



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**URTICA DİOİCA EKSTRESİNİN ORAL KANSERÖZ VE
NONKANSERÖZ TÜMÖRLERDE ADENOZİN DEAMİNAZ
(ADA), KSANTİN OKSİDAZ (XO) VE OKSİDAN SİSTEM
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Zehra FIRTINA EKİNCİOĞLU

**AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK**

2012-ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**URTICA DİOİCA EKSTRESİNİN ORAL KANSERÖZ VE
NONKANSERÖZ TÜMÖRLERDE ADENOZİN DEAMİNAZ
(ADA), KSANTİN OKSİDAZ (XO) VE OKSİDAN SİSTEM
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Zehra FIRTINA EKİNCİOĞLU

**AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK**

2012-ANKARA

Jüri Onay Sayfası

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / / 2012

Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK

Ankara Üniversitesi

(Jüri Başkanı)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	x
ÇİZELGELER	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Oral Tümörler	2
1.1.1. Oral Benign Tümörler	3
1.1.1.1. Ameloblastoma	3
1.1.1.2. Odontoma	4
1.1.1.3. Periferik Giant Cell (Dev Hücreli) Granüloma	5
1.1.1.4. Fibrom	6
1.1.2. Oral Malign Tümörler	7
1.1.3. Oral Kanserlerin Etiyolojisi	7
1.1.4. Oral Kanserlerin Epidemiyolojisi	8
1.1.5. Oral Kanserlerde Tanı ve Tedavi	9
1.1.6. Oral Kanserlerin Sınıflandırılması	11
1.1.6.1. Epidermoid Karsinom	11
1.1.6.2. Lenfomalar	14
1.1.6.3. Sarkomlar	14
1.1.6.4. Metastatik Tümörler	15
1.1.6.5. Melanomlar	15
1.1.6.6. Multipl Myeloma	15
1.1.6.7. Tükruk Bezi Tümörleri	16
1.2. Serbest Radikaller	16
1.2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri (Sözmen, 2002)	18
1.2.2. Serbest Radikal Oluşumunu Arttıran Faktörler	19
1.2.3. Serbest Radikal Kaynakları	20
1.2.4. Serbest Radikallerin Membran Lipitlerine Etkisi	24

1.2.5. Serbest Radikallerin Protein Üzerine Etkisi	25
1.2.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkisi	26
1.2.7. Serbest Radikallerin Kanserle İlişkisi	26
1.2.8. Oksidatif Stresin Tümör Başlama, Gelişme ve İlerlemesindeki Rolü	26
1.3. Antioksidanlar	29
1.3.1. Enzim Karakterli Antioksidanlar	31
1.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	34
1.4. Ksantin Oksidaz (XO)	36
1.5. Adenozin Deaminaz (ADA)	39
1.6. Malondialdehit (MDA)	40
1.7. Urtica Dioica (Isırgan Otu)	40
1.7.1. Isırgan Otunun İçeriği	41
1.7.2. Isırgan Otunun Etkileri ve Kullanıldığı Alanlar	42
2.GEREÇ VE YÖNTEM	47
2.1. Gereç	47
2.1.1. Bitkisel Materyalin Hazırlanması	47
2.1.2. Örneklerin Hazırlanması	47
2.1.3. Deneyde Kullanılan Cihazlar	48
2.1.4. Kullanılan Çözeltiler	48
2.2.1. Protein Miktarı Tayininde Prensip	49
2.2.2. Yöntem	50
2.2.3. Malondialdehit Seviye Tayininde Prensip	51
2.2.4. Adenozin Deaminaz Aktivite Tayininde Prensip	52
2.2.5. Ksantin Oksidaz Aktivite Tayininde Prensip	53
2.2.6. İstatistiksel Analiz	54
3. BULGULAR	55
4. TARTIŞMA	60
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
ÖZET	73
SUMMARY	74
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	84

ÖNSÖZ

Oral tümörlerde var olan büyüme potansiyeli, organizmaya verdiği zararlar ve bu tümörlerin önemli ölüm nedenleri arasında yer almasından dolayı ‘Urtica Dioica Ekstresinin Oral Kanseroz Ve Nonkanseroz Tümörlerde Adenozin Deaminaz (Ada), Ksantin Oksidaz (Xo) Ve Oksidan Sistem Üzerine Etkileri’ adlı tez çalışması yapılmıştır.

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Adnan Öztürk başta olmak üzere, tez çalışmalarını süresince yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Aslıhan Avcı’ya, her zaman yanımda olan Sayın Prof. Dr. Ahmet Keskin’e ve bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ayşegül M. Tüzüner Öncül’e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama, kardeşlerime ve her zaman yanımda olan çok sevgili hayat arkadaşşıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP	Adenozin monofosfat
ADA	Adenozin deaminaz
CAT	Katalaz
Ca ⁺²	Kalsiyum
cc	Cubic centimeter
Cl	Klor
Cu	Bakır
Dk	Dakika
DI	Desilitre
ATP	Adenozin trifosfat
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
F	Faktör
Fe	Demir
EC-SOD	Ekstraselüler Dismutaz
Gr	Gram
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon (redükte)
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Glutasyon disülfid
H ₂ O	Hidrojen peroksit
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HCl	Hidroklorik Asit
HOCl	Hipoklorik asit
HPV	Human Papilloma Virus
HOO·	Hidroperoksil Radikali
H ₂ O·	Hidroperoksit Radikali
HQ	Semikinon radikali
IL	İnterlökin

K	Kör
L	Litre
LOO [•]	Lipit peroksil radikali
LOOH	Lipid hidroperoksid
M	Molarite (mol/L); Molar
MDA	malondialdehit
Mg	Miligram
mIU	Miliinternasyonel Ünite
ml	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MnSOD	Mangan içeren dismutaz
µl	Mikrolitre
µmol	Mikromol
Ni-SOD	Nikel içeren dismutaz
NF-Kb	Nükleer Faktör Kappa B
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
NO ₂	Azot dioksit
O ₂ ^{•-}	Süperoksit anyon radikali
O ₃	Ozon
ONOO [•]	Peroksinitrit
R [•]	Organik radikaller
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
ROO [•]	Peroksil
RO [•]	Alkoksil
SOD	Süperoksit Dismutaz
St	standart
SD	Standart sapma
TBA	Tiyobarbitürik asit
TCA	Trikloroasetik asit
TNF	Tümör nekrozis faktör

U	Ünite
v/v	hacim/hacim
w/v	ağırlık/hacim
XD	Ksantin Dehidrogenaz
XO	Ksantin Oksidaz
Zn	Çinko

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Lipit Peroksidasyonu	25
Şekil 1.2: Glutasyon Döngüsü	33
Şekil 1.3: Pürin nükleozidlerinin yıkımı ile ürik asit oluşumu (Champe ve Harvey, 1997)	38

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1: MDA deneyinin yapılışı	51
Çizelge 2.2: ADA ölçümünde işlem basamakları-I	52
Çizelge 2.3: ADA ölçümünde işlem basamakları-II	53
Çizelge 2.4: Ksantin oksidaz ölçümünde işlem basamakları	53
Çizelge 3.1: MDA bulguları	55
Çizelge 3.2: ADA bulguları	56
Çizelge 3.3: XO bulguları	58

1. GİRİŞ

Tümör, dokularda gelişen herhangi bir şişliğe, iyi ya da kötü huylu kitlesel neoplazi dokusunun kendisine verilen addır. Hücrelerin büyümesini, bölünmesini ve farklılık göstermesini yönlendiren kontrol mekanizmaları kontrol dışına çıkarsa bu durumda neoplaziler oluşur. Tümör hücreleri bağımsız ve sürekli büyür. Bu büyümeyi kendiliğinden durduramaz. 45 yaş üzerinde ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Dil, ağız tabanı, dil köküne yapışan yumuşak doku alanları, dudaklar ve dişetlerinde görülebilir. Risk faktörleri olarak sigara, alkol, karsinogen beslenme, ultraviyole, genetik yatkınlıktan bahsedilmektedir.

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif hasara) “oksidatif stres” denir.

Hücre DNA'sına gelen oksidatif hasar kanser gelişimine yol açabilmektedir. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse hücre membran proteinlerini yıkarak, membran lipit ve proteinlerini yok ederler. Hücre membranını sertleştirip, hücre fonksiyonunu engelleyerek, nükleer membranı geçip nükleustaki genetik materyale etki eder. DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirerek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini zorlayarak vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler.

Oral kanserler neoplazmlar arasında yer alan önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir, dünyada en sık izlenen 6. kanserdir. Bu sebepten dolayı, oral tümörlerin teşhis ve tedavisi araştırılması gereken önemli konular içine girmektedir. Urtica dioicanın tümör dokusunda enzimler üzerine çeşitli etkilerinden dolayı çalışmalar yapılmaktadır. Urtica dioicanın yapılan çalışmalarda saptanan antioksidan özelliği, çeşitli enzimlerdeki inhibisyon özelliği ve bazı çalışmalarda görülen apoptozis özelliğinden dolayı oral bölgedeki tümörlerde adenozin deaminaz, ksantin oksidaz, malondialdehit ve oksidan sistem üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Oral Tümörler

Herhangi bir hastalık ya da zedelenme sonucu dokuda yıkıma uğrayan hücrelerin yeri, o dokudaki diğer hücrelerin çoğalması ile doldurulmaya çalışılır. Bu durum hücre çoğalması ile olay zincirinin en başında yer almaktadır. Daha sonra hiperplazi, metapazi ve displaziye kadar değişen olaylar gelişir. Bunların temel özelliği geriye dönüşüm olabilmesidir. Ancak displaziden geri dönüş daha güçtür. Displazinin bir basamak ilerisinde ise geri dönüşümün mümkün olmadığı neoplazi gelmektedir. Etiyoloji, tanı ve tedavisinde açıklanamayan noktaların halen var olması nedeniyle neoplazik hastalıklar günümüzde en çok araştırılan konulardan biridir (Parkin ve ark., 1988).

Tümörler davranışlarına göre benign ve malign olmak üzere ikiye ayrılır. Benign olanları doku adının sonuna -om,-oma ekinin takılması ile, malign olanlar ise, epitel kökenli tümörlerde ‘’karsinom’’, bağ ve destek dokusu kökenlerde ‘’sarkom’’ eki ile adlandırılır. Benign tümör hücreleri daima iyi diferansiyedir ve kökenini aldığı hücrelere benzer. Kanser hücrelerinde ise az ya da çok diferansiye olması söz konusudur. Tümör büyüme oranı diferansiyasyon derecesi ile paralellik gösterir. Yani malign tümörler daha hızlı büyürler. Malign tümörleri, benign tümörlerden ayıran en önemli özellik invazyon ve başka dokulara metastaz kabiliyetidir. Kanserler başlıca kan, lenf damarları ve doğal vücut boşluklarına girerek yayılır.

1.1.1. Oral Benign Tümörler

Ağız mukozasının çok katlı yassı epitel kılıfı; dıştan gelen patojenik faktörlere karşı ağız boşluğunun farklı lokalizasyonlarında gösterdiği ortokeratinize, parakeratinize ve keratinize olmayan yapısı ile koruyucu görev yapar. Mukozayı etkileyen çok sayıda lokal ve sistemik faktör epiteli zedelerse reaktif, iltihabi, otoimmün, enfeksiyöz, displazik ve neoplazik lezyonlar ortaya çıkar. Ağız içinde ve çenelerde dişlerle ilgili olan veya olmayan değişik tümör ve tümör benzeri lezyonlar bulunmaktadır. Bazıları diş dokusundan orijin alır ve odontojenik tümör olarak adlandırılır. Bazıları da diş dokusu içermeden ektodermel veya mezodermel yapıdan gelişir ve bunlara nondontojenik tümörler denir (Boring ve ark., 1994).

Sıklıkla görülen **epitelyal benign tümörler** papillom, keratokantom, adenom ve keratoakantomdur. Sıklıkla görülen **bağ dokusu kökenli tümörler** ise fibrom, lipom, miksom, kondrom, hemanjiom, lenfanjiom ve nörinomdur. En sık görülen **diş kökenli benign tümörler** ise ameloblastoma ve odontomadır (Howell ve ark., 2003).

1.1.1.1. Ameloblastoma

Ameloblastoma, odontojenik epitel dokusu kaynaklı, agresif özellik gösteren, benign bir tümördür. Odontojenik tümörlerin %18'ini oluşturmaktadır. Diş formasyonu sırasında oluşan Malessez-serres artıklarından, odontojenik kist epitelinden, özellikle dentigeröz kist epitelinin bazal hücrelerinden ve mine organının epitelinden kaynaklanmaktadır. Çok büyük boyutlardaki vakalar bile ağrısız olabilir, agresif özellik gösterir. Bazı vakalarda klinik bulgu sadece şişliktir (Erimoğlu, 1990). Tümör genellikle kemik ekspansiyonu ile fark edilmekte ya da rutin radyolojik incelemelerde tespit edilmektedir. Lezyonun büyümesi oldukça yavaştır. Tümörün büyüdüğü yerlerde dişlerde sallanma ve yer değişiklikleri olabilir. Lezyon, daha çok mandibulada angulus ve ramus bölgelerinde; ender olarak da maksillada görülmektedir. Maksillada gelişen tümörler paranasal sinüslere, orbitaya,

nazofarenkse veya kafatası tabanındaki vital yapılara kadar uzanabilir (Erimoğlu, 1990).

Her iki cinsiyeti eşit şekilde etkiler. Daha çok 3. ve 4. dekadlarda görülür. Radyolojik olarak yuvarlak, uniloküler veya multiloküler kistik görünümündedir. En tipik tanı bal peteği veya sabun köpüğü şeklinde radyolüsent alanlardır. Oklüzal filmlerde hem linguale doğru hem de vestibül kemiğin duvarının şişmesiyle sadece vestibüle büyüyen kistlerle ayırıcı tanısı yapılır. Tümör bazen sürmemiş diş kökü çevresinde olabildiğinden dentigeröz kistlerle karıştırılmamalıdır. Tümöre infiltratif büyümesi ve nüks etmesi dolayısıyla yarı malign de denilir. Tedavide sağlam sınırlar bırakılacak şekilde eksizyon yapılmalıdır.

Klinik ve radyolojik özellik ve davranışları açısından multikistik form, unikistik form ve yumuşak doku yerleşimli periferik formu bulunur. Genellikle, en çok sık rastlanan formu solid/ multikistik ameloblastomadır (%86). Ameloblastoma, diğer tiplerle karşılaştırıldığında, yüksek nüks oranına sahip ve agresif olma eğilimi olan bir tümördür (Karadeniz, 2000).

Unikistik ameloblastoma, daha az nüks oranına sahip (%25), daha az agresif özellikte olan kistik bir lezyondur. Bu yüzden prognozu multikistik tipe göre daha iyidir. Bu tip ilk defa 1977 yılında Robinson ve Martinez tarafından tanımlanmıştır (Cawson ve ark., 2002). Lezyon; ameloblastik hücrelerin kist lümenine ya da duvarına proliferasyonu ile karakterize geniş bir kistik kavite şeklindedir.

1.1.1.2. Odontoma

Odontojenik epitel ve mezenşim kökenli tümörler grubundadır. Odontoma olgun mine, dentin, sement ve pulpa ürünleri içerir. Sınırlı, yavaş büyüyen ve iyi diferansiye diş dokularından oluşmuştur. Dokular yığın halinde görülürse kompleks odontoma, bir çok diş formunda ise kompozit odontomadır (Cawson ve ark., 2002).

Odontomalar sık rastlanan odontojenik tümörlerdir. Cinsiyete göre farklılık göstermez ve çok büyük kısmı normal dentisyon sırasında gelişir. Odontomalar hayatın ikinci on yılında oluşurlar ve çoğu zaman gömülü diş veya sürmede gecikme sırasında tespit edilirler. Tedavi edilmezse büyüme devam etmez ve hayatın başka dönemlerinde teşhis edilir. Kompound odontomalar kompleksten iki kat fazla görülür. Kompound formlar değişmekle birlikte kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür(Cawson ve ark., 2001).

Kompound odontomaların çoğu (% 62) maksilla anterior bölgede sürmemiş kaninle birlikte meydana gelir. Kompleks odontomalar ise mandibuler birinci ve ikinci molarlar bölgesinde gelişir. Odontomaların sınırları belirgindir, düzgün veya düzensiz olabilir. Lezyonların içeriği büyük oranda radyoopaktır. Kompound odontomaların büyük kısmı dişe benzer görülür. Kompleks odontomalar kalsifiye dokulu düzensiz kitle ihtiva ederler. Radyoopasite düzeyi komşu diş yapısına eşit veya ondan fazladır ve sert doku değişik düzeyde radyoopasite gösterir (Bouquot, 1998).

Odontomalar, normal diş erüpsiyonu ile birlikte olur. Birçok odontoma (%70), aplazi, diastema, gömülülük, malpozisyon, , malformasyon ve komşu dişin devitalize olması gibi anormalliklerle birlikte görülür. Odontomanın tedavisi ile ilgili iki ayrı görüş mevcuttur. Bir grup odontomaların yavaş büyüyen iyi huylu tümörler olmaları nedeniyle ve hayatın bir döneminde gelişme gösterip sonra hayatın sonuna kadar statik kalmaları nedeniyle şikayet vermedikçe bırakılabileceğini düşünürken, diğer grup nüks olmasa da histopatolojik çalışmalarda ameloblastik proliferasyon görülme riskinin görüldüğünü, bunun için çıkarılıp inceleme yapılması gerektiğini düşünmektedir (Rizzardi ve ark., 2003).

1.1.1.3. Periferik Giant Cell (Dev Hücreli) Granüloma

İçinde endotel hücre yapıların ve histiositlerin ağırlıkta olduğu, dişetinden kaynaklanan hiperplazik lezyondur. Santral yerleşimli lezyonun dişetini tutan şekli

olduğu düşünülür, çünkü mikroskobik benzerlikler vardır. Lezyonların özelliği çok çekirdekli dev hücreler barındırmalarıdır (Ellis ve Corio, 1980). Periferik giant cell her yaşta görülmektedir. Mandibula ve maksillada eşit derecede görülür, daha sık molar dişlerden ön bölgede yer alır ve kadınlarda daha sık görülür. İnterdental papilladan ve alveoler kretten kırmızı mor renkte kubbe şeklinde bol kanamalı ve loblu bir lezyon olarak büyürler. Tedavisi cerrahi eksizyonudur. Eksizyonda dikkat edilmesi gereken nokta tüm dev hücreli doku kaldırılmalıdır çünkü nüks olabilir (Epstein, 2003).

1.1.1.4. Fibrom

Travmatik fibrom, fokal fibröz hiperplazi, hiperplastik skar olarak da bilinen irritasyon fibromu genellikle kronik travma sonucu oluşur. Bu lezyonlar sıklıkla yanak, dilin lateral sınırı, alt dudak gibi sıklıkla travmatize bölgelerde gözlenir (Parkin ve ark., 1988; Boring ve ark., 1994). Çoğunlukla çocuklarda gözlenen irritasyon fibromuna neden olan kronik dudak ve yanak ısırma alışkanlıklarının genel popülasyonda görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir (Howell ve ark., 2003).

İrritasyon fibromu klinikte; çevre dokulardan daha açık renkte, ağrısız, kalınlaşmış pul gibi lezyonlar olarak görülür. Genellikle sınırlı büyüme potansiyeline sahiptir. Nadir olmasına rağmen mezenkimal orjinli benign tümörler travmatik fibroma benzemeyen submukozal kitleler gibi bulunabilir. Bu yüzden lezyonların lokalizasyonu, hastadan alınan anamnez ve diğer özellikleri göz önünde bulundurularak ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Neville ve ark., 1995; Agius, 2003; Toida ve ark., 2005).

İrritasyon fibromunun histolojisi; aşırı kollajen üretimine bağlı olarak düzensiz yüzeyli hiperplastik epitel ve küçük yüzeyel erozyonlar gösterir. Dolayısıyla bu lezyonların kanser oluşumu için predispose herhangi bir bulgusu yoktur. Fakat yine de kronik tahrişe neden olabilecek herşey ortadan kaldırılmalı veya düzeltilmelidir (Serrano ve ark., 2005).

1.1.2. Oral Malign Tümörler

Ağız boşluğu içinde görülen kanserler dişhekimlerinin teşhis ve hatta tedavisinin de bir parçası olduğu bir hastalık grubudur. Tüm vücut kanserlerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (Boring ve ark., 1994; Howell ve ark., 2003).

1.1.3. Oral Kanserlerin Etiyolojisi

1.TÜTÜN: Sigara, pipo, puro kullanımı, tütün çiğnemek ağız kanseri riskini arttırmaktadır. Son çalışmalar ağız kanserleri ve tütün arasındaki doğrudan bağlantıyı erkekler için %92, kadınlar için %61 olarak göstermektedir.

2.ALKOL: Alkolü fazla tüketen bireylerde ağız, farenks, larenks, özofagus, karaciğer ve akciğer kanserlerinde artış olur. Alkol ağız mukozasında doğrudan etki ile kanseri başlatmaz. Alkol kullanan bireylerin aynı zamanda sigarayı da fazla tüketmeleri kanseri tetikler.

3.RADYASYON: Süre ve doza bağlı olarak radyasyonun kanser yapabileceği gösterilmiştir. Eski yıllarda iyonize radyasyon akne, tonsiller ve adenoid hipertrofi tedavisinde kullanılmıştır. Bu olgularda yıllar sonra tiroit kanseri, parotis malign tümörleri, papillomalarda malign dejenerasyon ve diğer solunum-sindirim sistemi yolu tümörleri saptanmıştır. Tedavi amacıyla kullanılan radyasyon çene kemiklerinde osteosarkoma sebebiyet olmuştur. X ışını bağışıklık cevabını azaltır ve kromozomlarda anomalilere neden olur. Güneş ışınlarının etkisi ile dudak kanserleri oluşur. Uzun süre güneş altında kalan kişilerde görülen alt dudak kanserlerinde ultraviyole radyasyonu doğrudan sorumlu tutulmuştur.

4.ENFEKSİYONLAR: Çeşitli bakteriyel(sfilis), fungal(kronik kandidiazis) ve viral (HPV, EBV) enfeksiyonlar ağızın yassı hücreli karsinoması için etkindir. Sfilis olan erkeklerde dudak ve dil kanserine yatkınlık vardır. Onkogenik virüslerden (DNA ve RNA retrovirüsler) papilloma virüsü, ebstein barr virüsü ve hepatit B virüsü bazı

tümörlerle birlikte anılmaktadır. Epstein barr virüsü Burkitt lenfoması, nazofarenks karsinoması, hodgkin hastalığında etkilidir. Hepatit B virüsü karaciğer karsinomasında, HPV ise 16, 18, 31 ve 33 alt tipleri displazi ve skuamoz karsinoma ile ilgilidir. Kanser etiolojisinde herpes virüsünün, özellikle tip 2 nin serviks kanseri oluşturmasından yola çıkılarak ağız kanserleri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Hiperplastik kandidiazis ise silme ile yerinden kaldırılamadığında kandidal lökoplaki denilen prekanseröz lezyon ismini alır, ağız kanseri gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

5.BESLENME: Sebze, meyve, balık ve sebze yağlarından zengin, hazır ve işlenmiş gıdalardan uzak beslenmenin kanser riskini azalttığı görülmüştür.

6.GENETİK YATKINLIK: Genetik yapı itibariyle bazı kişilerde kansere yatkınlık daha fazladır. Normal genler virüs, radyasyon veya kimyasalların etkisiyle aktif onkogenlere dönüşürler. Onkogenler bir kez aktive olduktan sonra çok sayıda yeni genetik materyal üremesinde etkili olur ve mitozu situmule ederler. Daha sonra tümör hücrelerinden oluşan hücre grubu hacmini artırır ve ilave mutasyonlar ile tümör gelişmeye devam eder.

7.TRAVMATİK İRRİTASYON: Uzun yıllar boyu kullanılan uyumsuz protezler, sivri kenarlı dolguların kansere sebebiyet verebileceği düşünülmektedir.

1.1.4. Oral Kanserlerin Epidemiyolojisi

1985-1990 yılları arası İstanbul, İzmir ve Ankara dışındaki 16 patoloji merkezinin sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, cinsiyet ve sistemlere göre kanser olgularının dağılımı yapılmıştır. Ağız ve dudak kanserleri erkeklerde tüm kanserlerin %8,8'ini, kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturmaktadır (Tuncer ve ark., 1994). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de yıllık kanser sıklığı, gelişmekte olan ülkelerde 260 / 100,000 iken gelişmekte olan ülkelerde 102 /100,000'dir. Özellikle

gelişmekte olan ülkelerde yaşam uzunluğundaki artışlarla kanser sayısında da artışlar beklenmektedir.

1990-1992 yılları arasında yaptıkları istatistik sonuçları ise erkeklerde oral kavite ve farinks kanserini %3,11 kadınlarda ise %2,32 olarak göstermektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler sıralamasında oral kavite ve farinks kanserleri birlikte 9, kadınlarda ise 10. sırayı almaktadır. Kanserler %10,9 oranı ile ölüm sıralamasında 3. sırada bulunmaktadır. Oral kavite ve farinks kanserinden dolayı beklenen ölüm ise erkeklerde %0.14 ve kadınlarda %0.09 oranındadır (Fırat ve Ayhan, 1992).

20 farklı coğrafik bölgede yapılan araştırmada 2002'de dünyada 10,9 milyon yeni kanser olgusu bulunduğu ve 274,000'inin oral kanser olgusu olduğu öne sürülmektedir (Parkin ve ark., 2005).

Ülkemizde 1982 yılında kanser bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış ve bu bildirim Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Kanser Savaş Daire Başkanlığı'na yapılması istenmiştir (Tuncer ve ark., 1994).

1.1.5. Oral Kanserlerde Tanı ve Tedavi

Kanser tanısı için birçok yöntem olmakla birlikte en önemlisi klinik değişiklikleri dikkatli bir şekilde değerlendirmektir. Yüzey değişiklikleriyle birlikte erken tanıya ilişkin bulgular :

- Ağızda iyileşmeyen, huzursuzluk veren lezyonlar
- Yanakta kalınlaşma veya kitle
- Ağız mukozasında kırmızı veya beyaz plak varlığı
- Boyunda 2 haftadan fazla devam eden şişlik
- İki haftadan fazla devam eden ses kısıklığı
- Birkaç günden fazla süren kanamalar

- Devamlı kulak ağrılarıdır.

Hastanın puro, pipo, sigara içmesi, aşırı alkol kullanımı, ailede kanser hikayesi bulunması ile kanser teşhisini güçlendiren önemli anamnez bilgileridir.

Oral kanserlerde erken tanının önemi çok büyüktür. Hastalar hekime geç başvurmakta ve erken teşhis ile ayırıcı tanının getireceği tedavi imkanlarını kaçırmaktadırlar (Yellowitz, 2000; Pitiphat ve ark. 2002; Oniziwa, 2003). Tümörden eksizyonel veya insizyonel biyopsi alınarak teşhis netleştirilir.

Oral karsinoma tedavisi, hastanın yaşına, medikal durumuna, tümörün bulunduğu alana, yayılma derecesine ve histolojik tipine bağlı olarak değişen bir komplekstir (Deliliers, 1998; Cawson ve ark., 2002). Tedavide ana seçenekler cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya kombine uygulamalardır (Demireller ve ark., 2003).

Tedavide esas olan tümörün tamamen eksizyonu prensibidir. Radikal kanser cerrahisinde 2 ana bölgeye yönelik tedavi vardır. Bunlar primer tümörün cerrahi tedavisi ve boyun metastazlarının tedavisidir (Demireller ve ark., 2003).

Radyoterapi, iyonizan radyasyonun kanserli bölgeye uygulanmasıyla yapılan bir tedavi yöntemidir. Önceden belirlenmiş olan tümör hacmine, hesaplanmış olan iyonizan radyasyon dozunun uygulanması hedeflenmektedir (Demireller ve ark., 2003).

Radyoterapi eksternal ve brakiterapi uygulamaları olarak iki farklı şekilde yapılabilir. Eksternal radyoterapi ışın demetlerinin hastalara belirli bir uzaklıktan yönlendirilmesi yoluyla, brakiterapi ise radyasyon kaynağının doğrudan tedavi uygulanan bölgeye (tümör içeren dokuya) yerleştirilmesi ile uygulanır (Demireller ve ark., 2003).

1.1.6. Oral Kanserlerin Sınıflandırılması

En sık görülen oral kanserler epidermoid karsinomlardır. Bu karsinomlar veya varyasyonları tüm oral kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturur. % 5-10'unu minör tükürük bezi karsinomları ve geri kalan kısmını ise yumuşak doku sarkomları, malign melanoma, Hodgkin dışı lenfomalar ve diğer habis tümörler oluşturur (Karadeniz, 2000; Ord, 2000; Cawson ve ark., 2001).

1.1.6.1. Epidermoid Karsinom

Skvamöz hücreli karsinom tipik bir epidermoid karsinom olmakla birlikte bu gruba oral kavitede görülen verrüköz karsinom, asinik hücreli karsinom, bazaloid karsinom, adenoskuamöz hücreli karsinom ve bazoskuamöz hücreli karsinom da dahildir (Ord, 2000).

Oral Squamoz Hücreli Karsinom

Oral squamoz hücreli karsinom (OSHK) çok katlı yassı epitelde epitel displazisi olarak başlayan ve displazik epitel hücrelerinin bazal membranı aşarak bağ dokusuna ilerlemesi ile sonuçlanan bir değişikliktir. Tüm vücuttaki malign lezyonların %5'i oral kavitededir. Oral kavite malignitelerinin %90'dan fazlası skuamoz hücreli karsinomdur. Ağız mukozasında en çok dil, alt dudak ve ağız tabanında görülür.

Oral bölgede en sık görülen malign tümördür (Karadeniz, 2000; Ord, 2000; Cawson ve ark., 2001; Cawson ve ark., 2002; Epstein, 2003;). Çok katlı yassı epitelin epidermoid karsinoma olarak da bilinen malign tümörüdür Histolojik olarak az-orta veya iyi diferansiye olarak derecelendirilir. Klinik olarak ise başlangıçta önemsiz bir ağrıyla başlar, yaklaşık 2 senede lezyon ortaya çıkar. Ağız tabanı yerleşimli vakalarda dil hareketlerinde ve ağız açmada kısıtlılık mevcuttur. Dişetinden başlayıp alttaki kemiğe doğru ilerleyen lezyon dişlerde hareketlilik ve diş kaybına sebep olur. N. Alveolaris inferior tutulumu ile dişlerde ve alt dudakta parestezi olur. Eğer tümör

kemiğe doğru ilerlediyse sınırları düzgün olmayan radyolüsent alanlar radyografide güve yeniği şeklinde görülür.

Eritroplaki ve lökoplaki şeklinde başlar. Daha ilerlemiş lezyonlar önceleri ağrısız tümör, kitle veya papiller büyüme şeklindedir. Eksofitik lezyonun yüzeyi keratinizasyon ve vaskülarizasyona bağlı olarak normal mukoza renginde, daha koyu kırmızı veya beyaz olabilir. Endofitik olanlar yüzeyden derine doğru yerleşmiş, düzensiz kenarlı ülserlerdir. Ülserin etrafı daha kırmızı veya beyaz yuvarlak, kabarık alanla sınırlıdır, krateri andırır. Kanser sıklığı en fazla 40 yaş üzerinde görülür.

Karsinomaların metastaz kapasiteleri histolojik varyasyonla ilgilidir. Histolojik varyasyon diferansiasyon durumuna bağlıdır. Önemli miktarda keratin üreten ve bazal hücrelerden keratine dönüşümde olgunlaşma gösteren tümörlere iyi diferansiye denir. Çok az ya da hiç keratin üretmeyen, sağlıklı görünümünü kaybetse bile epitelin halen çok katlı yassı hücre özelliğini koruduğu tümörlere orta derece diferansiye tanımlaması yapılır. Hiç keratin üretmeyen, çok katlı yassı epitelin yapısına çok az benzeyen, normal hücre dizilimi yapısından uzaklaşmış ve anormal hücre görüntüsüne sahip tümörlere kötü diferansiye denir. Genelde alt dudak kanserleri iyi diferansiye, dilin yan tarafları orta diferansiye, tonsiller bölge kötü diferansiyedir.

Oral kavite malignitelerinin yaklaşık %50'si alt dudak ve dil korpusunda,%10'u ağız tabanında,%10'u bukkal mukozada,%10'u ise mandibula ve maksillada (sert damakta) bulunur.

Karsinoma In situ

Karsinoma In situ ise yüzeysel, küçük, derin tabakalara invazyon göstermeyen intraepiteliyal karsinomadır. Klinik olarak kırmızı bir leke şeklindedir, kanama yoktur. Çapı ufaktır ve dokunma ile hassasiyet çıkar. Sebep ortadan kalktığı halde ve ilaç tedavisine cevap vermeyen olgular karsinoma in situyu akla getirmelidir.

Mikroskopik olarak ileri derecede displazi vardır. Tedavisinde sağlam sınırları içine alacak şekilde eksizyon yapılmalıdır.

Verrüköz karsinom

Verrüköz karsinom genellikle lökoplaki lezyonları ile ilişkili olup, karnabahar şekilli, eksofitik kitleler olarak görülür (Cawson ve ark., 2001). Genelde bukkal mukoza ve gingivada görülür (Başerer, 2003). Yavaş büyüyen ve genellikle yüzeysel büyüme gösteren bir tümördür. Histolojik olarak tümör benign görünümlü ve kalınlaşmış epitel ve büllöz rete pegler ve parakeratinle dolu yarıklar içerir (Ord, 2000). Tümör infiltrasyondan çok lateral ekspansiyon şeklinde büyüme gösterir (Başerer, 2003). Klinik olarak lezyon, papillom, verrüköz hiperplazi veya proliferatif verrüköz lökoplaki olarak teşhis edilebilir.

Tümörün prognozu genellikle iyidir. Fakat çoğu tümörün skuamöz hücreli karsinom ile karışık yapı gösterdiği ve bu miks yapının lezyonun karakterini agresif hale getirdiği görülür. Tedavi seçeneği cerrahidir (Ord, 2000).

İğ Hücreli Karsinom

İğ hücreli karsinom epidermoid karsinomun nadir görülen bir formudur. Dil, dudak veya gingivada polipoid yapıda yüzeysel ülserasyonsuz lezyonlar şeklinde görülebilir (Cawson ve ark., 2001). Ayırıcı tanısı hem karsinom hem de sarkomlarla yapılmalıdır. İğ hücreli karsinomlar agresif yapılı tümörlerdir (Rizzardi ve ark., 2003).

Diğer Epidermoid Karsinomlar

Diğer epidermoid karsinomlardan bazaloid karsinoma, adenokarsinom ve bazoskuamöz karsinom, epidermoid karsinomun ender rastlanan varyasyonlarıdır. Hepsi skuamöz hücreli karsinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun nedeni

de agresif lokal büyüme paternleri ve erken lenf bezi metastazı yapmalarıdır (Neville ve ark., 1995; Cawson ve ark., 2001; Cawson ve ark., 2002; Epstein, 2003;).

1.1.6.2. Lenfomalar

İntraoral lenfomaların en sık görüldüğü alan Waldeyer halkasını oluşturan lenfatik dokudur. Bu alanda lingual tonsil, farengeal tonsil, adenoidler ve sert-yumuşak damak birleşme hattı bulunur (Ord, 2000). Lezyonlar submukozal yumuşak kitleler olabileceği gibi karsinomu çağrıştıran şekilde hızlı büyüyen, ekzofitik yapılı, ülserle lezyonlar da olabilir. Hastaların lenf nodüllerinde büyümelerde gözlenebilir ve lenfoma sistemik bir hastalık olduğundan hastadan sistemik bulgulara dair anamnez almak da önemlidir. Ayrıca 'Human Immunodeficiency Virus' (HIV) enfeksiyonuna sahip hastalarda ve 'Epstein-Barr Virus' (EBV) enfeksiyonunda lenfoma sıklığında (özellikle B lenfoma) artış görüldüğünden hastaların bu yönden incelenmesi önemlidir (Agius, 2003). Lenfoma şüphesinde intraoral lezyonun biyopsisi yapılmalıdır. Ayrıca sistemik tutulumu kontrol etmek için hastadan göğüs ve karın bölgesinin bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsisi de istenir (Ord, 2000). Tedavisi radyoterapi, kemoterapi ve son zamanlarda gelişen kök hücre transplantasyonu ile yapılmaktadır (Serrano ve ark., 2005).

1.1.6.3. Sarkomlar

Bu mezenkimal tümörler fibröz, yağ, kas, sinovyal, vasküler ya da nöral dokudan kaynaklanıp hematojen yolla yayılma eğilimindedirler. Oral kavitede ve çenelerde tanımlanmış tipleri; en sık rabdomiyosarkomlar olmak üzere fibrosarkomlar, osteosarkomlar, kondrosarkomlar, liposarkomlar, fibröz histiyosarkomlar, nörofibrosarkomlar ve anjiyosarkomlardır (Gorsky ve Ebstein, 1998).

1.1.6.4. Metastatik Tümörler

Her ne kadar teorik olarak vücudun herhangi bir organında yer alan primer odak çenelerde metastaz yaratabilse de akciğer, göğüs, prostat, böbrek ve tiroid çenelerdeki metastazları iyi tanımlanmış kanserlerdir. Mandibula posterioru ve kondil en sık tutulan alanlardır. Bunun nedeni de büyük olasılıkla bu alanlarda kırmızı iliğin bulunmasına bağlıdır. Bu lezyonların tedavisi semptomatiktir. Cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir (Ord, 2000; Sapp ve ark., 1997).

1.1.6.5. Melanomlar

Mukozal melanom nadirdir. Oral mukoza melanomları tüm melanomların %22'sinden azını oluştururlar (Ord, 2000). Sert damak ve maksiler gingiva oral kavite melanomlarının en sık kaynaklandığı bölgelerdir (Ord, 2000; Sapp ve ark., 1997). Oral malign melanomlar ise tüm oral malignitelerin %0,5'ini oluşturur (Tanaka ve ark., 2004). Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Fizyolojik pigmentasyondan ve iatrojenik amalgam pigmentasyonundan ayırt edilmelidir (Cawson ve ark., 2002). Uzak metastazları sık ve prognozları oldukça kötüdür (Tauscher ve ark., 2002).

1.1.6.6. Multipl Myeloma

Sistemik bir hastalık olup kemiğin en sık görülen malign tümörüdür. Hastalık genellikle çenelerde bulgu vermeden önce teşhis edilmiş olur (Ord, 2000). Çenelerde görülen multipl myelomlar genellikle manbibulada gözlenir (Witt ve ark., 1997; Deliliers ve ark., 1998). Tedavisinde kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu kullanılmaktadır (Ord, 2000).

1.1.6.7. Tükürük Bezi Tümörleri

Tüm tükürük bezi tümörlerinin %10-15'ini intraoral minör tükürük bezi tümörleri oluşturur ve bu tümörlerin yaklaşık olarak %50'si maligndir. Tümörler sıklıkla palatinal mukozada sert yumuşak damak sınırına yakın bir bölgede orta hattın tek yanında olacak şekilde konumlanırlar (Başerer, 2003; Toida ve ark., 2005). Sublingual tükürük bezi tümörlerin %90'ından fazlası maligndir (Ord, 2000).

1.2. Serbest Radikaller

Serbest radikal dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir ve R harfiyle gösterilir. Atomun üzerindeki nokta paylaşılmamış elektronu gösterir. Kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir (Liau, 1997).

Serbest radikallerin aşırı artışı, antioksidan sistemlerin yetersiz kalmasına ve hücre ölümüne neden olabilmektedir (Barut ve ark., 1993; Liau, 1997). Yaşam süreleri çok kısa olmasına rağmen, yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Aerobik metabolizması olan memelilerde serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir (Wu ve Cederbaum, 2003).

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

- DNA'nın tahrip olması
- Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı
- Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi
- Protein ve lipidlerle kovalent bağlantılar yapması

- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler
- Mukopolisakkaritlerin yıkımı
- Proteinlerin tahrip olması ve proteinlerin “turnover”inin artması
- Lipid peroksidasyonu, zar yapısının bozulması
- Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
- Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasıdır (Gülbayzar, 2006).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır (Wu ve Cederbaum, 2003):

- a. Kovalent bağların hemolitik kırılması ile: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır ise, her iki atom üzerinde paylaşılmamış elektron kalır ve iki adet yüksek reaktiviteli serbest radikal oluşur.
- b. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Askorbik asit, glutatyon ve tokoferoller gibi hücresele antioksidanlar radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.
- c. Normal bir moleküle elektron transferi ile: Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna sebep olabilir. Moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidin (O_2^-) oluşumuna neden olur.

1.2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri (Sözmen, 2002)

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksid anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$)	Hidrojen peroksid (H_2O_2)
Hidroksil (HO^{\bullet})	Singlet oksijen ($*O_2$)
Peroksil (ROO^{\bullet})	Ozon (O_3)
Alkoksil (RO^{\bullet})	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Nitrik oksit (NO^{\bullet})	Lipid hidroperoksid ($LOOH$)
Semikinon radikali (HQ^{\bullet})	Peroksinitrit ($ONOO^{\bullet}$)
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Azot dioksit (NO_2)
Organik radikaller R^{\bullet}	N-halojenli aminler ($R-NH-X$)
Organik peroksid radikali $RCOO^{\bullet}$	Hipohalöz asid (HOX)

1.2.2. Serbest Radikal Oluşumunu Arttıran Faktörler

A. Eksojen Faktörler

1. Diyetel faktörler: Çok doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obesite), hayvansal proteinlerce zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması.

2. Çevresel faktörler: Sigara dumanı, hava kirliliği (O₃, NO₂, SO₂, Hidrokarbonlar), radyasyon diğer kirleticiler (Asbest, pestisitler, vs.)

3. İlaçlar: Antikanser ilaçlar, glutatyon tüketen ilaçlar.

B. Endojen Faktörler

1. Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam

2. Stres

3. Yaşlılık

4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar (Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi reperfüzyon hasarı gibi)

5. Diyetel antioksidan alınımını etkileyen koşullar (iştahsızlık, malabsorbsiyon, kolestaz) (Uysal, 1998).

1.2.3. Serbest Radikal Kaynakları

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Süperoksit radikali moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır ve oluştuğu yerden fazla uzağa difüze olamaz. Bu radikalın moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Süperoksit oluşumu özellikle mitokondri iç zarındaki solunum zincirinde elektrondan zengin aerobik ortamda spontan olarak meydana gelir. Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış hali olan $O_2^{\cdot-}$ mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'a okside olması ile üretilir.

Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilir. $O_2^{\cdot-}$ genel olarak anyon şeklinde tarif edildiği halde, ortamın pH'ına bağlı olarak protonlanarak katyon haline dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali (HO_2^{\cdot}) ismini alır. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan, H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Azalmış süperoksit düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlara artmış bir yatkınlığa yol açabilir. Artmış süperoksit düzeyleri ise süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürülerek azaltılır (Nordberg ve Arner, 2001).

Süperoksit radikali canlılarda birçok mekanizmalarla üretilmektedir. Bunlar;

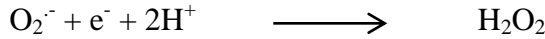
- elektron transport zincirinde NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçığının olması sonucudur.
- Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, katekolaminler, glukoz, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler gibi yüzlerce biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar.

- Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir.
- Aktive edilen fagositik lökositler bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve buldukları ortama verirler.
- Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır.

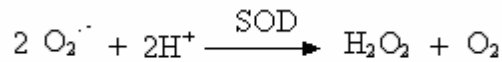
Hidrojen Peroksid (H₂O₂)

Hidrojen peroksid iki yol ile oluşur.

1-Oksijenin iki elektronla indirgenmesi sonucu H₂O₂ ortaya çıkar.

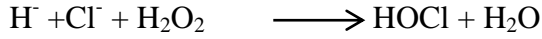


2- Biyolojik sistemlerde sıklıkla görülen süperoksidin üretimi yoluyla oluşmaktadır ve böylece iki süperoksit anyon radikali birbiriyle, hidrojen peroksid ve oksijeni verecek şekilde reaksiyona girerler.



Süperoksit radikallerinin temizlendiği bu tepkimeye dismutasyon tepkimesi denir. Bu reaksiyon SOD tarafından veya spontan olarak oluşabilir.

H₂O₂ bir serbest radikal değildir, fakat biyolojik membranlara kolaylıkla girebilmesinden dolayı oldukça önemlidir. Nötrofil fagozomlarında bulunan myeloperoksidaz enzimiyle çok reaktif serbest oksijen radikali olan HOCl oluşumuna sebep olur.



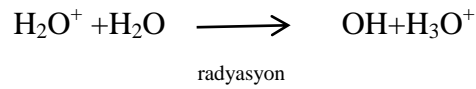
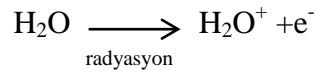
H_2O_2 geçiş metallerinin varlığında en önemli serbest oksijen radikali (ROS) olan OH^\cdot radikalinin oluşumunu sağlar. H_2O_2 'nin diğer önemli bir görevi de intraselüler signal molekülü olarak rol almasıdır. H_2O_2 oluşuktan sonra katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler adında üç enzim sistemi tarafından uzaklaştırılır (Nordberg ve Arner, 2001).

Hidroksil Radikali (OH^\cdot)

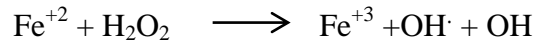
(OH^\cdot) biyolojik sistemlere diğer ROS'lardan daha fazla hasar veren, biyomoleküllerle reaksiyona girebilen güçlü bir radikaldir (Nordberg ve Arner, 2001).

Oluşması için ortamda geçiş metalleri gereklidir. 3 yolla oluşabilir.

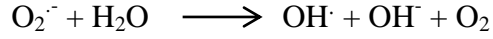
1. Radyasyon-Su



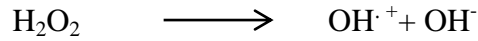
2. Fe- katalizli-Haber Weiss reaksiyonu (Fenton Reaksiyonu)



Katalize olmayan Haber Weiss reaksiyonunda ise, süperoksidin direk olarak hidrojen peroksitle reaksiyona girmesidir.



3- Hidrojen peroksidin fotolizi ile,



OH^{\cdot} radikali canlı hücrelerde bulunan bütün moleküllerle reaksiyona girebilmektedir (Cheeseman ve Slater, 1993). Lipid peroksidasyonunu başlatabilir, DNA iplikçiklerinde kırılmalara neden olabilir ve hemen her organik molekülü, ayırım yapmadan okside edebilir (McCord, 2000).

Singlet Oksijen

Enerji absorpsiyonu ile oksijenin paylaşılmamış dış elektronlarını değiştirerek aynı veya farklı orbitale yerleşebilirler. Uyarılmış haldeki bu oksijene singlet oksijen denir. Reaktif olmayan ancak reaktif oksijen radikallerinden biri olan singlet oksijenin sigma ve delta diye iki tipi vardır (Slater, 1984). Sigma formu çok enerjik olduğundan yarı ömrü kısadır, hızlıca bozularak delta formuna dönüşür (Davies, 2003).

Singlet oksijen radyasyon sonucu oluşabileceği gibi *invivo* olarak sitokrom P-450, prostaglandin endoperoksit sentetaz ve miyelopereksidaz reaksiyonlarıyla da oluşabilmektedir. Karotenler, bilirubin, histidin, methionin, 2-5-difenilfuran, 1,4-diazbisikloalefan singlet oksijeni temizlerler.

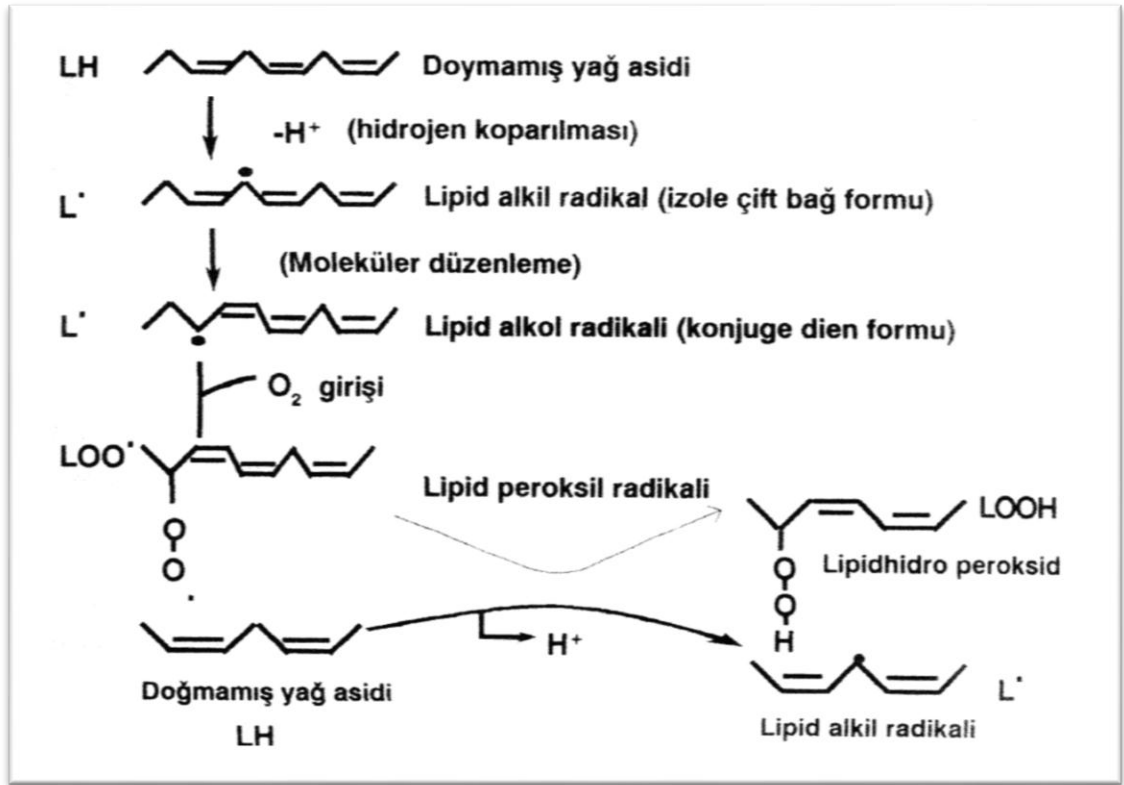
Singlet oksijen DNA, RNA, proteinler, lipitler ve sterollerini kapsayan çok sayıda biyolojik hedeflerle reaksiyona girerek hücrede zararlı etkilere sebep olur (Davies, 2003).

1.2.4. Serbest Radikallerin Membran Lipitlerine Etkisi

Serbest radikaller, hücre komponentleri ile etkileşim içine girebilmeleri için hücre membranını geçmek zorundadır. Hücre zarı, içerdiği çoklu doymamış yağ asidi nedeniyle oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. Yağ asidi zincirinden, serbest radikallerin etkisi ile hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin de radikal özelliği kazanmasına neden olur. Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asidininin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlar, zincir reaksiyonları şeklinde devam eder ve sonucunda MDA, 4-hidroksinoneal (HNA), alkoller, etan ve pentan oluşur. Lipit peroksidasyonu membran bütünlüğü bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive olurlar. MDA DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri üzerinde genotoksik ve karsinojen etkilidir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür.(Morrow ve ark., 1999; Gutteridge ve Halliwell, 2000).

Organizmadaki etkileri;

- a) Lipit peroksidasyonu sonucu membran akışkanlığı azalır ve normalde hücre içine geçemeyen maddelerin hücre içine girişleri artar.
- b) Lipit peroksitler ve alkoksil radikaller, triptofan ve sistein gibi protein kısımlarına ataklar yaparak protein yapısını bozar ve hasar meydana getirirler.
- c) Lipit peroksidasyonu sırasında aktiviteleri için sülfidril ve amino grubuna gereksinim duyan, özellikle hormonal uyarılara hücrenin cevap verme imkanı sağlayan yüzey reseptörlerini inhibe ederler (G6P-az ve Na-K ATPaz gibi).
- d) Hücre membranına yakın yerleşimdeki DNA molekülleri de lipit peroksidasyonundan hasar görürler ve bazen DNA'nın replikasyonu yapılamaz.
- e) Bazı aldehitler biyolojik sıvılarda kemotaktik etki gösterirler.
- f) MDA gibi aldehitler, LDL'yi modifiye ederek metabolik yolu değiştirebilirler.



Şekil 1.1: Lipit Peroksidasyonu

1.2.5. Serbest Radikallerin Protein Üzerine Etkisi

Oksidasyon sonucu proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklikler fonksiyonlarını etkilemektedir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi halkalı aminoasitler oksidasyona en fazla maruz kalanlardır. En çok sorumlu tutulan aminoasitler sülfür içerenlerdir (Nordberg ve Arner, 2001). Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, özellikle serbest radikallerin modifikasyonuna duyarlı oldukları için protein oksidasyonu ile önemli hücresel ve membran fonksiyonlar bozulmaktadır. Protein yapısındaki hasarın gösterilmesi için, protein karbonillerinin belirlenmesi yaygın olarak kullanılan bir göstergedir (Akkuş, 1995).

1.2.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkisi

Serbest radikaller DNA'nın kimyasal modifikasyonu ile mutajenik etkilerini göstermektedir. Özellikle OH· radikali, serbest radikallerin sebep olduğu bir takım değişimlere (DNA ayrılması, DNA-protein çapraz bağlanımı, pürinlerin oksidasyonu gibi) sebep olmaktadır. DNA onarım sistemi hemen DNA'yı rejenere etmezse replikasyon sırasındaki yanlış baz çifti mutasyonla sonuçlanacaktır. Bu mekanizma oksidatif strese maruz kalmış kişilerdeki artmış kanser prevalansını açıklamaktadır. Serbest radikal vasıtasıyla oluşan apoptozis bazı vakalarda serbest radikale bağlı DNA hasarının bir parçasıdır (Nordberg ve Arner, 2001).

1.2.7. Serbest Radikallerin Kansere İlişkisi

Serbest oksijen radikallerinin oksidatif stres geliştirmesi ile geri dönüşümlü veya dönüşümlü olmayan hücre hasarı oluşur. Oksidatif stres DNA'da mutajenik değişikliklere neden olmuşsa hücre malign özellikler kazanır. Bu yüzden kanser başlama ve gelişmesi basit olarak üç evrede incelenmiştir (Kökoğlu, 1998; Güler, 1999).

1-Başlama(Initiation) 2- Gelişme (Promotion) 3- İlerleme (Progression)

Serbest radikallerin karsinogenezde en çok ilerleme safhasında belirgindir. Başlama evresi tek başına kansere neden olamaz. Promatörler uyarılmış hücreyi stimule ederek kanser hücresine çevirebilirler ve bu etkinin reversibl olduğu düşünülmektedir (Kökoğlu, 1998).

1.2.8. Oksidatif Stresin Tümör Başlama, Gelişme ve İlerlemedeki Rolü

Oksidatif Stresin Tümör Başlamasındaki Rolü

OH[•] radikali DNA hasarı yoluyla modifiye pürin ve pirimidin bazları oluşumuna sebep olur. Hergün insanlardaki normal hücrelerdeki her DNA molekülünün 106 bazının oksidatif darbeye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Serbest radikallerle oluşan endojen DNA hasarı yaşa bağlı kanser oluşumuna neden olmaktadır (Willcox ve ark., 2004).

Çeşitli kanser türlerinde ROS artışına bağlı DNA modifikasyonları bulunmuştur. Örneğin OH[•] radikali DNA'nın bütün komponentleri ile deoksiriboz iskeleti, pürin ve pirimidin bazları ile reaksiyona girebilir. Adenin ve guanine etkisi sonucu halkada açılma, replikasyonda blok oluşması ve sonuç olarak nokta mutasyonuna yol açar.

DNA'da en sık rastlanan oksidatif baz modifikasyonu 8-hidroksi-2'-deoksiganazin (8-OHdG) dir. Oksidatif stres için güvenilir bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Serbest radikallerle oluşan DNA hasar ürünlerinden 5- hidroksimetilurasil, 8-OHdG, ve DNA oksidasyon ürünleri çeşitli çalışmalarda ölçülmüştür.

Hücre bölünmesini bloke eden p53 tümör supresör genindeki mutasyon, kanser gelişiminde önemli bir faktördür. P53 geni inaktive olduğunda hücre siklusuna hasarlı DNA ile girer (Willcox ve ark., 2004). Bunun sonucunda ROS ilgili nokta mutasyonları sonucu onkogenlerin aktivasyonu ile karsinogenezdeki ilk adım başlar. Bunlar aynı zamanda son safha olan ilerleme döneminde de etkilidirler.

DNA heliksindeki değişiklikler heliksin kıvrılması, tek veya çift iplik kırılması, iplikler arası çapraz bağlar ve kromozomal değişiklikler sayılabilir (Lindahl, 1993). Tek veya çift iplik kırılması serbest radikal etkisiyle oluşabildiği gibi ROS ile ilgili enzimatik DNA bölünmesinin uyarısı ile de olabilir (Willcox ve ark., 2004).

Oksidatif Stresin Tümör Gelişmesindeki Rolü

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu mutasyon, mutant hücre klonlarının yayılmasına, proliferasyonuna ve hücre ölümüne neden olur. ROS'nin benign

tümörleri malign tümörlere dönüştürürken kanserin evresini de ilerlettiği görülmüştür (Okada, 2002).

Kalsiyum homeostazının serbest radikaller tarafından bozulması da karsinogeneziste önemli rol oynar. Hücre zarının normal yapısının serbest radikal etkisi sonucu bozulması hücre içi kalsiyum miktarının artmasına sebep olur (Okada, 2002).

Oksidanlar Ca^{2+} bağlı epigenetik yolu uyarırlar. Bunu polipeptid büyüme faktörlerini ve hormonları kullanarak hücre replikasyonunu uyarmakla sağlarlar. Protoonkogenlerin aktivasyonu olur, örneğin protoonkogen C-FOS'un düşük doz ROS ile indüksiyonunun sitolitik Ca^{2+} aracılığı ile geliştiği gösterilmiştir. Kalsiyumkalmodulin etkileşimi birçok protein kinaz enzimini aktive eder. Protein kinazlar da S6 kinazı aktive ederler. Hem protein kinaz hem de S6 kinazlar çeşitli fosforilasyon yollarıyla transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini regüle ederler ve bu şekilde ROS'nin hücre proliferasyonuna olan etkilerinin başlatmasına aracı olurlar (Kökoğlu, 1998; Okada, 2002).

Tümör gelişmesinde diğer mekanizmalar:

Çok sayıda genin aktivitesi redoks reaksiyonları ile kontrol edilir. Serbest radikaller de redoks reaksiyonlarını başlattıklarından dolayı oksidatif stres, bazı genlerin aktifleşmesine sebep olur. Böylece serbest radikaller onkogenleri aktive ederek hücre çoğalmasını arttırlar. Nitekim hücre çoğalması ve farklılaşmasında rol alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan c-fos, c-myc, c-jun ve b-aktin genleri ile bir transkripsiyon faktörü olan NFkB geni serbest radikaller tarafından aktifleştirilirler (Okada, 2002). Oksidanların kanser oluşturma özelliği hücre replikasyonunu ve DNA sentezini artırabilme yeteneklerine bağlı gibi görülmektedir. Oksidatif strese bağlı tümorogenezin gelişmesinin hücrenin antioksidan kapasitesinin arttırılmasıyla durdurulabileceği ileri sürülmektedir (Toyokuni ve ark., 1995).

Oksidatif Stresin Tümör İlerlemesindeki Rolü

Oksidatif stres, yüksek invaziv ve metastatik kanser hücrelerinin proliferasyon ve apoptozisinin devamını sağlar. Bu hücreler, kanser hücrelerinin devamlılığında sinyal molekülü olan hidrojen peroksidin büyük miktarlarda oluşumunu sağlar. Antioksidanlar, hidrojen peroksid sinyal molekülünü ve kanser hücre proliferasyonunu suprese ederler (Loo, 2003).

1.3. Antioksidanlar

Vücutta serbest radikaller meydana geldiğinde organizmayı oksidatif stresten korumak için antioksidan sistem devreye girer. Birinci defans hattını, peroksidaz ve metal bağlayan proteinlerin süpresyonu ile serbest radikallerin meydana gelmesini önleyen antioksidanlar oluşturur. İkinci defans hattını, vitamin C ve vitamin E gibi radikal temizleyici antioksidanların zincir oksidasyonunun başlamasını inhibe etmesi ve zincirleme reaksiyonların yayılımını önlemesi oluşturmaktadır. Üçüncü olarak da hasarı onarma ve eski haline getirmeye çalışan onarıcı ve yeniden yapılandırıcı enzimler (lipazlar, proteazlar, DNA onarıcı enzimler ve transferazlar gibi) defansta rol alırlar (Singletary ve Gapstur, 2001).

Antioksidan Enzimlerin Sınıflandırılması

Antioksidanlar çeşitli kriterlere göre gruplandırılabilirler (Sayek, 2004):

1. Yapılarına göre

a. Enzim karakterli antioksidanlar

b. Enzim karakterli olmayan, küçük moleküller

2. Kaynaklarına göre

a. Organizmaya ait olanlar (endojen antioksidanlar)

b. Dışarıdan alınanlar (eksojen antioksidanlar)

3. Çözünürlüklerine göre

a. Suda çözünenler

b. Lipitlerle çözünenler

4. Yerleşimlerine göre

a. Hücre içinde bulunanlar

b. Plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunanlar

Antioksidantlar ROS oluşumunu ve hasarlarını önlerler. Antioksidantlar serbest radikallere dört ayrı şekilde etki ederler:

1) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirmek. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip; onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltmak veya inaktif şekle dönüştürmek. Vitaminler, flavonoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

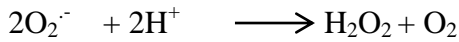
3) Zincir kırıcı: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak fonksiyonlarını engellemek. Mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Onarıcı etki: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarları onarmak .

1.3.1. Enzim Karakterli Antioksidanlar

Süperoksid Dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1.)

Oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan SOD, süperoksidin H_2O_2 dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir (Sözmen, 2002).



SOD' in diğer bir görevi de serbest radikalleri inaktive ederek dehidratazları korumasıdır.

Dört çeşit SOD tanımlanmıştır.

1. Mangan içeren dismutaz (Mn SOD): Homotetramer yapıdadır. Mitokondrideki solunum zinciri ve oksijen radikalinin major kaynağıdır. Mn-SOD süperoksit radikalini uzaklaştıran primer antioksidan enzimdir. Fe- SOD ile homologtur.

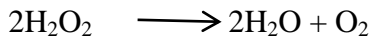
2. Bakır ve çinko içeren dismutaz (Cu/Zn SOD): 32 kDa ağırlığında dimerik yapıdadır. Sitoplazmada bulunur.

3. Ekstrasellüler dismutaz (EC-SOD): İntertisyel alanda ve plazma, lenf ve sinovial sıvılarda bulunan tetramerik yapıda bakır ve çinko içeren bir enzimdir.

4. Nikel içeren dismutaz (Ni-SOD): *Streptomyces* sp ve *Streptomyces coelicolor*' un sitozolik fraksiyonundan saflaştırılmıştır. Aminoasit kompozisyonu diğer SOD' lardan farklıdır. Siyanid ile inhibe olmaktadır (Mates ve Sanchez-Jimenez, 1999).

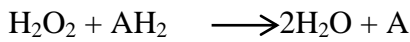
Katalaz (EC, 1.11.1.6.)

Katalaz içeriğinde Fe^{+3} bulduran dört hem grubuna ayrılmış, glikoprotein yapısında, bir hemoproteindir. SOD'ın oluşturduğu H_2O_2 'in peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalanmasında rol alır (Mates ve Sanchez-Jimenez, 1999).

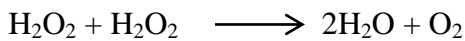


Katalaz, peroksizomlarda yerleşmiş olup kan, kemik iliği, müköz membranlar, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarlarda bulunmaktadır.

Katalaz düşük hızlarda hidrojen peroksitin oluştuğu durumlarda veya ortamda yüksek miktarda elektron alıcısı bulunduğunda peroksidatif tepkime ile,



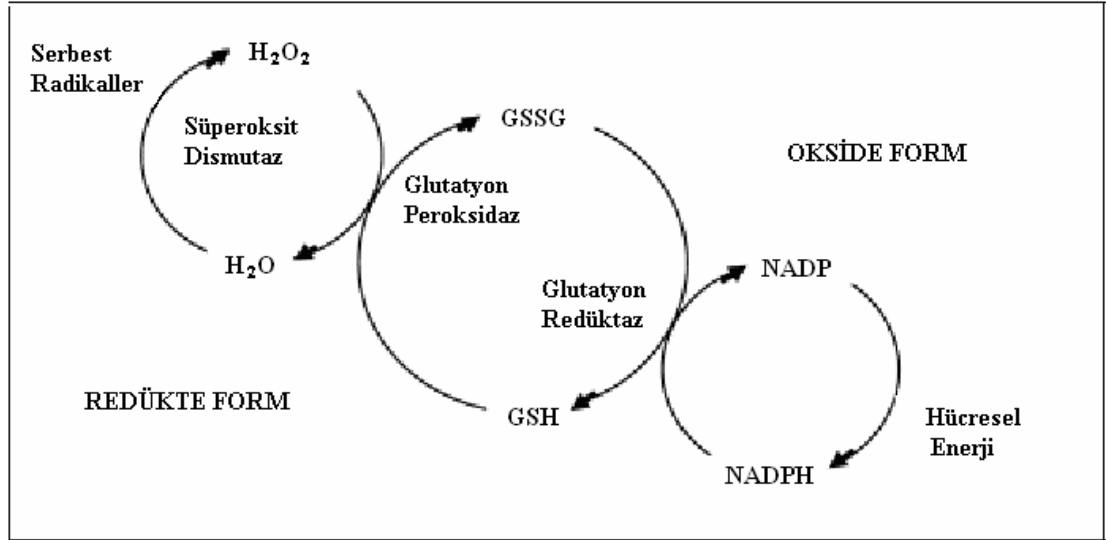
Hidrojen peroksid oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırmaktadır (Sözmen, 2002).



Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px, EC 1.11.1.9.) ve Glutasyon Redüktaz

Glutasyon peroksidaz, glutasyon tarafından hidroperoksitlerin ($ROOH$ ve H_2O_2) indirgenmesini sağlayarak, memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyan selenyum içeren bir enzimdir (Mates ve Sanchez-Jimenez, 1999). Glutasyon peroksidaz enziminin selenyuma bağlı ve bağımsız 2 izomeri mevcuttur.

Selenyuma bağılı izoenzimi selenosistein formunda bulunmaktadır. Bu enzim hem hidrojen peroksiti hem de organik peroksitleri (örneğin, kümen hidroperoksit) kullanabilir. Selenyumdan bağımsız GSH-Px ise, hücrenin mitokondri (%30) ve sitozol (%70) fraksiyonlarında lokalize olup, yalnızca lipid hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir (Seven ve Candan, 1996).



Şekil 1.2: Glutatyon Döngüsü

H_2O_2 , suya indirgenirken glutatyon (GSH), glutatyon disülfide (GSSG) yükseltgenir. Antioksidan defans sistemini normal işleyişi sırasında indirgenmiş GSH, hidrojen peroksidi GSH-Px ile detoksifiye eder. Ayrıca glutatyon redüktaz da, hidrojen peroksiti GSH' a dönüştürerek hidrojen peroksitin detoksifikasyonuna katkıda bulunmasından dolayı önemlidir. Glutatyon redüktaz oksitlenmiş NADPH' ın elektronunu kullanarak GSSG' yi GSH' ye çevirir. H_2O_2 ' nin detoksifikasyonunun devamı için NADPH' ın sağlanması gereklidir (Urso ve Clarkson, 2003).

1.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Antioksidan Vitaminler

Askorbik asit veya vitamin C glikoz metabolizmasından gelen, suda çözünen vitaminler grubundandır. Prolin, lizin ve dopamin β -hidroksilaz enzimlerinin kofaktörü olup, bu aminoasitlerin hidroksilasyonunda ve kollojen fibrillerin sentezinde gereklidir. Askorbik asitin (Vitamin C) bir elektron oksidasyonu sonucu monodehidro askorbil radikali oluşurken, reaksiyona girdiği radikali de etkisiz hale getirerek serbest radikallerin organizmaya verdiği zararı engeller. Askorbik asidin radikalik formu ise glutatyon sistemi tarafından askorbik aside yeniden dönüştürülür (Mendiretta ve ark., 1998).

Yağda çözünen vitaminler içerisinde önemli yere sahip vitamin E, özellikle membran ve lipoproteinlerin bileşenleri üzerinde zincir kırıcı antioksidan etkiye sahiptir. α -Tokoferol vitamin E türevleri içerisinde en aktif bileşik olup, zincir reaksiyonları ile ilişkili peroksil radikalini temizleyerek lipid peroksidasyonunu engeller (Steinberg, 2000). Yapısındaki fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halka bu moleküle antioksidan özellik kazandırır (Halliwell, 1996). Bununla birlikte α -Tokoferol singlet oksijen, alkoksil radikali, peroksinitrit, nitrojen dioksit, ozon ve süperoksit radikalleri ile de tepkimeye girer (Wang ve Quinn, 1999).

Karotenoidler

Karotenoidler (β -karoten, Likopen, Zeaksantin, Lutein, Violaksantin), genelde sarı ve turuncu renkli bileşikler olup bazı bakteriler ve alglerde, çoğu zaman ise bitkilerde bulunan pigmentlerdir. İnsan ve hayvanlar karotenoid biyosentezini gerçekleştiremedikleri için bu bileşikleri diyetle alırlar. Karotenoidler organizmada, triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama, singlet oksijeni baskılama ve bazı

oksijen radikallerini temizleme gibi koruyucu etkilere sahiptir. Bununla birlikte karotenoidler, lipid membranlarına lokalize olarak membranların oksidatif strese karşı hassasiyetini azaltır (Gruszecki ve Strzalka, 2005).

Glutasyon (GSH)

Glutasyon, glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptit olup antioksidan ve indirgeyici bir ajandır. Organizmada temel olarak; peroksidaz aracılı peroksitlerin katabolize edilmesi, hücrel tiyol ve redoks potansiyelinin düzenlenmesi, bir nörotransmitter veya immünofarmakolojik tiyol görevi üstlenerek endokrin ve immün sistem arasındaki interaksyonu sağlaması, redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu arttırarak strese cevabın aktivasyonu gibi görevler üstlenir (Becker ve ark., 1991; Droge ve ark., 1994; Hayes ve McLellan, 1999).

Ürik asit (Ürat)

Ürik asit, ksantin oksidazın oksipürinleri (ksantin, hipoksantin gibi) oksitlemesi ile oluşur. İnsan ve gelişmiş primatlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Ürat, fizyolojik koşullarda singlet oksijen, hipoklorit ve hidroksil radikali gibi reaktif bileşikleri baskılar fakat süperoksit radikali ile doğrudan reaksiyona girmez, peroksit kaynaklı lipid peroksidasyonuna karşı korur, bu da ürik asidin antioksidan etkilerinin olduğunun göstergesidir (Becker ve ark., 1991).

Bilirubin

Hem katabolizmasının son ürünü olan bilirubin aynı zamanda singlet oksijen, peroksinitrit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini baskılarken bununla birlikte peroksil radikallerine karşı hidrojen donörü olarak davranarak lipid peroksidasyonunun zincir devam ettirici radikalini de etkisiz hale getirir. Bu arada biliverdin ise bilirubine göre daha etkili biçimde peroksil radikallerini baskılar (Stocker, 2004).

Melatonin

Pineal bezde triptofandan sentezlenir. Görevi tam olarak bilinmese de sirkadiyen ritmi düzenlediği bilinmektedir. Bununla birlikte hidroksil radikali hidrojen peroksit, peroksil radikali, singlet oksijen, nitrik oksit ve peroksinitrit anyonu gibi reaktif türlerin temizlenmesinde veya baskılanmasında etkilidir. Melatonin reseptöründen bağımsız olarak membran lipitlerini, stozol proteinlerini, çekirdek ve mitokondride nükleik asitleri serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korur (Aydoğan ve ark., 2006).

Stobadin (STB)

Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu önlemek veya zararlı etkilerini azaltabilmek için farklı etki mekanizmalarına sahip antioksidanlar veya diğer kimyasal moleküller sürekli olarak geliştirilmektedir. Bunlar arasında heterosiklik indol türevlerinden bir pridoinol olan stobadin üzerinde halen günümüzde de devam etmekte olan birçok çalışma yapılmıştır. Pridoinol türevi stobadinin klinik, toksikolojik, farmokodinamik özellikleri ve kimyasal yapısı belirlenmiştir.

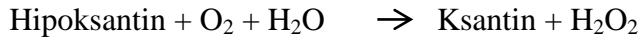
1.4. Ksantin Oksidaz (XO)

XO hipoksantin ve ksantine ve ksantin de ürik aside dönüşümünü katalizler. Bu reaksiyonlarda O_2 'yi indirger ve bunun sonucunda da O_2^- ve H_2O_2 oluşturur. Ürik asit, insanlarda pürin yıkımının son ürünüdür (Champe ve Harvey, 1997; Berry ve Hare, 2004).

Ksantin oksidaz (XO) enzimi (E.C.1.1.3.22), oksidoredüktazlar sınıfına giren bir flavoproteindir (Cai ve Harrison, 2000).

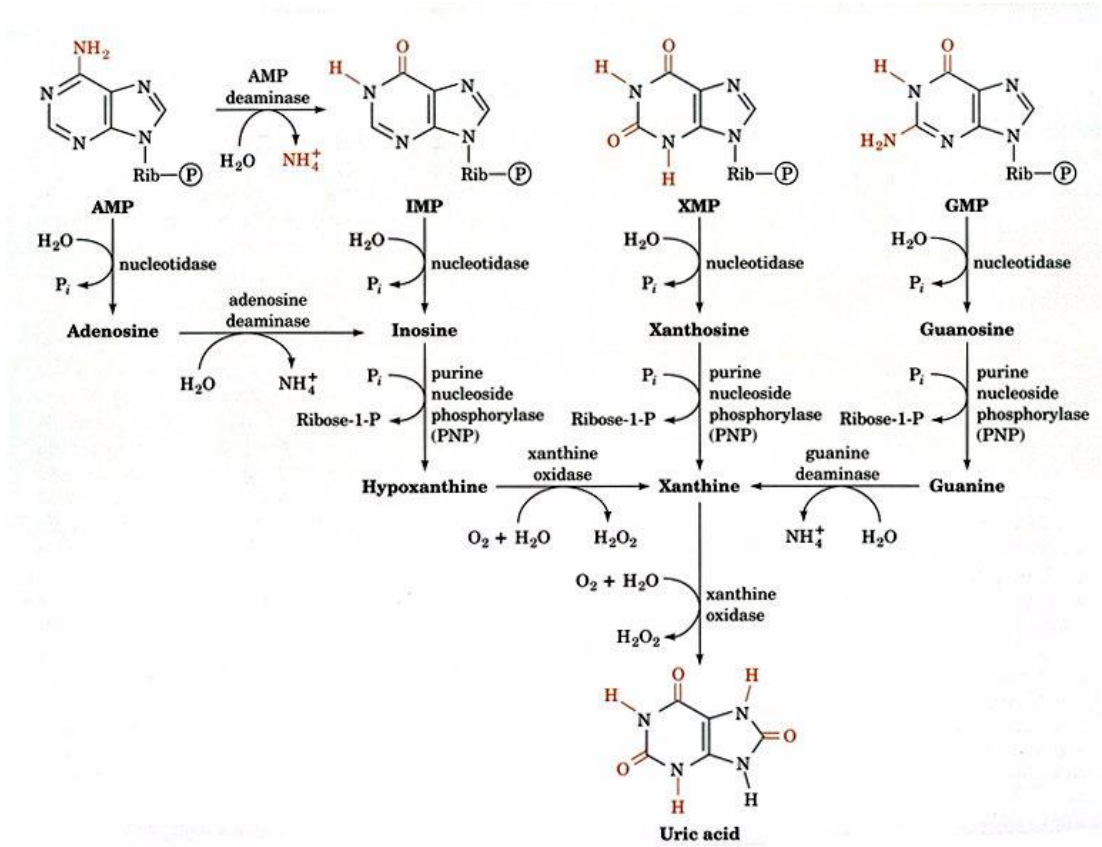
XO ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve sülfidril gruplarının oksidasyonu ile ya da proteoliz ile kolaylıkla XO formuna dönüştürülebilmektedir.

XO monomerinin bir adet molibden molekülü, iki adet Fe₂-S₂ grubu ve bir adet FAD molekülü içeren 145 kDa ağırlığındaki alt ünitelerden oluştuğu ve her bir alt ünitenin 1330 aminoasit rezidüsü içerdiği belirlenmiştir (Nishino ve ark., 2008; George ve Struthers, 2009).

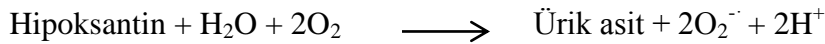


Hipoksantin analogu olan allopürinol kuvvetli bir ksantin oksidaz inhibitörüdür.

XO'ı inhibe ederek hipoksantin ve ksantin birikimine yol açar; fakat bunlar ürik aside kıyasla daha kolay çözünür maddelerdir (Champe ve Harvey, 1997; Öksüz ve Sabancı, 2003).



Şekil 1.3: Pürin nükleozidlerinin yıkımı ile ürik asit oluşumu (Champe ve Harvey, 1997)

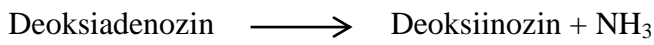
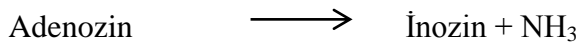


Organizmada oksidatif mekanizmalar sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) aşırı üretim veya vücuttaki oksidan/antioksidan dengenin bozulması durumunda, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleotid gibi biyomolekülleri etkileyerek zararlı etki göstermeye başlar (Kurtuluş ve ark., 2003).

Serum ürik asit seviyelerindeki artış, ksantin oksidaz enzim aktivitelerindeki artışın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve sonuçta süperoksit üretimi ve oksidatif stres ile sonuçlanır (Caymaz, 2006).

1.5. Adenozin Deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasında adenozin ve deoksiadenozinden amonyağın ayrılması ile inozin ve deoksiinozin oluşumunu katalizler (Grever ve ark., 1983; Tritsch ve Niswander, 1985; Ho ve Dörken, 1986; Ho ve Ganeshaguru, 1988; Trangas ve ark., 1989).



Pürin yıkım yolunda, inozin ve deoksiinozinin oluşumundan sonraki basamakta hipoksantin oluşur. Hipoksantin salvaj yolun en önemli substratlarındadır. Bu nedenle ADA aynı zamanda salvaj yolu enzimi kabul edilmektedir (Poplack ve ark., 1981; Dornand ve ark., 1982; Whisler ve ark., 1984; Balis, 1985; Ratech ve ark., 1988; Vives ve ark., 1988).

İskelet kası, deri ve kemikte aktivitesi düşükken, dalak ve intestinal mukozada aktivitesi yüksektir (Guisti ve Bernard, 1974).

ADA' nın iki izoformu mevcuttur. Düşük molekül ağırlıklı olan ADA1 timus, eritrosit ve kalpte bulunurken, yüksek molekül ağırlıklı ADA2 karaciğer, böbrek ve barsaklarda mevcuttur (Balis, 1985).

Serum ADA aktivitesinin ana kaynağı ADA2' dir. ADA' nın bu iki izoformunun molekül ağırlıkları değişik literatürlerde farklı olarak verilmiştir. İki molekül ADA1, glikoprotein yapısındaki bir proteinle birleşerek ADA2 formunu meydana getirdiği gösterilmiştir (Balis, 1985; Seepmiller, 1985; Ratech ve ark., 1988).

ADA inhibe edildiğinde enzim eksikliği sonucu, substratları olan adenozin ve deoksiadenozin hücrede birikir. Bu iki nükleozitin birikimi hücrelerde toksik etkiler

yaratır (Seepmiller, 1985; Drexler ve ark., 1985; Ho AD, 1986; O'dwyer ve ark., 1988; Cabrera, 1990).

ADA' nın inhibisyonu sonucu dATP ve SAH miktarının artışı hücre için toksiktir. Bu nedenle ADA inhibitörlerinin malign hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla ADA inhibitörleri deneysel olarak kullanılmaya başlanmış ve alınan olumlu sonuçlardan dolayı klinikte kullanılmaya başlanmıştır (Carson ve ark., 1981; Ho AD, 1988; Ho DA ve ark., 1989; Cabrera, 1990; Gilli ve ark., 1990; Durak ve ark., 1994; Canbolat ve ark., 1996;).

1.6. Malondialdehit (MDA)

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan MDA meydana gelir. (Murray ve ark., 1996). Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu da iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin ve diğer membran özelliklerinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Kalender ve ark., 2002).

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrol edilememesi halinde oluşan zincir reaksiyon ile hücre ölümünün yayılması ortaya çıkar.

1.7. Urtica Dioica (Isırgan Otu)

Isırganotu, Urticaceae (nettle) ailesinden olup dünyada ılıman bölgelerde yetişen yabani bir ottur. Isırganotu; kök ve tohumdan çoğalan yavaş yayılan yıl boyunca

sürekli bulunan bir bitkidir. Yaprakları ve gövdesi yakıcı tüylerle kaplanmıştır (Weber, 2003).

Çok yıllık, yaygın dağılım gösteren, birbirine dolanmış kök sistemi bulunan, kümeler oluşturan, 30-150 cm boyunda bir bitkidir. Özellikle Türkiye’de yetişen türü dioik, nadiren monoiktir. Yapraklar geniş kısımda oval, daralan kısımda lanseolattır.

Yaprağın boyutları 4-11x 3-10 cm, dentat ve akuminattır. Dişi ve erkek çiçek durumları benzer formdadır, 8 cm’ ye kadar uzayan dallanmış yapılardır. Tüm yüzeyi tüylerle kaplıdır. Ormanlarda, güneş görmeyen dere kenarları ve kayalarda 2700 m yüksekliğe kadar yetişir. Isırgan her iki yarım kürenin tropikal ve subtropikal alanlarında yaygın olarak yetişir. Türkiye’de ise açık ormanlık alanlarda, nehir ve yol kenarlarında kendiliğinden yetişen bir bitkidir. Özellikle Karadeniz Bölgesi’nde yoğun olarak yayılış gösterir (Weber, 2003).

Isırgan, besin maddelerince zengin, ağır, humuslu, nemli ve yabancı otu bulunmayan topraklarda daha iyi gelişmektedir. Toprak pH’sı hafif alkali olmalıdır. İklim adaptasyonu bakımından özel istekleri yoktur ve bu nedenle kuzey ve güney yarımkürenin ılıman bölgelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Donmaya karşı dayanıklıdır. Ancak aşırı kurak bölgelerde herba verimleri düşmektedir. Toprak seçiciliği yoktur. Isırgan farklı özelliklerdeki topraklarda yetiştirilebildiği gibi, fazla gübrelenmiş arazilerde yapılan tarımda karşılaşılan problemlere karşı da bir çözüm olabilmektedir. Bu nedenle hem kullanılmayan alanların tarıma kazandırılmasında hem de fazla gübrelenmiş yerlerde rahatlıkla yetiştirilebilmektedir (Davis, 1982).

1.7.1. Isırgan Otunun İçeriği

Isırgan otu; formik asit, yüksek oranlarda bitki steroller, bitki enzimleri, fenilpropanlar, klorofil, flavonoidler, , kumarinler, terpenoidler, potasyum tuzları, vitamin C, polisakkaritler, bitki lignanları ve köklerinde küçük molekül ağırlıklı lektin urtica dioica aglütinin (UDA) içermektedir (Gözüm ve ark., 2003; Akbay ve

ark., 2003). Yapılan bir çalışmada ısırgan otundaki Ca miktarı, bulunması gereken referans değerden dört kat fazla bulunmuştur (Fijalek ve ark., 2003). Isırgan otunda kolin, asetilkolin ve serotonin gibi kolin asetiltransferazın varlığı da gösterilmiştir.

Bitkinin köklerinden elde edilen aköz metanolik ekstraktta 7 tane flavonol glikozidleri (kaempferol-3-glukozid ve -3-O-rutinoside, kuarsetin-3-O-glukozid, ve -3-O-rutinoside, isoramnetin-3-O-glukozid, -3-O-rutinoside ve -3-O-neohesperidoside) izole edilmiştir. Bitkide rutin ve isokuersitrin ile birlikte kaffeoil malik ve klorojenik asitte mevcuttur (Fijalek ve ark., 2003).

1.7.2. Isırgan Otunun Etkileri ve Kullanıldığı Alanlar

Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etki

Isırgan tohum ve yapraklarının bağışıklık sistemini aktive ettikleri görülmüştür. Nötrofil fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, nötrofillerin hücre içi ölüm etkilerini arttırmalarından dolayı araştırmaların faydalı olabileceği düşünülmüştür (Başaran, 1997).

Bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi araştırılmış bu amaçla taşıdığı flavonoit bileşikleri için deneyler yapılmıştır. Nötrofiller üzerinde Kersetin-3-O-rutinozit, kamferol-3-O-rutinozit, Izoramnetin-3-O-rutinozit bileşiklerinin immunostimulan etki gösterdikleri görülmüştür. Rutin bileşiğinin daha önceden immunosupresif olarak tanımlanmış olmasına rağmen, kullanılan deney modelinde kemotaksiste yer alan ve nötrofillerin hücre içi öldürme kapasitelerini arttıran ana bileşik olduğu görülmüştür. Isırgan ekstresinin bu etkileri değerlendirilerek nötrofil fonksiyon bozukluğu olan hastalardan kronik granüloamatöz hastalık taşıyanlara kadar bir alanda kullanımının değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır (Akbay ve ark., 2003).

Antioksidan etkileri

Isırgan otunun aköz ekstraktından çok sayıda flavanol glikozidler izole edilmiştir (Fijalek ve ark. 2003). Flavonoidler; antioksidan, antikanser (kuersetin p53 mutant geninde downregülasyon yapar), antiinflamatuvar, antibakteriyel, immun stimulan, antiallerjik, östrojenik, antifosfolipaz A2, siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibitör görevleri vardır (Tanakol, 1998).

Isırgan otu yaprak ekstraktlarının lipid peroksidasyonu üzerine belirgin inhibitör etkileri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ısırgan otunun serbest radikal oluşumunun bir belirleyicisi olan MDA'nın, yükselmiş düzeylerini azaltması bir antioksidan adayı olabileceğini göstermiştir. Yine bir çalışmada ısırgan otu ekstraktının serbest radikal oluşumu üzerine etkili azaltıcı gücü ve metal şelatör aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Linoleik asit peroksidasyonunda ısırgan otu ekstraktlarının ilaç olarak verilmesi α -tokoferolden daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Çetinus ve ark., 2005).

Fenoller hidroksil gruplarından dolayı temizleme yeteneğine sahiplerdir. Isırgan otu ekstraktında fenollere denk olan pirokatekol varlığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada fenolik komponentlerin antioksidan aktivitesinin olduğunu ve lipid peroksidasyonunu durdurduğunu belirtmişlerdir (Çetinus ve ark., 2005).

Polifenollerin günlük 1gr'ın üzerinde sebze ve meyvelerden zengin diyetlerle alınmasının mutageniz ve karsinogenezi inhibe ettikleri savunulmaktadır (Gulcin ve ark., 2004). Isırgan otu yaprak ekstraktı etkili bir şekilde transkripsiyon faktör NF- κ B'yı inhibe eder. Bunu ısırgan otu ekstraktının T hücreleri, makrofajlar fibrosarkoma ve epitel hücreleri gibi değişik hücre tiplerindeki inhibitör etkilerinin NF- κ B yolundaki ortak hedefi engelleyerek ortaya çıkardığı sanılmaktadır. Isırgan otu ekstraktı lipooksijenazdan kaynaklanan enflamasyon ürünlerinin oluşumunu önleyerek inhibitör I κ B- α 'yı stabilize etmektedir. Ayrıca ısırgan otunun antiinflamatuvar etkilerinin NF-Kb aktivasyonunun üzerine inhibitör etkilerinden dolayı olduğu sanılmaktadır. Ek olarak NF- κ B aktivasyonunun önlenmesi

antioksidan etkilerin ortaya çıkışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Riehemann, 1999).

Isırgan otu ekstraktının, primer antioksidanlar gibi serbest radikallere karşı serbest radikal inhibitörü ve temizleyicisi olarak görev yaparak vücudu zararlı etkilerden koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca ekstraktın belirgin indirgeme kapasitesinin olması, potansiyel antioksidan aktivitesini sağlamaktadır (Gulcin ve ark., 2004).

Anti-inflamatuar etki

Isırgan otunun ekstrakt kısmı, 5-lipooksijenazın aktivitesini inhibe etmekte ve siklooksijenaz sentez reaksiyonlarında doz bağımlı inhibisyon göstermektedir (Fijalek ve ark., 2003).

Isırgan otunun hem yaprakları hemde köklerinin, TNF α , IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinlerin aşırı stimülasyonunu önlediği gösterilmiştir. Sitokinler immun sistemin mesajcıları olarak düşünülebilir. Gerçekten de hemen hemen bütün immun bozukluklarda (HIV'dan, kansere ve otoimmun hastalıklara kadar) alerjik durumlarda (astım gibi) ve obezite/insülin rezistansında metabolik düzeyde fonksiyonel düzensizliğin bir parçası olarak karakteristik olarak sitokin düzeylerinde dengesizlik vardır (Obertreis ve ark., 1996).

Yapılan bir çalışmada kolit bulunan ratlarda urtica dioicanın proinflamatuar sitokinleri, laktat dehidrogenazı inhibe ettiği ve kolesterolü düşürdüğü görülmüştür. (Genç ve ark., 2011)

Anti-viral ve immun denge

Isırganotu kökündeki süper lektinin HIV, soğuk algınlığı ve influenzadan sorumlu virusleri inhibe ettiğine dair kanıtlar mevcuttur (Balzarini ve ark., 1992).

CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin her birini ayırtebildiği gibi T hücre aktivasyonundan ve sitokin üretimine neden olabileme kapasitesinden dolayı diğer klasik T hücre stimulanlarından farklıdır. Isırganotundaki süper lektin dengeyi korumak için immun sistemi stimüle etmektedir (Musette ve ark., 1996).

Aköz kök ekstraktından izole edilen polisakkaritler invivo olarak hem T lenfositleri hem de kompleman sistemi stimule etmektedirler. T lenfositler üzerine izolektin karışımının doz bağımlı immunmodülatör aktivitesi ve ısırgan otu aglütininin direkt hücre proliferasyonunu inhibisyonu, antiprostatik aktivitenin görülmesine sebep olmaktadır (Fijalek ve ark., 2003).

Benign prostat hipertrofisi ve Prostat kanseri

Isırgan otunun köklerinden elde edilen %20 metanolik ekstrakt, prostat büyümesini %51.4 inhibe ettiğinden en etkili ekstraktır. Bu ekstraktın prostat epitel hücre ve stromal hücrelerin proliferasyonunu açıkça azalttığı gösterilmiştir (Lichius ve ark., 1999; Lindemann ve ark., 1999).

Isırganotu köklerinin kaynatılması ile elde edilen çayın, benign prostat hipertrofil hastaların yaşam kalitesini arttırması, poliüri ve nokturiyi azaltmasına bağılı olduğu gösterilmiştir. UDA gibi kökteki bileşimler prostat hücrelerinde membran $Na^+ -K^+ -ATPazını$ inhibe ederek prostat hücre metabolizma ve büyümesini suprese etmektedirler. Bu lektin immunstimulatör aktivite göstermekte ve epidermal büyüme faktör reseptörü ile etkileştiği varsayılmaktadır (Lichius ve ark., 1999).

Köklerden elde edilen aköz ekstrakt, doz bağımlı olarak insan prostat membranlarındaki seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) reseptörlerini inhibe edebilmektedir. Kökten elde edilen lignanların SHBG reseptörlerinin inhibisyonunu sağlayarak antitümöral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Anti SHBG aktivitesi testesteron metabolizması üzerine pozitif etkiler göstermektedir (Lindemann ve ark., 1999).

Allerjik rinitteki etkileri

Çift kör randomize bir çalışmada ısırganotunun etkileri plasebo ile karşılaştırılmış ve hastalarda düzelme görülmüştür (Bielory, 2004).

Diğer etkiler

Kuzeydoğu Morocco'da hipertansiyon tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Kardiovasküler etkileri, insan lenfosit proliferasyonunu stimüle ettiği, nötrofiller üzerine güçlü immun stimülatör etkileri gösterdiği görülmüştür (Cetinus, 2005). Isırgan otu ekstraktının antibakteriyel aktivite gösterdiği ve yine aynı çalışmada ülser insidansını famotidine göre daha etkili azalttığı ispatlanmıştır (Gulcin ve ark., 2004).

Isırgan otu yaprak ve kökleri kan temizleyicisi ve diüretik olarak, bitkinin infüzyonu ise nasal ve menstrual kanama, diabet, romatizma, egzema, anemi, saç kaybı ekspektoran ve antidiyareal olarak kullanılmaktadır (Fijalek ve ark., 2003).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Oral bölgede malign veya benign tümörü bulunan hastalardan patolojik ispatlama yapıldıktan sonra, tedavi amaçlı yapılan cerrahi işlem sırasında alınan 3-5 mm çapında örnekler, 15-20 dakika içinde ependorf tüplerine alınarak (1-2 cc % 0.9 serum fizyolojik ile) sıvı azot içerisinde transfer edildi ve -80°C' de muhafaza edildi. Çalışmada oral bölgede lokalize malign tümörlü 14 hastadan ve oral bölgede lokalize 12 benign tümörlü hastadan rezeksiyon materyali alındı. Çalışmada birer adet sert damakta, bukkal mukozada, ağız tabanında, dört adet dilde, beş adet dudakta lokalize yassı hücreli karsinom; bir adet yanakta lokalize adenokistik karsinom, bir adet malign melanom kullanıldı. Kullanılan benign tümörler ise beş adet yanakta fibrom, üç adet odontoma, üç adet ameloblastoma ve bir adet sementoblastomadır.

2.1.1. Bitkisel Materyalin Hazırlanması

Kurutulmuş urtica dioica yaprakları oda ısısında bir hafta 100 ml etil alkol (% 5 v/v) içinde inkübe edildi. Daha sonra da süzülüp 4000 x g'de 20 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatant kısmı deneylerde aquöz urtica dioica ekstresi olarak kullanıldı.

2.1.2. Örneklerin Hazırlanması

-80°C sıcaklıkta derin dondurucuda saklanan dokular çalışma gününde dondurucudan alınarak ağırlıklarının 10 katı hacimde (% 10 w/v) serum fizyolojik içinde homojenize edildi. Doku homojenizatları 4000 x g'de 20 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatantlarda protein konsantrasyonları Lowry yöntemiyle belirlendi ve uygun seyreltmelerle aynı doku türü için tüm süpernatantların protein konsantrasyonları eşitlendi.

2.1.3. Deneyde Kullanılan Cihazlar

- Spektrofotometre (UV-160-A, Shimadzu)
- Elektronik terazi (HR120, AND)
- Vorteks (NM 110, Nüvefuge)
- Santrifüj (Nüvefuge)
- Derin dondurucu (Arçelik)
- Otomatik pipetler (5 mL, 1 mL, 100 μ L, 20 μ L)
- Spektrofotometre (Plus 384, Microplate)

2.1.4. Kullanılan Çözeltiler

XO Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 4 mM Xanthine: 6 mg ksantin distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır (birkaç damla 1 M NaOH kullanılarak).
- Fosfat Tamponu pH 7.5, 50 mM, 0.5 mM EDTA'lı: 3.78 g Na₂HPO₄.2H₂O, 0.51 g KH₂PO₄, 93 mg Na₂EDTA 500 mL distile suda çözülerek hazırlanmıştır.
- Ürik Asit Stok Standardı (10 mM): 16.8 mg ürik asit distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır (birkaç damla 1 M NaOH kullanılarak).
- Standart Çözelti (500 μ M ürik asit): 0.5 mL stok çözeltilerden alınıp distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.
- % 100'lük TCA çözeltisi.

ADA Tayininde Kullanılan Çözeltiler

- Fosfat Tamponu (50 mmol/L, pH= 6.5): 5.62 g $\text{Na}_2 \text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ve 4.65 g $\text{KH}_2 \text{PO}_4$ alınır. Distile su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.
- Tamponlanmış adenozin çözeltisi (adenozin 21 mmol/L, fosfat tamponu 50 mmol/L pH = 6.5) 50 mL balon jode 280 mg adenozin üzerinde yaklaşık 30 mL fosfat tamponu ilave edilmiştir. pH = 6.5 'a ayarlanarak fosfat tamponu ile 50 mL'ye tamamlanmıştır.
- Amonyum sülfat stok çözeltisi (15 mmol/L): 1.982 gr amonyum sülfat distile suda çözülerek hacmi 1 L'ye tamamlanmıştır.
- Amonyum sülfat standart çözeltisi (0.15 mol/ml NH_3): 1mL amonyum sülfat stok çözeltisi fosfat tamponu ile 100 mL'ye distile edilmiştir.
- Fenol/Nitroprussid çözeltisi (fenol 106 mmol/L, nitroprussid 0.17 mmol/L): 10 g fenol ve 50 mg sodyumnitroprussid 500 mL distile suda çözülerek hacmi 1 L'ye tamamlanmıştır. - Alkali hipoklorit çözeltisi (NaOCl 11 mmol/L, NaOH 125 mmol/L): Sodyum hidroksit ve NaOCl karıştırılarak hacmi distile su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

MDA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- % 10'luk TCA çözeltisi,
- % 0.675'lik TBA çözeltisi.

2.2.1. Protein Miktarı Tayininde Prensip

Doku homojenatlarından elde edilen süpernatantların protein konsantrasyonlarının belirlenmesinde Lowry'nin protein ölçüm yöntemi kullanıldı. Bu yöntem fosfotungstik asit ve fosfomolibdik asitin, Cu^{+2} -protein kompleksi ile proteinlerin triptofan ve tirozin içeren rezidüleri tarafından, molibden mavisi ve tungsten mavisi oluşturması prensibine dayanır. Oluşan kompleksin absorbansı 700 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Sonuçlar "mg/ml homojenat" olarak belirlendi (Lowry, 1951).

2.2.2. Yöntem

Protein ölçümünde kullanılan reaktiflerin hazırlanışı aşağıdaki gibidir.

- A reaktifi: 0,5g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve 1g sodyum sitrat 100 ml distile suda çözülür.
- B reaktifi: 20 g Na_2CO_3 1L 0,1 N NaOH içinde çözünür.
- C reaktifi: 50ml B reaktifine 1ml A reaktifi eklenir.
- D reaktifi: 10 ml Folin-Ciocalteu reaktifine 10 ml distile su eklenir.
- Folin-Ciocalteu Fenol reaktifi: 100 gr sodyum tungstat ve 25 g sodyum molibdat 700 ml distile suda çözülür. Üzerine 50 ml %85'lik o-fosforik asit ve 100 ml derişik HCl eklenir. 10 saat süreyle hafif ateş altında reflux aparatında kaynatılır. 150 g lityum sülfat ve 50 ml H_2O eklenerek 3 damla brom eklenir. Karışım 15 dk süreyle kondenser (yoğunlaştırıcı) olmadan kaynatılır. Soğuyunca distile suyla 1 litreye tamamlanır.

Deneyin yapılışı aşağıdaki protokolde belirtilmiştir.

	NUMUNE	KÖR
SÜPERNATAN	10ul	-
Distile su	490ul	500ul
C reaktifi	2,5ml	2,5 ml

Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildikten sonra kör ve numune tüplerine 250 ul D reaktifi eklenir. Oda sıcaklığında 30 dakika daha inkübe edildikten sonra 700 nm dalga boyunda kör ve numunenin absorbansı distile suya karşı spektrofotometrik olarak ölçülür. Protein konsantrasyonunu hesaplanması için albümin standartından yararlanılmıştır. Buna göre faktör değeri 20 alınarak protein konsantrasyonu hesabı aşağıdaki formülle yapılmıştır.

Protein konsantrasyonu (mg/ml) = $(OD_{NM} - OD_{k\ddot{o}r}) \times \text{FAKTÖR}(F)$

2.2.3. Malondialdehit Seviye Tayininde Prensip

Dahle'nin spektrofotometrik yönteminin temeli MDA ile tiyobarbitürik asitin (TBA) oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın ölçülmesine dayanır. Sonuçlar standart solüsyonla (tetraetoksipropan) yapılan ölçümlerden hazırlanan standart grafiğe göre "nmol/mg protein" cinsinden belirlendi (Dahle ve ark., 1962).

Metot:

MDA ölçümünde kullanılan reaktifler ve hazırlanışı aşağıdaki gibidir.

- etil alkol(%95'lik,v/v) (merck)
- fosfat tamponu(ph 6;100mM):2,13 g Na_2HPO_4 ile 11,56g KH_2PO_4 tartılıp distile suda çözülüp hacim 1 litreye tamamlanarak hazırlanır.
- trikloroasetikasit (TCA)(%20w/v): 100g katı TCA tartılıp 500 ml 0,6 HCL 'de çözülür.
- TBA çözeltisi (%2w/v) :200 mg TBA tartılıp 10 ml suda çözülür.

Deneyin yapılışı aşağıdaki protokolda belirtilmiştir (çizelge 2.1).

Çizelge 2.1: MDA deneyinin yapılışı

	Numune	Kör
Süpernatant	200ul	200ul
Etil Alkol	1ml	1ml
Fosfat Tamponu	1ml	1ml
TCA	1ml	1ml
TBA	1ml	-

30 dak boyunca kaynar suda inkübe edilen deney tüpleri 20 dak 6000xg santrifüje edilir. Spektrofotometrik ölçüm sırasında kör tüplerine 1 ml TBA çözeltisi konur. 532 nm dalga boyunda numune ve kör tüplerindeki çözeltilerin absorbansları distile suya karşı spektrofotometrik olarak ölçülür.

2.2.4. Adenozin Deaminaz Aktivite Tayininde Prensip

ADA aktivitesi numune içinde oluşan amonyağın spektrofotometrik olarak 628 nm dalga boyunda ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Yöntemde oluşan mavi rengin yoğunluğu ADA aktivitesiyle doğru orantılıdır. Sonuçlar mIU/mg protein olarak verilmiştir (Guisti, 1974).

Metot

ADA ölçümüne ait işlem basamakları Çizelge 2.2 ve Çizelge 2.3' te gösterilmiştir.

Çizelge 2.2: ADA ölçümünde işlem basamakları-I

Kullanılan çözeltiler	Hazırlanacak Deney Tüpleri				
	Reaktif Körü	Standart	Adenozin Körü	Numune Körü	Numune
Fosfat Tamponu	1 mL	-	-	1 mL	-
Adenozin	-	-	1 mL	-	1 mL
Amonyum Sülfat	-	1 mL	-	-	-
Numune	-	-	-	50 µL	50 µL
Distile Su	50 µL	50 µL	50 µL	-	-

Numune ve diğer tüpler Çizelge 2.2'de gösterildiği şekilde hazırlanarak pipetleme yapılmıştır. Deney tüpleri vortekslenerek 37°C'da 1 saat su banyosunda bekletilmiş ve Çizelge 2.3'te gösterilen diğer işlemlere geçilmiştir.

Çizelge 2.3: ADA ölçümünde işlem basamakları-II

Kullanılan çözeltiler	Hazırlanacak Deney Tüpleri				
	Reaktif Körü	Standart	Adenozin Körü	Numune Körü	Numune
Fenol-nitroprussid	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
Alkali hipoklorit	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL

2.2.5. Ksantin Oksidaz Aktivite Tayininde Prensi

Bu yöntemin ilkesi ksantinden ürik asit oluşumunun 293 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesidir. Sonuçlar “mIU/mg protein” olarak belirlendi (Bergmeyer, 1974).

Metot

Numune ve diğer tüpler Çizelge 2.4’te belirtildiği gibi hazırlanarak işlemler sırasıyla yapılmıştır. İşlemin sonunda tüpler 6000 x g’de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatantların absorbanları 293 nm dalga boyunda okunmuştur.

Çizelge 2.4: Ksantin oksidaz ölçümünde işlem basamakları

	Numune Körü	Numune	Standart Körü	Standart
Tampon (pH 7.5, 50 mM)	2.80 mL	2.80 mL	2.85 mL	2.80 mL
Xanthine (4 mM)	50µL	50µL	50µL	50µL
Numune	-	50µL	-	-
Standart (500 µM)	-	-	-	50µL
37 °C de 30 dakika inkübasyon				
Numune	50µL	-	-	-
TCA (% 100)	100µL	100µL	100µL	100µL

2.2.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi '*SPSS for Windows 19*' paket programıyla yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler; dağılımı normal olan değişkenler için **ortalama ± standart sapma**, dağılımı normal olmayan değişkenler için **median (min – max)** olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkların önemliliği *Student's t testiyle*, ortanca değerler yönünden farkların önemliliği *Mann Whitney U testiyle* araştırıldı.

Ekstre grupları arasındaki farklılığı hangi grubun ortaya çıkardığını bulabilmek için *Freidman testi* kullanıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Urtica Dioica ekstresinin 12 adet oral benign ve 14 adet malign tümör üzerine etkileri çalışmasında MDA enzimi ölçüm değerleri tablo 3.1'de, ADA enzimi üzerine ölçüm değerleri tablo 3.2 'de, XO enzimi üzerine etkileri tablo 3.3'te görülmektedir.

3. BULGULAR

Çizelge 3.1: MDA bulguları

	MDA (nmol/mL)								
	Direkt		1/1oran		1/2oran		p		
	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Direkt vs 1/1	Direkt vs 1/2	1/1 vs 1/2
Benign (n=12)	0,3175 ± 0,25	0,3000 (0,00 - 0,93)	0,9967 ± 0,24	0,9600 (0,70-1,4)	1,1183 ± 0,19	1,1600 (0,86 – 1,4)	0,007	0,000	1,000
Malign (n=14)	0,1521 ± 0,11	0,1400 (0,00 - 0,39)	0,9079 ± 0,14	0,8600 (0,74-1,2)	1,4071 ± 0,3	1,3700 (0,95 – 1,9)	0,024	0,000	0,024
p	0,035		0,249		0,008				

Ort: Aritmetik ortalama, **SS:** Standart sapma, **Med:** Median (ortanca), **Min:** Minimum değer, **Max:** Maksimum değer

- Benign tümörlerde direkt ölçümlerde ortalama MDA düzeyi $0,3175 \pm 0,25$ iken 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında MDA düzeyi $0,9967 \pm 0,24$ 'e yükselmiştir.
- Benign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama MDA değeri $0,9967 \pm 0,24$ iken, 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama MDA değeri $1,1183 \pm 0,19$ 'a yükselmiştir.
- Benign tümörlerde direkt MDA düzeyi ile 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign tümörlerde direkt MDA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign tümörlerde 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi kıyaslaması $p > 0,05$ olduğundan sonuç anlamlı değildir.
- Malign tümörlerde direkt ölçümlerde ortalama MDA düzeyi $0,1521 \pm 0,11$ iken 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında MDA düzeyi $0,9079 \pm 0,14$ 'e yükselmiştir.

- Malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama MDA değeri $0,9079 \pm 0,14$ iken, 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama MDA değeri $1,4071 \pm 0,3$ 'e yükselmiştir.
- Benign ve malign tümörlerde ürtica dioica ekstresi uygulanmadan önce ortalama MDA değerleri $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign ve malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında MDA düzeyi $p > 0,05$ olduğundan anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Benign ve malign tümörlerde 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında MDA düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Malign tümörlerde direkt MDA düzeyi ile 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Malign tümörlerde direkt MDA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Malign tümörlerde 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra MDA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.

Çizelge 3.2: ADA bulguları

	ADA (u/L)								
	Direkt		1/1oran		1/2oran		p		
	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Direkt vs 1/1	Direkt vs 1/2	1/1 vs 1/2
Benign (n=12)	6,2517 ± 3,84	5,5150 (1,89 - 12,14)	2,8005 ± 1,73	1,9630 (0,81 – 5,99)	1,8867 ± 0,69	1,88 (0,95 - 3,20)	0,003	0,000	1,000
Malign (n=14)	21,1157 ± 11,19	19,9100 (6,37 - 52,68)	7,6565 ± 2,83	7,7420 (3,62 - 12,34)	4,6364 ± 1,49	4,57 (2,34 - 7,38)	0,024	0,000	0,024
p	0,00		0,00		0,00				

Ort: Aritmetik ortalama, **SS:** Standart sapma, **Med:** Median (ortanca), **Min:** Minimum değer, **Max:** Maksimum değer

- Benign tümörlerde direkt ölçümlerde ortalama ADA düzeyi $6,2517 \pm 3,84$ iken 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ADA düzeyi $2,8005 \pm 1,73$ 'e düşmüştür.
- Benign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama ADA değeri $2,8005 \pm 1,73$ iken, 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama ADA değeri $1,8867 \pm 0,69$ 'a düşmüştür.
- Benign tümörlerde direkt ADA düzeyi ile 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign tümörlerde direkt ADA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign tümörlerde 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi kıyaslaması $p > 0,05$ olduğundan sonuç anlamlı değildir.
- Malign tümörlerde direkt ölçümlerde ortalama ADA düzeyi $21,1157 \pm 11,19$ iken, 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ADA düzeyi $7,6565 \pm 2,83$ 'e düşmüştür.
- Malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama ADA değeri $7,6565 \pm 2,83$ iken, 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama ADA değeri $4,6364 \pm 1,49$ 'a düşmüştür.
- Benign ve malign tümörlerde ürtica dioica ekstresi uygulanmadan önce ortalama ADA değerleri $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign ve malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ADA düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Benign ve malign tümörlerde 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ADA düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Malign tümörlerde direkt ADA düzeyi ile 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.

- Malign tümörlerde direkt ADA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.
- Malign tümörlerde 1/1 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi ile 1/2 oranda ürtica dioica uygulandıktan sonra ADA düzeyi kıyaslaması $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.

Çizelge 3.3: XO bulguları

	XO (nmol/ mL)								
	Direkt		1/1oran		1/2oran		p		
	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Ort ± SS	Med (Min – Max)	Direkt vs 1/1	Direkt vs 1/2	1/1 vs 1/2
Benign (n=12)	0,0003 ± 0,00	0,000 (0,000-0,003)	0,0026 ± 0,01	0,0000 (0,00 – 0,03)	0,0081 ± 0,024	0,0005 (0,00 – 0,09)	a		
Malign (n=14)	0,0443 ± 0,04	0,0385 (0,00 – 0,11)	0,0924 ± 0,14	0,0105 (0,00 – 0,50)	0,0734 ± ,096	0,0040 (0,00 – 0,22)	b		
p	0,00		0,53		0,031				

Ort: Aritmetik ortalama, **SS:** Standart sapma, **Med:** Median (ortanca), **Min:** Minimum değer, **Max:** Maksimum değer

- Benign tümörlerde direkt ölçümlerde ortalama XO düzeyi 0,0003 iken 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında XO düzeyi $0,0026 \pm 0,01$ ‘e yükselmiştir.
- Benign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama XO değeri $0,0026 \pm 0,01$ iken, 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama XO değeri $0,0081 \pm 0,024$ ‘e yükselmiştir.
- Malign tümörlerde direkt ölçümlerde ortalama XO düzeyi $0,0443 \pm 0,04$ iken, 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında XO düzeyi $0,0924 \pm 0,14$ ‘e yükselmiştir.
- Malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama XO değeri $0,0924 \pm 0,14$ iken, 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında ortalama XO değeri $0,0734 \pm 0,096$ ‘ya düşmüştür.
- Benign ve malign tümörlerde ürtica dioica ekstresi uygulanmadan önce ortalama XO değerleri $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.

- Benign ve malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında XO düzeyi $p>0,05$ olduğundan sonuç anlamlı değildir.
- Benign ve malign tümörlerde 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında XO düzeyi $p<0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır.

Friedman analizi sonucu benign ($p=0,056$) ve malign ($p=0,844$) grupta üç ekstre grubu arasında fark bulunamadığından ikili karşılaştırma yapılmamıştır.

4. TARTIŞMA

Oral benign tümörlerde büyüme potansiyeli ve ortaya çıkan hormonal değişim, toksin, antijenler organizmaya zarar verir. Oral malign tümörler neoplazmlar arasında yer alan önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir, dünyada en sık izlenen 6. kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tespit ettiği en ölümcül 8 kanser içerisinde yer almaktadır. Oral kanser tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen hastaların yarısının yaşamlarını ilk 5 yılda kaybettiği bildirilmektedir (Jemal ve ark., 2006). Bu sebepten dolayı, oral tümörlerin teşhis ve tedavisi araştırılması gereken önemli konular içine girmektedir.

Hücre DNA'sına gelen oksidatif hasar kanser gelişimine yol açabilmektedir. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse hücre membran proteinlerini yıkarak, membran lipit ve proteinlerini yok ederler. Hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engelleyerek, nükleer membranı geçer ve nükleustaki genetik materyale etki eder. DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirerek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini zorlar ve vücuttan ciddi hasarlara neden olabilirler.

Tümör hücrelerinin proliferasyonunda serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu bazı deneysel çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Bugünkü bilgilerimize göre serbest oksijen radikalleri, kanser oluşumunu uyararak karsinogenlerin en önemlilerinden sayılabilir. Yine karsinogenezin herhangi bir safhasında oksidatif stresin etkisi, etki eden serbest oksijen radikallerinin bileşimine ve miktarına bağlıdır.

Ağız kanserinin risk faktörleri olarak sigara, alkol, karsinojen beslenme, U.V ve genetik yatkınlıktan bahsedilmektedir. Özellikle yaşam tarzı ve çevre ile ilişkili değiştirilebilir risk faktörlerinin rolü ilgi çekmiştir. Beslenme ağız kanseri oranlarını etkileyebilecek bir yaşam tarzı bileşeni olarak kabul edilmiştir. Geniş kapsamlı hayvan ve insan çalışmaları diyetsel faktörlerin tüm kanser ölümlerinin %35'lik kısmını kapsadığını göstermiştir (Duncan, 2004). Diyetler, mutajen ve karsinojen

bileşiklerin yanı sıra antimutajen ve antikarsinojen özellikteki bileşikleri de içerirler. Bu nedenle insanlarda beslenmenin ya kanser oluşumuna neden olacağı ya da kanserin önlenmesinde yardımcı bir faktör olarak rol alacağı düşünülmektedir.

Kanser nedenleri arasında lipit peroksidasyonunun düşünölmeye başlanması; çalışmaları çeşitli besinsel antioksidanların kanser oluşumu üzerine etkilerini araştırmaya yöneltmiştir (Byers ve Perry, 1992). Antioksidanların karsinogenezin başlama ve gelişme dönemini inhibe ettikleri, hücre ölümlü ve transformasyonunu önledikleri bulunmuştur (İşcan ve Çoban, 1998).

Doğal antioksidanların alımı kanser, kardiovasköler hastalıklar, diyabet ve yaşa bağı diğer hastalıkları azalttığı savunulmaktadır. Ancak bu alanda hala çelişkili düşünceler vardır. Halen birçok kanserin tedavisini sağlayacak sayılı ilaç mevcuttur, üstelik çoğu kanserin tedavisi de oldukça pahalıdır.

1960'dan beri bitkilerin antitümör aktiviteleri araştırılmakta ve şifalı bitkilerden izole edilen birçok doğal bileşim yeni antikanser ilaçların kaynağı olarak kullanılmaktadır (Cai ve ark., 2004). Deneysel çalışmalar gibi klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda da singlet oksijen (O_2^1) süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) gibi reaktif oksijen metabolitlerinin kanser etyolojisindeki rolünü desteklediği gösterilmiştir. ROS'un mutagenez, sitotoksisite ve gen ekspresyonundaki değişiklikler ile sonuçlanacak çok miktarda hücrenel ve moleköler etkileri mevcuttur (Ray ve ark., 2000).

Organizmada aşırı serbest radikal üretimi, özellikle hücre membranlarındaki lipidleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca proteinler, karbohidratlar ve DNA' da serbest radikallere hedef olur. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleköler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir (Halliwell, 1991).

Ağız epitelinin ROS'a maruz kalması, fibroblast proliferasyonunu, epitelyal hiperplaziyi, hücresel atipi ve oral tümör oluşumunu başlatabilir. Özellikle ROS'un sebep olduğu lipid peroksidasyon ürünleri, DNA ile reaksiyona girerek protoonkogenlerde ve tümör süpresör genlerde mutasyona öncülük ederek, normal epiteli malign forma dönüşümünü sağlarlar.

Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan lipid peroksidasyonunun son ürünü bir aldehit olan MDA, lipitler, proteinler ve nükleik asitler ile çapraz bağlanmaya neden olmaktadır (Ray ve ark., 2000).

Lipid peroksidasyonu; kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, inflamasyon, reperfüzyon hasarı, diabetes mellitus ve lupus gibi bir grup hastalığın oluşumuna sebep olur. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, doku zincir reaksiyonlarının hız belirleyicisidir. Lipid peroksidasyon ürünlerinin DNA hasarına yol açtığı belirlenmiştir. Lipid hidroperoksitler direkt olarak DNA zincir kırılmasına yol açarken, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri DNA'da baz oksidasyonuna neden olur. İn vivo olarak peroksit ve hidroperoksitlerin tümör ilerletici etki gösterdikleri ispatlamıştır. Ayrıca lipid peroksidasyonunun prokarsinojenleri son karsinojene çevirmede indirekt rol alabileceği gösterilmiştir.

Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu da iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin ve diğer membran özelliklerinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Kalender ve ark., 2002).

Portakal ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada meme kanserli dokunun MDA düzeylerini, çevre normal dokuya göre yüksek olarak bulmuşlar ve bu yüksekliğin de nekroz varlığında yetersiz kanlanma sonucunda ortaya çıktığını düşünmüşlerdir.

Huang ve ark. (1999), çalışmalarında meme kanserli hastaların plazma MDA düzeylerini normale göre yüksek olarak bulmuşlar ve artmış oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA düzeylerinin yükselmesi, çeşitli kanser hastalarında oksidatif stresin mutageneze sebep olarak kanser oluşumunda önemli rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir.

Literatürde çeşitli hastalıklarda tükürük MDA değerlerinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Khalili ve Biloklytska yaptıkları bir çalışmada periodontal hastalıklarda tükürük MDA seviyesinde önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir (Khalili ve ark., 2008).

Ron ve ark.(1992) yaptıkları bir çalışmada, Sjögren hastalarında serum ve tükürükte total antioksidan aktivitenin azaldığını, MDA seviyesinin ise arttığını bildirmişlerdir.

Akalın ve ark.nın (2007) yaptıkları bir çalışmada, kronik periodontitisli hastaların tükürük MDA düzeyleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuş olup; periodontal parametrelerle MDA değerleri arasında pozitif ve önemli korelasyon olduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum MDA düzeylerindeki değişme ise önemli bulunmamıştır.

Yapılan başka bir çalışmada da periodontitis hastalarının tükürük MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Çanakçı ve ark., 2009).

Yaptığımız çalışmada benign ve malign tümörlerde direkt bulunan MDA değerinin, urtica dioica ekstresinin 1/1 oranda uygulanmasının ardından yapılan ölçümlerde arttığı görülmüştür.

Bu, urtica dioicanın etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu arttırmasını sağlamıştır. Urtica dioica malign ve benign tümörlerde, apoptozisi tetikleyerek tümör hücrelerinin ölümüne yol açmıştır.

Urtica dioica ekstresinin 1/2 oranında uygulanmasının ardından yapılan ölçümlerde malign tümörde MDA değerinin arttığı, benign tümörlerde ise 1/1 veya 1/2 uygulanması arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

Malign tümörlerde ekstredeki artmış ürtica dioica miktarının; MDA değerinin artışında daha etkili olduğu fakat benign tümörde etkisinin olmadığını görülmüştür.

Benign ve malign tümörlerde urtica dioica ekstresi uygulanmadan önce ortalama MDA değerleri $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır. Yani benign ve malign tümörlerde var olan MDA düzeyleri farklıdır.

Benign ve malign tümörlerde 1/1 oranında urtica dioica ekstresi uygulandığında MDA düzeyi $p > 0,05$ olduğundan benign ve malign tümörler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Benign ve malign tümörlerde 1/2 oranında urtica dioica ekstresi uygulandığında MDA düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır. Yani artan urtica dioica ekstresi benign ve malign tümörler arasındaki MDA düzeyinde farklılık yaratmıştır.

ADA insan ve hayvan dokularında yaygın olarak bulunur. Dokularda hızla çoğalan hücreler, bölünmeyenlere oranla daha yüksek ADA aktivitesi içerirler. ADA'nın büyük bir kısmı hücrenin stoplazmasında, az bir kısmı da nükleusta bulunmaktadır (Giusti, 1974; Ocana, 1984; Severini, 1994). Enzimin intestinal mukoza ve dalakta yüksek aktiviteye; karaciğer, iskelet kası, böbrek ve serumda daha düşük aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. ADA lenfosit ve polimorfik lökositlerde eritrositlerden daha yüksek aktiviteye sahiptir. ADA aktivitesi en düşük oranda tiroid dokusunda bulunmaktadır (Giusti, 1974; Severini, 1994; Çerçi, 1996).

ADA enzimi özellikle lenfosit hücrelerin yüksek oranda bulunduğu dokularda yaygın bir şekilde dağılmıştır. ADA enziminin özellikle T lenfositlerin farklılaşması için gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca monosit ve makrofajların

olgunlaşmasında rol aldığı için ADA hücre aracılı bağışıklığın bir komponenti olarak düşünülür. ADA'nın esas fizyolojik aktivitesi lenfosit çoğalma ve farklılaşma ile ilgilidir. Enzim aktivitesi lenfositlerin mutajenik ve antijenik cevabı esnasında belirgin bir şekilde artar ve buna karşılık lenfosit blastogenezi ADA inhibitörü ile inhibe edilir (Gökbulut, 2000). ADA'nın majör fizyolojik rolü lenfositlerin farklılaşması ve çoğalmasıyla ilgilidir. ADA aktivitesi lenfositik hücrelerde, eritrositlere oranla 10 kat daha fazla bulunmaktadır. T lenfositlerde B lenfositlere göre daha yüksek oranlarda bulunur ve ayrıca T hücre farklılaşması esnasında özellikle immatür basamaklarda belirgin artış olur.

Bunlara bağlı olarak birçok araştırmacı ADA'nın hücrel immünitinin bir belirteci olduğunu ve buna bağlı olarak farklı hastalıklarda serum seviyelerinin artışını göstermişlerdir. Artmış serum ADA aktivitesi hücrel immünitinin uyarıldığı birçok hastalıkta gösterilmiştir. Bu hastalıklar tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, akut pnömoni, romatoid artrit ve çeşitli malignitelerdir (Baganha ve ark., 1990; Aohi ve ark., 1994; Valdes ve ark., 1996; Villanave ark., 1996) .

Literatürde kanserde ADA aktivitesinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarla karşılaşılmaktadır. Serum ADA aktivitesinin bazı kanser türlerinde artarken, bazılarında azaldığı ya da değişmediği belirtilmektedir (Ocana ve ark., 1983). Kanserli dokularda yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Durak ve ark. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada kanserli ve kansere komşu larinks dokularında ADA aktivitesi oldukça düşük bulunmuştur.

Akyol ve ark. (1994) tarafından da beyin tümörlerinin bazı tiplerinde ADA aktiviteleri düşük bulunmuştur. Literatürde kanserli dokularda ADA aktivitesinin arttığı belirtilen çalışmalar da bulunmaktadır.

Son zamanlarda tükürük ADA aktivitesinin araştırıldığı çalışmalar önem kazanmakta ve bu çalışmaların sayısı artmaktadır. Saraçoğlu ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışma sonucunda, kontrol grubu ve gırtlak kanserli hastalar ile karşılaştırılan ağız kanserli

hastaların tükürüklerinde ADA'nın daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, bu çalışmada elde edilen sonuçların diğer bazı araştırmacılar tarafından öne sürülen; tükürük ADA aktivitesinin diagnostik ve prognostik kanser markırı olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemediğini belirtmişlerdir (Saraçoğlu ve ark., 2005).

Durak ve ark. (2003), prostat kanserli hastalardan alınan prostat dokusunda domates suyunun ADA aktivitesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Farklı konsantrasyonlardaki domates suyunun (25 µl, 50 µl, 100 µl) ADA' yı önemli derecede inhibe ettiğini belirlemişlerdir.

Durak ve ark. (2004), prostat kanserli hastalardan alınan prostat dokusunda urtica dioica bitkisinin sulu ekstraktının farklı konsantrasyonlarının adenoazin deaminaz enzimini inhibe ettiğini saptamışlardır.

Tamamlayıcı ilaç olarak urtica dioicanın çeşitli etkileri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Adenoazin deaminaz DNA turn overında ve nükleotid mekanizmasında anahtar enzim olduğundan dolayı ve fludarabin gibi ADA inhibitörleri bazı kanser türlerinin tedavisinde kemoteröpatik amaçla kullanıldığından dolayı aynı moleküler mekanizma ile kanser dokularında urtica dioica ekstresinin ADA aktivitesine etkisi oral tümörlerde araştırılmak istenmiştir.

Ayrıca monosit ve makrofajların olgunlaşmasında rol aldığı için ADA hücre aracılı bağışıklığın bir komponenti olarak düşünülür. ADA' nın esas fizyolojik aktivitesi lenfosit çoğalma ve farklılaşma ile ilgilidir. Enzim aktivitesi lenfositlerin mutajenik ve antijenik cevabı esnasında belirgin bir şekilde artar.

Yaptığımız çalışmada benign ve malign tümörlerde direkt bulunan ADA değerinin, urtica dioica ekstresinin 1/1 oranda uygulanmasının ardından yapılan ölçümlerde azaldığı görülmüştür.

Bu, urtica dioicanın etkin bir şekilde DNA turn over mekanizmasında ve pürin nükleotid metabolizmasında çeşitli etkiler göstererek ADA enzimini inhibe ettiğini göstermektedir.

Urtica dioica ekstresinin 1/2 oranında uygulanmasının ardından yapılan ölçümlerde malign tümörde ADA değerinin azaldığı, benign tümörlerde ise 1/1 veya 1/2 uygulanması arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Bu, malign tümörlerde ekstredeki artmış urtica dioica miktarının ADA değerinin azalmasında daha etkili olduğu fakat benign tümörde etkisinin olmadığını göstermektedir. ADA inhibisyonu, malign hücreleri apoptoza sürükler. Dolayısıyla ADA'nın inhibisyon yapması, kanserli hücrelerde daha belirgin görülmesi, urtica dioicanın potansiyel bir kemoteröpadik ajan gibi davrandığını düşündürür. Bitkiler kanser hastalarında bu nedenle ilaç olarak değil kemoterapi ile beraber sinerjik etkisinden dolayı kullanılmalıdır.

Benign ve malign tümörlerde urtica dioica ekstresi uygulanmadan önce ortalama ADA değerleri ara $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır. Yani benign ve malign tümörlerde var olan ADA düzeyleri farklıdır.

Benign ve malign tümörlerde 1/1 oranında urtica dioica ekstresi uygulandığında ADA düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır. Benign ve malign tümörlerde 1/2 oranında urtica dioica ekstresi uygulandığında ADA düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç yine anlamlıdır. Yani farklı konsantrasyonda urtica dioica benign ve malign tümörlerde farklı derecede etkide bulunmuştur.

XO pürin metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir. Pürin katabolizmasının en son iki reaksiyonunu katalizleyerek, ürik asit oluşumunu sağlar (Champe ve Harvey, 1997a). XO'nun serbest radikal metabolizmasında da rolü vardır. Vücutta süperoksit anyonu üretim yollarından biri XO reaksiyonu olup; bazı özel durumlarda fazla miktarda O_2^- üretir (Akyol, 2004). Artmış XO aktivitesi nedeniyle reaktif oksijen türlerinin artması çeşitli doku hasarına yol açabilecektir.

Literatürde, hipertansif ratlarda yapılan çalışmalar dikkate alınarak XO reaksiyonu ile oluşan süperoksit anyonunun NO biyoyararlanımını değiştirebileceği öne sürülmüştür (Cai ve Harrison, 2000). Süperoksit anyonu NO ile reaksiyona girerek $ONOO^-$ oluşturmaktadır ki, bu da güçlü bir oksidandır (Musette ve ark., 1996).

Yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonda XO'ın arttığı rapor edilmiştir. Fadilloğlu ve ark. (2000) NO sentaz inhibitörleri ile deneysel olarak hipertansiyon oluşturulan ratlarda karaciğer dokusunda XO ve ADA aktivitelerinin arttığını bildirmişler. Böyle bir hipertansiyon durumunda pürin katabolizmasının artabileceğini ve buna bağlı olarak XO ve ADA aktivitelerinin artacağını belirtmişlerdir. Ksantin oksidazın beyinde ödem, iskemi, damar geçirgenliğinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ayrıca hepatit ve beyin tümörü vakalarında da XOD'ın serum düzeylerinin arttığı aktarılmaktadır (Lavelli ve ark., 2000).

Yaptığımız çalışmada benign ve malign tümörlerde direkt bulunan XO değerinin, urtica dioica ekstresinin 1/1 oranda uygulanmasının ardından yapılan ölçümlerle arttığı görülmüştür.

Urtica dioica ekstresinin 1/2 oranda uygulanmasının ardından yapılan ölçümlerde ise benign tümörlerde XO'nun yine arttığı, malign tümörlerde ise 1/1 oranında eklenmiş urtica dioica'ya göre XO'nun azaldığı görülmüştür.

Bu çalışmada, urtica dioicanın ürik asit oluşumunu arttırdığı görülmektedir. Urtica dioicanın öncelikle oksidatif stresi arttırarak, diğer enzimleri ve antioksidan savunmayı aktive edeceği düşünülmektedir. Fakat 1/2 oranında uygulanan urtica dioica ile doza bağımlı olarak malign tümörde XO'nun azaldığı görülmektedir.

Benign ve malign tümörlerde urtica dioica ekstresi uygulanmadan önce direkt bulunan ortalama XO değerleri $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır. Yani benign ve malign tümörlerde var olan XO düzeyleri arası fark vardır.

Benign ve malign tümörlerde 1/1 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında XO düzeyi $p > 0,05$ olduğundan sonuç anlamlı değildir.

Benign ve malign tümörlerde 1/2 oranında ürtica dioica ekstresi uygulandığında XO düzeyi $p < 0,05$ olduğundan sonuç anlamlıdır

Yani farklı konsantrasyonda ürtica dioica benign ve malign tümörlerde farklı derecede etkiye bulunmuştur.

Herbir enzimin yoğunluğu, konsantrasyonu, dokudan dokuya farklılık gösterir. XO enziminin konsantrasyonu lökosit ve beyin dokularına kıyasla ağız dokularında düşük olduğu için ölçtüğümüz metotta düşük konsantrasyonda saptanmıştır. Hatta benign dokularda çalışmadaki referans aralığının altında olduğu için saptanamamıştır. Ancak kanserli ağız dokularında nükleik asit turn over mekanizması hızlı olduğundan ölçümü bir miktar saptanmıştır. Ancak ADA aktivitesi çalışmaya gereken ipuçlarını göstermek adına anlamlıdır.

Bitkisel ilaçlarda selüloz, nişasta, pektin, şeker vb. tedavi yönünden etkisiz maddelerin yanında; çok az miktarlarda bile farmakolojik etkilere sahip bileşikler de bulunmaktadır. Bitkisel ilaçlara tedavi özelliği veren bu maddeler kimyasal yapılarına göre glikozitler, organik asitler, tanenler, alkoloitler, sabit yağlar, uçucu yağlar, reçineli bileşikler, vitaminler ve antibiyotikler olarak sınıflandırılır (Byers ve Perry, 1992). Günümüzde üzerinde durulan bitkilerin başında, insan vücudunun kendini koruma gücünü artıran ve her türlü zorluğa karşı vücudun direncini artıran bitkiler gelmektedir. Bu özellikte olan bitkilerin kullanılması her geçen gün artmakta ve bu bitkileri yetiştiren ülkelere geniş bir ticari gelir sağlamaktadır. Ayrıca sentetik ilaçların yan etkilerinden dolayı, bitkisel kaynaklı ilaçlara yönelim özellikle son yıllarda artmıştır (Byers ve Perry, 1992).

Urtica dioica Beta sitosterol içeren, ADA aktivitesinde inhibisyon yaptığı, SOD, CAT aktivitelerinde artışa yol açtığı görülen bir bitkidir ve apoptoz yaptığı

gözlenmiştir. Bu anlamda *urtica dioica* ile ilgili yapılan literatür çalışmalarında *urtica dioica*'nın immunomodülatör özelliğinden bahsedilmektedir. Özellikle prostat kanserli hastalarda B-sitosterolden zengin *urtica dioica*; semptomlarda, üriner akış parametrelerinde anlamlı değişikliklere neden olmuştur.

Bir çalışmada *urtica dioica*'nın prostat epitelyum hücrelerinde antiproliferatif aktiviteye neden olduğu görülmüştür. Yine bir çalışmada *urtica dioica* doza bağımlı olarak globulinin kendi reseptörüne bağlanmasını inhibe etmiştir(Durak ve ark., 2004)

Cai ve ark. (2000), Çin'deki antioksidan ve fenolik bileşikleri bulunan 112 çeşit şifalı bitkinin antikanser ilişkisini araştırmak için total antioksidan kapasitesine ve total fenolik içeriğine bakmışlardır. Şifalı bitkilerdeki antioksidan kapasite ile total fenolik içerik arasında belirgin pozitif ilişki bulunmuş ve fenolik içeriğin antioksidan etkiyi oluşturan temel yapı olduğu düşünülmüştür. Diğer sebze ve meyvelere göre bu şifalı bitkilerin çok güçlü antioksidan aktiviteye ve yüksek fenolik bileşik içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Çin'deki şifalı bitkilerin doğal bileşimlerinin kemopreventif ajan kaynağı olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür.

Yapılan bir çalışmada *urtica dioica* ekstraktının total antioksidan aktivitesinin, indirgeme kapasitesinin, süperoksit temizleme aktivitesinin α - tokoferol gibi güçlü antioksidandan bile daha fazla olduğu gösterilmiştir(Champe ve Harvey 1997a.).

Genel bilgilerden anlaşılacağı üzere pürin ve pirimidin nükleotidlerin metabolizmasının anlaşılması DNA ve RNA metabolizması hakkındaki bilgilerimizin gelişmesine katkı sağlayacaktır. Özellikle DNA ve RNA' nın yapı taşları olan nükleotid metabolizmasındaki değişiklikler, bu metabolizmanın anahtar enzimleriyle ilişkilendirmek kanser hücrelerini metabolizmasını anlamak açısından değer taşımaktadır.

Bugüne kadar ısırgan otunun ağız tümörlerine etkileri üzerine yapılmış herhangi bir çalışmanın bulunmamasından dolayı yaptığımız bu çalışma ile bu konunun önünü açtığımızı düşünmekteyiz. Ancak ağız tümörlerinin oluşumunda birçok etiyoloji söz konusu olduğundan, daha geniş biyokimyasal test parametreleriyle birlikte değerlendirilecek ve ısırgan otu etki mekanizmalarını ileri düzeyde açıklığa kavuşturacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ısırgan otunun ağız tümörlerinde hücrel immüitenin belirleyicisi olduğu düşünölen ADA enzimini inhibe ettiği, pürin metabolizması ve serbest radikal mekanizması arasında anahtar enzim olan XO enziminin artmasını tetiklediği ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'yı arttırdığı tespit edilmiştir.

Urtica dioicanın yapılan çalışmalarda saptanan antioksidan özelliği, ADA aktivasyonunda inhibisyon özelliği, apoptozis özelliğinden dolayı oral bölgedeki tümörlerde ADA, XO ve oksidan sistem üzerine etkisinin araştırılmasının tümör tedavisine fayda sağlayacağı düşünölmüştür. Ancak bitki tedavileri önerilmeden önce hastadan doğru anamnez alınmalı ve gerekli göröldüğünde kemoterapiye ek tedavi olarak önerilmelidir.

ÖZET

Urtica Dioica Ekstresinin Oral Kanseroz ve Nonkanseroz Tümörlerde Adenozin Deaminaz (ADA), Ksantin Oksidaz (XO) ve Oksidan Sistem Üzerine Etkileri

Ağızdaki malign tümörler önemli ölüm nedenlerinden biri olup, Dünya Sağlık Örgütü'nün tespit ettiği en ölümcül 8 kanser içerisinde yer almaktadır. Oral benign tümörler ise ortaya çıkan hormonal değişim, toksin ve antijenlerin organizmaya zarar vermesi, yüksek büyüme potansiyeli açısından; tedavi alternatifleri araştırılmaktadır.

Antioksidan etkiye sahip olan ısırgan otunun bazı kanserlerin tedavisinde etkisinin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma Urtica dioica ekstresinin oral kanseroz ve nonkanseroz tümörlerde adenozin deaminaz (ADA), ksantin oksidaz (XO), malondialdehit (MDA) ve oksidan sistem üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Oral bölgede 14 malign ve 12 benign tümörü bulunan hastalardan patolojik ispatlama yapıldıktan sonra, tedavi amaçlı yapılan cerrahi işlem sırasında alınan 3-5 mm çapında örnekler -80°C' de muhafaza edilmiştir. Saklanan dokular çalışma gününde dondurucudan çıkarılıp üzerine, gerekli işlemlerin ardından aquöz ürtica dioica ekstresi uygulanmıştır.

Çalışma sonucunda urtica dioicanın MDA üzerinde etkileri, etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu arttırdığıdır. Ürtica dioica öncelikle oksidatif stresi artırarak, diğer enzimleri ve antioksidan savunmayı aktive etmiştir.

Urtica dioicanın ADA üzerine etkileri ise etkin bir şekilde DNA turn over mekanizmasında ve pürin nükleotid metabolizmasında çeşitli etkiler göstererek enzimi inhibe etmiştir.

Urtica dioicanın XO üzerine etkileri ise XO, ürik asit oluşumunu arttırmıştır. Ürtica dioica öncelikle oksidatif stresi artırarak, diğer enzimleri ve antioksidan savunmayı aktive etmiştir.

Urtica dioicanın yapılan çalışmalarda saptanan antioksidan özelliği ve enzimler üzerine etkileri nedeniyle oral bölgede malign ve benign tümörlerin tedavisi için faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: ADA, Oksidan Sistem, Urtica Dioica, XO.

SUMMARY

The effects of urtica dioica extracts on Adenosine deaminase (ADA), xanthine oxidase (XO) and oxidant system of the oral cancerous and noncancerous tumours

One of the major causes of death are malignant tumors in the mouth and these are located within the most deadly 8 cancer types that is determined by the World Health Organization. The treatment alternatives of benign tumours are being investigated in terms of oral hormonal changes, toxins and antigens that is harmful to the organism and the high growth potential of these tumours.

Urtica Dioica that has an effect of antioxidant, there are some studies may influence the treatment of some cancers. This study was carried out to investigate the effects of urtica dioica extracts on Adenosine deaminase (ADA), xanthine oxidase (XO) and oxidant system of the oral cancerous and noncancerous tumours.

After doing the proving of pathology report of the patients who has 14 malign and 12 benign tumours in oral region, 3-5 mm in diameter samples taken during the surgical procedure for the treatment, was maintained at -80° C. On the day of the operation, stored tissues were removed from the freezer and after the necessary procedures, aqueous urtica dioica extraction was applied.

As a result of the study, the effect of the urtica dioica on MDA, is an effective way to increase the lipid peroxidation. Urtica dioica primarily by increasing oxidative stress, activated the other enzymes and antioxidant defenses.

The effects of urtica dioica on ADA; on DNA turn over mechanism and purine nucleotide metabolism, are inhibiting the enzyme activity as showing a variety of impacts.

The effect of urtica dioica on XO; is to increase the formation of uric acid. Urtica dioica primarily by increasing oxidative stress, activated the other enzymes and antioxidant defenses.

Due to the detection of antioxidant characteristic of urtica dioica in studies and due to the effects of urtica dioica on enzymes, it is thought to be useful for the treatment of malign and benign tumours in oral region.

Key words: ADA, Oxidant System, Urtica Dioica, XO.

KAYNAKLAR

- AGIUS, L.M. (2003). Possible close analogy between HIV and EBV infection and, respectively, induced lymphomas. *Med Hypotheses*, **60(6)**: 874-9.
- AKALIN, F.A., BALTACIOGLU, E., ALVER, A., KARABULUT, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.*, **34(7)**:558-565.
- AKBAY, P., BASARAN, A.A., UNDEGER, U., BASARAN, N. (2003). In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from urtica dioica L. *Phytother Res.*, **17**:34-37.
- AKKUŞ, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı, Konya: *Mimoza Yayınları*, p.:1-110.
- AKYOL, Ö., ARSLANOGLU, R., DURAK, I. (1995). Aktivites of free radicals and DNA turnover enzymes in cancerous and non-cancerous human brain tissues. *Redox Report*, **1**:155-159.
- AKYOL, Ö. (2004). Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5**: 15-25.
- AOKI, Y., KATOH, O., NAKANISHI, Y., KUROKI, S., YAMADA, H. (1994). A comparison study of IFN G, ADA, and CA 125 as diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir. Medicine*, **88**:139-143.
- BAGANHA, M.F., PEGO, A., LIMA, M.A., GASPAR, E.V., CORDEIRO, A.R. (1990). Serum and pleural adenosine deaminase. *Chest*, **97**:605-610.
- BALIS, M.E.(1985) Adenosine deaminase and Malignant Cells. *Annals New York Academy of Sciences*, **45**:142-149
- BALZARINI, J., NEYTS, J., SCHOLS, D., HOSOYA, M., VAN DAMME, E., PEUMANS, W., DE CLERCQ, E. (1992). The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium hybrid* and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine)n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. *Antiviral Res.*, **18**:191-207.
- BARUT, Ş., CANBOLAT, A., BİLGE, T., AYDIN, Y., ÇOKNEŞELİ, B., KAYA, U. (1993). Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: Time-Level Relationship. *Neurosurgery Rev.*, **16**:53-59.
- BAŞARAN, A., ERİTOĞLU, I., ÜNDEGER, Ü., BAŞARAN, N.(1997). Immunomodulatory activities of some Turkish medicinal plants. *Phytother Res.*, **11**: 609-11.
- BAŞERER, N. (2003). Oral Kavite Kanseri . Baş-Boyun Kanseri 1. Baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, p.: 237-270.
- BERGMAYER, H.U. (1974). *Methods of Enzymatic Analysis*, 644 s.
- BERRY, C.E., HARE, J.M. (2004). Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiologic implications. *J Physiol.*, **555(3)**:589- 606.
- BHASKAR, S.N. (1969). *Synopsis of Oral Pathology*. Mosby Company, Third Edition.

- BIELORY, L. (2004). Complementary and alternative interventions in asthma, allergy and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, **93**: 45–54.
- BOUQUOT, J.E.(1998). Oral verrucous carcinoma: Incidence in two US populations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, **86**: 318-24.
- BORING, C.C., SQUIRES, T.S., TONG, T., MONTGOMERY, S. (1994). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, **44** (1): 7-26.
- BYERS, T., PERRY, G. (1992). Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annu Rev Nutr.*, **12**: 139–159.
- CABRERA, M.F. (1990). Immunologic classification of acute lymphoblastic Leukemia. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **12**: 283-291
- CANBOLAT, O., DURAK, I., ÇETİN, R., KAVUTÇU, M., DEMİRCİ, S., ÖZTÜRK, S. (1996). Activities of adenosine deaminase, 5' nucleotidase, guanase and cytidine deaminase enzymes in cancerous and non-cancerous human breast tissue. *Breast Cancer Research and Treatment*, **37**: 189-193.
- CARSON, D.A., KAYE, J., WASSO, D.B. (1981). The potential importance of soluble deoxynucleotidase activity in mediating deoxyadenosine toxicity in human lymphoblasts. *The Journal of Immunology*, **126**: 348- 352.
- CAYMAZ, O. (2006). Ürik asit ve kronik kalp yetmezliği. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, *Türk J Cardiol.*, **9**(3):110-114.
- CAWSON, R.A., BINNIE, W.H., BARRETT, A.W., WRIGHT, J.M. (2001). Oral Disease Clinical and Pathological Correlations. 3. ed. Mosby, *Edinburgh*, **15**:1-15.23.
- CAWSON R.A., ODELL, E.W., PORTER, S. (2002). Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. 7. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 230-54.
- CETINUS, E., KILINC, M., INANC, F., KURUTAS, E.B., BUZKAN, N. (2005). The role of urtica dioica (urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J Exp Med.*, **205**: 215–221.
- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. (1997a). Pürin Nükleotidlerinin Yıkımı (A. TOKULLUGİL, M. DİRİCAN, E. ULUKAYA editörler). Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, p.: 343-351.
- CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F. (1993). An Introduction to radical biochemistry. *Br. Med. Bull.*, **49**: 481–493.
- ÇANAKÇI, C.F., ÇİÇEK, Y., YILDIRIM, A., SEZER, U., ÇANAKÇI, V. (2009). Increased Levels of 8-Hydroxydeoxyguanosine and Malondialdehyde and Its Relationship with Antioxidant Enzymes in Saliva of Periodontitis Patients. *Eur J Dent.*, **3**(2):100- 106.
- ÇERÇİ, M. (1996). Tüberkülozun Ayırıcı Tanısında Plevral Mayii Total Adenozin Deaminaz ve İzoenzimlerinin Tayini. Doktora tezi, Erzurum, 70 s.
- DAHLE, L.K., HILL, E.G., HOLLMAN, R.T. (1962). The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Arc Biochem Biophys.*, **98**: 253-261
- DAVIES, M.J. (2003). Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun.*, **305**: 761–70.

- DAVIS, P.H. (1982). The Flora of turkey and the east aegean islands. Cilt 7. Edinburgh: Edinburgh university press, p.: 633-635.
- DELILIERS, G.L., BRUNO, E., CORTELEZZI, A., FUMAGALLI, L., MOROSINI, A. (1988). Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, **65**:533-7.
- DORNAND, J., BONNAFAUS, J.C., FAVERO, J. (1982). Ecto 5'- nucleotidase and Adenosine Deaminase Activities of Lymphoid Cells. *Biochemical Medicine*, **28**: 144-156
- DREXLER, H.G., GAEDICKE, G., MINOVADA, J. (1985). Biochemical Enzyme Analysis in Acute Leukemia. *J.Clin. Pathol.*, **38**: 117-127
- DROGE, K., SCHULZE-OSTHOFF, S., MIHM, D., GALTER, H., SCHENK, H.P., ECK, S., GMUNDER H. (1994). Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J.*, p.:1131–1138.
- DUNCAN, A.M. (2004). The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clin Issues*, **15**: 119–135.
- DURAK, I., PERK, H., KAVUTCU, M., CANBOLAT, O., AKYOL, Ö., BEDÜK, Y. (1994). Adenosine Deaminase 5' Nucleotidase Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Cancerous and non- Cancerous Human Bladder Tissues. *Free Radic Biol.*, **16**: 825-831
- DURAK. I., BİRİ, H., AVCI, A., SÖZEN, S., DEVRİM E. (2003). Tomato juice inhibits adenosine deaminase activity in human prostate tissue from patient with prostate cancer. *Nutrition Research* **23**, 1183-1188
- DURAK, I., BİRİ, H., DEVRİM, E., SÖZEN, S., AVCI, A. (2004). Aqueous Extract of Urtica Dioica Makes Significant Inhibition on Adenosine Deaminase Activity in Prostate Tissue from Patients. *Cancer Biology & Therapy*, **3**: 9,855-857.
- ELLİS, G.L., CORİO, R.L. (1980). Spindle cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, **50**: 528-34.
- EPSTEİN, J.B. (2003). Oral cancer In: Greenberg MS, Glick M. (eds) *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment* 10th ed. BC Decker Inc, Ontario, 194-234.
- ERİMOĞLU, C. (1990).. *Diş hekimleri için İnsan Anatomisi*. 1. Baskı İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 104.
- FADILLIOĞLU, E., KAYA, B., UZ, E., EMRE, M.H., ÜNAL, S. (2000). Effects of Moderate Exercise on Mild Depressive Mood, Antioxidants and Lipid Peroxidation. *Bull Clinical Psychopharmacol*, **10**:194-200.
- FIRAT, D., HAYRAN, M. (1992). *Cancer Statistics In Turkey and In The World 1990-1992*. 1st ed. İz Matbaacılık, Ankara, 1992.
- FİJALEK, Z., SOLTYK, K., LOZAK, A., KOMİNEK, A., OSTAPCZUK, P.(2003). Determination of some micro- and macroelements in preparations made from peppermint and nettle leaves. *Pharmazie*, **58**: 480–482.
- GEORGE, J., STRUTHERS, A.D. (2009). Role of Urate, Xanthine Oxidase and The Effects of Allopurinol in Vascular Oxidative Stress. *Vasc Health Risk Manag.*, **5(1)**:265-272.

- GENC, Z., YARAT, A., TUNALI-AKBAY, T., SENER, G., CETINEL, S., PISIRICILER, R., CALISKAN-AK, E., ALTINTAS, A., DEMIRCI, B. (2011). The effect of stinging nettle (*Urtica dioica*) seed oil on experimental colitis in rats. *J Med Food.*, (12):1554-61
- GILLI, R., LOPEZ, C., SARI J.C. (1990). Thermodynamic Study of the Interaction of Methotrexate, Its Metabolites and New Antifolates with Thymidylate Synthase, Influence of Fd UMP. *Biochemical Pharmacology*, 40: 2241-2246
- GIUSTI, G. (1974). Adenosine Deaminase Methods of Enzymatic Analysis. In Bergmeyer H.U. ed Methods of Enzymatic Analysis. New York: *Academic Press*, 2:1092- 1099.
- GOZUM, S., TEZEL, A., KOC, M. (2003). Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. *Cancer Nurs.*, 26: 230–236.
- GRUSZECKI, W.I., STRZALKA, K. (2005). Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties. *Biochim Biophys Acta.*, 2: 108-15.
- GUİSTİ, G. (1974). Enzyme activities. In: Bergmeyer UH, ed. Methods of enzymatic analysis. Weinheim Bergest: Verlag Chemia, p.: 1087-91.
- GULCİN, I., KUFREVİOĞLU, O.I., OKTAY, M., BUYUKOKUROĞLU, M.E. (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol.*, 90: 205–215.
- GUTTERIDGE, J.M., HALLİWELL, B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.*, 899:136-47.
- GÜLBAYZAR, S. (2006). Yenidogan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Göstergesi Olarak) Malondialdehit. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 53s.
- GÜLER, N. (1999). Meme kanserinde kemoprevansiyon. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 4: 292–293.
- HALLİWELL, B. (1996). Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res.*, 25: 57–74.
- HALLİWELL, B. (1996). Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.*, 16: 33-50.
- HAYES, J.D., MCLELLAN, L.I. (1999). Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress, *Free Radic. Res.*, p.: 273–300.
- HO, A.D., DÖRKEN, B. (1986). Purine Degredative Enymes and Immunological Phenotypes in Chronic B- Lymphocytic Leukemia, Indication that Leukemic İmmunocytoma is a Seperate Entity. *British Journal Of Haematology*, 62: 545-555
- HO, A.D., GANESHAGURU, K. (1988). Enzymes of purine metabolism in lymphoid neoplasm clinical relevance for treatment with enzyme inhibitors. *Klin Wochenscher*, 467-474
- HO, D.A., GANESHAGURU, K., KNAUF, W.U. Enzyme Activities of Leukemic Cells and Biochemical Changes İnduced by Deoxycoformycin in vitro-lack of Correlation with Clinical Response. *Leukemia Research*, 13:269-278
- HOWELL, R.E., WRIGHT, B.A., DEWAR, R. (2003). Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 95 (2): 205-12.

- İŞCAN, M., ÇOBAN, T. (1998). Normal ve neoplastik meme dokusunda antioksidan enzimler. *Klinik Gelişim*, **11**: 392–395.
- JEMAL, A., SİGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J., SMİGAL, C., et al. (2006). Cancer Statics, *CA Cancer J Clin.*, **56**:106-30
- KALENDER, S., KALENDER, Y., ÖĞÜTÇÜ, A., UZUNHİSARCIKLI, M., DURAK, D., AÇIKGÖZ, F. (2002). Endosulfan-Induced Cardiotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats: *The Protective Effect of Vitamin E. Toxicology*, **202**:227-235.
- KARADENİZ, A.N.(2000). Baş-boyun ve Tiroit Kanserleri. In: Topuz E, Aydınler A, Karadeniz AN, editörler. Klinik Onkoloji. İstanbul: Tunç Matbaası, p.: 161-200.
- KHALILI, J., BILOKLYTSKA, H. F. (2008). Salivary Malondialdehyde Levels in Clinically Healthy and Periodontal Diseased Individuals. *Oral Dis.*, **14(8)**:754-760.
- KÖKOĞLU, E. (1998). Serbest radikal reaksiyonlarının kanserdeki rolü. *Klinik gelişim*, **11**: 358–364.
- KURTULUS, H., ESKİOCAK, S., TÜTÜNCÜLER, F., BASARAN, Ü.N., GÜLEN, S. (2003). Deneysel Sistemik Hipoksi Gelistirilmiş Yenidogan Ratlarda N-Asetilsistein Uygulamasının Etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*, **28(2)**:40-44.
- LAVELLİ, V., PERİ, C. AND RİZZOLA, A. (2000). Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.*, **48(5)**; 1442-1448.
- LIAU, L.M., BERGSNEIDER, M., BECKER, D.P., YOUMANS, J.R. (1997). Neurological Surgery. W.B. Saunders Co.4 th ed. Physiol.
- LİCHİUS, J.J., RENNEBERG, H., BLASCHEK, W., AUMULLER, G., MUTH, C.(1999). The inhibiting effects of components of stinging nettle roots on experimentally induced prostatic hyperplasia in mice. *Planta Med.*, **65**: 666–668.
- LİNDAHL, T. (1993). Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*, **362**: 709– 715
- LİNDEMANN, P., MULLER, H.H., AUMULLER, G., KONRAD, L. (1999). Antiproliferative effect of a polysaccharide fraction of a 20% methanolic extract of stinging nettle roots upon epithelial cells of the human prostate (LNCaP). *Pharmazie*, **54**: 768–771.
- LOO, G. (2003). Redox-sensitive mechanisms of phytochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation. *J Nutr Biochem.*, **14**: 64–73.
- LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.*, **193**:265-75.
- MATES, J.M., SANCHEZ-JİMENEZ, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiological processes. *Front Biosci.*, **4**: 339–345.
- MCCORD, J.M. (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.*, **108**: 652–659.
- MENDİRATTA, S., ZHİ-CHAO Q.U., JAMES, M.(1998). Enzyme Dependent Ascorbate Recycling in Human Erythrocytes: *Role of Thioredoxin Reductase Free Radical Biology and Medicine.*, **25 2**: 221-228

- MORROW, J.D., CHEN, Y., BRAME, C.J., YANG, J., SANCHEZ, S.C., et al. (1999). The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation. *Drug Metab Rev.*, **31(1)**:117-39.
- MUSETTE, P., GALELLI, A., CHABRE, H., CALLARD, P., PEUMANS, W., TRUFFA-BACHI, P., KOURILSKY, P., GACHELIN, G. (1996). Urtica dioica agglutinin, a V beta 8,3-specific superantigen, prevents the development of the systemic lupus erythematosus-like pathology of MRL lpr/lpr mice. *Eur J Immunol.*, **26**: 1707–1711.
- MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, R.A., RODWELL, V.W. (1996). Fizyolojik Öneme Sahip Lipidler. N. DİKMEN, T. ÖZGÜNEN. Harper'in Biyokimyası, Yirmidördüncü Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.
- NEVILLE, B.W., DAMM, M.M., ALLEN, C.M., BOUQUOT, J.E. (1995). Oral and Maxillofacial Pathology. 1st ed. WB Saunders, Philadelphia, 259-321
- NISHINO, T., OKAMOTO, K., EGER, B.T., PAI, E.F., NISHINO, T. (2008). Mammalian Xanthine Oxidoreductase - Mechanism of Transition from Xanthine Dehydrogenase to Xanthine Oxidase. *FEBS Journal.*, **275**:3278-3289.
- NORDBERG, J., ARNER, E.S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med.*, **31**:1287–1312
- OBERTREIS, B., RUTTKOWSKI, T., TEUCHER, T., BEHNKE, B., SCHMITZ, H. (1996). Ex-vivo in-vitro inhibition of lipopolysaccharide stimulated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta secretion in human whole blood by extractum urticae dioicae foliorum. *Arzneimittelforschung*, **46**: 389–394.
- OCANA, I., MARTÍNEZ-VAZQUEZ, J.M., SEGURA, R.M., FERNANDEZ-DESEVILLA, T., CAPDEVILA, J.A. (1983). Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. *Test for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. Chest*, **84(1)**:51-3.
- ODELEYE, O.E., WATSON, R.R., ESKELSON, C.D., MUFTI, S.I. (1990). Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Promote Peroxidation and Possible Role in the Promotion of Cancer in "Reactive Intermediates IV", Plenum Press, New York, 789-791.
- O'DWYER, P.J., WAGNER, B., JONES, B.L. (1988). 2' Deoxycoformycin for Lymphoid Malignancies. *Annals of Internal Medicine*, **108**: 733-743
- OKADA F. (2002). Inflammation and free radicals in tumor development and progression. *Redox Rep.*, **7**: 357–68.
- ONIZAWA, K., NISHIHARA, K., YAMAGATA, K., YUSA, H., YANAGAWA, T., YOSHIDA, H. (2003) Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, **39**: 781-8
- ORD, R.A. (2000). Types of Oral Cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, p.:65-77.
- ORD, R.A. (2000). Diagnostic Procedures. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, p.: 39-48.
- ÖKSÜZ, M.C., SAMANCI, N. (2003). Kristal Artropatilerinden Gut. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, **12(8)**:303-306.

- PARKIN, D.M., BRAY, F., FERLAY, J., PISANI, P.(2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.*, **55**: 74-108.
- PARKIN, D.M., LAARA, E., MURÍ, C.S. (1988). Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*, **41 (2)**: 184-97.
- PÍTIPHAT, W., DIEHL, S.R., LASKARIS, G., CARTSOS, V., DOUGLAS, C.W., ZAVRAS AI. (2002). Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res.*, **81**: 192-7.
- POPLACK, D.G., BLATT, J., REAMAN, G. (1981). Purine Pathway Enzymes Abnormalities in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Research*, **41**: 4821-4832.
- RATECH, H., MARTÍNUÍK, F., BORER, W.Z. (1988). Differential Expression of Adenosine Deaminase Isoenzymes in Acute Leukemia. *Blood*, **72**: 1627-1632.
- RAY, G., BATRA, S., SHUKLA, N.K., DEO, S., RAÍNA, V., ASHOK, S., HUSAÍN, S.A. (2000). Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, **59**: 163–170.
- RÍHEMANN, K., BEHNKE, B., SCHULZE-OSTHOFF, K. (1999). Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NFkappaB. *FEBS Lett.*, **442**: 89–94
- RÍZZARDÍ, C., FREZZINÍ, C., MAGLÍONE, M., TÍRELI, G., MAURO, M. (2003). A Look at the Biology of Spindle Cell Squamous Carcinoma of the Oral Cavity: Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg.*, **61**: 264-8.
- RON, G.I., SHMELEVA, L.T., KLEIN, A.V., IASHKOVA, E.I.U. (1992). Lipid Peroxidation and The Status of the Basal Membrane of the Acinar Cells in the Minor Salivary Glands of Patients with Sjögren's Syndrome. *Stomatologia (Mosk.)*, **(2)**:23- 26.
- SARAÇOĞLU, U., GÜVEN, O., DURAK, I. (2005). Adenosine Deaminase and 5'-Nucleotidase Activities in Saliva From Patients With Oral and Laryngeal Cancer. *Oral Dis*, **11(5)**:323-5.
- SAPP, J.P., EVERSOLE, L.R., WY SOCKÍ, G.P. (1997). Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 1st ed. Mosby St. Louis, p: 156-195.
- SAYEK, İ. (2004). Genel Cerrahi.3.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, p.: 904–907.
- SEEPMÍLLER, J.E. (1985). Overview of Possible Relation of Defects in Purine Metabolism to Immune Deficiency. *Annals New York Academy of Sciences*, **451**:9-19
- SERRANO, D., CARRION, R., BALSALOBRE, P., MIRALLES, P., BEREGUER, J., BUNO, I., PINEDA, A.G., RIBERA, J.M., CONDE, E., MARTIN, J.L.D.(2005). HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol.*, **33**: 487-94.
- SEVEN, A., CANDAN, G. (1996). Antioxidan Defense Systems. *Cerrahpasa J Med.*, **27**: 41–50.
- SEVERINI, G. (1994). Uremic Toxins and Adenosine Deaminase Activity, *Clinical Biochemistry*, **27**:273-276.
- SINGLETARY, K.W., GAPSTUR, S.M. (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*, **286**: 2143–2151.
- SLATER, TF. (1984) Free-Radical Mechanisms in Tissue Injury. *Biochem. J.*, **222**: 1–15.

- SÖZMEN, E.Y. (2002). Yaşlanma biyokimyası. Onat T, Emerk K, Sözmen ET (editörler). İnsan Biyokimyası. 1.Baskı, Ankara, p.: 667–672.
- STEINBERG, D. (2000). Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipitol*, **11**: 603-7.
- TANAKA, N., MIMURA, M., OGİ, K., AMAGASA, T. (2004). Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from clinical records of 35 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, **33**: 761-5.
- TANAKOL, R. (1998). Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik gelişim*, **11**: 347–356.
- TAUSCHER, A.E., JEWELL, W.R., DAMJANOV, I. (2002). Malignant melanoma of the lip spreading in a pagetoid manner into the minor salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, **94**: 341-4.
- TOİDA, M., SHİMOKAWA, K., MAKİTA, H., KATO, K., KOBAYASHİ, A., KUSUNOKİ, Y., HATAKEYAMA, D., FUJİTSUKA, H., YAMASHİTA, T., SHİBATA, T. (2005). Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopatho-logical study of 82 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, **34**: 528-32.
- TOYOKUNİ, S., OKAMOTO, K., YODOİ, J., HİAİ, H. (1995). Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett.*, **358**: 1-3.
- TRANGAS, T., COURTIS, N.,GOUNARIS, A. (1989). Patterns of Adenosine Deaminase, Ecto-5-Nucleotidase, *Poly (A) Polymerase and Surface Light Chain Expression in Chronic Lymmpocytic Leukemias. Blut.*, **58**: 187-193
- TRITSCH, G.I., NISWANDER, P.W. (1985). Purine Catabolism as a Source of Superoxide in Macrophage. *Annals Newyork Akademy of Science*, **451**: 279-291
- TUNCER, İ., BURGUT, R., BOZDEMİR, N., COŞAR, E.F. (1994). Türkiye’de Kanser Sıklığı.1.baskı TÜBİTAK, Adana, p.: 128-35.
- URSO, M.L., CLARKSON, P.M. (2003).Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, **189**: 41–54.
- UYSAL, M. (1998). Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik gelişim*, **11**: 336–341.
- VALDES, L., JOSE, E.S., ALVAREZ, D., VALLE, J.M. (1996). Adenosine Deaminase (ADA) İsoenzyme Analysis in Pleural Effusions: Diagnostic Role, and Relevance to the Origin of Increased ADA in Tuberculous Pleurisy. *Eur. Respir. Journal*, **9**:747-751.
- VILLENA, V., NAVARRO-GONZALES, J.A., GARCIA-BENEYAS, C., MANZANOS, J.A., ECHAVE, J., LOPEZ-ENCUENTRA, A., BARBERO, J.A. (1996). Rapid Automated Determination of Adenosine Deaminase and Lysozyme for Differentiating Tuberculous and Non-Tuberculous Pleural Effusions. *Clinical Chemistry*, **42**:2218-2221.
- VIVES, J.L., ROZMAN, C., PUJADES, M.A. (1988). Combined Assay Adenosine Deaminase, Purine Nucleoside Phosphorylase and Lactate Dehydrogenase in the Early Clinical Evaluation of B-Chronic Lymphocytic Leukemia. *American Journal of Heamatology*, **27**: 157-162

- YELLOWITZ, J.A. (2000). The Oral Cancer Examination. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, p.:21-37.
- WANG, X., QUINN, P.J. (1999). Vitamin E and its function in membranes. *Prog Lipid Res.*, 38 **4**: 309-36.
- WHISLER, R.L., MURRAY, J.L., ROACH, R.W., BALCERZAK, S.P. (1984) . Characterization of multiple immune defects in human malignant lymphoma. *Cancer*, **53**: 2628-2634
- WILLCOX, J.K., ASH, S.L., CATIGNANI, G.L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, **44**: 275–295
- WITT, C., BORGES, A.C., KLEIN, K., NEUMANN, H.J. (1997). Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: A retrospective study of 77 patients. *J Oral Maxillofac Surg.*, **55**: 450-3.
- World Health Organization International classification of diseases for oncology (ICD-0) World Health Organization, Geneva,1990.
- WU, D., CEDERBAUM, A.I. (2003). Alcohol, Oksidative Stress and Free Radical Damage. *Alcohol Research&Health*, **27(4)**:277-284.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Zehra
Soyadı : Fırtına Ekincioğlu
Doğum yeri ve tarihi : Ankara, 07/09/1984
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli

İletişim bilgileri

Adres : Uğur Mumcu Mah. Menderes Bulvarı A/7 Blok No:33
Batıkent/ Ankara
e-mail : zehra.firtina@hotmail.com

II- EĞİTİMİ

2008- 2012 : Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerrahisi
2002-2007 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi
1996-2002 : Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi
1991-1996 : Atakent İlköğretim Okulu

Yabancı Dil

İngilizce, Almanca

Rotasyonlar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

III- ÜNVANLARI

2007 : Diş Hekimi

IV- MESLEKİ DENEYİMİ

2008- 2012 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora öğrencisi

V- ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

- Türk Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği (TAOMS)
- Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği (ACBID)
- ACOMS
- AOCMF

Ulusal Dergilerdeki Poster Bildirileri

1. **ZEHRA FIRTINA**, AYSEGÜL M. TÜZÜNER ÖNCÜL, SEDA DENİZ GÜNER, DUYGU AYTAÇ, REHA KİŞNİŞÇİ. Intraoral Coronoidotomy Treatment Of A Patient With Trismus Due To Radiotherapy Treatment. 4th Açbid International Oral& Maxillofacial Surgery Society Congress. May 26-30 2010, Antalya/ TURKEY

2. **ZEHRA FIRTINA**, HAMIYET ÜNSAL, ILHAM MEHDIYEV, ADNAN ÖZTÜRK. The Use Of Surgical Diode Laser In Oral Hemangioma : A Case Report. 4.Th Açbid International Oral& Maxillofacial Surgery Society Congress. May 26-30 2010, Antalya/ TURKEY
3. **ZEHRA FIRTINA**, AYSEGÜL TÜZÜNER ÖNCÜL, NAZ YAKAR, HAMIYET ÜNSAL, ADNAN ÖZTÜRK. A Case Report, Irritation Fibroma Prevents Use Of Prosthesis. 2nd BAMFS Congress, 5th ACBID International Conference. May 25-29,2011. Antalya/ TURKEY
4. **ZEHRA FIRTINA**, BESTE INCEOGLU, AYSEGÜL MINE TÜZÜNER ÖNCÜL, SEDA DENİZ GÜNER, AHMET KESKIN. Squamous Cell Carcinoma Of The Tongue Due To Oral Trauma (A Case Report). 2nd BAMFS Congress, 5th ACBID International Conference. May 25-29,2011. Antalya/ TURKEY
5. AYSEGÜL MINE TÜZÜNER ÖNCÜL, **ZEHRA FIRTINA**. Botulinum Toxin Type A Treatment For Facial Asymetry Due To Unilateral Masseter Muscle Hypertrophy. 2nd BAMFS Congress, 5th ACBID International Conference. May 25-29,2011. Antalya/ TURKEY.
6. **Z. FIRTINA EKİNCİOĞLU**, B. INCEOGLU, N. YAKAR, A. OZTURK. Fusion Teeth (two case report) 13th European Congress of Dentomaxillofacial Radiology 13th- 16 Th June 2012. Leipzig/ GERMANY

Ulusal Dergilerdeki Yayınlar

1. TÜZÜNER ÖNCÜL A., **FIRTINA Z.**, GÜNER S, YAZICIOĞLU D., KİŞNİŞÇİ R. Radyoterapiye Bağlı Gelişen Trismusun Koronoidotomi İle Tedavisi : Bir Olgu Sunumu A.Ü. Diş hek. Fak. Derg. 36(2) 103-107,2009.
2. **FIRTINA EKİNCİOĞLU Z.**, NADER A., İNCEOĞLU B.,YAKAR N., TÜZÜNER ÖNCÜL A., ÖZTAŞ B. Klinik Olarak Sementoblastoma İle Uyumlu Kondensing Osteitis (Vaka Raporu). A.Ü. Diş hek. Fak. Derg. (baskıda)

3. **FIRTINA EKİNCİOĞLU Z.,YAKAR N., İNCEOĞLU B., CÖMERT E., TUNÇEL Ü., KESKİN A.** Maksillada Gelişen Primer Malign Melanom(Bir Olgu Sunumu). A.Ü. Diş hek. Fak. Derg. (baskıda)

VI- BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Katıldığı Bilimsel Sempozyum ve Kongreler

- TAOMS 15. Uluslararası Kongresi 29Ekim-2Kasım 2008, Antalya / TÜRKİYE.
- 7.Bahar Sempozyumu 27-30 Mart 2008 Antalya/TÜRKİYE
- “Principles in Craniomaxillofacial Fracture Management” AO CMF Course, 7-9 Şubat 2009, İstanbul / TÜRKİYE.
- ACBID The third international oral and maxillofacial surgery society congress “Dental Implant Rehabilitation in Atrophic Jaws” 22 Nisan 2009 Antalya/ TÜRKİYE
- ACBID The Third International Oral And Maxillofacial Surgery Society Congress 22-26 Nisan 2009 Antalya/ TÜRKİYE
- ACBID The Third International Oral And Maxillofacial Surgery Society Congress “The Role Of Arthroscopy In TMJ Surgery” 22 Nisan 2009 Antalya/ TÜRKİYE
- ACBID The Third International Oral And Maxillofacial Surgery Society Congress “Technique Refinements In Orthognathic Surgery”22 Nisan 2009 Antalya/ TÜRKİYE
- TAOMS 16. Uluslararası Kongresi 3-8 Kasım 2009 Ürgüp/Nevşehir /TÜRKİYE
- Astra Tech 2nd Scientific Symposium 4D Aspect of Implantology 4-5 Aralık 2009 Ankara/TÜRKİYE

- Klinik Araştırmacı Eğitim Programı, 15 Aralık 2009, Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Ankara / TÜRKİYE.
- CRP Eğitim Kursu, 27 Nisan 2010, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi, Ankara / TÜRKİYE
- AÇBİD 4.Th İnternational Oral&Maxillofacial Surgery Society Congress 26-30 Mayıs 2010 Antalya/TÜRKİYE
- Türk Oral Ve Maksillofsiyal Cerrahi Derneği 18. Uluslararası Kongre.02- 06 Ekim 2011
- BICON Dental İmplants Surgical And Prosthetic Principles Course 24/10/2010
- ACOMS 33rd Annual Conference And Scientific Exhibition 27-30 April 2012 Florida/AMERICA

VII- DİĞER BİLGİLER

Katıldığı Kurs ve Eğitim Toplantıları

-“Principles in Craniomaxillofacial fracture management” AOCMF Course, 7-9 Şubat 2009, İstanbul / TÜRKİYE.

-Klinik Araştırmacı Eğitim Programı, 15 Aralık 2009, Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Ankara / TÜRKİYE.

-Astra Tech 2nd Scientific Symposium 4D Aspect of Implantology 4-5 Aralık 2009 Ankara/TÜRKİYE

-ACBID The third international oral and maxillofacial surgery society congress ‘‘Dental Implant Rehabilitation in Atrophic Jaws’’ 22 Nisan 2009 Antalya/ TÜRKİYE

-ACBID The Third International Oral And Maxillofacial Surgery Society Congress
‘‘The Role Of Arthroscopy In TMJ Surgery’’ 22 Nisan 2009 Antalya/ TÜRKiYE

-ACBID The Third International Oral And Maxillofacial Surgery Society Congress
‘‘Technique Refinements In Orthognathic Surgery’’22 Nisan 2009 Antalya/
TÜRKiYE

-CRP eğitim kursu, 27 Nisan 2010, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ankara / TÜRKiYE.

-Surgical and Prosthetic Principles Course, Bicon Dental Implants, 24 Ekim 2010,
Ankara / TÜRKiYE.