

Sigara Dumanına Maruz Kalan Sıçanlarda Lipit Profili ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine L-NAME ve Vitamin E'nin Etkileri

Effects of L-NAME and Vitamin E on Lipid Profile and Liver Function Tests in Rats Exposed to Cigarette Smoke

¹Fahrettin Akyüz, ¹Yakup Kara, ¹Fatih Kar, ¹Ceyhan Hacıoğlu, ²M.Cengiz Üstüner

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı, Eskişehir, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Sigara milyonlarca insan tarafından kullanılmakta olup çevreye ve diğer canlılara doğrudan zarar verir. İçindeki binlerce zararlı madde nedeniyle farklı metabolizmalar üzerinden karaciğer, kalp ve akciğer gibi birçok organı tahrip eder. Bu çalışmada ticari sigaradan elde edilen sigara dumanına inhalasyon yoluyla maruz kalmadan kaynaklanan oksidatif stres sonucunda değişen bazı kan parametresi düzeylerinin Vitamin E ve L-NAME uygulaması ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 45 erkek Wistar albino sıçan, her grupta 9 sıçan olmak üzere beş gruba ayrıldı. Sigara dumanı özel kafeslerde inhalasyon ile sağlanırken, 200 mg/kg vücut ağırlığı (VA) Vitamin E ve 50 mg/kg VA L-NAME intraperitoneal olarak 42 gün boyunca uygulandı. 43. günde, sıçanlardan kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde uygun işlemlerden sonra alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve kolesterol düzeyleri incelendi. Sigara dumanı grubunda; ALT, AST, trigliserid, kolesterol ve LDL-C düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış gözlenirken ($p < 0.05$), HDL-C düzeyinde ise anlamlı derecede düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavide grupları değerlendirildiğinde ALT, AST, trigliserit, total kolesterol ve LDL-C düzeylerinin azaldığı ve HDL-C düzeylerinin ise arttığı sonucuna varılmıştır ($p < 0.05$). Bu çalışmanın sonucunda, sigara dumanına maruz kalmanın bazı kan parametrelerinde olumsuz değişikliklere neden olduğu bulunmuştur. Bu olumsuz değişikliklerin ise L-NAME ve Vitamin E uygulaması ile normalleştirilebileceği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, E vitamini (alfa-tokoferol), L-NAME (N-nitro L-arginin metil ester), sigara dumanı, kan parametreleri

Akyüz F, Kara Y, Kar F, Hacıoğlu C, Üstüner MC. 2019, Sigara Dumanına Maruz Kalan Sıçanlarda Lipit Profili ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine L-NAME ve Vitamin E'nin Etkileri, *Osmangazi Tıp Dergisi* 41(1): 39 - 45 **Doi:** 10.20515/otd.426850

Abstract: Cigarettes are used by millions of people and directly harm the environment and other living things. Because of the thousands of harmful substances in it, it destroys many organisms such as liver, heart and lung through different metabolisms. In this study, it was aimed to evaluate the levels of certain blood parameters that changed as a result of oxidative stress resulting from exposure to cigarette smoke from commercial cigarette through inhalation with the application of Vitamin E and L-NAME. In the study, 45 male Wistar albino rats were divided into five groups and each group had 9 rats. Cigarette smoke was administered by inhalation in special cages, 200 mg/kg-BW Vitamin E and 50 mg/kg-BW L-NAME was administered by intraperitoneal during 42 days. On day 43, blood samples were taken from the rats. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and cholesterol levels were examined in blood samples. In the cigarette smoke group; It was observed significant increase in LDL-C, triglyceride, ALT, AST and total cholesterol levels ($p < 0.05$) and significant decrease HDL-C levels compared to the control group ($p < 0.05$). ALT, AST, Triglyceride, LDL-C and cholesterol levels decreased and HDL-C level increased in treatment groups ($p < 0.05$). Exposure to cigarette smoke has been found to cause adverse changes in some blood parameters. It was observed that these adverse changes could be normalized by L-NAME and Vitamin E application.

Key Words: Oxidative stress, vitamin E (alpha-tocopherol), L-NAME (N-Nitro L-Arginine Methyl Ester), cigarette smoke, blood parameters

Akyuz F, Kara Y, Kar F, Hacıoglu C, Ustuner MC. 2019, Effects of L-NAME and Vitamin E on Lipid Profile and Liver Function Tests in Rats Exposed to Cigarette Smoke, *Osmangazi Journal of Medicine* 41(1): 39 - 45 **Doi:** 10.20515/otd.426850

ORCID ID of the authors: F.A. 0000-0002-7389-1639; Y.K. 0000-0003-3151-5023; F.K. 0000-0001-8356-9806; C.H. 0000-0002-0993-6118; M.C.Ü. 0000-0001-9802-3988

1. Giriş

Sigara içmek birçok klinik duruma karşı önlenemez bir predispozan faktördür. Reaktif oksijen türleri, hücre ve çeşitli hücresel süreçler için toksik olan radikaller dahil olmak üzere, sigara dumanında kimyasal olarak reaktif birçok molekül türü bulunmaktadır (1). Sigara dumanı, özellikle karaciğerde karaciğer metabolizmasında rol oynayan sitokromlar ve diğer enzimler gibi çeşitli enzimlerin sentezlenmesini artırır ve böylece farklı derecelerde hepatotoksositeye neden olur (2,3). Plazma lipoprotein düzeylerinde değişiklik ve karaciğerde lipid birikimi gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinin artmasıyla da ilişkilidir (4). Sigara dumanının önemli bir bileşeni olan nikotin, esas olarak karaciğerde metabolize olur ve steatoz ve fokal veya konfluent nekroz ve değişen derecelerde fibroz ile karakterize lezyonları indükler (5). Tütün içimi, lipoliz, insülin direnci ve doku toksisitesindeki artış ile lipid metabolizmasını değiştirir ve bu da artan plazma lipoprotein düzeylerine yol açar (6). Hiperlipidemi, ateroskleroz sürecinde önemli rol oynayan, büyük ve orta büyüklükte arterlerin intimada ateromatöz plakların oluşması ile karakterize metabolik risk faktörüdür (7). Bununla birlikte, sigarayı bırakma ile birlikte, lipid metabolizmasının bir dereceye kadar restorasyonu olasılığı vardır (6).

Furchgott ve Zawadzki'nin ilk olarak endotel kaynaklı gevsetici faktör (EDRF) diye tanımladıkları ancak ileriki çalışmalarda Nitrik Oksit olduğu anlaşılan bu maddenin sentezi araştırılırken, sentez reaksiyonunu katalizleyen Nitrik Oksit Sentaz(NOS) enzim kompleksinin L-Arginin analogları tarafından inhibe edildiği görüşmüştür(8). L-Arginin analoglarından biri olan N-nitro L-arginin metil ester (L-NAME), NOS enziminin geniş spektrumlu bir inhibitörüdür. L-NAME, NOS enzimini inhibe ederek Nitrik Oksit(NO) sentezini azaltıp NO kaynaklı oluşabilecek olan oksidatif stresin önüne geçilebilir. NO, hem sigaralarda bulunan hem de vücutta sentezlenen bir oksidandır. Peroksinitrit, süperoksit radikali ile NO birleştirildiğinde ortaya çıkar. Elde edilen peroksinitrit ayrıca lipidleri ve proteinleri de oksitleyerek

hücrel hasara neden olur (9). Artmış NO miktarına bağlı olarak, vücuttaki serbest radikal oranı artar. L-NAME, NO sentezini katalize eden NO sentaz enzim kompleksini inhibe eder (10).

Evans ve Bishop adındaki bilim insanları 1922 yılında yaptıkları çalışmalarla vitamin E'den bahsetmişlerdir (11). E vitamininin aydınlatılmasına yönelik yapılan çalışmalarda lipidleri koruyucu özelliği olduğu gözlenmiş ve hücrel düzeyde membran lipidlerini oksidan maddelerden koruyarak önemli bir antioksidan olduğu bulunmuştur. E vitamini lipidlerin lipidperoksit radikaline dönüşmesini önleyerek lipid ve lipoproteinleri koruma görevini yerine getirmektedir. E vitamini üreme ve organizmanın devamlılığı gibi önemli yollarda etkili olmakla birlikte hücrel boyuttaki hasarların giderilmesinde önemli bir yere sahiptir. Sigara dumanına sürekli maruz kalma neticesinde diğer antioksidanların yanı sıra E vitamini seviyesinde azalmaktadır (12).

Karaciğer enzimlerinin serum seviyelerindeki yükselme, karaciğer hasarı derecesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Sigara dumanı karaciğerin membran geçirgenlik özelliklerinde değişikliklere yol açabilen alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi bazı karaciğer enzimlerinin seviyelerini arttırmaktadır. ALT ve AST yaygın olarak hepatoselüler yaralanmaların belirteçleridir (13). Sigara içiminden kaynaklanan karaciğer hasarının mekanizması muhtemelen lipid peroksidasyonunu arttırmaktır (14).

Bu çalışmada, sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda lipid profil ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine L-NAME ve vitamin E'nin etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma için gerekli etik kurul raporu 611 onay numarası ile ESOGÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ndan alındı ve hayvan hakları bildirgesi imzalandı. Çalışma kapsamında 45 adet Wistar cinsi erkek albino sıçanlar her grupta 9 sıçan olacak şekilde; kontrol, sigara dumanı, sigara dumanı+

Vitamin E, sigara dumanı+ L-NAME, sigara dumanı+ Vitamin E+ L-NAME olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Sigara dumanı özel kafeslerde inhalasyon yoluyla, 200 mg/kg VA Vitamin E ve 50 mg/kg VA L-NAME de 42 gün boyunca i.p. olarak uygulanmıştır. 43. gün sıçanlardan kan örnekleri alınmıştır. Serumda ALT, AST, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve kolesterol düzeyleri ROCHE-COBAS C-501 otoanalizör cihazında Roche kitleri ile ölçülmüştür. Deney gruplarında yapılan işlemler Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Deneyimizde sigara dumanı inhalasyon yoluyla hayvanlara uygulandı. Sigara dumanı, 20x15x10 cm ebatında ki kafeste oluşturulduktan sonra bir motor vasıtasıyla

sıçanların bulunduğu bölme aktarıldı. Duman kafesine yandan, sıçan kafesine üstten havalandırma delikleri açıldı. Her uygulamada sigara dumanının aktarıldığı kafese 4 sıçan konuldu. İlgili yönetmelikte 200-300 gr arası sıçanlar için minimum barınma kafesi ebatına istinaden deneyde kullanılacak olan kafes ebatı 60x40x20 cm olacak şekilde belirlendi. Kafesler kendi içinde dört bölme ayrıldı. Sıçanlara içirilecek sigara olarak Marlboro Red (Philip Morris) seçildi. Zifir: 10mg, nikotin:0.8mg, CO:10mg vs. olması ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2012 raporunda en fazla tüketilen sigara olması sebebiyle bu sigara tercih edilmiştir. Sigara dumanı oluşturulurken aktif ve pasif içiciler göz önüne alınarak katran ve gaz fazındaki bileşiklere tam maruziyet oluşması açısından sigaraların filtreleri çıkarılmıştır.

Tablo 1.
Deney Grupları

Gruplar	Grup İsimleri	Yapılan İşlemler	Hayvan Sayısı
Grup 1 (K)	Kontrol	Üzerinde herhangi bir işlem yapılmadı.	9
Grup 2 (S)	Sigara Dumanı	6 hafta boyunca günlük bir sıçan için iki kalem sigara olacak şekilde yarım saatlik iki periyot halinde sigara dumanına maruz bırakıldı.	9
Grup 3 (S-E)	Sigara Dumanı + E Vitamini	6 hafta boyunca günlük bir sıçan için iki kalem sigara olacak şekilde yarım saatlik iki periyot halinde sigara dumanına maruz bırakıldı ve 6 hafta boyunca her gün i.p. olarak 200 mg/kg/VA Vitamin E enjekte edildi.	9
Grup 4 (S-L)	Sigara Dumanı + L-NAME	6 hafta boyunca günlük bir sıçan için iki kalem sigara olacak şekilde yarım saatlik iki periyot halinde sigara dumanına maruz bırakıldı ve 6 hafta boyunca her gün i.p. olarak 50 mg/kg/VA L-NAME enjekte edildi.	9
Grup 5 (S-E-L)	Sigara Dumanı + E Vitamini + L-NAME	6 hafta boyunca günlük bir sıçan için iki kalem sigara olacak şekilde yarım saatlik iki periyot halinde sigara dumanına maruz bırakıldı ve 6 hafta boyunca her gün i.p. olarak 200 mg/kg/VA Vitamin E ve 50 mg/kg/VA L-NAME enjekte edildi.	9

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), grup karşılaştırmaları için Tukey HSD testi yapıldı (SPSS versiyon 21). Analiz sonuçları ortalama \pm S.E.M olarak Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Sigara dumanı grubunda; AST ve ALT düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği bulunmuştur (sırasıyla; 127.625 U/L, 56.167 U/L) ($p < 0,05$) (Tablo 2). Serbest radikallerden kaynaklı olarak

karaciğer metabolizmasındaki düzensizlikler sonucunda bu yükselmelerin olması olasıdır. LDL-C, trigliserit, ve total kolesterol seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla sigara dumanı grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla; 14.508 mg/dl, 48.00 mg/dl, 44.035 mg/dl) ($p<0,05$) (Tablo 3). HDL-C seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma gözlemlendi (30.54 mg/dl, $p<0,05$) (Tablo 3). Sigarada bulunan maddelerden özellikle nikotin serum lipit konsantrasyonunun artmasına neden olur. Tedavi gruplarında ise sigara dumanı grubuna kıyasla AST ve ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür ($p<0,05$) (Tablo 2). Vitamin E ve L-NAME uygulaması ile karaciğer hasarını düzeltmede olumlu

sonuç elde edilmiştir. LDL-C, trigliserit ve kolesterol seviyeleri anlamlı düzeyde azaldı, HDL-C değerlerinde ise artış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$) (Tablo 3). Önemli bir antioksidan olan vitamin E lipitleri reaktif türlerle karşı korumaktadır. Vücutta normal fizyolojik durumlarda sentezlenen NO'nun patolojik durumlarda artması L-NAME uygulamasıyla kontrol altına alınabileceği görülmüştür.

Sigara dumanına maruziyet sonucu bazı lipid parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerinden olan AST ve ALT enzimleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir. Bu değişimlerin L-NAME ve Vitamin E uygulaması ile normale döndürülebileceği gözlenmiştir.

Tablo 2.
Karaciğer fonksiyon test sonuçları

Gruplar	AST (U/L)	ALT (U/L)
K (n=9)	104,250 ± 15.68	32,250 ± 6.60
S (n=9)	127,625 ± 14.59*	56,167 ± 4.84*
S-E (n=9)	120,330 ± 10.57**	40,750 ± 1.44**
S-L (n=9)	122,013 ± 10.53	39,650 ± 2.53**
S-E-L (n=9)	107,143 ± 13.50**	39,710 ± 3.50**

* $p<0.05$ Kontrol grubuna göre kıyaslandığında, ** $p<0.05$ Sigara dumanı grubuna göre kıyaslandığında

Tablo 3.
Serum lipit test sonuçları

Gruplar	Trigliserit (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)
K (n=9)	37,000 ± 3.12	33,730 ± 0.39	9,625 ± 0.16	35,750 ± 3.14
S (n=9)	48,000 ± 1.14*	44,035 ± 1.19*	14,508 ± 1.16*	30,540 ± 1.15*
S-E (n=9)	42,590 ± 1.39**	38,625 ± 0.49**	11,125 ± 2.45	33,328 ± 0.09
S-L (n=9)	40,030 ± 1.13**	38,130 ± 4.7**	10,967 ± 1.69**	33,750 ± 3.11
S-E-L (n=9)	44,526 ± 2.8	40,230 ± 2.43**	13,714 ± 1.09	33,010 ± 1.16

* $p<0.05$ Kontrol grubuna göre kıyaslandığında, ** $p<0.05$ Sigara dumanı grubuna göre kıyaslandığında

4. Tartışma ve sonuç

Yapılan bu çalışmada erkek sıçanlarda sigara dumanı maruziyetinin sonucu değişen bazı kan parametreleri üzerine L-NAME ile Vitamin E'nin koruyucu ve tedavi edici etkileri incelenmiştir. Çalışma kapsamında günlük olarak bir sıçan için iki kalem sigara dumanı maruziyeti sağlanmıştır. Aktif ve pasif sigara içiciler göz önünde bulundurulduğundan

sigaraların filitreleri çıkartılarak katran ve gaz fazındaki tüm bileşenlere maruziyet sağlanması amaçlanmıştır. Sigara kullanımı ülkelerin gelişmiş veya gelişmekte olmasına bakmaksızın yasal olarak kullanılabilen ve bağımlılığın söz konusu olduğu en büyük toplumsal sorunlardan birisidir. Yirminci yüzyılda sigaraya bağlı ölümlerin yüz milyon civarında olduğu, sigara kullanımının

önlenmesine yönelik çalışma yapılmazsa bu sayının yirmi birinci yüzyılda bir milyara ulaşacağı uzmanlar tarafından ortaya konulmuştur (15). Aktif içiciler göz önüne alınarak yapılan bu tahminlere birde pasif içiciler eklenirse durumun vahameti bir kez daha ortaya serilmiş olur. Sigara kullanımının toplumsal bir sorun olması yalnız ölümle ilişkili olmamakta, aynı zamanda üreme üzerine de olumsuz etkilerini ortaya koyan pek çok çalışma mevcuttur (16).

Sigaranın gaz ve katran fazında nitrozaminler gibi pek çok nitro türevleri bulunmaktadır. Sonuçlar, sigara dumanı maruz bırakılan sıçanlarda serum ALT ve AST aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Bu, nitrik oksit gibi oldukça reaktif nitrojen barındıran kimyasalların üretilmesi ve insan vücudunun bu kimyasalları nötralize etme veya yok etme yeteneğinin yetersiz kalması sonucunda ortaya çıkan bir durum olan nitrozatif stres yüzünden meydana gelir (13). Nitrozatif stres, protein yapısını değiştiren ve böylelikle normal vücut işlevlerine müdahale eden reaksiyonlara neden olabilir. L-NAME ile NO sentezi inhibe edilerek NO'nin direk veya dolaylı yolla nitrozatif strese olan katkısı azaltılabilir. Bunun aksine Liaudet vd. yapmış oldukları çalışmada seçici olmayan NOS inhibitörü kullanmanın karaciğer toksisitesinde olumlu sonuçlar vermediğini göstermişlerdir(17). Lin vd. yapmış oldukları karaciğer hasarı çalışmasında ise L-NAME kullanımı ile ALT ve AST düzeylerini normale düşürdüklerini göstermişlerdir(18). Sigarada bulunan nitro türevlerinin etkisiyle artan AST ve ALT düzeylerinin L-NAME uygulamasıyla normalize edildiği çalışmamızda görülmüştür. Lavine'nin çalışmasında vitamin E kullanılması ile ALT ve AST düzeylerinin normalize edildiği ortaya konuşmuştur(19). Çalışmamız bu sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Sigara dumanı ayrıca NADPH oksidazı uyarak oksidatif strese neden olur ve antioksidan savunmaları azaltır, bu da lipid peroksidasyonuna yol açar (20). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde total kolesterol, trigliserid, LDL-C, VLDL-C düzeylerinde ve HDL-C seviyesinde

sigara içmeyenlere göre anlamlı bir artış olduğunu belgelenmiştir. Nikotin adrenal korteksin adrenalin salınımını uyarır ve serum yağ konsantrasyonlarını (FFA) artırarak kolesterol salınımını ve VLDL-C hepatik sekresyonunu ve yüksek trigliserit salınımına neden olur (21). Çeşitli çalışmalar sigara dumanının, ateroskleroza artmış olan LDL-C ve azalmış olan HDL-C düzeyleri gibi lipoproteinlerin plazma seviyelerinde ters ilişkili olduğunu göstermiştir (22). El-Zayadi tarafından yapılan araştırmalar, sigara dumanına maruz kalmanın anti-oksidatif enzimlerin düzeylerini azalttığını göstermiştir (23). Bununla beraber Watanabe vd ile Barbaro vd tarafından da gözlemlendiği gibi, antioksidan aktivite sigara dumanına maruz kalma sonucunda azalmıştır. Sigara dumanı, pek çok organ için hepatotoksik hasarı tetikleyen bir dış etkidir (14,24).

Gupta ve arkadaşları, sigara içiminin, sağlıklı kişilerde serum lipitleri üzerindeki akut etkilerini değerlendirmiş ve sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında trigliserit, VLDL-C ve HDL-C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ve sigara içenlerde serum kolesterol ve LDL-C düzeyleri sigara içmeyenlere göre yüksek olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemlemişlerdir (7). Bununla birlikte, diğer çalışmalar, sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında plazma lipoprotein seviyelerinde önemli farklılıklar bildirmiştir (25). Vitamin E ile hücre membranında bulunan lipit ve lipit türevi yapıların sigara dumanına maruziyet sonucu oluşabilecek harabiyeti giderilebilir. Serbest radikallerden kaynaklı olarak oluşan lipitperoksidin vitamin E ile reaksiyonu sonucu daha stabil tokoferol radikali oluşur ve hücrelipit dejenerasyonu engellenmiş olur. L-NAME uygulanması ile patolojik durumlarda artan yüksek düzeydeki NO sentezi inhibe edilerek normalize edilir. Bu sayede reaktivitesi yüksek olan NO miktarı metabolizma için olan sınırına indirilmiş olur.

Çalışmamızdaki sonuçlar incelendiğinde, Sigara dumanı grubunda; LDL, trigliserit ve kolesterol seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış gözlemlendi (p<0,05). HDL seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla

anlamli bir azalma gözlemlendi ($p < 0,05$). Tedavi gruplarında ise sigara dumanı grubuna göre LDL, trigliserit ve kolesterol seviyeleri azaldı, HDL değeri ise yükseldi ($p < 0,05$). HDL değeri tedavi grupları arasında anlamlı fark gözlemlenmedi. Bu etkilerin ise hepatoselüler hasarın artmasına neden olabileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak, sigara dumanına maruziyet sonucu bazı kan parametrelerinde olumsuz değişimler olduğu

görülmüştür. Bu olumsuz değişimlerin L-NAME ve Vitamin E uygulaması ile normale döndürülebileceği gözlemlenmiştir.

Teşekkür

Bu çalışma “Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2016-1344 nolu proje” olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ueta, E., Tadokoro, Y., Yamamoto, T., Yamane, C., Suzuki, E., Nanba, E., et al. The effects of cigarette smoke exposure and ascorbic acid intake on gene expression of antioxidant enzymes and other related enzymes in the livers and lungs of Shionogi rats with osteogenic disorders. *Toxicological Sciences*; 2003, 73: 339-47.
2. Gilks, CB., Price, K., Wright, JL., Churg, A. Antioxidant gene expression in rat lung after exposure to cigarette smoke. *Am J Pathol*; 1998, 152: 269-78.
3. Villard, P., Herber, R., Séré, EM., Attolini, L., Magdalou, J., Lacarelle, B. (1998). Effect of Cigarette Smoke on UDPGlucuronosyltransferase Activity and Cytochrome P450 Content in Liver, Lung and Kidney Microsomes in Mice. *Pharmacology and Toxicology*; 82: 74-9
4. Yuan, H., Shyy, JY., Martins-Green M. (2009). Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1. *J Hepatol*; 51: 535-47.
5. Yuen, ST., Gogo, AR., Luk, IS., Cho, CH., Ho, JC., Loh TT. (1995). The effect of nicotine and its interaction with carbon tetrachloride in the rat liver. *Pharmacol Toxicol*; 77: 225-30
6. Amalia, G., Franco, F., Silvia, M. Impact of Tobacco Smoking on Lipid Metabolism, Body Weight and Cardiometabolic Risk. *Current Pharmaceutical Design*; 2010, 16: 2526-30.
7. Gupta, V., Tiwari, S., Agarwal, Cg., Shukla, P., Chandra, H., Sharma, P. Effect of short term cigarette smoking on insulin resistance and lipid profile in asymptomatic adults. *Indian J Physiol Pharmacol*; 2006, 50: 285-90.
8. Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature*, 288(5789), 373.
9. Modlinger, P. S., Wilcox, C. S., & Aslam, S. (2004). Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. In *Seminars in nephrology* (Vol. 24, No. 4, pp. 354-365). Elsevier.
10. Moncada, S. R. M. J., Palmer, R. M. L., Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*, 43(2), 109-142.
11. Evans, H. M., & Bishop, K. S. (1922). On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science*, 56(1458), 650-651.
12. Leonard, S. W., Bruno, R. S., Paterson, E., Schock, B. C., Atkinson, J., Bray, T. M., Cross, C. E. & Traber, M. G. 5-Nitro- γ -tocopherol increases in human plasma exposed to cigarette smoke in vitro and in vivo. *Free Radic. Biol. Med* 2003
13. Padmavathi, P., Reddy, V. D., & Varadacharyulu, N. (2009). Influence of chronic cigarette smoking on serum biochemical profile in male human volunteers. *Journal of Health science*, 55(2), 265-270.
14. Watanabe, K., Eto, K., Furuno, K., Mori, T., Kawasaki, H., Gomita, Y. (1995). Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and liver function tests in rats. *Acta Med Okayama*; 49: 271-4
15. Söylemez, H., Uğraş, Y. M., Beytur, A., Oğuz, F., Kuruş, M., Karabulut, A. B. (2011). Sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda resveratrolün testis dokusundaki antioksidan etkisinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi*, 37, 235-41
16. Ozyurt, H., Pekmez, H., Parlaktas, B. S., Kus, I., Ozyurt, B., Sarsilmaz, M. (2006). Oxidative stress in testicular tissues of rats exposed to cigarette smoke and protective effects of caffeic acid phenethyl ester. *Asian journal of andrology*, 8(2), 189-193
17. Liaudet, L., Rosselet, A., Schaller, M. D., Markert, M., Perret, C., & Feihl, F. (1998). Nonselective versus selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental endotoxic shock. *Journal of Infectious Diseases*, 177(1), 127-132.
18. Lin, H. I., Wang, D., Leu, F., Chen, C., & Chen, H. I. (2004). Ischemia and reperfusion of liver induces eNOS and iNOS expression:

- effects of a NO donor and NOS inhibitor. Chinese journal of physiology, 47(3), 121.
19. Lavine, J. E. (2000). Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. The Journal of pediatrics, 136(6), 734-738.
 20. Frei B., Forte T.M., Ames B.N. and Cross C.E. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Biochem J.; 1991, 277:133-8
 21. Devaranavadi, BB., Aski, BS., Kashinath, RT., Huntakari, IA. Effect of cigarette smoking on blood lipid – A study in Belgaum, Northern Karnataka, India. Global J. of Med. Research; 2012, 12(6): 57-61
 22. Raftopoulos, CBM., Steinbeck, KS. (1999). Coronary heart disease risk factors in male adolescents with particular reference to smoking and blood lipids. J Adolesc Health; 25: 68-74.
 23. El-Zayadi A., Selim, O., Hamdy, H., El-Tawil, A., Badran, HM., Attia, M., Saeed, A. Impact of cigarette smoking on response to interferon therapy in chronic hepatitis C Egyptian patients. World J Gastroenterol; 2004, 10: 2963-6.
 24. Barbaro, G., Di Lorenzo, G., Ribersani, M., Soldini, M., Giancaspro, G., Bellomo G, et al. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatic C patients related to the Hepatitis C virus genotype. J Hepatol; 1999, 30:774-82.
 25. Lopes, PA., Santos, MC., Vicente, L., Viegas-Crespo, AM. (2004). Effect of cigarette smoking on serum α -tocopherol and the lipid profile in a Portuguese population. Clinica Chimica Acta; 348: 49-55.