

86397

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**BRONŞİAL ASTMALI HASTALAR İLE SAĞLIKLI
BİREYLERDE MELATONİN, SÜPEROKSİT DİSMUTAZ ve
GLUTATYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİ VE LATERALİTE
İLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nurhan YILDIRIM

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
80 Proje numarası ile desteklenmiştir**

86397

ISPARTA 1999

[Redacted Signature]

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 25.03.1999

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Sadettin ÇALIŞKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi)



Üye : Doç.Dr.Hakkı GÖKBEL (Selçuk Üniversitesi)



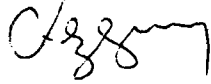
Üye : Doç.Dr.Ahmet AKKAYA (Süleyman Demirel Üniversitesi)



Üye : Yard.Doç.Dr.Mehmet AKDOĞAN (Süleyman Demirel Üniversitesi)



Üye : Yard.Doç.Dr.M.Fehmi ÖZGÜNER (Süleyman Demirel Üniversitesi)



İÇİNDEKİLER

Sayfa No :

Kısaltmalar	i
Tablolar Listesi	ii
Grafikler Listesi	iii
Ekler	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BRONŞİAL ASTMA	4
2.1.1. Bronşial Astma tanımı ve Sınıflaması.....	4
2.1.2. Bronşial Astma'da Genetik ve Çevresel Faktörlerin Rolü.....	8
2.1.3. Bronşial Astma'da Mediatorler ve Eozinofillerin Rolü.....	9
2.1.4. Atopik Hastalıkların İmmunopatogenezinde Yeni Görüşler....	9
2.2. SERBEST RADİKALLER	13
2.2.1.Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Metabolitleri (ROM).....	14
2.2.2. Toksik Oksijen Radikallerinin Endojen Kaynakları.....	16
2.2.2.1. Mitokondrial ve Mikrozomal Elektron Transport Zinciri.....	16
2.2.2.2. Aktive Fagositler (Polimorfonükleer Lökositler ve Makrofajlar).....	16
2.2.2.3. İskemi-Reperfüzyon.....	17
2.2.2.4. Araşidonik Asit Döngüsünün Aktivasyonu.....	17
2.2.2.5. Endojenöz Bileşiklerin Otooksidasyonu.....	17
2.2.3. Toksik Oksijen Radikallerinin Eksojen Kaynakları.....	17
2.2.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	18
2.2.4.1. Membran Lipitlerine Etkileri.....	18
2.2.4.2. Proteinlere Olan Etkileri.....	19
2.2.4.3. Karbonhidratlara Etkileri.....	20
2.2.4.4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri.....	20
2.2.5. Serbest Radikaller ve Akciğerler.....	21
2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	22

2.3.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar.....	22
2.3.1.1. Enzimler.....	22
2.3.1.2. Enzim Olmayanlar.....	22
2.3.1.2.1. Lipid Fazda Bulunanlar.....	22
2.3.1.2.2. Sıvı Fazda (Hücre Sitozolu ve Plazmada)Bulunanlar..	22
2.3.2. Eksojen Antioksidanlar.....	23
2.3.3. Gıda Antioksidanları.....	23
2.3.4. Antioksidan Etki Tipleri.....	24
2.3.4.1. Serbest Radikallerin Oluşumunu Engelleyenler.....	24
2.3.4.1.1. Metal İyonlarını Bağlayanlar.....	24
2.3.4.2. Oluşan Reaktif Oksijen Metabolitleri Ortadan Kaldıranlar.....	24
2.3.4.2.1. Enzimler.....	24
2.3.4.2.2. Enzim Olmayanlar.....	24
2.3.5. Süperoksit Dismutaz.....	25
2.3.6. Glutatyon Peroksidaz.....	26
2.3.7. Melatonin.....	27
2.4. LATERALİTE, SEREBRAL DOMİNANS, ASİMETRİ.....	30
2.4.1. El Tercihi-El Becerisi.....	31
2.4.2. Solaklık ve Allerjik Hastalıklar, Bronşial Astma Arasındaki ilişki.....	33
3. MATERYAL VE METOD.....	36
3.1.MATERYAL.....	36
3.1.1. Vaka Seçimi.....	36
3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar.....	36
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler.....	37
3.1.4. Kullanılan Çözeltiler.....	37
3.2. METOT.....	38
3.2.1. Eritrosit Paketinin Hazırlanması.....	38
3.2.2. Süperoksit Dismutaz Tayini.....	38
3.2.3. Glutatyon Peroksidaz Tayini.....	39
3.2.4. Melatonin Tayini.....	39

3.2.5. Geschwind Skoru (Lateralite Skoru).....	40
3.2.6. Solunum Fonksiyon Testlerinin Tayini.....	41
3.2.7. Kan Sayımı Tayini.....	41
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. ANTİOKSİDANLAR.....	42
4.1.1. Süperoksit Dismutaz.....	42
4.1.2. Glutasyon Peroksidaz.....	42
4.1.3. Melatonin.....	42
4.2. Geschwind Skoru.....	43
4.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	43
4.3.1. Zorlu Vital Kapasite (FVC).....	43
4.3.2. Zorlu Vital Kapasite Yüzdesi.....	43
4.3.3. Bir Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü (FEV ₁).....	44
4.3.4. Bir Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü Yüzdesi.....	44
4.3.5. Zorlu Ekspirasyon Akım Hızı (FEF).....	44
4.3.6. Zorlu Ekspirasyon Akım Hızı Yüzdesi.....	44
4.4. HEMATOLOJİK PARAMETRELER.....	45
4.4.1. Hemoglobin	45
4.4.2. Lökosit (WBC).....	45
4.4.3. Eozinofil.....	45
4.4.4. Eozinofil Yüzdesi.....	45
4.5. AŞILI-AŞISIZ BRONŞİAL ASTMALI HASTALAR.....	46
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	59
5.1.Antioksidanlar.....	59
5.2.Geschwind Skoru.....	62
5.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	63
5.4. Hematolojik Parametreler.....	64
6. ÖZET.....	66
7.SUMMARY.....	67
8. KAYNAKLAR.....	68
9.ÖZGEÇMİŞ.....	77
10. TEŞEKKÜR.....	78

KISALTMALAR

APC	: Antijen Sunucu Hücreler
ARDS	: Adult Respiratory Distress Syndrom
BA	: Bronşial Astma
BHA	: Butylated Hydroxyanisole
BHT	: Butylated Hydroxytolvène
BO	: Maximum Bağlama
e⁻	: Elektron
EFC	: Eozinofil Kemotaktik Faktör
EO₂	: Eozinofil
E-Se	: Selenolat Formu
E-Se-SG	: Selenosülfat
Fe₂⁺	: Ferro Demir
Fe₃⁺	: Ferri Demir
GABA	: Gamma Amino-Bütirik Asit
Gpx	: Glutasyon Peroksidaz
GS	: Geschwind Skoru
GSH	: Glutasyon
HAD	: Havayolu Aşırı Duyarlılığı
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
5HT	: Serotonin
IFN	: İnterferon
IgE	: İmmunglobulin E
IL	: İnterlökin
INT	: Fenil Tetrazolyum Klorür
IV	: İntravenöz
KAT	: Katalaz
LOO	: Peroksi Radikali
LS	: Lateralite Skoru
MDA	: Malondialdehit

MEL	: Melatonin
NAT	: N. Asetil Tranferaz
NBT	: Nidroblue Tetrazolyum
NCF	: Nötrofilik Kemotaktik Faktör
NO	: N. Asetil Transferaz
NSB	: Nonspesifik Bağlama
N.Vagus	: Pnömogastrik Sinir
O²	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit
OCI⁻	: Hipoklorit
OH⁻	: Hidroksil
¹O₂	: Singlet Oksijen
FEF	: Zorlu ekspirasyon Akım Hızı
PLA₂	: Fosfolipaz A ₂
PLGSHPx	: Fosfolipid Hidroperoksit Glutasyon Peroksidaz
PMN	: Polimorfonükleer Lökositler
PUFA	: Poliansatüre Yağ Asitleri
R¹	: Karbon Merkezli Radikaller
RO¹	: Alkoksil Radikalleri
ROO¹	: Peroksil Radikalleri
ROM	: Reaktif Oksijen Metabolitleri
RS¹	: Thiyl Radikalleri
SD	: Standart Sapma
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
ST-t	: Student's-t testi
TC	: Total Sayım
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TX	: Tromboksan
X	: Aritmetik Ortalama
α - β - χ	: Alfa , Beta , Delta

Th₁	: Yardımcı T ₁ Hücreleri
Th₂	: Yardımcı T ₂ Hücreleri
ATP	: Adenozin trifosfat
PLA₂	: Fosfolipaz A ₂
TXA₂	: Tromboksan A ₂
LDL	: Düşük Dansiteli Lipid



TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1: BA'nın Şiddetine Göre Sınıflandırılması.....	7
Tablo-2: El Tercihinin (GS) Belirlenmesinde Kullanılan Anket.....	33
Tablo-3: BA'lı Hasta Gruplarına Ait Sonuçlar.....	47
Tablo-4: Sağlıklı Gruplara Ait Sonuçlar.....	48
Tablo-5: BA'lı ve Sağlıklı Gruplara Ait Antioksidanlar, GS, SFT Ortalama \pm Standart Sapma ve Student's-t Testi Değerleri.....	49
Tablo-6: SFT Tanı Gruplarının Ortalaması \pm Standart Sapması ve Student's-t Testi Değerleri.....	50
Tablo-7: BA'LI ve Sağlıklı Gruplara Ait Hematolojik Parametrelerin Ortalama \pm Standart Sapma ve Student's-t Testi Değerleri.....	51
Tablo-8: BA'lı Aşılı ve Aşısız Olgulara Ait Yaş, Antioksidan, GS, Solunum Fonksiyon Testleri ve Hematolojik Parametrelerinin Ortalama \pm , Standart Sapma ve Student's-t Testi Değerleri.....	52
Tablo-9: BA'lı ve Sağlıklı Grupları Tüm Değerleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	53

GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil-1: Öncül CD ₄ ⁺ T Hücrelerinin Th ₁ ve Th ₂ Alt Tiplerinde Farklılaşması.....	11
Şekil-2: Th ₂ Hücrelerinin Efektör Fonksiyonları.....	12
Şekil-3: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda SOD Ortalamaları.....	54
Şekil-4: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda GSH-Px Ortalamaları.....	54
Şekil-5: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Melatonin Ortalamaları.....	55
Şekil-6: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda FVC Ortalamaları.....	55
Şekil-7: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda FEV ₁ Ortalamaları.....	56
Şekil-8: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda FEV ₁ % Ortalamaları.....	56
Şekil-9: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Hb Ortalamaları.....	57
Şekil-10: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Lökosit Ortalamaları.....	57
Şekil-11: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Eozinofil Ortalamaları.....	58



EKLER LİSTESİ

Ek-1: Anket Formu

Ek-2: Solunum Fonksiyon Testi Formu

Ek-3: Hematoloji Parametrelerinin Çıktısı

Ek-4: SOD Kalibrasyonu



1 . GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) organ doku hasarlarında ve bir çok hastalığın (amfizem, bronşial astma (BA), diabet, kanser, romatoid artrit, ateroskleroz v.s) etyopatenezindeki rolü, tıpta giderek artan bir önem kazanmaktadır. ROM ' lar birincil olarak hastalık nedeni olabildikleri gibi, bazı hastalıklarda da ikincil olarak ortaya çıkar (1,2).

Normal hücre metabolizması esnasında akciğerler başlıca süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi ROM' lara bağlı olarak bazal oksidan madde yüküne maruz kalırlar. İnflamasyon, hiperoksi, çevreden inhalasyonla alınan ozon, nitrojen dioksit ve sigara dumanında bulunan fazla miktardaki oksidanın inhalasyonu gibi durumlarda söz konusu normal oksidan yük artmaktadır. Bunun da hem akut hem de kronik akciğer hasarına yol açabileceği görülmektedir (2,3).

ROM' lar, BA' nın önemli özelliklerinden olan epiteliyal hasara ve mukus hipersekresyonuna sebep olurlar. BA' lı kişilerin makrofaj ve lökositlerinden önemli miktarda serbest oksijen radikalleri salınır. Bu radikaller bronş düz kasına etki ederek bronkospazma neden olur (2).

Pulmoner dokular, akciğerlerdeki normal oksidatif yüke karşı, bir grup hücre içi ve hücre dışı antioksidan savunma sistemine sahiptir ve bu aktiviteler hücre bütünlüğü açısından hayati bir öneme sahiptir (4).

Oksidatif stresin etkisini ortadan kaldırmak için enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) v.b.), non – enzimatik (glutatyon, melatonin, vitamin E ve C vb.) antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Oksidatif hasar, oksidatif stresle antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar (5).

SOD'in fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri O_2^- serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır (6) .

Vachier ve arkadaşları 18 BA ' lı hastada kan monositlerinde SOD seviyelerini çalışmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar (7).

GSH-Px'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben H_2O_2 'nin salınımının arttığı gösterilmiştir (8). GSH-Px eritrositlerde de oksidan strese karşı en etkili antioksidandır (9). GSH-Px aktivitesindeki azalma, H_2O_2 'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (10).

Melatonin çok güçlü ve etkili bir endojen hidroksil radikali toplayıcısıdır (11).

Melatoninin doğrudan hidroksil radikali toplama yeteneğinin yanı sıra eksojen melatonin verilmesinin önemli bir antioksidatif enzim olan nöral GSH-Px'i de artırma yeteneği vardır. Böylece melatonin doğrudan serbest radikalleri toplayarak oksidatif yıkımı önlemekle kalmayıp, aynı zamanda indirekt yoldan diğer antioksidatif işlemleri de uyarır (11).

Smith, Meyers ve Kline çalışmalarında, Geschwind ve arkadaşlarının sol hemisfer dominansı için standart, bu formdan kaymalara ise anormal dominans terimini kullandıklarını ve solaklığın anormal dominans için bir belirteç olduğu hipotezini kurduklarını rapor etmişlerdir (12,13). Yine solaklığın (anormal dominansın) belirli immün bozukluklar, öğrenme bozuklukları ve özel yeteneklerle ilişkili olduğunu da ileri sürmüşlerdir.

Serebral dominans fenomeni iki hemisferin farklı fonksiyonlarının araştırılmasıyla ortaya konulmuştur. Son çalışmalar kognitif (bilişsel) ve emosyonel fonksiyonların lateralizasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır (13).

Solaklık ile immün bozukluklar ve allerji arasında mümkün olabilecek ilişki hakkında literatürlerde çeşitli kayıtlar vardır (12,14,15,16,17).

Bir çok araştırmacı çalışmalarında Geschwind ve Behan'ın hipotezinden bahsetmişlerdir. Geschwind ve Behan sol elliler ve onların ailelerinde migren, gelişimsel öğrenme bozuklukları ve immün sistem hastalıkları insidensinde anlamlı bir artış bulmuşlardır. Bu sonuçları açıklamak için Geschwind ya yüksek prenatal testosteron seviyesi ya da bu hormona duyarlılıkta bir artmanın sol hemisfer gelişimini geciktireceğinden dolayı sol el tercihi geliştiğini ileri sürmüştür. Fetal yaşam sırasında

testosteron timus gelişmesini de etkileyebilir, bu da hayatın ileri yıllarında immün hastalıklara neden olur. Çünkü timus T hücrelerinin olgunlaştığı yerdir ve bu hücrelerin subgruplarının fonksiyonları arasındaki fark, immün sistemin vücutta uygun olmayan atağıyla sonuçlanabilir (12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21,22).

El tercihi / immün bozukluklar bağlamını inceleyen çalışmalar genellikle solaklar ve sağlaklar arasındaki çeşitli immün bozukluklar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bağlantıları inceleyen çalışmaların hastalık çeşidi yönünden ayrılması ve kalıtsal el kullanımı örneklerinin araştırılması gerekmektedir. Halen tartışmalı olan bu konuyu ele alarak yaptığımız çalışmada; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Polikliniğinde BA tanısı konulup, tedaviye alınan hastalar ile sağlıklı bireylerde el tercihi ve bununla ilgili parametrelerin analiz edilmesini, literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesini amaçladık. Bununla birlikte BA' lı hastaların etyopatogenezinde ROM' ların rolü önemli olduğu için, bu olgularla sağlıklı bireylerde antioksidan (SOD, GSH-Px, melatonin) seviyelerinin karşılaştırılmasının bu konuya ve klinik çalışmalara açıklık getireceğini düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. BRONŞİAL ASTMA

2. 1. 1. Bronşial Astma Tanımı ve Sınıflaması

Astma kelimesi İngilizce' de ilk defa 1542 yılında kullanılmıştır. Yunanca' da "üfleme, zorlu üfleme" köklerinden türetilmiştir. Hipokrat'ın artritli hastalarda nefes darlığı olduğunu belirttiğine dair bilgiler olmakla beraber, ilk ayrıntılı bilgiler Galen ve Aretaeus tarafından ortaya konmuştur. Astma hakkında ilk kitabı 1698 yılında Sir John Floyer yazmıştır. Onsekizinci yüzyılın ikinci yarısında Morgagni klinik – strüktürel korelasyonu kurmaya çalışmıştır. John Millar 1769'da çocuklarda astmayı tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyıldaki hızlı gelişmelere paralel olarak astma ile ilgili bilgilerde de artış olmuştur. Bu yüzyılın başında astmada ailesel faktörler tanınmış ve Avrupa' da ilk defa aerosol tedavi kullanılmıştır. Aynı yıllarda Heberden hiperinflamasyon dışındaki strüktürel değişiklikleri göstererek astmatik akciğerdeki postmortem bulguları bildirmiştir. Reisscissen 1803' de hava yollarını çeviren sirküler kas fibrillerini göstermiş ve bunların kasılması ile hava yollarının daraldığını ileri sürmüştür. Longet 1842'de N. Vagusun kesilmesinin bronşlarda daralmaya neden olduğunu gözlemlemiştir. Heber'den ve Longet'in gözlemleri hastalığın spazmodik tabiyatını ortaya koyan ilk strüktür – fonksiyon ilişkisi anlayışıdır. Laennec 1819'da steteskopla akut ataklarda oluşan karakteristik solunum seslerini tanımlamış, ayrıca astmayı diğer dispne nedenlerinden ayırarak modern sınıflamaya ışık tutmuştur. Ondokuzuncu yüzyılda astmanın hava yolu düz kaslarının kasılması sonucu oluştuğu kabul edilmiş, fakat etyoloji açığa çıkarılamamıştır. Eberle 1830'da yazdığı "A Treatise on the Practise of Medicine" adlı kitabında presipite edici faktörler olarak atmosferik şartlardan, dumanlardan ve yiyeceklerden bahsetmiştir. Eberle'ye göre astma "pnömogastrik sinir" in (N. Vagus) uyarılması ile küçük bronşial tüplerin ve hava hücrelerinin kasılması sonucu gelişmektedir.

BA, bronşların çeşitli uyarılara aşırı cevabı ve hava yolu direnci, akciğer hacmi ile ekspiratuar akım değişiklikleriyle karakterize bir hastalıktır.

BA reversibl bir hastalıktır ve acil birimlere müracatta en önde gelen nedenlerden biridir.

BA prevalansı ve mortalite oranı şehirlerde kırsal bölgelere oranla çok artış göstermiştir (23).

BA psikosomatik olmaktan çok somatik – psişik bir hastalıktır. Endüstrileşmiş ülkelerden Japonya’ da % 0,7 , Arizona’da % 8,5 ve diğer ülkelerde ortalama % 5 BA prevalansı saptanmıştır. Endüstrileşmemiş ülkelerde ise örneğin Batı Karolin Adaları’nda % 49 iken, Yeni Gine ’de %0,6 bulunmuştur.

Çocukluk çağı BA’sı genellikle 5 yaşın altında ortaya çıkar ve erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür (2:1). Adolesanda ise erkeklerde daha sık rastlanırken erişkinlerde kadın ve erkekte eşit olarak saptanır (23).

Bronşial Astma;

- Yaygın bir hastalıktır.
- Prevalansı artmaktadır.
- Mortalitesi halen yüksektir.
- Pek çok iş ve okul günü kaybına yol açmaktadır.
- Özellikle şiddetli olduğunda yaşam kalitesini bozmaktadır.
- Çocuk sağlığı ve gelişimini etkilemektedir.
- Diğer kronik hastalıkların çoğundan farklı olarak sıklıkla çocuklukta

görülmekte, hastaları tüm yaşamları boyunca olumsuz etkilemektedir.

BA, kişinin kendisi, ailesi ve toplumu için sosyal ve ekonomik bir problemdir. İyi bir astma eğitimi, hastalığın morbidite ve mortalitesini düşürmeli, insanları iş ve okullarına rahat göndermeli, yaşam kalitesini arttırmalı ve sağlık giderlerinin azalmasını sağlamalıdır (23).

BA, mast hücreleri ve eozinofiller de dahil olmak üzere birçok hücrenin rol oynadığı hava yollarının kronik enflamatuvar bir rahatsızlığıdır. Bu rahatsızlığa meyilli kişilerde bu enflamasyon genellikle yaygın fakat farklı derecelerde hava yolu obstrüksiyonuna bağlı semptomlara sebep olur. Hava yolu obstrüksiyonu ya spontan olarak veya tedavi ile sıklıkla geri

dönüşümlüdür ve hava yollarının farklı stimuluslara olan duyarlılığının artmasına sebep olur.”

Sınıflama

A – Etyolojik Sınıflama

1. İlaçlara bağlı BA.
2. Egzersiz ile oluşan BA.
3. Mesleksi etkenlerle oluşan BA.
4. Emosyonel nedenlerle oluşan BA.
5. Latent BA.
6. Solunumsal enfeksiyonlarla oluşan BA.
7. Fizyolojik faktörler.

B – Patogeneze Göre Sınıflama

1. İmmünglobülin E (Ig E)'ye bağlı allerjik BA.
2. Ig E' ye bağlı olmayan nonallerjik BA.
3. Mikst BA.

C – Havayolu Obstrüksiyonunun Şiddetine ve Patemine Göre Sınıflama

1. Hafif şiddetli BA.
2. Orta şiddetli BA.
3. Şiddetli BA olarak sınıflandırılır (Tablo -1) (23).

Tablo-1: BA'nın Şiddetine Göre Sınıflandırılması		
BA 'NIN ŞİDDETİ	TEDAVIDEN ÖNCE KLİNİK ÖZELLİKLER	AKCİĞER FONKSİYONU
HAFİF	<ul style="list-style-type: none"> * İntermitan, kısa semptomlar < haftada 1 - 2 kez * Noktürnal BA semptomları < ayda 2kez kez * Ataklar arası asemptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> * — (FEF) >%80 Beklenen başlangıç değeri * FEF değişkenliği * <%20 * FEF , bronkodilatör Sonrası normal
ORTA	<ul style="list-style-type: none"> * Ataklar > haftada 1 - 2 * Noktürnal BA semptomları > ayda 2 kez Hemen hemen her gün beta 2 - agonist inhalasyonu gerektiren semptomlar 	<ul style="list-style-type: none"> * FEF %60 - 80 Beklenen başlangıç değeri * FEF değişkenliği % 20 - 30
ŞİDDETLİ	<ul style="list-style-type: none"> * Sık ataklar * Devamlı semptomlar * Sıklıkla noktürnal BA semptomları * BA ötürü fizik aktivitenin kısıtlanması * Bir önceki yıl BA nedeniyle hastaneye yatırılmak * Daha önce hayati tehlikesi olan ataklar 	<ul style="list-style-type: none"> * FEF <%60 Beklenen başlangıç değeri * FEF değişkenliği > %30 Optimal tedaviye rağmen Normalin altında FEF

2 . 1 . 2 . Bronşial Astmada Genetik ve Çevresel Faktörlerin Rolü

Endüstrileşmiş ülkelerde, popülasyonun % 3,5 ila 5'ini ilgilendiren BA hastalığı etyolojik faktörler yönünden karışık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Allerji, en belirgin hastalık nedeni olarak izlenmekte ve erişkin BA'lı olguların yaklaşık % 50'sinde çocukların ise % 80-90' nında tanımlanabilmektedir(24). Coca ve Cooke tarafından 1923 yılında tanımlanan "atopi" ise, allerjenlere karşı gelişen bir aşırı duyarlılık tepkimesidir ve BA, rinit, konjonktivit ve atopik dermatit gibi hastalıklarda rol oynamaktadır(25).

BA'nın ve allerjinin ailesel özelliği uzun yıllardır bilinmektedir. Aile ve ikiz taramaları şeklinde yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar BA'nın genetik özelliğini vurgulamaktadır. Ailesel özellik genetik yatkınlık ile açıklanabileceği gibi aile bireylerinin aynı ortamı paylaşması sonucunda benzer çevresel faktörlerden etkilenmesi ile de açıklanabilir. İlk kez 1916 yılında Cooke ve Van der Veer 504 aileyi inceleyerek " duyarlılığa eğilim" in otozomal dominant yolla aile bireylerinde bulunabileceğini belirtmiştir. Schwartz ise, BA'lı olguların aile bireylerinde bu monogenetik geçişi %13 oranında, BA'sız aile bireylerinde ise %4 oranında saptamıştır (26).

BA genel popülasyonda %4 oranında izlenirken, astmatik olguların birinci derece akrabalarında %25 oranında saptanmaktadır. Risk oranı ise yaklaşık 5 – 6'dır (27).

Aile bireylerinden birinde atopi saptanması kişide atopi bulunma riskini %30-50 oranına, her iki ebeveynin de atopik olması ise riski % 60 – 100'e yükseltmektedir.

Longo ve arkadaşları (28), BA'lı çocukların, BA'lı olmayan ebeveynlerinde aşırı yanıtıllığı %50 oranında bulurken, BA'lı olmayan çocukların ebeveynlerinde bu oran %10 oranında kalmıştır. Bu sonuçlar, hava yolu aşırı yanıt özelliğinin otozomal dominant yolla geçen bir özellik olduğunu düşündürmüştür.

Tetikleyici Çevresel Faktörler :

Aeroallerjenler

Fiziksel aktivite ve ozmotik uyarı

Solunumsal enfeksiyonlar

Hava kirliliği

İş yeri maruziyeti

Meteorolojik parametreler

Koku ve iritanlar

Emosyonel faktörler

Aşırı stres

Yiyecekler ve ilaçlar

Çocuklarda gastroözefajial reflü (23,25).

2 . 1. 3. Bronşial Astmada Mediatörler ve Eozinofillerin Rolü

Son yıllarda BA'da hava yolları patolojisi hakkında önemli ölçüde değişen yeni görüşler vardır. Yıllar önce BA sinir sisteminin hava yollarında daralma ve düz kaslarda kasılma ile görülen bir hastalığı olarak düşünülüyordu (29). 1960 yıllarında immünolojik mekanizmaların rol aldığı düz kas kontraksiyonu, mast hücrelerinden mediatör salınımı, mukus sekresyonu olan reversibl bir hastalık olduğu kabul edildi. Günümüzde ise hastalığın patogenezinde inflamasyonun rol aldığı, bronşial hiperreaktivitenin olduğu, bir çok mediatörlerin olaydaki önemi ve eozinofil (eoz) lerin en önemli hücrelerden biri olduğu anlaşılmıştır (30,31,32).

Aktive olmuş T lenfositler, eozinofiller ve makrofaj monositler, trombositler kronik inflamasyonda rol alırlar. İnflamatuar mekanizmalar, sitokinlerin ekspresyonu, inflamatuvar mediatörlerin salınımı, bronş aşırı duyarlılığında ve bronkokonstriksiyonda altta yatan nedenlerdir (32).

Mediatör, hedef hücre üzerindeki reseptörlerle birleşen ve bu hücrelerden sekonder biokimyasal reaksiyonlara yol açan, biyolojik efektör moleküllerdir.

Mast hücresi granülleri içinde çok sayıda mediatör vardır (33,34).

2.1.4. Atopik Hastalıkların İmmünopatogenezinde Yeni Görüşler

Akut aşırı duyarlılık reaksiyonunu ilk kez Portier ve Richet 1902 yılında tanımlamışlar, köpekleri bağıışıklamak amacıyla verdikleri yabancı maddelere karşı koruyucu değil zarar verici tipte gelişen bu cevabı anafilaksi olarak adlandırmışlardır. 1906 da Von Pirquet ise bu cevabın antijenin ikinci kez

verilmesinden sonra oluştuğunu farketmiş ve ilk kez "allerji" terimini kullanmıştır. Günümüzde bu reaksiyon geniş anlamda "atopi" olarak isimlendirilmekte, solunum, sindirim veya temas yoluyla alınan bazı yabancı antijenlere karşı B lenfositlerinin artmış Ig E antikoru yapması ile karakterize genetik olarak belirlenmiş hastalıkları (allerjik BA, egzema, saman nezlesi, ürtiker ve besin allerjileri) içermektedir (23,24).

Son yıllarda BA ile ilgili olarak yapılan çalışmalar bronş inflamasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Gereğinde beta-agonist ile tedavi edilen asemptomatik hafif veya orta dereceli BA'da bile hava yollarında önemli derecede inflamasyon saptanmış (23,35), bu hastaların çoğunda allerjik bir etyoloji bulunmuştur. BA ve diğer atopik hastalıkların çoğunda allerjik bir etyoloji bulunmuştur. BA ve diğer atopik hastalıklarda antiinflamatuvar tedavilerin yaygınlaşmasıyla birlikte atopik inflamasyonun immünopatogenezi ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmış ve yeni görüşler öne sürülmüştür (23).

Allerjik inflamasyonda en önemli rolü mast hücreleri, eozinofiller ve lenfositler üstlenmişlerdir. Adezyon molekülleri, sitokinler ve diğer faktörler de bu inflamasyona yardım etmektedir. CD_4^+ T hücreleri burada bir orkestra şefi gibi çalışmaktadır.

CD_4^+ T hücreleri klonlarının yaptığı sitokinler incelendiğinde farklı klonların ya interleokin (IL)-2, interferon (IFN)- γ , tümör nekrozis faktör- β (TNF- β) veya IL-5, IL-10, IL-13 ve IL-9 salgıladığı görülmüş; ilki Th_1 , ikincisi ise Th_2 tipi yanıt olarak adlandırılmıştır (36). Sonraki çalışmalar her iki tip hücrenin ürettiği sitokinleri yapan hücrelerin (Th_0) varlığını göstermiştir. İnsanda da kronik immün ve inflamatuvar lezyonlarda tekrarlayan antijenik uyarana maruz kalan CD_4^+ T hücrelerinin yardımcı T_1 hücreleri (T_1 Helper Cells; Th_1) veya yardımcı T_2 hücreleri (T_2 Helper Cells; Th_2) alt tiplerinden birine ait olduğu gösterilmiştir (37). Bununla birlikte bu iki hücre tipinin fenotipik olarak ayrılmasını sağlayan yüzey işaretleri kesin olarak belirlenemediğinden Th_0 , Th_1 , Th_2 ayırımı sitokin paternindeki farklılığa göre fonksiyonel olarak yapılmaktadır. Th_1 ve Th_2 hücrelerinin öncülleri CD_4^+ T hücresi olup antijenle daha önce hiç karşılaşmamıştır, ilk karşılaşmada ise IL-2 salgılatlar(38). Öncül CD_4^+ T hücreleri önce Th_0 hücrelerine, devam eden antijenik uyarıyla

Th₁ ve Th₂ fonksiyonel alt tipleri farklılaşıyor olabilir. Bu alt tipler oluştuğunda fenotiplerin stabil kaldığı ve birbirine pek dönüşmediği düşünülmektedir. Öncül CD₄⁺T lenfositlerinin Th₁ ve Th₂ efektörlere farklılaşması dört ana faktör tarafından kontrol edilir :

Antijenik uyarı sırasında T hücrelerinin karşılaştığı sitokinlerin türü

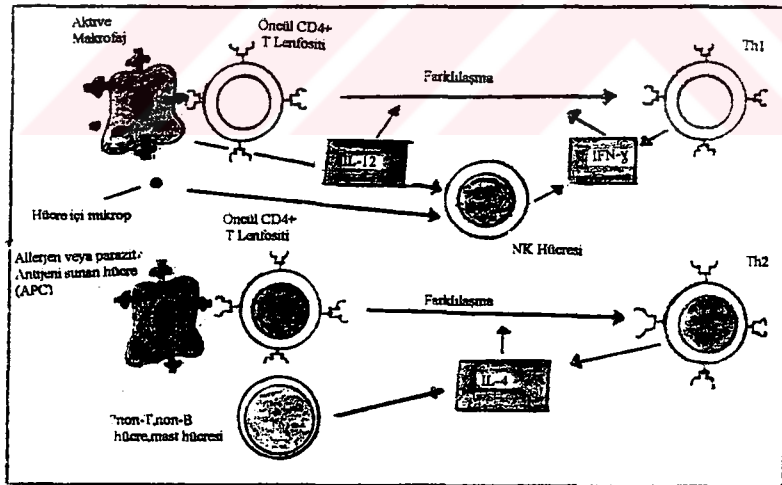
Antijenin türü ve miktarı

Antijen sunucu hücreler (Antijen Presenting Cells;APC)' nin tipi (39).

Genetik faktörler

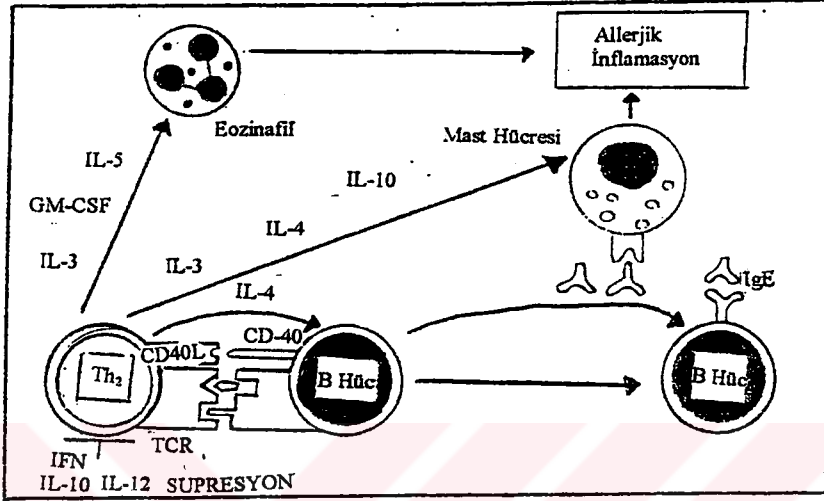
Öncül CD₄⁺T hücresinin antijenle ilk karşılaşması sırasında IL-12 veya IFN- γ ile karşılaşması Th₁'e farklılaşmasına; IL-4 ile karşılaşması ise Th₂ hücresine farklılaşmasına neden olur (Şekil-1) (40).

Th₁ hücreleri hücrel immünitenin temel hücreleridir. Bu yanıt, hücre içi bakteri ve virüslerin uzaklaştırılmasını sağlar. IFN- γ makrofajları aktifleyerek fagositozlarını ve mikrobisidal etkinliklerini artırır. Th₁ hücreleri B hücrelerinde IgM ve IgG2a antikorlarının sentezini uyarır. Bu antikorlarla opsonize edilen mikroplar fagositler tarafından temizlenir. IFN- γ ve IL-2 CD₈⁺ sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu indükler (23).



Şekil 1: Öncül CD₄⁺T Hücresinin Th1 ve Th2 Alt Tiplerinde Farkılaşması

İnfeksiyonlara karşı gelişen bu inflamatuvar reaksiyondan farklı olarak, allerjenlere karşı CD_4^+ T hücrelerinin alt tipi olan Th_2 hücrelerinin aktivasyonu ve salgıladıkları IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlere bağlı olarak eozinofil birikimi ile karakterize allerjik bir inflamasyon gelişir (Şekil-2) (23,41).

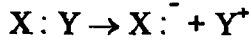


ŞEKİL-2: Th_2 Hücresinin Eftör Fonksiyonları

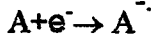
Th_2 hücrelerinin temel etkisi IgE ve eozinofillere bağlı reaksiyonların başlatılmasıdır. Th_2 hücreleri B hücreleri ile IgM, IgG1, IgA ve IgE yapımı için kooperasyon kurarlar. Th_2 hücreleri B hücrelerine iki tür sinyal iletir. Bunlardan biri IL-4 aracılığıyla, diğeri ise aktive Th_2 hücresi yüzeyindeki CD40 ligandı (CD40) ile B hücre yüzeyinde ifade edilen CD40 molekülü arasındaki fiziksel temastır (41). Th_2 hücresinden salınan IL-4, IgE antikorunun sentezi için gereklidir(23).

İmmün sistemle endokrin sistem arasında iki yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hipotalamus-hipofiz adrenal aksının Th_1/Th_2 hücreleri arasındaki dengenin düzenlenmesinde önemli olduğu ileri sürülmektedir(42,43,44).

Progesteronun in vitro insan Th_1 klonlarında IL-4 salgılatıp membranda CD30 ifadesini artırdığı ileri sürülmüştür. Bu mekanizma, gebelerde Th_1/Th_2 dengesinin Th_2 lehine bozulması sonucu fetusa karşı



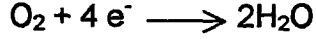
3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşurlar (47,50,51,52,53,54,55).

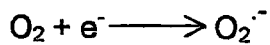
2. 2. 1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Metabolitleri

Oksijenli ortamda yaşayan canlılarda oksijen (O_2) hem hücre yaşamının sürdürülmesi için kimyasal enerji üretiminde, hem de bazı endojen bileşiklerin oksidasyonu ve ksenobiotiklerin zararsız hale getirilmesinde kullanılır (56,57). Oksijen metabolizması mitekondriler içinde gerçekleşir. Bu olayda O_2 molekülüne 4 elektron (e^-) eklenerek suya çevrilir.

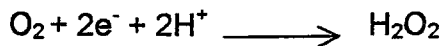
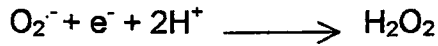


Vücuttaki moleküler O_2 'nin % 95' i bu enzimatik işlemle suya çevrilirken, kalan %5' ine bir elektron eklenerek değişik bileşikler oluşturulur (58,59). Bu eşlenmemiş, tek elektron eklenmesiyle ortaya çıkan ve stabil olmayan oksijen türevlerine reaktif oksijen metabolitleri adı verilir. Bu yolla oluşan metabolitlerin başlıcaları superoksit ($O_2^{\bar{\cdot}}$), hidroksil radikalleri ($OH^{\bar{\cdot}}$) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2) (60).

Hemen tüm aerobik hücrelerde O_2 'nin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit oluşur.

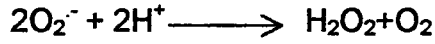


Süperoksit bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi fazla zarar vermez. Asıl önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olmasıdır. Moleküler O_2 'nin çevresindeki moleküllerden 2 e^- alması veya süperoksitin 1 e^- alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü 2 hidrojen atomu ile birleşerek H_2O_2 meydana getirir. H_2O_2 membranlardan kolaylıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır.



Ancak biyolojik sistemlerde H_2O_2 'nin asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü iki proton olarak H_2O_2 ve moleküler O_2

oluştururlar. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir(2).



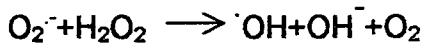
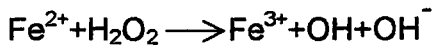
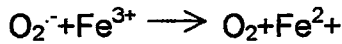
Bu dismutasyon ya spontandır yada süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir. Spontan dismutasyon pH 4,8' de en hızlıdır(9), ancak bu reaksiyon SOD tarafından katalizlenen reaksiyona göre 10^4 kez daha yavaştır(61). Özellikle spontan dismutasyonun nispeten yavaş olduğu nötral yada alkali pH da enzimatik dismutasyon daha belirgindir.

Hidrojen peroksit hem kendisi oksidan hasar yapabildiği, hemde OH^- ve $HOCl$ 'e dönüşebildiği için önemli bir bileşiktir (56,59,60).

Normalde H_2O_2 antioksidan enzimler olan CAT ve GSH-Px'in katalizlediği reaksiyonlar sonucu, suya kadar parçalanır. H_2O_2 süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zararlı olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.



Bu reaksiyona **Haber – Weiss Reaksiyonu** adı verilir. Bu reaksiyon katalizör varlığında ya da katalizörsüz meydana gelir. Katalizörsüz olan oldukça yavaştır. Demirle katalizlenen ikinci şekil ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir(Fe^{3+}), süproksit tarafından ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak "Fenton Reaksiyonu" ile H_2O_2 den $\cdot OH$ ve OH^- üretilir (2,56).



Görüldüğü gibi süperoksit, hem H_2O_2 kaynağı hem de geçiş metallerinin indirgeyicisidir.

Hidroksil radikali son derece reaktif oksijen radikalidir. Yarı ömrünün kısa olması sebebi ile etrafa yayılamaz, ancak üretim bölgesinde önemli zedelenmeye sebep olur. Hidroksil radikalının yüksek reaktivitesi nedeni ile istenmeyen toksik etkileri olmasına rağmen, üretilmesi normal biyolojik

fonksiyonlar için gereklidir. Fagositoz ve pekçok enzimatik katalizin zorunlu bir parçası olarak hidroksil radikali üretilir (1,47,50,53,62).

Serbest radikal olmayan reaktif bir oksijen türü de singlet oksijen (1O_2)'dir. Dıştaki iki elektron zıt dönme reaksiyonuna sahiptir ve aynı orbitaldedir. Serbest radikal reaksiyonları ile meydana gelebilir ve serbest radikal reaksiyonları başlatabilir. O_2 'nin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesi ile oluşur. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Lökositlerden salınan myeloperoksidazın katalize ettiği reaksiyonda hipoklorit (OCl^-) oluşur. Hipokloritle hidrojen peroksit arasındaki reaksiyonda da singlet oksijen meydana gelir(63,64).

Serbest oksijen radikalleri dışında karbon merkezli radikaller (R^\cdot), peroksil radikalleri (ROO^\cdot), alkoksil radikalleri (RO^\cdot), tiyl radikalleri (RS^\cdot) gibi önemli serbest radikaller de vardır (47). ROO^\cdot u poliansatüre yağ asitlerinden (Polyunsaturated Fatty Acids;PUFA) meydana gelen yarı ömrü uzun bir radikaldir (62).

2. 2. 2. Toksik Oksijen Radikallerinin Endojen Kaynakları

Hücrelerde birçok endojen radikal üretim kaynağı vardır.

2. 2. 2. 1. Mitokondrial ve Mikrozomal Elektron Transport Zinciri

Elektron taşıyıcıları oksijene elektron sızdırabilir. Oksijenin yüzde biri süperokside indirgenebilir.

2. 2. 2. 2. Aktive Fagositler (Polimorfonükleer lökositler (PMN) ve makrofajlar)

PMN fagosite ettiği bakterileri öldürmek ve nekrotik dokuları temizlemek için proteazlarla birlikte oksijen radikallerini kullanır (65). PMN' in aktive olmuş koplemanla aktivasyonu bir respiratuar burst enzimini uyarır. Bu durumda PMN'nin oksijen tüketimi 80 kat kadar artar ve bu oksijen özellikle kısa ömürlü ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^\cdot) ve uzun ömürlü ($HClO$) olmak üzere toksik oksijen türleri üretiminde kullanılır. Bu mekanizma infeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda (Artrit, Adult Respiratory

Dystress Syndrom (ARDS) gibi),normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi reperfüzyon durumlarında etkilidir (66,67). Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlar da süperoksit oluşumuna yol açabilirler (68).

2. 2. 2. 3. İskemi – Reperfüzyon

Paradoksik olarak iskemi sonrası reperfüzyon ve hipoksiden sonra reoksijenasyon doku hasarına yol açabilir (69,70). Şayet aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersizse yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden (adenosine triphosphate;ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse reoksijenasyon da ksantin oksidaz enzimi etkisiyle hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon O_2^- üreten bir süreçtir (69,70,71).

2.2. 2.4. Araşidonik Asit Döngüsünün Aktivasyonu

Araşidonik asit döngüsü fosfalipaz A₂ (phospha – lipase A₂; PLA₂) ile aktive edilince lipid peroksidasyonu süreci başlatılır.

2. 2. 2. 5. Endojenöz Bileşiklerin Otoksidasyonu

Katekolaminler ve monosakkaritler gibi moleküllerin otoksidasyonunun endojen oksidatif strese katkıda bulunduğu dair kanıtlar artmaktadır (49).

Sitekrom P-450, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz (respiratory burst oxidase)' in katalizlediği reaksiyonlarda serbest radikaller oluşur (49).

Bütün bu reaksiyonlar genellikle birçok bölgede eş zamanlı olarak oluşur.

2. 2. 3. Toksik Oksijen Radikallerinin Eksojen Kaynakları

- Aşırı oksijen konsantrasyonu (hiperoksi). Oksijen için yüksek Km' i olan enzim sistemlerini aktive eder ve bazıları oksijen radikalleri üretir.
- İyonizan radyasyon
- Antineoplastik ajanlar
- Stress
- Sigara (49).

2. 2. 4. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

2. 2. 4. 1. Membran Lipitlerine Etkileri

Serbest radikallerin biyolojik sistemlerdeki zararlı etkileri çeşitlidir. Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenir, fakat lipidler en hassas olanlarıdır (47). Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon oluştururlar (30,55,72). Oksijen radikalleri PUFA' yı etkileyerek, lipid peroksidasyonuna yol açar. Bu oldukça zararlıdır. Çünkü bu, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (73). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin, poliansatüre yağ asitlerinin metilenik karbonlarından hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar. Demir, lipid peroksidasyonunda, zincir reaksiyonunun başlangıcında önemli rol oynar. Hem Fe^{2+} hemde Fe^{3+} ' ün lipid peroksidasyonu için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (51). Organizmada demir güvenli bir şekilde sekestre edilmiş görünmektedir. Bundan dolayı serbest radikal reaksiyonlarına kolayca girmesi önlenmiş olur. Bununla birlikte transferrin düşük pH' larda, ferritin ise indirgeyici ajanların varlığında demir salabilirler. O_2^- bu şekilde indirgeyici olarak etki ederek ferritinden demir mobilize edebilir. Peroksitler (H_2O_2) hem gruplarını yıkarak demir salabilir. Aşırı O_2^- katalitik demir düzeyini artırabilir ve lipid peroksidasyonunun başlangıcı için demir hazır hale gelmiş olur.

Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması, karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bıraktığından, karbon merkezli bir radikal oluşumuna yol açar. Bu radikal sıklıkla konjugedien şekline çevrilir ve sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksi radikali (LOO^{\cdot}) oluşur. Bu peroksi radikali diğer peroksi radikali ile birleşir veya membran proteinleriyle etkileşebilir. Burada önemli olan, peroksi radikallerinin membrandaki komşu yan zincirlerden H atomlarını çıkararak peroksidatif zincir reaksiyonunu yayabilmeleridir (52,74,75).

Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu için PLA₂ gerekir. Hücre membranlarında bol miktarda PUFA bulunur. Bunlar özellikle beyinde serbest

radikal ataklarına yatkındır (76). Membran hasarının nasıl onarıldığı tam açık değildir, fakat muhtemel bir mekanizma şudur ; PLA₂ peroksiteleşmiş yağ asitlerini membrandan hidrolize eder. Böylece peroksitlerin serbest radikallere yıkımını önler ve hasarlı membran fosfolipidlerini temizler(76,77).

Lipid peroksidasyonu birçok yolla kantitatif olarak belirlenebilir. Alkanlar gibi son ürünler (eton, pentan) ölçülebilir. Ana yıkım ürünü olan malondialdehit (MDA)' ın tiyobarbitürik asitle oluşturduğu renkli kompleks, spektrofotometrede ölçülebilir. MDA' dan başka birçok aldehit oluşabilir. Son zamanlarda en çok 4-hidroksi-2, 3-trans-noneal üzerinde durulmaktadır. PUFA yıkımına ait ölçülebilen diğer lipid peroksidasyon markırları ; dien veya trien konjuge lipid hidroperoksitler, aldehitler ve karbonil dienleridir (73,75). MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir ancak lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon gösterir (1,74,75).

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece, birçok doku hasarı ve hastalığa sebep olur (47). Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması yüzünden reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membran permeabilitesi ve mikroviskozite ciddi şekilde etkilenir. Peroksidasyonla oluşan MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA' nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (1,2,61).

2. 2. 4. 2. Proteinlere Olan Etkileri

ROM' lar ile doymamış ve sülfür içeren bileşiklerin reaksiyona girmesi nedeniyle triptofan, trozin, fenilalanin, histidin, methionin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler değişime uğrarlar. Proteinlerin ROM hasarına duyarlılığı ; aminoasit içerikleri ve lokalizasyonları, hasar gören proteinin tamir edilip edilmemesi, proteinin hücre içindeki lokalizasyonu ve ROM'un özelliklerine bağlıdır (1,57). Proteinlerin oksidasyonu ile peroksitler ve

karboniller ortaya çıkar ve karbonillerin ölçülmesi ise proteinler üzerine olan oksidatif zedelenmeyi gösterir (77).

2. 2. 4. 3. Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikaller önemli oranda karbonhidratlar üzerine de etki ederler. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu, hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi pek çok patolojik süreçte önemli rol oynarlar (55).

Çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu ve peroksidasyon ürünleri ile karsinogenezis arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Birçok karsinojen maddenin, hücre etrafındaki oksidan stresi artırarak kansere sebep olduğu anlaşılmıştır. Bu maddeler SOD, GSH-Px ve Katalaz aktiviteleri dahil hücrenin antioksidan savunmasında ani ve sürekli bir azalmaya sebep olurlar. Serbest radikal üreten bir çok bileşiğin, in vivo tümörleri ilerlettikleri görülmüştür. O_2^- üretimi, özellikle mitokondride fazla olduğundan mitokondrial DNA daha fazla hasar görür (58,78).

2. 2. 4. 4. Nükleik Asitler ve DNA' ya Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA' yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksiste, büyük oranda, nükleik asid baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA' daki diğer bozukluklara bağlıdır (57,61). OH^- radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Bu yüzden DNA, ROM' lardan kolay zarar görebilir önemli bir hedeftir (2,47,53,55,73).

Pirimidinler (timin) özellikle hassastır. Bunu takiben purinler ve deoksiriboz gelir. DNA bağlarının kopmasına neden olur. DNA çift sarmalı ayrılması kromozomal kırılmaya veya aberran gen ifadesine sebep olarak hücre ölümüne yol açabilir (51). DNA molekülleri nükleusta bulunur ve sıkı

heliks yapısında düzenlenmiştir. Bundan dolayı serbest radikallerle temasa bağlı değişimler azdır. Ayrıca DNA molekülünün çoğu histonlarla korunur. Şayet hasar olursa tamir edici enzim sistemlerince tamir edilir (79).

2. 2. 5. Serbest Radikaller ve Akciğerler

Serbest radikallerin amfizem, bronkopulmoner displazi, pnömokoniozis, bleomisin toksisitesi, parakuat toksisitesi, bütildihidroksitolven toksisitesi, mineral tozu toksisitesi, sigara dumanı toksisitesi, respiratuar distres sendromu ve astım bronşiale gibi birçok akciğer hastalıklarının patogeneğinde rol aldıkları kaydedilmiştir. Solunum yollarının, invitro reaktif oksijen türevlerine maruz bırakılması sonucu β – adrenoseptör (gevşetici) cevap arasında, muskarinik reseptör cevabın lehine bir dengesizlik meydana getirmiştir.

Reaktif oksijen türevleri astımın önemli özellikleri olan epitelyal hasar ve mukus hipersekresyonuna sebep olurlar. Hipokloritin, invitro, kobay trakea dokusunda metakolin hiperreaktivitesine sebep olduğu görülmüştür. Bunun epitelyal hasardan kaynaklandığı gösterilmiştir.

Astmalı kişilerin makrofaj ve lökositlerinden önemli miktarda serbest oksijen radikalleri salınır. Bu radikaller bronşial düz kas tonüsünü de doğrudan etkilerler. Nitekim, hipokloritin kobay trakeal düz kas kasılmasını artırdığı görülmüştür. Eşit miktardaki N – asetil – L – sistein hipokloritin bu etkisini inhibe eder. Histamin H1 – antagonisti ise bu etkiyi ortadan kaldırmaz. Dolayısıyla hipokloritin etkisini solunum yolu mast hücrelerinden salgılanan histamin aracılığıyla olmadığı tahmin edilmektedir.

Serbest radikaller hücre zarındaki araşidonik asit metabolizmasını etkilerler. Özellikle H_2O_2 , araşidonik asitten prostaglandin, prostasiklin, tromboksan ve lökotrien sentezini artırır. Akciğerler açısından bu ürünlerin en önemlisi tromboksan A_2 (Thromboxane A_2 ; TXA_2)' dir. TXA_2 vazokonstrüksiyona sebep olur. Bu yüzden akciğerlerin O_2^- ve H_2O_2 ' ye maruz kalması sonucu vazo ve bronkokonstrüksiyon ve ödem gelişir.

Yetişkin tipi respiratuar distres sendromu (Adult Respiratory Distress Syndrome; ARDS) 'nda akciğerlere gelen fazla miktarda nötrofilden de

prostaglandin, lökotrien ve elastaz gibi proteolitik enzimler ve oksijen radikalleri salgılanır.

Serbest radikaller, özellikle α - 1 – antitripsini, yapısındaki methionini etkileyerek, inaktive ederler. Bu inaktivasyon amfizem gelişimine katkıda bulunur. Çünkü α - 1 – antitripsin önemli proteazlar olan elastaz ve kolljenazı inhibe eder. Bu iki enzim inhibe edilmezlerse epitel dokudaki elastil ve kollajene zarar verirler(2,5,31).

2. 3. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

ROM' ların düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bir çok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca " antioksidanlar" olarak bilinir.

Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (1,47,80,81).

Antioksidanlar endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı olmak üzere sınıflandırılabilirler.

2. 3. 1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar

2. 3. 1. 1. Enzimler

- Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz
- Glutasyon – S – transferaz
- Hidroperoksidaz

2. 3. 1. 2. Enzim olmayanlar

2. 3. 1. 2. 1. Lipid fazda bulunanlar

- Alfa (α) – tokoferol
- Beta (β) – karoten

2. 3. 1. 2. 2. Sıvı fazda (hücre sitozolü veya plazmada) bulunanlar

- Askorbik asid
- Melatonin
- Ürat

- Sistein
- Seruloplazmin
- Transferrin
- Laktoferrin
- Miyoglobulin
- Hemoglobin
- Ferritin
- Metionin
- Albümin
- Bilirubin
- Glutasyon

2. 3. 2. Eksojen Antioksidanlar

- Ksantin oksidaz inhibitörleri : Allopurinol, folik asit, oksipürinol, tungsten, pterin aldehit.
- NADPH oksidaz inhibitörleri : Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non – steroid antiinflatuar ilaçlar.
- Rekombinant superoksit dismutaz
- Troloks – C : E vitamini analogudur.
- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri : Desferroksamin, seruloplazmin.
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Barbituratlar
- Demir şelatörleri

2. 3. 3. Gıda Antioksidanları

- Butylated hydroxytoluene (BHT)
- Butylated hydroxyanisole (BHA)
- Na Benzoat
- Ethoxyquin
- Propil gallat (80)

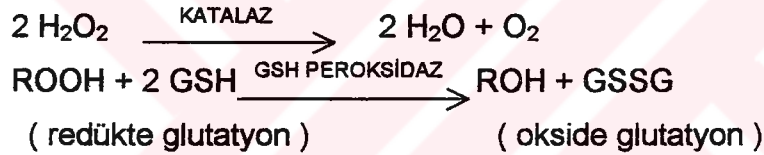
2. 3. 4. Antioksidan Etki Tipleri

2. 3. 4. 1. Serbest Radikallerin Oluşumunu Engelleyenler

2. 3. 4. 1. 1. Metal iyonlarını bağlayanlar :Antioksidan mekanizmalardan bazıları geçici oluşan metal iyonlarına bağlanarak elektron transferini engeller. Örneğin ferritin ve transferrin demire bağlanarak metal iyonlarına elektron transferini engeller. Benzer şekilde seruloplazmin, hemopeksin haptoglobulin metal iyonlarını bağlayarak antioksidan etki gösterirler (77).

2. 3. 4. 1. 2. Peroksitleri ortadan kaldıranlar

Metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitlerin ortadan kaldırılmasıyla, ROM üretimi engellenebilir. Hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyonu sırasında üretilen lipid peroksitler KAT ve GSH-Px enzimleri tarafından ayrıştırılır. KAT peroksizomlarda bulunur ve H₂O₂ üzerine etkilidir.GSH-Px pek çok hücrede sitozolde bulunur, sitozol veya mitokondride SOD tarafından yapılan H₂O₂ ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırır (82,83,84).



2. 3. 4. 2. Oluşan ROM' ları Ortadan Kaldıranlar

2. 3. 4. 2. 1. Enzimler

Pek çok biyolojik bileşik okside edici ROM' larla antioksidasyonu sağlayan reaksiyona girebilmektedir, ancak bileşiğin iyi bir antioksidan olmasını sağlayan, kendisinin reaktif radikale dönüşmemesi ve hedefinin belirli olmasıdır (77).

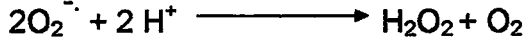
Bu antioksidanlardan birisi SOD' dir (77).

2. 3. 4. 2. 2. Enzim Olmayanlar:Antioksidanlardan bir çoğu enzim değildir. Bunlardan biri olan α - tokoferol hücre zarında bulunur. α - tokoferol lipid peroksidasyon zincirini kırdığından zincir kırıcı antioksidan olarak tanımlanır (77,80). Askorbik asid güçlü bir elektron verici ve antioksidandır. β karoten de etkili singlet oksijen toplayıcısı ve lipid peroksidasyon inhibitörüdür (1,59).

2. 3. 5. Süperoksit Dismutaz

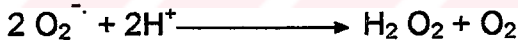
İlk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır (E.C.I.15.I.1, E.C-SOD) (84).

SOD enzimi süperoksidin H_2O_2 ve moleküler O_2 'ye dönüşümünü katalizler. Sellüler bölmelerdeki süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol oynar (53,84,85,86).



Bu reaksiyon spontan olarak ta meydana gelebilir. Ancak SOD enzimi, reaksiyonun hızını 4000 kat daha fazla artırır. SOD'nin iki temel formu vardır. Bunlar:

Sitoplazmada Cu-Zn SOD bulunur. Mitokondrilerde Mn-SOD bulunur. Extrasellüler SOD, hücre zarı ve kollajene bağlanarak nötrofil ve diğer hücrelerden salınan süperoksitleri kontrol eder. SOD'deki metal iyonu (Me^{n+}), SOD tarafından, kataliz esnasında bir redoks döngüye uğrar. Yukarıdaki reaksiyon şu şekilde meydana gelir (87).



Cu-Zn, SOD 21 nolu kromozomda, Mn SOD 6 nolu kromozomda lokalizedir (1,88,89).

Enzimin fizyolojik önemi; oksijenin metabolize eden hücrelerin süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder (90).

SOD fagosite edilmiş bakterilerin hücre içi öldürülmesinde de rol oynar. Bu yüzden SOD, granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. SOD aktivitesindeki genetik yada sonradan meydana gelecek değişiklikler ile hastalığa karşı duyarlılık yada direncin birbiri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (1). Lenfositlerde de granülositlerden daha fazla miktarda SOD bulunmaktadır (91).

SOD trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Prostaglandin B ve bunun stabil analogu olan iloprost, SOD ile sinerjistik etki gösterir. SOD ve prostaglandinin plazma konsantrasyonları düşüktür ve Nitrikoksit (NO) salındıktan sonra hemen inaktive edilir. SOD endoteli, prostaglandin ve NO'ya benzer şekilde etki göstererek nontrombojenik durumda tutar. Böylece SOD'nin antiadhezif ve antiagregan özellikleri şok, postiskemik injüri ve sinflamatuar durumlar gibi hayvan modellerinde oluşturulan ve trombositlerin karıştığı durumlarda uygulandığı zaman görülen faydalı etkilerine katkıda bulunur. Ayrıca bu süperoksit anyon toplayıcılarının antiinflamatuar potansiyellerini de açıklar. Süperoksit anyonunun adhezyon ve agregasyonu nasıl artırdığı bilinmemekle birlikte platelet guanilil siklaz'ı sürekli inhibe ettiği düşünülmektedir. SOD bu inhibisyonu ortadan kaldırıyor olabilir. İntrasellüler Ca artışı trombosit adhezyon ve agregasyonunu artırıldığından dolayı süperoksit anyonları plateletlerde Ca akımını değiştirerek etki edebilir (92).

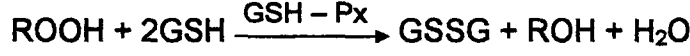
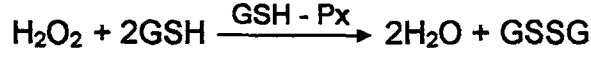
Bazı araştırmacılara göre, PMN tarafından artmış süperoksit salınımı, PMN'lerin azalmış süperoksit toplayıcı aktivitesinden sorumlu olabilir. Yapılan çalışmalarda, romatoid artrit, diabetik hipertrigliseridemi hastalarda, Behçet hastalığının da süperoksit üretimi ve süperoksit toplayıcı aktivite arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (93,94,95).

2. 3. 6. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. GSH-Px (Glutasyon: H₂O₂ oksidoredüktaz EC 1.11.1.9) in molekül ağırlığı yaklaşık olarak 85 000 Dalton 'dur. Tetramerik 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir (8,55,86,88).

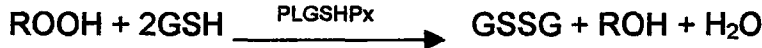
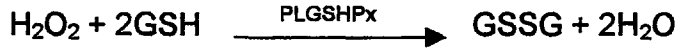
GSH-Px'ler membran bağımlı ve solubl olmak üzere iki gruptur. Membran bağımlı olanlar, fosfolipid hidroperoksitlerini indirger. Solubl olanlar selenyum bağımlıdır, H₂O₂ ve organik hidroperoksitleri glutasyon tarafından indirgenmesini katalize ederler. Sitozol veya mitokondride bulunabilirler. Enzimin katalitik bölgesinde selenosistein bulunur. Diyetdeki selenyum desteği enzim aktivitesini modüle eder. Enzim aktivitesi, pentoz, fosfat şantında üretilen NADPH ile bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlardaki H₂O₂

öncelikle GSH – Px tarafından temizlenir. Bu reaksiyonda hidrojen donörü olarak glutatyon (GSH) kullanılır (87).



Bu reaksiyon GSH'ın okside formu olan GSSG'e dönüşmesine yol açar. Yeterli GSH düzeyleri , glutatyon redüktaz enzimi tarafından sağlanır ve GSSG' den GSH üretilir (96).

Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSHPx) ise molekül ağırlığı 20.000 Dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (8).



En önemli membrana bağlı antioksidan olan vitamin E sınırlı olduğu zaman, PLGSHPx membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (10).

GSH-Px'in selenolat formu (E-Se) peroksit substratını alkole indirgerken kendisi okside selenenik aside döner. Glutatyon bu sırada reaksiyona katılarak selenosülfite i (E-Se-SG) oluşturur. İkinci bir glutatyonun selenosülfite bağlanması ile enzim, aktif formu olan selenolat formuna dönerken glutatyon okside hale dönüşür.

GSH-Px'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, H₂O₂'nin salınımının arttığı gösterilmiştir (8). GSH-Px eritrositlerde de oksidan strese karşı en etkili antioksidandır (9).GSH-Px aktivitesindeki azalma H₂O₂'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (10).

2. 3. 7. Melatonin

Melatonin (N-Asetil-5- Metoksitriptamin) pineal bezin, özellikle karanlık fotoperiyotta sentezlenen en önemli hormonudur (97,98,99).

Serotonin N – asetilasyonu sonucu melatonin oluşur. Kandan beze perfüze olan triptofanın, triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle, melatonin biyosentezi başlar. Sonuçta 5-OH triptofan meydana gelir ve L aromatik asit dekarboksilaz enziminin etkisiyle karboksil grubunu kaybeder ve böylece 5HT oluşur. 5HT konsantrasyonunun en zengin olduğu organ pineal bezdir. N-asetil transferaz (N – acetyl transferase;NAT) enzim sayesinde serotonin, N-asetil serotonin haline gelir. Hidroksi indol -0- metil transferaz enziminin etkisiyle N – asetil serotonin melatonine (N-asetil-5-metoksitriptamin) dönüşür (11,98,100).

Melatonin çok güçlü ve etkili bir endojen hidroksil radikal toplayıcısıdır. Alloxanla meydana getirilen diabet ve lipid peroksidasyonunda, melatonin uygulamasının, hem kan glukoz seviyelerini, hem de lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu azalttığı bildirilmiştir(101,102). Bütün hücre kompartmanlarındaki biyomolekülleri, oksidatif hasara karşı bölgesel olarak yerinde korumak için, melatonin, toksik hidroksil radikalleri ile reaksiyona girer. Çok reaktif olan hidroksil radikallerinin yıkıcı etkilerine karşı primer nonenzimatik savunma mekanizmasını oluşturur (103).

Yapılan deneysel çalışmalarda, hayvanlarda NAT enziminin aktivitesinin dolayısıyla melatonin kan düzeyinin karanlık fotoperiyotta pik yaptığı gösterilmiştir (104). Bu fotoperiyot, pineal bezi innerve eden sempatik sinir liflerinin spontan aktivitesinin ve bezde norepinefrin dönüşünün en yüksek olduğu saatlere rastlamaktadır. Kısa süreli bir ışığa maruz kalındığında, sempatik aktive inhibe olur, NAT aktivitesi ve melatonin miktarı hızla azalır .

Melatonin kendine özgü bir sirkadiyan ritme sahip olup, canlı türlerinde farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar hormonun gece pikinin meydana geldiği saatler ve süreleri ile ilgili olup, üç değişik ritm tipi tespit edilmiştir (97).

Ateroskleroz patogenezinde, lipid peroksidasyonunun rol oynadığına dair araştırmalarda vardır (105,106). Damar endoteli oksijen radikalleri ve lipid peroksitlere karşı duyarlıdır. Serbest radikallerin, vasküler düz kas proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (107,108). Melatonin kuvvetli

antioksidan etkisiyle, ateroskleroza önler ve kolesterol metabolizmasını düzenleyici rol oynar (109). Yapılan deneysel araştırmalar, melatoninin kolesterol sentezini inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca melatonin, düşük doksiteli lipid (Low Density Lipid;LDL) metabolizmasını da etkiler. Bu etki LDL reseptör sayısını azaltır (109).

Melatonin sentezlenince hemen dolaşıma salındığı için, kan melatonin düzeyi hemen hemen o anda pineal bezden üretilen melatonin miktarını göstermektedir. Geceleri pineal bezden sentezlenip salınmasına bağlı olarak kan düzeylerinde de gece yüksektir.. Kana hızlı salınım, hormonun lipofilik özelliğine bağlanır. Bu sayede, pinealosit membranından ve kapiller endotelinden rahatça geçer. Bu lipofilik özelliğine bağlı olarak, kandan kolayca vücut sıvılarına ve hücrelere geçer. Hücrede melatonin özellikle çekirdekte toplandığından pineal melatonin üretim azalmasından muhtemelen en fazla çekirdek etkilenmektedir (103).

Merkezi sinir sisteminde melatoninin esas hedef organı hipotalamustur. Melatonin verilmesi hipotalamusta çeşitli metabolik değişiklikler meydana getirir. Böylece dopamin, serotonin, norepinefrin ve gamma amino bütirik asid (Gamma Amino Butyrate Acid;GABA) gibi nörotransmitterler artar. Ayrıca, hipotalamustan nöropeptidler, hormonlar prostaglandinler salgılanır (99).

Melatonin etki mekanizması hücresel mikrotubuller sayesinde oluşmaktadır. Melatonin, DNA tamiri, membranlar ve diğer intrasellüler komponentlerin bakımı için gerekli olan guanin nükleotidlerin oluşumuna katkıda bulunur (98,99).

Melatonin düzeyinin azalması birçok dokuda guanilat siklaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bununla ilişkili olarak cGMP düzeyi azalır ve cAMP düzeyi artar (97,103).

Yapılan çalışmalarda, pineal melatoninin hipotalamik düzeyde etki göstererek homeostatik mekanizmaları düzenlediği öne sürülmüştür (99).

Melatonin trombositlerin agregasyonunu ve tromboksan salınımını inhibe eder (103).

Melatoninin immün sistemin gücünü artırıcı ve kanser oluşumunu önleyici etkileri vardır. Melatonin kanser yayılmasına katkıda bulunduğu sayılan PG biyosentezini inhibe etmektedir. Serotonin ise, PG sentezini artırarak kanser yayılımını kolaylaştırmaktadır (99,103).

Eksperimental çalışmalarda, meme kanserine neden olan 9,10 – dimethyl –1-2 benzen thracene maddesi bulunan ratlar sabit ışığa maruz bırakılınca melatonin sentezi engellenmiş ve dolayısıyla meme kanser gelişimi hızla artmıştır. Ratlara eksojen melatonin uygulanması kanserojen maddenin sebep olduğu meme kanseri gelişimini yavaşlatmakta ve insidensini azaltmaktadır (110).

Prostatik karsinomlu, akciğer, mide ve göğüs kanserli, osteojenik sarkomlu, lenfomalı, akut ve kronik lenfoblastik lösemili, metastatik solid tümörlü hastalarda melatonin verilmesinin semptomların şiddetini azalttığı, yaşam süresini uzattığı görülmüştür (79,110).

2. 4. LATERALİTE, SEREBRAL DOMİNANS, ASİMETRİ

İnsanlardaki serebral dominans fenomeni bir yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir ve Sperry, Myers ve Schier' in ilk araştırmalarından bu yana beynin iki hemisferinin farklı işlevlerinin araştırılması aktif bir şekilde sürdürülmüştür. Son çalışmalar kognitif ve emosyonel fonksiyonların lateralizasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır (13).

Bir beyin yarım küresinin tercihi, her hangi bir taraf beynin özellikle beceri isteyen işlerde daha maharetli olması şeklinde açıklanabilir (12).

Broca, ilk olarak serebral dominans (baskınlık)'a dikkati çeken bilim adamıdır. O, uzun zaman sağ elin baskın şekilde kullanıldığını bildirse de, bu baskınlığın beyindeki kaynağını çok az düşünmüştür. Broca afazik hastalarda sol taraf beyin lezyonu olduğunu bularak serebral dominansı ilk defa açık şekilde ortaya koymuştur (12,13).

Geschwind ve Behan'ın " anormal dominansı" sağ hemisferin konuşma fonksiyonları ve uzaysal fonksiyonların kontrolü için lateralize olan sağlakların çoğunda bulunan " standart dominans" dan her hangi bir yönde sapan serebral organizasyon modeli olarak tanımladıkları çeşitli literatürlerde rapor edilmektedir. Geschwind'in, prenatal testosteron seviyesinde bir

yükselmenin yada bu hormona duyarlılıkta bir artmanın, sol hemisfer gelişimini yavaşlatacağını ve buna zıt olarak ta sağ hemisferdeki kural dışı aynı bölgelerin büyümesini hızlandıracağını ileri sürdüğü, İlave olarak testosteronun keza timus bezinin gelişmesini de etkileyeceği ve bunun hayatın ileri yıllarında immün hastalıklara sebep olacağı görüşü de bir çok araştırmacı tarafından belirtilmektedir (12,13,15,16,18,19,20,21).

Nöral gelişim üzerinde testosteronun etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle immün dokularda testosteronun etkisi, immün hastalıkların temelleri ile ilgili spekülasyonlara neden olmuştur. Mc Manus, bir çalışmasında, ikizlerde solaklık insidensinin arttığını bunun sebebinin de ikizlerin uterus içinde testostereona teklerden iki kat fazla maruz kalmaları olduğunu bildirmiştir. Bu, tek fetüsün sebep olduğundan daha fazla serebral dominans geliştirilebileceği, Geschwind ' in hipoteziyle izah edilebilir (20,21).

Sol eli kontrol eden sağ hemisfer görmeye, sanata, yaratıcılığa, sezgiye ve müziğe ait yeteneklerle ilgilidir. Sol hemisfer ise karşılaştırma, çözümlenici anlayış kabiliyetleri ve lisan becerileri ile ilgilidir (12,18).

İki serebral hemisferin farklı dominansı açık bir şekilde belgelenmiştir. Genel nüfusun % 70'inin konuşma ve el tercihinde kuvvetli bir sol hemisfer dominansı görülür. Geri kalan % 30' u anormal dominans gösterir ve yaklaşık genel nüfusun % 10'u solakdır.

2. 4. 1. El Tercihi – El Becerisi

El tercihi, çeşitli aktiviteleri bir elle, diğeri ile yapmaya göre daha fazla eğilim göstermek olarak tanımlanabilir (111,112).

Son yıllarda, sağ elliler ve solaklar arasında kognitif, davranışsal ve fizyolojik farklılıklar olduğu ileri sürülmüş ve gözlenmiştir (13).

Solakların insidensinin genel popülasyonda % 8 ile % 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (13,14,112,113).

Birkaç araştırmanın sonuçları, ebeveyine ait el tercihinin, evlat el tercihi ile ilişkisi olduğunu ve anneye ait etkinin babaya ait etkiden daha fazla olabileceğini göstermektedir. El tercihinin etyolojisi tartışma konusu olmuştur ve araştırmacılar çalışmalarında bu konuda yapılan değişik araştırma sonuçlarına yer vermişlerdir. Collins, el tercihinin geniş ölçüde kültürel ve

çevresel faktörlerle sınırlı olduğunu ileri sürmektedir. Öte yandan; Levy ve Nagylaki, Mc Manus ve Annett beyin lateralizasyonu ve el tercihinin genetik bir bileşen olduğunu ileri sürmektedirler. Annett, sol lateralizasyonu destekleyen bir "right-shift" geni hipotezini ortaya atılmıştır ve sonuç olarak sağ el kullanımının var olduğunu öne sürmüştür. Bu genin yokluğu, tahminen bilateraliteye veya sağ ya da sol el tercihinin gelişme şansına yol açar (12,114,115).

Smith yapmış olduğu bir çalışmada; Bakan, Dibb ve Reed ve van Strien, Bouma ve Baker , sıklıkla serebral anoksinin eşlik ettiği doğum stresinin, sol hemisfer fonksiyonlarını etkileyerek, konuşma bozukluklarının ve solaklık insidensinin artmasına sebep olduğunu ileri sürdüklerini rapor etmiştir (12).

Smith'in aynı çalışmasında; Satz, Orsini, Saslow ve Henry'in ; solaklığın ya doğal faktörlerin (genetik veya çevresel) yada patolojik faktörlerin (sol hemisferin travmasına bağlı) sonucu olduğunu ileri sürdükleri ve, bu iddia, gelişen sakat popülasyonlarında solaklığın yükselen insidensinin raporlarıyla desteklendiği belirtilmektedir(12).

El tercihinin değerlendirilmesi için çeşitli araştırmacılar tarafından, değişik anket formları ve testler önerilmiştir. Annett, el tercihi derecesinin, iki elin yeteneği ile sıkı ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Carolus Oldfield tarafından formüle edilen "The Edinburg Handedness Inventory" literatürlerde en yaygın olarak kullanılmıştır. Bu anket daha sonra Geschwind-Behan tarafından modifiye edilmiş ve anketin sonuçları lateralite skoru (Laterality Score;LS) olarak belirtilmiştir. LS, Tan tarafından Geschwind Skoru (GS) olarak adlandırılmıştır.GS ve değerlendirilmesi aşağıda gösterilmiştir (Tablo2).

Tablo-2: El Tercihinin (GS) Belirlenmesinde Kullanılan Anket

	Yazı yazma	Resim yapma	Top veya taş atma	Makas tutma	Diş fırçalama	Bıçak tutma (Ekmek Keserken)	Çatal tutarken (Bıçaksız)	Çekiç tutma	Kibrit çıkarma (Kibriti tuttuğu el)	Bir kutunun kapağını
Daima sol elle										
Genellikle sol eli ile										
Her iki el ile										
Genellikle sağ el ile										
Daima Sağ El ile										

Daima sağ (+10 puan)

Genellikle sağ (+5 puan)

Her iki el (0 puan)

Genellikle sol (-5 puan)

Daima sol (-10 puan)

Böylece GS 'u-100 (aşırı sol el tercihi) ile +100 (aşırı sağ el tercihi) arasında değişebilir. Bu skor sisteminde $GS > 70$ sağ eli denekleri tayin ederken $GS < 0$ sol eli denekleri düşündürür. Karışık el tercihlili denekler $GS = 0 - 70$ olarak belirtilir (15,116).

2. 4. 2. Solaklık ve Allerjik Hastalıklar, Bronşial Astma Arasındaki ilişki

Geçmişte solaklık; geç kavrama, kabalığın işareti ve genellikle istenmeyen bir vasıf olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda solaklığın matematik yeteneği, sanatsal hüner ve spor kabiliyeti gibi arzu edilen vasıflar ve çocukluk dönemi öğrenme bozuklukları ile beraber aynı derecede ortaya çıktığı gösterilmiştir (114).

Allerjiler gibi, otoimmün hastalıkları kapsayan immün hastalıklar ile sol el tercihi arasında ilişkinin mümkün olduğu hakkında literatürlerde itilafı kayıtlar vardır. Artan miktarda delil beyin ile immün sistem arasındaki ilişkinin varlığını açıklamaktadır. Ayrıca iki gözlem serisinde santral sinir sisteminin immün sistem üzerindeki modülasyonunun, lateralize olduğu ileri sürülmektedir (15).

Betancur, Pennington ve arkadaşları çalışmalarında Geschwind ve Behan'ın araştırmalarından bahsetmişlerdir. Geschwind ve Behan otoimmün rahatsızlıklardan ızdırap çeken kişiler arasında, solaklık insidensini anlamlı olarak kontrol grubundan daha fazla bulmuşlardır. Bu araştırmacılar; sol elliler ve onların ailelerinde migren, gelişimsel öğrenme bozuklukları ve immün hastalıklar insidensinde anlamlı bir artış bulmuşlardır. Bu sonuçları açıklamak için Geschwind ya yüksek prenatal testosteron seviyesi ya da bu hormona duyarlılıkta bir artmanın sol hemisfer gelişimini geciktireceğinden dolayı sol el tercihi geliştiğini ileri sürmüştür. Fetal yaşam sırasında testosteron timus gelişmesini de etkileyebilir, bu da hayatın ileri yıllarında immün hastalıklara neden olur. Çünkü timus T hücrelerinin olgunlaştığı yerdir ve bu hücrelerin supgruplarının fonksiyonları arasındaki fark, immün sistemin vücutta uygun olmayan atağıyla sonuçlanabilir. Geschwind ' e göre, erkekler sol el tercihi ve immün hastalık insidensinde bir yükselme göstereceklerdir. Çünkü onlarda testosteron seviyeleri yüksektir (15,116).

Wosfy el tercihi ve immün bozukluk arasındaki ilişkinin tüm immün hastalıklar için bulunmadığını tartışmıştır. O, hipotezin immünolojik temellerini kriterize etmiştir. Prenatal olarak androjen maruz kalmanın otoimmünite için predispozan olma kavramına dikkati çekmiştir.

Bishop, Britanyalı bir çocuk popülasyonunda yaptığı çalışmada sol el tercihi ile ilişki kurulmuş allerji (genellikle saman nezlesi), egzema, BA veya psoriasis bulamamıştır (16).

Sol ellilerde allerjik semptomların erken başlamasına doğru eğilim incelemelerinin diğer mümkün açıklaması Geschwind'in teorisi ile yapılmıştır. Sola doğru eğilim ve allerji arasındaki ilişki, ontogenesis sırasında hem beyin hem de timusun gelişimsel defektinden dolayı sonuçlanabilir, böylece

allerjiler ve sol el tercihi arasındaki ilişki çocukluk çağında daha belirgin olacaktır. Yaşın ilerlemesi ile insanların büyük çoğunda allerjilerin arttığı keşfedilir. Allerjiler görülür ve bu durumda sol ellilerin baştaki artmış predispozisyonu maskelenir (15).

BA'lı preadolesanların bir çalışmada, Fry, % 17,1'inin solak olduğunu bulmuştur (Negatif Oldfield Sonuçları). İlave olarak % 30'u ya solak ya da zayıf sağ elliler olarak sınıflandırılmıştır. Bir çalışmada, hem sağlıklı, hem de solaklarda BA ve allerjinin yüksek insidansın anaya ait (ama babaya değil) el kullanımı ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır(22).

Geçmiş raporlar solaklığı allerjik nezle, BA, egzema ve ürtiker gibi allerjilere bağlıyorlardı. Coren, çalışmada yirmi yaygın allerji yapan maddeye (yiyecek, hayvan kürkü, toz, ilaçlar, v.b.) karşı reaksiyonları 439 denekli bir örnekle sunmuştur. Solak ya da devamlı sağ elini kullanmayan bireyler allerjik reaksiyonlara artan bir frekans göstermişlerdir. Birden fazla allerjisi olan bireylerin el tercihi ile ilişkilendirilmesinin daha kuvvetli olduğu görülmüştür (112).

Stanton ve arkadaşlarının Yeni Zelanda' da 7-13 yaşları arasındaki çocuklara yaptıkları vaka kontrol araştırmalarının sonucu allerjik hasta grubunda (ürtiker, egzema, BA allerjik rinit) kontrollere göre sol ellilik oranlarında benzerlik görülmüş, anlamlı bir fark saptanamamıştır(117).

3. MATERYAL VE METOD

3. 1. MATERYAL

3. 1. 1. Vaka Seçimi

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Polikliniğinde bronşial astma tanısı ile takip edilen 30 hasta ve 30 sağlıklı birey olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

BA'lı olguların 21'i kadın, 9'u erkek olup; yaşları 17 ile 65, yaş ortalaması ve standart sapması 37.53 ± 12.13 , boyları 150 cm ile 182 cm, vücut ağırlıkları 47 kg ile 90 kg arasında değişmekte ve 15 tanesi tedavide aşı uygulaması almakla beraber 15 tanesinde almamaktadır.

Sağlıklı bireyler sigara içmeyen ve kendi ifadesi ile herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu. SFT' leri ve kan analizlerinin sonuçlarında patoloji tespit edilen bireyler grup dışı bırakılarak, başka sağlıklı bireyler gruba dahil edildi. Sağlıklı olguların 22' si kadın, 8' i erkek olup; yaşları 19 ile 57, yaş ortalaması ve standart sapması 34.60 ± 12.09 , boyları 145 cm ile 175 cm, vücut ağırlıkları 47 kg ile 92 kg arasında değişmektedir.

Sabah saat 09⁰⁰ – 10⁰⁰ arası olgularımızdan 10cc açlık kanı intravenöz (I.V.) yolla alındı, 2cc kan EDTA' lı tüpe hemogram için, yine ayrıca 3cc kan EDTA'lı tüpe eritrosit SOD aktivitesi ile eritrosit GSH-Px aktiviteleri için aktarıldı. Hemogram, eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitelerine, kan alınımını takiben 1 – 2 saat içinde bakıldı. Geri kalan 5cc kan normal tüpe aktarılıp 2000 devir / dk. da 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum –20 °C de derin dondurucuda melatonin tayini için saklandı. Toplam 60 olgudan kan alma işlemi tamamlandıktan sonra melatonin tayinleri yapıldı.

Her bir olguya, kan alındığı gün, lateralite anket formu uygulandı ve solunum fonksiyon testleri (SFT) spirometrede değerlendirildi.

3. 1. 2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Otoanalizör : Abbott Spectrum Series II (ABD)
2. Santrifüj cihazı : Nüve NF 81 F (Türkiye)
3. Derin dondurucu (-20°C) : Uğur (Türkiye)
4. Otomatik pipetler : Biohit Proloine, Scorex (İsviçre)

5. Spektrofotometre : Schimadzu UV – 120 – 01 (japonya)
 6. Spirometre : Spirometrics, INC, SMI III (susuz)
 7. Gamma sayacı : ISOCOMP – I
 8. Benmari : Nüve BM 402 (Türkiye)
 9. Kan sayım cihazı : Coulter Max M (Türkiye)
 10. Vorteks : Nüve – NM 110 (Türkiye)
 11. Anket formu : Lateralite anket formu.
 12. Sarf malzemeleri : Düz santrifüj tüpü, enjektör, çalışma kitleri, SFT için ağızlık, burun kısıkaçı eldiven,pamuk, alkol, dietil eter (Merck), parafin.

3. 1. 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler

- Superoxide Dismutase kiti : Radox – Ransel
- Glutathione Peroxidase kiti : Radox – Ransod
- Melatonin kiti : DDV – Diagnostika 125 – I
Melatonin RIA

3. 1. 4. Kullanılan Çözeltiler

- SOD için kullanılanlar :
 – Fosfat tamponu (0.01 M, pH= 7.00) : 650 ml 0.01 M sekonder fosfat ile 250 ml 0.01 M primer fosfat karıştırıldı. pH= 7.00'ye ayarlandı ve son hacim distile su ile 1000 ml' ye tamamlandı.
- GSH-Px tayini için kullanılanlar :
 – Drabkin solüsyonu (double drabkin) : 50 mg potasyum siyanür, 1 gr sodyum bikarbonat, 200 mg potasyum ferri siyanür tartılıp bir miktar deiyonize suda çözüldü ve son hacim 500 ml' ye tamamlandı.
- Melatonin için kullanılanlar :
 – Delipidizer : Lipitleri uzaklaştırmak için kullanıldı.
 – Antiserum : Tavşan anti-melatonin antiserumu.
 – I-125 Tracer :
 – Standartlar : Liyofilize edilmiş olup 10, 30, 100 , 300 ve 1000 pg/ml konsantrasyonlarındadır.

- Precipitating Reagent :
- Tampon : pH = 7,6 fosfat tamponu.
- Kontroller : Plazma örneği.

3. 2. METOD

3. 2. 1. Eritrosit Paketinin Hazırlanması

3 ml Heparinli kanın yaklaşık 1,5 ml' si cam tüpe aktarıldı. 3000 devir / dk. da 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı.

Enjektörde kalan kanın üzerine yaklaşık yarısı kadar (1 – 1,5 ml.) Dextran 70 solüsyonu eklenip alt üst edildi. Enjektör dik pozisyonda oda ısısında 60 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda iğnenin ucu eğilerek lökositleri içeren üst faz plastik bir tüpe aktarıldı. Eritrositlerin olduğu alt faz ise bir cam tüpe alındı. Bu tüp 2000 devir / dk. da 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Altındaki kısma, yaklaşık 2 katı kadar soğuk serum fizyolojik eklendi ve alt üst edildi. Yine 2000 devir / dk. da 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant atıldı. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Böylece eritrosit paketi elde edildi.

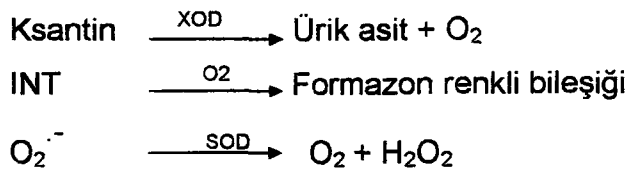
Yıkanmış eritrosit paketinden kan sayım cihazında Htc, Hb, eritrosit ve lökosit sayımları yapıldı. Lökosit sayımından sonra, numunenin hedeflenen ölçüde lökositlerden arındırıldığı görüldü.

3 . 2 . 2 . Süperoksit Dismutaz Tayini

SOD tayini, Randox marka ticari kit kullanılarak yapılmıştır.

Deneyin prensibi, Williams ve arkadaşlarının metoduna dayanmaktadır.

Deneyin Prensibi: Ksantin oksidazın katalizlediği reaksiyonla ksantinden ürik asit ve $O_2^{\cdot-}$ radikali oluşur. Oluşan bu $O_2^{\cdot-}$ radikali kırmızı renkli formazon bileşiği oluşturmak için 2-(4-iyodofenil)-3- (4-nitrofenol) 5-fenil tetrazolyum klorür (INT) ile reaksiyona girer. Süperoksit dismutaz aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür.



Çalışma kit prospektüsüne uygun bir şekilde kolorimetrede yapılmış ve sonuçlar şu şekilde elde edilmiştir.

$$100 - \frac{\Delta A (\text{numune}) / \text{dk} \times 100}{\Delta A (\text{kör}) / \text{dk}} = \% \text{ inhibisyon}$$

Önce her bir standartın konsantrasyonlarına karşılık yüzde inhibisyonları çizilerek elde edilen grafikte, elde edilen numune inhibisyonları işaretlenerek konsantrasyonları bulunmuş daha sonra dilüsyon katsayısı olan 200 ile çarpılarak hemoglobine bölünmüş U /g Hb hemoglobin cinsinden aktiviteleri tayin edilmiştir (87,88).

3. 2. 3. Glutasyon Peroksidaz Tayini

GSH-Px tayini için Randox marka ticari kit kullanıldı. Deneyin prensibi Paplia ve Valentine' nin metoduna dayanmaktadır.

Deneyin Prensibi : GSH-Px, Cumen hidroperoksit tarafından GSH'ın oksidasyonunu katalizler. Okside glutasyon NADPH varlığında glutasyon redüktaz tarafından indirgenir. Bu sırada NADPH, NADP' ye oksitlenir.



NADPH'ın absorbansının azalmasına bağlı olarak 340 nm'de meydana gelen absorbans değişimi ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanır.U/ L cinsinden bulunan enzim aktivitesi dilüsyon kat sayısı olan 41 ile çarpıldıktan sonra hemoglobine bölünerek U/gHb eritrosit cinsinden hesaplanır. Okumalar kolorimetre de ve kit prospektüsüne uygun bir şekilde yapılmıştır(31,88).

3. 2. 4. Melatonin Tayini

Serum melatonin tayini, DDV-Diagnostika marka ticari kit kullanılarak yapılmıştır. Deneyin prensibi, I-125 RIA metoduna dayanmaktadır.

Deneyin Prensibi :

— Derin dondurucudan serumlar çıkartılarak oda ısısında çözdürülmüştür. Çözülen serumdan 1 ml santrifüj tüpüne aktarılmış ve 2 ml kit içerisinde bulunan delipidizer solüsyonu ilave edilmiştir. Bu karışım 15 dk. 37°C'de inkübe edilmiş ve 1 dk. vortekste karıştırılmıştır. Daha sonra 10 dakika santrifüje edilmiştir. Santrifügasyondan sonra oluşan üstteki sıvı fazdan 500 µl ekstraksiyon tüpüne pipetlenmiştir.

— Ekstraksiyon tüplerinin her birine 4 ml dietil eter ilave edilmiş ve 1 dk. vortexlenmiştir. Tüp içinde altta sulu faz, üstte de organik faz oluşmuştur.

— Oluşan organik solvent 50°C aspiratör altında uzaklaştırılmıştır. Daha sonra kit içinde bulunan çalışma tamponundan 500µl ilave edilmiş ve 1 dk. vortexte karıştırılmıştır.

— Meydana gelen bu karışımdan 200µl alınarak RIA metodu ile melatonin düzeyi ölçülmüştür.

Sonuçların Değerlendirilmesi :

Bu çalışmada total sayım (TC), non-spesifik bağlama (NSB), Bo maksimum bağlama (Bo), konsantrasyonun belirli 5 adet standart, kontrol ve hasta serumları çalışma prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Her bir standardın % B / Bo düzeyi şu formüle göre hesaplanmıştır :

$$\% B / Bo = \frac{\text{cpm Bx} - \text{cpm NSB}}{\text{cpm Bo} - \text{cpm NSB}} \times 100$$

Çıkan sonuçlar semi logaritmik kağıtta standartların konsantrasyonlarına karşılık bir standart eğri elde edilmiştir. Hazırlanan bu eğri üzerinde hasta ve kontrol numunelerinin melatonin konsantrasyonları direkt olarak bulunmuştur.

3. 2. 5. Geschwind Skoru (Lateralite Skoru)

Edinburg Handedness Inventory'nin modifiye şeklini içeren anket formu ile el tercihi belirlendi. Bu formdaki 10 soru ve sorulara karşılık olabilecek cevaplar şöyleydi :

Yazı yazma, resim yapma, top ve taş atma, makas tutma, diş fırçalama, bıçak tutma, çatal tutma (bıçaksız), çekiç tutma, kibrit yakarken kibrit çöpünü tutma, bir kutunun kapağını açma gibi işlemlerin hangi elle yapıldığı soruldu ve daima sağ (+10 puan), genellikle sağ (+5 puan), iki elle (0), genellikle sol (-5 puan), daima sol (-10 puan) cevaplarından birini tercih etmesi istenildi ve buna göre puanlama yapıldı, toplam sonuç GS olarak belirlendi. Bu puanlamaya göre GS-100 ile + 100 arasında değişiyordu. - 100 tam solak, + 100 tam sağlak olarak kabul edilmektedir(15,116).

3 . 2 . 6 . Solunum Fonksiyon Testlerinin Tayini

SFT tetkikleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde yapıldı. Spirometrics INC, SMI III marka cihaz kullanıldı. Sabah saat 9⁰⁰ – 10⁰⁰ arası olguların burun kısıpacı ile burunları kapatılarak ve ayrı ağızlıklar kullanılarak 3 kez SFT değerleri cihazla ölçüldü ve en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. SFT sonuçlarına göğüs hastalıkları uzmanı tarafından konulan tanılar 4 grupta sınıflandırıldı.

Bu gruplar şunlardır :

1. Normal SFT : 12 olgu
2. Obstriktif solunumu yetmezliği : 7 olgu
3. Restriktif solunum yetmezliği : 2 olgu
4. Kombine solunum yetmezliği. : 9 olgu

3 . 2 . 7 . Kan Sayımı Tayini

Kan sayımı analizleri, S.D.Ü. Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Laboratuvarında yapıldı. Coulter Max M marka cihaz ve vortexi kullanıldı. Olgulardan sabah 09⁰⁰ – 10⁰⁰ arası, EDTA' lı tüplere alınan 2 cc açlık venöz kanlar önce vortekste 5 dakika karıştırıldı ve daha sonra cihaza verilerek kan sayımı değerleri ölçüldü.

3. 3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler bilgisayarda SPSS'in 7.5 versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Parametrik testlerden Student's – t Testi uygulandı.

4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmada BA'lı ve sağlıklı gruplara ait laboratuvar değerleri ve GS anket sonuçları tablo -3 ve 4'de verilmiştir.

4.1. Antioksidanlar : BA'lı ve sağlıklı grupların SOD, GSH-Px ve melatonin düzeyleri Student's-t Testi ortalamaları, standart sapmaları ile iki grubun karşılaştırılmasından elde edilen değerleri tablo-5'de verilmiştir.

4.1.1. SOD : BA'lı grupta SOD değerleri 1035 ile 2305 ü/gr/Hb arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 1556.23 ± 334.01 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise SOD değerleri 1109 ile 3354 u/gr/Hb arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 1957.20 ± 561.09 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu; BA'lı ve sağlıklı grup arasında SOD düzeyleri açısından aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p= 0.002).

4.1.2. GSH – Px : BA'lı grupta GSH-Px değerleri 9.118 ile 37.201 ü/gr/Hb arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 21.96 ± 680 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise GSH-Px değerleri 11.80 ile 46.32 u/gr/Hb arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 26.08 ± 9.77 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu p=0.064 bulunmakla birlikte BA'lı grupta, sağlıklı gruba göre GSH-Px ortalaması daha düşüktür.

4.1.3. Melatonin : BA'lı grupta melatonin değerleri 8.0 ile 25.8 pg/ml arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 17.73 ± 4.31 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise melatonin değerleri 14.3 ile 30.2 pg/ml arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 21.55 ± 4.35 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu; BA'lı ve sağlıklı grup arasında melatonin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuş olup sağlıklı grupta melatonin düzeyi ortalaması yüksektir (p=0.001).

4.2. GS : BA'lı ve sağlıklı grupların GS ortalamaları, standart sapmaları ile iki grubun karşılaştırılmasından elde edilen Student's-t Testi değerleri tablo-5'te verilmiştir.

BA'lı grupta GS + 60 ile + 100 arasında değişmekte olup, ortalama ve standart sapması 95.50 ∓ 9.55 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise GS-40 ile +100 arasında değişmekte olup, ortalama ve standart sapması 68.66 ∓ 48.51 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu; BA'lı ve sağlıklı grup arasında GS açısından anlamlı bir negatif fark bulunmuştur ($p=0.006$).

4.3.SFT : BA'lı ve sağlıklı grupların FVC, FVC%, FEV₁, FEV₁%, FEF, FEF% ve tanı gruplarının ortalamaları, standart sapmaları ile iki grubun karşılaştırılmasından elde edilen student's-t testi değerleri tablo-5'de verilmiştir.

SFT tanı grupları ile ilgili ortalama, standart sapma ve Student's-t Testi değerleri tablo-6'da verilmiştir.

4.3.1. FVC : BA'lı grupta FVC değerleri 1.39 ile 4.63/lt arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 2.96 ∓ 1.00 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise FVC değerleri 2.38 ile 5.15/lt arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 3.49 ∓ 0.76 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu; BA'lı ve sağlıklı grup arasında FVC değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmuş olup($p=0.026$), FVC ortalaması BA'lılarda düşüktür.

4.3.2. FVC% : BA'lı grupta FVC% değerleri 34 ile 112 arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 80.76 ∓ 20.46 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise FVC% değerleri 11 ile 120 arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 91.96 ∓ 17.79 bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu; BA'lı ve sağlıklı grup arasında FVC% değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p=0.028$), FVC% ortalaması sağlıklı grupta yüksektir.

4. 3. 3. FEV₁: BA'lı grupta FEV₁, 0.79 ile 4.22/lt değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 2.45 ± 0.91 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise FEV₁, 1.68 ile 4.38/lt değerleri arasında değişmekte olup ; ortalama ve standart sapması 2.93 ± 0.73 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu (p=0.032) olarak bulunmuş olup , anlamlı bir fark vardır.

4.3.4. FEV₁% : BA'lı grupta FEV₁%, 31 ile 117 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 79.43 ± 22.44 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise FEV₁% 64 ile 129 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 93.46 ± 13.86 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı ve sağlıklı grup arasında FEV₁% değerleri açısından fark anlamlı olduğu görülmüş olup (p=0.005),FEV₁% ortalaması BA'lı larda düşüktür.

4.3.5. FEF : BA'lı grupta FEF, 1.1 ile 9/lt/sn arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 3.26 ± 1.65 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise FEF değerleri 1.5 ile 5.8 arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 3.47 ± 1.26 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu (p=0.583) olup, BA'lı ve sağlıklı grup arasında anlamlılığa yakın bir fark bulunmuştur.

4.3.6. FEF% : FEF%: BA'lı grupta FEF% 31 ile 134 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 80.71 ± 35.60 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise FEF% 11 ile 187 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 91.43 ± 35.74 oranları arasındadır.

İki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı ve sağlıklı grup arasında FEF% değeri açısından anlamlı fark bulunamamış olup (p=0.249), sağlıklı grupta FEF% ortalaması yüksektir.

4.4. Hematolojik Parametreler

BA'lı ve sağlıklı grupların WBC, Eozinofil%, Eozinofil sayısı, Hb, ortalamaları, standart sapmaları ile iki grubun karşılaştırılmasından elde edilen Student's- t Testi değerleri tablo – 7'de verilmiştir.

4.4.1. Hemogloblin : BA'lı grupta Hb 10.7 ile 16.2gr/dl değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 13.73 ∓ 1.85 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise Hb 11.6 ile 22.1 gr/dl değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 14.52 ∓ 2.02 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı ve sağlıklı grup arasında HB düzeyi açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.120$).

4.4.2. WBC : BA'lı grupta WBC 5.1 ile 12.1 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 7.46 ∓ 1.83 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise WBC 3.4 ile 9.6 (10^3 /ul) değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 6.45 ∓ 1.54 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı ve sağlıklı grup arasında WBC düzeyi açısından anlamlı fark bulunmuş olup ($p=0.024$), BA'lı grupta WBC yüksektir.

4.4.3. Eozinofil : BA'lı grupta eozinofil 0.1 ile 0.7 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 0.25 ∓ 0.18 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı gurupta ise eozinofil 0.0 ile 0.5 (10^3 /ul) değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 0.13 ∓ 0.10 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı ve sağlıklı grup arasında eozinofil düzeyi açısından farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.002$). BA'lı grupta eozinofil sayısı sağlıklı gruba göre oldukça anlamlı olarak yüksektir.

4.4.4. Eozinofil % : BA'lı grupta Eozinofil % 0.7 ile 9.2 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 3.44 ∓ 2.29 olarak bulunmuştur.

Sağlıklı grupta ise eozinofil 0.1 ile 7.3 değerleri arasında değişmekte olup; ortalama ve standart sapması 2.02 ∓ 1.46 olarak bulunmuştur.

İki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı grupta eozinofil % ortalaması yüksek bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0.006$).

4.5. Aşılı – Aşısız : BA'lı hasta grubundaki aşılı ve aşısız deneklerin yaş , GS, antioksidan, SFT ve hematolojik parametrelerine ait ortalama, standart sapma ile iki grubun karşılaştırılmasından elde edilen Student's – t Testi değerleri tablo-8'de verilmiştir.

BA'lı grupta aşılı ve aşısız olan her iki olgu grubunda yaş, SOD, GSH – Px, Melatonin düzeyleri, GS, SFT ve hematolojik parametreler arasında anlamlı bulunamamıştır.

Tüm değerler arasında yapılan korelasyon tablo – 9'da verilmiş ve anlamlılık değerleri tablo üzerinde (** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$) belirtilmiştir.



Tablo - 3 : BA 'li Hasta Gruplarına Ait Sonuçlar.

Sıra	YAŞ	Eritrosit SOD (Ügr/Hb)	Eritrosit GSH - Px(Ügr/Hb)	Serum MEL(pp/ml)	GS	FVC / lL	FVC%	FEV1 / lL	FEV1%	FEF / lL/sn	FEF%	HB (gr/dl)	WBC (10 ³ /ul)	EOZ (10 ³ /ul)	EOZ%
1	33	1669	26.72	17.2	100	3.93	106	3.31	106	3.4	94	15.2	8.0	0.1	1.2
2	40	1980	16.655	13.8	60	3.2	102	3.03	101	3.5	117	12.9	5.8	0.1	1.1
3	41	1227	19.24	22.6	100	1.86	62	1.57	62	1.9	66	13.5	7.7	0.1	0.8
4	36	1324	22.442	20.9	100	2.89	94	2.47	94	2.4	77	13.7	5.1	0.1	2
5	46	1362	20.013	18.3	100	3.13	103	2.3	90	1.7	59	14	7.2	0.1	0.8
6	42	1880	9.118	15.2	85	3.58	112	3.17	117	4.3	134	13.7	6.9	0.2	2.2
7	31	1443	34.193	18.4	100	4.63	96	4.21	106	5.4	126	16.1	5.7	0.1	2.4
8	30	1730	24.982	25.8	100	4.8	103	3.34	85	2.1	50	15.9	8.1	0.7	8.1
9	40	1602	15.311	8.2	100	2.3	58	1.98	60	2.3	64	16.2	9.7	0.1	1.1
10	51	2305	37.201	19.7	100	2.85	96	2.23	90	2.0	71	10.7	5.1	0.2	4.2
11	30	1243	20.775	21.2	80	4.49	100	3.72	99	3.5	85	15.5	6.3	0.6	8.2
12	38	2185	27.12	20.0	100	3.21	93	2.65	91	4.2	127	11.3	6.2	0.2	3.4
13	43	1449	18.853	16.8	80	1.86	62	1.57	62	1.9	66	12.7	9.8	0.3	2.9
14	20	1658	26.903	15.4	100	2.52	71	2.52	81	4.7	124	13.3	6.0	0.1	0.7
15	41	1474	22.66	13.8	80	3.46	92	3.04	97	3.5	103	14.9	6.9	0.2	2.7
16	41	1370	15.388	17.9	80	2.24	64	1.37	47	1.1	117	11.3	6.5	0.3	5.3
17	41	2019	36.34	21.2	100	2.0	65	1.86	71	2.7	87	14.4	8.7	0.1	0.7
18	17	1534	18.276	19.4	100	3.19	88	3.15	98	4.6	115	13.5	9.1	0.3	3.4
19	39	1729	24.333	15.8	100	2.9	98	2.2	87	1.8	60	12.7	6.0	0.3	4.5
20	17	2063	16.34	18.4	95	3.14	87	3.14	98	4.1	103	11.1	6.3	0.2	2.5
21	41	1129	17.36	20.4	100	2.16	72	2.03	79	3.1	117	10.9	8.8	0.1	1.7
22	37	1437	31.927	23.7	100	3.28	89	2.34	76	2.1	75	10.7	4.6	0.3	7.3
23	35	1035	19.87	20.9	100	4.43	93	4.22	106	4.9	117	14.5	5.4	0.3	6.4
24	47	1275	14.22	14.7	100	1.71	57	1.22	49	9.0	31	14.5	9.9	0.5	4.6
25	18	1548	30.113	19.4	100	4.28	84	3.34	76	2.9	59	16.2	12.1	0.7	6
26	57	1342	16.03	13.9	85	1.39	47	1.25	52	2	77	14.6	6.9	0.2	3.5
27	61	1476	18.04	8.0	100	1.5	45	0.84	31	5	18	17.9	10.0	0.4	4.1
28	20	1349	22.157	22.6	100	4.06	79	2.36	53	1.5	31	14.6	10.0	0.5	5.3
29	28	2040	19.93	9.6	100	2.54	71	2.54	81	4.5	124	12.7	7.5	0.3	3.7
30	65	1108	17.471	18.7	100	1.4	34	0.79	38	1.4	41	12.9	7.6	0.1	1.6

Tablo - 4 : Sağlıklı Gruplara Ait Sonuçlar.

Sıra	YAŞ	Eritrosit SOD (Ü/gr/Hb)	Eritrosit GSH - Px (Ü/gr/Hb)	Serum MEI (pg/ml)	GS	FVC / l	FVC%	FEV1 / l	FEV1%	FEF /l/sn	FEF%	HB (gr/dl)	WBC (10 ⁹ /ul)	EOZ (10 ⁹ /ul)	EOZ%
1	53	1109	23812	191	90	337	86	278	97	29	94	22.1	5.6	0.1	1.6
2	27	2382	21243	247	100	296	89	251	87	25	71	13.7	4	0.1	2
3	35	1766	29841	182	100	374	108	235	80	17	50	13.1	5.2	0.0	0.9
4	39	1593	16227	198	75	369	106	26	89	24	73	13.2	8.5	0.3	3.2
5	33	2384	4632	209	100	273	92	239	83	29	94	13.5	8.5	0.1	1.7
6	36	2040	25461	241	100	299	97	292	111	58	187	14.7	6.4	0.1	1.2
7	27	1719	11801	208	100	491	11	435	117	51	124	16.1	7.5	0.1	1.2
8	56	1296	29503	172	15	468	120	405	129	49	149	16.1	6.8	0.1	1.2
9	31	2194	36362	226	75	485	86	415	88	46	102	15.9	7.4	0.1	0.9
10	35	1851	22901	193	100	453	84	348	86	30	48	17.2	7	0.0	0.6
11	33	2550	24236	213	-40	515	112	438	114	52	124	15	9.5	0.2	2.6
12	28	1885	28886	286	85	334	92	254	81	25	68	13.3	7.2	0.1	1
13	41	2854	45872	143	80	358	88	32	95	41	11	14.9	5.6	0.2	2.9
14	35	2486	19433	157	30	297	80	259	92	32	97	12.6	7.3	0.2	2.3
15	19	1423	21139	173	100	238	74	238	84	41	117	13.7	6.2	0.1	2.2
16	19	1397	204	197	100	332	97	325	106	47	118	12.6	5.9	0.2	2.8
17	21	1552	37864	228	-40	342	92	318	99	42	108	16.7	5.1	0.1	2.3
18	20	1803	1445	175	100	362	97	32	96	35	83	15	6.5	0.5	7.3
19	19	2279	24514	184	80	359	97	359	108	56	133	13.9	9.6	0.1	1
20	19	3354	43702	144	90	393	107	299	91	28	67	14.4	4.9	0.1	2
21	20	2060	229	257	80	332	97	325	106	47	118	13.3	6.2	0.1	2
22	22	2838	30366	208	-35	342	93	315	95	41	106	15.5	5.1	0.1	2.1
23	34	2035	23835	217	100	453	94	348	86	30	68	15.9	7.4	0.0	0.6
24	53	2469	17417	190	-55	358	88	32	95	41	111	15.4	4.6	0.1	3.1
25	43	1218	1634	227	85	257	76	223	81	32	100	13.9	7.4	0.1	0.7
26	42	1360	40703	298	100	275	88	168	64	16	52	11.6	6.8	0.4	5.6
27	50	1969	14282	277	85	254	91	175	76	15	58	11.9	3.8	0.1	2.3
28	57	1428	1603	254	80	254	81	175	76	15	58	12.6	7	0.1	1.4
29	49	2283	36528	269	100	282	94	199	80	16	57	14.7	3.4	0.0	0.1
30	42	1109	20257	302	80	297	90	259	92	32	97	13.3	7.1	0.1	1.9

Tablo 5 : BA 'lı ve Sağlıklı Gruplara Ait Antioksidan, GS, SFT' lerin Ortalama \pm Standart Sapma ve Student's - t Testi Değerleri.

GRUPLAR		HASTA			SAGLIKLI	
		N = 30			N = 30	
PARAMETRELER		X	SD	St - t	X	SD
ANTİOKSİDANLAR	SOD	1556.23	334.01	t = 3.279 p = 0.002	1957.20	561.09
	GSH-Px	21.96	6.80	t = -1.895 p = 0.064	26.08	9.77
	MEL	17.73	4.31	t = 3.417 p = 0.001	21.55	4.35
GS		95.50	9.59	t = 2.972 p = 0.006	68.66	48.51
SFT	FVC/lt	2.96	1.00	t = -2.283 p = 0.026	3.49	0.76
	FVC/%	80.76	20.46	t = 2.262 p = 0.028	91.96	17.79
	FEV1/lt	2.45	0.91	t = -2.204 p = 0.032	2.93	0.73
	FEV1/%	79.43	22.44	t = -2.914 p = 0.005	93.46	13.86
	FEF	3.26	1.65	t = -0.552 p = 0.583	3.47	1.26
	FEF/%	80.71	35.60	t = -1.164 p = 0.249	91.43	35.74

Tablo -6 SFT Tanı Gruplarının Ortalaması ± Standart Sapması ve Student's - t Testi Değerleri.

GRUP	N	YAŞ			SOD (ü/gr/Hb)			GSH-PX (ü/gr/Hb)			MEL (pg/ml)			GS			FCV/LI.		
		X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t
NORMAL	12	32.91	8.63	9.8	1613.75	370.77	21.08	6.43	18.70	3.42	91.66	12.85	3.68	0.78	9.8	0.29	6		
OBSTRİKTİF	7	35.28	12.32	10.6	1579.14	350.17	26.88	6.29	20.05	6.29	100.00	0.00	3.34	0.58	11.08	1.08	1		
NORMAL	12	32.91	8.63	9.8	1613.75	370.77	21.08	6.43	18.70	6.43	91.66	12.85	3.68	0.78	9.8	0.29	6		
RESTRİKTİF	2	24.00	5.65	11.8	1849.00	270.11	23.41	4.93	12.50	4.93	100.00	0.00	2.53	1.41	15.08	5.08	8		
NORMAL	12	32.91	8.63	9.8	1613.75	370.77	21.08	6.43	18.70	6.43	91.67	12.85	3.68	0.78	9.8	0.29	6		
KOMBİNE	9	48.44	9.83	11.3	1430.00	264.44	18.98	6.72	15.77	6.72	96.11	7.82	1.80	0.33	17.41	7.41	5		

GRUP	N	FVC %			FEV1/LI.			FEV1%			HB (gr/dl)			WBC (10 ⁹ /ul)			EOZ (10 ⁹ /ul)			EOZ%		
		X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t
NORMAL	12	95.33	10.47	9.8	3.25	0.60	98.58	10.57	13.79	1.88	6.95	1.24	0.25	0.19	9.8	0.58	9					
OBSTRİKTİF	7	91.85	8.35	10.7	2.46	0.39	80.85	14.14	13.22	2.02	7.15	2.85	0.31	0.21	10.55	0.55	9					
NORMAL	12	95.33	10.47	9.8	3.25	0.60	98.58	10.17	13.79	1.88	6.95	1.24	0.25	0.19	9.8	0.58	9					
RESTRİKTİF	2	71.00	0.00	16.0	2.53	1.41	81.00	0.00	13.00	0.42	6.75	1.06	0.15	0.21	10.67	0.67	5					
NORMAL	12	95.33	10.47	9.8	3.25	0.60	98.58	10.17	13.79	1.88	6.95	1.24	0.25	0.19	9.8	0.58	9					
KOMBİNE	9	54.88	10.58	18.7	1.38	0.41	52.44	12.71	14.22	1.96	8.53	1.38	0.23	0.15	10.33	0.33	4					

Tablo-7 : BA 'lı ve Sağlıklı Gruplara Ait Hemotolojik Parametrelerin Ortalama \pm Standart Sapma ve Student's -t Testi Değerleri

HEMATOLOJİK PARAMETRELER	GRUP	N	HB (gr/dl)			WBC (10^9 /ul)			EOZ (10^9 /ul)			EOZ %		
			X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t	X	SD	ST-t
			HASTA	30	13.73	1.85		7.46	1.83		0.25	0.18		3.44
SAĞLIKLI	30	14.52	2.02	t = - 1.578 p = 0.120	6.45	1.54	t = 2.314 p = 0.024	0.13	0.10	t = 3.232 p = 0.002	2.02	1.46	t = 2.861 p = 0.006	

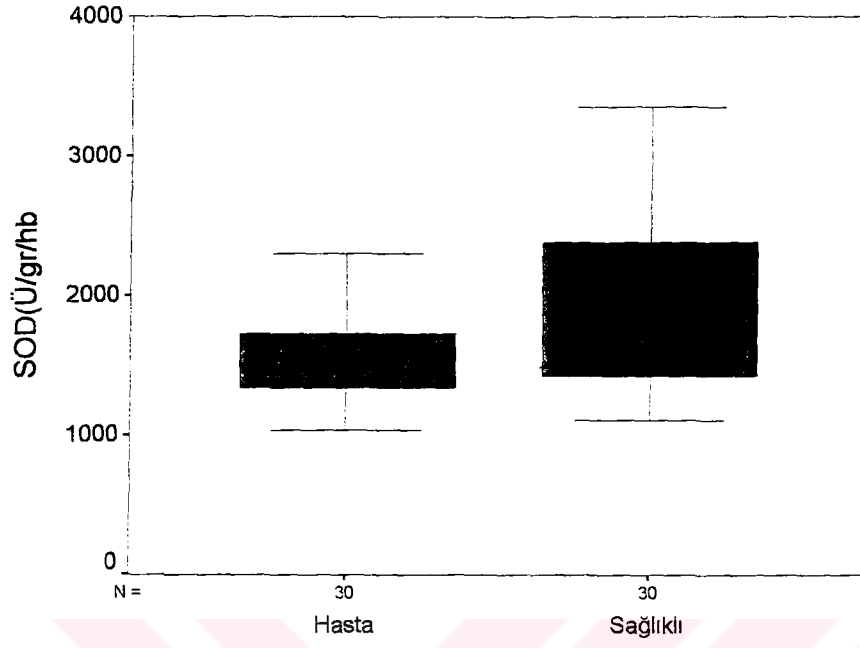
Tablo-9 : BA'lı ve Sağlıklı Grupların Tüm Değerleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	Yaş	GSHPx	SOD	MEL	GS	FVC	FVC%	FEV	FEV%	FEF	FEF%	Hb	WBC	EO%	Eosay
Yaş	1,000														
GSHPx	-0,160	1,000													
SOD	-0,271*	0,444**	1,000												
MEL	-0,086	0,198	-0,064	1,000											
GS	-0,019	-0,073	-0,330**	-0,034	1,000										
FVC	-0,422**	0,217	0,236	0,197	-0,245	1,000									
FVC%	-0,214	0,322*	0,295*	0,237	-0,244	0,539**	1,000								
FEV	-0,521**	0,161	0,268*	0,089	-0,313*	0,909**	0,487**	1,000							
FEV%	-0,378**	0,140	0,298*	0,138	-0,316*	0,689**	0,615**	0,856**	1,000						
FEF	-0,259*	-0,075	0,100	-0,259*	-0,211	0,210	-0,010	0,444**	0,399**	1,000					
FEF%	-0,299	-0,066	0,088	0,026	-0,281*	0,270*	0,254*	0,559**	0,731**	0,531**	1,000				
Hb	0,042	0,070	-0,048	-0,180	-0,203	0,369**	0,001	0,345**	0,146	0,250	0,016	1,000			
WBC	-0,058	-0,207	-0,250	-0,249	0,136	-0,066	-0,316*	-0,100	-0,298*	0,168	-0,115	0,143	1,000		
EO%	-0,123	-0,058	-0,209	0,006	0,091	0,140	0,031	0,024	-0,165	-0,037	-0,255*	-0,092	0,080	1,000	
Eosay	-0,157	-0,122	-0,236	-0,080	0,154	0,096	-0,055	-0,033	-0,252	0,042	-0,301*	0,014	0,420*	0,886**	1,000

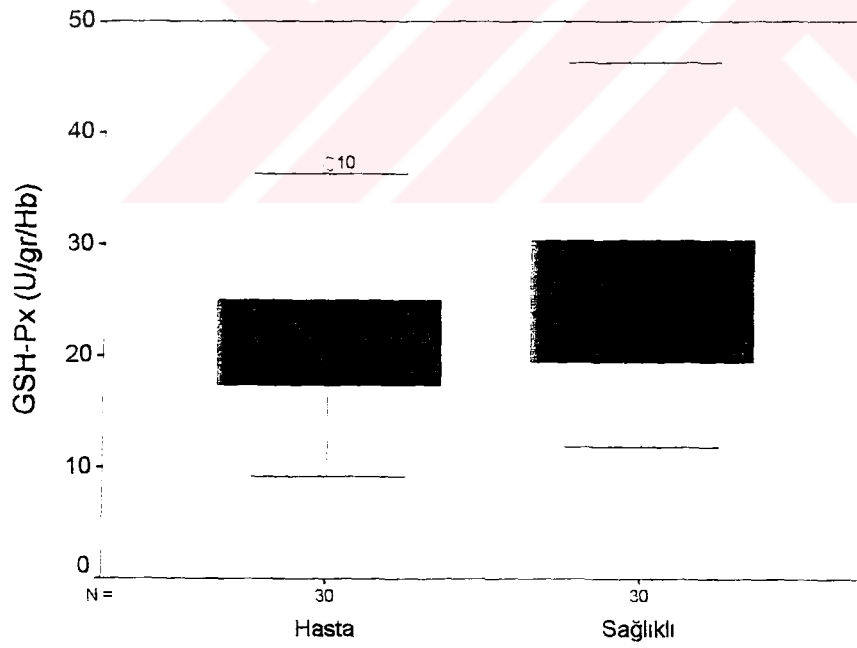
*: p<0,05

**: p<0,01

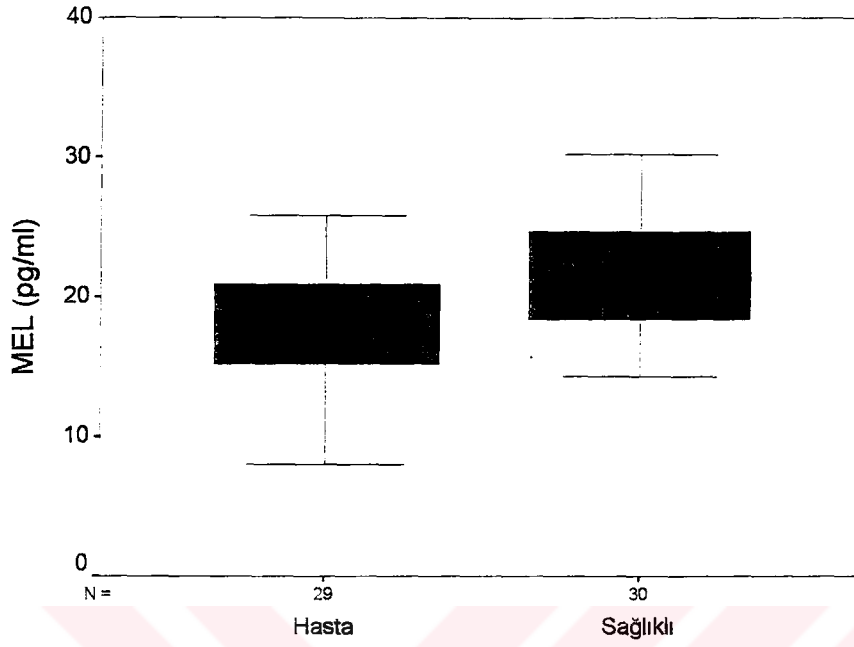
N=60



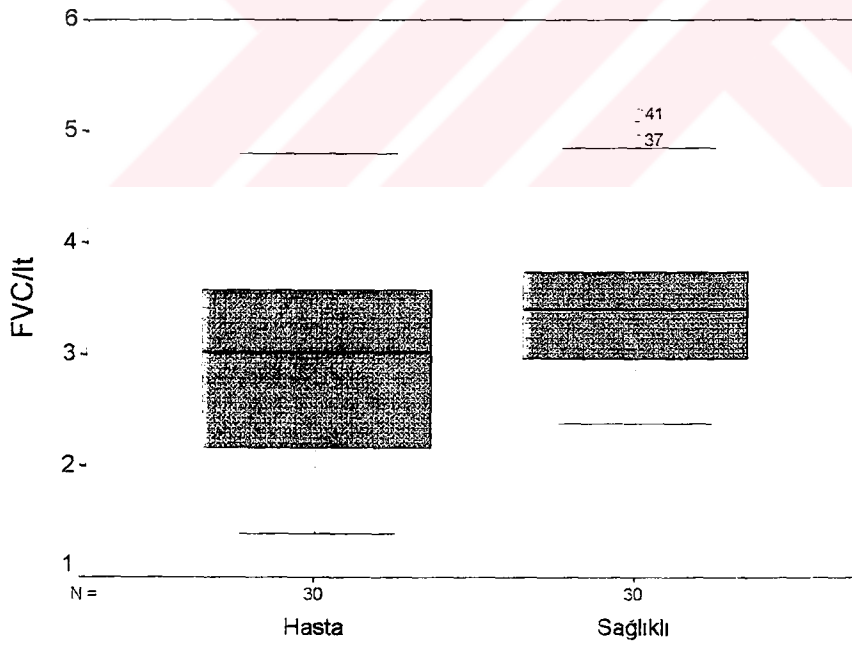
Şekil 3: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda SOD Ortalaması



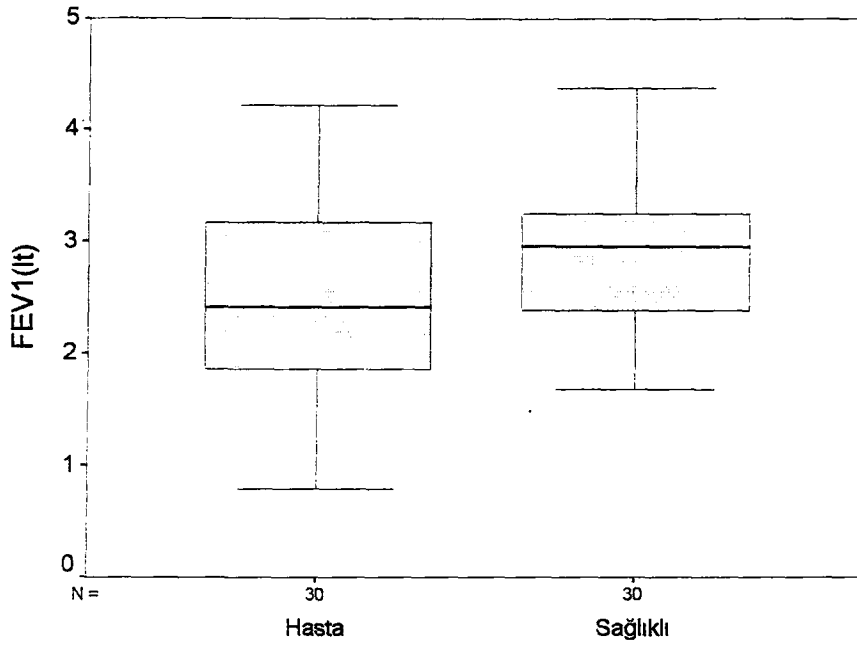
Şekil 4: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda GSH-Px Ortalamaları



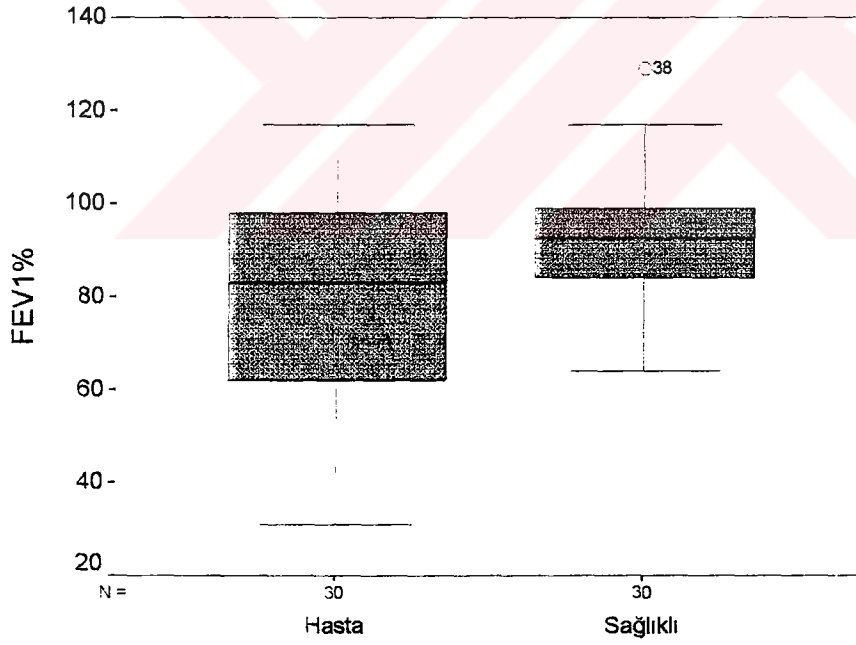
Şekil 5: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Melatonin Ortalaması



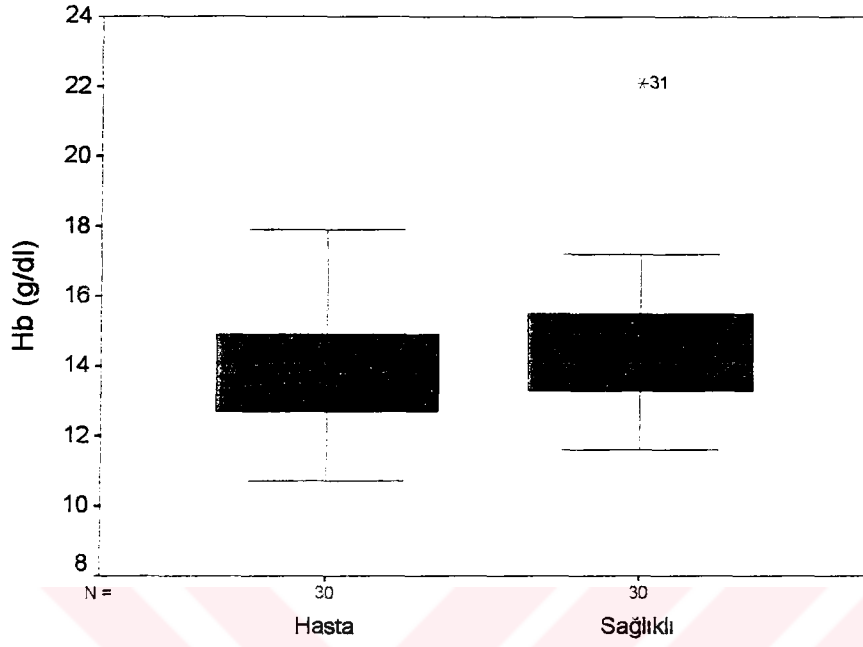
Şekil 6: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda FVC Ortalamaları



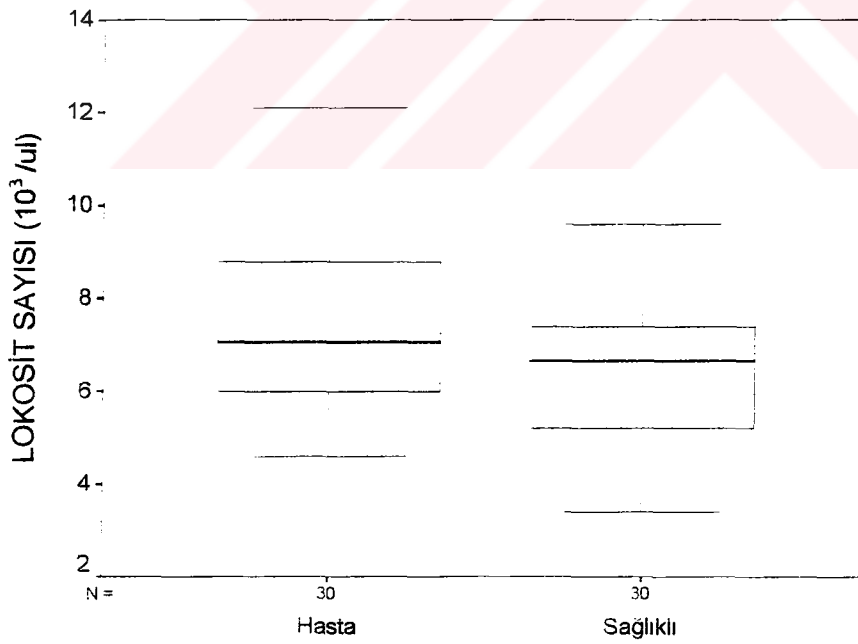
Şekil 7: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda FEV1 Ortalamaları



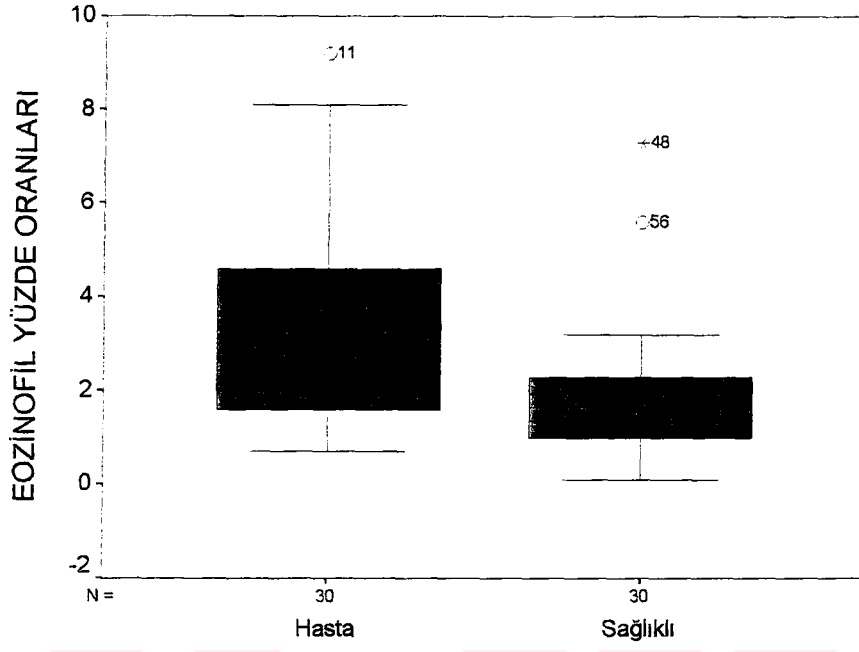
Şekil 8: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda FEV1% Ortalamalar



Şekil 9: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Hb Ortalamaları



Şekil 10: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Lokosit Ortalaması



Şekil 11: Bronşial Astmalı ve Sağlıklı Gruplarda Eozinofil Ortalaması

TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Antioksidanlar

Son zamanlarda, BA gibi bir çok sistemik hastalığın patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin rolünün olduğu artık yapılan birçok çalışmalar neticesinde ortaya konulmuştur. Özellikle BA'nın önemli özellikleri olan epitelyal hasar ve mukus sekresyonuna sebep oldukları araştırıcıların ilgisini çekmiştir (68,118). Bu amaçla çalışmamızda BA'lı hastalarda oksidan stresin rolünü araştırmak üzere eritrositer SOD, GSH-Px enzimlerinin aktiviteleri ve melatonin düzeyindeki değişiklikler incelenmiştir.

BA'lı bireylerin lökositlerinde Joseph ve arkadaşları (118) Solunumsal Patlama (Respiratory Burst;RB) olayının oldukça fazla miktarlarda olduğunu, bu sebeple $O_2^{\cdot-}$ Radikallerinin üretiminin oldukça fazla olduğunu ve bu bireylerde Mn SOD aktivitelerinin kontrollere göre belirgin bir şekilde az olduğunu rapor etmişlerdir. Dolayısıyla bu vakalarda SOD metabolizmasındaki değişiklik sonucu $O_2^{\cdot-}$ anyonlarının artışı söz konusu olmaktadır. Bu olgularda sitokinlerden IL-1, IL-4, granulosit – monosit koloni stimule edici faktör (Granulocyte – monocyte Colony Stimulating Factor ;Gm – CSF) ve TNF' nin nötrofillerin RB etkinliğini arttırdığını göstermektedir. Joseph ve arkadaşları çalışmalarında sağlıklı bireylere IL-1 ve IL-6 eksojen olarak verildiğinde Mn SOD düzeylerinde önemli ölçülerde azalmanın ortaya çıktığını ve BA'lı bireylerde her iki stokinin biyolojik olarak aktif ve yüksek düzeylerde olduğunu da vurgulamaktadır. Bu durum olumsuz bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Yani BA'lı bireylerde artmış olan RB ile birlikte, IL-1 ve IL-6'nın etkisi bu hastaların akciğerlerinin oksidatif hasara daha yatkın olacağını göstermektedir. Çalışmamızda görülen BA'lı gruptaki SOD aktivitelerindeki düşüklük Joseph ve arkadaşlarının bulgularına uygunluk göstermektedir.

De Raeve ve arkadaşları da (32) benzer bir çalışmada CuZn SOD, Mn SOD, Katalaz, GSH-Px enzimlerini BA'lı hastaların ve sağlıklı kontrollerin bronşiyal epitellerinde araştırmışlar. Bu araştırmacılar katalaz ve GSH-Px enzimlerinin BA'lı hastalarla sağlıklı bireylerde aynı düzeylerde olduğunu

tespit etmişlerdir. SOD aktivitelerinin ise BA'lılarda sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. SOD aktivitesindeki düşüklüğün inflamasyonun derecesinde bir artışla paralel olması ve bu durumda respiratuar epitelin antioksidan koruyuculuk kapasitesinin azalmasının bu hastalığın patogenezinde önemli olacağı da araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır. Araştırmacılar bu nedenle hastalığın tedavisinde, bu azalmanın gözönüne alınarak antioksidan savunmayı artırıcı tedavi stratejilerinin belirlenmesini tavsiye etmişlerdir. Böylece hastalığın daha etkin bir şekilde tedavisinin mümkün olabileceğini vurgulamaktalar.

Bir diğer çalışmada, Vachier ve arkadaşları (7) BA'lı hastaların monosit SOD düzeyleri üzerinde çalışmış ve düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak Amatini ve Safarian (119) yaptıkları üç ayrı çalışmada Serum SOD aktiviteleri açısından BA'lılarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmekte.

Melatonin vücuttaki bilinen en güçlü antioksidanlardan birisidir (97). Çalışmamızda BA'lı bireylerde, melatonin düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmektedir. Dolayısıyla GSH-Px aktiviteleri melatonin etkisiyle arttığı da düşünülecek olursa, melatonin seviyelerindeki düşüklük GSH-Px aktivitesindeki düşüklüğün nedenlerinden birisi olabilir.

Poeggeler ve Reiter'in (101,103) yaptıkları başta olmak üzere, yapılan birçok çalışmalarda (120,121,122) araştırmacılar melatonin üretiminin yaşlanmaya bağlı olarak giderek azaldığını ve buna bağlı olarak organizmanın antioksidan savunma mekanizmasında çok önemli bir kayıp ortaya çıktığını rapor etmişlerdir. Bu araştırmacılar tarafından melatoninin çok güçlü ve etkili bir endojen hidroksil radikal toplayıcısı olduğu gösterilmiştir. Melatonin bütün hücre kompartmanlarındaki biyomolekülleri, oksidatif hasara karşı bölgesel olarak yerinde korumak için toksik hidroksil radikalleri ile reaksiyona girer. Çok reaktif olan hidroksil radikallerinin yıkıcı etkilerine karşı primer nonenzimatik savunma temel mekanizmasını oluşturur.

Melatonin kendine özgü bir sirkadiyan ritme sahip olup, canlı türlerinde farklılıklar göstermektedir. Lopes ve arkadaşlarının (123) yapmış

olduğu bir araştırmada sirkadiyan ritmin BA ve romatoid artrit gibi bazı granüloamatöz hastalıkların seyrinde etkili olduğu iddia edilmektedir. Bu araştırmacılara göre, melatoninin sirkadiyan salınımı bu hastalıkların granüloamatöz lezyonlarını etkilemektedir. Sözkonusu çalışmada, melatonin salınımının düşük olduğu aydınlık fotoperiyotta solunum yollarındaki granüloamatöz lezyonların arttığı, buna karşılık lezyonların melatonin düzeyinin yüksek olduğu karanlık fotoperiyotta azaldığı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bulgularla, BA gibi inflamatuvar hastalıkların ritmik semptomlarının nasıl oluştuğuna dair yeni yaklaşımların ortaya çıkabileceğini gündeme getirmekteler. Bununla beraber sirkadiyan ritmi olan başka hormonlarında BA'lı hastalardaki lezyonların oluşumunda etkisi olabileceği düşünölebilir. Örneğin kortikosteroidler de melatoninine kısmen benzeyen bir sirkadiyan ritm gösteririler. Ancak bu hormonlar aydınlık fotoperiyodun önemli bir kısmında melatoninine göre daha yüksek seviyelerde seyretmektedirler. Oysa melatonin düzeyleri gün işmasıyla derhal minumum düzeylere inmektedir. Dolayısıyla aydınlık fotoperiyottaki lezyonlarda görölen artışın melatonindeki azalma ile daha yakından bağlantısı olabilir. şüphesiz ki kortikosteroidlerin aydınlık fotoperiyodun ilerleyen döneminde azalmasının da etkisi olabilir. Zira BA hastalığının patogenezinde sadece bir faktör değil birçok faktörün ortak etkileri sözkonusudur. Zaten kortikosteroidler bu hastalığın tedavisinde en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Ancak aydınlık fotoperiyottaki melatonin düşöklüğünün de hastalığın Lopes ve arkadaşlarının da vurguladığı gibi lezyonların tedavisinde gözönüne alınması gerektiği düşünölmelidir.

Melatonin yaşlanmayla da sürekli azalmaktadır. Dolayısıyla bu hastalarda, özellikle yaşlanmayla azalan melatonin düzeylerinin hastalığın tedavisinde ve prognozunda önemli olumsuz sonuçlara neden olabileceği sorusunu akla getirmektedir. BA bilindiği gibi kronik bir hastalıktır ve tamamen ortadan kaldırılması zor olmakla beraber krizlerin en aza indirilmesi oldukça etkili tedaviler ile sağlanabilmektedir. Bu yüzden bu hastaların tedavi protokollerinde ileride belki de antioksidan savunmayı güçlendirebilecek yeni yaklaşımlar ortaya çıkabilecektir.

Bizim çalışmamızda melatonin düzeylerinin hasta grubunda düşük olması dikkati çekmektedir. Bu düşüklüğün nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Literatürlerde bu düşüklüğün nedenleri gösterilebilmiş değildir. Ancak hastalığın melatonin salınımını ve kan düzeylerini de etkileyebilecek bir etkisinin olup olmadığı belki de yapılabilecek ileri çalışmalarla tespit edilebilecektir. Sebep ne olursa olsun BA'lı hastalardaki melatonin düşüklüğü olumsuz bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla bu hastaların antioksidan savunma sistemlerinde çok ciddi bir azalmanın ortaya çıkacağı kolaylıkla tahmin edilebilir.

5.2. GS: Yapılan değişik çalışmalarda Geschwind –Galaburda'nın serebral dominans teorisi tartışılmış ve el tercihi ile immün bozukluklar, öğrenme bozuklukları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu alanlarda yapılmış pek çok araştırma vardır. (117,124,125).

Smith (12) dört haftalık sürede allerji kliniğine gelen, klinik hikaye ve deri testleri ile allerjik olduğu tespit edilen hastalarda Oldfield el tercihi anketi ile $GS < 0$ olarak sınıflandırdığı hastalarda solaklık oranını %15.02 bulmuş, bu oran kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Bishop (16) çocuk gelişimi bölümü tarafından muayene edilen 10.000'den fazla çocuk içerisinde allerjik astma, egzema, diabet, migren gibi hastalıklardan en az birisinin bulunduğu çocukları test etmiş ve bu hastalarla el tercihi arasında bir ilişki bulamamıştır.

Stanton ve arkadaşlarının (117) Yeni Zelanda'da yaptıkları bir vaka-kontrol araştırmasında ürtiker, egzema, allerjik astma, allerjik rinit bulunan 7-13 yaşları arasındaki çocukların (bu hastalarda yaygın allerjenlere karşı deri testi yapılarak atopik cevap alınmış, serum IgE seviyeleri ölçülmüştür.) el tercihi belirlenmiş, GS'lerinin dağılımı kız ve erkeklerde benzer bulunmuş, allerjik hastalık görülme oranı erkeklerde (%53.8), kızlara göre (%39.7) daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada allerjik hasta grubunda kontrole göre sol ellilik oranlarında benzerlik görülmüş anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Smith'in (12) yapmış olduğu diğer bir çalışmada allerjik hastalar arasında %6.6 BA, %7.2 egzema, %12.7 ürtiker, %16 saman nezlesi tespit

edilmiştir. Söz konusu çalışmada solaklarda allerjik hastalık sıklığı yüksek bulunmamış ancak aşırı sağlak grupta BA ve saman nezlesi daha az bulunmuştur. Betancur'un (15) çalışmasında da hastaların çoğu BA veya allerjik rinitten yakınmaktaydı. Hastalıklar arasında solaklık oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışkan ve arkadaşlarının (126) yapmış olduğu bir çalışmada %79.9 oranında BA'lı, %62.8 rinit ve diğer allerjik hastalıklar arasında GS araştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Literatürlerdeki çeşitli raporların ışığında bizim çalışmamızın değerlendirmesini yapacak olursak; BA'lı hasta grubunda sağ el tercihi yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni araştırma gruplarının sayı olarak az olmasından olabilir. Ayrıca tüm olgularda GS ile melatonin ve GSH – Px düzeyleri arasında korelasyon bulunamamış fakat SOD düzeyi ile negatif bir korelasyon bulunmuştur. GS ile FEV₁, FEV₁% ve FEF% arasında da negatif bir korelasyon bulunmuştur. İleride yapılacak çalışmalarda olgu sayılarının daha fazla tutulması ve ailesel solaklığından da (AS) araştırılması daha anlamlı olacaktır.

5.3.SFT: Hava yolu darlığının değerlendirilmesinde standart test spirometridir. Standart kullanılan değer; ekspiryumun birinci saniyesindeki volümün (FEV₁), total ekshale edilen zorlu vital kapasiteye (FVC) oranıdır. Bu oranda azalma hava yolu obstrüksiyonu ile olur. Genel olarak spirometreden sağlanan ekspirasyon akımına dayanan ölçümler hastalıkları birbirinden ayırt etmekten ziyade hava yolu obstriksiyonu tanısında kullanılır. Bu spirometrik anomaliler bronkospazm (BA), mukus artışı (kistik fibrozis), ödem ve inflamasyona bağlı lümen daralmaları (kronik bronşit) nedeni ile gelişen obstrüksiyonlarda birbirinin benzeridir(127,128).

Değişik çalışmalar semptomların hava akımı obstrüksiyonunun indikatörü olamayacağını göstermiştir. Bazen semptomlar akciğer fonksiyonlarında azalma başlamadan önce ortaya çıkabilir (129).

BA ve diğer kronik obstriktif akciğer hastalıkları arasında en iyi ayırım FEV₁'in prebronkodilatör değerinden ziyade, predikte değerine göre yüzde artışının yapılması ile gerçekleşir. Kronik obstriktif akciğer hastalığında FEV₁

çok düşük olabilir. Bu nedenle ufak bir artış bazala göre %20'den daha fazla oranlara çıkabilir (128). Bizim çalışmamızda BA'lı hastalarda FEV1 değerleri ortalama ve standart sapması (2.45 ± 0.91 lt), FEV1%(79.43 ± 22.44); sağlıklı grupta ise FEV1 (2.93 ± 0.73 lt),FEV1%(93.46 ± 13.86) olup, aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür.

BA'lı hastalarda FVC değerlerini ortalama ve standart sapması (2.96 ± 1.00), FVC% ($80,76 \pm 0.46$); sağlıklı grupta ise FVC (3.49 ± 0.76), FVC% (91.96 ± 17.79) bulunmuş olup, bu farkın anlamlı olduğu görülmüştür. BA'lı hastalarda FEV1, FEV1%, FVC, FVC% değerlerinin normalden düşük saptanması, beklenen bir durum olup, literatür bilgileri ile bizim çalışmamızın sonuçları uygunluk göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda, FVC% değeri ile GSH -Px ve SOD düzeyleri, FEV₁ değeri ile SOD düzeyi, FEV₁% değeri ile SOD düzeyi arasında pozitif, FEF değeri ile melatonin düzeyi arasında da negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize BA'lı hastaların oksidatif hasara daha yatkın olduğunu göstermektedir. SFT tanılarında göre yapılan sınıflama da 12 olguda normal SFT olması hastaların aldıkları tedaviye olumlu cevap verdiklerini düşündürmektedir.

5.4.Hematolojik parametreler: IgE'ye bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında çok sayıda eozinofilin rol oynadığı saptanmıştır. Histamin, bradikinin gibi maddelerin dokuya zarar vermeden eozinofiller tarafından inaktive edildiği fikri öne sürülmektedir (126,130).

Çalışmalarda BA'lı hastalarda kanda eozinofil miktarının anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir(126,130)

Bizim çalışmamızda, BA'lı hastalarda eozinofil sayı ortalaması ve standart sapması ($0.25 \mp 0.18 \cdot 10^3$ /ul) eozinofil yüzdesi (3.44 ∓ 2.29); sağlıklı bireylerde ise eozinofil sayı ortalama ve standart sapması (0.10 ± 10^3 /ul) eozinofil yüzdesi (2.02 ∓ 1.46) bulunmuş olup, iki grubun karşılaştırılması sonucu eozinofil sayısı açısından $p=0.002$, eozinofil yüzdesi açısından da $p=0.006$ değerleri anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ve literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir.

Ayrıca WBC açısından çalışmamız sonuçlarında da iki grup arasında anlamlı bir fark olup ,daha önce yapılan araştırma sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Sonuç olarak BA olgularında vücudun antioksidan sisteminin zayıfladığı aşikardır. Dolayısıyla bu hastalığın tedavisinde ileride yapılacak yeni çalışmaların da ışığında melatonin gibi çok güçlü antioksidanlar da kullanılabilir.



6-ÖZET

Bu çalışmanın amacı, BA (N=30) ile bazı antioksidan enzimlerden SOD, GSH-Px, antioksidan bir hormon olan melatonin arasındaki ilişkileri araştırmaktır. Ayrıca BA ile solunum fonksiyonları (SFT), lateralizasyon arasındaki ilişki araştırıldı. Sonuçlar, sağlıklı bireylerin (N=30) sonuçları ile karşılaştırıldı. BA'lı bireylerde SOD(p=0.002), Melatonin düzeyleri(p=0.001), FVC(p=0.026), FVC%(p=0.028), FEV1(p=0.032), FEV1%(p=0.005) FEF(p=0.583), FEF%(p=0.249) değerleri ortalamaları düşük, Lökosit (p=0.024) ve eozinofil (p=0.002) düzeyleri ortalamaları yüksek bulunmuş olup BA'lı ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. GSH-Px düzeyi ortalamaları BA'lı grupta düşük bulunmuş olup iki grubun karşılaştırılması sonucu p=0.064 bulunmuştur. Olgulara el tercihi anketinin modifiye şekli (GS) uygulanmıştır ve BA'lı grupta sağ el tercihi fazla bulunmuştur(p=0.006). GS ile SOD, FEV₁, FEV₁%, FEF% değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular ışığında antioksidan savunma sisteminin BA'da zayıfladığı ve bunun hastalığın patogenezinde önemli olduğu söylenebilir. Gözlemlerimiz hem antioksidan savunma sisteminin patogenezdaki rolü, hem de hastalığın tedavisinde yeni stratejilerin gelişmesi ile ilgili ileri çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

7-SUMMARY

This study aimed to investigate the relationship between bronchial asthma and activities of certain antioxidant enzymes such as erythrocyte Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GSH-Px), and an antioxidant hormone melatonin, respiratory function testes and lateralization. Activities of SOD, GSH-Px in asthmatic subjects (N=30) were assayed and compared to healthy individuals (N=30). Plasma levels of melatonin were examined in asthmatic and compared to controls. Activities SOD ($p=0.002$) in erythrocyte and the plasma levels of melatonin ($p=0.001$) were significantly lower than those from normal healthy subjects. FVC($p=0.026$), FVC%($p=0.028$), FEV₁($p=0.032$), FEV₁%($p=0.005$), FEF($p=0.583$), FEF%($p=0.249$) were found decreased in patients with BA than those healthy individuals. WBC ($p=0.024$) and eosinophils ($p=0.002$) were also higher in asthmatic subjects than controls. Activities of GSH – Px ($p=0.064$) were also lower than controls. A screening test, of handedness (Geschwind Score (GS) with high reliability and validity was used to illuminate a possible association between lateralization and activities of SOD, GSH-Px, melatonin levels, respiratory functions and some heametologic paramaters. There was a significant association between right handedness and bronchial asthma. A negative correlation was found between GS and SOD, FEV₁, FEV₁%, FEF%. Our data suggest that respiratory burst an defective antioxidant defence may be involved in pathogenesis of asthma. This observation definitely shows further research into antioxidant defence systems in pathogenesis and therapeutic strategies in asthma.

8. KAYNAKLAR

1. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 1982; 47 (5): 412 – 420.
2. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza Yayınları. Konya 1995; 120 – 121.
3. Cotgreave IA, Moldeus P. Lung protection by thiol-containing antioxidants. *Bull Eur Physiopathol, Respir.* 1987; 23: 275 – 277.
4. Rahman I, Macnee W. Role of antioxidants in smoking-induced lung disease. *Free Rad.Biol.&Med.* 1996; 21 (5): 669 – 681.
5. Junod AF. Oxygen free radicals and lungs. *Intensive Care Med.* 1989; 15:21-23.
6. Pryor W, Stanley JA. Suggested mechanism for the production of malondialdehyde during the antioxidation of Polyunsaturated fatty acids. *J. Org. Chem.*1975; 40: 3615 – 3618.
7. Vachier I, Diamon M. Le, Doveen C. Increased oxygen species generation in blood monocytes of asthmatic patients. *American Rev-of Respir. Dis.* 1992; 146 (5): 1161 – 1166.
8. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv. Exp. Med. Bibl.*262:145-158.
9. Mayes PA. Structure and function of the water-soluble vitamins. In: Murray DK, Mayes PA, Rodwell V W. *Harper's Biochemistry* 23. ed. Lange medical publication. London 1993; 573 – 587.
10. Kashiwagi A, Asashina T, Ikebuchi M, Tanaka Y, Tagagi Y, Nishio Y, Kikawa R, Shigeta Y. Monomethyl glutathione metabolism and increased cytotoxicity caused by H₂O₂ in human umbilical vein endothelial cells cultured in high glucose medium. *Diabetologia.* 1994; 37: 264 – 269.
11. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 1995; 2 (4): 1 – 6.
12. Smith J. Left handedness: Its association with allergic disease. *Neuropsychologia.* 1987; 25 (4): 665 – 674.
13. Smith BD, Meyers MB, Kline R. For better or for worse: Left handedness, Pathology and Talent. *J. Clin. and Exp. Neuropsychology.* 1989; 11 (6): 944-958.
14. Lelong M, Thelliez F, Thelliez P. Are the left- handed more often allergic? *Allerg. Immunol Paris.* 1986; 18: 12 – 13.

15. Betancur C, Velez A, Cabanieu G, Lemoal M, Neveu PJ. Association between left-handedness and allergy: reappraisal. *Neuropsychologia*. 1990; 28: 223-227.
16. Bishop DVM. Is there a link between handedness and hypersensitivity? *Cortex*. 1986; 22: 289 – 296.
17. Can. Allergy Section, Canadian Paediatric Society, Blood tests for allergy in children. *Med. Assoc. J.* 1990; 142: 1207 – 1208.
18. Hassler M. Anomalous dominance, immune parameters, and spatial ability. *Intern. J. Neuroscience*. 1993; Vol. 68: 145 – 156.
19. Tonnessen FE, Lokken A, Høien T, Lundberg I. Dyslexia, left-handedness; and immune disorders. *Arch Neurol*. 1993; Vol. 50: 411 – 416.
20. Gilger JW, Pennington BF, Green P, Smith SM, Smith SD. Reading disability, immune disorders and non-right-handedness: Twin and family studies of their relations. *Neuropsychologia*. 1992; Vol. 30: 209 – 227.
21. Halpern DF, Cass M. Laterality, sexual orientation, and immune system functioning: Is there a relationship? *Intern. J. Neuroscience*. 1994; Vol. 77: 167-180.
22. Fry CJ. Left-handedness: Association with college major, familial sinistrality, allergies and asthma. *American Psychological Reports*. 1990; 67: 419-443.
23. İlvan A, Öztürk S. Bronşial astma tanımı ve sınıflaması. *Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma*. *Aydilek R.* 1998; 2: 417 – 429.
24. Akkaya A. Tip I hipersensitivite reaksiyonu. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1998; 3(7): 339-341.
25. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomenon of hypersensitivity. *J. Immunol.* 1923; 8: 163.
26. Demoly P, Bousquet J, Godard P, Michel FB. Le ou Les genes de l'asthme allergique. *Press Med.* 1993; 22 (17): 817 – 821.
27. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science*. 1994; 265: 2037 – 2048.
28. Longo G, Strianti R, Poli F, Fumi F: Genetic factors in non-specific bronchial hyperreactivity. An epidemiological study. *Am J Dis. Child*. 1987; 147: 331-334.
29. Widicombe J. Introduction Epithelial pathology in asthma. A target for drug therapy. *Eur. Respir. Rev.* 1994; 4: 23, 346 – 347.
30. Laitinen LA, Laitinen A. Structural and cellular changes in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1994; 4: 23, 346 – 347.
31. Greeberger PA. Asthma. *Allergic Disease*. 1997; 22(5) 467-541.

32. de Raeve HR, Thunnissen FB, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M, Kavuru MS, Secic M, Thomassen JM, Erzurum SC. Increased Cu, Zn-SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroid in vivo. *American J. of Physiol.* 1997; 272(1 Pt 1): 1148-1154.
33. Süerdem M. Astımda mediatörler ve nöropeptidler. *Bronş astması. Banş İ.* 1991; S:25.
34. Zeiss CR, Pruzansky JJ. Immunology of IgE-mediated and other hypersensitivity states. *Allergic diseases diagnosis and management. Patterson R.* 1993; 4: 33 – 35.
35. Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology.* 1978; 2: 407 – 421.
36. Romaganani S. Human Th1 and Th2 subsets: doubt no more. *Immunol today.* 1991; 12: 256.
37. Fowell D, McKnight AJ, Powrie F et al. Subsets of CD4+T cells and their roles in the induction and prevention of autoimmunity. *Immunol Rev.* 1991; 123: 37.
38. Rösken M, Saurat J-H, Hauser C. A common precursor for CD4+T cells producing IL-2 or IL-4. *J Immunol.* 1992; 148: 1031.
39. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell.* 1994; 76: 241.
40. McKnight AJ, Zimmer GJ, Fogelman I, et al. Effects of IL-12 on helper T cell dependent immune responses in vivo. *J Immunol.* 1994; 152: 2172.
41. Spriggs MK, Armitage RJ, Strockbine L, et al. Recombinant human CD40 ligand stimulates B cell proliferation and immunoglobulin E secretion. *J Exp. Med.* 1992; 175: 1543.
42. Rook GA, Pondo RH, Lightman SL. Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1 / Th2 balance. *Immunol Today.* 1994; 15: 301.
43. Spangelo BL, Gorospe WC. Role of the cytokines in the neuroendocrine-immune system axis. *Frontiers in neuroendocrinology.* 1995; 16: 1 – 22.
44. Lyson K, Mc Cann SM. The effect of interleukin – 6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology.* 1991; 54: 262 – 266.
45. Wegmann TG, Lin H, Gilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal – fetal relationship: is succesful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol Today.* 1993; 14: 353.

46. Petrovsky N, Harrison LC. Th1 and Th2 swinging to a hormonal rhythm. *Immunol Today*. 1995; 16: 605.
47. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*. 1993; 49 (3): 481 – 493.
48. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 1097 – 1106.
49. Bast A, Goris RJA. Oxidative stress. *Biochemistry and human disease. Pharm. Weekbl. (Sci)*. 1989; 11 (6): 199 – 206.
50. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. An overview. *Methods. Enzymol*. 1990; 186: 1 – 85.
51. Jesberger JA, Richardson JS. Oxygen free radicals and brain dysfunction. *Intern. J. Neuroscience*. 1991; 57: 1 – 17.
52. Deby C, Pincemail J. Oxygen toxicity, free radicals and defence mechanisms, In Fünfgeld EW. *Rökan (Ginkgo Biloba) Recent result in pharmacology and clinic*. 1988; 56 – 60.
53. Halliwell B. Free radicals antioksidants, and human disease: curiosity, cause, consequence. *The Lancet*. 1994; 344: 721 – 724.
54. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human. *Am J med*. 1991; 91: 3C14S – 3C22S.
55. Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. *The metabolic and molecular basis of acquired disease*, Tindall B. 1990; 189 – 212.
56. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutr Rew*. 1994; 52 (8): 253 – 263.
57. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British Journal of Hospital Medicine*. 1990; 3: 334 – 344.
58. Barber DA, Harris RS. Oxygen free radicals and antioxidants: A review. *Am Pharmacol NS*. 1994; 34 (9) : 26 – 34.
59. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are you now?. *J lab Clin Med*. 1992; 119: 598 – 620.
60. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993; 26: 351 – 360.
61. Doealman DJA, Leurs R, Oosterom WC. Mineral dust exposure and free radical - mediated lung damage. *Experimental Lung Research*. 1990; 16: 41 – 55.

62. Sies H. Oxidative stress. Basic research to clinical application. Am J Med. 1991; 91: 3C31S – 3C38S.
63. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants. State of the art Am. J. Med. 1991; 91: 3C25 – 3C35.
64. Chung KF. Usefulness of animal models in asthma research. Eur. Respir. Rev. 1995; 5 (29): 184 – 187.
65. Keusch GT. Antioxidants in infection. J. Nutr. Sci. Vit. 1993; 39: 23 – 33.
66. Chopineau J, Sommuier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. J Pharm Pharmacol. 1994; 46 (6): 519 – 20.
67. Oredsson S, Plate G, Qarfordt P. Experimental evaluation of oxygen free radical scavengers in the prevention of reperfusion injury in skeletal muscle. Eur J. Surg. 1994; 160 (2): 97 – 103.
68. Baggiolini M, Wyemann MP. Turning on the respiratory burst. Trends in Biochem Science. 1990; 15: 69 – 72.
69. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. British J. Surgery. 1994 , 81 (5):637–647.
70. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen derived free radicals in ischaemia – reperfusion injury. Free Rad. Research. 1994; 20 (1): 21 – 28.
71. Das DK, Maulin N. Antioxidant effectiveness in ischemia – reperfusion injury. Methods Enzymol. 1994; 233: 601 – 610.
72. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. The Lancet. 1984; 23: 1396 – 1397.
73. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in inflammation: Second messengers and mediators of tissue destruction. Br. Med. Bull. 1993, 49 (3): 506 – 522.
74. Erden M. Serbest radikaller. T. Klin Tıp Bilimleri Dergisi. 1992; 12: 201 – 207.
75. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. Life Scien. 1990; 48: 301 – 309.
76. Penzes L, Fischer HD, Noble RC. Some aspects on the relationship between lipids, neurotransmitters, and aging. Zietschift fur gerontologie. 1993; 26 (2): 65 – 69.
77. Yiğit Ş, Yurdakök M. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1996; 39: 749 – 765.

78. Sipe HJ, Jordan SJ, Hanna PM, et al. The metabolism of 17 beta estradiol by lactoperoxidase: a possible source of oxidative stress in breast cancer. *Carcinogenesis*. 1994; 15 (11): 2637 – 2643.
79. Satoh MS, Lindahl T. Enzymatic repair of oxidative DNA damage, *Cancer Research*. 1994; 54 (7): 1899 – 1901.
80. Isbir T. Antioksidan sistemler. Endotel, İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu. İzmir. Ekim 1994; 92 – 980.
81. Packer L, Landvik S. Vitamin E in biological systems. *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine*. 1990; 262: 93 – 103.
82. Fukunaga K, Suzuki T, Takama K. Highly sensitive high performance liquid chromatography for the measurement of malondialdehyde in biological samples. *J Chromatogr*. 1993; 621: 77 – 81.
83. Kelsen SG, Criner GJ. Respiratory pump failure. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. International Edition. McGraw Hill Companies. 1998; 2605 – 2641.
84. Beckman G, Lundgren E, Tarnvik A. Superoxide dismutase izozymes in different human tissues, their genetic control and intracellular localization. *Human Heredity*. 1974; 23: 338 – 345.
85. Marklund SL. Analysis of extra cellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 260 – 265.
86. Stryer L. Biosynthesis of amino acids and heme In: *Biochemistry*. 3. ed. W. H. Freeman and Company New York. 1988; 575 – 600.
87. Siems WG, Van Kuijk EJ, MaQs R. Uric acid and glutathion levels during short term whole body cold exposure. *Free Rad. Biol. Med*. 1994; 16 (3): 299 – 305.
88. Flohe L, Otting F. Superoxide Dismutase Assays. *Methods Enzymol*. 1984; 105: 93 – 104.
89. Varga SJ, Matkovics B, Pataki L, Molnar A, Novak Z. Comparison of antioxidant red blood cell enzymes in premature and full-term neonates. *Clin. Chim. Acta*. 1985; 147: 191 – 195.
90. Niwa Y, Ishimoto K, Kanth T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: Correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood*. 1990; 76: 835 – 841.
91. Kobayashi Y, Ishigame K, Ishigame Y, Usui T. Superoxide dimutase activity of human granulocytes and lymphocytes. *The Lancet*. April 1977; 16: 865 – 866.

92. de Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepato- Gastroenterology*. 1994; 41 (4): 328 – 332.
93. Hiramutsu K, Arimori S. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertrigly-ceridemia and diabetes. *Diabete*. 1988;37: 832-837.
94. Pronai L, Ichikawa Y, Nakazawa H, Arimori S. Enhanced superoxide generation and the decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in disease effect of colchicine. *Clin. Exp. Rheum*. 1991; 9: 227-233.
95. Rister M, Bauermeister K, Gravert U, Gladtko E. Superoxide dismutase deficiency in Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. May 1978; 20: 1094.
96. Kehrer IP, Lund LG. Cellular reducing equivalents and oxidative stress. *Free Rad. Biol. Med*. 1994; 17 (1): 67 – 75.
97. Reiter RJ. Pineal Melatonin: Cell biology of its synthesis and of its interactions. *Endocrine Rev*. 1991; 12: 152 – 70.
98. Ebels I, Balemans MG. Physiological aspects of pineal functions in mammals. *Physiological Reviews*. 1986; 66 (3): 581 – 605.
99. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role of aging and cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1988; 521: 140 – 148.
100. Murray RK, Mayes Pa, Granner DK, Rodwell V W. *Harper's Biochemistry*, Twenty Edition. Lebanon: 1991: 1991; Appleton – Lange 240
101. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC. Melatonin hydroxyl radical mediated oxidative damage, and aging. *J. Pin. Res*. 1993; 14: 151 – 168.
102. Pierrefiche G, Topall G, Courboin G, Henriet I, Laborit H. Antioxidant activity of melatonin in mice. *Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology*. 1993; 80: 211 – 223.
103. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals. *Brasilian Journal of Medical & Biological Research*. 1993; 26: 1141 – 1155.
104. Sugden D. Regulation of melatonin biosynthesis. *Satellite Symposium of IXth. International Congress of Endocrinology*. Paris 1992.
105. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Method Enzymol*. 1990; 186: 421 – 423.

106. Slater TF. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Method Enzymol.* 1984; 105: 283 – 305.
107. Cheeseman KH. Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molecular Aspects of Medicine.* 1993; 14 (3): 191 – 197.
108. Ak A, Oto A. Oksijen serbest radikalleri ve kalp hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi.* 1988; 1 (1): 35 – 39.
109. Muller-Wieland D, Behnke B, Koopmann K, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem & Biophysical Res Com.* 1994;203(1):416-421
110. Shah PN, Mhatre MC, Kathari LS. Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. *Cancer Research.* 1984; 44: 3403 – 3407.
111. Tan Ü. The distribution of hand preference in normal men and women. *Intern J Neuroscience.* 1988; 41: 35-55.S
112. Coren S. Handedness and allergic response. *International Journal of Neuroscience.* 1994; 76(3-4): 231-236.
113. Rich DA. An investigation of immune system disorder as a “ marker ” for anomalous dominance. *Brain and Cognition.* 1990; 12:55-72.
114. Brown NA, Wolpert L. The development of handedness in left/right asymetry. *Development.* 1990; 109: 1-9.
115. Segalowitz SJ, Berge BE, Lawson S, Brown D. If you can replicate the handedness-immune disorder effect, the more power to you. *Brain and Cognition.* 1994; 26(2): 217-227.
116. Pennington BF, Smith SD, Kimberling WJ, Green PA, Haith MM. Left handedness and immune disorders in familial dyslexics, *Archs Neurol.* 1987; 44: 634-639.
117. Stanton WR, Feehan M, Silva PA, Sears MR. Handedness and allergic disorders in a New Zealand cohort. *Cortex.* 1991; 27(1): 131-135.
118. Joseph BZ, Routes JM, Borish L. Activities of superoxide dismutases and NADPH oxidase in neutrophils obtained from asthmatic and normal donors. *Inflammation.* 1993; 17(3): 361-370.
119. Amotuni VG, Safarian MD. Metabolic aspects of the differential diagnosis of chronic asthmatic bronchitis and bronchial asthma. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1988; 58(12): 12-14.

120. Tho LL, Candlish JK. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in erythrocytes as indices of oxygen loading in disease: a survey of one hundred cases. *Biochem. Med. Metabolic Biology*. 1987; 38(1): 74-80.
121. Powell CV, Nach AA, Powers HJ. Antioxidant status in asthma. *Pediatric Pulmonology*. 1994;18(11): 34-38.
122. Özgüner F, Delibaş N, Özçankaya R, Karaca H, Koyu A. Yaşla azalan melatoninin oksidatif hasar ve mental yetilerle ilişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 1996; 13 (6): 367 – 69.
123. Lopes C, de Lyra JL, Markus RP, Mariano M. Circadian rhythm in experimental granulomatous inflammation is modulated by melatonin. *J. Pineal Res*. 1997; 23 (2): 72-78.
124. Chavance M, Dellatolas G, Bousser MG, Amor B, Gardel B, Kahan A, et al. Handedness, immune disorders and information bias. *Neuropsychologia*. 1990; 28: 429-441.
125. Dellatolas G, Annesi I, Tallon P, Chavance M, Lellouch J. An epidemiological reconsideration of the Geschwind-Galoburda theory of cerebral lateralization. *Arch Neurol*. 1990; 47: 778-782.
126. Bilgili T. Allerjik hastalıklar ve solaklık arasındaki ilişki. Doktora Tezi. S.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.1993; 48-55.
127. Ceyhan B. Egzersize bağlı astma. *Allerjik Hastalıklar Ve Astma*. Ed. Aydilek R. 1998; 2: 463-469.
128. Süerdem M. Bronşial astmada tanı yöntemleri. *Allerjik Hastalıklar Ve Astma*. Ed. Aydilek R. 1998; 2: 463-469.
129. Sears MR. The definition and diagnosis of asthma. *Allergy*. 1993; 48: 12-16.
130. Roitt I, Brostoff J, Male D. Type I immediate hypersensitivity. *Immunology*. 1998; 4: 22.2-22.17.

9 – ÖZGEÇMİŞ

1963 Yılında Isparta'nın Gönen İlçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gönen' de tamamladım. 1981 yılında Isparta Sağlık Meslek Lisesi'nden okul ikincisi olarak mezun oldum. 1985 yılında İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulunu bitirdim. 1988 yılında İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Bölümünde yüksek lisansımı başarı ile tamamladım. Yüksek lisans tez konum **“İç Hastalıkları Acil Polikliniğine Başvuran Hasta ve Ailelerin Beklentileri”** dir. 1994 – 1995 Eğitim – öğretim yılı bahar yarıyılında Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında Doktora Eğitimine başladım.

1982 – 1989 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında **“hemşire ve sorumlu hemşire”** olarak;

1989 – 1990 yılları arasında İstanbul International Hospital'da **“hemşire, superviser hemşire ve hemşire direktör yardımcısı”** olarak;

Ağustos 1991 – Şubat 1992 yılları arasında Eğirdir Kemik Hastalıkları Hastanesinde **“Başhemşire”** olarak,

Şubat 1992 – Mart 1992 aylarında Isparta Sağlık Müdürlüğü Eğitim Şubesinde **“uzman eğitim hemşiresi”** olarak;

Mart 1992 – Ağustos 1993 yılları arasında Isparta Sağlık Meslek Lisesinde **“Okul Müdürü”** olarak görev yaptım.

31 Ağustos 1993 yılında S.D.Ü. Isparta Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulunda **“öğretim görevlisi”** ve 6 Eylül 1993 'de de **“Müdür Yardımcısı”** olarak göreve başladım ve halen S.D.Ü. Isparta Sağlık Yüksekokulunda bu görevlerime devam etmekteyim.

Yabancı dilim İngilizce olup, iki çocuk annesiyim.

10 – TEŞEKKÜR

Doktora öğrenciliğim süresince yetişmemde desteklerini esirgemeyen başta Danışmanım ve Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürümüz Çok Değerli Hocam Sayın Prof.Dr.Sadettin ÇALIŞKAN 'a ve ayrıca Üniversitemizin Kurucu Rektörü merhum Sayın Prof. Dr. Hasan GÜRBÜZ ' e, Sayın Prof.Dr. Neşet Hayri GÖKOK ' a, S.D.Ü. Tıp Fakültesi Kurucu Dekanı Sayın Prof. Dr. Yusuf ERDOĞAN ' a, Sayın Doç. Dr. S.Serpil KALKAN ' a, S.D.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ahmet AKKAYA ' ya ve Göğüs Polikliniği ve Servis Hemşirelerine, Sayın Yar. Doç. Dr. Fehmi ÖZGÜNER'e, Sayın Doç. Dr. Halis KÖYLÜ ' ye, Sayın Yar. Doç. Dr. Ahmet KOYU ' ya, Sayın Yar. Doç. Dr. Mehmet AKDOĞAN ' a, Sayın Yar. Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK ' e, S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve S.D.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Laboratuvarı Elemanlarına ve Doktora Öğrencisi Arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilir, şükranlarımı sunarım.

Diğer yandan doktora öğrenciliğimin başarılı olarak devam etmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen S.D.Ü. Rektörü Sayın Prof. Dr. M. Lütfü ÇAKMAKÇI Hocam'a, S.D.Ü. Isparta Sağlık Yüksekokulu Emekli Müdürümüz Sayın Prof. Dr. Mustafa ARDA Hocam'a ve Okulumuz Müdürü Sayın Prof. Dr. Yaşar AKSOYLAR Hocam'a ve şahsında yardım ve destekleri ile bana güç veren arkadaşlarıma, Yüksekokul Sekreteri ve idari personele teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştiren aileme ve doktora öğrenciliğim süresince bana sabır göstererek her türlü desteği veren eşime de teşekkür ederim.

S.D.Ü. TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Hastanın Kimliği

Dosya No :

Adı Soyadı :

Yaşı Cinsi :

Meslek :

Protokol No :

Tehşis :

Alışkanlıklar :

Allerji Polinikliniği

.... / / 199

Saat :

VENTİLASYON TESTLERİ	Hastanın Değeri Lt.	Beklenen Nor.değer Lt.	Hasta değeri %	Bronkodilatörden sonraki değer (+)	Gelişen Değişiklikler %
Zorlu Vital Kapasite FVC					
1 Sanayideki Zorlu Ekspirasyon Volümü (FEV 1)					
FEV 3					
FEV1/FVC %					
FEF (0,2-1,2)					
Zorlu Ekspirasyon Akın Hızı (FEF 25-75)					
FEF(75-85)					
En Yüksek Ekspirasyon Akın Hızı (PEFR)					
VC					
M.V.V.					

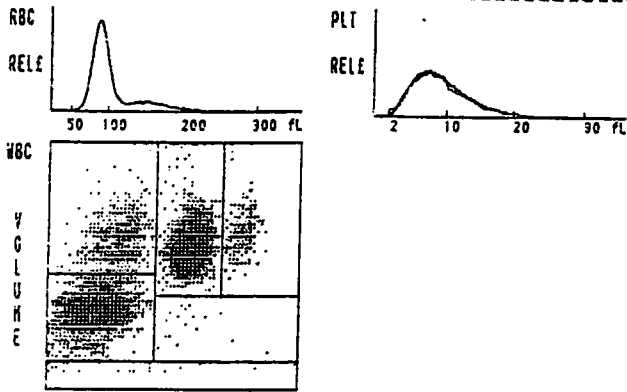
SONUÇ:

29/12/97 16:56:44
OPR

(246) 2326657/109

S.D.U.TIP FAK. HSI.
HEMATOLOJI LAB.
ISPARTA

Ek-



OF 1

Mode S CBC+Diff IDE 1
OI 2

DATE: 29/12/97 TIME: 15:58:50
Reagent Sensor OFF

IDE 2 Sequence £

Normal WBC Pop		Normal RBC Pop		Normal PLT Pop	
WBC	5.9 $10^3/uL$	RBC	4.16 $10^6/uL$	PLT	235 $10^3/uL$
NE%	47.8 %	HGB	12.6 g/dL	MPV	9.4 fL
LY%	39.7 %	HCT	38.2 %	PCT	0.220 %
MO%	9.5 %	MCV	91.6 fL	PDW	15.7 (ratio)
EO%	2.8 %	MCH	30.3 pg		
SA%	0.2 %	MCHC	33.1 g/dL		
NE£	2.8 $10^3/uL$	RDW	12.1 %	RET%	
LY£	2.3 $10^3/uL$			RETE	
MO£	0.6 $10^3/uL$				
EO£	0.2 $10^3/uL$				
SA£	0.0 $10^3/uL$				

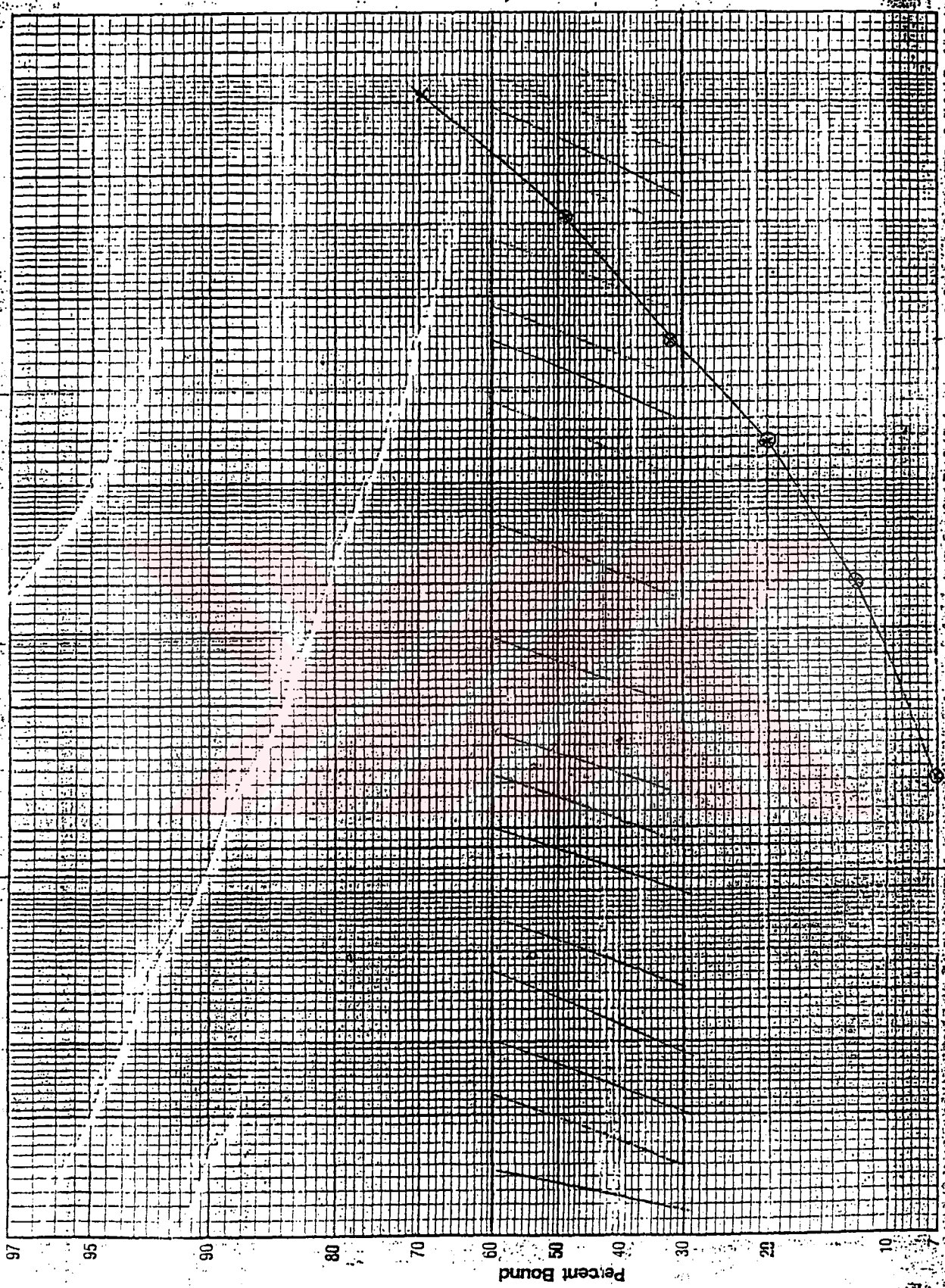
NORMAL RANGES						
WBC MF	4.8- 10.8	RBC M	4.70- 6.10 F	4.20- 5.40	PLT MF	130- 400
NE% MF	43.0- 65.0	HGB M	14.0- 18.0 F	12.0- 16.0	MPV MF	7.4- 10.4
LY% MF	20.5- 45.5	HCT M	42.0- 52.0 F	37.0- 47.0	PCT MF	0.000-0.990
MO% MF	5.5- 11.7	MCV M	80.0- 94.0 F	81.0- 99.0	PDW MF	0.0- 99.0
EO% MF	0.9- 2.9	MCH MF	27.0- 31.0			
SA% MF	0.2- 1.0	MCHC MF	32.0- 36.0			
NE£ MF	2.2- 4.8	RDW MF	11.5- 15.5			
LY£ MF	1.3- 2.9	RET% M	0.60- 2.60 F	0.60- 2.60		
MO£ MF	0.3- 0.8	RETE M	0.000- .9990 F	0.000- .9990		
EO£ MF	0.0- 0.2					
SA£ MF	0.0- 0.1					

DPC

Calibrator Levels: SOD KALIBRASYONU Units:

Kit: _____ Ek-4 Technician: _____ Assay Date: _____

U/in



YERİNE KALIBRASYON