

Oksidatif Stres Benign ve Malign Akciğer Hastalıklarının Ayırıcı Tanısında Belirteç Olabilir mi?

Mehmet Gencer*, Erkan Ceylan*, Nurten Aksoy**, Kürşat Uzun***

*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet

Oksidatif stres oluşturan serbest radikaller ve reaktif oksijen metabolitleri çevremizde bol miktarda bulunmaktadır. Ayrıca biyolojik sistemlerde gerek inflamatuvar hücrelerde "solunumsal patlama" olayına bağlı, gerekse diğer hücrelerde hücre komponentlerinin oksidatif hasarı sonucu pek çok oksidan üretilmektedir. Oksidan üretimine kaynak oluşturan oksijen, vücudumuzda en yüksek oranda akciğerlerde bulunur. Yine sigara dumanı ve kirli havaya en çok maruz kalan organ da akciğerlerdir. Bu şekilde alınan oksidanlarla akciğerlerde hasar meydana gelmekte bu da benign ve malign pek çok akciğer hastalığının etyopatogenezinde rol almaktadır. Kronik obstruktif akciğer hastalığında (KOAH); meydana gelen progresif hava yolu obstrüksiyonuna karşı vücudun oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtı bağli olarak aşırı miktarlarda serbest radikal ve reaktif oksijen metaboliti ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda da kanserin başlama ve progresyonunda serbest radikallerin payı büyüktür. Bu araştırmada akciğer kanseri erken tanısında ve akciğerin benign-malign hastalıklarının ayırımında katkı sağlayabileceği düşüncesiyle oksidatif stresi ölçmeyi amaçladık. Bu amaçla malign ve benign akciğer hastalıklarında serumda oksidatif stresin göstergesi olan ROM (Reaktif Oksijen Metabolitleri) değerleri ölçüldü. Çalışmada 30 akciğer kanserli, 22 KOAH'lı ve 21 sağlıklı kişinin serum ROM değerleri ölçüldü. KOAH'lı hasta grubunda serum ROM değerleri, akciğer kanseri ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldi ($p<0.001$). Akciğer kanseri grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükselme ($p<0.01$), KOAH grubuna göre ise anlamlı düşüklük ($p<0.05$) tespit ettik. Sonuç olarak KOAH'lı ve akciğer kanserli olgularda elde edilen yüksek ROM seviyeleri bu hastalıklar için tanıda yardımcı bir parametre olabilir, ancak yüksek ROM seviyelerinin akciğer hastalıklarında benign-malign ayırımında tek başına yeterli bir parametre olamayacağı kanısına vardık.

Akciğer Arşivi: 2005; 6: 89-92

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, KOAH, Oksidatif stres, Reaktif oksijen metabolitleri

Summary

Can Oxidative Stress be an Index in the Differential Diagnosis of Benign and Malign Pulmonary Diseases?

The oxidative stress causing free radicals and reactive oxygen metabolites are present excessively in our environment. Furthermore, many oxidants are produced in the biological systems due to both 'respiratory burst' in the inflammatory cells and oxidative damage of the cellular components in the other cells. Oxygen, the source of oxidant production, is abundant in the lungs at human body. Beside that the lung also faces cigarette smoke and polluted air. The oxidants taken by this way cause pulmonary damage, which play role in the ethiopathogenesis of many benign and malignant lung diseases. In COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases) excessive amount of free oxygen radicals and reactive oxygen metabolites occur during the abnormal inflammatory response in the human body as a response to the progressive airway obstruction. Free oxygen radicals also have an important role at the initiation and progression of the lung cancer. We aimed to measure the oxidative stress in order that it could be a useful parameter in differential diagnosis of benign and malignant lung diseases and at the early diagnosis of the lung cancer. For this reason ROM (Reactive Oxygen Metabolites) levels were studied as an indicator of oxidative stress, at the sera of the patients with benign and malignant lung diseases. In this study, serum ROM levels of 30 patients with lung cancer, 22 patients with COPD and 21 healthy subjects were measured. The serum ROM levels of the patients with COPD were significantly higher than those of the lung cancer patients or those of the healthy subjects ($p<0.001$). ROM levels were significantly higher in the lung cancer patients compare to the control group ($p<0.01$) and lower compare to the COPD group ($p<0.05$). We concluded that higher ROM levels at the sera of the lung cancer or COPD patients could be a useful parameter in the diagnosis of these diseases. However, high ROM levels can only not be used as an index for the differential diagnosis of the benign or malignant lung diseases.

Archives of Lung: 2005; 6: 89-92

Key Words: Lung cancer, COPD, Oxidative stress, Reactive oxygen metabolites

Giriş

Oksidatif stres; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi pek çok benign ve/veya malign hastalığın etyopatogenezinde rol oynamaktadır (1-3). Özellikle son yıllarda kanser gibi kötü prognoza sahip bir hastalığın erken tanısı için belirteç araştırılmasına yönelik pek çok çalışma serbest radikaller ve oksidatif stres üzerine yoğunlaşmıştır (4-6). Bu çalışmalar oksidatif stresin malign hastalıklar yanında; akciğer fibrozisi, bronşektazi, astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığında (KOAH) başta olmak üzere birçok benign akciğer hastalığında da yükseldiğini göstermektedir (7-9). Oksidatif stresin artması, organizmada oksidan ve antioksidan sistem arasındaki mevcut dengenin oksidanlar lehine bozulması, moleküler oksijenden superoksid radikali (O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorid (OCl^-), hidroksil (OH) ve peroksit radikalleri gibi çeşitli ROM'nin ortaya çıkmasına neden olur. Oluşan bu serbest radikal ve ROM vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasına neden olur (10-13). Organizmanın normal biyolojik fonksiyonlarını devam ettirebilmesi, doku ve hücrelerin oksidatif hasara uğramış moleküllerini tamir edebilmesi veya uzaklaştırarak yerlerine yenilerini sentez edebilmelerine bağlıdır. Antioksidan sistem denilen ve vücutta oksidatif hasar oluşturan çeşitli oksidanlara karşı mücadele veren, eksojen ve/veya endojen kaynaklı pek çok antioksidandan oluşan, oldukça hızlı ve etkin bir şekilde çalışan koruyucu bir mekanizma bu amaca yönelik fonksiyon görmektedir.

Dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelen akciğer kanserlerinde tanı; anamnez, fizik bulgular, radyoloji, laboratuvar tetkikleri, bronkoskopi ve histopatolojik incelemelerle konulmaktadır. Kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekir. Akciğer kanserlerine ait semptomların ileri dönemde ortaya çıkması bununla birlikte hastaların genellikle ileri evrede müraعاتları, araştırmacıları tümörü erken evrede saptamaya yöneltmiştir (14). Fakat bugün hala erken tanıda kullanılabilen pratik bir yöntem bulunmamaktadır. Bu nedenle erken tanıda kullanılacak noninvaziv yöntemler üzerinde durulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda son yıllarda akciğer kanseri etyopatogenezinde suçlanmakta olan serbest radikaller ve oksidatif stresin serolojik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdık. Bu amaçla malign akciğer hastalığı olarak kesin kanser tanısı konmuş akciğer kanserli vakalar yanında benign akciğer hastalığı olarak KOAH tanılı vakaları da inceleyerek bu belirtecin benign ve malign akciğer hastalıklarının tanı ve/veya ayırıcı tanısını koymada yararlı olup olmadığını araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğine kabul edilen 30 primer akciğer kanserli olgu, 22 KOAH'lı ve 21 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu olguları; cinsiyet, yaş ortalamaları, sigara içme oranları birbiriyle uyumlu olarak seçildi. Hasta ve kont-

rol grubunun demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. KOAH'lı olgular çalışma sırasında stabil dönemde olup başka bilinen bir hastalığı yoktu. Akciğer kanserli olgularda da bilinen ek bir organ patolojisi ve enfeksiyon bulunmamaktaydı.

Çalışmaya alınan olguların hastaneye kabullerinde ayrıntılı anamnez, fizik muayene, radyoloji, kan biyokimyası, hemogram tetkikleri rutin olarak yapıldı. Ayrıca KOAH'lı hastaların; solunum fonksiyon testlerinden FVC (zorlu vital kapasite), FEV₁ (1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm), FEV₁/FVC ölçüldü. Akciğer kanserli hastalara ise tanıya yönelik olarak bilgisayarlı toraks tomografisi, balgam sitolojisi, fiberoptik bronkoskopi, lavaj incelemesi, bronkoskopik biyopsi, endikasyonu halinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak alt tipleri belirlendi.

Tüm olgulardan hastanede takipleri esnasında 10-20 cc venöz kan alındı. Alınan venöz kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra ROM (Reaktif Oksijen Metabolitleri) seviyelerinin tespiti için -35 derecede derin dondurucuda saklandı. ROM (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, ve hidroksil radikalleri) içeren ve oksidan stresin total ölçülmesini sağlayan ROM kiti (Diacron; Grosseto, İtalya) ticari bir kit olup Technicon RA-XT marka otoanalizörle çalışıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi Microsoft SPSS 10.0 windows bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Levene testinde varyansların homojen olması ($p < 0.01$) ve ayrıca One-Sample Kolmogorov-Smirnov testinde test dağılımının normal ve poisson çan eğrisi dağılımına uygun olması nedeniyle sonuçlarımızı "student's t testi" ile değerlendirdik. Sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grupları yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlıkları yönünden farklılık göstermiyordu. KOAH tanısı, uygun klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ beklenen değerlerin %80'nin altında ve FEV₁/FVC beklenen değerlerin %70'nin altında olması kriter olarak alınarak konuldu. KOAH hasta grubunun solunum fonksiyon test sonuçlarında FEV₁ 42.2±16.3, FVC 55.4±18.2, FEV₁/FVC 58.3±11.6 olarak saptandı. KOAH hastaları arasında uzun süre oksijen tedavisi (USOT) alan hasta yoktu. Akciğer kanserli hasta grubunun alt hücresel tipleri ise; 11 hasta epidermoid karsinom, 10 hasta adenokarsinom ve 9 hasta küçük hücreli karsinom idi. Ortalama serum ROM değerleri; akciğer kanserli olgularda 438.2±22 U/L, KOAH'lı olgularda 704.7±55 U/L, sağlıklı kontrol grubu olgularında ise 253±69 U/L olarak bulun-

Tablo I: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

| Parametre | Akciğer kanseri (n = 30) | KOAH (n = 22) | Kontrol (n = 21) |
|----------------|--------------------------|---------------|------------------|
| Yaş (yıl) | 56.2±13 | 58.6±11.3 | 52±14 |
| Erkek Cinsiyet | 21 | 16 | 14 |
| Sigara(pk/yıl) | 25±8 | 28±9 | 21±10 |

du. Bu değerlere göre akciğer kanserli olgularla KOAH'lı olguların ortalama serum ROM değerleri, sağlıklı kontrol grubu olgularına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Yine akciğer kanserli grubun ortalama serum ROM değerleri KOAH'lı olgu grubundan anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo II ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki mevcut denge korunması büyük önem taşımaktadır. Bu denge bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ve ROM'leri ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasına neden olur (11-14). Organ ve dokuları tutan birtakım hastalıkların aşırı yükseldiği oksidatif strese karşı koruyucu antioksidan sistem yetersiz kalmakta bu da hastalığın daha da ilerlemesine hatta pek çok komplikasyonun hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır (8). Sürekli oksijene maruz kalan solunum yolları ve akciğerlerde bu ihtimal çok daha fazla ortaya çıkmaktadır.

KOAH; progresif, genellikle geriye dönüşümsüz, solunum yolları, parankim ve vasküler sistemde inflamasyonla karakterize, hava akımı obstrüksiyonu ile seyreden kronik bir hastalıktır. KOAH'daki hava yolu inflamasyonunun en büyük komponenti oksidatif strestir (8,15-17). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak KOAH'lı hastaların ROM seviyelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini tespit ettik. Yapılan birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda oksidatif stres parametrelerinin yükselmiş olduğu saptanmış, KOAH patogeneğinde oksidatif stresin payının olduğu söylenmiş hatta KOAH tedavi ve korunmasında antioksidan tedaviler gündeme gelmiştir (18-21).

Serbest radikaller direkt olarak DNA hasarı yaparak çeşitli mutasyonlara neden olduğu ($p53$ tümör süpresör geninde olduğu gibi) ve bununda akciğer kanseri etiopatogeneğinde rol aldığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (22,23). Günümüzde serbest radikaller üzerinde yoğunlaşan çalışmalar bu moleküllerin sadece DNA değil diğer biyomolekülleri de oksidatif hasara uğrattığını göstermiştir (11-14). Dolayısıyla malign bir hastalıkta oluşan doku ve hücre hasarının bu moleküller olabileceği açıktır. Ancak bu yükseklik akciğer kanseri ve KOAH etiopatogeneğinde rol alan bir faktör mü, yoksa bu hastalıkların bir sonucu mu olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda akciğer kanserli hastaların ROM seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. Fakat ROM seviyeleri akciğer kanserli hastalarda kontrol grubu hastalardan yüksek olmakla birlikte KOAH'lı hastalara göre daha düşük bulundu. Bu bulguyu şu şekilde açıklayabiliriz:

1) Akciğer kanserinde KOAH'da olduğu kadar inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunmamaktadır. Oysa bu hücreler, özellikle nötrofiller ve makrofajlar KOAH'da aşırı yükselen ROM değerlerinden büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır.

2) Akciğer kanserinde hücre ve doku harabiyetine bağlı olarak oksidan-antioksidan sistemde mevcut olan denge oksidanlar lehine bozulmakla birlikte oksidatif hasara uğrayan moleküller yerine yenileri de yapılamadığı için ROM gibi oksidatif hasar ürünleri daha fazla artmamaktadır. (24,25)

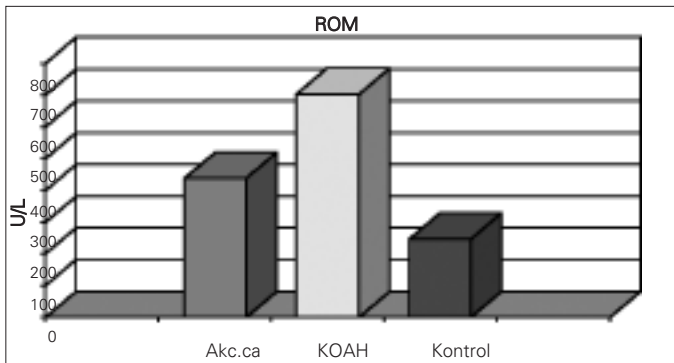
3) Organizmada oksidatif stres artışına yol açan önemli faktörlerden birisinin de doku hipoksisi olduğu bilinmektedir (8,26). Hipoksiden sonra önemli bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Bu da dolaylı olarak hipoksi sonrası hücrelerde Reaktif oksijen ürünlerinin artmasına yol açar (26). Dolayısıyla KOAH'daki hipoksinin aşırı artan oksidatif strese katkı sağlayacağı açıktır.

Daha önce yaptığımız 75 plevra sıvılı hastayı kapsayan çalışmamızda plevra sıvısı olan hastaların serum ROM de-

Tablo II: Tüm olguların ortalama serum ROM değerleri

| Parametre | Kontrol grubu (n = 21) | KOAH (n = 22) | Akciğer kanseri (n = 30) |
|--------------------|---------------------------|------------------|-----------------------------|
| ROM seviyesi (U/L) | 253±69 | 704.7±55 | 438.4±22 |
| p* değeri | | <0.001 | <0.01 |

Değerler ortalama ± S.D. olarak sunulmuştur, ROM: Reaktif Oksijen Metabolitleri, * $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.



Şekil 1. Tüm olguların ortalama serum ROM değerleri.

ğerlerinin normal kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu izlendi. Plevral sıvılar kendi içinde malign ve malignite dışı sıvılar olarak ayrıldığında ROM değerleri yönünden anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştı (27). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise tüberküloz plözilerinin ROM düzeylerinin diğer plözilerden anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (28). Bu sonuçlar yaptığımız son çalışmayla benzerlik göstermekte ancak ROM değerlerinin akciğerin hem benign hem de malign hastalığında arttığından ayırıcı tanıda tek başına parametre olamayacağını söyleyebiliriz.

Akciğer kanserinin erken tanısını koymak ve tanıyı kolaylaştırmak amacıyla noninvaziv birçok tanı yöntemi üzerin-

de çalışılmıştır. Bunların başında serum ve/veya dokuda tümör belirteçleri gelmektedir (10). Ancak bunlardan hiçbirisi sensitivite ve spesivitelevlerinin yüksek olmaması nedeniyle ne erken tanıda ne de tedavi veya progresyonun takibinde rutin olarak kullanıma girmemiştir. Çalışmamızda akciğer kanserinde oksidatif stres belirgin artmakla birlikte bu artış KOAH'da çok daha belirgin izlendi. Bu nedenle oksidatif stresin göstergesi olan ROM serum seviyeleri akciğer kanserinde yardımcı bir parametre olabilir. Ayrıca ROM KOAH gibi benign bir durumda aşırı yükseldiğinden akciğer kanserinin ayırıcı tanısında özellikle de KOAH'dan sonra gelişmiş ise veya birlikte bulunuyorsa katkı sağlayıcı bir parametre olabilir.

Sonuç olarak; akciğer kanserinde artmış olan oksidatif stresin maligniteye spesifik olmadığı KOAH gibi benign akciğer hastalıklarında da yükselme olduğu izlendi. Bu nedenle oksidatif stresin göstergesi olan serum ROM değerlerinin akciğerin malign ve benign hastalıklarının ayırıcı tanısında belirteç olamayacağını, ancak diğer tanı yöntemleriyle birlikte fayda sağlayabileceği sonucuna vardık.

Kaynaklar

1. Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux JL, Therond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *Ann Pharm Fr.* 2004;62(3):147-57.
2. Moe GW, Marin-Garcia J, Konig A, Goldenthal M, Lu X, Feng Q. In vivo tumor necrosis factor- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;17.
3. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. *Clin Lab Med* 1993; 13(2):462-81.
4. Gromadzinska J, Wasowicz W, Rydzynski K, Szeszenia-Dabrowska N. Oxidative-stress markers in blood of lung cancer patients occupationally exposed to carcinogens. *Biol Trace Elem Res.* 2003;91(3):203-15.
5. Chung-man Ho J, Zheng S, Comhair SA, Farver C, Erzurum SC. Differential expression of manganese superoxide dismutase and catalase in lung cancer. *Cancer Res.* 2001;61(23):8578-85.
6. MacNee W, MD. Oxidants/Antioxidants and COPD. *Chest* 2000;117:303S-317S.
7. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(12):1600-19.
8. Vliet AV, Cross CE. Oxidants, Nitrosants, and the Lung. *Am J Med.* 2000;109:398-421.
9. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1055-60.
10. Lando D, Pongratz I, Poellinger L, Whitelaw ML. A redox mechanism controls differential DNA binding activities of hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and the HIF-like factor. *J Biol Chem.* 2000;275:4618-27.
11. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1312-9.
12. Caporaso N. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1263-5.
13. Gackowski D, Speina E, Zielinska M, Kowalewski J, Rozalski R, Siomek A, Paciorek T, Tudek B, Olinski R. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Res.* 2003;63(16):4899-902.
14. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol.* 2003;24(4):209-18.
15. Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled Carbon Monoxide and Nitric oxide in COPD. *Chest.* 2001;120:496-501.
16. Kirkham PA, Spooner G, Foulkes-Jones C and Calvez R. Cigarette smoke triggers macrophage adhesion and activation: Role of lipid peroxidation products and scavenger receptor. *Free Radical Biology and Medicine.* 2003;35(7):697-710.
17. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: Oxidative stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341-57.
18. Gülmez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *T Klin Göğüs Hast.* 2003;1:7-12.
19. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Enflamasyon ve İzlem. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı seminer notları.* 2002;13-23.
20. Taylor JC, Madison R, Kosinska D. Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:285-9.
21. Altuntaş E, Turgut T, İlhan N, Deveci F, Muz H, Çelik İ. KOAH'lı Hastalarda Oksidan-Antioksidan Düzeyleri Tüberküloz ve Toksik. 2003;51(4):373-9.
22. Fujimoto H, Sasaki J, Matsumoto M, Suga M, Ando Y. Et al. Significant Correlation of Nitric Oxide Synthase Activity and p53 Gene Mutation in Stage I Lung adenocarcinoma spn. *J.Cancer Res.*1998;89:696-702.
23. Thacova R, Salagovic J, Ceripkova M, Tkac I, Stubna J, Kalina I. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism is related to COPD in patients with non-small-cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr.*2004;116(4):131-4.
24. Dinçer Y, Saygılı El, Akçay T. Sigaranın DNA hasarı ve kan glutatyon düzeyi üzerine etkisi Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2003;23(2):108-11.
25. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, Camus AM, Mussi A, Angeletti CA, Saracci R, Giuntini C. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest.* 1990;98(4):930-5.
26. Li C, Wright MM, Jackson RM. Reactive species mediated injury of human lung epithelial cells after hypoxia-reoxygenation. *Exp Lung Res.* 2002;28(5):373-89.
27. Özbay B, Dülger H, Gencer M, Uzun K, Tarakçioğlu M. Malign ve nonmalign plevra sıvılarında serbest oksijen radikallerinin tanınal değeri Van Tıp Dergisi 2000;7(3):102-6.
28. Ceylan E, Dülger H, Uzun K. Tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı reaktif oksijen metabolitleri'nin tanınal değeri. *Toraks Dergisi.* 2003;4(1):33-7.