 adı verilen antijendir. Bir bazal membran elemanı olan bu antijen glikoprotein yapıda olup ileri evre over kanserli hastalarda kan serumlarında ölçülebilmektedir. Ancak uterus, fallopi, kolon ve gastrik sistem kanserlerinde, ayrıca gebelik ve endometriyozis gibi malignant olmayan durumlarda da yükselebildiğinden % 100 güvenilir bir marker

değildir .⁸ Over kanserinde erken evrede tanı ve tarama açısından hassas yeni markerlara duyulan ihtiyaç devam etmektedir.

Bir veya birden fazla tek elektron içeren yüksek reaktiviteli molekül veya gruplara serbest radikal denir. Moleküler oksijen P orbitalinde ortaklanmamış iki elektron içerir. Serbest oksijenin bu diradikal özelliği reaktif oksijen türleri oluşturma eğilimindedir. Bunlar süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil (OH^-) radikalidir. Bu radikaller hücrenin temel bileşenleri olan lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler ile reaksiyona girerek çeşitli serbest radikallerin oluşumuna yol açarlar.^{9,10,11,12,13}

Lipitler serbest radikallere karşı en hassas biyomoleküllerdir. Kolesterol türevleri ve yağ asitlerinin doymamış çift bağları serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonu adı verilen bir dizi reaksiyonlar meydana gelir.

Lipit peroksidasyonun başlangıç aşamasında başlatıcı bir radikal (X^-) yağ asidinden (LH) bir H^+ transfer ederek lipit radikali (L^-) oluşumuna neden olur. İlerleyen aşamada lipit radikaline O_2 eklenmesiyle peroksi (LOO^-) radikali meydana gelir. Peroksi yağ asidi kararlı bir yağ asidinden (LH) H atomu çalarak lipit radikali-peroksi radikali zincirlemesini başlatır. Böylelikle olay kendinin katalizleyerek devam eder. Sonuç olarak oluşan lipit hidroperoksitler (LPO) biyolojik olarak aktif olan aldehit keton, alkol, eter, ester gibi çeşitli ürünlere dönüşürler. Lipit peroksidasyonu denilen bu süreç hücre zarı ve organel zarları için önemli bir tehdittir. Çünkü zarların stabilitesi bozularak geçirgenlikleri artmaktadır.^{13,14}

Protein oksidasyonunu ise esas olarak OH^- radikali başlatır. Ayrıca O_2^- ve hidroperoksil'in (HO_2^-) de etkileri vardır. Bu radikaller amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarına

ve protein fragmentasyonuna yol açar. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri amino asit içeriklerine bağlıdır. Çift bağ ve SH grupları içeren amino asitler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. Bu etkilenme sonucunda sülfür radikalleri ve karbonil merkezli organik radikaller oluşur.¹⁵

Hücreyi ve organizmayı serbest radikallere karşı koruyan antioksidan sistemler vardır. Bu sistem enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak sınıflandırılır. Enzimatik sistem: Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon-S-Transferaz (GST), Katalaz (CAT), Karbonik Anhidraz (CA), Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz ve Hidroperoksidaz enzimlerinden oluşur. Enzimatik olmayanlar ise: A vitamini, E vitamini, C vitamini, Karotenoidler, Flavonoidler, Seruloplazmin, Transferrin, Myoglobin, Ferritin, Laktoferrin, Albumin, Ubikinon (koenzimQ) dur.^{13,16,17}

Bazal membranın supramoleküler organizasyonunda rol olan bir bileşen Nidogen antijenleridir. İnsan dokularında iki adet nidogen tanımlanmıştır: Nidogen-1 (150 k Da) ve nidogen-2 (200 k Da). Her iki proteinin de primer diziliminin % 46'sı aynı olup laminin-1 ve kollojen-IV ile tersiyer yapı oluştururlar. Nidogenlerin fizyolojik ortamda hücre reseptörleriyle kontak kurup hücre polarizasyonu, invazyonu ve migrasyonunda görev aldığı kabul edilmektedir. Bazal membranının nidogen kaybının kanser hücrelerinin metastazına yol açabileceği savunulmaktadır.^{18,19}

Çalışmamızda jinekolojik kanser hastalarının serumlarında serbest oksijen radikallerinin lipid yıkım ürünleri olan lipid hidroperoksit ve protein oksidasyon ürünü olan nitrotirozin, antioksidan kapasite ile bir bazal membran bileşeni olan nidogen-2 düzeyleri ölçülerek sağlıklı bireylerin düzeyleri ile karşılaştırılacaktır. Over kanserli hastalar evrelerine göre sınıflandırılarak ölçülen parametreler değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Serbest Radikaller

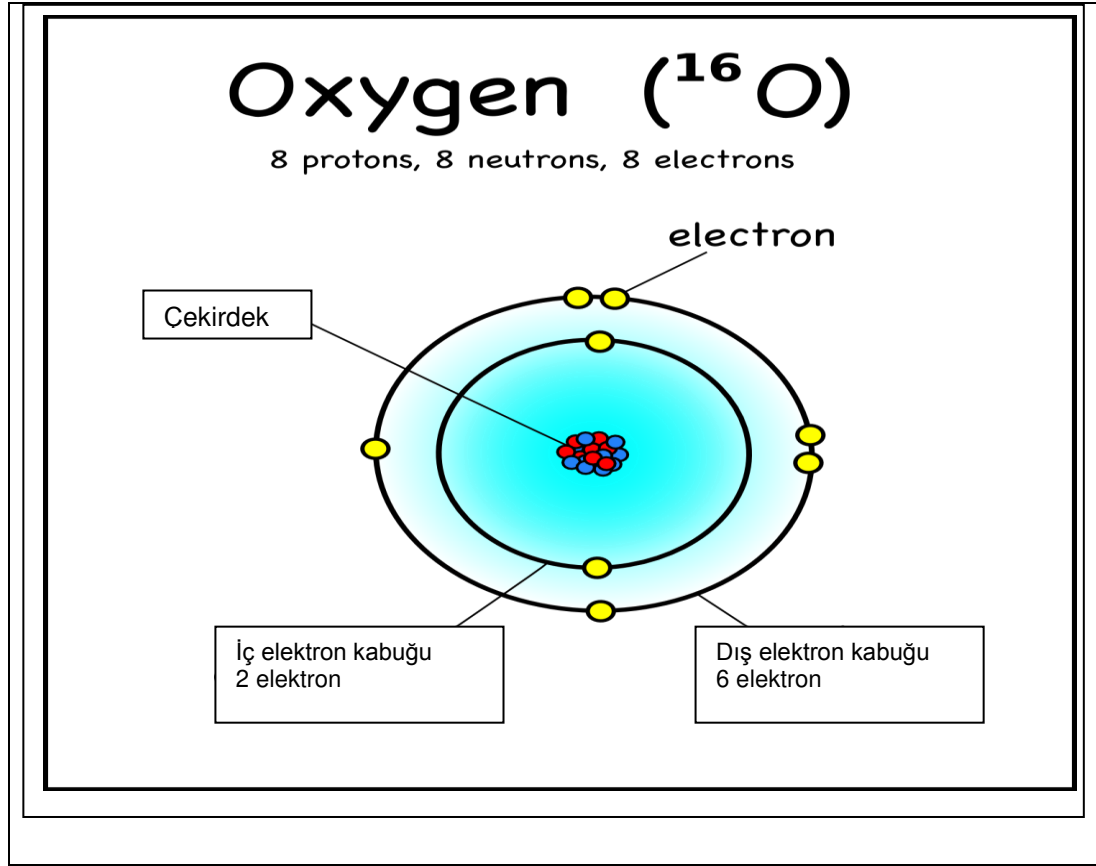
2.1.1.Serbest Radikal Tanımı

Bir veya birden fazla tek elektron içeren yüksek reaktiviteli molekül veya gruplara serbet radikal denir. Ortaklanmamış tek elektron moleküllere karakteristik özellikler kazandırır. Bir molekülün serbest radikal olduğunu göstermek için sağ yanına (.) işaret konur ($R\cdot$).^{20,21} Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastalıkları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi, yaşlanma gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.^{10,22}

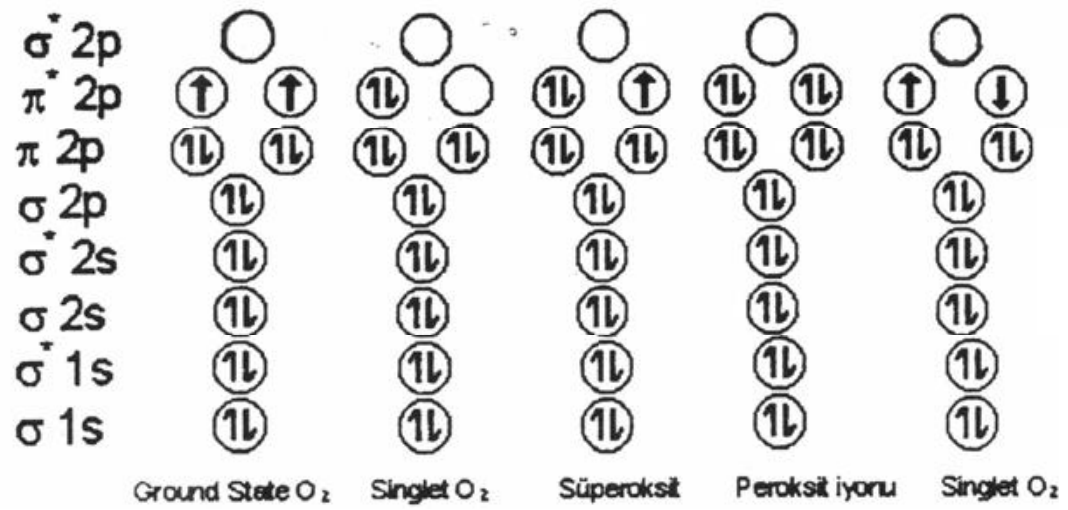
2.1.2.Serbest Radikal Oksijen

Oksijen periyodik tablonun 6A grubunda yer alır. Bu grubun karakteristik özelliği olarak elektron ilgisi fazladır (-140 kJ mol^{-1}). Ayrıca elektronegatiflik değeri de en yüksek değerli flora da oldukça yakındır (flor:4,oksijen:3,5)²³

Oksijen moleküler haldeyken kararlı bir yapıya sahip olup atom haline dönüşünce oldukça reaktif olur (Şekil-1). Kimyasal tepkimeye girince çoğunlukla iki elektron alarak soy gazların elektron dağılımına ulaşır ve -2 değerlik kazanır.²³



Şekil-1: Moleküler oksijen P orbitalinde ortaklanmamış iki elektron içerir.²⁴



Şekil- 2: Moleküler oksijen formlarının orbital yapısı²⁵

Ortaklanmamış elektron içeren atom veya atom gruplarına **serbest radikal** denir. Bu durumda moleküler oksijen de **diradikal** olarak kabul edilir (Şekil-2). Diradikal oksijen, radikal olmayan moleküller ile yavaş reak-siyon verdiği halde diğer serbest radikallerle kolay reaksiyona girer.^{22,25}

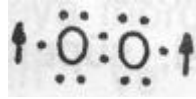
Diradikal oksijenin 2P orbitalindeki ortaklanmamış elektronlardan birinin enerjisi alarak kendi spininin tersi yönde yer değiştirmesiyle **singlet oksijen** oluşur. Singlet oksijenin delta ve sigma olarak iki şekli vardır (Şekil-3). Sigma formu delta formuna göre daha enerjitiktir.²⁵



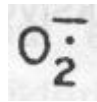
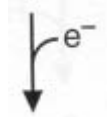
Şekil -3:Delta ve sigma oksijenin elektron dağılımı²²

Singlet oksijenin ortaklanmamış elektronu olmadığı için serbest radikal olmadığı halde **reaktif oksijen türleri (ROS)** oluşturma eğilimindedir. Bunlar:

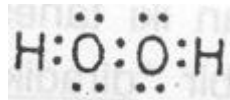
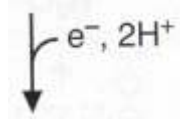
- Süperoksit radikali (O_2^-)
- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Hidroksil radikali ($OH^\cdot$)(Şekil-4)



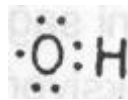
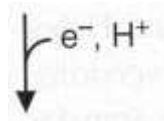
Moleküler oksijen



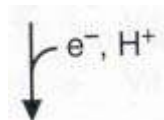
Süperoksit radikali (süperoksit anyonu)



H_2O_2 Hidrojen peroksit



$\text{H}_2\text{O} + \text{OH}^\bullet$ Hidroksil radikali



Su H_2O

Şekil-4:Reaktif oksijen türevlerinin oluşumu²²

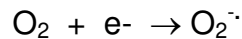
Biyolojik serbest radikaller oldukça dayanıksız ve aynı zamanda reaktif moleküller olup, elektronları hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasar meydana getirirler. Biyolojik ortamlarda meydana gelen radikallerin ortalama difüzyon yarıçapları çok küçük olanlar son derece aktiftir. Düşük aktiveli radikallerin, difüzyon hızlarının yüksek olmasına karşılık, bunlar anlamlı hücresel tahribatlara yol açamazlar.²⁶ ROS türlerinin hücrede yol açtığı bazı serbest radikaller şunlardır.²²

- Karbon merkezli organik radikaller($R\cdot$)
- Peroksit radikalleri($ROO\cdot$)
- Alkoksil radikalleri($RO\cdot$)
- Tiyol radikalleri($RS\cdot$)
- Sülfenil radikalleri($RSO\cdot$)
- Tiyol peroksit radikalleri($RSO_2\cdot$)

2.1.3.Reaktif Oksijen Türevleri

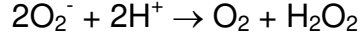
1.Süperoksit Radikali(O_2^-):

Moleküler oksijene bir elektron eklenmesiyle oluşur. Endojen olarak en yoğun oluşum yeri mitekondridir. Burada mitekondri kristası yoğun elektron ortamı içerdiğinden sıklıkla süperoksit radikali oluşur. Daha az O_2^- oluşturan endojen kaynaklar ise Ksantin Oksidaz, Lipooksijenaz, Siklooksijenaz enzimleridir. Ayrıca yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve kimyasal ajanlar vasıtasıyla da O_2^- oluşur.²⁵



Süperoksit radikali zayıf oksitleyici ancak güçlü indirgeyici bir ajandır. Tiyol grupları üzerinde zayıf oksitleyici, Fe ve Cu içerikli

kompleksler üzerine ise güçlü indirgeyici etkisi vardır. $O_2^{\cdot-}$ nin bu etkisi düşük pH değerlerinde başka bir ROS olan H_2O_2 oluşumuna yol açar.



Süperoksit anyonunun bir diğer etkisi de nitrik oksit ($NOO^{\cdot-}$) ile birleşmesi sonucu yine bir reaktif oksijen türü olan peroksinitriti ($ONOO^{\cdot-}$) oluşturmaktır. Peroksinitrit de azotdioksit ($NO_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot}$) ve nitronyum (NO_2^+) gibi herbirisi toksik olan bileşiklere dönüşür.²²

Toplam oksijenin yaklaşık %1-2 kadarı süperoksit oluşumuna yol açmaktadır. 60 kg lık bir kadın için günlük yaklaşık 160-320 mmol, 80 kg bir erkekte ise günlük olarak yaklaşık 215-340 mmol süperoksit oluşur.²⁷

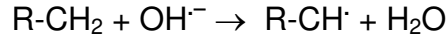
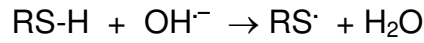
Süperoksit spontan olarak H_2O_2 ve O_2 'ne ayrılarak kaybolabildiği gibi SOD enzimiyle de H_2O_2 ve O_2 ne yıkılabilir.

2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2):

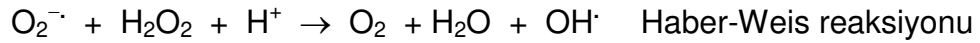
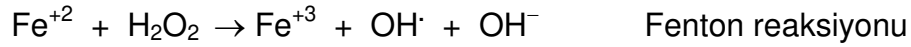
Süperoksit anyonunun spontan veya enzimatik yıkımıyla oluşur. Spontan pH:4,8 de en hızlı olmasına rağmen SOD katalizli yıkım 10^9 kat daha hızlı gerçekleşir.²² Ayrıca ürat oksidaz, glukoz oksidaz gibi bazı enzimlerin etkisiyle de oluşur.²⁵ H_2O_2 serbest radikal olmamakla beraber biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve daha reaktif bir ROS olan hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açtığından önemli bir bileşiktir. Özellikle tiyol grubu bulunduran gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz gibi katalitik merkezinde sistein bulunduran enzimler üzerine etki ederek inaktivasyonlarına yol açar.²⁸ H_2O_2 glutatyon peroksidaz, diğer oksidazlar ve peroksizomda lokalize katalaz ile hücreden uzaklaştırılırlar.²⁹

3. Hidroksil Radikali(OH[•]):

Son derece reaktif bir ROS tur. Tiyoller ve yağ asitlerinden bir proton kopararak tiyil radikalleri(RS[•]), organik radikaller(R[•]), organik peroksitler (RCOO[•]) gibi yeni radikallerin oluşmasına yol açarak hücrede geniş çaplı hasara sebep olur.²²

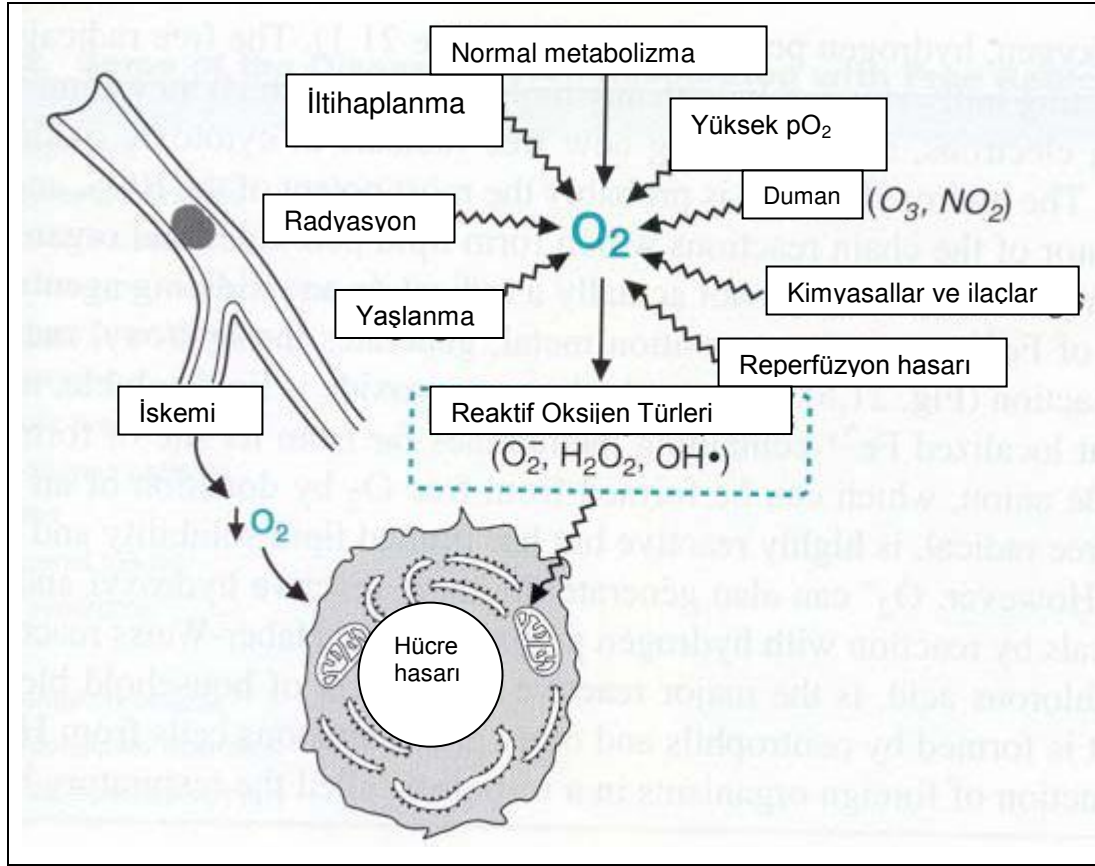


Hidroksil radikali suyun yüksek enerjili radyasyona maruz kalmasıyla oluşur. Ancak Fenton reaksiyonu ve Haber-Weis reaksiyonu ile H₂O₂ den endojen olarak meydana gelir.^{30,31}



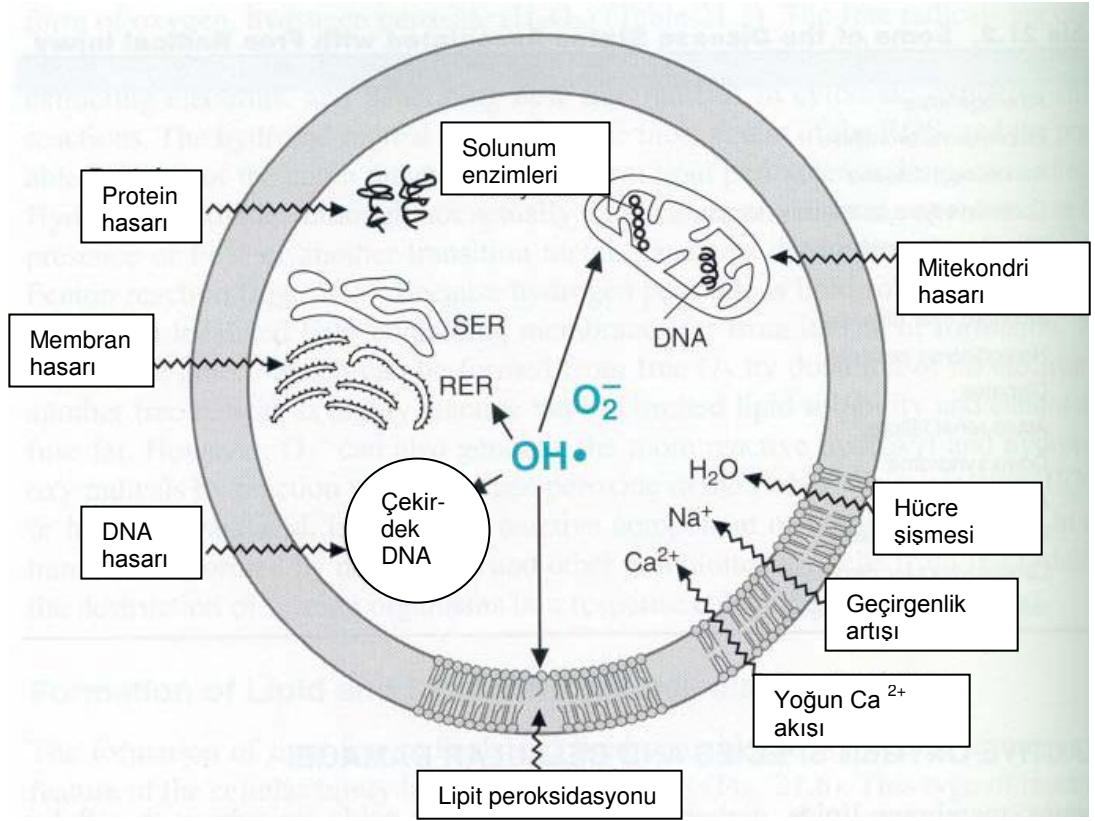
2.1.4.Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

ROS oluşumu normal metabolizmada meydana gelmekle birlikte inflamasyon, radyasyona maruz kalma, yaşlanma, yüksek O₂ basıncı, reperfüzyon hasarı, sigara içilmesi ve bazı ilaçlar ile oluşum hızı artarak hücrenin antioksidan savunma sistemlerini aşip karbonhidratlar, yağlar, proteinler, nükleik asitler gibi hücrenin temel komponentlerine zarar verirler (Şekil-5).



Şekil-5: Serbest radikallerin oluşumuna etki eden faktörler.²²

Süperoksit anyonu ve hidroksil radikali membranlarda lipid peroksidasyonunu başlatır. Böylelikle membranların permeabilitesi artar (Şekil-6). ROS etkisiyle meydana gelen hücre hasarı ve hücre ölümü birçok hastalığın etiyolojisi ve komplikasyonunda rol aldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.³²



Şekil-6: Serbest radikallerin etkileri.²²

ROS un yol açtığı organizmadaki prooksidan ve antioksidan dengenin bozulmasına **oksidatif stres** adı verilir.³³ Oksidatif stresin hücrenin temel komponentleri üzerinde yaptığı tahribat şu şekilde özetlenebilir:

1. Karbonhidratlara Olan Etkileri:

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu H_2O_2 peroksit ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca dejenere olmuş karbonhidratlar hücrenin antijenik özelliğini kaybetmesine sebep olurlar. Bağ dokunun temel bileşenlerinden olan hyalüronik asidin dejenerasyonu da intraselüler sıvıda viskozite kaybına yol açar.^{22,25} Bu durum sinovial sıvıda nötrofillerin toplanmasına, bir sonraki aşamada da romatoid artrit oluşumu ile sonuçlanır.²⁵

2. Proteinlere Olan Etkileri:

Protein oksidasyonunu esas olarak hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) başlatır. Diğer taraftan süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidroperoksil ($\text{HO}_2^\cdot$) nin de etkileri vardır.

Bu radikaller aminoasitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağları oluşumuna ve protein fragmentasyonuna yol açar. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri aminoasit içeriklerine bağlıdır (Tablo-1). Çift bağ ve SH grupları içeren amino asitler serbest radikallerden kolayca etkilenirler. Bu etkilenme sonucunda sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.^{34,35,36}

Tablo-1: Oksidasyona yatkın olan amino asitler ve oksidasyon ürünleri.³⁶

Aminoasitler	Oksidasyon ürünleri
Sistein	Disülfidler, sisteik asit
Metionin	Metionin sülfoksit, metionin sülfon
Triptofan	2-,4-,5-,6- ve 7-Hidroksitriptofan, nitrotriptofan, kinürenin, formil ve hidroksi kinürenin
Fenilalanin	2,3-Dihidroksifenilalanin, 2-,3-, ve 4-hidroksifenilalanin
Tirozin	3,4-Dihidroksifenilalanin, tirozin-tirozin çapraz bağları, Tyr-O-Tyr, çapraz bağlı nitrotirozin
Histidin	2-Oksihistidin, asparagin, aspartik asit
Arginin	Glutamik semialdehit, 5-hidroksi-2-amino valerik asit
Lizin	Lizin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, α -aminoadipik semialdehit
Glisin	Amino valerik asit
Prolin	2-Pirrolidon, 4- ve 5-hidroksiprolin, piroglutamik asit, glutamik semialdehit
Valin	Valin hidroperoksitleri ve hidroksitleri
Lösin	Lösin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, α -ketoizokaproik asit, izovalerik asit ve aldehit
İzolösin	İzolösin hidroperoksitleri
Treonin	2-Amino-3-ketobütirik asit
Glutamik asid	Okzalik asit, pirüvik asit

Reaktif türevler ya peptit bağları ile ya da amino asit yan zincirleri ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar, redoks reaksiyonlarına giren demir ve bakır gibi metal katyonlardan etkilenir. Oksidatif modifikasyona uğramış proteinler ya düşük molekül ağırlıklı ürünlere ayrılır ya da çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı ürünleri oluşturur.³⁵

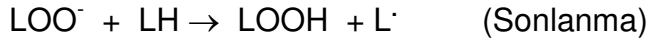
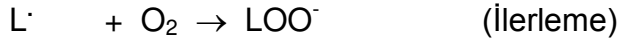
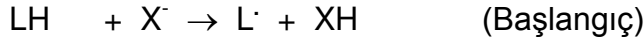
Peroksinitrit (ONOO^-), nitrik oksidin (NO), $\text{O}_2^{\cdot -}$ ile in vivo reaksiyonu sonucunda oluşan sitotoksik bir türevdir. Normal koşullarda, süperoksit dismutaz, oluşan tüm süperoksit radikallerini dismutasyona uğratmaya yetecek düzeydedir. Fakat, süperoksit düzeyleri çok artmışsa ya da fazla miktarda NO radikali meydana gelmişse peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının hem ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır. ONOO^- 'in proteinler üzerine atağının ana ürünü tirozinin orto pozisyonunda nitrolanmasıdır, bu da nitrotirozin (NT) oluşumuna yol açar.³⁶

NT , ONOO^- 'nin in vivo spesifik bir marker'ıdır. ONOO^- ; DNA'yı, enzimleri, proteinleri, lipitleri ve tiyol gruplarını okside edebilmesinden dolayı yüksek toksisiteye sahiptir. Tirozinin geri dönüşümsüz olarak nitrasyonu, tirozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümünü engelleyerek, enzim aktivitesinin düzenlenmesini ve sinyal ileti mekanizmalarının regülasyonunu etkiler. NT 'nin ONOO^- oksidasyonunun stabil son ürünü olmasına bağlı olarak, NT konsantrasyonu NO bağımlı in vivo hasarın tespitinde kullanışlı bir marker'dır.³⁶

3. Lipitlere Olan Etkileri:

Lipitler serbest radikallere karşı en hassas biomoleküllerdir. Kolesterol türevleri ve yağ asitlerinin doymamış çift bağları serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girer.

Lipit oksidasyonunun başlangıç aşamasında başlatıcı bir radikal ($X^\cdot$) yağ asidinden (LH) H atomu transfer ederek lipit radikali ($L^\cdot$) oluşumuna neden olur. İlerleyen aşamada lipit radikaline O_2 eklenmesiyle peroksi ($LOO^\cdot$) meydana gelir. Peroksi radikali kararlı bir yağ asidinden (LH) H atomu çalarak “lipit radikali $\rightarrow$ peroksi radikali” zincirleme reaksiyonlarını başlatır. Böylelikle olay kendini katalizleyerek devam eder.



Sonuç olarak oluşan lipit hidroperoksitler (LPO) biyolojik olarak aktif olan aldehit, keton, alkol, eter, ester gibi çeşitli ürünlere dönüşürler (Şekil-7). **Lipit peroksidasyonu** adı verilen bu süreç hücre zarı ve organel zarları için önemli bir tehdittir. Zira zarların stabilitesi bozulmakta ve geçirgenlikleri artmaktadır.^{22,37}

4. DNA'ya ve Nükleik Asitlere Etkileri:

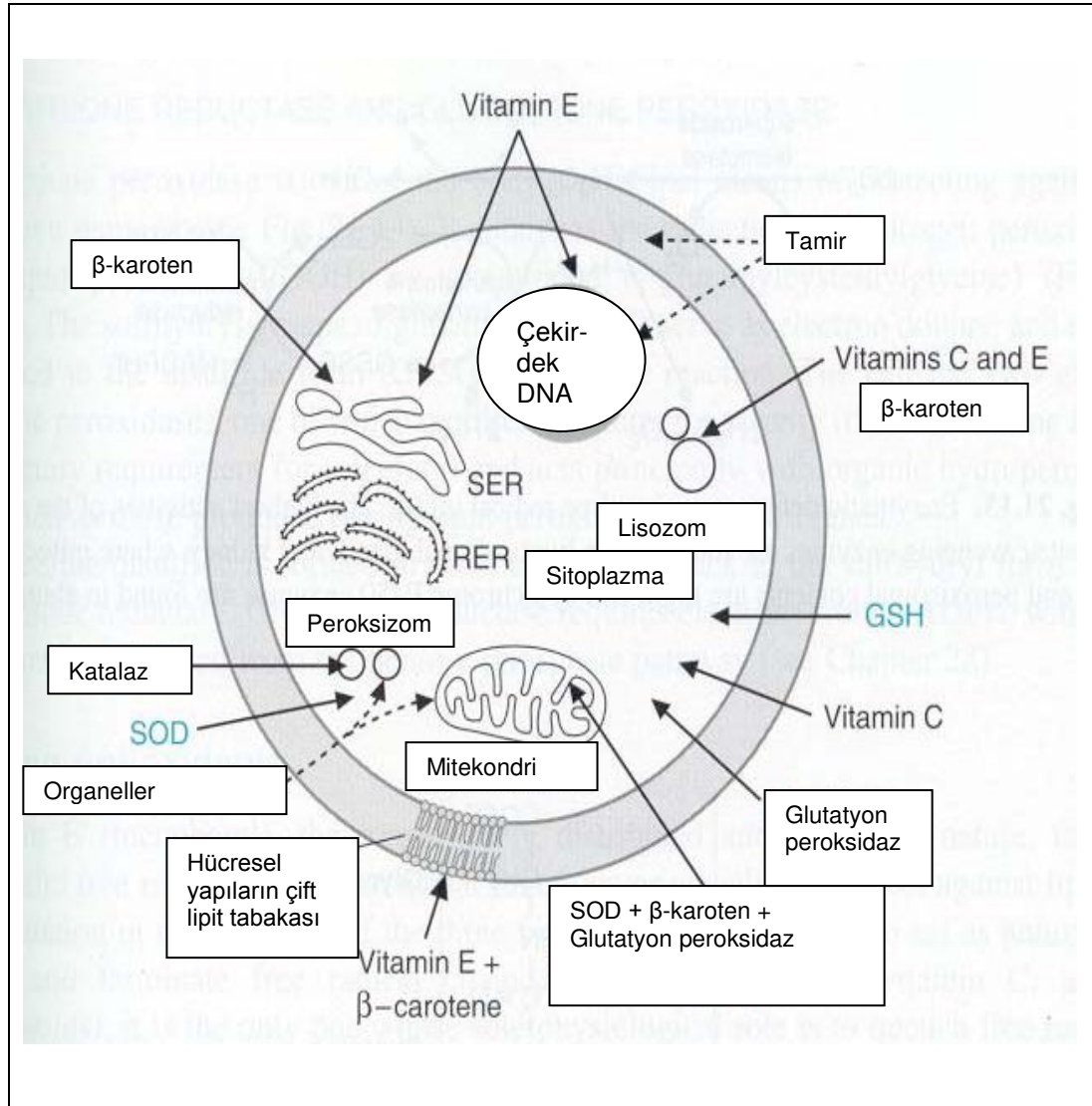
Hidroksil radikaline karşı özellikle pirimidin halkadaki C_4-C_5 çift bağı hassastır. $OH^\cdot$ bu pozisyona atak yaparak timin glikol, urasil glikol, 5-hidroksideoksi üridin, 5-hidroksisitidin gibi ürünlerin oluşumuna yol açar. $OH^\cdot$ radikalinin pürinler ile reaksiyonu sonucu da 8-hidroksideoksiguanozin, 8-hidroksideoksiadenozin gibi ürünler açığa çıkar. 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) DNA hasarının ölçülebilir bir markerıdır.^{38,39}

DNA hasarı mutasyonlara çeşitli hastalıklara ve hücre ölümüne kadar bir dizi sonucun oluşmasına yol açar.



2.2.Antioksidan Savunma Sistemi

Hücreyi ve dokuları ROS'a karşı koruyan antioksidan sistemleri vardır. Bunlar endojen ve ekzojen kökenli olup lipofilik veya hidrofilik karakterdedirler. Lipofilik olanlar membran sistemlerinin, hidrofilik olanlar ise sitozöl ve intraselüler kompartmanların korunmasını sağlar (şekil-8).^{39,40}



Şekil-8:Antioksidanların hücreyi koruyucu etkisi.²²

2.2.1.Endojen Antioksidanlar

Enzimler:

1. Süperoksit dismutaz(SOD)
2. Glutasyon peroksidaz(GSH-Px)
3. Glutasyon S-transferazlar(GST)
4. Katalaz(CAT)
5. Hidroperoksidaz

Metal Bağlayanlar:

1. Seruloplazmin-bakırı bağlar
2. Transferrin-demiri bağlar
3. Myoglobin-demiri bağlar
4. Hemoglobin-demiri bağlar
5. Ferritin-demiri bağlar
6. Laktoferrin-demiri bağlar
7. Albumin-bakırı bağlar

Diğerleri:

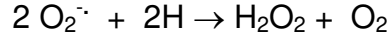
1. Melatonin
2. Ubikinon(koenzim-Q)
3. Ürat
4. Bilurubin
5. Sistein
6. Metiyonin
7. Glutasyon

2.2.2.Ekzojen Antioksidanlar:

1. α -tokoferol
2. β -karoten
3. Askorbik asit
4. Folik asit
5. Karotenoitler
6. Flavonoitler
7. Vitamin E analogları

1. Süperoksit Dismutaz(SOD):

Süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot -}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve O_2 ne katalizler.

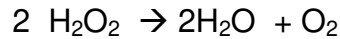


Cu-Zn SOD ve Mn SOD olmak üzere iki izoenzimi vardır. Cu-Zn SOD bakır ve çinko içeren dimerik yapıda sitozolik bir enzimdir. Mn SOD ise mitekondride yer alır ve manganez içerir. SOD hücreyi $O_2^{\cdot -}$ nin zararlı etkilerine karşı koruduğu gib fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesini de sağlar.⁴⁰

O_2 kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi de yüksektir. Ayrıca pO_2 artışı enzimin yoğunluğunu da artırır.

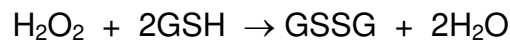
2. Katalaz:

Dört hem grubu içeren bir hemoproteindir. Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde bulunur. Karaciğer ve eritrositlerde yoğun, beyin, kalp, iskelet kasları ise daha düşük CAT içerir. H_2O_2 nin H_2O ve O_2 ne yıkımını katalizler. Turn-over'ı en yüksek enzimlerden biridir. Bir molekülü yaklaşık 6 milyon substratı katalizler.^{39,40}



3. Glutatyon Peroksidaz(GSH-Px):

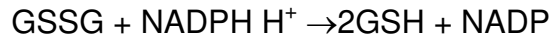
Tetramerik yapı, 4 selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir. Hidroperoksitlerin glutatyon varlığında indirgenmesini katalizler



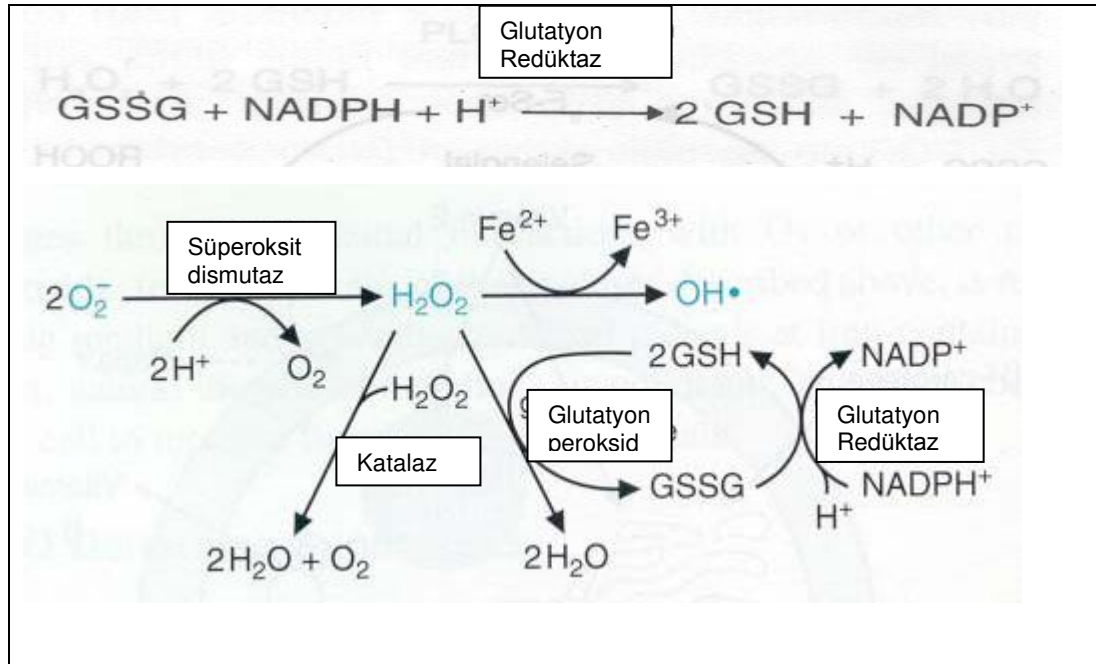
GSH-Px-1 izozimi tüm dokularda, GSH-Px-2 ise GIS ve karaciğerde GSH-Px-3 ise plazma membranında bulunur. Vitmin-E yetersizliğinde fosfolipit peroksitlerinin alkollere indirgeyerek membranı peroksidasyonuna karşı korur. Ayrıca GSH-Px-4, GSH-Px-5 (selenyum içerir) GSH-Px-6 olmak üzere diğer izozimleri de vardır.^{40,41,42}

4.Glutatyon Redüktaz:

Okside glutatyonun(GSSG) tekrar indirgenmesini (GSH) katalizler (Şekil-9).



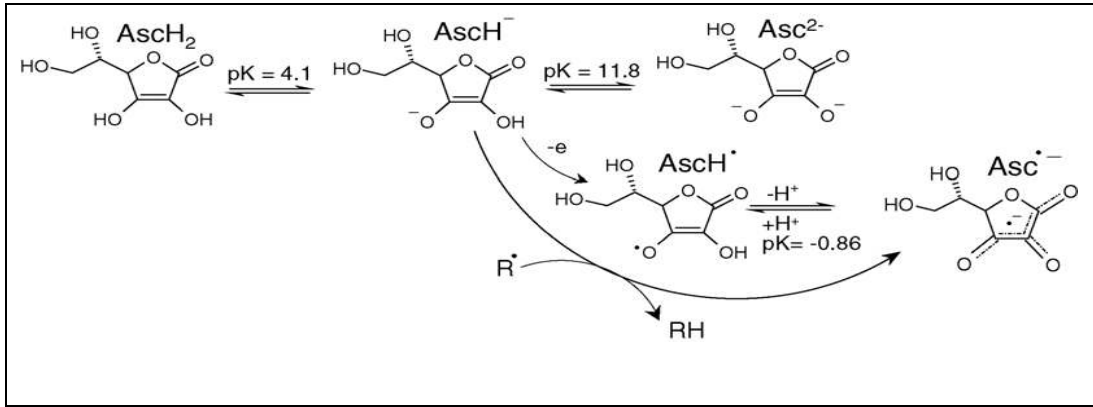
Bu enzim bir flavo enzim olup FAD içerir. Ayrıca okside glutatyonun indirgenmesi için NADPH a ihtiyaç vardır. Bu sebeple pentoz fosfat metabolik yoluna bağımlı çalışır.^{41,42}



Şekil -9:Glutatyon sisteminin antioksidan etkisi.²²

5. Askorbik Asit:

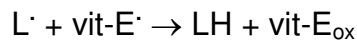
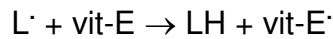
Hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev alır. En önemli kullanım yeri kollajen sentezi sırasında lizin ve prolin rezidülerinin hidroksilasyonudur. Ayrıca tirozinden epinefrin sentezi, safra asitlerinin sentezi, lizinden karnitin sentezi reaksiyonlarında da rol alır. Sindirim kanalında ferri demirin (Fe^{+3}) ferro demire (Fe^{+2}) indirgeyerek emilimini sağlar. Bu indirgeyici gücü sayesinde süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikali ($\text{OH}^{\cdot}$) ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler (Şekil-10).^{43,44,45}



Şekil-10:C-vitaminin antioksidan etkisi.³⁹

7. α -Tokoferol(vitamin-E):

Membran sistemlerinde fosfolipitleri ROS etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin-E; süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidroksil radikallerini ($\text{OH}^{\cdot}$), singlet oksijeni, lipidperoksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Bu yönüyle lipid peroksidasyonunda zincir kırıcı olarak rol alır.

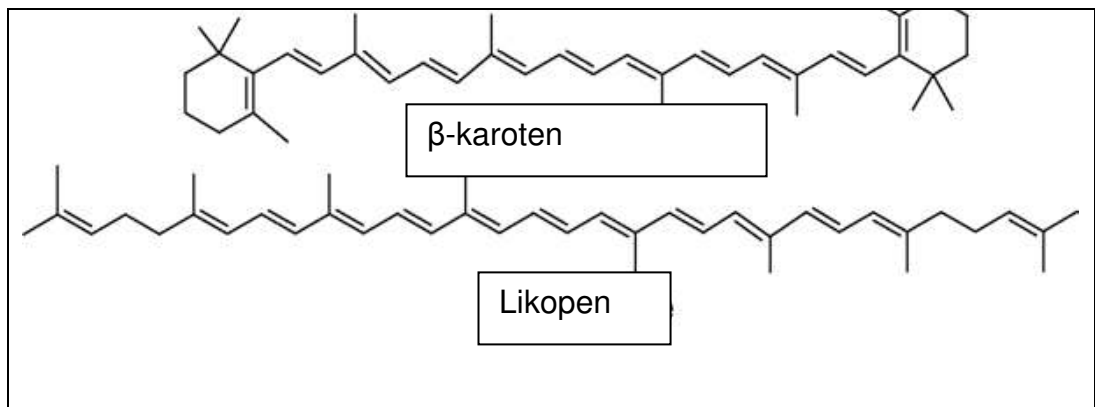


Okside vitamin-E (vit-E_{ox}) askorbik asit ve glutatyon tarafından tekrar indirgenebilir.

Vitamin-E glutatyon peroksidaz ile beraber çalışarak peroksitlerin sentezini de engeller. Ayrıca selenyumu aktif olarak tutup selenyum ihtiyacını da azaltır.^{43,44,45}

8. Karotenoidler:

Bu grupta yer alan β -karoten singlet oksijeni bağladığı ve süperoksit radikalini temizlediği bildirilmiştir. Bu yönüyle vit-E ile sinerjit etki gösterir. β -karoten yağda çözünen bir pigmenttir ve yağda çözünen Vit-A'nın hammaddesidir. Oksidasyon ile oluşan serbest radikalleri temizleyici etki ile süpürür ve oksidasyonun neden olduğu hastalıklara karşı korur. Karotenoidler arasında lutein'in antioksidan aktivitesi α - veya β -karoten kadar yüksek değildir. Ancak karotenoidlerin hücre için antioksidan aktivitesi karışım yüzdelerine bağlıdır. Karotenoidlerin antioksidan aktivitelerine bağlı olarak kanser oluşumunu inhibe ettikleri pek çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Bazı karotenoidlerin UV ışık ve kimyasalların neden olduğu tümörleri inhibe ettikleri ve immun cevabı arttırdıkları, yüksek antioksidan aktiviteye sahip Vit-E ve α -tokoferol'ün ise cildi UV ışığının neden olduğu hasarlara karşı koruduğu gösterilmiştir (Şekil-11).⁴⁶



Şekil-11: Karotenoidlerden en yaygın olan β -karoten ve likopenin yapısı³⁹

9. Flavonoitler:

Çeşitli sebze ve meyvelerde bulunan polifenol grubu bileşiklerdir. Doğada 6000 kadar flavonoit tanımlanmıştır. Flavonoidlerin etki mekanizmalarını şu şekilde açıklayabiliriz:

- Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikalini ($OH^{\cdot}$) ve singlet oksijeni temizler.
- Peroksil radikalini ($ROO^{\cdot}$) ve alkoksil radikalini ($RO^{\cdot}$) yakalar, lipid peroksil ($LOO^{\cdot}$) zincirini kırar.
- Siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzimlerini inhibe eder.
- Demir ve bakır gibi geçiş metallerini şelatlar.⁴⁷

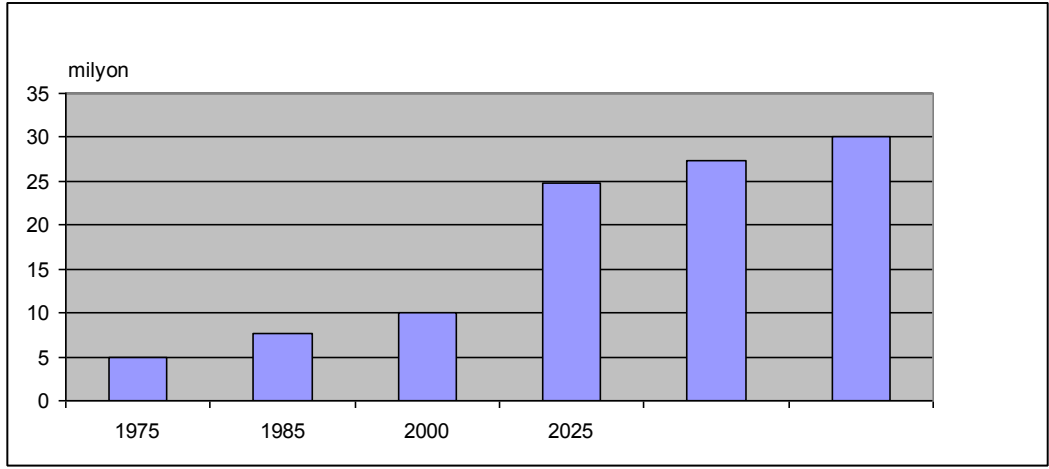
2.3.Dünyada ve Türkiyede Kanser İstatistikleri

2.3.1. Dünyada Kanser İstatistikleri

Dünyada kanser hastaları ile ilgili sayım yapma ve veri toplama isteği 1728 yılında Londra’da genel nüfus sayım idaresince yapılan bir çalışma ile başlamış ve bu tarihten itibaren çeşitli ülkelerde çeşitli çalışmalar ile devam etmiştir. Danimarka’da 1943, Macaristan’da 1952, Finlandiya ve Almanya’da 1953 yıllarında toplum tabanlı kanser kayıt sistemleri veri toplamaya başlamışlardır. 1992 yılı itibariyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) öncülüğünde 52 ülkede 266 adet toplum tabanlı kanser kayıt sistemi kurulmuştur. Bu çalışmalar düzenli olarak **beş kıtada kanser indidans** isimli WHO yayınında özetlenmektedir.⁴⁸

Küresel kanser yükü geçtiğimiz 30 yıl zarfında iki kattan daha fazla artmıştır. 2008’de 12 milyon yeni kanser vakasının teşhis edildiği, kanserden kaynaklanan 7 milyon ölümün gerçekleştiği ve kanserli 25 milyon kişinin halen hayatta olduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun süregelen artışı ve yaşlanması kanser yükü üzerinde de büyük değişikliklere yol açacaktır. 2030’a gelindiğinde 27 milyon kanser vakası, kanserden kaynaklanan yıllık 17 milyon ölüm ve son beş yıl içinde kanser tanısı konmuş 75 milyon kişi rakamlarına ulaşılması beklenebilir (Grafik-1).⁴⁸

Küresel çapta 2008’de 12,4 milyon yeni kanser vakası (erkeklerde 6.672.000 ve kadınlarda 5.779.000) ve 7,6 milyon kanser kaynaklı ölüm (erkeklerde 4.293.000 ve kadınlarda 3.300.000) görüldüğü tahmin edilmektedir. Yeni vakaların yarıdan fazlası büyük oranda düşük ve orta gelir grubu ülkeler içeren WHO bölgelerinin sakinlerinde görülmüştür. Küresel çapta akciğer kanseri en yaygın kanser türü ve kanserle alakalı ölüm nedeni iken; kadınlarda en yaygın kanser türü ve kanserle alakalı ölüm nedeni meme kanseriydi.⁴⁸



Grafik-1:Dünya geneli yıllık yeni vaka sayısı.⁴⁸

Kanser sıklığını arttıran etmenler:

- Enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması
- Diğer hastalıklara karşı etkin tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesi
- Yaşam standartlarının yükselmesi
- Ortalama yaşam ömrünün uzamasına bağlı olarak yaşlı nüfusun artması
- Toplumun bilgi düzeyinin artması ile daha çok hastanın hekime başvurması
- Gelişen teknoloji ile etkin teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi
- Çevresel karsinogenlere maruziyetin artması

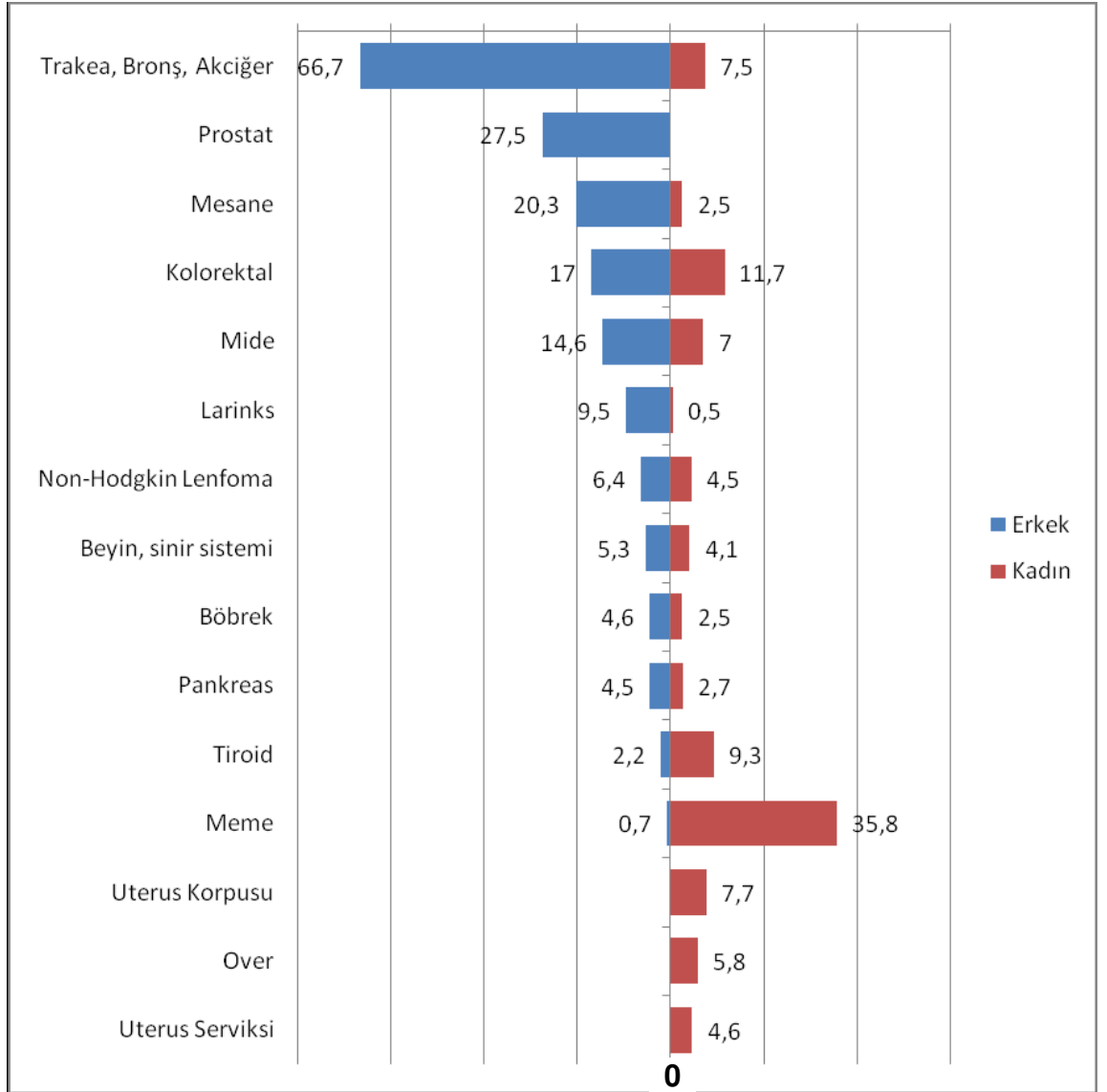
şeklinde sıralanır.⁴⁹

2.3.2.Türkiyede Kanser İstatistikleri

Kanser Türkiyede 1982 yılında 1593 sayılı umumi Hıfzıssıha kanunun 57. maddesi gereğince bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. 1992 yılında kanser insidansı projesi başlatılmış ve Trabzon, İzmir, Edine, Antalya, Ankara, Bursa, Diyarbakır, Sivas ve Erzurumda kanser kayıt merkezleri kurulmuştur. 2004-2006 yılları için 41438 erkek, 27709 kadın olmak üzere toplam 69147 olgu havuza alınmıştır. 2004-2006 serisi için erkeklerde tüm kanserler için kaba hız yüz binde 245.6 dır. Deri hariç tüm kanserler için ise kaba hız yüz binde 222.6 dır. En sık görülen kanserler akciğer, prostat, mesane, kolorektal ve mide kanserleri olarak sıralanmaktadır.⁵⁰

Ülkemizde mevcut verilere göre, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında bir sıklık verilebilir. Bu sıklık farkı, batı Türkiye'deki yaşamın Avrupa'dakine benzerliğinden kaynaklanmaktadır.⁵¹

Türkiyede Sağlık Bakanlığı verilerine göre en sık görülen kanser türleri grafik-2 de verilmiştir.⁵²



Grafik-2: En sık görülen kanserler, yaşa standardize insidans hızları (Türkiye, 2004-2006)⁵²

2003 yılında en sık görülen ölüm sebepleri arasında kanser %13 ile %48'lik kalp-damar hastalıklarını takip ederek 2. sırada yer almıştır (Tablo-2).⁵³

Tablo-2: Türkiye'de Yıllara Göre Ölüm Nedenleri (1999-2003)⁵³

Ölüm Nedenleri	2000		2003	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dolaşım Sist. Hast.	78.666	45.1	89.077	48.3
Kanserler	23.681	13.6	23.775	12.9
İyi Tanımlanmayan Haller	17.025	9.8	17.815	9.7
Perinatal Mortalite	7.336	4.2	6.433	3.5
Enfeksiyon Hastalıkları	5.516	3.2	5.595	3.0
Kazalar	6.267	3.6	4.095	2.2
Konjenital Anomaliler	3.496	2.0	2.673	1.5
Endokrin Hastalıklar	3.757	2.2	2.389	1.3
Sindirim Sistemi Hastalıkları	2.163	1.2	2.877	1.7
İntihar ve Benzeri Durumlar	1.574	0.9	1.863	1.0
Solunum Sist. Hastalıkları	2.754	1.6	1.642	0.9
Dış Sebepler	464	0.3	544	0.3
Sinir Sistemi Hastalıkları	349	0.2	178	0.1
Hemopoetik Sist. Hast.	161	0.1	108	0.1
Ürogenital Sist. Hast.	78	0.0	62	0.0
Diğer	20.297	11.6	25.917	14.1
Toplam	174.315	100.0	184.330	100.0
Kaynak: DİE (2005), "Türkiye İstatistik Yıllığı 2004".				

2.3.3. Jinekolojik Kanserlerin Dünyada ve Türkiyedeki Durumu

Jinekolojik kanserler arasında en sık görülenler uterus (serviks ve korpus) ve over kanserleridir. Bunun yanı sıra daha seyrek olarak görülen vulva-vajen, tuba uterina ve koryon epitelyoma da diğer türlerdir.

Günümüzde hemen tüm ülkelerde jinekolojik kanserler önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu sebeple jinekolojik kanserlerin görülme sıklığını tespit etmek, risk faktörlerinin ve riskli hasta gruplarını belirlemek, sebeplerinin araştırmak, tanı yöntemlerini geliştirmek, korunma

ve tedavide uygun stratejileri saptamak giderek daha büyük önem kazanmaktadır.⁵⁴

Jinekolojik kanserlerin görülme sıklığı ülkeler arası önemli farklılıklar gösterir. Haiti ve Arjantin gibi ülkelerde insidans yüzbinde 60 olabilirken Çin, Mısır gibi ülkelerde yüzbinde 20 den daha az olabilmektedir. Öte yandan Güney Afrika ve Hindistan gibi ülkelerde serviks kanseri en yüksek oranda gözlenirken ABD, Arjantin, İtalya gibi ülkelerde uterus ve over kanseri en yüksek gözlenen Jinekolojik kanserlerdir (Tablo-3).⁵⁵

Tablo-3:Çeşitli ülkelerdeki Jinekolojik kanserlerin insidans ve mortalite değerleri (yüzbinde)⁵⁵

Ülkeler	Serviks		Uteral Korpus		Over ve Diğer Jin.	
	Insidans	Mortalite	Insidans	Mortalite	Insidans	Mortalite
ABD	7.8	3.3	15.5	2.0	10.6	6.2
Arjantin	14.2	7.6	28.8	3.4	12.7	4.1
Çin	5.2	3.1	2.2	0.4	3.2	1.5
Fransa	10.1	3.5	9.6	2.1	9.2	6.0
G.Afrika	28.9	15.6	4.8	1.7	4.0	2.5
Haiti	93.9	53.5	0.7	0.2	5.2	2.8
Hindistan	30.7	17.4	1.7	0.5	4.9	2.9
İngiltere	9.3	3.9	9.3	1.7	12.2	8.3
İtalya	9.1	2.4	16.5	2.3	8.7	4.7
Japonya	11.1	3.0	4.5	1.3	6.6	3.7
Mısır	14.6	7.6	1.6	0.6	1.2	0.7
Tanzanya	61.4	33.7	2.2	0.6	5.1	3.1
Türkiye	3.9	2.1	4.0	1.3	6.2	3.7

2004 – 2005 – 2006 yılları Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde over kanseri insidansı yüzbinde 5.8, serviks kanseri insidansı yüzbinde 4.6, endometrium kanseri insidansı yüzbinde 7.7 olarak

belirtilmiştir. Sonuç olarak sıklık sıralaması batılı ülkelerde ve ülkemizde endometriyum, over, serviks kanserleri şeklindedir (Tablo-4).⁵²

Tablo-4:Kadınlarda en sık görülen kanserlerin olgu sayısı, rölatif frekans ve insidans hızları, (Türkiye, 2004-2006)⁵²

Yerleşim Yeri	Olgu Sayısı	Rölatif Frekans(%)	Kaba Hız
Meme	6597	23,8	39,1
Kolorektal	2186	7,9	13
Tiroid	1744	6,3	10,3
Uterus Korpusu	1373	5,0	8,1
Trakea, Bronş, Akciğer	1380	5,0	8,2
Mide	1318	4,8	7,8
Over	1054	3,8	6,3
Uterus Serviksi	844	3,0	5
Non-Hodgkin lenfoma	824	3,0	4,9
Beyin, sinir sistemi	714	2,6	4,2
Tüm kanserler	27709	100,0	164,4
Deri hariç tüm kanserler	24502	88,4	145,4

2.3.4.Over Kanseri:

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Teşhis ve tedavisinde yaşanan zorluklar patogenezi anlamakta da yaşanmaktadır. Bunun yanı sıra hastaların geç evrede tespit edilmesi de mortaliteyi arttırmaktadır. Over kanseri erken safhada asemptomatiktir. Hastaların % 75'i teşhis konulduğunda hastalığın ileri evresindedir.⁵⁶

İnsidans ve Mortalitesi:

Ovaryumun pek çok tümörü sölom epitelinden kaynağını almaktadır. Daha az sıklıktaki tümörler germ hücrelerinden (disgerminom ve

teratom) ve folikül hücrelerinden (granülosa hücreli tümörler) kaynağını almaktadır. 2002 yılında dünya genelinde tahmin edilen over kanserli yeni vaka sayısı 125 000, ölümlü 204 000 idi; bu sayılar over kanserini kadınlarda en yaygın altıncı kanser ve kanserden ölümlerin en yaygın yedinci sebebi durumuna getirmiştir. Yüksek insidans oranları (10-12/100 000) Avrupa'nın batısı ve kuzeyi ile Kuzey Amerika'da bulunmaktadır; en düşük oranlar (<3/100 000) Çin ve Orta Amerika'dadır.⁴⁸ 5 yıllık sağ kalım ise % 30-40 arasındadır.⁵⁵ Elli yaş üzerinde sıklıkla görülür. Ortalama görülme yaşı 59, en sık karşılaşımla yaş aralığı ise 60-64 tür. İnsidansı 40-44 yaş aralığında yüzbinde 16, elli yaş üzerinde 35, ve 75-79 yaş grubunda 54'dür. Bu oranlar premenapozal ve post menapozal over kanserinin farklı özelliklerde olmasının da göstergesidir.^{55,56}

İnsidans açısından ülkeler arasında homojen bir dağılım yoktur. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Batı ve Kuzey Avrupa ile Kuzey Amerika dünya genelinde en sık görüldüğü coğrafik bölgelerdir.⁴⁸ İstisna olarak Japonyada daha düşüktür. Ancak Japonyadan Amerikaya göç edenlerde insidans yine artmaktadır (Tablo-5).^{55,56}

Tablo-5: Bazı ülkelerde over kanseri insidansı ve mortalite sıklığı (yüzbinde)⁵⁵

Ülkeler	İnsidans	Mortalite
İsveç	14.9	12.9
ABD	13.3	7.3
İngiltere	11.1	9.1
İsrail	12.7	-
Hindistan	4.6	-
Japonya	2.7	2.1

Patolojisi:

Mikroskopik düzeyden tüm karnı kaplayacak boyutlara kadar değişebilir. Davranışına göre benign, malign (%80-90 kadarı) ve borderline (%15 kadarı) olarak sınıflanır. Malign olanların yaklaşık yarısı seröz tümörlerdir. Seröz tümörlerin %40-60 kadarı bilateralidir.⁵⁵

Epitelyal over kanseri peritoneal kavitede çoğalan hücreler ile transçöломik, lenfatik veya hematolojik yollarla yayılır. Transçöломik en erken ve en sık görülendir. Bu yolla subdiyafragmatik ve intraperitoneal alanlara metastaz yapar. Lenfatik yayılım pelvic ve para aortic nodlara olup genellikle ileri evrelerde gerçekleşir. Hematolojik yayılım ise nadir görülür ve akciğer, karaciğer parankimi tutulur.⁵⁵

Evreleme:

- Evre 1A: Kanser ovaryum epitelinin iç yüzeyindedir. Yüzeyde tümör ve peritonda asit ya da malignant hücre görülmez.
- Evre 1B: Tümör ovaryum epitelinin iç ve dış yüzeyinde bulunur. Peritonda asit yada malignant hücre görülmez.
- Evre 1C: Tümör tek taraflı veya her iki ovaryumda olabilir. Peritonda asit ya da malignant hücre görülür.
- Evre 2A: Tümör pelvik boşluğa uzanır
- Evre 2B: Tümör uterus ve fallopi tüplerde görülür.
- Evre 2C: Tümör pelvik boşluğa uzanır. Peritonda asit ya da malignant hücre görülür.
- Evre 3A: Pelviste mikroskopik metastaz gözlenir.
- Evre 3B: Peritonda makroskopik metastaz, pelviste 2 cm kadar tümör.
- Evre 3C: Pelviste 2 cm den uzun tümör. Bölgesel lenf nodlarına metastaz
- Evre 4: Uzak organ metastazi (sıklıkla karaciğer parankimisi)⁵⁶

Histotipleri:

Over kanseri, epitelyal over duvarı, overin hormon salgılayan stromal hücreleri ve germ hücrelerinden gelişebilir. Over kanserlerinin %90'ı epitelyal over kanserleridir. Epitelyal over kanserleri 50-60 yaşlar arasında daha sık görülmektedir. Borderline tümörlerin görülme yaşlarının ortalama 10 yıl kadar daha erken olduğu gösterilmiştir. Stromal tümörler de her yaşta görülmekle birlikte yine 50-60 yaşlar arasında daha sık görülürler. Germ hücreli tümörler ise 30 yaş altında daha çok görülmektedir, ortalama görülme yaşı 18 dir.^{57,58}

Epitelyal kanserin histotipleri:

- Seröz tümörler (en sık görüleni)
- Müsinöz tümörler
- Endometriyum tümörler
- Clear cell tümörler
- Brenner tümörler
- Mixed epitelyal tümörler şeklinde sıralanır.⁵⁷

20 yaşından daha genç prepubertal hastaların %90'ından fazlasında görülen germ hücre tümörleri ise tüm over kanserlerinin %15-20'sini kapsar.^{54,57}

Histotipleri:

- Disgerminom (en sık görüleni)
- Teratom
- Endometrial sinus tümörü
- Embriyonal karsinom
- Poliembriyoma
- Koryokarsinoma
- Mixt formlar şeklinde sıralanır

Stromal tümörler ise (%5-10)

- Gronüloza stromal hücreli tümörler (en sık görüleni)
- Sertoli-leyding hücreli tümörler
- Ginandroblastom
- Sınıflandırılmayan şeklindedir

Patogenezi:

Over kanserinin gerçek nedeni belirsizliğini korumaktadır. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu faktörlerin çoğu over kanseri gelişimin arttırıcı faktörler iken bazıları da azaltıcı faktörlerdir (Tablo-6).⁵⁵

Tablo-6: Over kanseri için risk faktörleri.⁵⁴

Arttıran faktörler	Muhtemel koruyucu faktörler
Yaş	Laktasyon
Aile hikayesi	Multipartite
BRCA1-2 mutasyonları hikayesi	Oral kontraseptif kullanımı
Lynch sendromu	Histerektomi
Nulliparite	Tüp ligasyonu
Geç menapoz	Fenretinid
Erken menarş	NSAİD ler
Enfeksiyon ajanlar (özellikle kabakulak virüsü)	
A kan grubunda daha sık	
Servikalpolip ve safra kesesi hastalığı	
Uzun boy	
Düşük α -L-fukozidaz	
Asbestos ve talk	

Over kanserinin coğrafik dağılımında farklılıklar görülmesi, diyet farklılığının önemli olabileceğini düşündürmüştür. Hayvansal yağlar, proteinler, tam süt ve yüksek kalorili diyetler over kanseri insidansını arttırmaktadır. Yeşil sebzeler, karbonhidrattan zengin diyet, A ve C vitamini tüketimi ise over kanseri insidansını azaltmaktadır.⁵⁵ Galaktoz alımı ve galaktoz 1.fosfat üridil transferaz eksikliği ile over kanseri arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca tam süt kullananlarda risk, az yağlı süt kullananlara göre 3.1 kat fazladır.^{54, 55, 56}

Talk ve asbeste maruz kalmanın da inflamasyona yol açtığı, inflamasyonunda toksik oksidan artışına yol açtığı savunulmuştur.⁵⁵ Asbestos işçilerinin eşlerinde ovaryum epitelinde asbestos lif yoğunluğu %69 oranında, buna karşılık böyle bir hikayesi olmayanlarda %35 oranında bulunmuştur.⁵⁴

İnfertile kadınlar arasında anovülasyon ve PCOS (polikistik over sendromu) olanlarda kanser riski artar.⁵⁴

Viral ajanlar özellikle kabakulak, influenza ve rubella üzerinde durulmuş ancak kesin sonuçlara ulaşılamamıştır.⁵⁵

Vakaların %10 kadarında kalıtsal bir faktör olduğu düşünülür ve aile hikayesi bilinen en güçlü risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarında iki over kanseri olanlarda risk %50 dir.^{55,56} Bir veya iki akrabası etkilenmiş olanlarda yaşam boyu risk %5-7 dir. Kalıtsal olanların büyük bir kısmında BRCA mutasyonları görülür. 17. kromozomda yer alan BRCA -1 mutasyonu taşıyıcılarda ortalama tanı yaşı 47 iken böyle bir hikayesi olmayanlarda tanı yaşı 57 dir.13. kromozomda yer alan BRCA-2 mutasyonları ise daha az etkin görülmektedir. Herediter lynch-II sendromlu ailelerde normal popülasyondan 3 kat fazla kolon, GİS, meme, genitoüriner ve over kanserleri görülür.^{54,55,56,59,60,61,62,63}

Ülkemizde yapılan bir araştırmada over kanserli hastaların % 45'inde 1.derece akrabalarında da çeşitli kanserlerin bulunduğu, bunların da % 25'inin over kanseri olduğu görülmüştür.⁶⁴

Doğurganlık ile over kanseri oluşumu arasında ters ilişki vardır. Her hamilelik kanser riskini azaltırken hiç doğum yapmamışlarda risk yüksektir.⁶⁴

Erken menarş bir başka risk faktörüdür. Ülkemizde yapılan bir araştırmada vakaların %22'sinde menarş yaşının 12'nin altında, ortalamanın ise 13 yaş olduğu görülmüştür. Geç menapoz riski arttıran bir başka faktördür. Aynı araştırmada menapoz yaşı 45 ten az olan vaka sayısı %16 olarak bulunmuştur.⁶⁵

Over Kanserinin patogenezi ile ilgili öne sürülen bazı hipotezler şunlardır.

- Fetalla ve arkadaşları tarafından öne sürülen bu hipoteze göre devamlı ovulasyon over çeperinde ovulasyon olan noktalarda rejenerasyon sırasında inklüzyon cisimlerine ve proliferasyona yol açar, mitotik aktivitede artış görülür. Bu sırada değişik faktörlerin etkisiyle de malignansi gelişir. Ovulasyon indüksiyonu ile kanser artışı, ovulasyon yokluğu ile gonadal diskinezi hastalarında neoplazilerin nadir görülmesi bu teoriyi desteklemektedir.^{54,55,62}
- Vakaların %80'i 50 yaş üzeri postmenapozal olması ve bu durumda gonadotropinlerin yüksek seyretmesi karsinogenezde FSH ve LH yüksekliğinin rol alabileceğini düşündürmüştür. Normal over yüzey epiteli FSH ve LH reseptörlerini eksprese eder. Bunlar epitelin proliferasyonu ve büyümesini regüle eder. Bu reseptörlerin uyarılması epitelyal over kanseri gelişiminde rolü olabilir. Ovulasyon

indüksiyonu için verilen ekzojen gonadotropin tedavisi ile over kanseri arasında kurulan pozitif ilişki bu teoriyi desteklemektedir.^{54,55,62}

- Bazı kanserojenlerin asendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtı düşünölmüştür. Talk ile uğraşanlarda kanserin sıklığı, buna karşın tüp ligasyonu ve histerektomi grubunda riskin azalması bu teoriyi desteklemektedir.^{54,55,62}

Moleküler düzeydeki çeşitli çalışmalarda 14. ve 6. kromozomlarda delesyon, 1,2,3,4,5,9,11,15,19. kromozomlarda ise yapısal bozukluk saptanmıştır. Ayrıca c-mos, c-fms, c-erbB1, her2/neu ve ras protoonkogenlerinde mutasyonlar bildirilmiştir.⁵⁵ Knudson' un hipotezine göre tümör supresor genlerinin inaktivasyonu over kanserinin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır.⁶² Bilinen altmıştan fazla onkogen vardır ve bunlardan bazıları over kanserinden izole edilmiştir. Örneğin k-ras onkogeni over kanserli hastaların %30 unda, HER-2/neu onkogeni ise %34 ünde, p-53 %54 ünde pozitifdir. k-ras mutasyonu over kanserinin tüm alt tiplerinde gösterilmiştir.⁶⁶

Yapılan bir çalışmada deneysel olarak östrojene tabi tutulan over tümör hücrelerinin hormon reseptörlerini (ER-A ve B) arttırarak çoğaldıkları belirtilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak postmenapozal dönemde uygulanan hormon replasman tedavisinin tümörün gelişimini arttırabileceği sonucuna ulaşılmıştır.⁶⁷

Endometrium ile berrak hücreli over kanseri arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır.^{68,69}

Korunma:

Over kanserinin yüksek mortalite oranı kanserin gelişiminden önce önlenmesinin önemini arttırmıştır. Günümüzde bu amaçla kullanılan

iki yöntem vardır. Yüksek riskli hastalarda (BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlu kişilerde) ooforektomi ve oral kontraseptif kullanımı halen uygulanan yöntemlerdir.^{54,56}

Ooforektomi halen tartışmalı bir konudur. Çünkü bu kişilerde peritoneal yüzeylerden seröz adenokarsinom gelişme riski olduğundan yüzde yüz koruyucu değildir. NIH (national enstitute of health) kalıtsal risk taşıyan kişilerde çocuk sahibi olma tamamlandıktan sonra veya 35 yaşında ooforektomi yapılmasını önermektedir.⁵⁴ Ailevi over kanseri olanlarda profilaktik ooforektominin yaşamboyu over kanseri riskini %25-50 azalttığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda bu işlem meme kanseri riskini de azaltmaktadır. Profilaktik ooforektomi, over kanseri gelişimini önlemenin yanısıra, overdeki okkült kanserlerin saptanması için tek etkin yöntemdir.⁷⁰

Bir diğer profilaksi yöntemi oral kontraseptif kullanımıdır. Müsinöz tümörler dışında epitel over kanserinin diğer tüm alt tiplerinde kanser gelişme riskinin azaldığı bildirilmiştir. Kohort ve vaka kontrol çalışmalarına göre oral kontraseptif kullananlarda tahmini koruma yaklaşık % 40 dır. Hastalarda kullanım süresi arttıkça koruma yüzdesi artar. Bir yıl ve daha az süreli kullanımlar ise riski azaltmaz.⁵⁴

Tarama:

Diğer bazı kanserlerin aksine over kanseri için etkin tarama yöntemleri bulunmamaktadır. Bugün over kanserinin erken teşhisine yönelik belirlenmiş herhangi bir metot mevcut değildir. Bugüne kadar önerilen metotlar gereksiz laparotomi yapılmasını gerektiren pek çok yanlış pozitif sonuç vermiştir ve over kanserinin gelişiminin erken safhasında tespit edilmesine yetecek hassasiyete sahip değildirler. Potansiyel tarama metotlarına ilişkin randomize denemeler hazırlanmaktadır. Halen pelvic muaye-

ne, transvajinal ultrasonik inceleme ve tümör markerları tanı amacıyla kullanılmaktadır.⁷¹

Epitelyal over kanserlerinin %90 ı sporadik olarak ortaya çıkmaktadır; ancak %10 u ailesel özelliktedir. Ailevi over kanseri, ailede iki ve daha fazla over kanseri olması olarak tanımlanabilir. Over kanser riski ailesinde over kanseri olanlarda yaşam boyu % 5-7 olarak öngörülmektedir. Ailevi over kanserlerinin %90 ının bölge özgün (site-specific) over kanseri sendromu ve meme-over kanseri sendromunun bir parçası olarak BRCA gen mutasyonları ile ilişkili olduğu hesaplanmaktadır. Over kanserlerinin %5-7 sinin BRCA1 ile ve %3-8 inin BRCA2 ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. BRCA mutasyonuna rastlanma olasılığını artıran durumlar, soygeçmişte, erken başlangıç yaşı meme kanseri, bilateral meme kanseri, over kanseri ve erkekte meme kanseri varlığıdır. Eğer gen mutasyonu hastalıklı bireyde saptanırsa, ailedeki diğer bireylerin taranması uygun olabilir.^{72,73,74,75,76}

CA-125 büyük molekül ağırlıklı, glikoprotein yapıda bir bazal membran antijeni olup tarama amaçlı kullanılan markerdir. Referans değeri 35 IU/mL dir. Epitelyal over kanserinde %80 yüksek seyredir. Ancak erken evre-1 over kanserinde %55 yalancı pozitivlik verir.⁵⁸ Müsinöz tipte ise negatiftir. Ayrıca endometriyozis, gebelik, enflamasyon, benign jinekolojik tümörler, karaciğer ve pankreas hastalıkları gibi durumlarda da yüksek değerlerde bulunur.^{54,55,63,77,78,79}

Semptom ve Bulguları:

Erken evrede genellikle bulgu vermez. İleri evrede ise metastazlara bağlı bulgular ortaya çıkar. Genellikle fiziki muayenede fark edilen katı, düzensiz şekilli, bilateral olabilen kitle varlığı yüksek tanı koydurucudur.⁵⁶ Hızlı büyüme ve intraperitoneal yayılımdan dolayı yakalandıklarında genellikle ileri evrede olurlar. 2007 yılında Gynecologic Cancer Foundation, Society of Gynecologic Oncologists ve American

Cancer Society kuruluşlarının aldıkları karara göre semptomların başlıcaları:

- Karında baskınlık ve gerginlik hissi
- Dispepsi
- Anormal vajinal kanama
- Kabızlık
- Sırt ve bacaklarda ağrı
- İshal ve gaz oluşumu
- Sindirim problemleri
- Solunum güçlüğü
- Ağrılı cinsel birleşme
- Üriner şikayetlerdir.^{58,60,63,80,81,82}

Jinekolojik onkolojideki tüm gelişmelere rağmen over kanserinin erken evrelerde asemptomatik olması önemli bir sorundur. İleri evre jinekolojik kanserlerin en sık görüleni ve ölüm oranı en yüksek olanıdır.⁵⁵ Son yıllardaki cerrahi, kemoterapi ve diğer tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın seyrinde iyileşme sağlanamamış, prognozu iyileştirileme-miştir. Tedavi sonrası 5 yıllık sağ kalım % 50'nin altındadır (%39). Kemoterapi sonrası beş yıllık sağ kalım evre-1 için %93, evre-2 için %70, evre-3 için %34 ve evre-4 için ise %25dir.⁶² Over kanserinin önlenmesi, sebepleri hakkındaki bilginin sınırlı olması ve erken tanı tekniklerinin mevcut olmaması nedeniyle güçleşmektedir.⁴⁸ Over kanseriyle ilgili bilgilerimiz moleküler düzeyde sınırlı olup yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.⁵⁴

2.3.5.Over Kanserinde Tümör Markerları

Over kanseri teşhis ve tedavisinde kullanılan en iyi serum markeri Ca-125 adı verilen antijendir. Bir bazal membran elemanı olan bu antijen glikoprotein yapıda olup ileri evre over kanserli hastalarda kan

serumlarında ölçülebilmektedir. Erken evre vakalarda %50, ileri evre vakalarda ise %80-85 pozitifdir. Ancak meme, akciğer, pankreas, uterus, fallopi, kolon ve gastrik sistem kanserlerinde, ayrıca gebelik, menstruasyon ve endometriyozis gibi malignant olmayan durumlarda da yükselebildiğinden % 100 güvenilir bir marker değildir.^{61,87} Ca-125 antijeni regresyon ve rekürrens açısından en önemli belirteçtir. Tarama amaçlı kullanım yönünden değeri olmamasına rağmen post menapozal dönemde USG ile birlikte kullanıldığında risk tayininde faydalı olduğu görülmüştür. Ca-125 ile USG çalışmasında sensitivite %86, yalancı pozitiflik ise %1.7 bulunmuştur.⁵⁷ Ca-125 değeri 30-35 IU/mlt ve 2 yada daha fazla USG bulgusu pozitif ise malignite oranı %70 tir.⁵⁴ Ca-125 tümör kitlesiyle ve evresiyle de doğru orantılı olarak artış gösterir. 2 cm den küçük tümörlerde pozitiflik %63, 2-10 cm kitlelerde %76, 10 cm den büyük tümörlerde ise %100 dür.⁵⁵

Ca-125 in erken evre teşhis için kullanımı mümkün değildir. Çünkü tümörün bazalmembranı ve periton bariyeri erken evrede Ca-125 in plazmaya geçişine engel olmaktadır.⁵⁵

Invaziv over kanserinde 8-hidroksideoksiguanozinin güçlü bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.⁸¹

Ca-125 dışında 30 dan fazla çalışılan marker vardır. Bunlarda bazıları şunlardır: Lizofosfotidik asit (LPA), Lipit associated sialic acid (LASA), Tissue polipeptid antigen (TPA), Cancer associated serum antigen (CASA), Ovarian serum antigen (OSA), Carcinoembriyonic antigen (CEA), HE4 (human epididimis protein), Mesothelin, M-CSF, Osteopontin, Kallikrein, Soluble-EGF-receptor, Siklinler, Ca-19-9, Ca-72-4, sFAS^{60,83,84,85,86,88,89,90,91,92,93,94,95}

Ca-125 in başka markerlar ile kombine çalışmaları da yapılmıştır. Genel olarak marker sayı arttıkça sensitivite artmakta, ancak spesifite azalmaktadır. CA-125 epitelyal over kanserinde kullanılan bir

tümör belirticidir. Tüm epitelyal over kanserlerinin %80'inde yüksek olarak saptanmaktadır, ancak erken evre over kanserlerinin %50'sinde yükselmektedir. CA-125 seviyesi 35 U/mL olarak alındığında yeterli sensivitede bir tarama aracı olarak kullanılamadığı için transvajinal USG gibi bir yöntemle kombinasyonu genelde gerekmede bu da kitle taramalarında maliyet problemi getirmektedir. Rutin over kanseri taraması Türkiye günümüz şartlarında mümkün olmamakta, tarama eğer önerilecekse sadece yüksek riskli seçilmiş olgulara mümkün olabilmektedir. Erken tanı ve tarama açısından hasas markerlara ihtiyaç vardır.⁹⁶

2.3.6.Over Kanserinin Erken Teşhisi İçin Yeni Bir Serum Marker Adayı:Nidogen-2

Bazal membran, epitel doku ile mezensimal bağ dokusu arasında bulunan ve kas, periferik sinir telleri ve yağ hücrelerini çevreleyen, yüksek derecede özelleşmiş ekstrasellüler matriksten oluşan, ince bir tabakadır. Tüm dokuların yapısında bulunan bazal membranların yapısı ve içeriği dokudan dokuya değişebildiği gibi aynı dokunun farklı gelişim evrelerinde ve iyileşme periyodunda da değişiklik gösterir.^{18,19}

Bazal membran epitelyal, endotelyal, kas, ve bağ doku tarafından çevrelenen diğer dokuları örter, doku organizasyonunu ve major filtrasyon bariyerini oluşturur. Diğer dokularda olduğu gibi overin folikülleri de bazal membran ile örtülüdür. Bazal membranın major komponentleri; kollojen-IV, laminin, heparan sülfat, preteoglikan ve nidogendir (entaktin). İnsan dokularında iki adet nidogen tanımlanmıştır: Nidogen-1 (150 k Da) ve nidogen-2 (200 k Da). Her iki proteinin de primer diziliminin % 46 sı aynı olup globüler yapıdaki tersiyer yapıları da benzerdir. Laminin-1 ve kollojen-IV ile tersiyer yapı oluştururlar. Nidogenlerin bazal membranın üç boyutlu yapısının oluşturulmasında ve korunmasında anahtar rolü olabileceği bildirilmiştir.^{18,19}

Nidogen-2, 200 kDa moleküler ağırlığa sahip bir proteindir. İnsan Nidogen-2 proteini, Nidogen-1 ile %46 oranında amino asit benzerliği gösterir. Nidogen-2'nin transkriptleri Northern blot analizi ile kalp, akciğer, iskelet kası, böbrek, karaciğer ve testiste, daha düşük düzeylerde beyin ve dalakta tanımlanmıştır. Plasenta daha çok Nidogen-2 proteinini içerir. Her iki nidogen izoformunun, böbrekte proksimal ve distal kıvrımlı tubulusların bazal membranlarında, glomerüllerde ve Bowman kapsülünde; deride, dermal-epidermal bağlantı yerlerinde ve dermis damarlarının ve uzantılarının bazal membranlarında; testiste, seminifer tubuller etrafında ve Leydig hücrelerinin etrafında lokalize olduğu görülmüştür. Nidogen-2'nin tipik olarak endotelial bazal membranlarında daha fazla miktarda bulunduğu bildirilmiştir. Nidogen-1 bağlanma yeri olan, Laminin-1'in P1 parçasına, Nidogen-2, Nidogen-1'den 1000 kat daha düşük affinite ile bağlanır. Her iki proteinin de etkileşime girdiği rekombinant Laminin H1III3-5'te, Nidogen-1 bağlayan modülün bozulması, her iki nidogenin de bağlanmasını bozduğu kaydedilmiştir. Nidogen-2, Nidogen-1 gibi aynı affinite ile perlekan, tip I ve tip IV kollajene bağlanır. Nidogen-2, endostatin ve tropoelastine bağlanabilir. Nidogen-1 bu bağlanma özelliğine sahip değildir. Nidogen-2, Nidogen-1'in aksine fibulin-1 ve fibulin-2'ye bağlanamaz.¹⁹

Nidogenlerin fizyolojik ortamda hücre reseptörleriyle kontak kurup hücre polarizasyonu, invazyonu ve migrasyonunda görev aldığı kabul edilmektedir. Bazal membranının nidogen kaybının kanser hücrelerinin metastazına yol açabileceği savunulmaktadır.^{97,98,99,100,101,102,103} Osteo artrit, gastro intestinal sistem kanserleri, böbrek hastalıkları, hipertansiyon gibi bazı hastalıklarda nidogenlerin rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{104,105,106}

3.ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,2'-azoino-bis(3-etil benzo-tiazolin-6-sülfonik asit)diamonyum(ABTS)

Potasyum persülfat

6-hiroxi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit(Trolox)

Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS)

Metanol

Cayman LPO assay kit

HK 501 Nitrotyrosine ELİSA kit

Human nidogen-2 ELİSA kit (Catalog No. CSB-E13290h)

3.2Kullanılan Araç ve Gereçler

Manyetik karıştırıcı

Santrifüj tüpü

Vorteks

Mezür

Balon joje

Hassas terazi

Ependorf tüp

Derin dondurucu

Küvet

Su banyosu

Santrifüj-jouan MR 1822

Mikropipet

Multi kanallı pipet

Spektrofotometre—spectronic-genesys 2PC

Etüv

Beher

Petri kabı

3.3Hasta ve kontrol gruplarının tanımı ve özellikleri

Bu çalışmadaki kan örnekleri Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Bölümü'nden sağlandı. Çalışma randomize, tek merkezli ve Multidisipliner olarak planlandı. Çalışma öncesinde, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (Karar no:305, Tarih:12.10.2011). Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirilmesi yapıldı. Kabul edenlere çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve birer anket uygulandı.

3.3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya, jinekolojik kanser tanısı almış 83 hasta dahil edildi. Birinci grup vulva kanser tanısı almış 2, vajen kanser tanısı almış 2 ve servix kanser tanısı almış 6 olmak üzere toplam 10 kişiden; ikinci grup endometrium kanser tanısı almış 28 kişiden; üçüncü grup ise over kanseri tanısı almış 45 kişiden oluşturuldu. Total hasta grubunun yaş ortalaması 58,7 ve vücut kitle indeksi ortalaması 28, 56 olarak hesaplandı.

3.3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu, herhangi bir sistematik hastalığı bulunmayan, 30 kadın sağlıklı kişiden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 55,1 ve vücut kitle indeksi ortalaması 28,25 olarak hesaplandı. Kan örneklerinden elde edilen serumlar ve plazmalar analiz yapılincaya kadar -80°C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi. Hasta ve kontrol grubuna ait özellikler Tablo-7 de belirtilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 18) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında; independent samples t-testi (Student t test), gruplar arası farkların önemliliğinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye pearson katsayısı ile bakıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

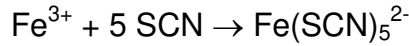
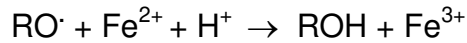
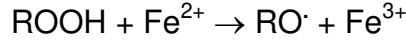
Tablo-7:Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

FAKTÖRLER		Hasta grubu (n=83)	Kontrol grubu (n=30)
Yaş ortalaması		58,7	55,1
Yaş (yıl)	≤50	20	11
	51-69	47	16
	≥70	16	3
Vücut kitle indeksi ortalaması		28, 56	28, 25
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	≤25	10	6
	25-30	40	15
	≥30	33	9
Menapoz durumu	premenapoz	20	9
	postmenapoz	63	21
Sigara	içen	10	6
	içmeyen	73	24
Öncelikli tüketilen gıda türü	yeşil sebze ve meyve	15	3
	et ve et ürünleri	20	3
	hamurlu gıdalar	10	2
	hepsi	38	22
Öncelikli tüketilen yağ türü	sıvı yağ	51	22
	hepsi	32	8

3.5. Kullanılan Yöntemler

3.5.1. Lipit Hidroperoksit Seviyesi Tayin Yöntemi

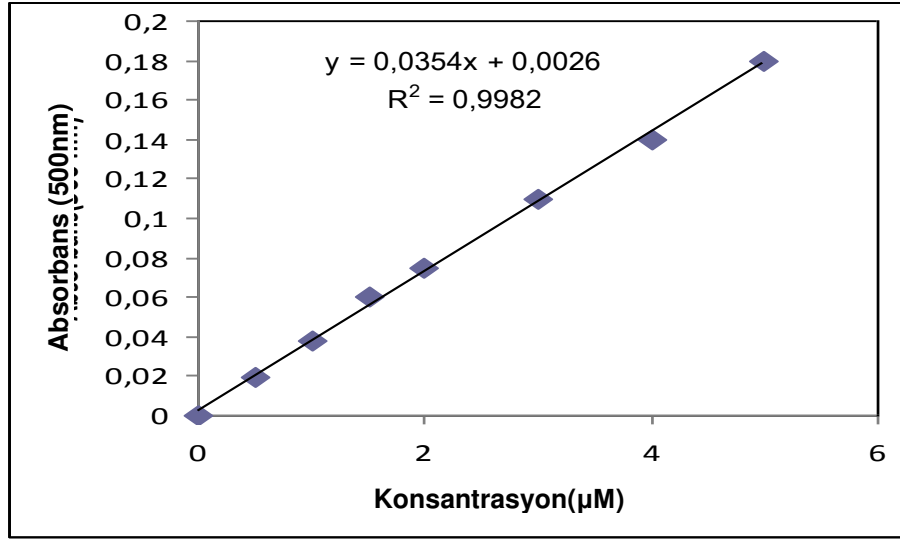
Cayman Lipit hidroperoksit ASSAY kiti biyolojik örneklerde ferröz iyonlar ile hidroksillenmiş lipidlerin nicel ölçümü için amaçlanmıştır. Hidroperoksitler ferröz iyonlar ile hızla reaksiyona girerek ferrik iyonları oluşturan stabil olmayan bileşiklerdir. Deney yöntemi oluşan ferrik iyonların kromogen olarak kullanılan tiyosiyanat iyonları tarafından tespit edilmesi esasına dayanır.



Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra 500 nm dalga boyunda okuyucuda absorbanslar ölçüldü. Standartlar için elde edilen absorbans değerleri Tablo-8'de gösterilmektedir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik-3'de gösterilmektedir. Plazma örneklerinin lipid hidroperoksit konsantrasyonları standart kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem ile hesaplandı.

Tablo-8: LPO standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon(μM)	Absorbans
0,5	0,019
1	0,038
1,5	0,06
2	0,075
3	0,11
4	0,14
5	0,18



Grafik-3: LPO kalibrasyon grafiği

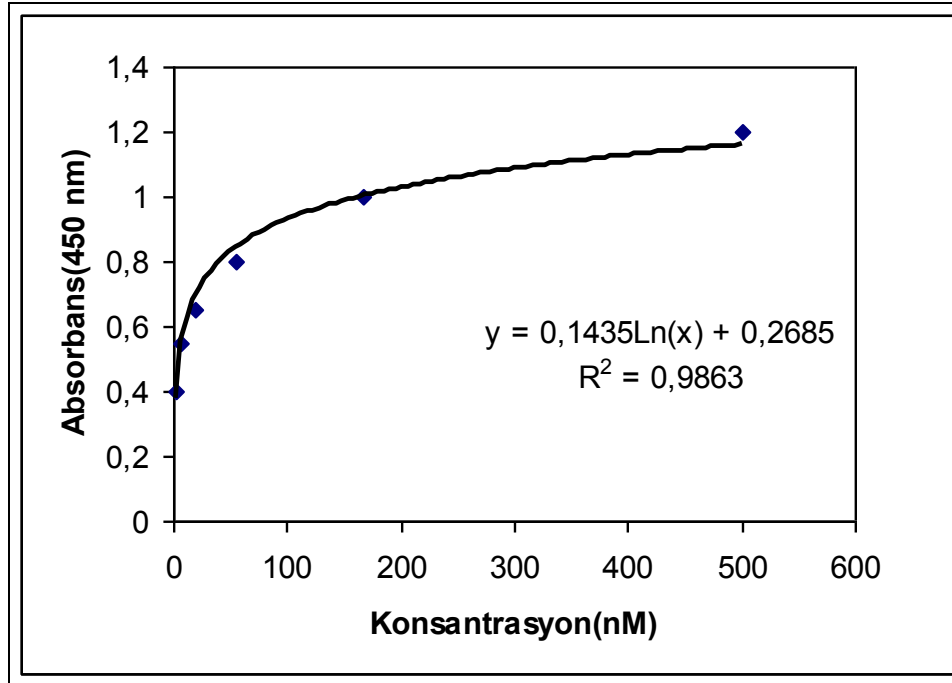
3.5.2. Nitrotirozin Seviyesi Tayin Yöntemi

Hycult biotech HK501 Nitrotyrosine ELISA kit biyolojik örneklerde nitrozillenmiş proteinlerin nicel ölçümü için amaçlanmıştır. Biyolojik sistemlerde proteinler üzerinde oksidatif stres ve nitrotirozin oluşumunun miktarının belirlenmesini sağlar. Deney yöntemi nitrotirozini tanıyan biotinlenmiş antikörlerin serumda bulunan nitrotirozini yakalaması ve bu antikörlerin da streptovidin peroksidaz tarafından tespit edilmesi esasına dayanır.

Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra 450 nm dalga boyunda okuyucuda absorbanslar ölçüldü. Standartlar için elde edilen absorbans değerleri Tablo-9'da gösterilmektedir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik-4 de gösterilmektedir. Plazma örneklerinin nitrotirozin konsantrasyonları standart kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem ile hesaplandı.

Tablo-9:NT standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon(nM)	Absorbans
2,1	0,4
6,2	0,55
18,5	0,65
55,6	0,8
166,7	1
500	1,2



Grafik-4: NT kalibrasyon grafiği

3.5.3. Nidogen-2 Seviyesi Tayin Yöntemi

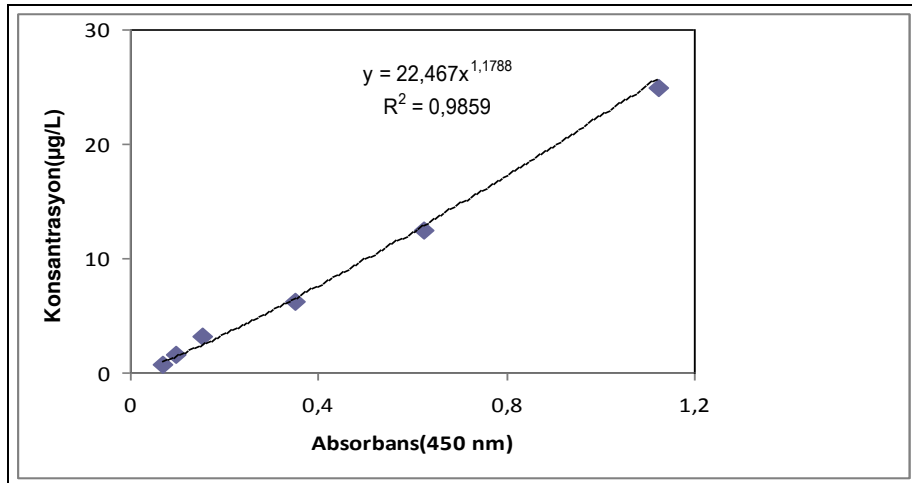
Cusabio Biotech Human nidogen-2 ELİSA kit (Catalog No. CSB-E13290h) biyolojik örneklerde bir bazal membran bileşeni olan nidogen-2 proteinlerin nicel ölçümü için amaçlanmıştır. Nidogen-2 bazal membranda kollajen-1, kollojen-4 ve laminin-1'e bağlı olarak yer alan, hücrelerin extraselular sistem ile adhezyonunu sağlayan bir glikoproteindir. Biyolojik sistemlerde bulunan nidogen-2 miktarının belirlenmesini sağlar. Deney yöntemi nidogen-2 tanıyan biotinlenmiş antikorların serumda bulu-

nan nidogen-2 yi yakalaması ve bu antikorların da avidin konjuge peroksidaz tarafından tespit edilmesi esasına dayanır.

Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra 450 nm dalga boyunda okuyucuda absorbanlar ölçüldü. Standartlar için elde edilen absorban değerleri Tablo-10'da gösterilmektedir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorban değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik-5'de gösterilmektedir. Plazma örneklerinin nidogen-2 konsantrasyonları standart kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem ile hesaplandı.

Tablo-10:NID-2 standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorban değerleri

Konsantrasyon($\mu\text{g/L}$)	Absorbans
25	1,92
12,5	1,28
6,25	0,645
3,125	0,319
1,563	0,194
0,781	0,12



Grafik-5: NID-2 kalibrasyon grafiği

3.5.4.Total Antioksidan Seviyesi Tayin Yöntemi

Serumda total antioksidan tayini ilk olarak Miller ve arkadaşları tarafından bildirilmiş, sonrasında Re ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş ABTS katyon radikalinin (ABTS⁺) dekolorizasyonu yöntemine göre yapıldı. Total antioksidan ölçüm metodunda laboratuvar koşullarında oluşturulan radikalın serumdaki antioksidanlar tarafından baskılanması spektrofotometrik yöntem ile tayin edildi. Absorbans ölçümleri 6. dakikada 30° C de 734 nm de yapıldı. Ölçümlerde kör olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS) kullanıldı.

3.5.4.1 Örneğin Hazırlanması

ABTS katyon radikalinin hazırlanması:

0,0384 g ABTS 10 ml distile suda çözülerek 7 mM ABTS çözeltisi elde edildi. 0,0099 g potasyum persülfat 5 ml distile suda çözüldü (final konsantrasyon 2.45mM). ABTS çözeltisi ile potasyum persülfat çözeltisi 2:1 oranında karıştırılıp 12-16 saat boyunca karanlıkta oda sıcaklığında bekletilerek ABTS⁺ elde edildi. Bu radikal karanlıkta oda sıcaklığında iki gün boyunca stabilitesini korumaktadır. ABTS⁺ radikali 0,70(±0,020) olacak şekilde pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile 1:3 oranında seyreltilerek kullanıldı.

PBS nin Hazırlanması:

8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na₂HPO₄, 12 H₂O, ve 0,24 g KH₂PO₄ 1 L distile suda çözüldü. Absorbansı ayarlanmış 1 ml ABTS⁺ çözeltisi 10 µl serum ilave edilerek karıştırıldı. 6. dakikada absorbans okundu. Elde edilen sonuçlardan hareketle % inhibisyon aşağıdaki formülle hesaplandı.

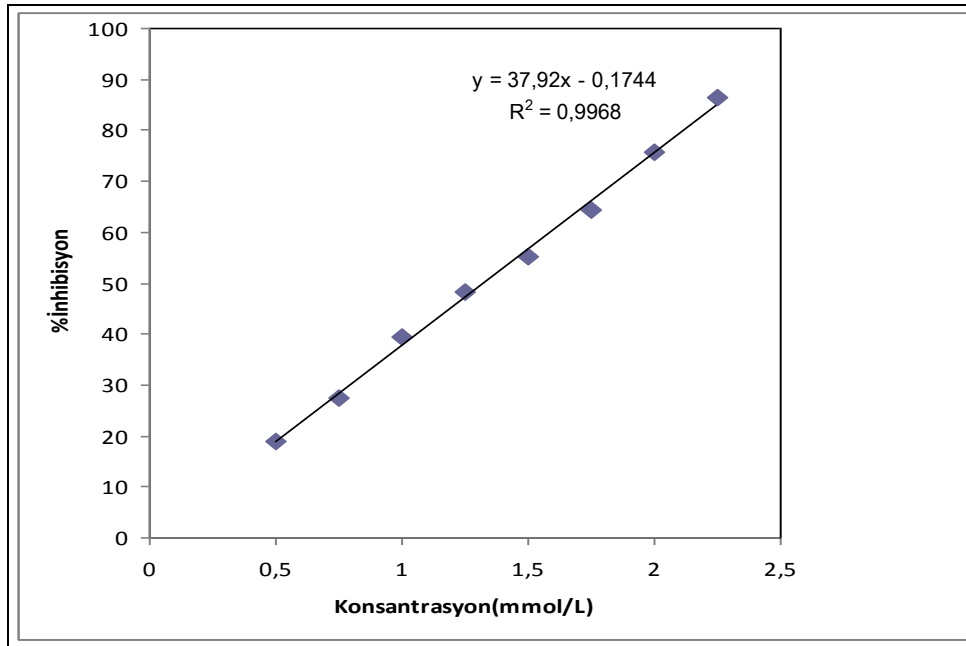
$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - [(\text{Absorbans}_{\text{örnek}} / \text{Absorbans}_{\text{ABTS}^+}) \cdot 100]$$

3.5.4.2 Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

10 ml PBS içinde 0,0063 g Trolox un çözülmesiyle elde edilen stok çözeltiden (2,5 mM) 2,25 – 0,5 mM konsantrasyon aralığında 8 standart çözelti hazırlandı. Absorbansı ayarlanmış 1 ml ABTS⁺ çözeltisine 10 µl standart çözelti ilave edilerek karıştırıldı. 6. dakikada çözeltinin absorbansı okundu. Standartlar için absorbanstan hareketle hesaplanan % inhibisyon değerleri Tablo-11'de gösterilmiştir. Konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Grafik-6 da gösterilmiştir.

Tablo-11: TAC standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon(mmol/L)	% inhibisyon
0,5	18,83
0,75	27,4
1	39,46
1,25	48,29
1,5	55,32
1,75	64,27
2	75,72
2,25	86,44



Grafik-6:TAC kalibrasyon grafiği

3.5.4.3 Yöntemin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde ikişer kez olmak üzere ardışık 3 günde 3 farklı örnek ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo-12 de gösterilmiştir.

Tablo-12: Serum TAC düzeylerinin tekrarlanabilirliği.

	Örnek1	Örnek2	Örnek3
1.gün	1,88 1,70	1,60 1,55	2,04 2,00
2.gün	1,92 1,75	1,62 1,50	1,95 1,98
3.gün	1,82 1,77	1,70 1,62	1,98 2,00
Ortalama	1,81	1,60	1,99
Standart sapma	0,08	0,07	0,03
Varyasyon katsayısı(CV)	4,42	4,38	1,00

3.5.4.4 Yöntemin verimliliği

Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, 3 farklı örneğe iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımlar analiz edildi. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapıldı. Elde edilen sonuçlar tablo-13 de gösterilmiştir.

Tablo-13: Serum TAC düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı.

	TAC (mmol)	% verim
Standart1	1,00	
Standart2	2,00	
Örnek1	1,75	
Örnek1+Standart1	1,27	92,03
Örnek1+Standart2	1,82	96,81
Örnek2	1,52	
Örnek2+Standart1	1,18	93,65
Örnek2+Standart2	1,75	99,43
Örnek3	2,06	
Örnek3+Standart1	1,44	94,12
Örnek3+Standart2	1,84	90,64
		Verim ortalama=94,44

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubu jinekolojik kanser tanısı almış, 83 kadın hastadan ve kontrol grubu herhangi bir sistematik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kadından oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun serum LPO, NID-2, TAC düzeyleri ile plazma NT düzeyleri ölçülmüştür. Ölçülen parametrelere ilaveten total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid, albümin, total protein düzeylerinin ölçümü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarında yapılmıştır. Her bireye uygulanan anket formu ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara, alkol, egzersiz, kalıtsal kanser hikâyesi, ekonomik durum, diyet alışkanlığı, diyetel yağ kullanımı gibi faktörlerin bu parametreler üzerine etkileri incelenmiştir.

Total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO ve NID-2 düzeyleri bakımından kontrol ve total hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

LPO düzeyleri total hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). NID-2 düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,029$). Ancak NT ve TAC düzeyleri için total hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo-14).

Tablo-14: Total hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO (μM) $\bar{X} \pm \text{SH}$	NT (nM) $\bar{X} \pm \text{SH}$	NID-2 ($\mu\text{g/L}$) $\bar{X} \pm \text{SH}$	TAC (mmol/L) $\bar{X} \pm \text{SH}$
Total Hasta (n=83)	4,93 $\pm$ 0,33	8,21 $\pm$ 0,47	8,76 $\pm$ 0,44	1,67 $\pm$ 0,03
Kontrol (n=30)	3,32 $\pm$ 0,08	8,04 $\pm$ 0,68	16,65 $\pm$ 1,05	1,73 $\pm$ 0,04
p değeri	0,002 *	0,275	0,029 *	0,151

1. grup hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO düzeyleri 1. hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur($p=0,000$). Ancak diğer değerler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-15).

Tablo-15: 1. grup hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO(μ M)	NT(nM)	NID-2 (μ g/L)	TAC (mmol/L)
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH
1.Grup Hasta(n=10)	5,50 $\pm$ 1,11	10,17 $\pm$ 3,23	11,26 $\pm$ 0,39	1,64 $\pm$ 0,08
Kontrol(n=30)	3,32 $\pm$ 0,08	8,04 $\pm$ 0,68	16,65 $\pm$ 1,05	1,73 $\pm$ 0,04
p değeri	0,000 *	0,089	0,173	0,455

2. grup hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; 2.hasta grubunda kontrol grubuna göre LPO düzeyleri anlamlı şekilde yüksek; NT ve NID-2 düzeyleri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,000$; $p=0,009$). Ancak TAC değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-16).

Tablo-16: 2. grup hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO (μ M)	NT (nM)	NID-2 (μ g/L)	TAC (mmol/L)
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH
2.Grup Hasta(n=28)	3,96 $\pm$ 0,23	7,08 $\pm$ 0,14	7,29 $\pm$ 0,56	1,53 $\pm$ 0,05
Kontrol(n=30)	3,32 $\pm$ 0,08	8,04 $\pm$ 0,68	16,65 $\pm$ 1,05	1,73 $\pm$ 0,04
p değeri	0,037 *	0,000 *	0,009 *	0,063

3. grup hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre LPO düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur($p=0,000$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-17).

Tablo-17: 3. grup hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO(μ M)	NT(nM)	NID-2 (μ g/L)	TAC (mmol/L)
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH
3.Grup Hasta(n=45)	5,41 $\pm$ 0,54	8,48 $\pm$ 0,51	9,12 $\pm$ 0,66	1,76 $\pm$ 0,03
Kontrol(n=30)	3,32 $\pm$ 0,08	8,04 $\pm$ 0,68	16,65 $\pm$ 1,05	1,73 $\pm$ 0,04
p değeri	0,000 *	0,273	0,149	0,831

1.grup hasta ve 2.grup hasta bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında 1. hasta grubunda 2. hasta grubuna göre LPO ve NT düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p=0,010$; $p=0,001$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-18).

Tablo-18: 1. grup hasta ve 2. grup hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO(μ M)	NT (nM)	NID-2 (μ g/L)	TAC (mmol/L)
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH
1.Grup Hasta(n=10)	5,50 $\pm$ 1,11	10,17 $\pm$ 3,23	11,26 $\pm$ 0,39	1,64 $\pm$ 0,08
2.Grup Hasta(n=28)	3,96 $\pm$ 0,23	7,08 $\pm$ 0,14	7,29 $\pm$ 0,56	1,53 $\pm$ 0,05
p değeri	0,010 *	0,001 *	0,515	0,523

1.grup hasta ve 3.grup hasta bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında 1.hasta grubunda 3.hasta grubuna göre NT düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-19).

Tablo-19: 1. grup hasta ve 3. grup hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO (μM)	NT (nM)	NID-2 ($\mu\text{g/L}$)	TAC (mmol/L)
	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$
1.Grup Hasta (n=10)	$5,50 \pm 1,11$	$10,17 \pm 3,23$	$11,26 \pm 0,39$	$1,64 \pm 0,08$
3.Grup Hasta (n=45)	$5,41 \pm 0,54$	$8,48 \pm 0,51$	$9,12 \pm 0,66$	$1,76 \pm 0,03$
p değeri	0,929	0,019 *	0,593	0,454

2.grup hasta ve 3.grup hasta bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında 2.hasta grubunda 3.hasta grubuna göre LPO, NT ve TAC düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,000$; $p=0,042$). Ancak NID-2 değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-20).

Tablo-20: 2. grup hasta ve 3. grup hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması

	LPO(μM)	NT (nM)	NID-2 ($\mu\text{g/L}$)	TAC (mmol/L)
	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$
2.Grup Hasta (n=28)	$3,96 \pm 0,23$	$7,08 \pm 0,14$	$7,29 \pm 0,56$	$1,53 \pm 0,05$
3.Grup Hasta (n=45)	$5,41 \pm 0,54$	$8,48 \pm 0,51$	$9,12 \pm 0,66$	$1,76 \pm 0,03$
p değeri	0,004 *	0,000 *	0,135	0,042 *

Evre-1 hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO düzeyleri evre-1 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur($p=0,049$). NID-2 düzeyleri evre-1 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,012$). TAC düzeyleri ise evre-1 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,036$). Ancak NT düzeyleri için evre-1 hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-21).

Tablo-21: Evre-1 hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO(μ M)	NT (nM)	NID-2 (μ g/L)	TAC (mmol/L)
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH
Evre-1(n=42)	3,98 $\pm$ 0,15	7,71 $\pm$ 0,78	8,50 $\pm$ 0,53	1,59 $\pm$ 0,04
Kontrol(n=30)	3,32 $\pm$ 0,08	8,04 $\pm$ 0,68	16,65 $\pm$ 1,05	1,73 $\pm$ 0,04
p değeri	0,049 *	0,193	0,012 *	0,036 *

Evre-3 hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO düzeyleri evre-3 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Ancak NT, NID-2, TAC düzeyleri için evre-3 hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-22).

Tablo-22: Evre-3 hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO(μ M)	NT (nM)	NID-2 (μ g/L)	TAC (mmol/L)
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH
Evre-3(n=41)	5,91 $\pm$ 0,63	8,72 $\pm$ 0,54	9,02 $\pm$ 0,72	1,75 $\pm$ 0,03
Kontrol(n=30)	3,32 $\pm$ 0,08	8,04 $\pm$ 0,68	16,65 $\pm$ 1,05	1,73 $\pm$ 0,04
p değeri	0,000 *	0,309	0,191	0,860

Evre-1 ve evre-3 hasta grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO ve TAC düzeyleri evre-3 hasta grubunda evre-1 grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,025$). Ancak NT ve TAC düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-23).

Tablo-23: Evre-1 ve evre-3 hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

	LPO (μM)	NT (nM)	NID-2 ($\mu\text{g/L}$)	TAC (mmol/L)
	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$
Evre1(n=42)	$3,98 \pm 0,15$	$7,71 \pm 0,78$	$8,50 \pm 0,53$	$1,59 \pm 0,04$
Evre3(n=41)	$5,91 \pm 0,63$	$8,72 \pm 0,54$	$9,02 \pm 0,72$	$1,75 \pm 0,03$
p değeri	0,000 *	0,449	0,235	0,025 *

1.alt grupta evre-3 hasta bulunmadığından evreler arası karşılaştırma yapılamadı.

2.alt grup evre-1 ve evre-3 hasta bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO düzeyleri evre-3 hasta grubunda evre-1 grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). NT düzeyleri evre-1 hasta grubunda evre-3 grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,032$). Ancak NID-2 ve TAC düzeyleri için evre-1 hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-24).

Tablo-24: 2. grup evre-1 ve evre-3 hasta oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

2.Grup Hasta(n=28)	LPO(μM)	NT(nM)	NID-2 ($\mu\text{g/L}$)	TAC (mmol/L)
	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$
Evre-1(n=25)	$3,74 \pm 0,16$	$6,92 \pm 0,10$	$7,29 \pm 0,60$	$1,54 \pm 0,05$
Evre-3(n=3)	$5,80 \pm 1,41$	$8,39 \pm 0,83$	$7,33 \pm 1,92$	$1,47 \pm 0,27$
p değeri	0,002 *	0,032 *	0,856	0,280

3. alt grup evre-1 ve evre-3 hasta bireylerin oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeyleri karşılaştırıldığında; TAC düzeyleri evre-3 hasta grubunda evre-1 grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur($p=0,050$). Ancak LPO, NT, NID-2 düzeyleri için evre-1 hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-25).

Tablo-25: 3. grup hasta evre-1 ve evre-3 oksidatif stres parametreleri ve nidogen-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

3.Grup Hasta(n=45)	LPO (μM)	NT (nM)	NID-2 ($\mu\text{g/L}$)	TAC (mmol/L)
	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$	$\bar{X} \pm \text{SH}$
Evre-1(n=9)	$4,20 \pm 0,41$	$6,93 \pm 0,54$	$8,71 \pm 0,91$	$1,71 \pm 0,11$
Evre-3(n=36)	$5,72 \pm 0,66$	$8,86 \pm 0,61$	$9,22 \pm 0,80$	$1,77 \pm 0,03$
p değeri	0,066	0,080	0,211	0,050 *

Total hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında trigliserit değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo-26).

Tablo-26: Total hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Total hasta $\bar{X} \pm \text{SH}$ (n=83)	Kontrol $\bar{X} \pm \text{SH}$ (n=30)	p
Total kolesterol(mg/dL)	$198,56 \pm 5,57$	$210,03 \pm 7,95$	0,619
LDL(mg/dL)	$127,07 \pm 4,38$	$119,76 \pm 6,50$	0,427
HDL(mg/dL)	$46,12 \pm 1,47$	$49,53 \pm 3,02$	0,089
Trigliserit(mg/dL)	$150,28 \pm 8,48$	$204,86 \pm 21,88$	0,001 *
VLDL(mg/dL)	$33,60 \pm 5,15$	$37,97 \pm 4,58$	0,569
Albumin(g/dL)	$4,06 \pm 0,07$	$4,70 \pm 0,14$	0,294
Total protein(g/dL)	$7,11 \pm 0,10$	$7,40 \pm 0,15$	0,176

1. hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında 1.grup hastanın albumin ve total protein değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,034$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-27).

Tablo-27: 1. grup hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	1.grup hasta (n=10)	Kontrol (n=30)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
Total kolesterol mg/dL)	192,30 $\pm$ 12,34	210,03 $\pm$ 7,95	0,382
LDL (mg/dL)	128,00 $\pm$ 11,09	119,76 $\pm$ 6,50	0,694
HDL (mg/dL)	48,60 $\pm$ 5,83	49,53 $\pm$ 3,02	0,560
Trigliserit (mg/dL)	127,10 $\pm$ 31,00	204,86 $\pm$ 21,88	0,219
VLDL (mg/dL)	25,42 $\pm$ 6,20	37,97 $\pm$ 4,58	0,183
Albumin (g/dL)	3,98 $\pm$ 0,42	4,70 $\pm$ 0,14	0,044 *
Total protein (g/dL)	6,73 $\pm$ 0,44	7,40 $\pm$ 0,15	0,034 *

2. hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında 2.grup hastanın trigliserit ve VLDL değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,016$; $p=0,010$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-28).

Tablo-28: 2.grup hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	2.grup hasta (n=28)	Kontrol (n=30)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
Total kolesterol (mg/dL)	213,92 $\pm$ 8,62	210,03 $\pm$ 7,95	0,983
LDL (mg/dL)	137,00 $\pm$ 7,05	119,76 $\pm$ 6,50	0,742
HDL (mg/dL)	47,10 $\pm$ 2,83	49,53 $\pm$ 3,02	0,266
Trigliserit (mg/dL)	151,64 $\pm$ 13,69	204,86 $\pm$ 21,88	0,016 *
VLDL (mg/dL)	30,32 $\pm$ 2,73	37,97 $\pm$ 4,58	0,010 *
Albumin (g/dL)	4,29 $\pm$ 0,10	4,70 $\pm$ 0,14	0,972
Total protein (g/dL)	7,37 $\pm$ 0,16	7,40 $\pm$ 0,15	0,458

3. hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında 3.grup hastanın HDL ve trigliserit değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,011$; $p=0,001$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-29).

Tablo-29: 3.grup hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	3.grup hasta (n=45)	Kontrol (n=30)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
Total kolesterol (mg/dL)	190,40 $\pm$ 8,15	210,03 $\pm$ 7,95	0,662
LDL (mg/dL)	120,69 $\pm$ 6,25	119,76 $\pm$ 6,50	0,282
HDL (mg/dL)	44,95 $\pm$ 1,65	49,53 $\pm$ 3,02	0,011 *
Trigliserit (mg/dL)	154,60 $\pm$ 11,36	204,86 $\pm$ 21,88	0,001 *
VLDL (mg/dL)	37,46 $\pm$ 9,27	37,97 $\pm$ 4,58	0,967
Albumin (g/dL)	3,94 $\pm$ 0,09	4,70 $\pm$ 0,14	0,528
Total protein (g/dL)	7,05 $\pm$ 0,13	7,40 $\pm$ 0,15	0,116

1. hasta grubu ve 2. hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında 1. grup hastanın albumin değerlerinin 2. grup hastanın değerlerinden daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,005$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-30).

Tablo-30: 1.grup hasta ve 2.grup hasta arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	1.grup hasta (n=10)	2.grup hasta (n=28)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
Total kolesterol (mg/dL)	192,30 $\pm$ 12,34	213,92 $\pm$ 8,62	0,422
LDL (mg/dL)	128,00 $\pm$ 11,09	137,00 $\pm$ 7,05	0,541
HDL (mg/dL)	48,60 $\pm$ 5,83	47,10 $\pm$ 2,83	0,197
Trigliserit (mg/dL)	127,10 $\pm$ 31,00	151,64 $\pm$ 13,69	0,761
VLDL (mg/dL)	25,42 $\pm$ 6,20	30,32 $\pm$ 2,73	0,761
Albumin (g/dL)	3,98 $\pm$ 0,42	4,29 $\pm$ 0,10	0,005*
Total protein (g/dL)	6,73 $\pm$ 0,44	7,37 $\pm$ 0,16	0,078

1. hasta grubu ve 3.grup hasta biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında 1. hasta grubunda HDL ve albumin değerlerinin 3. grup hastadan daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,005$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-31).

Tablo-31: 1.grup hasta ve 3.grup hasta arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	1.grup hasta (n=10)	3. grup hasta (n=45)	p
	$\bar{X} \pm SH$	$\bar{X} \pm SH$	
Total kolesterol (mg/dL)	192,30 $\pm$ 12,34	190,40 $\pm$ 8,15	0,370
LDL (mg/dL)	128,00 $\pm$ 11,09	120,69 $\pm$ 6,25	0,289
HDL (mg/dL)	48,60 $\pm$ 5,83	44,95 $\pm$ 1,65	0,007*
Trigliserit (mg/dL)	127,10 $\pm$ 31,00	154,60 $\pm$ 11,36	0,302
VLDL (mg/dL)	25,42 $\pm$ 6,20	37,46 $\pm$ 9,27	0,727
Albumin (g/dL)	3,98 $\pm$ 0,42	3,94 $\pm$ 0,09	0,005*
Total protein (g/dL)	6,73 $\pm$ 0,44	7,05 $\pm$ 0,13	0,099

2. hasta grubu ve 3.grup hasta biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-32).

Tablo-32: 2.grup hasta ve 3.grup hasta arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	2.grup hasta (n=28)	3.grup hasta (n=45)	p
	$\bar{X} \pm SH$	$\bar{X} \pm SH$	
Total kolesterol (mg/dL)	213,92 $\pm$ 8,62	190,40 $\pm$ 8,15	0,692
LDL (mg/dL)	137,00 $\pm$ 7,05	120,69 $\pm$ 6,25	0,472
HDL (mg/dL)	47,10 $\pm$ 2,83	44,95 $\pm$ 1,65	0,364
Trigliserit (mg/dL)	151,64 $\pm$ 13,69	154,60 $\pm$ 11,36	0,180
VLDL (mg/dL)	30,32 $\pm$ 2,73	37,46 $\pm$ 9,27	0,494
Albumin (g/dL)	4,29 $\pm$ 0,10	3,94 $\pm$ 0,09	0,414
Total protein (g/dL)	7,37 $\pm$ 0,16	7,05 $\pm$ 0,13	0,401

Evre-1 hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında trigliserit değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,004$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-33).

Tablo-33: Evre-1 hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Evre1 (n=42)	Kontrol (n=30)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
Total kolesterol (mg/dL)	205,28 $\pm$ 7,33	210,03 $\pm$ 7,95	0,648
LDL (mg/dL)	131,66 $\pm$ 6,31	119,76 $\pm$ 6,50	0,457
HDL (mg/dL)	47,52 $\pm$ 2,33	49,53 $\pm$ 3,02	0,348
Trigliserit (mg/dL)	145,71 $\pm$ 10,78	204,86 $\pm$ 21,88	0,004 *
VLDL (mg/dL)	38,61 $\pm$ 10,06	37,97 $\pm$ 4,58	0,721
Albumin (g/dL)	4,22 $\pm$ 0,12	4,70 $\pm$ 0,14	0,496
Total protein (g/dL)	7,17 $\pm$ 0,16	7,40 $\pm$ 0,15	0,360

Evre-3 hasta grubu, kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında HDL ve trigliserit değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,021$; $p=0,003$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo-34).

Tablo-34: Evre-3 hasta ve kontrol grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Evre3 (n=41)	Kontrol (n=30)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
Total kolesterol (mg/dL)	191,68 $\pm$ 8,38	210,03 $\pm$ 7,95	0,808
LDL (mg/dL)	122,38 $\pm$ 6,07	119,76 $\pm$ 6,50	0,584
HDL (mg/dL)	44,68 $\pm$ 1,78	49,53 $\pm$ 3,02	0,021*
Trigliserit (mg/dL)	154,97 $\pm$ 13,25	204,86 $\pm$ 21,88	0,003*
VLDL (mg/dL)	28,47 $\pm$ 1,65	37,97 $\pm$ 4,58	0,000
Albumin (g/dL)	3,91 $\pm$ 0,09	4,70 $\pm$ 0,14	0,533
Total protein (g/dL)	7,05 $\pm$ 0,13	7,40 $\pm$ 0,15	0,071

Evre-1 hasta grubu ve evre-3 hasta grubu biyokimya parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında değerler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo-35).

Tablo-35: Evre-1 hasta ve evre-3 hasta grupları arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Evre1 (n=42)	Evre3 (n=41)	p
	X±SH	X±SH	
Total kolesterol (mg/dL)	205,28 ±7,33	191,68 ± 8,38	0,909
LDL (mg/dL)	131,66 ±6,31	122,38 ± 6,07	0,832
HDL (mg/dL)	47,52 ± 2,33	44,68 ± 1,78	0,238
Trigliserit (mg/dL)	145,71 ±10,78	154,97 ± 3,25	0,252
VLDL (mg/dL)	38,61 ± 10,06	28,47 ± 1,65	0,073
Albumin (g/dL)	4,22 ± 0,12	3,91 ± 0,09	0,726
Total protein (g/dL)	7,17 ± 0,16	7,05 ± 0,13	0,690

Total hasta ve kontrol grupları için belirlenen yaş aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında; ≤50 grubu ile 50-70 yaş aralığı grubunda LPO değerleri kontrol grubuna göre yüksek (sırasıyla p=0,027, p=0,014); 50-70 yaş grubunda NID-2 değerleri hasta grupta kontrol grubun değerlerinden düşük (p=0,047) bulunmuştur. Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-36, 37, 38, 39).

Tablo-36: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

LPO (µM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤50	20	4,92±0,61	11	3,26±0,13	0,027*
	50-70	47	5,19±0,52	16	3,37±0,13	0,014*
	70≤	16	4,17± 0,29	3	3,26±0,09	0,136

Tablo-37: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında NT düzeylerinin karşılaştırılması.

NT (nM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤50	20	9,16±1,65	11	9,20±1,27	0,920
	50-70	47	7,95±0,44	16	7,67±0,85	0,182
	70≤	16	7,78±0,54	3	5,56±1,79	0,351

Tablo-38: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

NID-2 (µg/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤50	20	9,78±0,93	11	16,88±1,50	0,758
	50-70	47	8,78±0,59	16	17,53±1,57	0,047*
	70≤	16	7,42±0,94	3	11,14±1,98	0,888

Tablo-39: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen yaş aralıklarında TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Yaş	≤50	20	1,59±0,06	11	1,81±0,07	0,337
	50-70	47	1,66±0,04	16	1,72±0,05	0,223
	70≤	16	1,80±0,06	3	1,56±0,20	0,378

Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-40, 41, 42).

Tablo-40: Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Yaş aralığı	≤50 (n=20)	50-70 (n=47)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,92±0,61	5,12±0,50	0,526
NT (nM)	9,16±1,65	7,89±0,42	0,537
NID-2(µg/L)	9,78±0,93	8,56±0,59	0,223
TAC (mmol/L)	1,59±0,06	1,66±0,04	0,080

Tablo-41: Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Yaş aralığı	≤50 (n=20)	70≤ (n=16)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,92±0,61	4,28±0,32	0,526
NT (nM)	9,16±1,65	7,96±0,60	0,537
NID-2(µg/L)	9,78±0,93	8,00±0,94	0,223
TAC(mmol/L)	1,59±0,06	1,82±0,05	0,080

Tablo-42: Hasta grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Yaş aralığı	50-70 (n=47)	70≤ (n=16)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	5,12±0,50	4,28±0,32	0,526
NT (nM)	7,89±0,42	7,96±0,60	0,537
NID-2(µg/L)	8,56±0,59	8,00±0,94	0,223
TAC(mmol/L)	1,66±0,04	1,82±0,05	0,080

Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında TAC değerleri ≤ 50 grubunda $70 \leq$ grubuna göre yüksek; 50-70 yaş grubunda $70 \leq$ grubuna göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,018$). Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-43, 44, 45).

Tablo-43: Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Yaş aralığı	≤ 50 (n=11)	50-70 (n=16)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
LPO (μ M)	3,26 $\pm$ 0,13	3,37 $\pm$ 0,13	0,801
NT (nM)	9,26 $\pm$ 1,27	7,67 $\pm$ 0,85	0,369
NID-2(μ g/L)	16,88 $\pm$ 1,50	17,53 $\pm$ 1,57	0,358
TAC(mmol/L)	1,81 $\pm$ 0,07	1,72 $\pm$ 0,05	0,149

Tablo-44. Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Yaş aralığı	≤ 50 (n=11)	70 $\leq$ (n=3)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
LPO (μ M)	3,26 $\pm$ 0,13	3,26 $\pm$ 0,09	0,851
NT (nM)	9,26 $\pm$ 1,27	5,56 $\pm$ 1,79	0,287
NID-2(μ g/L)	16,88 $\pm$ 1,50	11,14 $\pm$ 1,98	0,556
TAC(mmol/L)	1,81 $\pm$ 0,07	1,56 $\pm$ 0,20	0,037 *

Tablo-45: Kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Yaş aralığı	50-70 (n=16)	70 $\leq$ (n=3)	p
	X $\pm$ SH	X $\pm$ SH	
LPO (μ M)	3,37 $\pm$ 0,13	3,26 $\pm$ 0,09	0,729
NT (nM)	7,67 $\pm$ 0,85	5,56 $\pm$ 1,79	0,367
NID-2(μ g/L)	17,53 $\pm$ 1,57	11,14 $\pm$ 1,98	0,661
TAC(mmol/L)	1,72 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,20	0,018 *

Vücut-kitle indeksine göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen aralıklarda tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında 25-30 aralığında LPO değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek; NT değerleri 30≤ grubunda hasta değerleri kontrol grubundan daha yüksek (sırasıyla p=0,015; p=0,033) bulunmuştur. Ancak diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-46, 47, 48, 49).

Tablo-46: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

LPO (µM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Vücut-kitle indeksi	≤25	10	4,93±1,36	6	3,22±0,19	0,183
	25-30	40	5,06±0,51	15	3,37±0,13	0,015*
	30≤	33	4,78±0,43	9	3,29±0,12	0,127

Tablo-47: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında NT düzeylerinin karşılaştırılması.

NT (nM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Vücut-kitle indeksi	≤25	10	8,38±1,38	6	9,88±1,59	0,733
	25-30	40	8,39±0,86	15	7,92±0,99	0,972
	30≤	33	7,94±0,44	9	7,03±1,16	0,033 *

Tablo-48: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

NID-2 (µg/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Vücut-kitle indeksi	≤25	10	8,70±1,56	6	18,53±1,96	0,815
	25-30	40	9,25±0,65	15	16,69±1,66	0,051
	30≤	33	8,18±0,63	9	15,35±1,80	0,173

Tablo-49: Total hasta ve kontrol grupların belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Vücut-kitle indeksi	≤25	10	1,78±0,08	6	1,90±0,10	0,701
	25-30	40	1,68±0,04	15	1,70±0,05	0,108
	30≤	33	1,63±0,05	9	1,67±0,08	0,302

Hasta grubunda belirlenen vücut-kitle indeksi aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-50, 51, 52).

Tablo-50: Hasta grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	≤25 (n=10)	25-30 (n=40)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (μM)	4,93±1,36	5,06±0,51	0,929
NT (nM)	8,38±1,38	8,39±0,86	0,905
NID-2(μg/L)	8,70±1,56	9,25±0,65	0,536
TAC (mmol/L)	1,78±0,08	1,68±0,04	0,335

Tablo-51: Hasta grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	≤25 (n=10)	30≤ (n=33)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (μM)	4,93±1,36	4,78±0,43	0,929
NT (nM)	8,38±1,38	7,94±0,44	0,905
NID-2(μg/L)	8,70±1,56	8,18±0,63	0,536
TAC (mmol/L)	1,78±0,08	1,63±0,05	0,335

Tablo-52: Hasta grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	≤25 (n=40)	30≤ (n=33)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (μM)	5,06±0,51	4,78±0,43	0,929
NT (nM)	8,39±0,86	7,94±0,44	0,905
NID-2(μg/L)	9,25±0,65	8,18±0,63	0,536
TAC (mmol/L)	1,68±0,04	1,63±0,05	0,335

Kontrol grubunda belirlenen vücut-kitle indeksi aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-53, 54, 55).

Tablo-53: Kontrol grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	≤25 (n=6)	25-30 (n=15)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (μM)	3,22±0,19	3,37±0,13	0,798
NT (nM)	9,88±1,59	7,92±0,99	0,364
NID-2(μg/L)	18,53±1,96	16,69±1,66	0,596
TAC (mmol/L)	1,90±0,10	1,70±0,05	0,178

Tablo-54: Kontrol grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	≤25 (n=6)	30≤ (n=9)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (μM)	3,22±0,19	3,29±0,12	0,798
NT (nM)	9,88±1,59	7,03±1,16	0,364
NID-2(μg/L)	18,53±1,96	15,35±1,80	0,596
TAC (mmol/L)	1,90±0,10	1,67±0,08	0,178

Tablo-55: Kontrol grubunda belirlenen vücut kitle indeksi aralıklarında LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	25-30 (n=15)	30≤ (n=9)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (μM)	3,37±0,13	3,29±0,12	0,798
NT (nM)	7,92±0,99	7,03±1,16	0,364
NID-2 (μg/L)	16,69±1,66	15,35±1,80	0,596
TAC (mmol/L)	1,70±0,05	1,67±0,08	0,178

Sigara içme alışkanlığına göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO değerlerinin sigara içen hasta grubun sigara içen kontrol grubundan ve sigara içmeyen hasta grubun sigara içmeyen kontrol grubundan daha yüksek (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,007$) NID-2 değerlerin ise sigara içen hasta grupta sigara içen kontrol gruptan daha düşük değerlere ($p=0,038$) sahip oldukları gözlenmiştir. Ancak diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-56, 57, 58, 59).

Tablo-56: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

LPO (μM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$X \pm \text{SH}$	n	$X \pm \text{SH}$	
Sigara içme alışkanlığı	içmeyen	73	$4,87 \pm 0,34$	24	$3,30 \pm 0,10$	0,007 *
	içen	10	$6,10 \pm 1,82$	6	$3,38 \pm 0,08$	0,008 *

Tablo-57: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

NT (nM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$X \pm \text{SH}$	n	$X \pm \text{SH}$	
Sigara içme alışkanlığı	içmeyen	73	$8,39 \pm 0,53$	24	$8,35 \pm 0,80$	0,370
	içen	10	$6,81 \pm 0,19$	6	$6,79 \pm 1,13$	0,420

Tablo-58: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

NID-2 ($\mu\text{g/L}$)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$X \pm \text{SH}$	n	$X \pm \text{SH}$	
Sigara içme alışkanlığı	içmeyen	73	$8,88 \pm 0,48$	24	$17,05 \pm 1,13$	0,128
	içen	10	$8,07 \pm 1,33$	6	$15,07 \pm 2,80$	0,038 *

Tablo-59: Total hasta ve kontrol gruplarında sigara içme alışkanlığına göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Sigara içme alışkanlığı	içmeyen	73	1,65±0,03	24	1,74±0,05	0,139
	içen	10	1,78±0,08	6	1,70 ±1,18	0,186

Hasta grubunda sigara içen ve içmeyen gruplarda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-60).

Tablo-60: Total hasta grubunda sigara içme alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Sigara	içmeyen (n=73)	içen (n=10)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,87±0,34	6,10±1,82	0,165
NT (nM)	8,39±0,53	6,81±0,19	0,184
NID-2(µg/L)	8,88±0,48	8,07±1,33	0,754
TAC (mmol/L)	1,65±0,03	1,78±0,08	0,151

Kontrol grubunda sigara içen ve içmeyen gruplarda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-61).

Tablo-61: Kontrol grubunda sigara içme alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Sigara	içmeyen (n=24)	içen (n=6)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,30± 0,10	3,38 ± 0,08	0,262
NT (nM)	8,35 ±0,80	6,79 ± 1,13	0,444
NID-2(µg/L)	17,05 ± 1,13	15,07 ±2,80	0,414
TAC (mmol/L)	1,74 ± 0,05	1,70 ±1,18	0,782

Menapoz durumuna göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında LPO değerlerinin postmenapoz hasta grubun postmenapoz kontrol grubundan daha yüksek ($p=0,011$); NID-2 değerlerinin ise postmenapoz hasta grubun postmenapoz kontrol grubundan daha düşük ($p=0,004$) olduğu tespit edilmiştir. Ancak diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-62, 63, 64, 65).

Tablo-62: Total hasta ve kontrol gruplarında menopoz durumuna göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

LPO (μM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	
Menapoz durumu	premenapoz	20	$4,99 \pm 0,61$	9	$3,29 \pm 0,16$	0,056
	Postmenapoz	63	$4,92 \pm 0,40$	21	$3,33 \pm 0,10$	0,011 *

Tablo-63: Total hasta ve kontrol gruplarında menopoz durumuna göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

NT (nM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	
Menapoz durumu	premenapoz	20	$9,12 \pm 1,65$	9	$9,73 \pm 1,52$	0,989
	postmenapoz	63	$7,92 \pm 0,35$	21	$7,32 \pm 0,70$	0,100

Tablo-64: Total hasta ve kontrol gruplarında menopoz durumuna göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

NID-2 ($\mu\text{g/L}$)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	
Menapoz durumu	premenapoz	20	$9,61 \pm 0,95$	9	$16,43 \pm 1,29$	0,440
	postmenapoz	63	$8,49 \pm 0,50$	21	$16,75 \pm 1,41$	0,004*

Tablo-65: Total hasta ve kontrol gruplarında menapoz durumuna göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Menapoz durumu	premenapoz	20	1,56±0,06	9	1,87±0,08	0,359
	postmenapoz	63	1,70±0,03	21	1,68±0,05	0,186

Hasta grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeylerine bakıldığında NT premenapoz grubu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,040). Ancak LPO, NID-2 ve TAC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(Tablo-66)

Tablo-66: Total hasta grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Menapoz durumu	premenapoz (n=20)	postmenapoz (n=63)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,99±0,61	4,92±0,40	0,976
NT (nM)	9,12±1,65	7,92±0,35	0,040 *
NID-2(µg/L)	9,61±0,95	8,49±0,50	0,340
TAC (mmol/L)	1,56±0,06	1,70±0,03	0,360

Kontrol grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-67).

Tablo-67: Kontrol grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Menapoz durumu	premenapoz (n=9)	postmenapoz (n=21)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,29 ± 0,16	3,33±0,10	0,436
NT (nM)	9,73 ± 1,52	7,32 ± 0,70	0,177
NID-2(µg/L)	16,43 ± 1,29	16,75±1,41	0,097
TAC (mmol/L)	1,87 ± 0,08	1,68 ± 0,05	0,473

Diyet alışkanlığına göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen diyet türlerinde tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında hepsi grubunda LPO düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek ($p=0,001$); yeşil sebze-meyve grubunda ve hepsi grubunda NT değerlerinin hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük (sırasıyla $p=0,045$; $p=0,003$); ayrıca hepsi grubunda NID-2 değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ($p=0,018$) olduğu görülmüştür. Ancak diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-68, 69, 70, 71).

Tablo-68: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

LPO (μM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Diyet alışkanlığı (sıklığına göre)	Yeşil sebze, meyve	15	$4,74 \pm 0,89$	3	$3,03 \pm 0,20$	0,398
	Etli gıdalar	20	$4,25 \pm 0,22$	3	$3,98 \pm 0,58$	0,975
	Hamurlu Gıdalar	10	$5,94 \pm 1,26$	2	$3,29 \pm 0,03$	0,301
	Hepsi	38	$5,10 \pm 0,55$	22	$3,27 \pm 0,07$	0,001*

Tablo-69: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

NT (nM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Diyet alışkanlığı (sıklığına göre)	Yeşil sebze, meyve	15	$7,92 \pm 0,42$	3	$8,88 \pm 2,59$	0,045 *
	Etli gıdalar	20	$8,19 \pm 0,97$	3	$6,84 \pm 2,12$	0,987
	Hamurlu gıdalar	10	$10,13 \pm 3,23$	2	$9,33 \pm 0,67$	0,414
	Hepsi	38	$7,83 \pm 0,34$	22	$7,98 \pm 0,84$	0,003 *

Tablo-70: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

NID-2 (µg/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Diyet alışkanlığı (sıklığına göre)	Yeşil sebze, meyve	15	9,10±0,64	3	14,40±2,44	0,197
	Etli gıdalar	20	9,34±1,15	3	18,30±1,17	0,575
	Hamurlu dıdalar	10	8,08±1,26	2	16,75±4,51	0,430
	Hepsi	38	8,50±0,64	22	16,73±1,35	0,018 *

Tablo-71: Total hasta ve kontrol gruplarında diyet alışkanlığına göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Diyet alışkanlığı (sıklığına göre)	Yeşil sebze, meyve	15	1,63±0,07	3	1,74±0,13	0,592
	Etli gıdalar	20	1,78±0,04	3	1,73±0,07	0,087
	Hamurlu dıdalar	10	1,77±0,07	2	1,64±0,11	0,604
	Hepsi	38	1,60±0,05	22	1,74±0,05	0,118

Hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-72, 73, 74, 75, 76, 77).

Tablo-72: Total hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Yeşil sebze ve meyve (n=15)	Et ve et ürünleri (n=20)	P
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,75±0,89	4,25±0,22	0,538
NT (nM)	7,92±0,42	8,19±0,97	0,520
NID-2 (µg/L)	9,10±0,64	9,34±1,15	0,817
TAC (mmol/L)	1,63±0,07	1,78±0,04	0,070

Tablo-73: Total hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Yeşil sebze ve meyve (n=15)	Hamurlu gıdalar (n=10)	P
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,75±0,89	5,94±1,26	0,538
NT (nM)	7,92±0,42	10,13±3,23	0,520
NID-2(µg/L)	9,10±0,64	8,08±1,26	0,817
TAC (mmol/L)	1,63±0,07	1,77±0,07	0,070

Tablo-74: Total hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Yeşil sebze ve meyve (n=9)	Hepsi (n=38)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,75±0,89	5,10±0,55	0,538
NT (nM)	7,92±0,42	7,83±0,34	0,520
NID-2(µg/L)	9,10±0,64	8,50±0,64	0,817
TAC (mmol/L)	1,63±0,07	1,60±0,05	0,070

Tablo-75: Total hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Et ve et ürünleri (n=20)	Hamurlu gıdalar (n=10)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,25±0,22	5,94±1,26	0,538
NT (nM)	8,19±0,97	10,13±3,23	0,520
NID-2(µg/L)	9,34±1,15	8,08±1,26	0,817
TAC (mmol/L)	1,78±0,04	1,77±0,07	0,070

Tablo-76: Total hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Et ve et ürünleri (n=20)	Hepsi (n=38)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,25±0,22	5,10±0,55	0,538
NT (nM)	8,19±0,97	7,83±0,34	0,520
NID-2(µg/L)	9,34±1,15	8,50±0,64	0,817
TAC (mmol/L)	1,78±0,04	1,60±0,05	0,070

Tablo-77: Total hasta grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Hamurlu gıdalar (n=10)	Hepsi (n=38)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	5,94±1,26	5,10±0,55	0,538
NT (nM)	10,13±3,23	7,83±0,34	0,520
NID-2(µg/L)	8,08±1,26	8,50±0,64	0,817
TAC (mmol/L)	1,77±0,07	1,60±0,05	0,070

Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında LPO düzeylerininde anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,049). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-78, 79, 80, 81,82, 83).

Tablo-78: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Yeşil sebze ve meyve (n=3)	Et ve et ürünleri (n=3)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,03±0,20	3,98±0,58	0,049 *
NT (nM)	8,88±2,59	6,84±2,12	0,886
NID-2(µg/L)	14,40±2,44	18,30±1,70	0,884
TAC (mmol/L)	1,74±0,13	1,73±0,07	0,956

Tablo-79: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki

Diyet alışkanlığı	Yeşil sebze ve meyve (n=3)	Hamurlu gıdalar (n=2)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,03±0,20	3,29±0,03	0,049 *
NT (nM)	8,88±2,59	9,33±0,67	0,886
NID-2(µg/L)	14,40±2,44	16,75±4,51	0,884
TAC (mmol/L)	1,74±0,13	1,64±0,11	0,956

Tablo-80: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Yeşil sebze ve meyve (n=3)	Hepsi (n=22)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,03±0,20	3,27±0,07	0,049 *
NT (nM)	8,88±2,59	7,98±0,84	0,886
NID-2(µg/L)	14,40±2,44	16,73±1,35	0,884
TAC (mmol/L)	1,74±0,13	1,74±0,59	0,956

Tablo-81: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Et ve et ürünleri (n=3)	Hamurlu gıdalar (n=2)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,98±0,58	3,29±0,03	0,049 *
NT (nM)	6,84±2,12	9,33±0,67	0,886
NID-2(µg/L)	18,30±1,70	16,75±4,51	0,884
TAC (mmol/L)	1,73±0,07	1,64±0,11	0,956

Tablo-82: kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Et ve et ürünleri (n=3)	Hepsi (n=22)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,98±0,58	3,27±0,07	0,049 *
NT (nM)	6,84±2,12	7,98±0,84	0,886
NID-2(µg/L)	18,30±1,70	16,73±1,35	0,884
TAC (mmol/L)	1,73±0,07	1,74±0,59	0,956

Tablo-83: Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyet alışkanlığı	Hamurlu gıdalar (n=2)	Hepsi (n=22)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,29±0,03	3,27±0,07	0,049 *
NT (nM)	9,33±0,67	7,98±0,84	0,886
NID-2(µg/L)	16,75±4,51	16,73±1,35	0,884
TAC (mmol/L)	1,64±0,11	1,74±0,59	0,956

Diyetsel yağ kullanım alışkanlığına göre yapılan değerlendirilmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen yağ kullanım alışkanlıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında LPO değerlerinin sıvı yağ kullanan hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek ($p=0,024$); TAC değerlerinin ise tüm yağ çeşitlerinin kullanan hasta grubunda bu gruptaki kontrol grubundan daha düşük ($p=0,016$) olduğu görülmüştür. Ancak diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-84, 85, 86, 87).

Tablo-84: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre LPO düzeylerinin karşılaştırılması.

LPO (μM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	
Diyetsel yağ alışkanlığı	Sıvı yağ	51	$4,68 \pm 0,38$	22	$3,28 \pm 0,07$	0,024 *
	Hepsi	32	$5,33 \pm 0,63$	8	$3,41 \pm 0,24$	0,059

Tablo-85: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre NT düzeylerinin karşılaştırılması.

NT (nM)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	
Diyetsel yağ alışkanlığı	Sıvı yağ	51	$8,72 \pm 0,73$	22	$8,40 \pm 0,89$	0,516
	Hepsi	32	$7,40 \pm 0,37$	8	$7,78 \pm 0,86$	0,155

Tablo-86: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre NID-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

NID-2 ($\mu\text{g/L}$)		Total hasta		Kontrol		p
		n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	n	$\bar{X} \pm \text{SH}$	
Diyetsel yağ alışkanlığı	Sıvı yağ	51	$8,98 \pm 0,63$	22	$16,24 \pm 1,29$	0,162
	Hepsi	32	$8,40 \pm 0,54$	8	$7,79 \pm 1,79$	0,183

Tablo-87: Total hasta ve kontrol gruplarında diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)		Total hasta		Kontrol		p
		n	X±SH	n	X±SH	
Diyetel yağ alışkanlığı (sıklığına göre)	Sıvı yağ	51	1,69±0,03	22	1,74±0,05	0,797
	Hepsi	32	1,64±0,05	8	1,73±0,06	0,016 *

Hasta grubunda belirlenen diyetel yağ alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-88).

Tablo-88: Total hasta grubunda belirlenen diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyetel yağ alışkanlığı	Sıvı yağ (n=51)	Hepsi (n=32)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	4,68±0,38	5,33±0,63	0,109
NT (nM)	8,72±0,73	7,40±0,37	0,064
NID-2 (µg/L)	8,98±0,63	8,40±0,54	0,096
TAC (mmol/L)	1,69±0,03	1,64±0,05	0,550

Kontrol grubunda belirlenen diyetel yağ alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-89).

Tablo-89: Kontrol grubunda belirlenen diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki ilişki.

Diyetel yağ alışkanlığı	Sıvı yağ (n=22)	Hepsi (n=8)	p
	X±SH	X±SH	
LPO (µM)	3,28±0,07	3,41±0,24	0,321
NT (nM)	8,14±0,89	7,78±0,86	0,157
NID-2(µg/L)	16,24 ±1,29	17,79±1,79	0,532
TAC (mmol/L)	1,74±0,05	1,73±0,06	0,104

Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-90).

Tablo-90: Total hasta LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Total Hasta (n=83)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	0,148 p=0,182	0,130 p=0,242	0,027 p=0,809
NT	0,148 p=0,182	1	0,115 p=0,301	0,082 p=0,462
NID-2	0,130 p=0,242	0,301	1	-0,007 p=0,948
TAC	0,027 p=0,809	0,082 p=0,462	-0,007 p=0,948	1

Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile NT arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (p=0,008). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-91).

Tablo-91: Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyon.

Kontrol grubu (n=30)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	-0,474** p=0,008	0,230 p=0,221	-0,067 p=0,726
NT	-0,474** p=0,008	1	0,043 p=0,821	0,350 p=0,058
NID-2	0,230 p=0,221	0,043 p=0,821	1	-0,037 p=0,847
TAC	-0,067 p=0,726	0,350 p=0,058	-0,037 p=0,847	1
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

1.hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-92).

Tablo-92: 1.hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

1.grup hasta (n=10)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	-0,102 p=0,780	-0,215 p=0,551	0,136 p=0,707
NT	-0,102 p=0,780	1	0,012 p=0,973	0,372 p=0,290
NID-2	-0,215 p=0,551	0,012 p=0,973	1	-0,466 p=0,175
TAC	0,136 p=0,707	0,372 p=0,290	-0,466 p=0,175	1
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı				
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

2.hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile NT arasında pozitif korelasyon olduğu görölmüştür(p=0,044). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-93).

Tablo-93: 2. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

2. hasta grubu (n=28)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	0,383* p=0,044	0,187 p=0,341	-0,004 p=0,985
NT	0,383 * p=0,044	1	-0,091 p=0,644	-0,364 p=0,057
NID-2	0,187 p=0,341	-0,091 p=0,644	1	0,368 p=0,054
TAC	-0,004 p=0,985	-0,364 p=0,057	0,368 p=0,054	1
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı				
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

3.hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-94).

Tablo-94: 3. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

3.grup hasta (n=45)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	0,249 p=0,098	0,104 p=0,496	-0,124 p=0,417
NT	0,249 p=0,098	1	0,101 p=0,508	-0,104 p=0,496
NID-2	0,104 p=0,496	0,101 p=0,508	1	-0,260 p=0,085
TAC	-0,124 p=0,417	-0,104 p=0,496	-0,260 p=0,085	1
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile NID-2 arasında pozitif korelasyon olduğu görölmüştür (p=0,038). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-95).

Tablo-95: Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyon.

Evre-1 hasta grubu (n=42)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	0,091 p=0,565	0,321 * p=0,038	0,242 p=0,122
NT	0,091 p=0,565	1	0,115 p=0,468	0,167 p=0,289
NID-2	0,321 * p=0,038	0,115 p=0,468	1	0,135 p=0,393
TAC	0,242 p=0,122	0,167 p=0,289	0,135 p=0,393	1
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-96).

Tablo-96: Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC arasındaki korelasyon.

Evre-3 hasta grubu (n=41)	LPO	NT	NID-2	TAC
LPO	1	0,182 p=0,256	0,088 p=0,584	-0,183 p=0,253
NT	0,182 p=0,256	1	0,114 p=0,479	-0,162 p=0,313
NID-2	0,088 p=0,584	0,114 p=0,479	1	-0,182 p=0,256
TAC	-0,183 p=0,253	-0,182 p=0,256	-0,182 p=0,256	1
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile total kolesterol ve trigliserit arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla p=0,003; p=0,000). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-97).

Tablo-97: Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Total hasta (n=83)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	0,319** p=0,003	0,278 p=0,118	-0,019 p=0,862	0,490** p=0,000	0,050 p=0,652
NT	0,004 p=0,974	-0,059 p=0,595	0,034 p=0,760	-0,117 p=0,291	0,003 p=0,977
NID-2	0,135 p=0,222	0,181 p=0,102	0,062 p=0,581	-0,027 p=0,808	-0,048 p=0,667
TAC	0,011 p=0,922	0,082 p=0,408	-0,005 p=0,963	-0,008 p=0,942	0,114 p=0,304
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-98).

Tablo-98: Total hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Total hasta (n=83)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	-0,090 p=0,421	-0,068 p=0,545	0,031 p=0,779	-0,005 p=0,967
Albumin	-0,076 p=0,496	-0,010 p=0,929	0,312 p=0,233	-0,051 p=0,644
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı				
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-99).

Tablo-99: Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Kontrol grubu (n=30)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	0,025 p=0,897	0,005 p=0,980	0,003 p=0,989	0,013 p=0,944	-0,064 p=0,736
NT	-0,026 p=0,890	-0,109 p=0,565	0,024 p=0,899	-0,041 p=0,829	-0,035 p=0,853
NID-2	0,196 p=0,299	0,119 p=0,531	-0,028 p=0,885	0,234 p=0,214	0,237 p=0,207
TAC	0,154 p=0,416	0,092 p=0,628	0,350 p=0,058	-0,198 p=0,294	-0,183 p=0,333
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı					
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile totalprotein arasında pozitif ve NT ile albumin arasında negatif korelasyon gözlenmiştir(sırasıyla $p=0,034$; $p=0,031$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-100).

Tablo-100: Kontrol grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Kontrol grubu (n=30)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	0,670 * $p=0,034$	-0,450 $p=0,192$	0,089 $p=0,807$	-0,234 $p=0,515$
Albumin	0,228 $p=0,500$	-0,648 * $p=0,031$	0,229 $p=0,497$	-0,081 $p=0,812$
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

1. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile trigliserit arasında ve LPO ile VLDL arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,002$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-101).

Tablo-101: 1. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

1. hasta grubu (n=10)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	0,329 $p=0,354$	0,026 $p=0,944$	-0,512 $p=0,130$	-0,846 ** $p=0,002$	-0,846 ** $p=0,002$
NT	-0,135 $p=0,710$	-0,252 $p=0,483$	0,279 $p=0,435$	-0,301 $p=0,399$	-0,301 $p=0,399$
NID-2	0,031 $p=0,932$	0,321 $p=0,366$	0,260 $p=0,468$	-0,512 $p=0,131$	-0,512 $p=0,131$
TAC	-0,182 $p=0,615$	-0,385 $p=0,272$	-0,629 $p=0,051$	0,237 $p=0,510$	0,237 $p=0,510$
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

1. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-102).

Tablo-102: 1. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

1. hasta grubu (n=10)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	-0,255 p=0,476	-0,085 p=0,816	-0,599 p=0,067	0,066 p=0,856
Albumin	-0,057 p=0,875	0,054 p=0,881	0,319 p=0,369	0,165 p=0,649
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı				
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

2. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında TAC ile LDL arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (p=0,043). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-103).

Tablo-103: 2. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

2. hasta grubu (n=28)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	-0,097 p=0,622	-0,045 p=0,821	0,083 p=0,674	-0,017 p=0,933	-0,017 p=0,933
NT	-0,198 p=0,313	-0,152 p=0,439	-0,209 p=0,286	-0,159 p=0,419	-0,159 p=0,419
NID-2	0,020 p=0,921	0,255 p=0,191	-0,136 p=0,491	-0,343 p=0,074	-0,343 p=0,074
TAC	0,321 p=0,096	0,385 p=0,043	0,285 p=0,141	0,066 p=0,737	0,066 p=0,737
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı					
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

2.hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-104).

Tablo-104: 2. Hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

2.hasta grubu (n=28)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	0,023 p=0,911	0,158 p=0,431	0,120 p=0,551	-0,089 p=0,660
Albumin	-0,015 p=0,939	-0,251 p=0,198	0,040 p=0,841	-0,054 p=0,784
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı				
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

3. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile total kolesterol ve LPO ile trigliserit arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla p=0,000; p=0,000). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-105).

Tablo-105: 3. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

3. hasta grubu (n=45)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	0,548 ** p=0,000	0,241 p=0,111	0,129 p=0,399	0,576 ** p=0,000	-0,005 P=0,976
NT	0,175 p=0,249	0,073 p=0,635	-0,147 p=0,337	0,014 p=0,925	0,070 p=0,649
NID-2	0,287 p=0,056	0,217 p=0,153	0,134 p=0,381	0,222 p=0,142	-0,004 p=0,981
TAC	0,003 p=0,986	0,149 p=0,328	0,013 p=0,931	-0,162 p=0,287	0,114 p=0,455
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı					
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

3.hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-106).

Tablo-106: 3. hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

3. hasta grubu (n=45)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	-0,005 p=0,975	0,019 p=0,903	0,296 p=0,074	0,137 p=0,370
Albumin	-0,020 p=0,894	0,040 p=0,796	0,252 p=0,095	0,021 p=0,890
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı				
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında NID-2 ile trigliserit arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (p=0,021). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-107).

Tablo-107: Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyon.

Evre-1 hasta grubu (n=42)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	-0,054 p=0,732	-0,032 p=0,840	0,037 p=0,814	0,081 p=0,610	0,090 p=0,569
NT	-0,116 p=0,466	-0,140 p=0,376	0,163 p=0,302	-0,234 p=0,137	0,038 p=0,810
NID-2	-0,074 p=0,642	0,147 p=0,354	-0,066 p=0,678	-0,354 * p=0,021	-0,081 p=0,612
TAC	0,271 p=0,083	0,257 p=0,100	0,072 p=0,651	0,143 p=0,365	0,192 p=0,223
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı					
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında total protein ile LPO ve totalprotein ile NID-2 arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,045$; $p=0,041$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-108).

Tablo-108: Evre-1 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değerleri arasındaki korelasyon.

Evre-1 hasta grubu (n=42)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	-0,311 * $p=0,045$	-0,101 $p=0,524$	-0,317 * $p=0,041$	0,097 $p=0,540$
Albumin	0,300 $p=0,054$	0,024 $p=0,880$	-0,088 $p=0,580$	0,028 $p=0,859$
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipit değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında LPO ile total kolesterol, trigiliserit, LDL arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,004$). Ancak diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-109).

Tablo-109: Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşı mda bulunan lipit değ erleri arasındaki korelasyon.

Evre-3 hasta grubu (n=41)	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit	VLDL
LPO	0,545 ** p=0,000	0,257 p=0,105	0,013 p=0,934	0,650** p=0,000	0,441** p=0,004
NT	0,200 p=0,211	0,100 p=0,534	-0,182 p=0,254	-0,004 p=0,979	-0,168 p=0,293
NID-2	0,295 p=0,061	0,230 p=0,147	0,212 P=0,184	0,172 p=0,283	0,053 p=0,743
TAC	-0,202 p=0,206	-0,044 p=0,783	-0,065 p=0,726	-0,205 p=0,198	0,004 p=0,981
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı					

Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan albumin ve total protein değ erleri arasındaki korelasyona bakıld ığında NID-2 ile totalprotein ve albumin arasında pozitif korelasyon göz lenmiştir (sırasıyla p=0,010, p=0,011). Ancak diğ er değ erler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliş ki bulunamamıştır (Tablo-110) .

Tablo-110: Evre-3 hasta grubunda LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri ile dolaşımda bulunan total protein ve albumin değ erleri arasındaki iliş ki.

Evre-3 hasta grubu (n=41)	LPO	NT	NID-2	TAC
Total protein	-0,024 p=0,885	0,016 p=0,920	0,404 * p=0,010	-0,142 p=0,380
Albumin	-0,114 p=0,480	0,000 p=0,998	0,391 * p=0,011	-0,031 p=0,847
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı ** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı				

Hasta grubunda hastane tarafından ölçülen Ca-125 ve gerekli görülen 3. grup hastalarda ölçümü yapılan CEA ve Ca-19.9 serum markerlarına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-111).

Tablo-111: Hasta grubunda serum markerlarına göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasındaki korelasyonlar.

	Total hasta Ca-125 (n=70)	1.grup hasta Ca-125 (n=7)	2.grup hasta Ca-125 (n=23)	3.grup hasta Ca-125 (n=40)	3.grup hasta CEA (n=10)	3.grup hasta Ca-19.9 (n=10)
LPO	0,008 p=0,950	0,597 p=0,157	-0,028 p=0,901	-0,298 p=0,566	0,076 p=0,835	-0,236 p=0,512
NT	0,036 p=0,770	0,006 p=0,990	-0,103 p=0,641	-0,192 p=0,236	0,096 p=0,792	0,218 p=0,545
NID-2	-0,175 p=0,148	-0,006 p=0,989	0,018 p=0,935	-0,262 p=0,102	0,075 p=0,836	-0,171 p=0,637
TAC	0,192 p=0,112	-0,528 p=0,223	-0,079 p=0,719	0,215 p=0,184	-0,061 p=0,867	0,395 p=0,259
* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlı						
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlı						

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.^{68,69,70}

Çeşitli kanser türleri ile serbest radikaller arasındaki ilişkiyi aydınlatmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kanser hücrelerinde ROS ve diğer radikallerin belirgin olarak yüksek, antioksidanların ise düşük seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. Serbest radikallerin protoonkogenleri aktive ederek tümör oluşumunu başlattığı öne sürülmüştür.^{71,72} Safra kesesi, meme, beyin, serviks, mide, karaciğer, akciğer, lösemi, lenfoma, pankreas, prostat ve over kanserlerinin patogeneğinde ROS türevlerinin rolü olduğu bildirilmiştir.⁷³ ROS türevlerinin menstrual döngü sırasında foliküler fazda yükseldiği bu durumun da oosit olgunlaşmasında rol alabileceği savunulmuştur.⁷⁴

Lipitler serbest radikallere karşı en hassas biyomoleküllerdir. Kolesterol türevleri ve yağ asitlerinin doymamış çift bağları serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonu adı verilen bir dizi reaksiyonlar meydana gelir. Lipit peroksidasyonu hücre zarı ve organel zarları için önemli bir tehdittir. Çünkü zarların stabilitesi bozularak geçirgenlikleri artmaktadır.^{13,14}

Protein oksidasyonunu ise esas olarak OH[•] radikali başlatır. Ayrıca O₂^{•-} ve hidroperoksil'in (HO₂[•]) de etkileri vardır. Bu radikaller amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarına

ve protein fragmantasyonuna yol açar. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri amino asit içeriklerine bağlıdır. Çift bağ ve SH grupları içeren amino asitler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. Bu etkilene sonucunda sülfür radikalleri ve karbonil merkezli organik radikaller oluşur.¹⁵

Bazal membranın supramoleküler organizasyonunda rol olan bir bileşen Nidogen antijenleridir. İnsan dokularında iki adet nidogen tanımlanmıştır: Nidogen-1 (150 k Da) ve nidogen-2 (200 k Da). Her iki proteinin de primer diziliminin % 46 sı aynı olup laminin-1 ve kollojen-IV ile tersiyer yapı oluştururlar. Nidogenlerin fizyolojik ortamda hücre reseptörleriyle kontak kurup hücre polarizasyonu, invazyonu ve migrasyonunda görev aldığı kabul edilmektedir. Bazal membranının nidogen kaybının kanser hücrelerinin metastazına yol açabileceği savunulmaktadır.^{18,19,20}

Çalışmamızda jinekolojik kanser tanısı almış hastalarda lipit hidroperoksit (LPO), in vivo protein hasarın tespitinde kullanışlı bir belirteç olan nitrotirozin (NT), nidogen-2 (NID-2) ve antioksidan savunmayı gösteren total antioksidan kapasite (TAC) düzeyleri ölçülerek sağlıklı bireylerle karşılaştırılması yapılmıştır.

Camuzcuoğlu ve arkadaşlarının epitelyal over kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada serum lipit hidroperoksit(LPO) ile paraoksanaz ve arilesteraz enzimleri ölçülmüş, lipit hidroperoksit (LPO) seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.¹⁰⁷

Kumarasamy ve arkadaşlarının over kanseri hastalarla yaptıkları çalışmada oksidatif stres uzantısı olan tiyobarbütirikasit (TBARS) ve konjugedien (CD) ile antioksidan elemanlar olan SOD, CAT, C vitamini ve E vitamini ölçülmüş, TBARS ve CD belirgin olarak yüksek, SOD, CAT, C vitamini ve E vitamini ise belirgin olarak düşük düzeylerde bulunmuştur.¹⁰⁸

Sanchez ve arkadaşlarının over kanserli hastalarda yaptığı çalışmada ise SOD, CAT, GPx enzim düzeyleri, GSSG/GSH oranı ve lipit peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit(MDA) ile DNA hasarı göstergesi olan 8-oxo-2deoksiguanozin(8-oxo-dG) ölçülmüş, MDA ve 8-oxo-dG seviyesi yüksek buna karşılık SOD ve CAT seviyesi azalmış,GPx ve GSH ise artmış olarak bulunmuştur.¹⁰⁹

Anbazhagan ve arkadaşlarının over kanseri hastalar ile lipit oksidasyonu göstergesi olan TBARS ve CD ile antioksidanlar SOD,CAT, C vitamini ve E vitamini ölçümünü yaptıkları çalışmada TBARS ve CD düzeyleri kontrol gruba göre belirgin olarak yüksek, buna karşın SOD,CAT ve C vitamini ve E vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur.¹¹⁰

Bandebuche ve arkadaşlarının over kanserli hastalarda lipit oksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA), antioksidanlar E vitamini ve SOD ölçümü yaptıkları çalışmada MDA düzeyi yüksek olmasına karşın SOD ve E vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur.¹¹¹

Manju ve arkadaşlarının servix kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada plazma lipit oksidasyonunun göstergesi olan TBARS ve CD ile antioksidan enzimler olan SOD, GSH, GPx, GST ve C vitamini ve E vitamini ölçümüş hasta grupta kontrol gruba göre TBARS ve CD düzeyleri belirgin olarak yüksek buna karşın SOD, GSH, GPx, GST, C vitamini ve E vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur.¹¹²

Pejic ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalarda LPO seviyesi ve antioksidan enzim düzeyleriyle yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre LPO seviyesi yüksek bulunmuştur.¹¹³

Snezana ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalarda LPO seviyesi ve süperoksid dismutaz (SOD) enzim düzeyleriyle yaptıkları

çalışmada kontrol grubuna göre LPO seviyesi yüksek, SOD aktivitesi ise düşük bulunmuştur.¹¹⁴

Delimaris ve arkadaşlarının meme kanseri ve over kanseri hastalarda okside LDL (oxLDL) ile yaptıkları çalışmada oxLDL değerlerinin kontrol gruba göre hem over hemde meme kanseri hastalarda yükseldiği görülmüştür.¹¹⁵

Çalışmamızda LPO düzeyleri total hasta grubunun $4,93 \pm 0,33 \mu\text{M}$, birinci hasta grubunun $5,50 \pm 1,11 \mu\text{M}$, ikinci hasta grubunun $3,96 \pm 0,23 \mu\text{M}$, üçüncü hasta grubunun $5,41 \pm 0,54 \mu\text{M}$ iken, kontrol grubunun $3,32 \pm 0,08 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Total hasta grubun kontrol grubuna göre, 1.hasta grubun (diğer jinekolojik kanserler) kontrol grubuna göre, 2.hasta grubun (endometrial kanser) kontrol grubuna göre ve 3.hasta grubun (over kanseri) kontrol grubuna göre LPO düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca 1.hasta grubun (diğer jinekolojik kanserler) 2.hasta gruba (endometrial kanser) göre ve 3.hasta grubun (over kanseri) 2.hasta gruba (endometrial kanser) göre LPO düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bulgularımız Manju ve ark. ile Bejic ve ark. çalışmaları ile uyumludur.

Pylvas ve arkadaşlarının Benign ve borderline epitelyal over kanseri hastalarla yaptıkları çalışmada ROS tahribatını gösteren 8-hidroksideoksiguanozin, nitrotirozin(NT) düzeyleri ölçülmüş, hastaların %20 sinde 8-hidroksideoksiguanozin, %50 sinde nitrotirozin yüksek bulunmuştur.¹¹⁶

Kedzierska ve arkadaşlarının meme kanseri hastalarla yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma nitrotirozin(NT) seviyesi kontrol gruptan yüksek bulunmuştur.¹¹⁷

Samoszuk ve arkadaşları meme kanseri hastalarda yaptıkları çalışmada nitrotirozin(NT) değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır.¹¹⁸

Saha ve arkadaşlarının meme kanseri hastalarla ve sağlıklı epitel hücre kültürleriyle BRCA-1 gen ekspresyonunun oksidatif stres üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada BRCA-1 ekspresyonu yüksek değerlerde iken nitrotirozin(NT) ve oksidatif hasarın bir diğer göstergesi olan 8-oksoguanozin değerlerinin belirgin olarak düştüğünü gözlemlemişlerdir. BRCA-1 geninin antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırarak oksidatif stresle savaştığı sonucuna ulaşmışlardır.¹¹⁹

Kaya ve arkadaşlarının kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada hasta grubunun nitrotirozin(NT) değerleri kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur.¹²⁰

Kato ve arkadaşlarının özefagus kanserli hastalarda nitrotirozin(NT) değerlerinin hastalığın patolojik evresiyle, tümör invazyonunun derinliğiyle, metastaz ile ve survi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. NT değerleri düşük olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranının NT değerleri yüksek olan hastalara oranla daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.¹²¹

Çalışmamızda NT düzeyleri total hasta grubunun $8,21 \pm 0,47$ nM, birinci hasta grubunun $10,17 \pm 3,23$ nM, ikinci hasta grubunun $7,08 \pm 0,14$ nM, üçüncü hasta grubunun $8,48 \pm 0,51$ nM iken, kontrol grubunun $8,04 \pm 0,68$ nM olarak bulunmuştur. Total hasta, 1.hasta (diğer jinekolojik kanserler) ve 3. hasta (over kanseri) alt gruplarında kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. 2.hasta grubun (endometrial kanser) NT düzeyi kontrol gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 1.hasta grubun (diğer jinekolojik kanserler) 2.hasta gruba (endometrial kanser) ve 3.hasta gruba (over

kanseri) göre; 3.hasta grubun (over kanseri) 2.hasta gruba (endometrial kanser) göre NT düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kuk ve arkadaşlarının nidogen-2 (NID-2) ve Ca-125 markerlarının benign ve malign over kanserli hastalarda araştırıldığı bir çalışmanın sonucu şöyledir: Nidogen-2 ve Ca -125 in her ikisi de benign hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermezken malign hastalarda her iki marker da yüksek bulunmuştur. Yüksek Ca-125 ve Nidogen-2 değerleri hem evre-1 ve 2, hem de evre-3 ve 4 gruplarında kaydedilmiştir. Evre-3 ve evre-4 grubunda kaydedilen Nidogen-2 değerleri hem kontrol grubunda hem de evre-1 ve evre-2 grubundan daha yüksek bulunmuştur. ¹²²

Ulazzi ve arkadaşları gastrointestinal sistem kanserlerinde nidogen-1 ve nidogen-2 genlerinde metilasyon üzerine yaptıkları araştırmada kolon kanserinde %67, gastrik kanserde %90 nidogen-1 metilasyonu; kolon kanserinde %29, gastric kanserde %95 nidogen-2 metilasyonu ve buna bağlı nidogen kaybı tespit etmişlerdir. Nidogen kayıplarının bazal membrandaki hücre adhezyonun ve karşılıklı etkileşimlerinin bozulmasına yol açabileceği sonucuna varmışlardır. ¹²³

Cheng ve arkadaşlarının nidogen-2 (NID-2)'nin hepatoselular karsinom ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada nidogen-2 seviyesinin hem doku hem de serum ölçümlerinde hasta grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu sebeple nidogen-2 nin azalmış ekspresyonun hepatoselular karsinom gelişiminde potansiyel rolü olabileceği ve hastalığın tanısında potansiyel marker olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. ¹²⁴

Çalışmamızda NID-2 düzeyleri total hasta grubunun $8,76 \pm 0,44 \mu\text{g/L}$, birinci hasta grubunun $11,26 \pm 0,39 \mu\text{g/L}$, ikinci hasta grubunun

7,29 $\pm$ 0,56 $\mu\text{g/L}$, üçüncü hasta grubunun 9,12 $\pm$ 0,66 $\mu\text{g/L}$ iken, kontrol grubunun 16,65 $\pm$ 1,05 $\mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur. Total hasta grubun kontrol grubuna göre ve 2.hasta grubun (endometrial kanser) kontrol gruba göre NID-2 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bulgularımız Ulazzi ve ark. ile Cheng ve ark. çalışmaları ile uyumludur.

Johnatty ve arkadaşları Mn-SOD polimorfizmi ile diyet antioksidan alımı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere over kanseri hastalar ile üzerine yaptıkları bir çalışmada ise Mn-SOD polimorfizminin ve diyet antioksidan alımının over kanseri riski ve survi arasında ilişki bulamadıklarından Mn-SOD polimorfizminin ve diyet antioksidan alımının over kanseri riski ve survi üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.¹²⁵

Thomson ve arkadaşlarının postmenapozal over kanseri tanısı almış, diyetle düzenli olarak C vitamini, E vitamini, ve A vitamini, selenyum ve karotenoidler de içeren antioksidanlar alan hastalar ile yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grubunun TAC düzeyleri arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Bu sebeple antioksidanlar ile over kanser riskinin azaltılamayacağı sonucuna varmışlardır.¹²⁶

Gifkins ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalarda antioksidan kapasitenin araştırıldığı bir çalışmada hastaların TAC düzeylerinin kontrol grubuna göre çok az düşük olduğu görülmüştür.¹²⁷

Lee ve arkadaşlarının servikal intraepithelial neoplasia (CIN) hastalarla yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma TAC düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.¹²⁸

Buico ve arkadaşlarının jinekolojik kanser tanısı almış hastalarla yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grubunun TAC düzeyleri arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır.¹²⁹

Woelber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada over kanserli hastalar ameliyat öncesi, ameliyat sonrası, kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası olmak üzere dört gruba ayrılarak antioksidan enzim olan karbonik anhidraz IX ölçümü yapılmış, ancak anlamlı sonuçlar elde edilmediğinden karbonik anhidraz IX'un hastalığın seyriyle ilgili güvenilir bir marker olamayacağı değerlendirilmiştir.¹³⁰

Raya ve arkadaşlarının meme kanseri, uterus kanseri ve over kanseri hastalarda serum total protein ve albumin değerlerini araştırdıkları bir çalışmada uterus kanseri hastalarda kontrol gruba göre albumin değerleri azalmış, buna karşın diğer hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹³¹

Kedzierska ve arkadaşlarının meme kanseri hastalarla yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma TAC seviyesi kontrol gruptan yüksek bulunmuştur.¹¹⁷

Çalışmamızda TAC düzeyleri total hasta grubunun $1,67 \pm 0,03$ mmol/L, birinci hasta grubunun $1,64 \pm 0,08$ mmol/L, ikinci hasta grubunun $1,53 \pm 0,05$ mmol/L, üçüncü hasta grubunun $1,76 \pm 0,03$ mmol/L iken, kontrol grubunun $1,73 \pm 0,04$ mmol/L olarak bulunmuştur. Total hasta ve hasta alt gruplarında kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. 3.hasta grubun (over kanseri) 2.hasta gruba (endometrial kanser) göre TAC düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bulgularımız Jonatty ve ark, Thomson ve ark, Gifkins ve ark. ile Buico ve ark. çalışmaları ile uyumludur. Raya ve ark. çalışmaları serum total protein ve albumin değerleri açısından uyumludur.

Sonuç olarak, jinekolojik kanser tanısı konulmuş hastalarda lipid peroksidasyonunda artış olduğu, nidogen-2 değerlerinde ise düşüş olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 1. evre kanser hastalarında LPO değerlerinde artış, NID-2 ve TAC değerlerinde ise düşüş; 3. evre kanser hastala-

rında ise LPO değerlerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda 2.grup (endometrium kanserli) hastada LPO ve NT düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca 2.grupda (endometrium kanserli) 3.evredeki hastalarda LPO ve NT değerleri 1.evredeki hastalardan daha yüksek bulunmuştur. 3.grup (over kanserli) hastalarda 3.evrede TAC değerleri 1.evredeki hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda kanda bulunan total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, VLDL, albumin ve total protein değerleri total hasta ve alt gruplar ile kontrol grubun değerleriyle de karşılaştırılmıştır. Trigliserit değerleri total hasta grupta kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. 1.grup hastada (diğer jinekolojik kanserler) albumin ve total protein değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. 2.grup hastada (endometrium kanserli) trigliserit ve VLDL değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. 3.grup hastada (over kanserli) HDL ve trigliserit değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Alt gruplar arası karşılaştırmada ise 1.grup hastada (diğer jinekolojik kanserler) albumin değerleri 2. grup hastaya (endometrium kanserli) göre, 1.grup hastada (diğer jinekolojik kanserler) albumin ve HDL değerleri 3. grup hastaya (over kanserli) göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca evre-1 grubu hastada trigliserit değerleri kontrol grubuna göre, evre-3 grubu hastada HDL ve trigliserit değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kanda bulunan total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, VLDL, albumin ve total protein değerlerinin total hasta, alt gruplar ve kontrol grupta LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleriyle korelasyonu değerlendirilmiştir. Total hastada LPO, total kolesterol ve trigliserit ile pozitif korelasyon göstermiştir. Kontrol grupta LPO, total protein ile ve NT, albumin ile pozitif korelasyon göstermiştir. 1.grup hastada LPO, VLDL ve trigliserit ile negatif korelasyon göstermiştir. 2.grup hastada TAC, LDL ile pozitif korelasyon göstermiştir. 3.grup hastada LPO, total kolesterol ve trigliserit ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Çalışmamızda total hasta ve kontrol grupları için belirlenen yaş aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında 50 yaş ve altı grubu ile 50-70 yaş aralığı LPO değerleri kontrol grubuna göre yüksek; ≤ 50 yaş grubunda NID-2 değerleri hasta grubun değerleri kontrol grubun değerlerinden düşük bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubunda belirlenen yaş aralıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında TAC değerleri ≤ 50 yaş grubu, $70 \leq$ yaş grubuna göre yüksek; 50-70 grubu ile $70 \leq$ yaş ve üstü grubu karşılaştırılmasında TAC değerleri 50-70 yaş grubu, $70 \leq$ yaş grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda vücut-kitle indeksine göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen aralıklarda tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında 25-30 aralığında LPO değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek; NT değerleri $30 \leq$ değerlendirmede hasta değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda sigara içme alışkanlığına göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında; LPO değerlerinin sigara içen hasta grubun sigara içen kontrol grubundan ve sigara içmeyen hasta grubun sigara içmeyen kontrol grubundan daha yüksek, NID-2 değerlerin ise sigara içen hasta grupta sigara içen kontrol gruptan daha düşük değerlere sahip oldukları gözlenmiştir.

Çalışmamızda menapoz durumuna göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen LPO, NT, NID-2 ve TAC değerleri düzeyleri karşılaştırıldığında LPO değerlerinin postmenapoz hasta grubun postmenapoz kontrol grubundan daha yüksek, NID-2 değerlerinin ise postmenapoz hasta grubun postmenapoz kontrol grubundan da-

ha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeylerine bakıldığında NID-2 değeri premenapoz grubu hastalarda postmenapoz hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda menapoz durumuna göre LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeylerine bakıldığında NID-2 premenapoz grubu hastalarda postmenapoz hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda diyet alışkanlığına göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen diyet türlerinde tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değeri düzeyleri karşılaştırıldığında hepsi grubunda LPO düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek, yeşil sebze-meyve grubunda ve hepsi grubunda NT değeri hastada grubunda kontrol grubundan daha düşük ve ayrıca hepsi grubunda NID-2 değeri hastada grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda belirlenen diyet alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri karşılaştırıldığında LPO düzeylerinde anlamlı yükselme bulunmuştur.

Çalışmamızda diyetel yağ kullanım alışkanlığına göre yapılan değerlendirmede total hasta ve kontrol grupları için belirlenen yağ kullanım alışkanlıklarında tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC değeri düzeyleri karşılaştırıldığında LPO değeri hastada grubunda kontrol grubundan daha yüksek, TAC değeri hastada ise tüm yağ çeşitlerini kullanan hasta grubunda bu gruptaki kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Hasta grubunda belirlenen diyetel yağ alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kontrol grubunda belirlenen diyetel yağ alışkanlığına göre tayin edilen LPO, NT, NID-2 ve TAC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

Sonuçlar jinekolojik kanserlerde lipit peroksidasyonunun bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca nidogen-2 yetersizliğinin bazal membranın supramoleküler yapısında defektler oluşumuna, bunun da hücrelerin adhezyon ve etkileşimlerinin bozulmasına yol açarak jinekolojik kanserlerle ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.

6. ÖZET

Çalışmamızda jinekolojik kanser tanısı almış 83 hasta ve sağlıklı 30 kişi bulunmaktadır. Hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup vulva kanser tanısı almış 2, vajen kanser tanısı almış 2 ve serviks kanser tanısı almış 6 olmak üzere toplam 10 kişiden; ikinci grup endometrium kanser tanısı almış 28 kişiden; üçüncü grup ise over kanseri tanısı almış 45 kişiden oluşturuldu. Çalışmamızda hasta grubunun kontrol grubuna göre serum lipit hidroperoksit (LPO), nidogen-2 (NID-2), total antioksidan kapasite (TAC) ve plazma nitrotirozin (NT) düzeyleri ölçülmüştür. TAC düzeyleri spektrofotometrik olarak, LPO, NID-2 ve NT düzeyleri ise kit kullanılarak tayin edilmiştir. Ayrıca yaş, vücut-kitle indeksi, menapoz, sigara, serum biyokimya değerleri, diyet alışkanlığı, diyetisel yağ kullanımı, serum markerları gibi faktörlerin oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Total hasta grubunun LPO, düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, NID-2 değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,029$). 1.hasta grubunun LPO, düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). 2.hasta grubunun LPO düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, NT ve NID-2 değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,000$; $p=0,009$). 3.hasta grubunun LPO, düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve NID-2 arasındaki korelasyona bakılmış fakat anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Birinci hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve NID-2 arasındaki

korelasyona bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. İkinci hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve NID-2 arasındaki korelasyona bakıldığında; LPO ve NT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,044$). Üçüncü hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve NID-2 arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

7. SUMMARY

In our study, there were 83 patients who were diagnosed as having gynecological cancer and 30 healthy individuals. Patients were divided into three groups: first group who were diagnosed as having vulvar cancer (2), vaginal cancer (2) and cervix cancer (6); second group who were diagnosed as having endometrial cancer (28), third group who were diagnosed as having ovarian cancer (45). In our study patients' serum lipid hydroperoxide (LPO), nitrotyrosine (NT), total antioxidant capacity (TAC) and plasma nitrotyrosine (NT) levels compared with healthy individuals. TAC levels were analyzed spectrophotometrically, LPO, NT and NID-2 levels were determined by using kit. Besides, effects of factors such as age, quetelet index, smoking status, menopausal status, biochemical values, serum markers, diet habits, dietary fat habit on oxidative stress parameters were statistically evaluated.

The level of LPO was statistically found high but the level of NID-2 was statistically found lower in total cancer patients compared with the healthy control group (respectively, $p=0,002$; $p=0,029$). The level of LPO was statistically found high in first group cancer patients compared with the healthy control group ($p=0,000$). The level of LPO was statistically found high but the level of NT and NID-2 was statistically found lower in second group cancer patients compared with the healthy control group (respectively $p=0,037$; $p=0,000$; $p=0,009$). The level of LPO was statistically found high in third group cancer patients compared with the healthy control group ($p=0,000$).

The correlation of patients' oxidative parameters and NID-2 were not observed. When the correlation between oxidative stress parameters and NID-2 of the first group has not been observed. When the correlation between oxidative stress and NID-2 parameters of the second group has been observed; there is a statistically significant correlation between LPO and NT levels ($p=0,044$). When the correlation between oxidative stress parameters of the third group has not been observed.

8.KAYNAKLAR:

1. Mollahaliloğlu S, Yardım N. Türkiye’de Kanser Durumu ve Uluslararası Göstergeler İle Uyumunun Değerlendirmesi. İçinde: Tuncer M, editör. Türkiye’ de Kanser Kontrolü. Ankara: Onur matbaacılık; 2007.s.113-130.
2. Uçar T, Bekar M. Türkiye’de ve Dünyada Jinekolojik Kanserler. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2010; 13(3): 55-60.
3. Vardar MA. Yumurtalık kanseri [internette]. 2010 [20şubat2012] www.mehmetalivardar.com/?/yumurtalik kanseri
4. Piver MS, Frank TS. Epidemiology of Ovarian Cancer. in: Altchek A, Deligdisch L, Kase GN, editors. Diagnosis and Management of Ovarian Disorders. 2 nd ed. Amsterdam: Elsevier press; 2003. p.209-218
5. Troisi R, Hartge P. Ovarian Cancer. In: Marlene BG, Maureen CH, editors. Woman and Health. Maryland: Academic Pres; 2000. p. 907-915.
6. Doruk A, Tok E, Karabacak T, Ertunç D, Durukan H, Aban M, Dilek S. Görölme Yaşına Göre Over Kanserinin Histopatolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2007; 10(3): 68-71.
7. Arvas M, Gezer A. Ailevi Over Kanseri, BRCA Genleri ve Over Kanseri Tarama Programları. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2004; 7(2): 53-58.
8. Köse G, Aka N, Ünlü Civak L, Karayel S, Türkay Ü. Over Kanseri Olgularımızın Retrospektif Analizi; 81 Olgu Deneyimi. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2006; 9(4) : 101-105.
9. Rhian MT. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stres Primer on autonmic nervous system. Third edition. Amsterdam: Elsevier press; 2012; p:335-338.
10. Southorn PA, Powis G. Free Radicals In Cell Biology Principles Of Medical Biology. Cell Chemistry And Physiology 1996; 4(II): 349-377.

- 11.Mccord JM. Mechanism of Cell Injury by Free Radicals. Principles of Medical Biology 1998; 13: 197-211.
- 12.Asmus KD, Bonifacic M. Free radical chemistry Handbook of Oxidants and antioxidants in exercise. 2000; 1(1) : 3-54.
- 13.Kehrer JP, Robertson JD Simith CV. Free Radicals and Reactive Oxygen Species. Comprehensive Toxicology 2010; 1: 277-307.
- 14.Kozluca O. Serbest Radikaller ve Kanser(Genel Bilgiler). Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri 1993; IV:1-4.
- 15.Radi R, Danicola A, Alvarez B, Sueta G, Rubbo H. The biological chemistry of peroxynitrit. İn: Nitric Oxide. Arkansas: Academic Pres; 2000; p. 57-82.
- 16.Saber H, Syed FA. Antioxidant Enzymes. İn: Handbook of Developmental Neurotoxicology. Arkansas: Academic Pres; 1998. p. 353-369.
- 17.Frei B, Keaney JF, Karen J, Retsky L, Chen K. Vitamins C and E and LDL Oxidation. Vitamins & Hormones 1996; 52: 1-34.
- 18.Kimura N, Toyoshima T, Kojima T, Shimane M. Entactin-2: A New Member of Basement Membrane Protein with High Homology to Entactin/Nidogen Experimental Cell Research 1998; 241: 36-45.
- 19.Öner H, Öner J. Bir bazal membrane glikoproteini: Nidogen. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005; 25: 688-692.
20. Percival M. Antioxidants. Clinical Nutrition Insights 1998; 31: 1-4.
- 21.Çakatay U, Kayalı R. Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2006; 37: 162-167.
- 22.Altınışik M. Serbest Oksijen radikalleri ve Antioksidanlar[internette]. 2000 [15 şubat 2011] www.mustafaaltinisik.org
- 23.Dursun MF, Gürbay İ, Çetin S, Tek Ü, Özkoç FF, Güntut M. 10. sınıf Kimya Ders Kitabı. İstanbul: Dergah ofset; 2010.s.98-99

24. Urbano L. Emission spectra how atoms emit and absorb light.
[internette]. 2012 [30 aralık 2012] <http://www.montessorimuddle.org>2012
25. Antmen Ş E. Beta talasemide oksidatif stress. Yüksek Lisans. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2005.
26. Akpoyraz M, Durak İ. Serbest radikallerin biyolojik etkileri Ankara Tıp Mecmuası 1995; 48: 253-262.
27. Cadenas E, Davies KJA Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. Free Radical Biology & Medicine 2000; 29(3/4): 222–230
28. Storz G, Almlay J. Oxidative stress. Current Opinion in Microbiology 1999; 2: 188-194.
29. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. Biochimica et Biophysica Acta 2006; 1763: 1755–1766.
30. Karadeniz F, Koca N. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri [internette]. 2001 [13 Ocak 2011]
www.gidamo.org.tr/resimler/ekler/7b16ecf8ca53723_ek.pdf?dergi...
31. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. SDÜ Tıp fakültesi dergisi 1995; 2 (3): 11-17
32. Valko M, Leibfritz D, Mancol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2007; 39: 44-48.
33. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. Trends in Plant Science 2002; 7 (9): 405-410.
34. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. Turkish Journal of Geriatrics 2007; 10 (1): 43-48.
35. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun klinik önemi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004; 35: 140-149.

36. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004; 35: 83-89.
37. Zhang J, Montine TJ. Oxidative Processes. Primer On The Autonomic Nervous System 2004; 201-203.
38. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004; 35: 159-169.
39. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress induced-cancer. Chemico-Biological Interactions 2006;160: 1–40.
40. Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. Tıp Araştırmaları Dergisi: 2011; 9 (1) : 73-83.
41. Sagara Y, Dragusch R, Chambers D, Davis J, Schubert D, Maher P. Cellular Mechanisms Of Resistance To Chronic Oxidative Stress. Free Radical Biology & Medicine, 1998; 24 (9) : 1375–1389.
42. Cejas P, Casado E, Belda C, Castro J D, Espinosa E, Rodendo A, Sereno M, Garcia M A, Vana J A F, Dominguez A, Perone R, Baron M G. Implication of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer. Cancer Causes and Control. 2004; 15: 707-719.
43. Priscilla MC, Thompson SH. Antioxidants :what role do they play in physical activity and health? American Journal Clinical Nutrition 2000; 72 (suppl.): 637-647.
44. Devajagayam TPA, Tilak JC, Bloor KK, Ketaki SS, Saraj SG, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health. Journal of the Association of Physicians of India 2004; 52: 794-804.
45. Romieu I, Castro-Giner F, Kunzli N, Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and nutrition supplement. European Respiratory Journal 2008; 31: 179-196.

46. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences 2006; 23 (1/1) : 85-89.
47. Kahraman A, Serteser M, Köken T. Flavonoidler. Kocatepe Tıp Dergisi 2002; 3: 01-08.
48. Boyle P, Levin B. Uluslar Arası Kanser Araştırma Kurulu (WHO). Dünya Kanser Raporu Lyon; 2008
49. Kanser istatistikleri.[internette] 2011; [8 şubat 2012]
www.turkkanser.org.tr
50. Türkiye kanser istatistikleri. [internette] 2011; [8 şubat 2012]
www.turkkanser.org.tr
51. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Ulusal Kanser Programı 2009-2015. Ankara: Bakanlık yayın no:760; 2009.
52. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı. Ankara: 2006
53. Türk Tabipleri Birliği. Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006. Birinci Baskı, Ankara: 2005
54. Ayhan A, Kösebay D, Yüce K. Jinekoloji: Üreme endokrinolojisi & inferfilit, jinekolojik onkoloji. Ankara: Medical Network; 2006. 1219 – 1242.
55. Ayhan A, Başaran A, Yüce K, Atahan İL, Yıldız F. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008: 1028-1347.
56. Colombo N, Garp T V, Porma G, Amont F, Gattu G, Sessa C, Vergate I. Ovarian Cancer Critical Reviews in Oncology / Mematology. 2006; 60: 159 – 179.
57. James R, Ronald S, Karlan GBY, Haney AF. Danforth's Obstetrics and Gynecology Lippincott Williams & Wilkins 9. edition 2005; 911-1000.

58. Vanderhyden BC, Doward AM. Ovarian cancer and the environment: Rodent models. *Comprehensive Toxicology* 2010; 10: 483-498.
59. Reynolds R K. Overview of Gynecologic Oncology. 10. edition 2007: 29-39
60. Mourits MJ, Bock de GH. Managing hereditary ovarian cancer. *Maturitas* 2009; 64: 172–176.
61. Vanderhyden BC, Shaw TJ, Garson K, Tonary AM. Ovarian Carcinogenesis. in: Peter CK, Eli YA. *The ovary*. Second edition. Amsterdam: Elsevier press; 2004. 591-612
62. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer, Epidemiology, Biology and Prognostic factor Seminars in Surgical Oncology 2000; 19: 3–10.
63. Gynecologic Cancer Foundation. 2008 State of State of Gynecologic Cancers. Sixth Annual Report of America 2008. Chicago: 2008
64. Yetimalar MH, Köksal AA, Çiftçi M, Çukurova K, İnCEOğlu M, Keklik A. Over kanserinin epidemiyolojik faktörler açısından incelenmesi. *Türk Jinekoloji Onkoloji Dergisi* 2007; 10(3): 72 – 82.
65. Edirne T, Soylu F, Güldal D, Çamlı L. Over tümörlerinin epidemiyolojik özellikleri *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2002; 6(1): 24-28.
66. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *The Japan Society of Clinical Oncology*. 2009; 14: 383–391.
67. CunaT S, Hoffman P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 94: 25–32.
68. Nagle CM, Webb PM, Susan J, Whiteman DC, Green AC, for the Australian Cancer Study group (Ovarian Cancer) and the Australian Ovarian Cancer Study Group endometrioid and clear cell ovarian

cancers-A comparative analysis of risk factors European Journal Of Cancer 2008; 44: 2477 –2484.

69. Sezik M, Özkaya O, Karaisaoğlu K. Endometrioma Zemininde Gelişmiş Berrak Hücreli Over Kanseri. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2008; 6(1): 61-63.
70. Arvas M, Gezer A. Ailevi over kanserlerinde yönetim over kanserlerinin önlenmesi-cerrahi yaklaşımlar. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2004; 7(3) : 89-98.
71. Kaçar T. Rekürren Over Kanserinin Tesbitinde Fdg-Pet/Bt' nin Rolü.Uzmanlık. İstanbul. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2009.
72. Arvas M, Gezer A. Ailevi Over Kanseri, BRCA Genleri ve Over Kanseri Tarama Programları. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2004; 7(2): 53-58.
73. Haberal A. Meme ve Over Kanserlerinde Genetik Tarama, TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004; 6: 26-29.
74. Easton DF, Ford D, Bishop DT, and the Breast Cancer Linkage Consortium Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA I –Mutation Carriers. The American Society of Human Genetics 1995; 56: 265-271.
75. Rubin SC. BRCA-Related Ovarian Carcinoma. American Cancer Society 2003; 97 (9): 2127-2129.
76. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE ve ark. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. The American Society of Human Genetics 2003; 72: 1117–1130.

- 77.Zhen Z, Robert C,Bast J, Yinhua Y et al. for the Detection of Early Stage Ovarian Cancer Three Biomarker. *Cancer Research* 2004; 64: 5882-5890.
- 78.Berek JS, Bast RC. Ovarian Cancer Screening The Use of Serial Complementary Tumor Markers To Improve Sensitivity and Specificity for Early Detection. *CANCER Supplement* 1995; 76 (10): 2092-2096.
- 79.Bergmann JF, Bidart JM, George M, Beaugrand M, Levy VG, Bohuon C. Elevation of Ca-125 in Patients With Benign and Malignant Ascites. *CANCER* 1987; 59: 213-217.
- 80.Goff B A, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman K M, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an Ovarian Cancer Symptom Index Possibilities for Earlier Detection. *CANCER* 2007; 109 (2) : 221-227.
- 81.Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Arti PP, Cress RD, Romano PS. Ovarian Cancer: Can We Make the Clinical Diagnosis Earlier? *CANCER* 2005; 104 (7): 1398-1407.
- 82.Rossing MA, Wicklund KG, Kara L, Weiss NS Predictive Value of Symptoms for Early Detection of Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institue* 2010; 102: 222–229.
- 83.Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan C M. Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri: Literatür Derleme. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2011; 12: 157-163.
- 84.Sedlakova I, Vavrova J, Tosner J, Hanouk L. Lysophosphatidic Acid in Patients With Ovarian Cancer. *Clinical Ovarian Cancer* 2010; 3(1) : 41-46.
- 85.Dutta S, Wang F, Phalen A, Fishman DA. Biomarkers for ovarian cancer detectionand therapy. *Cancer Biology & Therapy* 2010; 9(9): 668-677.

86. Voorzanger-Rousselot N, Garnero P. Biochemical markers in oncology. Part I: Molecular basis. Part II: Clinical uses. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 230– 283.
87. Rapkiewicz AV, Espina V, Petricoin EF, Liotta LA. Biomarkers of ovarian tumours. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2604 – 2612.
88. Mouritsa MJ, Bock GH. Managing hereditary ovarian cancer. *Maturitas* 2009; 64: 72–176
89. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher C W, Paley P, Urban N. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 378–383.
90. Gadducci A, Cosio S, Roberta T, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 69: 12–27.
91. Erickson JR, Hasegawa Y, Fang X, Eder A, Mao M, Furui T, Aoki J, Morris A, Mills GB. Lysophosphatidic acid and ovarian cancer: a paradigm for tumorigenesis and patient management. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 2001; 64: 63–81.
92. Çelik H, Gürateş B, Halifoğlu İ, Hanay F, Yavuz A, Karaoğlu A. Yüksek Ca125 Değerleri Her Zaman Tümör Varlığını Gösterebilir mi? *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2005; 8 (1): 24-27.
93. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Serum Biomarkers for Early Detection of Gynecologic Cancers. *Cancers* 2010; 2: 1312-1327.
94. Saunders JA, Rogers LC, Klomsiri C, Poole LB, Daniel LW. Reactive oxygen species mediate lysophosphatidic acid induced signaling in ovarian cancer cells. *Free Radical Biology & Medicine* 2010; 49: 2058–2067.

95. Fang X, Schummer M, Mao M, Yu S, Haq F, Swaby T R, Hasegawa Y, Tanyi JL, LaPushin R, Eder A, Jaffe R, Erickson J, Mills GB. Lysophosphatidic acid is a bioactive mediator in ovarian cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002; 1582: 257– 264.
96. Üstüner I, Kahraman K, Sönmezer M, Tezcan S. Over Tümörlerinde Tümör Belirteçleri ve Klinik Önemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004; 57 (4): 239-248.
97. Battaglia C, Mayer U I, Aumailley M, Timpl R. Basement-membrane heparan sulfate proteoglycan binds to laminin by its heparan sulfate chains and to nidogen by sites in the protein core. *European Journal of Biochemistry* 1992; 208: 359 – 366.
98. Irving-Rodgers HF, Rodgers RJ. Extracellular matrix in ovarian follicular development and disease. *Cell Tissue Research* 2005; 322: 89–98
99. Paulsson M, Aumailley M, Deutzmann R, Timpl R, Beck K, Engel J. Laminin-nidogen complex. *European Journal of Biochemistry* 1987; 166, 11-19.
100. Timpl R, Dziadek M, Fujiwara S, Nowack H, Wick G. Nidogen: a new, self-aggregating basement membrane protein. *European Journal of Biochemistry* 1983; 137, 455-465.
101. Kohfeldt E, Sasaki T, Goehring W, Timpl R. Nidogen-2: A New Basement Membrane Protein with Diverse Binding Properties *Journal of Molecular Biology* 1998; 282: 99-109.
102. Neu R, Adams S, Munz B. Differential Expression of Entactin-1/nidogen-1 and Entactin-2/nidogen-2 in myogenic differentiation. *Differentiation* 2006; 74: 573-582.
103. Salmivirta K, Talts JF, Olsson M, Sasaki T, Timpl R, Ekblom P. Binding of mouse nidogen-2 basement membrane components and its expression in embryonic and adult tissues suggest complementary

functions of the two nidogens. *Experimental Cell Research* 2002; 279: 188-201.

104. Aman K, Haas CS, Zeiler GA, Benz K, Bader BL, Hartner A, Hilgers KF. Lack of nidogen-2 increases blood pressure glomerular and tubulointerstitial damage in DOCA-salt hypertension. *European Journal of Investigation* 2009; 39(2) : 116-125.
105. Kruegel J, Sadowski B, Miosge N. Nidogen-1 and nidogen-2 healthy human cartilage and in late stage osteoarthritis cartilage. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2008; 58 (5): 1422-1432.
106. Mirancea N, Hausser I, Beck R, Metze D, Fusenig NE, Breitkreutz D. Vascular anomalies in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae): Basement membrane components and ultrastructure. *Journal of Dermatological Science* 2006; 42: 231—239.
107. Camuzoğlu H, Arioz DT, Say H, Kurt S, Çelik H, Erel O. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2009; 112 : 481 – 485.
108. Senthil K, Aranganathan S, Nalin N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients. *Clinica Chimica Acta* 2004; 339: 27–32.
109. Sanchez M, Torres JV, Tormos C, Irodi A, Muniz P, Espinosa V, Salvador A, Delgado J R, Fandis M, Saez GT. Impairment of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and 8 – oxo – 2 – deoxyguanosine in advanced epithelial ovarian carcinoma of a spanish community. *Cancer Letters* 2006; 233 : 28 – 35.
110. Manimaran A, Chellappan PR. Activities of Antioxidant Enzyme and Lipid Peroxidation in Ovarian Cancer Patients. *Academic Journal of Cancer Research* 2009; 2 (2): 68-72.

111. Bandebuche S, Melinkeri R. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Patients of Ovarian Cancer. *Biomedical Research* 2011; 22 (2): 193-197.
112. Manju V, Sailoja JK, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case control study. *Clinical Biochemistry* 2002; 35: 621 – 625.
113. Pejic S, Kasapovic J, Todorovic A, Stojiljkovic V, Pajovic S B. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial polypus, hyperplastic and malignant endometrium. *Biological Research* 2006; 39: 619-629.
114. Pejic S, Todorovic A, Stojiljkovic V, Cvetkovic D, Pajovic SB, Nenad L, Ratko R, Zoraci SS. Superoxide dismutase and lipid hydroperoxides in blood and endometrial tissue of patients with benign, hyperplastic and malignant endometrium. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2008; 80(3): 515-522.
115. Delimaris I, Faviou E, Antonakos G, Stathopoulou E, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A. Oxidized LDL, serum oxidizability and serum lipid levels in patients with breast or ovarian cancer. *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 1129–1134.
116. Pylavas M, Puistola U, Kauppila S, Soini Y, Karihtala P. Oxidative stress induced antioxidant enzyme expression is an early phenomenon in ovarian carcinogenesis. *European Journal of Cancer* 2010; 46: 1661-1667.
117. Kedzierska M, Olas B, Wachowicz B, Jeziorski A, Piekarski J. Relationship between thiol, tyrosine nitration and carbonyl formation as biomarkers of oxidative stress and changes of hemostatic function of plasma from breast cancer patients before surgery. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 231–236.

118. Samoszuk M, Brennan ML, To V, Leonor L, Zheng L, Fu X, Hazen SL. Association between nitrotyrosine levels and microvascular density in human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 74: 271–278.
119. Saha T, Rih JK, Rosen EM. BRCA1 down-regulates cellular levels of reactive oxygen species. *FEBS Letters* 2009; 583: 1535–1543.
120. Kaya S, Eskiocak S, Tezel H A, Soylu AR, Ümit HC, Özdemir S, Türkyılmaz Z. Kolorektal Kanserli Olgularda Oksidatif ve Nitrozatif Stres. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2012; 10(2): 57-63.
121. Kato H, Miyazaki T, Yoshikawa M, Nakajima M, Fukai Y, Tajima K, Masuda N, Tsutsumi S, Tsukada K, Nakajima T, Kuwano H. Nitrotyrosine in esophageal squamous cell carcinoma and relevance to p53 expression. *Cancer Letters* 2000; 153: 121-127.
122. Kuk C, Gunawardana GC, Soosaipillai A, Kokayashi H, Li L, Zhan Y, Diamandis EP. Nidogen – 2: A new Serum biomarker for ovarian cancer. *Clinical Biochemistry* 2010; 43: 355-361.
123. Ulazzi L, Sabbioni S, Muiottu E, Veronese A, Angusti A, Gafa R, Menfredini S, Farinati F, Sasaki T, Lanza G, Negrini M. Nidogen 1 and 2 gene promoters are aberrantly methylated in human GIS cancer. *Molecular Cancer* 2007; 6 (17):1-9.
124. Cheng ZX, Huang XH, Wang Q, Chen JS, Zhang LJ, Chen XL. Clinical Significance of Decreased Nidogen-2 Expression in the Tumor Tissue and Serum of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2012; 105: 71–80.
125. Jonatty SE, Noyle CM, Spurdle AB, Chen X, Webb PM, Trench G C. The Mn – SOD polymorphism, dietary antioxidant intake, risk and survival in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: 388 – 391.

126. Thomson CA, Neuhouser ML, Shikany JM, Caan BJ, Monk BJ, Yasmin MR, Sarto G, Parker LM, Modugno F, Anderson GL. The Role of Antioxidants and Vitamin A in Ovarian Cancer: Results From the Women's Health Initiative. *Nutrition and Cancer* 2008; 60(6): 710–719.
127. Gifkins D, Olson SH, Demissie K, Lu SE, Kong AT, Bandera EV. Total and individual antioxidant intake and endometrial cancer risk: results from a population-based case–control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 887–895.
128. Lee GJ, Chung HW, Lee KH, Ahn HS. Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 267-72.
129. Buico A, Cassino C, Ravera M, Beta P G, Osella D. Oxidative stress and total antioxidant capacity in human plasma. *Redox Report* 2009; 14(3): 125-131.
130. Woelber L, Mueller V, Eulenburg C, Schwarz J, Carney W, Jaenicke F, Milde-Langosch K, Mahner S. Serum carbonic anhydrase IX during first-line therapy of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2010; 117: 183–188.
131. Raya KM, Zainal IG, Garawil ZS. Study Of Total Protein And Protein Profile In Patients With (Breast, Ovary and Uterus) Cancer. *Diala Jour* 2009; 39: 1-8.

9.EKLER

9.1.Teşekkür

Çalışmalarımın her aşamasında bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. F. Meral TORUN ve Sayın Doç. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e gösterdiği özveri ve anlayışından dolayı ve eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm tüm Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Demetevler Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesi kadın hastalıkları servisi doktoru Sayın Op. Dr. Funda ATALAY ve servis sekreteri Bahtınur İPEK Hanıma, Ankara Üniversitesi Veterinerlik fakültesi öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. İ. Safa GÜRCAN'a ve ayrıca Sayın Mehmet TUNÇ Bey'e teşekkür ederim.

Bu yolda bana her konuda desteklerini esirgemeyen başta değerli ailem: annem, babam ve eşim olmak üzere maddi ve manevi desteklerinden dolayı tüm yakınlarım ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

9.2. Etik Kurul Değerlendirme Raporu



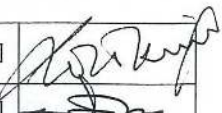
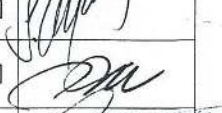
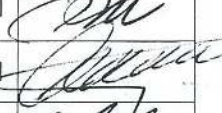
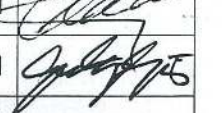
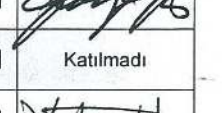
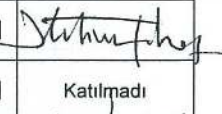
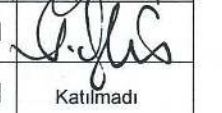
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kadınlarda Over Kanserinde Oksidatif Stresin Etkileri		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Meral TORUN		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER ☐	(Yüksek Lisans Tezi)	
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	SİGORTA	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 305	Toplantı tarihi: 12.10.2011
	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde Prof.Dr.Meral Torun'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, <i>Yüksek Lisans Tezi</i> olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
	ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı

Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

10.ÖZ GEÇMİŞ

Ad-Soyad: Ali Erkan Aşcı

Doğum yeri-yılı: ISPARTA-1973

Medeni hal: Evli

Eğitim:

1991-1996 Hacettepe Üniv. Fen Fakültesi Biyoloji bölümü

1988-1991 Isparta lisesi

1985-1988 Atatürk Orta okulu-ADANA

1981-1985 Ahmet Karabucak İlkokulu-ADANA