

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA ADENOSİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ  
VE PARAOKSANAZ-1 SERUM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Halis GÖKYER  
DANIŞMAN : Prof. Dr. Halit DEMİR

VAN- 2015

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA ADENOSİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ  
VE PARAOKSANAZ-1 SERUM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Halis GÖKYER

VAN- 2015

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim dalın'da Prof. Dr. Halit DEMİR danışmanlığında, Halis GÖKYER tarafından hazırlanan “**Meme Kanserli Hastalarda Adenozin Deaminaz, Aril Esteraz ve Paraoksanaz-1 Serum Aktivitelerinin İncelenmesi**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 05/02/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr. Halit DEMİR

İmza:

Üye : Prof.Dr. Vedat TÜRKOĞLU

İmza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Adnan Yıldız

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ....../....../2012 gün ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Halis GÖKYER



## ÖZET

### **MEME KANSERLİ HASTALARDA ADENOSİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ VE PARAOKSANAZ-1 SERUM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

GÖKYER, Halis  
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halit DEMİR  
Şubat 2015, 53 Sayfa

Bu tez çalışmasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkolojisi servisinde meme kanseri teşhisi konulmuş hastalardan alınan serum örneklerinden bazı antioksidant enzim aktiviteleri aril esteraz ve paraoksanaz-1 (ARE ve PON-1) ve purin biyosentesinde önemli anahtar bir enzim olan adenosin deaminaz (ADA) aktiviteleri tayin edildi. Meme kanserli hastalarda PON-1 aktivitesi hasta grubu, Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ) (Çizelge 4.1). Yapılan bu tez çalışmasında serum ARE hasta grubu Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 düzeylerin aktivitesi kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ) (Çizelge 4.1). Yine yapılan bu çalışmada ADA aktivitesi hasta grubu Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $p<0.001$ ) (Çizelge 4.1). Sonuç olarak PON-1 aktivitesinin kanda yüksek olması meme kanseri riskini azaltıcı bir faktörü olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Meme Kanseri, ADA, ARE, PON-1.



## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF ADENOSINE DEAMINASE, ARYL ESTERASE AND PARAOXANAZ-1 SERUM ACTIVITIES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER**

GÖKYER, Halis

Msc. Thesis, Department of Chemistry

Thesis Advisor: Prof. Dr. Halit DEMİR

February 2015, 53 Pages

In this thesis study, some antioxidant enzyme activities arylesterase and paraoxonase-1 (ARE and PON-1) and adenosine deaminase (ADA) activity which is an important key in Purin biosynthesis, were determined from the serum samples that are taken from patients diagnosed with breast cancer in Oncology Department of Medical School of Yuzuncu Yıl University. The PON-1 activity of patient group (at phase-1, phase-2 and phase-3) was found significantly more lower than the healthy control group in breast cancer patients ( $p<0.001$ ) (Chart 4.1.). The serum ARE activity (at phase-1, phase-2 and phase -3) was found significantly more lower to control group in this thesis study ( $p<0.001$ ) (Chart 4.1.). And then in this study ADA activity was detected high in patient groups (at phase-1, phase -2 and phase -3) ( $p<0.001$ ) (Chart 4.1.). As result, having a high level of PON-1 activity can be assessable as a factor that reduces the risk of cancer that will be done.

**Key words:** Breast Cancer, ADA, ARE, PON-1.



## ÖN SÖZ

Van bölgesinde sıklıkla karşılaşılan meme kanserli hastalarda bazı antioksidant enzimlerin düzeylerini saptamak ve meme kanserli hastalarda temel ve klinik tanıda yararını saptamak üzere bu çalışma amaçlanmıştır.

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde her türlü yardımını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Halit DEMİR'e ayrıca Doç. Dr. Erkan DOĞAN'a, Prof. Dr. Vedat TÜRKOĞLU'na, Doç. Dr. Suat EKİN'ne, Yrd. Doç. Dr. Hayriye GÖNÜLÜ'ye, Uzm. Dr. Mehmet MANDALI'ya, Edremit İlçe Sağlık Müdürü Dr. Ömer BİLİCİ'ye, Yönetim Hizmetleri Şube Müdürü Özkan KAHVECİ'ye, Eren SARIKAYA'ya, Kadir KARAKAŞ'a, Esra AĞDAĞ GÖKYER'e ve Serhat ÇİÇEKKÖKÜ'ne teşekkür ederim. Beni özveri ile büyütüp, eğitim ve öğretim hayatım boyunca bana maddi, manevi her konuda destek olan ve güvenlerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarken, çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşime de sevgiler ve teşekkürler sunuyorum.

Şubat 2015

Halis GÖKYER



## İÇİNDEKİLER

|                                                              | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------|-------|
| ÖZET                                                         | i     |
| ABSTRACT                                                     | iii   |
| ÖN SÖZ                                                       | v     |
| İÇİNDEKİLER                                                  | vii   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ                                             | ix    |
| ÇİZELGELER LİSTESİ                                           | xi    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ                               | xiii  |
| 1. GİRİŞ                                                     | 1     |
| 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ                                       | 2     |
| 2.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi                         | 2     |
| 2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri                            | 3     |
| 2.2.1. Yaş                                                   | 3     |
| 2.2.2. Cinsiyet                                              | 3     |
| 2.2.3. Irk                                                   | 4     |
| 2.2.4. Hormonal durum                                        | 4     |
| 2.2.5. Radyasyona maruziyet                                  | 5     |
| 2.2.6. Diyet ve hayat tarzı                                  | 6     |
| 2.2.7. Sosyo ekonomik seviyenin yüksekliği                   | 7     |
| 2.3. Adenozin Deaminaz (ADA) Enzimi Hakkında Genel Bilgiler  | 7     |
| 2.3.1. Pürin metabolizması                                   | 9     |
| 2.3.2. Adenozin deaminaz enziminin yapısı                    | 10    |
| 2.3.3. Adenozin deaminaz enziminin adlandırılması            | 11    |
| 2.3.4. Adenozin deaminaz enziminin görev aldığı reaksiyonlar | 11    |
| 2.3.5. Adenozin deaminaz enziminin izoenzimleri              | 12    |
| 2.3.6. Adenozin deaminaz enziminin kanserle ilişkisi         | 14    |

|                                                                                     | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.4. Reaktif Oksijen Radikallerin Tanımı                                            | 15           |
| 2.4.1. Antioksidant enzimler ve savunma sistemleri                                  | 16           |
| 2.5. Paraoksanaz (PON-1) Hakkında Genel Bilgiler                                    | 16           |
| 2.5.1. Paraoksanaz-1 enzimin tanımı ve yapısı                                       | 16           |
| 2.5.2. Paraoksanaz-1 enziminin kimyasal yapısı                                      | 19           |
| 2.5.3. Paraoksanaz-1 enziminin reaksiyonu ve fonksiyonu                             | 20           |
| 2.5.4. Paraoksanaz-1 enziminin sentez ve sekresyonu                                 | 22           |
| 2.5.5. Paraoksanaz-1 enziminin aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi | 22           |
| 2.5.6. Çeşitli hastalıklarda paraoksanaz enziminin etkinliği                        | 23           |
| 2.5.7. Paraoksanaz-1 enziminin kanserle ilişkisi                                    | 24           |
| 2.6. Arilesteraz (ARE) Hakkında Genel Bilgiler                                      | 25           |
| 2.6.1. Arilesteraz enziminin tanımı                                                 | 25           |
| 2.6.2. Arilesteraz enzimin aktivitesi                                               | 25           |
| 2.6.3. Arilesteraz enzimin reaksiyonu                                               | 26           |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM                                                               | 27           |
| 3.1. Materyal                                                                       | 27           |
| 3.1.1. Cihaz ve malzemeler                                                          | 27           |
| 3.1.2. Reaktifler ve kimyasal maddeler                                              | 27           |
| 3.2. Yöntem                                                                         | 27           |
| 3.3. Analiz Metotları                                                               | 28           |
| 3.3.1. Adenozin deaminaz (ADA) enzim aktivitesinin ölçümü                           | 28           |
| 3.3.2. Paraoksanaz (PON-1) enzim aktivitesinin analizi                              | 28           |
| 3.3.3. Arilesteraz (ARE) enzim aktivitesinin tayini                                 | 29           |
| 3.4. İstatistiksel Analiz                                                           | 29           |
| 4. BULGULAR                                                                         | 30           |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ                                                                | 33           |
| KAYNAKLAR                                                                           | 38           |
| ÖZ GEÇMİŞ                                                                           | 53           |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

| Şekil                                                                                                                            | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. AMP'nin Inozine dönüşümü .....                                                                                        | 8     |
| Şekil 2.2. ADA'nın katalizlediği tepkime.....                                                                                    | 9     |
| Şekil 2.3. Pürin nükleotidlerinin ürik aside (insanlarda pürin katabolizmasının son ürünü) yıkımı-1 .....                        | 10    |
| Şekil 2.4. Pürin nükleotidlerinin ürik asite (insanlarda pürin katabolizmasının son ürünü) yıkımı-2 .....                        | 10    |
| Şekil 2.5. ADA'nın katalizlediği tepkimeler.....                                                                                 | 12    |
| Şekil 2.6. Paraoksanaz Enzim Mekanizması.....                                                                                    | 17    |
| Şekil 2.7. Hücre membranında bulunan paraoksanaz (PON-1)'in HDL' ye transferi ...                                                | 18    |
| Şekil 2.8. Paraoksanazın (PON-1) yapısı.....                                                                                     | 19    |
| Şekil 2.9. Paraoksanaz Enzim Mekanizması.....                                                                                    | 21    |
| Şekil 2.10. Paraoksanaz (PON-1) ve arilesteraz (ARE) aktivite ölçümü.....                                                        | 26    |
| Şekil 4.1. ADA (adenozin deaminaz) enzim aktivitesi kontrol ve hasta (Evre-1, Evre-2, Evre-3) gruplarının karşılaştırılması..... | 31    |
| Şekil 4.2. PON-1 (paraoksanaz) enzim aktivitesi kontrol ve hasta (Evre-1, Evre-2, Evre-3) gruplarının karşılaştırılması .....    | 31    |
| Şekil 4.3. ARE (arilesteraz) enzim aktivitesi kontrol ve hasta (Evre-1, Evre-2, Evre-3) gruplarının karşılaştırılması .....      | 32    |



## ÇİZELGELER LİSTESİ

| Çizelge                                                                                                          | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. İnsan doku ve hücrelerinde total adenozin deaminaz (ADA) düzeyi ve izoenzim aktivite oranları ..... | 13    |
| Çizelge 2.2. Sağlıklı insanda ve çeşitli hastalık durumlarında bildirilen serum ADA ve izoenzim düzeyleri .....  | 14    |
| Çizelge 4.1. Çalışma popülasyonunun ADA, PON-1 ve ARE serum aktiviteleri.....                                    | 30    |



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| <b>Simgeler</b>                  | <b>Açıklam</b>             |
|----------------------------------|----------------------------|
| <b>O<sub>3</sub></b>             | Ozon                       |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | Süperoksit                 |
| <b>°C</b>                        | Santigrad derece sıcaklığı |
| <b>dk</b>                        | Dakika                     |
| <b>g</b>                         | Gram                       |
| <b>h</b>                         | Saat                       |
| <b>L</b>                         | Litre                      |
| <b>mL</b>                        | Mililitre                  |
| <b>µL</b>                        | Mikrolitre                 |
| <b>mg</b>                        | Miligram                   |
| <b>mM</b>                        | Milimolar                  |
| <b>M</b>                         | Molar                      |
| <b>N</b>                         | Normal                     |
| <b>rpm/dk</b>                    | Devir/dakika               |
| <b>µg</b>                        | Mikrogram                  |
| <b>µm</b>                        | Mikrometre                 |
| <b>kDa</b>                       | Kilodalton                 |
| <b>U/L</b>                       | Ünite/litre                |

## Kısaltmalar

## Açıklama

|               |                                                   |
|---------------|---------------------------------------------------|
| <b>ADA</b>    | Adenozin deaminaz                                 |
| <b>Apo</b>    | Apolipoprotein                                    |
| <b>ARE</b>    | Arilesteraz                                       |
| <b>ATP</b>    | Adenintrifosfat                                   |
| <b>CAT</b>    | Katalaz                                           |
| <b>CGH</b>    | Komperatif genom hibridizasyonu                   |
| <b>CP</b>     | Compounding Protein                               |
| <b>DFP</b>    | Diizopropilflorofosfat                            |
| <b>EDTA</b>   | Etilen diamin tetraasetik asit                    |
| <b>GdDTPA</b> | Gudalonyum-Diefieentriamin-Penta-Asetik asit grup |
| <b>GSHPx</b>  | Glutatyonperoksidaz                               |
| <b>GR</b>     | Glutatyon redüktaz                                |
| <b>HDL</b>    | Yüksek Dansiteli Lipoproteine                     |
| <b>HDRP</b>   | Hidroksipurin ribonükleozid                       |
| <b>Kcal</b>   | Kilokalori                                        |
| <b>LDL</b>    | Düşük Dansiteli Lipoproteini                      |
| <b>MDA</b>    | Malondialdehit                                    |
| <b>NADPH</b>  | Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat             |
| <b>PON-1</b>  | Paraoksanaz-1                                     |
| <b>POD</b>    | Peroksidaz                                        |
| <b>ROR</b>    | Reaktif Oksijen Radikalleri                       |
| <b>ROS</b>    | Reaktif Oksijen Türleri                           |
| <b>SOD</b>    | Süperoksit dismutaz                               |
| <b>TNM</b>    | Tümör sınıflama sistemi                           |
| <b>WHO</b>    | Dünya Sağlık Örgütü                               |

## 1. GİRİŞ

Yapılan birçok literatür çalışmalarında meme kanserinin, akciğer kanserinden sonra dünyada en çok görülen kanser türü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kadınlarda ise en yaygın görülen kanserdir ve tüm kadın kanserlerinin % 23'ünü oluşturmaktadır (Greenlee ve ark., 2000; Ayhan ve Yorgancıoğlu, 2006). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre her sekiz kadından biri yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski altındadır (Saip ve ark., 2011). Ülkemiz açısından da durum pek farklı değildir. Bilimsel verilere göre ülkemizde kadınların en sık karşılaştığı kanser türleri içerisinde meme kanseri ilk sıradaki yerini korumaktadır (Kaya, 2013). Ülkemizdeki insidans (belirli bir nüfusta belirli bir zamandaki yeni olguların sayısı) açısından değerlendirildiğinde doğu bölgelerimizde meme kanserine yakalanma oranı yüzbinde yirmi iken batı bölgelerimizde meme kanserine yakalanma sıklığı ise yüzbinde kırk-elli oranında olduğu tahmin edilmektedir (Ozmen, 2008).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GLOBOCAN 2008 veritabanı tahminine göre, 2015 yılında meme kanserine yeni yakalanacak kadın sayısı 1.620.000 olacakken, Türkiyede bu oran kadın sayısı olarak yaklaşık 540.000 olacaktır (Ferlay ve ark., 2010). Meme kanserinde genetik yatkınlığın bilimsel verilere göre önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, meme kanserli hastaların sadece % 5 ile 10'u genetik yatkınlık gösterebilmektedir (Kaya, 2013).

## 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

### 2.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Meme dokusunda meydana gelen patolojik değışiklikler, ilk çağlardan beri bilim insanlarının dikkatini üzerine çekmiştir. Meme kitleleri ile ilgili ilk kayıtlar, milattan önce 2500-3000 yılları arasında Eski Mısır'da İmhotep tarafından yazılan Papirus Edwin Smith tarafından bulunmuştur. Meme hastalıkları ile ilgili literatür çalışmaları, günümüzde de tüm hızıyla devam etmektedir. Ülkemizde kadınların meme kanserine yakalanma sıklığı Sağlık Bakanlığı'nın 1997 yılında yapılan sağlık istatistikleri verilerine göre, 1995 yılı % 23.5, 1998 yılı % 23.1, 1999 yılı ise % 24.1 oranında görülme sıklığı ile kanser hastalıkları arasında birinci sıradadır. Türkiye'de ise meme kanserine yeni yakalanacak hasta sayısı 12.000 iken, meme kanserinden yaşamını yitirecek kadın sayısı ise 5.300 olarak bildirilmiştir (Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri) (Ferlay ve ark., 2010). 1990-2002 yılları arasındaki on iki yıllık süre içerisinde, dünya çapında kadınların meme kanserine yakalanma sıklıkları ve ölümlerindeki artış % 25 civarındadır. Amerika'da son 25 yıl içerisinde ölüm oranında % 50 azalma görülmüştür. Bu, etkin tarama, erken tanı ve iyi tedaviye bağlanmaktadır (Ravdin ve ark., 2007). Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise, % 1 civarındadır (Fisher, 1994). Meme kanseri 25 yaşın altındaki kadınlarda nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45-74 yaşları arasında görülür (Hossfeld ve ark., 1990).

Meme kanseri coğrafi farklılıklar arasında ciddi bir farklılık göstermektedir. Meme kanseri gelişmiş olan ülkelerde daha sık görülürken, Doğu Asya gibi daha az gelişmiş ülkelerde ise meme kanseri daha az görülmektedir. Yaşa göre kategorize edildiğinde, Kuzey Amerika'daki meme kanserine yakalanma oranı yüzbinde 76.7 iken, Doğu Asya'da bu oran yüzbinde 23.5'tir (Ferlay ve ark., 2010). Yapılan bilimsel çalışmalarda gelir düzeyi düşük olan ülkelerde meme kanserine yakalanma oranları daha yüksektir ve aynı zamanda o ülkelerdeki kadınlar daha büyük risk altındadır. Bu tür ülkelerde meme kanseri sıklığında belirgin artışlar mevcuttur. Dünya geneline baktığımızda meme kanserine yakalanma oranlarında 1990 yılından itibaren yıllık %

0.5'lik artış mevcuttur (Ozmen, 2008). Türkiye'de ise doğu bölgeleri ile batı bölgeleri arasında meme kanserine yakalanma oranları farklılık göstermektedir. Doğu bölgelerinde bu oran binde iki iken, batı bölgelerinde bu oran binde dört ile binde beş arasında olduğu tahmin edilmektedir (Contesso ve Omar, 2001; Saip ve ark., 2011).

## **2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri**

Meme kanseri riski için iki değerlendirme modeli vardır. Birincisi mamografi, ikincisi meme biyopsisidir. Bilimsel teknolojilerin gelişmesi ile mamografi tarama programı çok sık kullanılan bir model haline gelmiştir. Bu modele göre ilk adet görme yaşı, meme biyopsisi ve mamografi tarama programıyla yapılabilmektedir. Meme kanserine yönelik yapılan çalışmalarda mamografi tarama programı çok önemli bir belirteçtir (Kirby ve ark., 2009, Bilici, 2014a).

### **2.2.1. Yaş**

Yapılan literatür çalışmalarında meme kanseri sıklığı yaş ilerledikçe daha belirgin ve sürekli bir şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların % 75'in de menopoz sonrası dönemde tanı konmaktadır (Kalaycı ve ark., 2002). Kadınlarda elli yaş ve üzerinde olanların meme kanserine yakalanma olasılığı elli yaşın altında olanlara göre dört kat daha fazladır (Basro, 2010; Bland ve Copeland, 1998). Benzer şekilde yapılan bilimsel çalışmalarda da 30-35 yaşın altındaki meme kanserli kadınlarda, lenf nodu tutulumu ve büyük tümör boyutu daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Albain, 1994).

### **2.2.2. Cinsiyet**

Meme kanseri gerek meme dokusunun gelişimi gerekse hormonal etkiler sebebiyle kadınlarda çok daha sık rastlanır. Erkeklerde ise meme kanseri görülme sıklığı kadınların yüzde biridir (Brunicardi ve ark., 2009).

Doğum kontrol ilaçları ve çeşitli hormonal tedavilerde kullanılan ilaçlar kadınlarda meme kanserinin daha sık görülmesine sebep olabilmektedir (Iglehart ve Kaelin, 2001b).

### **2.2.3. Irk**

Yapılan çalışmalarda siyah ırkta meme kanseri tanısından sonra sağ kalım, beyaz ırka göre daha risklidir (Elledge ve ark., 1994). 100.000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada siyah kadınlarda erken meme kanseri tanısı oranı beyaz kadınlara göre önemli derecede düşük olduğu görülmüştür (Swanson ve ark., 1994). Bu farklar çevresel faktörlere, yaşam biçimine ve beslenme alışkanlıklarına bağlanmaktadır (Freeman, 1987).

### **2.2.4. Hormonal durum**

Erken adet görme ve geç menapoza girme de meme kanseri riskini artırır. Kadınların erken yaşta adet görmeleri ve daha ileri yaşlarda menopoza girmeleride meme kanseri riskini artırır. Yine kadınların daha uzun süre endojen ve östrojen hormon tedavisi almaları meme kanserinin gelişme riskini artırabilir (Campbell, 2002). On üç yaşından önce adet görmeye başlayan ve 55 yaşından sonra menapoza giren bir kadının meme kanserine yakalanma riski, geç adete girmeye başlayan ve 44 yaşından önce menapoz olan bir kadından iki kat fazladır. Kadınların ilk doğum yaptıkları yaş da önemlidir (Korzeniowsky, 1994). Meme kanserine yakalanma sıklığı bakımından 30 yaşından sonra doğum yapan kadınların 20 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat daha fazladır. Hiç doğum yapmamış kadınlarda ise bu oran daha da artmaktadır (Campbell, 2002). Evlenmemiş veya hiç doğum yapmamış kadınların evlenmiş ve çocuk sahibi olmuş kadınlara göre 1.4 kat kanser riskine maruz kaldığı bildirilmiştir (MacMahon ve Cok, 1970). Doğum sayısının artmasının meme kanseri riski üzerindeki etkisini araştıran 14421 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, doğum sayısının meme kanseri riskini azalttığı, altı ve üzeri sayıda doğum yapan kadınlarda risk faktörü daha düşük oranda saptandığı belirtilmiştir (Yuan ve ark., 1988;

Mollengaord ve ark., 1995). Emzirme üzerine yapılan çalışmalar çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (Box ve Russel, 2004; Lancet, 2002). Postmenopozal dönemde hormon tedavisi alan kadınlarda meme kanseri riskinin hormon tedavisi alamayan kadınlara göre artış gösterdiğini savunan çalışmalar mevcuttur. Bunun sebebi olarak, postmenopozal dönemde hormona maruz kalma ile proliferasyonun (hücrelerin çoğalması) artması gösterilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar riskin arttığını göstermemiştir (Shapiro, 2011). Yapılan bazı bilimsel çalışmalarda ise ailede meme kanseri öyküsü olan kadınlarda oral kontraseptif (gebe önleyici hap) kullanımının, meme kanseri riskini arttırdığı, hatta oral kontraseptiflerin iyi huylu meme lezyonlarını da arttırdığı gözlenmiştir (Kirby ve ark., 2009; Kalache, 1983; Lee, 1999, Bilici ve ark., 2015). Bir bilimsel çalışmada popülasyona dayalı hasta kontrol çalışmasında 35-60 yaş arası kadınlarda halen oral kontraseptif kullananlarda veya geçmişte kullananlarda meme kanseri görülme riskinin artmadığı saptanmıştır (Lu ve ark., 2011).

## 2.2.5. Radyasyona maruziyet

Özellikle 30 yaşından önce, göğüs kafesine uygulanan yüksek dozda radyasyon, memede tümör oluşum riskini artırmaktadır. Özellikle kırk yaşından sonra iyonizan radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. Bu nedenle 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografi meme kanseri riskini artırmamaktadır. Atom bombasına maruz kalmış kadınlarda, meme kanseri riski 3 kat artmıştır. Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda da, özellikle onuncu yıldan sonra meme kanseri sıklığı artmaktadır (Garber, 2005). Yapılan bir çalışmada kadınların Radyasyona maruz kalmaları durumlarında DNA hasarına bağlı olarak 10-15 yıllık bir süre içerisinde meme kanseri riskinde % 20-30'a varan artışlar göstermektedir (Kuzey, 2007). Literatür'de yapılan bir çalışmada, çocukluğunda göğüs boşluğunda bulunan bir organ genişlemesi nedeniyle radyoterapi uygulanmış 1201 kadında, meme kanseri oluşma riskini, bu kadınların radyasyon almamış veya maruz kalmış kız kardeşleri ile karşılaştırarak araştırma yapılmıştır. Araştırma sonucunda, Radyasyon alan grupta meme kanseri riskinin radyasyon almamış gruba göre 3.6 kat arttığını bildirmişlerdir (Boice ve ark., 1992). Ayrıca ailesel yatkınlık ve genetik faktörler meme kanserinin

ailesel bir geçiş gösterebildiği belirtilmektedir. Aslında meme kanseri, genetik geçişi en iyi tanımlanmış hastalıklardan biridir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler aile ykwüsü ve meme kanseri riski arasında řu ilişkileri ortaya koymuştur:

1. Anne, kız kardeş ve kız çocuğu gibi birinci derecede akraba olanlarda meme kanseri riskini 2-3 kat artırmaktadır.

2. Uzak akrabalarda (kuzen, hala, babaanne) meme kanseri tanısı alan kişiler olması, meme kanseri riskini fazla arttırmamaktadır.

3. Birinci derece akrabalarda ortaya çıkan meme kanseri premenopozal dönemde veya bilateral (iki yönlü) olduğunda, meme kanseri gelişme riski daha fazla artmaktadır. Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerde, özellikle bilateral ve erken yaş kanserlerde, meme kanseri gelişme riski % 50'ye kadar yükselmektedir. Bu ailelerde meme kanseri genellikle genetik kökenli olarak ortaya çıkmaktadır (Iglehart ve Kaelin, 2001a; Kauff, 2008).

#### **2.2.6. Diyet ve hayat tarzı**

Yapılan bilimsel çalışmalarda, meme kanserlerinin yaklaşık % 50'sinde yağdan zengin beslenmenin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (Doll ve Peto, 1981). Bununla birlikte zeytinyağı ile beslenme, meme kanseri riskini azaltmaktadır (Martin-Moreno ve ark., 1994). Lif bakımından zengin gıdalarla beslenmenin meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ileri srlmüşür. Lifli gıdalarla beslenen hayvanlarla yapılan bazı çalışmalarda da, meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (Cahen ve ark., 1991). Meme kanseri riski ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında sırasıyla risk artırıcı faktör, alkol veya sigaradır (Longnecker ve ark., 1995). Yapılan bir araştırmada, günlük 12 gram alkol alan kadınlarda meme kanseri riski 1.4, günlük 24 gr alkol alan kadınlarda ise 1.7 olarak bulunmuştur (Knekt ve ark., 1991). Yapılan bazı bilimsel çalışmalara göre tüm dünyada meme kanseri hastalarının % 25'inin aşırı kilo, obezite ve hiç doğum yapmamalarına bağlı olduğu düşünülmektedir (Hankinson, 1998).

A, C vitaminleri ve selenyumdan zengin beslenmenin meme kanserine karşı koruyucu olabileceği saptanmıştır (Thune, 2001). Genellikle fiziksel aktivitenin meme

kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort (aynı yaştaki insanlar) çalışmaları daha aktif bir yaşamın meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (Courneya ve ark., 2008). Yakın tarihli bir bilimsel çalışmada, 40 yaşın altında egzersiz yapan kadınların meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (Clavel-Chapelon ve Gerber, 2002).

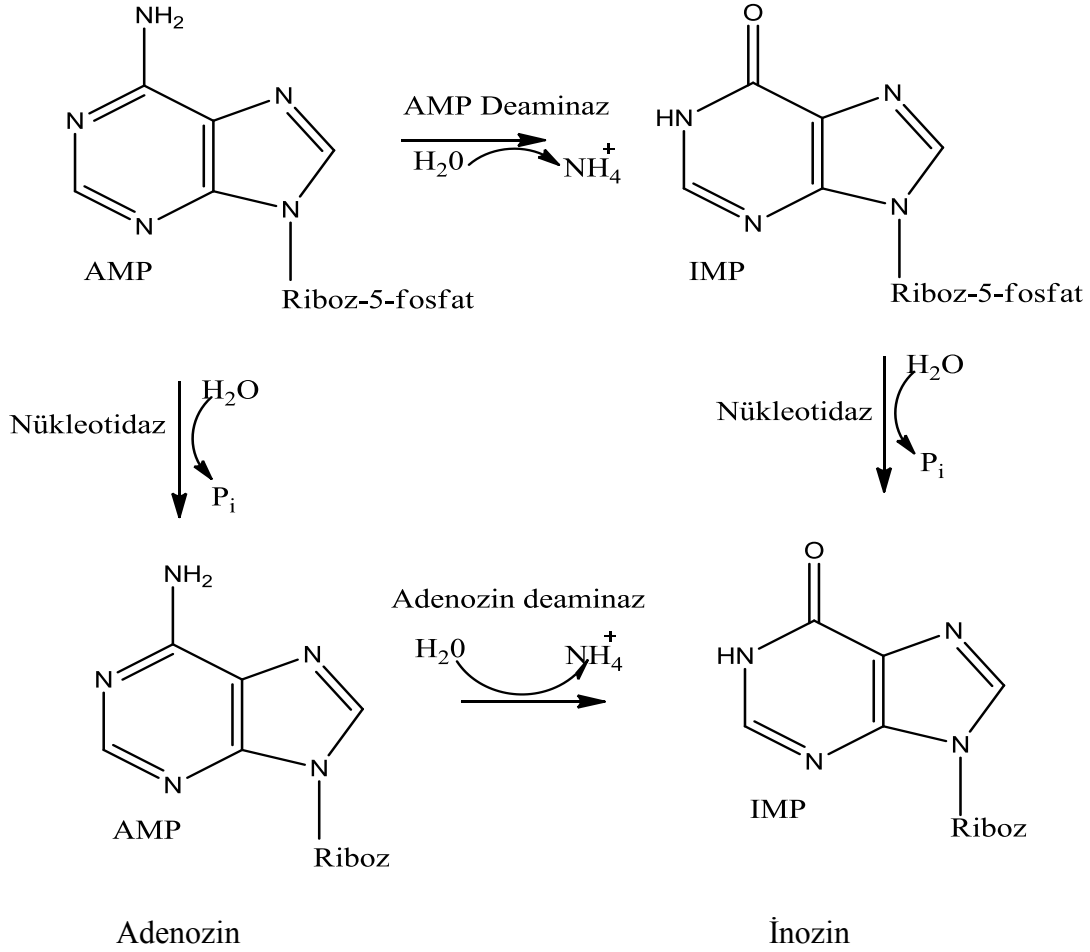
Meme kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalardan biri ise sigaranın içindeki tütünden ziyade, sigara dumanında bulunan kanserojen maddeler ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Manjer ve ark., 2000).

### **2.2.7. Sosyo ekonomik seviyenin yüksekliği**

Yapılan bilimsel çalışmalarda, ekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin kız çocuklarının meme kanserine daha çok yakalandıkları bildirilmiştir. Buna sebep olarak bu ailelerin kız çocuklarının daha iyi beslendikleri, daha erken yaşta gelişimlerini tamamladıkları, daha erken yaşta adet gördükleri ve aynı zamanda geç yaşta evlenmeleri ve geç yaşta çocuk sahibi olmaları bu sebepler arasında sayılabilir (Wang ve ark., 1997).

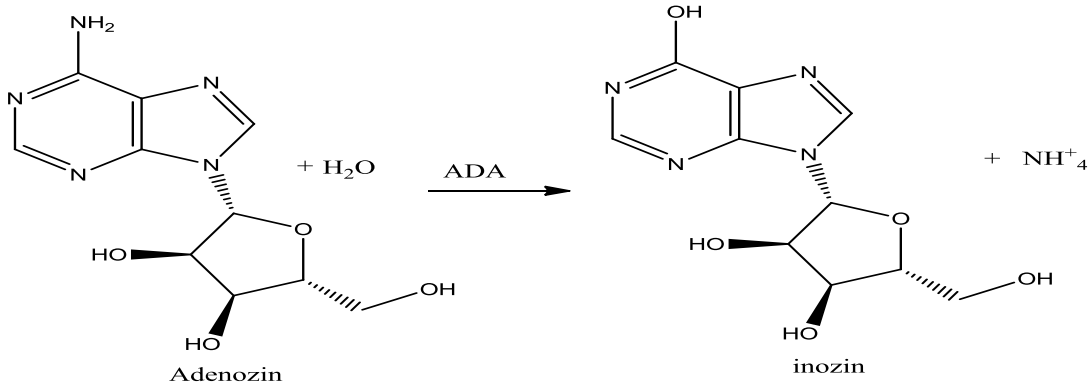
## **2.3. Adenozin Deaminaz (ADA) Enzimi Hakkında Genel Bilgiler**

ADA yetmezliği, ilk kez 1972'de Giblett tarafından Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu olan bir çocukta tanımlanmıştır. Bu dönemden sonra kanserli hasta ve sağlıklı olgularda ADA enzimi üzerine birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. ADA serum aktivitesi, özellikle lenfoid dokularda yüksek bulunmuştur. ADA, merkezde sekiz  $\beta$  (beta) zinciri ve periferde sekiz  $\alpha$  (alfa) heliks içeren paralel bir  $\alpha\beta$  kompleksinden meydana gelmektedir. Ayrıca molekül ağırlığı 35.000 Dalton olan monomerik bir proteindir. Bu protein 1088 nükleotid tarafından şifrelenilmektedir. Protein zinciri başlangıçtaki metiyonin hariç 362 aminosit içerir. N- terminal uçtaki aminoasit alanindir, C- terminal uçtaki aminoasit ise lösindir (Daddona ve ark., 1985).



Şekil 2.1. AMP'nin Inozine dönüşümü ([www.rpi.edu/~bellos/AMP\\_Inosine.gif](http://www.rpi.edu/~bellos/AMP_Inosine.gif)).

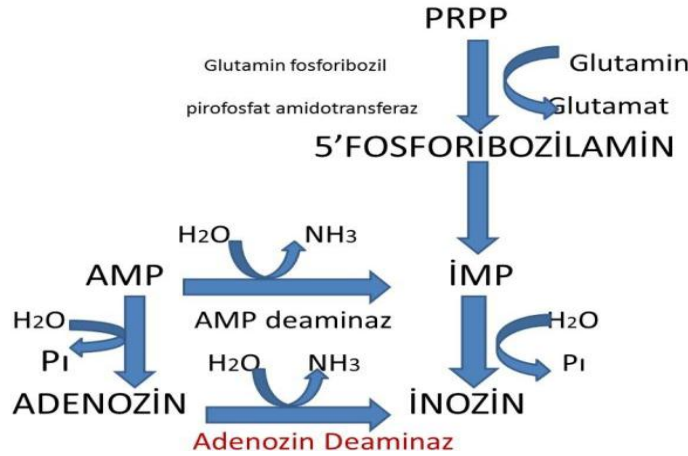
Daha önceki çalışmalarda, ADA'nın bir kofaktöre ihtiyacı olmadığı vurgulanmışken, yapıda sonradan Zn (Çinko)'nin varlığı şaşırtıcı bulunmuştur. ADA'nın atomik absorpsiyon spektroskopisine göre her enzim molekülü  $0.9 \pm 0.1$  Zn atomu bağlar. Aktif merkezdeki Zn iyonu, His (Histidin)15, His17 ve His214 ' ün N (Azot) atomlarına, Asp295 (Aspartat) ' in O atomuna ve HDRP (hidroksipurin ribonükleozid)'in O atomuna koordine bağlarla bağlanmıştır. ADA, pürin metabolizmasının anahtar bir enzimidir. Adenozinden bir amin koparır ve geri dönüşümsüz olarak inozine dönüşümünü sağlar (Wilson ve ark., 1991).



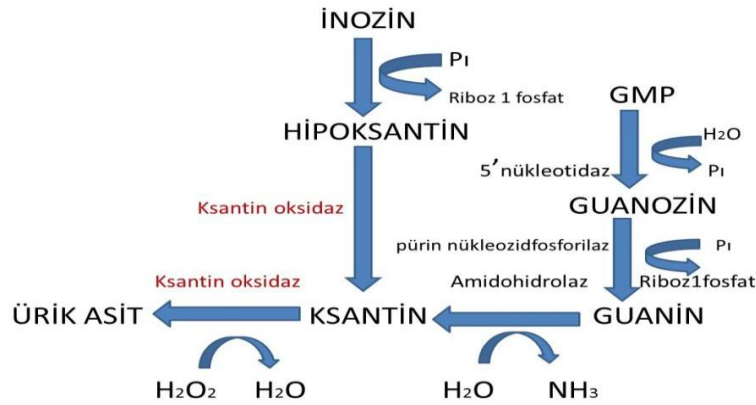
Şekil 2.2. ADA'nın katalizlediği tepkime (Bloom, 1972).

### 2.3.1. Pürin metabolizması

Ribonükleosid ve deoksiribonükleosid fosfatlar bütün hücreler için esansiyel olan maddelerdir. Bunlar olmadan kesinlikle DNA (Deoksiribonükleik asit) ve RNA (Ribonükleik asit) sentezlenemez. Bunun sonucunda da proteinler sentezlenemez ve hücreler prolifer (hücrelerin kontrolsüz çoğalması) olamaz. Aynı zamanda bazı karbohidratların, lipidlerin ve proteinlerin sentezinde nükleotidler aktifleştirilmiş ara bileşiklerin taşıyıcıları olarak görev alırlar. Bazı esansiyel koenzimlerin yapısal bileşenleridirler, ek olarak nükleotidler hücre içinde enerji taşıyıcısıdır. Ara metabolizmadaki metabolik yolların çoğunda anahtar görevi gören enzimleri aktive veya inhibe ederek düzenleyici bir rol oynarlar. Nükleotidlerde bulunan pürin ve pirimidinle de novo (yeniden) sentezlenebilir veya diyetin içerdiği maddelerde bulunan ve daha önce sentezlenmiş bazıları tekrar kullanılabilir. Bu döngü içerisinde yapım ve yıkım tepkimeleri bir denge içerisinde ilerler. ADA diğer birçok özelliği yanında temel olarak sağlıklı hücrede denge içinde olan tepkimelerin ve pürin yıkım basamağında rol alan enzimleride içerir (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4) 'de de verilmiştir (Champe ve Harvey, 1997).



Şekil 2.3. Pürin nükleotidlerinin ürik aside (insanlarda pürin katabolizmasının son ürünü) yıkımı-1 (Champe ve Harvey, 1997).



Şekil 2.4. Pürin nükleotidlerinin ürik asite (insanlarda pürin katabolizmasının son ürünü) yıkımı-2 (Champe ve Harvey, 1997).

### 2.3.2. Adenozin deaminaz enziminin yapısı

ADA, adenozinden bir amin koparır ve geri dönüşümsüz olarak inozine dönüşümünü sağlamıştır (Şekil 2.3). ADA enziminin iki izoformu mevcuttur: ADA1 ve ADA2. ADA lenfosit, makrofaj vb. birçok kan hücresinde bulunur. ADA1 birçok hücrede bulunurken, ADA2 ise sadece makrofajlarda bulunur. Bu iki enzim izoformu, makrofajlarda parazitlerin öldürülmesi için kullanılan adenozin/deoksiadenozin oranını regüle eder. ADA2 insan kan plazmasında baskın olan enzim formudur; Romatoid Artrit, Psöriazis ve Sarkoidoz vb. bağışıklık sistemi ile ilişkili birçok hastalık durumunda artış gösterir. Plazma ADA2 izoformu kanserli olgularda da artış gösterir.

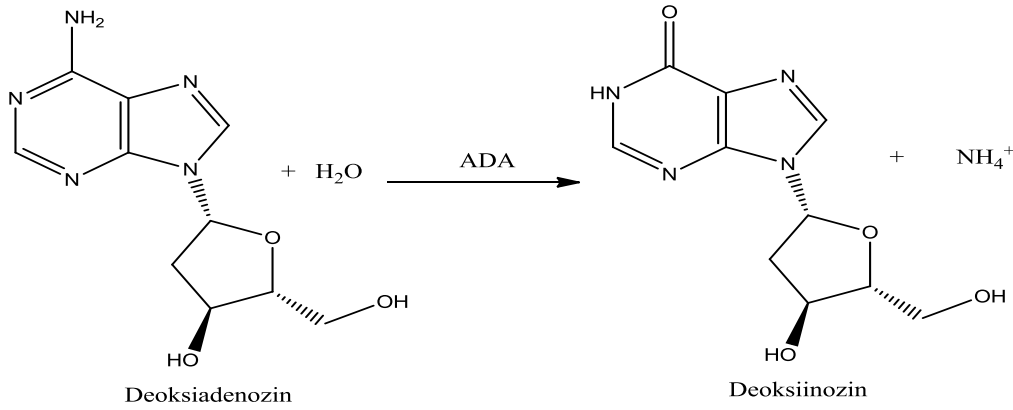
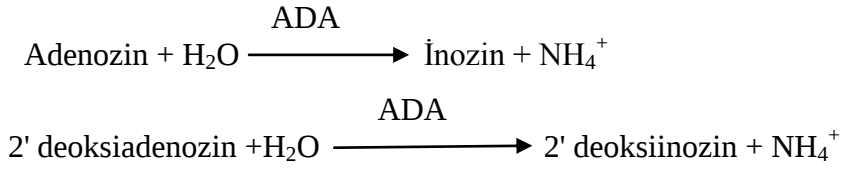
Toplam ADA enzim düzeyleri; yüksek performanslı sıvı kromatografi, enzimatik veya kolorimetrik yöntemlerle tayin edilebilir. Adenozinin inozine dönüşümü ile açığa çıkan amonyağın ölçümü en basit yöntemdir (Aghaei ve ark., 2008).

### **2.3.3. Adenozin deaminaz enziminin adlandırılması**

Enzim ilk olarak 1939 yılında Conway ve Cooke tarafından tam kan ve serumda bulunmuştur (Goldberg, 1995). ADA, hidrolazlar sınıfında bulunan enzim olup, hidrolazlar ise C-N, C-C, C-O ve fosfo anhidrit bağına da içeren diğer bazı bağların hidrolitik olarak koparılmasını katalizleyen enzimlerdir (Yüregir, 1988; Gözükara, 1994). Adenozin deaminaz (ADA; EC 3.5.4.4, Adenozin aminohidrolaz) pürin katabolizmasında adenozin ve deoksiadenozinden amonyağın ayrılması ile inozin ve deoksiinozin oluşumunu katalizler. Pürin yıkım yolunda, inozin ve deoksiinozinin oluşumundan sonraki basamakta hipoksantin oluşur. Hipoksantin salvage (yeniden üretim) yolun en önemli substratlarından biridir. Bu nedenle ADA aynı zamanda salvage yolu enzimi olarak kabul edilmektedir (Şengören, 2009). Birleşik bir enzim olan ADA ile substratı arasında geçici bir kovalent bağ bulunmaktadır (Solomon, 1959; Agarwal ve ark., 1975).

### **2.3.4. Adenozin deaminaz enziminin görev aldığı reaksiyonlar**

ADA inhibisyonu sonucu, hücre içinde ADA için substrat olan adenozin ve deoksiadenozin artar. Bu substratların artışı ise hücresel immün cevabı inhibe eden 5' nükleotidlerin ve özellikle cAMP ( siklik adenozin monofosfat ) artması ile sonuçlanır. Ishii ve Green yaptıkları bir bilimsel çalışmada adenozinin memeli kültür hücrelerine karşı toksik olduğunu ve pirimidin biyosentezini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Ishii ve Green, 1973). Adenozin deaminaz (ADA) pürin yıkım yolunda adenozin ve 2'-deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzim olduğundan adenozinin hücre içi konsantrasyonunun kontrol edilmesinde önemlidir (Bloom, 1972; Koizumi ve ark., 1993). Tepkime aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleşmektedir:



Şekil 2.5. ADA'nın katalizlediği tepkimeler (Bloom, 1972).

### 2.3.5. Adenozin deaminaz enziminin izoenzimleri

Vücuttaki hücrelerin tümünde mevcut olan ve polimorfik bir enzim olan ADA, nükleotitlerin metabolizmasında aktif rol oynar (Villena ve ark., 1996; DaCunha, 1991). ADA pürin metabolizmasının ilk adımıdır (Baganha ve ark., 1990; Veena, 1996). İnsan serumunda bulunan ADA, farklı pH ve molekül ağırlıklarına sahip 3 izoenzimden meydana gelmektedir (Veena, 1996; Valdes ve ark., 1996). Bu izoenzimler sırasıyla ADA-1, ADA1+CP ve ADA-2'dir. ADA-1+CP'nin bir bağlayıcı proteini ile birleşen iki ADA-1 molekülünden oluştuğu, 2 ve 6 numaralı kromozomlar tarafından yönetildiği düşünülmektedir. ADA-2 ayrı bir protein olup, hangi kromozom tarafından kontrol edildiği hala bilinmemektedir. Vücut dokularında bulunan ADA serum miktarı ve izoenzimlerinin aktivite oranları birbirinden farklıdır. (Çizelge 2.1)'de bazı dokularda ADA serum düzeyi ve izoenzim aktivite oranları görülmektedir (Ungerer ve ark., 1992).

Çizelge 2.1. İnsan doku ve hücrelerinde total adenozin deaminaz (ADA) düzeyi ve izoenzim aktivite oranları (Ungerer ve ark., 1992)

| Doku/Hücre   | ADAU/g protein | ADA 1 % | ADA 1+CP % | ADA2 % |
|--------------|----------------|---------|------------|--------|
| Monositler   | 50             | 82      | 0          | 18     |
| Lenfositler  | 55             | 84      | 16         | 0      |
| Nötrofiller  | 7              | 70      | 30         | 0      |
| Eritrositler | 8              | 100     | 0          | 0      |
| Akciğer      | 5              | 17      | 83         | 0      |
| Karaciğer    | 7              | 20      | 80         | 0      |
| Dalak        | 84             | 54      | 46         | 0      |
| Böbrek       | 3              | 0       | 100        | 0      |
| Kas          | 4              | 28      | 72         | 0      |
| Pankreas     | 9              | 34      | 66         | 0      |

En yüksek total ADA aktivitesine lenfositler ve monositler sahiptir (Sullivan ve ark., 1977; Ungerer ve ark., 1992). ADA serum düzeyi, lenfositlerin ve monosit-makrofaj sistemi hücrelerinin mitojenik cevabı sürecinde artar (Hovi ve ark., 1976; Hillebrand ve ark., 1996). Literatür çalışmalarında, ADA'nın hücrel immünitenin bir belirteci olabileceğini öne sürülmüştür (Fontan Bueso ve ark., 1988; Piras ve ark., 1982). Hücrel immünitenin oluşturduğu çeşitli hastalıklarda romatoid artrit, tüberküloz ve meninjitte serum ADA düzeyi yüksek saptanmıştır (Galanti ve ark., 1981). Vücut hücrelerinden en yüksek olan lenfosit, monosit ve nötrofillerde % 18 ADA serum düzeyi bulunmuştur (Gakis ve ark., 1989).

Çizelge 2.2. Sağlıklı insanda ve çeşitli hastalık durumlarında bildirilen serum ADA ve izoenzim düzeyleri (Günlüoğlu, 2004)

| HASTALIK              | ADA(U/L) | ADA1+CP (%) | ADA 2 (%) |
|-----------------------|----------|-------------|-----------|
| Sağlıklı              | 16       | 30          | 72        |
| All                   | 64       | 73          | 27        |
| Tüberküloz            | 52       | 28          | 72        |
| Pnömoni               | 36       | 29          | 71        |
| Romatoid artrit       | 34       | 22          | 78        |
| Enfeksiyözmononükleoz | 120      | 37          | 63        |
| Hepatit               | 56       | 37          | 63        |

### 2.3.6. Adenozin deaminaz enziminin kanserle ilişkisi

Adenozin deaminaz (ADA), memeli pürin salvage yolağında anahtar bir enzimdir ve adenozinin inozine dönüşümünü katalizler. ADA, organizmanın birçok doku ve hücrelerinde özellikle sitozol bölümünde yer alan bir enzimdir (Ho ve ark., 1980). Lenfositlerde yüksek oranda olduğu görülmüştür (Huang ve ark., 1976). Vücut için immün sistemin normal fonksiyonu durumunda serum ADA seviyelerinin belirli bir düzeyde olması gereklidir (Bottini ve ark., 1981). Bu enzimin yokluğu veya düşük seviyelerde bulunmasının immün yetmezlikle ilişkili olduğu bilinmektedir (Dasmahapatra ve ark., 1986a). ADA enzim aktivitesinin azalması, hücre içi adenozin ve deoksiadenozin artışına sebep olur. Bu durum, moleküller hücre için toksik olabilir. Toksisite nedeni olarak birçok faktör tanımlanmıştır. Deoksiadenozin, intraselüler dATP artışına neden olur; dATP ribonükleotid redüktaz için bir inhibitördür ve DNA sentezinde çeşitli bozukluklara neden olur (Donofrio ve ark., 1978). Prolifere olan hücrelerde (lenfosit vb.) DNA sentezi için ADA aktivitesinin yüksek, ADA için substrat olan ve hücre bölünmesi için inhibitör olduğu bilinen adenozinin ise düşük olduğu görülmüştür. Azalan ADA aktivitesi, intraselüler dATP ve dAMP konsantrasyonunu arttırarak; dATP/dAMP oranının da azalmasıyla enerji üretiminin azalmasına neden olurlar (Saracoğlu ve ark., 2005). Artmış serum ADA düzeylerinin malign (kötü huylu

tümör) tümörlü olgularda artmış ve adenozin metabolizmasına neden olduğu bilinmektedir (Russo ve ark., 1981).

Yapılan bir bilimsel çalışmada, baş ve boyun kanserli 29 hastada alınan kan serumlarında ADA aktivitesi hastalarda düşük olduğu saptanmıştır (Donofrio ve ark., 1978).

Yapılan başka bir çalışmada ise, 40 baş ve boyun kanserli hastalarda ADA aktivitesi sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ADA serum seviyesi ile tümör evresi arasında doğru bir orantı olduğu ve radyoterapi ile serum seviyelerinin azaldığı görülmüştür (Harbans ve ark., 1987).

Sufrin ve arkadaşlarının, yaptıkları bilimsel çalışmalar sonucu, artmış serum ADA enzim düzeylerinin primer tümör hücrelerinden veya lenfatik metastazdan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Sufrin ve ark., 1978). Formeister ve arkadaşları tarafından histolojik olarak geniş dağılıma sahip kanserli hastalarda yapılan çalışmada, özellikle metastatik tümörü olan hastalarda serum ADA düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Formeister ve Tritsh, 1976).

## **2.4. Reaktif Oksijen Radikallerin Tanımı**

Atomlarda elektronlar orbital şeklinde olup, uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim sonucu bağlar meydana gelmekte ve bu bağlardan dolayı moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, atomik ya da moleküler yapılarda ortaklanmamış tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Bu radikaller başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu molekülere serbest oksijen radikalleri (SOR) veya reaktif oksijen radikalleri (ROR) olarak da tanımlanmaktadır (Halliwell, 1991).

Reaktif oksijen radikalleri ya da serbest oksijen radikalleri, sahip oldukları paylaşılmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Pek çok fizyolojik durumda üretilen serbest oksijen radikaller, antioksidant savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikalleri üretimi ve antioksidant savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda, serbest oksijen radikalleri düzeyi artar. Radyasyon, oksijen toksisitesi, postiskemik reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar ve inflamasyonların yanı sıra yaşlanma ile ilgili hastalıklardan katarakt,

ateroskleroz (damar sertleşmesi), karsinogenez (kanserojen), diyabet (şeker hastalığı) ve nörolojik hastalıklar serbest oksijen radikalleri üretimini artıran nedenler arasındadır (Yarıktaş ve ark., 2003, Bilici ve ark., 2014a).

#### **2.4.1. Antioksidant enzimler ve savunma sistemleri**

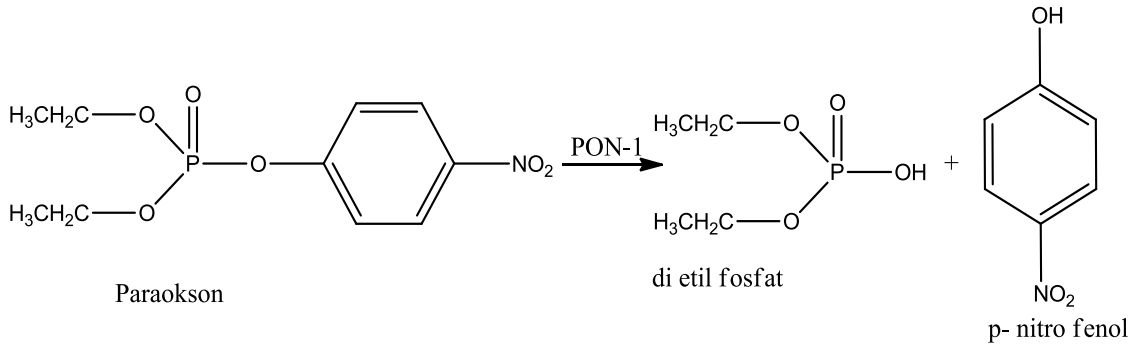
Canlı hücrelerin yapısında bulunan lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddeleri geciktirebilen sistemlere antioksidanlar ve bu olaya da antioksidant savunma sistemi denir. Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunması bazı koşullara dayanılarak oluşturmaktadır. Antioksidantlara karşı alınması gereken önlemleri şöyle sıralayabiliriz; ilk önlem, iyi ve güvenli bir ortam; ikinci yapılması gereken önlem ise ROS'dan tetiklenen biyokimyasal parametreleri bir ya da birkaç basamakta kırmaktır. Üçüncü önlem ise medyatörlerle (herhangi bir reaksiyonun olmasına aracılık eden kimyasal madde) aktive olan inflamatuvar lezyon yerine hücumunun aşırı birikimini engellemektir. Hücre içi antioksidant savunma elemanları hücre dışı ortamdan farklıdır. İnsanda bulunan belli başlı hücre içi antioksidantlar; SOD, CAT, GPx, PON-1 ve ARE enzimleridir. Hücre dışı antioksidan savunmadan ise E ve C vitaminleri, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, billirubin,  $\beta$  - karoten ve  $\alpha$ -l antitripsindir (Halliwell, 1991; Ertürk, 2006, Bilici, 2005, Bilici ve ark., 2014, Bilici, 2015).

### **2.5. Paraoksanaz (PON-1) Hakkında Genel Bilgiler**

#### **2.5.1. Paraoksanaz (PON-1) enzimin tanımı ve yapısı**

Glikoprotein yapıda, kalsiyuma bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksanaz (PON-1); hem arilesteraz (ARE) (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksanaz (E.C.3.1.8.1) serum aktivitesine sahip bir enzimdir (Durrington ve ark., 2001). Bu enzim ilk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilmiştir (Mazur, 1946). Sonraki yıllarda insan serum paraoksanazı (PON-1) olarak tanımlanmıştır (Aldridge, 1953a; Aldridge, 1953b). PON-1 enzimi, son derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti

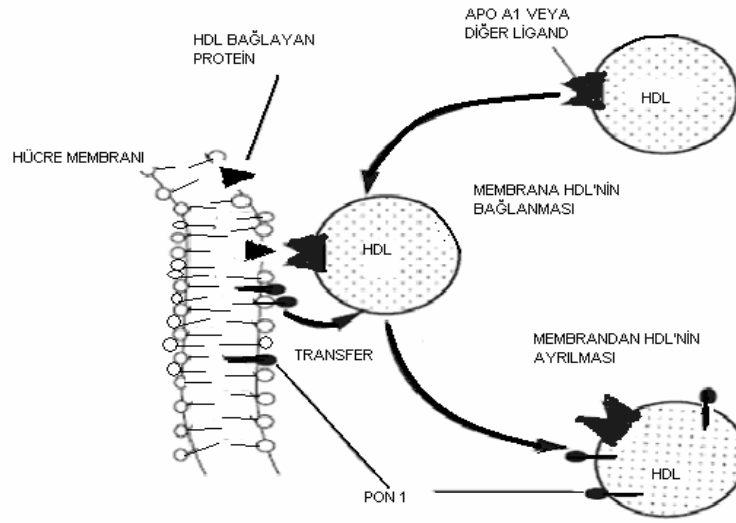
paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebilmesinden dolayı bu ismi almıştır (Van Himbergen ve ark., 2006; Koç ve Kaçar, 2012). Paraoksanaz gen ailesi, insanlarda 7q 21. 3-22. kromozomunun uzun basamağında, birbiriyle bağlantılı üç üyeden oluşmaktadır ve bunlar PON-1, PON-2 ve PON-3 şeklinde sıralanmaktadır. İnsanın karaciğerinde sentezlenip, kana salınan PON-1 enzimi; 43 kDa molekül ağırlığına sahip, 354 aminoasitten oluşan bir proteindir. Serumda genellikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yapısı üzerine daha etkilidir. PON-1 gibi çoğunlukla karaciğerde eksprese olan PON-3 enzimi; düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilgilidir. Serumda tespit edilemeyen fakat; beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok organın dokularında eksprese olan PON-2 enziminin pek çok mRNA formu bulunmaktadır (Uysal ve ark., 2011). Oksidatif stres ve serbest radikallerin çeşitli hastalıklara ve kansere neden olduğu bilinmektedir. İnsan vücudu serbest radikalleri uzaklaştırmada çeşitli enzimatik mekanizmalara sahiptir. Sistematik adı aril dialkil fosfataz olan paraoksanaz (EC.3.1.8.1) da bunlardan biridir (Koç ve Kaçar, 2012).



Şekil 2.6. Paraoksanaz Enzim Mekanizması (Mueller ve ark., 1983).

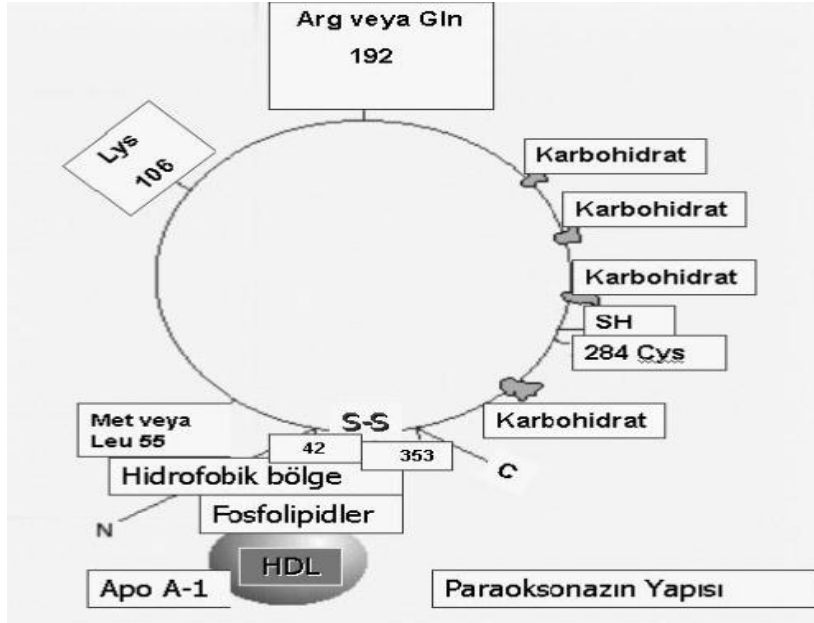
Paraoksanaz (PON), üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (Canales ve Sanchez-Muniz, 2003). PON-1 enziminin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve HDL'nin oksidasyondan korunmasında ve hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna karşı antioksidant görevi yaptığı ve aynı zamanda antiinflamatuvar süreçte önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin reaktivitesi yüksektir ve hemen hemen tüm hücre komponentlerine saldırarak dokularda hasara yol açabilir. Oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin artması, çeşitli kanser tiplerinin riskini artmasıyla ilişkilidir. Bazı bilimsel araştırmalarda PON-1 enziminin mutasyonu ile kanser riski arasında pozitif

korelasyonlar saptanmıştır. Daha sonraki bilimsel çalışmalarda ise serum PON-1 aktivitesinin kanser riski için prediktif (öngördürücü) risk faktörü olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (Juretic ve ark., 2001; Li ve ark., 1993; Memişoğulları ve Orhan, 2010). PON-1, fiziksel olarak HDL ile bağlantılıdır. PON-1 hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçer (Şekil 2.4.) ve (Öztürk, 2008).



Şekil 2.7. Hücre membranında bulunan paraoksanaz ( PON-1 )'in HDL'ye transferi (Öztürk, 2008).

PON-1 ağırlığının % 15'ini karbonhidrat üniteleri oluşturur ve dört farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur. PON-1'in aminoasit bileşiminde lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, kringle yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği ve bununla birlikte 42. 284. ve 353. konumlarda bulunan sistein artıklarının, PON-1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (Öztürk, 2008; Mackness ve ark., 1996).



Şekil 2.8. Paraoksanazın (PON-1) yapısı ( Öztürk, 2008; Mackness ve ark.,1996).

PON-1'in iki fonksiyonu bulunmaktadır: Birincisi, pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve ikinci özelliği ise lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumaktır (Mackness ve ark., 1998). PON-1 lipid peroksidlerin yanı sıra hidrojen peroksid üzerinde de önemli bir etkindir bu nedenle peroksidaz benzeri aktiviteye de sahip olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda lipopolisakkarit inaktivasyonu yoluyla bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlar ayrıca antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği de belirtilmektedir (Ferretti ve ark., 2004; 2005).

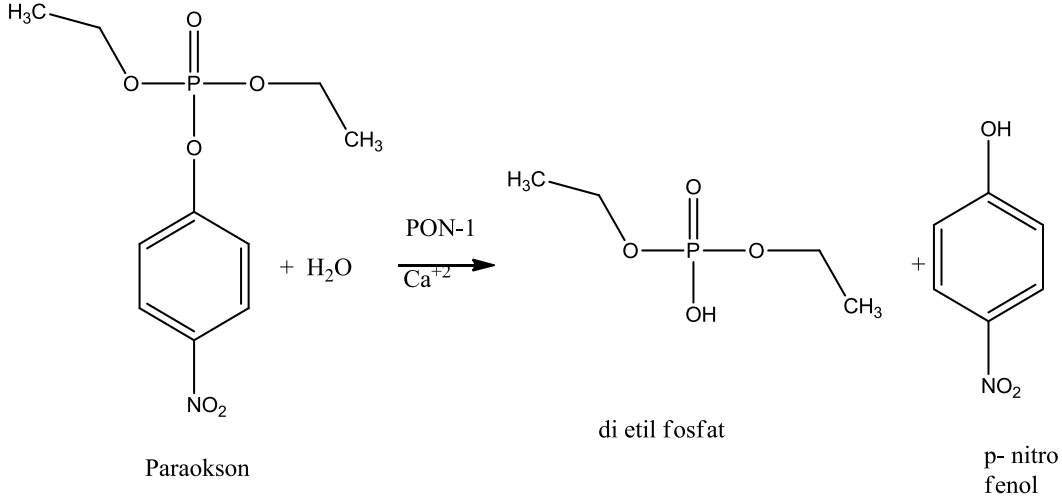
### 2.5.2. Paraoksanaz-1 enziminin kimyasal yapısı

PON-1 her bir molekülü 3 şeker bağı ve üç karbonhidrat zinciri içerir. İzoelektrik noktası 5.1' dir. Aminoasit içeriği, yüksek miktarda bulunan lösin dışında bir özellik göstermez. Üç paraoksanaz (PON) proteininin aminoasit dizileri arasında yaklaşık % 53 oranında homoloji bulunmaktadır ve dokulardaki ekspresyonları ile dağılımları birbirinden farklılık gösterir. PON-1 ve PON-3, karaciğer ve plazmada bulunur; PON-2'nin ise karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı

gösterilmiştir (Hassett ve ark., 1991). Protein yapısında 3 sistein rezidüsü bulunur ve bu sistein rezidüleri paraoksonaz (PON-1) serum aktivitesi için gerekli bileşenlerdir (Lourdes ve ark., 2003). PON-1’de iki aminoasit polimorfizmi vardır. PON-1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur. Yani PON-1, aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz serum aktivitesine de sahiptir (Gulcu ve ark., 2003). Maksimum PON-1 serum aktivitesi için kalsiyum gereklidir. Üç boyutlu yapıda olan PON-1 enzimin merkezinde iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır (Harel ve ark., 2004). Kalsiyum, enzimin aktivitesi, stabilitesi ve katalitik mekanizmasında da rol oynamaktadır. PON-1’in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır (Utanğaç, 2012).

### **2.5.3. Paraoksanaz-1 enziminin reaksiyonu ve fonksiyonu**

Paraoksanaz-1 enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenir (Mackness ve ark., 1991). Bilimsel çalışmalarda PON-1’in en belirgin koruyucu özeliği, organofosfat nörotoksinleri, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etme yeteneğidir. Toksik organik molekülleri hidroliz etmesi, PON-1’in tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonudur (Mackness ve ark., 1996).



Şekil 2.9. Paraoksanaz Enzim Mekanizması (Mueller ve ark., 1983).

PON-1'in belirlenen en önemli biyolojik fonksiyonu, antioksidan aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON-1 plazmada bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü bulunmaktadır. PON-1 bu özelliği sebebiyle, oksidasyona karşı koruyuculuk yönünden A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (Mackness ve ark., 1991; Rousselot ve ark., 1999). PON-1, hidrojen peroksit üzerine de etkili bir enzimdir. PON-1'in hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır (Mackness ve ark., 1993). Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de peroksidasyona uğramaktadır. Paraoksonaz, lipid peroksidlerinin aterojenik (patojen) etkilerini nötralize eder ve ayrıca hücre membranlarına koruyuculuk da göstermektedir (Aviram ve ark., 2000; Rye ve ark., 1999).

İki enzimin doğal substratları birbirinden farklı olmasına rağmen, PON-1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda PON-1 ve ARE'nin çok iyi bilinen ortak yönleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yetenekleridir. PON-1 enzimi, radikalleri nötralize etme kapasitesi sebebiyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. PON-1'in fenilasetatı substrat olarak kullandığı arilesteraz aktivitesi de bulunmaktadır. PON-1'in arilesteraz aktivitesi fenilasetatı hidroliz etme aktivitesi ölçülerek bulunan aktivitedir. Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde çoğunlukla kullanılmaktadır. PON-2 serumda bulunmaz, çeşitli doku ve hücrelerde bulunmaktadır. PON-2 daha çok atardamar makrofaj hücreleri içinde de bulunmaktadır.

(Shiner ve ark., 2006; Fuhrman ve ark., 2008). PON-2, hücreleri oksidatif stresten korur ve hücrel antioksidan olarak görev yapar. Bununla birlikte PON-2'nin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Hong-Liang ve ark., 2003).

#### **2.5.4. Paraoksonaz-1 enziminin sentez ve sekresyonu**

Olgularda PON-1 enziminin sentez ve sekresyonunun karaciğerde olduğu düşünülmektedir. Enzim aktivitesi, anne karnındaki fetüs karaciğeri ve dalağında bulunurken, erişkinin ise karaciğerinde görülmektedir. Sıçanlarda ise PON-1 özellikle karaciğer, akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak ve plazmada bulunmaktadır (Mackness ve ark., 1996; Primo-Parmo ve ark., 1996). Serum PON-1 enzim düzeyi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkinlere göre serum düzeylerinin yaklaşık yarısı kadardır. Yeni doğan ve prematüre bebeklerdeki PON-1 serum seviyesi doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkin serum düzeyine ulaşmakta ve serum düzeyi hayat boyu değişmeden aynı düzeylerde kalmaktadır (Mackness ve ark., 1991). Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında bariz bir fark olmasına karşın insan serum PON-1 aktivitesi yaş ve cinse bağlı olarak değişkenlik göstermez (Mackness ve ark., 1991; Geldmacher-von ve ark., 1983). Ancak yapılan çalışmaların çoğunda ileri yaşta PON-1 aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. Erişkinlerde hayat boyu değişmeden aynı düzeyde kaldığını öne süren çalışmalarla birlikte yaşla düzeylerinin azaldığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Seres ve ark., 2004). Hem serum PON-1 konsantrasyonu hem de bireysel genotipler plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonuna bağlıdır (Hafizoğlu, 2005).

Serum PON-1 aktivitesi; beslenme, akut faz proteinleri, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı, simvastatin tedavisi ve Apo A1 metabolizmasını etkileyen durumlardan etkilenmektedir (Sutherland ve ark., 1999; Van der Gaag ve ark., 1999).

#### **2.5.5. Paraoksanaz-1 enziminin aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerinin etkisi**

Organofosfatlara, diğer toksinlere ve çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON-1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz bilimsel çalışmalarda kesinlik kazanmamıştır. Fakat yapılan çalışmalarda organofosfatlara akut maruziyet

durumlarında da PON-1 aktivitesi azalmaktadır (Sozmen ve ark., 2002). Ayrıca aterojenik diyetin de PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Shih ve ark., 1996). Yapılan bir bilimsel çalışmada diyetle fazla miktarda alınan sebzeler içerdikleri C ve E vitamini miktarına bağlı olarak PON-1 aktivitesini azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, yüksek dozlarda E vitamini alan bireylerde ise PON-1 aktivitesinde herhangi değişiklik saptanmamıştır (Mackness ve ark., 2002). Yapılan bir çalışmada Apo E vitamin eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kueretin ve katesin) PON-1 aktivitesini artırdığı, sigaranın ise alındığı doza ve zamana bağlı olarak PON-1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca kullanılmış yağdan zengin diyetin PON-1 aktivitesini azalttığı saptanmıştır (Utanğaç, 2012). Yapılan bir araştırmada lipid düşürücü ilaçların da PON-1 aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir (Azarsız ve Sönmez, 2000). Koroner kalp hastalığı riski düşük olan orta yaşlı erkeklerde az alkol alımının HDL düzeylerinin artışına bağlı olarak serum PON-1 aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Van der Gaag ve ark., 1999).

#### **2.5.6. Çeşitli hastalıklarda Paraoksanaz-1 enziminin etkinliği**

Paraoksanaz-1 enzimi LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidant etki gösterilmiştir. Yüksek dansiteli lipoprotein yapısında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan PON-1 enziminin LDL'yi oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önlediği kesin olarak ortaya konmuştur ve ateroskleroz olan koroner arter hastalığında paraoksanaz enzim aktivitesinin düştüğü görülmüştür (Gur ve ark., 2006). Benzer başka bir bilimsel çalışmada, kalp krizi geçiren hastalarda serum PON-1 enzim aktivitesinin düştüğü saptanmıştır (Kim ve ark., 2007). Son yıllarda yapılan literatür çalışmalarına göre farklı PON-1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışılmaktadır (Azarsız ve Sönmez, 2000). Ailesel hiperkolesterolemili ve insülin bağımlı diabetes mellituslu hasta gruplarında serum PON-1 aktivitesi, genetik değişiklikten bağımsız olarak sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Mackness ve ark., 1991). İnsülin bağımsız diabetes mellituslu hastalarla ve sağlıklı bireylerin serum PON-1 aktivitesi karşılaştırıldığında belirgin şekilde sağlıklı bireylerin düşük olduğu tespit edilmiştir. Azalmış PON-1 serum aktivitesi diabetik vasküler komplikasyonların gelişimine olanak

sağlamaktadır (Ikeda ve ark., 1998). Organ nakli yapılmış hastalarda PON-1 enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (Paragh ve ark., 1999).

Serum PON-1 enzimini taşıyan HDL kolesterolün yokluğuna bağlı olarak lipid metabolizma bozukluğu olan Fish-eye ve Tangier hastalığı olanlarda PON-1 serum düzeyi çok düşük bulunmuştur (Azarsız ve Sönmez, 2000; Mackness ve ark., 1989).

### **2.5.7. Paraoksanaz-1 enziminin kanserle ilişkisi**

Birçok hastalıkta serum PON-1 seviyesi değişmektedir. PON-1, ayrıca lipid peroksidasyonu sonucu oluşan karsinogenik soluble (çözülebilir) lipid radikallerinin detoksifikasyonuna katkısı olmaktadır (Mackness ve ark., 1998). Son zamanlarda yapılan bazı bilimsel araştırmalarla birlikte serum PON-1 enzim seviyesi ile kanser arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir (Utanğaç, 2012). Akçay ve arkadaşları yaptıkları iki farklı bilimsel çalışmada pankreas ve mide kanserli hastalarda PON-1 ile plazma lipoproteinleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. İlk çalışmada 20 pankreas kanseri tanısını alan hastalar ile aynı yaş ve cinsiyette 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve pankreas kanserli hastalarda PON-1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür. Diğer bir çalışmada mide kanseri tanısını alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışmanın sonucuna göre pankreas ve mide kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında kanserli hastalarda HDL ve PON-1 seviyelerinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (Akçay ve ark., 2003a; Akçay ve ark., 2003b). Akciğer kanserli hastalarda serum PON-1 enzim aktivitesi araştırılmış ve akciğer kanserli hastalarda enzim düzeyi önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (Elkiran ve ark., 2007a). Ancak kolorektal kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada ise PON-1 polimorfizmleri değerlendirilmiş ve herhangi bir farklılık gözlenememiştir (Utanğaç, 2012).

## 2.6. Arilesteraz (ARE) Enzimi Hakkında Genel Bilgiler

### 2.6.1. Arilesteraz (ARE) enziminin tanımı

Arilesteraz (ARE) ve paraoksanaz (PON-1), aktif merkezleri benzer olan ve aynı gen tarafından kodlanan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON-1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermediği bilinmektedir. İki enzimin doğal substratları birbirinden farklı olmasına rağmen PON-1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda PON-1 ve ARE'nin en iyi bilinen ortak yanları organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yetenekleridir. PON-1 enzimi LDL'yi oksidasyondan dolayı koruyucu ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme yeteneğinden dolayı antioksidan enzim olarak kabul edilmektedir. ARE ise, PON-1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Türkoğlu ve ark., 2008). ARE serum aktivitesinin, PON-1 serum aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu savunulmaktadır (Mackness ve ark., 1997). ARE enzim serum düzeyi kalsiyuma bağımlıdır. Paraoksanaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; serum enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolünün denetimindedir (Azarsız ve Sönmez, 2000; Mackness ve ark., 1997).

Son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalarda ise ARE antioksidan özelliklerinin ortaya çıkmasından dolayı güncellik kazanmıştır. ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermediği saptanmıştır. PON-1, radikalleri etkisizleştirilmesi nedeniyle antioksidan bir görev yapmaktadır. ARE ise, PON-1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Caner ve ark., 2012).

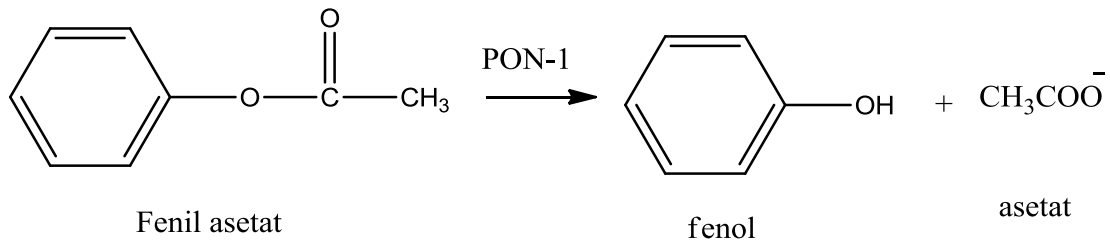
### 2.6.2. Arilesteraz (ARE) enzimin aktivitesi

İnsan serumunda PON-1 geninin ürünü olan paraoksanazın aynı zamanda arilesteraz aktivitesine de sahip olduğu bildirilmiştir. Paraoksanaz-1 enzimi, geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, fizyolojik substratı tam olarak belirlenmemiştir. Fakat

arilesterazın, organofosfataz ve laktonaz aktivitelerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Gözükara, 2013).

### 2.6.3. Arilesteraz (ARE) enzimin reaksiyonu

Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır (Yardan, 2011).



Şekil 2.10. Paraoksanaz (PON-1) ve arilesteraz (ARE) aktivite ölçümü (Yardan, 2011).

Her ne kadar PON-1 antioksidan etkiye sahip olarak bilinse de hala tam olarak temel biyokimyasal fonksiyonları bilinmemektedir (Erel, 2005; Costa ve ark., 2005).

### **3. MATERİYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

Araştırmamızda kullanılan kan ve serum örnekleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve Meme Kanseri teşhisi konulan hastalardan temin edildi.

##### **3.1.1. Cihaz ve malzemeler**

Spektrofotometre

Soğutmalı Santrifüj

Ayarlanabilir Otomatik Pipetler

Derin Dondurucu (freezer)

Etüv

Kronometre

##### **3.1.2. Reaktifler ve kimyasal maddeler**

Rel Assay Paraoxonase ticari kiti

Rel Assay Adenosine deaminase ticari kiti

Rel Assay Arylesterase ticari kiti

#### **3.2. Yöntem**

Çalışma popülasyonu 25 meme kanserli ile 25 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Biyokimyasal parametreler; serum örnekleriyle belirlendi. Bu çalışmadaki kan örnekleri toplanmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve

Uygulama Hastanesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Yerel Etik Kurulu Onayı alındı. Çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı ve hasta bireylerden 3'er ml usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 rpm/dk da yaklaşık 10 dakika santrifüj edildi ve böylece serumlar ayrıştırıldı. Çalışmaya dahil edilen meme kanserli hastalardan alınan kan örneklerinin santrifüj işlemiyle ayrıştırılan serumlarda adenoazin deaminaz (ADA), paraoksanaz (PON-1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri tayin edildi.

### 3.3. Analiz Metotları

#### 3.3.1. Adenoazin deaminaz (ADA) enzim aktivitesinin ölçümü

Adenoazin deaminaz (ADA) enzim aktivitesinin ölçümü, Rel Assay Adenosine deaminase ticari kiti ile Spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır. Önce spektroküvetine 500 µL Reagent 1 konuldu, üzerine 500 µL Reagent 2 eklendi ve karıştırılıp daha sonra üzerine 250 µL numune (hasta serumu) eklendi ve karışım vortekslendi. Karışımın etüvde inkübasyonu 4 dakika ve 37C°'de yapıldı. Karışım spektrofotometre cihazı ile 340 nm'de birinci ölçümü yapıldı. Daha sonra karışım tekrar etüvde 5 dakika ve 37C°'de inkübasyona bırakıldı. Karışımın spektrofotometre cihazı ile 340 nm'de ikinci ölçüm yapıldı. Bu işlem tüm numuneler için uygulandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre (U/L) cinsinden ifade edildi. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Faktör} = [ (50.9 / 4. \text{ Dakika } Ast_1 - 5. \text{ Dakika } Ast_2) ]$$

$$\text{Sonuç (U/L 37C°)} = [ (4. \text{ Dakika } As_1 - 5. \text{ Dakika } As_2) / 4. \text{ Dakika } Ast_1 - 5. \text{ Dakika } Ast_2 ) ] \times \text{Faktör}$$

#### 3.3.2. Paraoksanaz (PON-1) enzim aktivitesinin analizi

Paraoksanaz-1 enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenir. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak

enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplanır. Bu çalışmada Rel Assay Paraoxonase kiti kullanılmış ve spektrofotometre cihazı ile ölçüm yapılmıştır. Önce bir tüpe 500 µL Reagent 1 konuldu, bunun üzerine 25 µL numune (hasta serumu) eklendi ve karışım vortekslendi. Bu karışımın üzerine 25 µL Reagent 2 eklendi ve karışım vortekslendi. Tam ekleme anında bir kronometrede zaman başlatıldı. Hızlı bir şekilde spektrofotometrede 412 nm’de absorbans değeri alınmaya başlandı. 30. ve 150. saniyelerde absorbans değeri alındı. Bu işlem tüm numuneler için uygulandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre (U/L) cinsinden ifade edilir. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Sonuç (U/L)} = [ (150. \text{ Saniye } AB_S - 30. \text{ Saniye } AB_S) / 2 ] \times 1202.84$$

### 3.3.3. Arilesteraz (ARE) enzim aktivitesinin tayini

Arilesteraz aktivitesi 2004 ve 2005 yılında Erel tarafından geliştirilen bir kit ile tespit edilmiştir (Erel, 2004; 2005). 10 µL serum üzerine 990 µL seyreltilmiş çözelti ilave edildi 10/1000 oranında seyreltme yapılmış oldu. Bu seyreltilmiş solüsyondan 3 µL alındı ve üzerine 260 µL saf su ( Reagent 1 ) ilave edildi, ardından 10 µL Reagent 2 üzerine ilave edildi daha sonra vortekslendi ve 548 nm’de ölçüm yapıldı. A<sub>1</sub> (İlk ölçüm) tespit edildi. Daha sonra spektroküvete 80 µL Reagent 3 çözeltiye ilave edildi. Çözelti 4 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve yeniden ikinci ölçümü yapıldı ve A<sub>2</sub> (İkinci ölçüm) olarak tayin edildi ve bu işlem tüm numuneler için uygulandı. Aril esteraz enzim aktivitesi, aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{ARE (Enzim Ünitesi)} = [ (\Delta A_2 - \Delta A_1) ] \times 1316 \text{ formülü kullanılarak hesaplandı.}$$

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Aritmetik ortalama ( $\bar{x}$ ) ve standart hata (SEM), SPSS 15.0 for Windows' bilgisayar programı kullanılarak varyans analizi tukey testine göre istatistiksel analiz yapıldı.

#### 4. BULGULAR

ADA (Adenozin deaminaz) enzim aktivitesi ölçümünde (Çizelge 4.1), incelendiğinde, kontrol grubu ( $24.89 \pm 1.58$  U/L) ile Evre-1 ( $37.41 \pm 1.21$  U/L), Evre-2 ( $45.07 \pm 0.62$  U/L) ve Evre-3 ( $58.34 \pm 1.27$  U/L) arasında sırasıyla istatistiksel yönden anlamlı ilişki ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ) olarak bulundu. Ayrıca, Evre-1, Evre-3 ve Evre-2, Evre-3 arasında istatistiksel olarak sırasıyla ( $p<0.001$ ) ve ( $p<0.001$ ) bulundu.

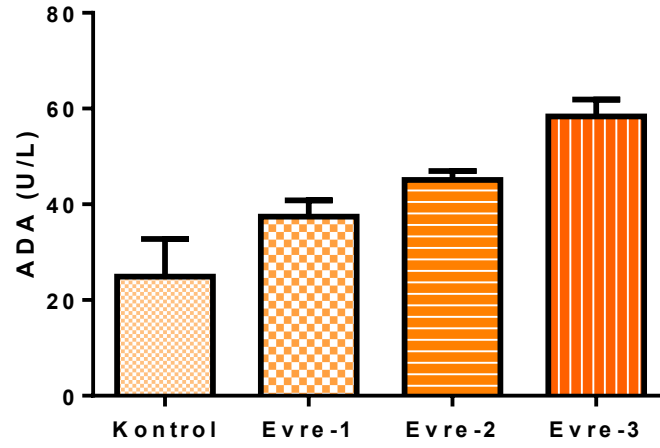
PON-1 (Paraoksanaz) enzim aktivitesi tayininde (Çizelge 4.1)'de gösterildiği gibi incelendiğinde, kontrol grubu ( $13.11 \pm 0.42$  U/L) ile Evre-1 ( $4.46 \pm 1.14$  U/L), Evre-2 ( $0.51 \pm 0.054$  U/L) ve Evre-3 ( $0.25 \pm 0.056$  U/L) arasında sırasıyla ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ) olarak tespit edildi. Bununla birlikte, Evre-1, Evre-2 ve Evre-1, Evre-3 arasında sırasıyla ( $p<0.001$ ) ve ( $p<0.001$ ) olarak tesbit edildi.

ARE (Ariesteraz) enzim aktivitesi analizinde (Çizelge 4.1), incelendiğinde, kontrol grubu ( $236.40 \pm 6.95$  kU/L) ile Evre-1 ( $47.49 \pm 18.24$  kU/L), Evre-2 ( $1.32 \pm 0.14$  kU/L) ve Evre-3 ( $0.18 \pm 0.024$  kU/L) arasında sırasıyla ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ), ( $p<0.001$ ) olarak belirlendi. Bunun yanında, Evre-1, Evre-2 ve Evre-1, Evre-3 arasında sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.05$  gibi belirlendi.

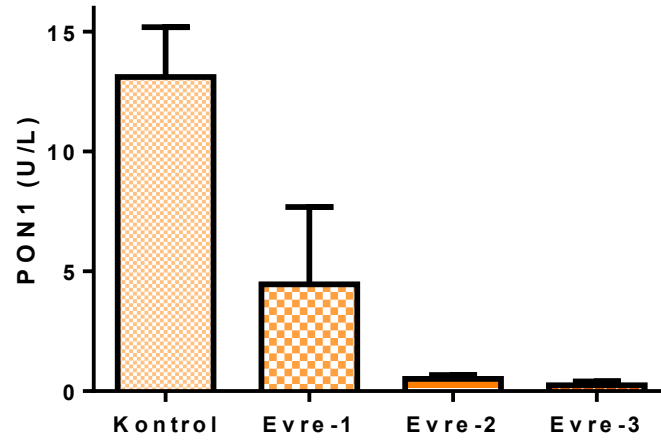
Çizelge 4.1. Çalışma popülasyonunun ADA, PON-1 ve ARE serum aktiviteleri

| Parametre | Kontrol<br>$\bar{x} \pm \text{SEM}(n=25)$ | Evre-1<br>$\bar{x} \pm \text{SEM} (n=8)$ | Evre-2<br>$\bar{x} \pm \text{SEM} (n=9)$ | Evre-3<br>$\bar{x} \pm \text{SEM} (n=8)$ |
|-----------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| ADA (U/L) | $24.89 \pm 1.58^*$                        | $37.41 \pm 1,21^*$                       | $45.07 \pm 0.62^*$                       | $58.34 \pm 1.27^*$                       |
| PON1(U/L) | $13.11 \pm 0.42^*$                        | $4.46 \pm 1.14^*$                        | $0.51 \pm 0.054^*$                       | $0.25 \pm 0.056^*$                       |
| ARE(kU/L) | $236.40 \pm 6.95^*$                       | $47.49 \pm 18.24^{* \#}$                 | $1.32 \pm 0.14^{* \#}$                   | $0.18 \pm 0.024^{* \#}$                  |

\*:  $p<0.001$  #:  $p<0.05$



Şekil 4.1. ADA (adenozin deaminaz) enzim aktivitesi kontrol ve hasta (Evre-1, Evre-2, Evre-3) Gruplarının karşılaştırılması.



Şekil 4.2. PON-1 (paraoksanaz) enzim aktivitesi kontrol ve hasta (Evre-1, Evre-2, Evre-3) gruplarının karşılaştırılması.



Şekil4.3. ARE (arilesteraz) enzim aktivitesi kontrol ve hasta gruplarının (Evre-1, Evre-2, Evre-3) karşılaştırılması.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Enzimler, canlı organizmalarda biyolojik reaksiyonları hızlandıran protein yapısında olan biyokatalizörlerdir ve proteinlerin en büyük grubunu teşkil ederler (Keha ve Küfrevioğlu, 1997; Telefoncu, 1986, Bilici ve ark., 2012). Enzimlerin canlı yapısındaki önemi gittikçe artmaktadır. Temel bilimler, kimya, biyoloji, tıp ve eczacılık gibi çok geniş araştırma alanındaki araştırmaların büyük bir kısmı enzimler üzerinde yapılmıştır, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldıran enzimler hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında önemli bir rol oynar. Antioksidant durum, lipid peroksidleri ve okside proteinler olarak ölçülen oksidatif stresin iyi bilinen marker düzeyleri arasındaki ilişki daha iyi bir sağlık endeksi ve duruşunu yansıtır (Ahmad ve ark., 2008). Biyolojik ve biyokimyasal sistemlerde katalaz (CAT), arilesteraz (ARE), paraoksanaz (PON-1), perooksidaz (POD), glutatyon redüktaz (GR) ve süperoksit dismutaz (SOD) antioksidant etkiye sahip enzimlerdir. Antioksidant savunma sistemi, hücreyi serbest radikal veya diğer reaktif moleküllerin oksidatif hasarından korur. Bundan dolayı bu savunma sisteminde CAT, PON-1, ARE, GR ve SOD gibi antioksidant enzimler büyük öneme sahiptir. Serbest radikallerin zararlı etkileri hücrelerdeki antioksidant savunma sistemleri tarafından kontrol edilir (Gülçin, 2002).

Meme kanseri meme dokusunda oluşan bir kanser tipidir. Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada 110 hasta üzerinde serum PON-1 aktivitesi ölçülmüş ve serum PON-1 aktiviteleri kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur (Balcı ve ark., 2012). PON-1 aktivitesi akciğer ve kolorektal kanser hastalarında daha düşük, meme kanseri olan hastalarda daha da düşük bulunmuştur (Balcı ve ark., 2012, Bilici ve ark., 2011). Bu araştırmada meme kanserli hastalarda, Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 düzeyleri PON-1 aktivitesi sağlıklı kontrol grubundan önemli derecede daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ), (Çizelge 4.1). Yine aynı çalışmada Evre-1 ile Evre-2 ve Evre-1 ile Evre-3 arasında yine ( $p<0.001$ ) bir istatistiksel anlamlılık bulunurken, Evre-2 ile Evre-3 arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanamadı (Çizelge 4.1). Yine çalışmalarda paraoksanaz-1 enzimi, meme kanseri nüks olan hastalarda hayatta kalma için potansiyel bir belirteç olabilir (Bobin-Dubigeon ve ark., 2012). Yapılan literatür çalışmalarında ise meme kanseri hastalarında PON-1 aktivitesinin azaldığı bulunmuştur.

Yapılan bir literatür çalışmasında paraoksanaz (PON-1) mutasyonu ile kanser riski arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Memişoğulları ve Orhan, 2010). Yapılan bir çalışmada mide kanseri olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki bir karşılaştırmada PON-1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür. Yine başka bir araştırmada pankreas ve mide kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında kanserli hastalarda PON-1 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Elkiran ve ark., 2007b; Akçay ve ark., 2003). Akciğer kanserli hastalarda PON-1 enzim aktivitesi araştırılmış ve akciğer kanserli hastalarda enzim aktivitesinin önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Elkiran ve ark., 2007a). Bizim bulgularımız literatür verilerini destekler niteliktedir. Sonuç olarak, yapılacak çalışmalarda PON-1 aktivitesinin kanda yüksek olması kanser riskini azaltıcı faktörü olarak değerlendirilebilir.

Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada serum ARE aktiviteleri hasta grubunda düşük saptanmıştır (Balcı ve ark., 2012). Yapılan bir araştırmada; prostat kanseri, akciğer kanseri, boyun kanseri, Non-Hodgkin lenfoma ve akut lenfoblastik lenfoma kanserlerinde ARE aktivitesi hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur (Samra ve ark., 2011). Mesane kanserli hastalarda yapılan bir literatür çalışmasında ise serum arilesteraz enzim aktiviteleri hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yine aynı çalışmada kanser tanısı konulmuş hastalarda arilesteraz enzim düzeylerinin düşük olması, kanser ilişkisini araştıran birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir (Arioz ve ark., 2009; Elkiran ve ark., 2007a). Literatürde yapılan birçok araştırmada akciğer kanserli hastalarda, endometrium kanserli hastalarda; epitelyal over kanserli hastalarda ve özefagus kanserli hastalarda ARE enzim aktivitesi ölçülmüş ve hepsinde benzer şekilde ARE enzim aktivitesinde önemli derecede düşüklük olduğu saptanmıştır (Elkiran ve ark., 2007a; Arioz ve ark., 2009; Toy ve ark., 2009; Çayır ve ark., 2010, Bilici ve ark., 2014a). Akçay ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pankreas ve mide kanserli hastalarda ARE enzim aktivitesi incelenmiş ve ARE serum aktivitelerinin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu bulunmuştur (Akçay ve ark., 2003). Yapılan bu tez çalışmasında ise serum ARE aktivitesi, Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ) (Çizelge 4.1). Yine, ARE aktiviteleri hasta grubu evrelerde sırasıyla, Evre-1 ile Evre-2

ve Evre-1 ile Evre-3 arasında yine ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlılık bulunurken, Evre-2 ile Evre-3 arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanamadı. Yapılan çalışmalarda genellikle kanser türlerinde serum ARE düzeyi düşük bulunmuştur. Bulduğumuz veriler literatür bulgularını destekler niteliktedir.

Adenozin deaminaz ve çeşitli kanser hastalıkları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Aghaei ve arkadaşları tarafından meme kanserli olgularda yapılan çalışmada, toplam ADA ve ADA izoenzimlerinin aktivitesi serum ve tümör dokusunda değerlendirilmiş ve ADA aktivitesi ile kanser progresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Total ADA ve ADA2 aktivitelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum ve tümör dokusunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Tümör ADA2 ve total ADA aktivitelerinin lenf nodu tutulumu, histolojik evre ve tümör boyutu ile aralarında güçlü bir korelasyon bulunmuş, bununla beraber serum enzim düzeyleri ile menapozal durum ve hasta yaşı arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Aghaei ve ark., 2008). Yine yapılan bir çalışmada Walia ve arkadaşları tarafın'dan 25 meme kanserli olguda yapılan çalışmada; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ADA ve 5'NT serum seviyelerinin kanserli olgularda anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuş ve mastektomi (memnin çıkarılması) sonrası enzim seviyelerinde anlamlı düşme görülmüştür. Çalışma sonucunda meme kanseri tanı ve tedavi takibinde adenozin deaminaz (ADA)'nın değerli bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (Walia ve ark., 1995). Sarraçoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 10 oral kavite kanseri, 17 larinks kanser olgusunun tükürük salgısında ADA ve 5'nükleotidaz aktivitesi preoperatif ve post operatif olarak değerlendirilmiş ve çalışmanın sonucunda oral kavite kanseri olgularında ADA, larinks kanseri hasta grubu, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Fakat hasta grubu olgularında ADA ve 5'NT açısından, ameliyat öncesi ve sonrası aktivite düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak oral kavite kanseri hastalarında düşük ADA aktivitesinin, hızlı pürin ve DNA metabolizmasına karşı kompensatuar bir mekanizma olabileceği fikri ortaya çıkartılmış, fakat bu enzimlerin diagnostik ve/veya prognostik parametre olarak kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır (Saracoğlu ve ark., 2005). Bir çok bilimsel literatür çalışmalarda ADA enzim aktivitesi kanseröz doku ve hücrelerde artmış bulunurken (Camici ve ark., 1990; Öztürk ve ark., 1998), bazı literatür çalışmalarda ise azalmış olarak bulunmuştur (Dasmahapatra ve ark., 1986b; Durak ve ark., 1993). Canbolat ve arkadaşları tarafından larinks kanseri

olgularında ve yine başka araştırmacılar yani Lal ve arkadaşları tarafından baş-boyun kanseri olgularında yapılan çalışmalarda serum ADA aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, fakat preoperatif ve postoperatif düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiş. Aynı çalışmalarda radyoterapi ile enzim aktivite düzeylerinin azaldığı ortaya konmuştur (Canbolat ve ark., 1994; Lal ve ark., 1987). Bir başka çalışmada Sufrin ve arkadaşları akciğer kanseri hastaların ameliyat sonrası serum adenoazin deaminaz (ADA) düzeylerinde azalma tespit edilmiş artan serum ADA düzeylerinin primer tümör veya metastazdan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Sufrin ve ark., 1978). Durak ve arkadaşları tarafından larinks kanseri hastalarında tümör dokusunda yapılan çalışmada ADA ve 5'NT seviyelerinin azaldığı bulunmuş, Dasmahapatra ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da baş boyun kanserli hastalarda düşük lenfosit ADA aktivitesi tespit edilmiştir (Durak ve ark., 1993; Dasmahapatra ve ark., 1986a). Yapılan bir çalışmada düşük ADA aktivitesinin hücrel immündefresyon için duyarlı bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (Ant, 2012). Yapılan bir çalışmada meme kanseri teşhisi konulmuş hastaların total ADA ve ADA2 aktivite ortalama değerler kanserli grup ( $p<0.005$ ) ve sağlıklı bireylere ( $p<0.0001$ ) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada total ADA ve ADA2 faaliyetlerinin değerlendirilmesi iyi huylu ve kötü huylu meme hastalığı tanısı için güvenilir bir test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Aghaei ve ark., 2010). Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda yüksek ADA aktivitesi bulunmuştur (Al-Rubaye ve Morad, 2012). Mesane kanseri olan 40 hasta ve 30 sağlıklı kişiler üzerine yapılan bir çalışmada serum adenoazin deaminaz aktiviteleri kontrol grubuna göre mesane kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bu belirteçler mesane kanseri için ek bir biyokimyasal tanı aracı olarak önemli bir potansiyel bulgu olabilir (Pirinççi ve ark., 2012 ). Yapılan bu çalışmada ise ADA aktivitesi hasta grubunda, Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 düzeyleri yüksek saptandı ( $p<0.001$ ), (Çizelge 4.1). Yine, ADA aktiviteleri hasta grubu evrelerinde sırasıyla, Evre-1 ile Evre-2 ve Evre-1 ile Evre-3 arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık yokken, Evre-2 ile Evre-3 arasında bir istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Çizelge 4.1). Pürin metabolizmasında yer alan adenoazin deaminaz aynı zamanda çoğu kanser türlerinde artmıştır. Mevcut bulgular literatür bilgileriyle uyumaktadır (Canbolat ve ark., 1994; Lal ve ark., 1987; Aghaei ve ark., 2010; Ant, 2012; Pirinççi ve ark., 2012; Al-Rubaye ve Morad, 2012).

Sonuç olarak, oksidatif stres ve antioksidan dengedeki herhangi bir hasar meme kanseri gelişiminin olası nedeni olarak düşünölebilir. Bu çalışmanın bundan sonra yapılacak çalışmalara katkı sunacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Agarwal, RP., Sagar, S.M., Parks, R.E., 1975. Adenosine deaminase from human erythrocytes. *Biochem Pharmacol*, 24: 693-701.
- Aghaei, M., Karami-Tehrani, F., Salami, S., Atri, M., 2005. Adenosine deaminase activity in the serum and malignant tumors of breast cancer: The assessment of isoenzyme ADA1 and ADA2 activities. *Clin Biochem*, 38 (10): 887-91: October.
- Aghaei, M., Karami- Tehrani, F., Salami, S., Atri, M., 2008. Adenosine deaminase activity in the serum and malignant tumors of breast cancer: The assessment of isoenzyme ADA1 and ADA2 activities. *Clin Biochem*, 38: 887-91.
- Aghaei, M., Karami-Tehrani, F., Salami, S., Atri, M., 2010. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in benign and malignant breast tumors. *Arch Med Res*, 41(1):14-8: Jan.
- Akcay, M.N., Polat, M.F., Yilmaz, I., Akcay, G., 2003a. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, 225-227.
- Akcay, M.N., Yilmaz, I., Polat, M.F., Akcay, G., 2003b. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 273-275.
- Albain, K.S., Allred, D.C., Clark, G.M., 1994. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr*, (16): 35-42.
- Aldridge, W.N., 1953a. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J*, 53 (1): 110-7.
- Aldridge, W.N., 1953b. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl Pnitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J*, 53 (1): 117-24.
- Al-Rubaye, F., Morad, T., 2012. Serum adenosine deaminase activity in Iraqi patients with breast cancer on tamoxifen therapy. *Gaziantep Med J*, 18 (3): 139-142
- Arioz, D.T., Camuzcuoglu, H., Toy, H., Kurt, S., Celik, H., Erel, O., 2009. Paraoksanzin Endometrium kanseri ile ilişkisi (Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activity in patients with endometrial cancer). *Eur J Gynaecol Oncol*, 30 (6): 679-82.

- Aviram, M., Hardak, E., Vaya, J., Mahmood, S., Milo, S., Hoffman, A., Billicke, S., Draganov, D., Rosenblat, M., 2000. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid 63 peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*, 101: 2510-17.
- Ayhan, F., Yorgancıoğlu, R., 2006. Meme Kanseri ve Rehabilitasyon. *TürkiyeKlinikleri J Int Med Sci*, 2: 39–48.
- Azarsız, E., Sönmez, E.Y., 2000. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 25: 109-119.
- Baganha, M.F., Pego, A., Lima, M.A., Gaspar, E.V., Cordeiro, A.R., 1990. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest*, 97 (3): 605-10.
- Balcı, H., Genç, H., Papila, C., Can, G., Papila, B., Yanardağ, H., Uzun, H., 2012. Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer. *J. Clin. Lab Anal*, 26 (3): 155–60.
- Basro, S., Apffelstaedt, J.P., 2010. Breast cancer in young women in a limited-resource environment. *World J Surg*, 34 (7): 1427-33.
- Bilici, M., 2005. *Van Yöresi Sanayi Sitesinde Çalışan İşçilerin Kan Serumlarında Bazı Elementler (Çinko, Krom, Kurşun, ve Kadmiyum) ile Bazı Karaciğer Enzimleri (ALT ve AST) Seviyesinin Tayini* (yüksek lisans tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Bilici, M., Atasoy, N., Demir, H. 2011. Examining the level of some elements (zinc, chromium, Lead and cadmium) and some liver enzymes (lower and upper) in the blood-serum of the workers at the car-repairing shops in the vicinity of Van. *The International Conference on Enzyme Sciences and Technology*. Kuşadası.
- Bilici, M., Atasoy, N., Kavak, S., Demir, H. 2012. Examining the level of some elements (zinc, chromium, Lead and cadmium) and some liver enzymes (lower and upper) in the blood-serum of the workers at the car-repairing shops in the vicinity of Van. *Fresenius Environmental Bulletin Vol 21/ No 4/ pages 901 – 907*.
- Bilici, M., 2014. *Over Kanserli Hastalarda Ameliyat Öncesi ve Sonrası Kandaki Eser Element (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co ve Fe) Düzeylerinin İncelenmesi*. Y.Y.Ü.Fen Bil. Ens., Doktora Tezi, Van.

- Bilici, M., Cim, N., Demir, D., 2014. Pre and post-operative oxidative stress level in cases with ovarian neoplasia. ***Medical Science and Discovery, Vol.1, No.4, p:115-117.***
- Bilici, M., Cim, N., Demir, D., 2014a. Investigation of levels of oxidative stress in ovarian cancer patients. ***International Environmental Sciences Symposium of Van.***
- Bilici, M., Cim, N., Demir, D., 2014b. Investigation of the trace element (Zinc, Copper, Magnesium, Lead, Manganese, Cadmium, Cobalt and Iron) levels in the blood of the pre-operative and post operative patients with ovarian cancer. ***I. Uluslararası katılımlı ulusal Hesaplamalı Kimya Çalıştayı. 29-31 Mayıs 2014. VAN.***
- Bilici, M., Cim, N., Demir, D., 2015. Examination of preoperative and postoperative levels of rare-earth elements (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co And Fe) in blood of ovarian cancer patients. ***Medical Science and Discovery.*** Feb., Vol.2, No.1.
- Bilici, M., 2015. The importance of oxidative Stress in early week pregnancy losses. ***International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*** Vol;2.
- Bland, K., Copeland, EM., 1998. Second edition ed. ***The breast comprehensive management of benign and malignant diseases*** (Edition: Sanford, W., Gradishar, H.B.J., Marshall, M.U, A.R.,). Vol. 2. 1992, W B Saunders: USA.
- Bloom, G.E., 1972. Leukocyte adenosine deaminase phenotypes in acute leukemia. ***Cancer***, 29: 1357-60.
- Bobin – Dubigeon, C., Jaffre, B., Joalland, M.P., Classe, J.M. , Campone, M., Hervé, M., Bard, J.M., 2012. Paraoxonase 1 (PON1) as a marker of short term death in breast cancer recurrence. ***PubMed***; 45 (16-17): 1503-5.
- Boice, J.D., Harvey, E., Blettner, M., 1992 . Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. ***N Engl J Med***, 326: 781-787.
- Bottini, E., Carapella, E., Cataldi, L., 1981. Adenosine deaminase polymorphism. Associations at clinical level suggest a role in cell functions and immune reactions. ***J Med Genet***, 18: 331.
- Box, BA., Russel, C.A., 2004. Breast Cancer. In: (Editor: Casciato, D.A.,). Manual of clinical oncology. 5th ed. Philadelphia: ***Lippincott Williams&Wilkins***, p233-53.

- Brunnicardi, F.C., Andersen, D.K., Billiar, T.R., Dunn, D.L., Hunter, J.G., Matthews, J.B., 2009. *Schwarts's Principles of Surgery, 9th Edition chapter*, 17: 550-600.
- Cahen, L.A., Kendal, M.E., Zang, E., 1991. Modulation of Nnitrosomethylurca-induced mammarytumor promation by dietary fiber and fat. *JNCI*, 83: 496-198.
- Campbell, J.B., 2002. Breast Cancer-Race, Ethnicity, and Survival: Aliterature Review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 74: 187-192.
- Canales, A., Sanchez-Muniz, F.J., 2003. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)*, 121: 537-48.
- Canbolat, O., Akyol, Ö., Kavutçu, M., Işık, A.Ü., Durak, İ., 1994. Serum adenosine deaminase and total superoxide dismutase activities before and after sugical removal of cancerous laryngeal tissue. *J Laryngol Otol*, 108: 849-51.
- Caner, C., Özeç, A.V., Aydın, A., Topalkara, A., Arıcı, M.K., Erdoğan, H., Toker , M.İ., 2012. Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Katarakt Hastalarında Humor Akozde ve Serumda Total Oksidatif Stres, Total Antioksidan Kapasite, Paraoksonaz, Arilesteraz ve Lipidperoksidaz Seviyelerinin Karşılaştırılması. *TJO* 42; 1.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., 1997. Biochemistry. Lippincott's illustrated series. Russo, M., Giancane, R., Apice, G., 1981. Adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activities in peripheral lymphocytes from patients with solid tumors. *Brit J.Cancer*, 43: 196.
- Clavel-Chapelon, F., Gerber, M., 2002. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age At Diagnosis? *Breast Cancer Research and Treatment*; 72.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360 (9328): 187-95.
- Costa, L.G., Vitalone, A., Cole, T.B., Furlong, C.E., 2005. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol*, 69 (4): 541-50.
- Courneya, K.S., Katzmarzyk, P.T., Bacon, E., 2008. Physical activity and obesity in Canadian Cancer survivors: population-based estimates from the 2005 *Canadian Community Health Survey*. Cancer in press.

- Courtney, M.T., Mark, E., Daniel, B., Kenneth, L., .M. 2005. Sabiston Textbook of Surgery 17.th Edition s.880-900 Garber, J., Risk Factors. in: Silva E.O, Zumda S (Eds.). **Breast cancer**. 3dh ed. Oxford: Elsevier Saunders. P 26-53.
- Çayır, K., Bilici, M., Tekin, S.B., Kara, F., Turkyılmaz, A., Yıldırım, A., 2010. Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities in Esophageal Cancer. **Eur J Gen Med**, 7 (4): 398-403.
- Da Cunha, J.G., 1991. Adenosine deaminase. **A pluridisciplinary enzyme Acta Med Port**, 4 (6): 315-23.
- Daddona, P.E., Orkın,S.H., Shewach, D.S , Kelley, W.N,. 1985. CDNA and Aminoacid Squence of Human Adenosine Deaminase. **Ann. N. Y. Acad. Sci**, 451: 238-244.
- Dasmahapatra, K.S., Facs, H.Z.K., Dasmahapatra, A., Suarez, S., 1986a. Evaluation of adenosine deamase activity in patients with head and neck cancer. **J Surg Res**, 40: 363-73.
- Dasmahapatra, K.S., Hill, H.Z., Dasmahapatra, A., Suarez, S., 1986b. Evaluation of adenosine deaminase activity in patients with head and neck cancer. **Journal of surgical research**, 40: 368-73.
- Doll, R., Peto, R., 1981. The causes of cancer: Quantitative United States today. **JNCI**. 1191.
- Donofrio, J., Coleman, M.S., Hutton, J.J., Daoud, A., Lampkin, B., Dyminski, J., 1978. Overproduction of Adenosine deoxynucleosides and deoxynucleotides in adenosine deaminase deficiency with severe combined immunodeficiency disease. **J Clin Invest**, 62: 884-887.
- Durak, İ., Perk, H., Kavutçu, M., 1993. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xantine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in cencerous and noncancerous human bladder tissues. **Free Radic Biol Med**, 16: 825-31.
- Durrington, P.N, Mackness, B., Mackness, M.I,. 2001. Paraoxonase and Atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 21 (4): 473-80.
- Elkiran, E.T., Mar, N., Aygen, B., Gursu, F., Karaoglu, A., Koca, S., 2007a. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. **BMC Cancer**; 7: 48.

- Elkiran, E.T., Mar, N., Aygen, B., Gursu, F., Karaoglu, A., Koca, S., 2007b. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. **BMC Cancer**, 7: 48.
- Elledge, R.M., Clark, G.M., Chamnes, G.C., 1994 . Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white women in the United States. **J Natl Cancer Inst**, 86: 705-12.
- Erel, O., 2004. Anovel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using new generation, more stable ABTS radical cation. **Clin Biochem**, 37: 277-285.
- Erel, O., 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clin Biochem**, 38 (12): 1103-11.
- Ertürk, B.,2006. **Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyi Ölçümü İle Oksidan-Antioksidan Dengenin Araştırılması** (Uzmanlık tezi). T.C. Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M., 2010. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
- Ferretti ,G., Bacchetti, T., Busni, D., Rabini, R.A, Curatola, G., 2004. Protective effect of paraoxonase activity in highdensity lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type1 diabetic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, 89: 2957-62.
- Ferretti, G., Bacchetti, T., Moroni C ve ark., 2005. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. **J Clin Endocrinol Metab**, 90: 1728-33.
- Fisher, B., 1994. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. **Appleton & Lange, Connecticut**, p 417-434.
- Fontan- Bueso, J., Vereas- Hernando, H., Garcia-Buela, J.P., Dominguez- Juncal, L., Martin-Egana, M.T., Montero-Martinez, M.C., 1988. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. **Chest**, 93 (2): 303-7.

- Freeman, H.P., 1987. Cancer in the socio-economically disadvantaged. *C.A. Cancer J Clin*, 39: 267–87.
- Fuhrman, B., Khateeb, J., Nitzan, O., Karry, R., Volkova, N., Aviram, M., 2008. Urokinase Plasminogen Activator Upregulates Paraoxonase 2 Expression In Macrophages Via An NADPH Oxidase-Dependent Mechanisml , *Arteioscler Thromb. Vasc. Biol*, 28: 1361-1367.
- Gakis, C., Calia, G., Naitana, A., Pirino, D., Serru, G., 1989. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects. A hypothesis on the significance of ADA2. *Panminerva Med*, 31 (3):107-13.
- Galanti, B., Nardiello, S., Russo, M., Fiorentino, F., 1981. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis*, 13 (1):47-50.
- Gan, K.N., Smolen, A., Eckerson, H.W., La Du, B.N., 1991. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos*, 19: 100-106.
- Garber, J., 2005. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). Breast cancer. 3dh ed. Oxford: *Elsevier Saunders*, 26-53.
- Geldmacher-von, Mallinckrodt, M., Diepgen, T.L., Duhme, C., Hommel, G., 1983. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol*, 62: 235-241.
- Goldberg, D.M., 1995. Serum Adenosine Deaminase in the Differential Diagnosis of Jaundice. *Brit Med J*, 1: 353-355.
- Gözükara, E., 1994 . *Biyokimya* 2. 2. Baskı, Evin Matbaası, 665-666. Malatya.
- Gözükara, SI., 2013. *Manisa ve Yöresindeki Sağlıklı Bireylerde Serum Paraoksonaz, Arilesteraz ve Lipidhidroperoksid referans aralıklarının belirlenmesi* (Uzmanlık Tezi). C. BÜ, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Manisa.
- Greenlee, R.T., Murray, T., Bolden, S., 2000. Cancer Statistics. *Cancer J Clin*, 50: 7-33.
- Gulcu, F., Gursu, F., 2003. The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements. *Turkish Journal Biochemistry*, 28 (2): 45-9.
- Gur, M., Aslan, M., Yildiz, A., Demirbag, R., Yilmaz, R., Selek, S., Erel, O., Ozdogru, I., 2006. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*, 36: 779-787.

- Gülçin, I., 2002. *Isırgan Otunun (Urtica dioica) Antioksidant Aktivitesinin Belirlenmesi, Oksidatif Enzimlerin Karakterizasyonu ve Bazı In vivo Etkilerinin İncelenmesi* (doktora tezi). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Günlüoğlu, GŞ., 2004. *Akciğer tüberkülozünün aktivite tayininde, Bronkoalveoler lavaj sıvısında 'Adenozin Deaminaz' izoenzim düzeylerinin rolü* (Uzmanlık tezi). Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğt. ve Arş. Hastanesi 7. Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
- Hafizoğlu, N.M., 2005. *Kanser Tanısı Alan Hastalarda Serum Paraoksonaz ve Arilesteraz Seviyeleri* (Uzmanlık Tezi). FÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.
- Halliwell, B., 1991. Drug antioxidant effects. *Drugs*, **42** (4): 569 - 605.
- Hankinson, S.E., 1998. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet*, **351** (9113): 1393-6.
- Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L., 2004. Structure and evolution of the serumparaoxonase family of detoxifying and antiatherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol.* **11**: 412-414.
- Hassett, C., Richter, R.J., Humbert, R., Chapline, C., Crabb, J.W., Omiecinski, C.J., 1991. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry*, **30**: 10141-10149.
- Hillebrand, D.J., Runyon, B.A., Yasmineh, W.G., Rynders, G.P., 1996. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*, **24** (6): 1408-12.
- Ho, D.H.W., Pincus, C., Carter, C.J., 1980. Distribution and inhibition of adenosine deaminase in tissues of man, rat and mouse. *Cancer Treat Rep*, **64**: 629.
- Hossfeld, D.K., Sherman, C.D., Love, R.R., Bosch, F.X., 1990 . *Manuel of Clinical Oncology*. (5 th ed). UICC, Genova, pp 236-248. (Türkçeye çevrilmiş besinci baskı, 1992. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı ve Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu işbirliği ile yayınlanmıştır).
- Hovi, T., Smyth, J.F., Allison, A.C., Williams, S.C., 1976. Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol*, **23** (3): 395-403.

- Hong-Liang, L., De-Pei, L., Chihj-Chuan, L., 2003. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med*, 81: 766-779.
- Huang, A.T, Logue, G.L, Engelbrech, H.L., 1976. Two biochemical markers in lymphocyte subpopulations. *Brit J Hematol*, 34: 631-91.
- Iglehart, J.D., Kaelin, C.M., 2001a. Diseases of the Breast. Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox (eds): Sabiston Textbook of Surgery W.B. **Saunders Company, Philadelphia**, 555-590.
- Iglehart, J.D., Kaelin, C.M., 2001b. **Diseases of the Breast.** , ed. Sabiston Textbook of Surgery. ed.C. Townsend, Beauchamp, R.D., Evers, B.M., Mattox, W.B. , W.B. Saunders Company: Philadelphia, USA.
- Ikeda, Y., Suehiro, T., Inoue, M., Nakauchi, Y., Morita, T., Arai, K., 1998. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 47: 598-602.
- Ishii, K., Green, H., 1973. Lethality and adenosine for cultured mammalian cells by interference with pyrimidine biosynthesis. *Journal of Cell Science*, 13: 429-39.
- Juretic, D., Tadijanovic, M., Rekić, B., Simean-Rudolf, V., Reiner, E., Baricic, M., 2001. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *ClinSci*, 42: 146-150.
- Kalache, A., 1983. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Hosp Med*, 30(4): 278-83.
- Kauff, N.D., 2008. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1-and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*, 26 (8): 1331-7.
- Kaya, E.F., 2013. **Türk Popülasyonunda Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Polimorfizmi ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki** (Uzmanlık tezi). O.M.Ü, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun.
- Keha, E., Küfrevioğlu, Ö.İ., 1997. Enzimler, *Biyokimya Kitabı*, 2.Baskı, 97-98, Şafak Yayınevi, Erzurum.
- Kim, N.S., Kang, K., Cha, M.H., Kang, B.J., Moon, J., Kang, B.K., Yu, B.C., Kim, Y.S., Choi, S.M., Bang, O.S., 2007. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun*, 364: 157-62.

- Kirby, I.B., Edward, S.W.B., Copeland ,M., 2009. *Schwartz's Principles of Surgery Cerrahinin İlkeleri*. Meme, ed. A.D. İ. Ethem Geçim. Vol. Chapter 16. Baskı evi: İstanbul.
- Koç ,H.B., Kaçar, Y., 2012. Paraoxonase (PON1) Enzyme and Polymorphisms. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)*, 21 (1): 27-41.
- Koizumi, H., Tomizawa, K., Tanaka, H., Kumakiri, M., Ohkawara, A., 1993. Clinical significance of serum adenosine deaminase activity in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol*, 20: 394-399.
- Korzeniowsky, S., 1994. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer*, 74: 1591-94.
- Kuzey, G.M., 2007. *Meme kanseri* 22: Temel Patoloji, Canda, T., Erhan, Y., ed.Kuzey GM, Güneş Kitabevi, 705-744.
- Lal, H., Munjal, S.K., Wig, U., Saini, A.S., 1987. Serum enzymes in head and neck cancer 3. *J Laryngol Otol*, 101: 1062-5.
- Lee, S.H., 1999. Androgen imbalance in premenopausal women with benign breast disease and breast cancer. *Clin Biochem*, 32 (5): 375-80.
- Li, W.F., Costa, L.G., Furlong, C.E., 1993. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health*, 40: 337-346.
- Longnecker, M.P., Newcomb, P.A., Mittendorf, R., Greenberg, E.R., Clapp, R.W., Bogdan, G.F., 1995. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst*, 87 (12): 923-9.
- Lourdes, R., Bharti, M., Durrington, P.N., Hernandez, A., Mackness, M.I., 2001. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J*, 354: 1-7.
- Lu, Y., Ma, H., Malone, K.E., Norman, S.A., Sullivan-Halley, J., 2011. *Marchbanks PACancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20 (7): 1391-7.
- Mackness, M.I., Peuchant, E., Dumon, M.F., Walker, C.H., Clerc, M., 1989. Absence of "A"-esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. *Clin Biochem*, 22: 475-478.
- Mackness, M.I., Arrol, S., Durrington, P.N., 1991. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 286: 152-154.

- Mackness, M.I., Arrol, S., Abbott, C., Durrington, P.N., 1993. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*, 104: 129-35.
- Mackness, M.I., Mackness, B., Durrington, P.N., Connelly, P.W., Hegele, R.A., 1996. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 7: 69-76.
- Mackness, B., Mackness, M.I., Arrol, S., Turkei, W., Durrington, P.N., 1998. The effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Letters*, 423: 57-60.
- Mackness, M.I., Mackness, B., Durrington, P.N., 2002. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler*, 3: 49-55.
- MacMahon, B., Cok, P., Lin, T.M., 1970 . Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO*, 43: 203-212.
- Manjer, J., Berglund, B.L., Garne, J.P., Janzon, L., Malina, J., 2000. Breast Cancer Incidence in Relation to Smoking Cessation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 61: 121-129.
- Martin-Moreno, J.M., Willett, W.C., 1994. Gorgojo L, et al. Dietary fat olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 58: 774-780.
- Mazur, A., 1946. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem*, 164: 271-89.
- Memişoğulları, R., Orhan, N., 2010. Paraoksonaz ve kanser. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2 (2): 22-26
- Mollengaard, A., Eweretz, M., Lynge, E., 1995. The association between the risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo county, Denmark. *Acta Oncol*, 29: 705-711.
- Mueller, R.F., Hournung, S., Furlong, C.E., Anderson, J., Giblett, E.R., Motulsky, A.G., 1983. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical and linkage studies. *Am j Hum Genet*, 35: 393-408.
- Ozmen, V., 2008. Breast cancer in the World and Turkey, *J Breast Health*, 4: 6–12.
- Öztürk, H., 2008. Diabetes Mellitus da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya (Uzmanlık Tezi), Tez Yöneticisi: Eren, E, İstanbul.

- Paragh, G., Asztalos, L., Seres, I., Balogh, Z., Locsey, L., Karpati, I., 1999. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron*, 83: 126-131.
- Piras, M.A., Gakis, C., Budroni, M., Andreoni, G., 1982. Immunological studies in Mediterranean spotted fever. *Lancet*, 29, 1 (8283): 1249-1274.
- Pirinççi, N., Geçit, İ. , Güneş, M. , Yüksel, M.B. , Kaba, M. , Tanık, S. , Demir, H., Aslan, M., 2012. Serum adenosin deaminaz, katalaz ve mesane kanseri olan hastalarda karbonik anhidraz faaliyetleri. *PubMed Medline*, 67 (12): 1443-6.
- Primo-Parmo, S.L., Sorenson, R.C., Teiber, J., La Du, B.N., 1996. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*, 33: 498-507.
- Ravdin, P.M., Cronin, K.A., Howlader, N., Berg, C.D., Chlebowski, R.T, Feuer, E.J., 2007. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*, 356 (16): 1670-4.
- Rousselot, D.B., Therond, P., Beaudeux, J.L., Peynet, J., Legrand, A., Delatre, J., 1999. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*, 37: 939-949.
- Russo, M., Giancane, R., Apice, G., 1981. Adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activities in peripheral lymphocytes from patients with solid tumors. *Brit J.Cancer*, 43: 196.
- Rye, K.A., Clay, M.A., Barter, P.J., 1999. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*, 145: 227-238.
- Saip, P., Keskin, S., Özkan, M., Kaplan, M.A., Aydoğan, F., Demirağ, G.G., Uzunoğlu, S., Engin, H., Başaran, G., Güler, N., Uygün, K., Demirkan, B., Özdemir, F., Çubukçu, E., Salepçi, T., Çiçin, İ., 2011. Türkiye’de Meme Kanseri Hastalarının Tanı Ve Tedavi Yöntemlerine Ulaşım Hızı; Çok Merkezli Gözlemsel Çalışma. *Meme Sağlığı Dergisi*, 7: 2.
- Samra, Z.Q., Pervaiz, S., Şahin, S., Dar, N., Athar, M.A., 2011. Determination of oxygen derived free radicals producer (xanthine oxidase) and scavenger (paraoxonase1) enzymes and lipid parameters in different cancer patients. *PubMed*, 57 (9-10): 741-7.

- Saracoğlu, U., Güven, O., Durak, I., 2005. Adenosine deaminase and 5'-nucleotidase activities in saliva from patients with oral and laryngeal cancer. ***Oral Diseases***, 11, 323-5.
- Seres, I., Paragh, G., Deschene, E., FulopT, J.R., Khalil, A., 2004. Study of factors influencing the decreased HDL cholesterol associated PON1 activity with aging. ***Exp Gerontol***, 39: 59-66.
- Shapiro, S., 2011. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? Anapplication of causal principles to three studies: Part 1. The Collaborative Reanalysis. ***J Fam Plann Reprod Health Care***, 37(2):103-9.
- Shih, D.M., Gu, L., Hama, S., Xia, Y.R., Navab, M., Fogelman, A.M., Lusis, A.J., 1996. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. ***J Clin Invest***, 97: 1630-1639.
- Shiner, M., Fuhrman, B., Aviram, M., 2006. A biphasic U-shape effect of cellular oxidative stres on the macrophage anti-oxidant paraoxonase 2 (PON2) enzymatic activity. ***Biochem Biophys Res Commun***, 349: 1094-1099.
- Solomon, J.B., 1959. Constitutive Enzymes of the; Developing Chick Embryo: Adenosine Deaminase. ***Biochem J***, 75: 278-284.
- Sozmen, E.Y., Mackness, B., Sozmen, B., Durrington, P., Girgin, F.K., Aslan, L., Mackness, M., 2002. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. ***Hum Exp Toxicol***, 21: 247 252.
- Sufrin, G., Tritsch, G.L., Mittelman, A., Murphy, G.P., 1978. Adenosine deaminase in patients with carcinoma of the bladder. ***J Urol***, 119: 343-6.
- Sullivan, J.L., Osborne, W.R., Wedgewood, R.J., 1977. Adenosine deaminase activity in lymphocytes. ***Br J Haematol***, 37 (1): 157-8.
- Sutherland, W.H., Walker, R.J., De Jong, S.A., Van Rij, A.M., Phillips, V., Walker, H.L., 1999. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***, 19: 1340-1347.
- Swanson, G.M., Ragheb, N.E., Lin, C.S., Hankey, B.F, Miller, B., Horn-Ross, P., 1993. Breast cancer among black and white women in the 1980's. ***Cancer***, 72: 788-98.
- Şengören.S., 2009. ***Adenozin Deaminaz Enzimi'nin Kinetik Özellikleri Üzerine Flavonoidlerin Etkilerinin Araştırılması*** (Yüksek Lisans Tezi). Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

- Telefoncu, A., 1986. Temel ve Uygulamalı Enzimoloji. *Ege Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fak. Yayını (Der.)*, S. 59, İzmir.
- Thune, I., Furberg, A.S., 2001. Physical activity and cancer risk: doseresponse and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc*, **33** (6 Suppl): 530-50; discussion S609-10.
- Toy, D.T., Kurt. S., H., Celik, H., Erel, O., 2009. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. Camuzcuoglu H, Arioz. *Gynecol Oncol*, **112** (3):481-5.
- Türkoğlu, S., Gülcü Bulmuş, F., Parmaksız, A., Özkan, Y., Gürsu, F., 2008. Metabolik sendromlu hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz aktivite düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, **13** (2): 110-115.
- Ungerer, J.P., Oosthuizen, H.M., Bissbort, S.H., Vermaak, W.J., 1992. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*, **38** (7): 1322-6.
- Utangaç, M.M., 2012. **Mesane Kanserinde Paraoksonaz ve Arilesterazaktivitesi** (Uzmanlık Tezi). HÜ, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa.
- Uysal, S., Akyol, S., Hasgöl, R., Armutcu, F., Yiğitoğlu, M.R., 2011. Çok yönlü bir enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi*, **28** (3): 136-141.
- Van der Gaag, M.S., Van Tol, A., Scheek, L.M., James, R.W., Urgert, R., Schaafsma, G., Hendriks, H.F., 1999. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*, **147**: 405-410.
- Van Himbergen, T.M., Van Tits, L.J.H., Roest, M., 2006. Stalenhoef AFH. The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med*, **64** (2): 34-8.
- Valdes, L., San Jose, E., Alvarez, D., Valle, J.M., 1996. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J*, **9** (4): 747-51.
- Veena, B., 1996. Adenosine Deaminase isoenzymes and Pleural Tuberculosis. *J. Lab.Clin. Med*, **127**: 326-7.
- Villena, V., Navarro-Gonzalvez, J.A., Garcia-Benayas, C., Manzanos, J.A., Echave, J., Lopez-Encuentra, A., Arenas Barbero, J., 1996. Rapid automated determination

- of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. ***Clin. Chem.*** **42** (2): 218-21.
- Wang, D.Y., DeStavola B.L., Allen, D.S., Fentiman, I.S., Bulbrook R.D., Hayward, J.L., Reed, M.J., 1997. Breast Cancer Risk is Positively Associated with Height. ***Breast Cancer Research and Treatment***, 43: 123-128.
- Wilson, D.K., Rudolph, F.B., Quioco, F.A., 1991. Atomic Structure of Adenosine Deaminase Complexed with Transition-State Analge: Understanding Catalysis and Immunodeficiency Mutations. ***Science***, 252: 1278-1284.
- Yardan,E., 2011. ***Aort ve Mitral Kapak Hastalıklarında Serum Paraoksonaz, Arilesteraz, Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Kapasite ve Pon 1 – q192r Fenotip İlişkisi*** (Doktora Tezi). DÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Diyarbakır.
- Yarıktaş, M., Döner, F., Doğru, H., Aynalı, Yönden, Z., Delibaş, N., 2003. Baş-Boyun Malign Tümörlerinde Malondialdehit düzeyleri ve Antioksidant enzim aktiviteleri. ***Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi***, **10** (4): 65-67.
- Yuan, J.M., Yu, M.C., Ross, R.K., 1988 . Risk factors for breast cancer in Chinese woman in Shanghai. ***Cancer Res***, 48: 1949-1952.
- Yüregir, G., 1988 . ***Temel biyokimya*** 1. 3. Baskı, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Yayınları, Adana. 152-153.

## ÖZ GEÇMİŞ

Ağustos 1979 yılında Van'da doğdu. İlköğrenimini Hıdır Köyü İlkokulu'nda (Van), Orta Öğrenimini Atatürk Süper Lisesi'nde (Van) tamamladı. 1999-2001 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi laboratuvar Bölümünden mezun oldu. 2001-2002 yıllarında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üçer aylık rotasyonla Biyokimya, Mikrobiyoloji, Hemotoloji ve Patoloji laboratuvarlarında görev yaptı. 2002-2003 yıllarında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde sağlık memuru olarak görev yaptı. 2002-2003 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde sekiz aylık süreçte ameliyathane teknikeri olarak görev yaptı. 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne yerleşti ve 2009 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2012 yılında Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Biyokimya Laboratuvarı'nda (Laboratuvar teknikeri) olarak görev yaptı. 2013 yılında Van Kadın Doğum Hastanesinin Kan Transfüzyon Merkezine birim sorumlusu olarak atandı. 2014 yılında Van Edremit İlçe Sağlık Müdürlüğü'nde Sağlık Hizmetleri Şube Müdürü olarak göreve başladı aynı görevi devam etmektedir. 2012 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalında yüksek lisansa başladı.