

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TAŞ VE KAĞIT İŞÇİLERİNDE TROMBOSİT AGREGASYON
ORANLARI İLE PLAZMA HOMOSİSTEİN VE
NİTRİK OKSİT SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Tezi Hazırlayan
Aşlıhan TUNCAY**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Sami AYDOĞAN**

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Kasım 2006
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TAŞ VE KÂĞIT İŞÇİLERİNDE TROMBOSİT AGREGASYON
ORANLARI İLE PLAZMA HOMOSİSTEİN VE
NİTRİK OKSİT SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Tezi Hazırlayan
Aslıhan TUNCAY**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Sami AYDOĞAN**

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBY.04.21 nolu proje
ile desteklenmiştir.**

**Kasım 2006
KAYSERİ**

Prof.Dr.Sami AYDOĞAN danışmanlığında **Aslıhan ÇAPAR TUNCAY** tarafından hazırlanan “**Taş ve Kağıt İşçilerinde Trombosit Agregasyon Oranları ile Plazma Homosistein ve Nitrik Oksit Seviyelerindeki Değişiklikler**” konulu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalı’nda **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

.../.../2006

(Tez savunma sınav tarihi yazılacak)

JÜRİ :

İmza

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi , eleştiri ve yardımları ile beni yönlendiren, desteğini esirgemeyen hocam ve Fizyoloji Anabilim Dalındaki tüm olanaklardan yararlanmamı sağlayan Fizyoloji Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Sami AYDOĞAN'a,

Tez çalışmalarım boyunca, bilgi ve birikimleriyle beni destekleyen, her zaman yardımcı olarak uyumlu bir çalışma ortamı sağlamayan Fizyoloji Anabilim Dalındaki tüm öğretim üyesi hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlara,

Çalışmamdaki homosistein, nitrik oksit ve trombosit agregasyonu ölçümlerindeki yardımları ve deneylerim süresince desteği nedeni ile Araş. Gör. Hande YAPIŞLAR'a ,

Homosistein ve trombosit agregasyon ölçümlerinde, laboratuvar ve cihaz olanaklarından yararlanmamı sağlayan ve ölçüm yöntemlerindeki yardım ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ'ye ve Bio. Necmettin ŞİMŞEĞ'E,

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesi aşamasındaki yardımlarından dolayı Uzm. Ahmet ÖZTÜRK'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

TAŞ ve KAĞIT İŞÇİLERİNDE TROMBOSİT AGREGASYON ORANLARI İLE PLAZMA HOMOSİSTEİN VE NİTRİK OKSİT SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

ÖZET

Ülkemiz gibi gelişmekte ve sanayileşmekte olan toplumlarda riskli iş kollarında çalışanlarda en önemli sağlık sorunlarından biride meslek hastalıklarıdır. Sosyo-ekonomik şartlar ve işyeri ortamının yarattığı stres de göz önüne alındığında, çalışanların pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski daha da artmaktadır. Amacımız bu iş yerlerinden taş ve kâğıt işçiliğinde çalışan ve toza maruz kalanlardan anket sonuçlarının da değerlendirilerek akciğer fonksiyonları ile kardiyovasküler risk faktörü olan plazma homosistein seviyeleri ile trombosit agregasyon ve nitrik oksit düzeylerini ölçmek ve muhtemel ilişkileri araştırmaktır.

Çalışma Kayseri sanayi bölgesinde yaşları 20–50 arasında olan, 30'u taş, 30'u kâğıt işçiliğinde çalışan toplam 60işçi ile toza maruz kalmayan 30 büro çalışanı ile gerçekleştirilmiştir. Anket uygulamasından sonra akciğer fonksiyon testlerinden VC, FVC ve MVV değerleri Pony spirometre yardımı ile plazma homosistein seviyeleri homosistein regant kit kullanılarak HPLC sistemi ile trombosit agregasyon oranları Lumiagregometre ile plazma nitrit oksit düzeyleri Griss yöntemi ile total nitrit üzerinden indirekt olarak ölçülmüştür. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS Windows 13.00 paket bilgisayar programı kullanılmıştır.

Ankete verilen cevaplardan ve kan basıncı değerlerinden elde edilen bilgiler, çalışmadaki üç grubun homojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Gruplar arasında, akciğer fonksiyon testlerinden FVC açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiş ancak, FC ve MVV değerlerinin, taş ve kâğıt işçilerinde önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bu düşüş MVV değerleri için İstatistiksel olarak da anlamlıdır. Gerek plazma homosistein seviyeleri gerekse trombosit agregasyon ve plazma total nitrit düzeyleri taş ve kâğıt işçilerinde büro çalışanlarına göre yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında homosistein seviyelerindeki farklılık anlamlı olmazken, trombosit agregasyon ve nitrik oksit düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak toza maruz kalmanın riskli iş yerlerinde çalışanlarda akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği, kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen homosistein ve trombosit agregasyon düzeylerinin yükselme eğilimi gösterdiği, pulmoner fonksiyonlar açısından artan nitrik oksidin de önemli bir işaret olarak düşünülmesi gerektiği anlaşılmıştır. Benzer iş yerlerinde daha çok sayıda işçiler ile yapılacak çalışmaların işçi sağlığı ve meslek hastalıkları açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Homosistein, trombosit agregasyonu, NO, taş ve kâğıt işçisi

TROMBOCYTE AGGREGATION RATIOS AND CHANGES OF PLASMA HOMOCYSTEINE AND NITRIC OXIDE LEVELS OF STONE AND PAPER WORKERS

ABSTRACT

One of the most important health problems of developing and industrializing societies such as our country, is that of profession diseases of workers, working in risky work branches. Counting socio-economic conditions and the stress created at the work place, the risk of pulmonery and cardio-vascular diseases of workers is increasing. It is our objective to evaluate the questionnaire results of workers in the stone and paper industry which are confronted with dust and to measure the the lung functions and plasma homocysteine levels as well as trombocyte aggregation and nitric oxyde levels which are cardio-vascular risk factors and to research potential relations.

The reserach has been done among workers of the Kayseri industrial zone which are between 20-50 years old, 30 each of them working in stone and 30 each working in the paper industry, totaling 60 workers and 30 office employees which have no encounter with dust. After the questionnaire, the values of the VC, FVC and MVV lung function tests have been determined by means of Pony spyrometer, the plasma homocysteine level values by using a homocysteine regant kit with HLPC system, the trombocyte aggregation ratios by means of Lumiagrogometer, the plasma nitrit oxyde levels have been measured indirectly of the nitrit value by means of Griss. For statistical purposes, the SPSS Windows 13.00 computer package program has been used.

Information gathered from the responses to the questionnaires and the blood pressure values have shown a homogen distribution among all three groups. No significant change has been determined among the groups at the lung functions tests at FVC level, however it has been determined that the FC and MVV values of the stone and paper workers were significantly low. This decrease of the MVV levels is of great value for statistical purposes. The plasma homocysteine levels as well as trombocyte aggregation and plasma total nitric levels of the stone and paper workers were higher than those of the office employees. While the difference of the homocysteine levels among the groups has no value, the increase of trmobocyte aggregation and nitric oxyde levels are of statistical value.

As a result it can be stated that the lung functions of workers being encountered with dust are affected negatively, that the homocysteine and trombocyte aggregation levels which are cardio-vascular risk factors are rising and that the increasing value of nitric oxyde which is a pulmonary function should be understood as an important sign. We believe that evaluations made among more workers at similiary work will be beneficial for workers' health and profession diseases.

Key words: Homocysteine, trombocyte aggregation, NO, stone and paper workers.

İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MESLEK HASTALIKLARI	4
2.2. HOMOSİSTEİN	9
2.2.1. Homosistein Yapısı ve Metabolizması	9
2.2.2. Plazma Homosistein Düzeyleri	10
2.2.3. Homosistein Ölçüm Yöntemleri	11
2.2.4. Homosistein Düzeyini Kontrol Eden Faktörler	12
2.2.5. Hiperhomosisteinemi	14
2.2.6. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıklar	15
2.2.7. Homosisteinin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	18
2.2.8. Homosistein ve Kemik Metabolizmasına Etkileri	18
2.2.9. Böbrek Hastalıklarında Homosistein	18
2.2.10. Homosistein ve Gebelik	19
2.2.11. Hipertansiyon ve Homosistein İlişkisi	20
2.2.12. Homosisteinin Nitrik Oksit Salınımı Üzerine Etkisi ve Trombosit Agregasyon İlişkisi	20
2.3. NİTRİK OKSİT	20
2.3.1. Nitrik Oksit Sentezi	21
2.3.2. Nitrik Oksitin Fizyolojik Etkileri	23

	<u>Sayfa No</u>
2.4. TROMBOSİTLER	29
2.4.1. Trombosit Agregasyonu.....	30
2.4.2. Agregasyonu Etkileyen Faktörler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ	34
3.2. KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ	35
3.3. KAN ALMA İŞLEMLERİ	36
3.4. PLAZMA HOMOSİSTEİN ÖLÇÜMÜ	36
3.5. TROMBOSİT AGREGASYON ÖLÇÜMÜ	37
3.6. PLAZMA NİTRİK OKSİT ÖLÇÜMÜ	38
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	39
4. BULGULAR	40
4.1. ANKET SONUÇLARI	40
4.2. AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ	41
4.3. HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ	42
4.4. TROMBOSİT AGREGASYON ORANLARI	44
4.5. NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. KAYNAKLAR	54
EKLER	
ANKET FORMU (EK-1)	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Hiperhomosisteinemiye Neden Olan Faktörler	15
Tablo 4.1. Araştırma grubuna alınan işçilerin solunum fonksiyon sonuçları	42
Tablo 4.2. Büro çalışanları ile taş ve kağıt işçilerinde plazma homosistein, total nitrit düzeyleri ve trombosit agregasyon oranları	43
Şekil 2.1. Homosistein metabolizması Şeması	9
Şekil 2.2. Plazma homosistein komponentleri	10
Şekil 3.1. Akciğer fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan spirometre	35
Şekil 3.2. Örnek homosistein kromotogramı	37
Şekil 3.3. Nitrit Standart eğrisi	39
Şekil 4.1. MVV değerleri arasındaki farklılık	42
Şekil 4.2. Total homosistein	43
Şekil 4.3. Trombosit agregasyon oranları	44
Şekil 4.4. Plazma total nitrit düzeyleri.....	45

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arginin
CBS	: Systationin β -sentaz
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cNOS	: Consitituve Nitrik Oksit Sentaz
EDRF	: Endothelium Derived Releasing Faktor
eNANC	: Eksilator Nonadrenerjik Nonkolinerjik
eNOS	: Ekspirasyon havasında Nitrik Oksit Sentaz
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotid
GC-MS	: Kapiler gaz kromatografisi-Kütle spektrometresi
GP	: Giliko Protein
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HPLC	: High pressure liquid chromatography
IF	: İntresik Faktör
iNOS	: İnducible Nitrik Oksit Sentaz
INANC	: İnhibitör Nonadrenerjik Nonkolinerjik
KF	: Kistik Fibrozis
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTP	: Long term Potention
LTD	: Long Term Depression
MVV	: Maksimum İstemli Ventilasyon
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Reduktaz

NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NIOSH	: Amerikan Ulusal İşçi Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NO ₃ ⁻	: Nitrat
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
OH	: Hidroksil Grubu
OONO ⁻	: Peroksi nitrit
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Yöntemi
SiO ₂	: Silika
tHcy	: Total homosistein
TxA ₂	: Tromboksan A ₂
THF	: Tetrahidrofolat Reduktaz
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
TFP	: Trombositten Fakir Plazma
VC	: Vital Kapasite
vWP	: Von Willebrand Faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmekte ve sanayileşmekte olan ülkelerde riskli iş kollarında çalışanlarda en önemli sağlık sorunlarından biri de meslek hastalıklarıdır. Sanayileşmenin farklı alanlarda büyümesi ve yaygınlaşması, daha fazla sayıda çalışanın daha fazla kimyasal, daha fazla toz ve daha fazla kirlilikle karşılaşmasına neden olmaktadır. Ülkemizde de çeşitli ve riskli iş kollarında önemli sayıda insan çalışmaktadır.

İş ortamında inhalasyon yoluyla maruz kalınan maddelerin, solunum yollarına ve akciğere etkisi ve çeşitli akciğer hastalıkları ile ilişkisi tartışılmaz bir gerçektir. Uzun süre ile maruz kalındığı takdirde tozlar çeşitli akciğer hastalıklarına yol açarlar. Ancak tozların sağlık üzerine etkilerinden akciğer ve solunum yolları hastalıkları dışında alerji, irritasyon ve zamana bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklarda söz konusudur. Çeşitli fabrika çalışanlarının sosyo-ekonomik durumları, beslenme alışkanlıkları, iş ve işyeri ortamının yarattığı koşullar ve stres de göz önüne alındığında, kardiyovasküler hastalık riskleri daha da artmaktadır.

Tozların inhalasyon ile akciğerlerde depolanması ve fibrozis gelişmesi ile seyreden hastalığa genel olarak pnömokonyoz denir. Tozların akciğerde hastalık oluşturması, hem toza hem kişiye özgü bazı özelliklere bağlıdır. Tozların neden olduğu hastalıklar arasında en klasik olanı silis tozuna bağlı olarak meydana gelen silikozistir. Kayaların, taşların çoğunda silis vardır. Bunlar parçalanma, kesilme, öğütülme gibi işlemler sırasında inhale edilir.

Kömür tozuna maruz kalanlarda pnömokonyoz, asbest tozlarına maruz kalanlarda asbestozis, pamuk tozuna maruz kalanlarda bisinozis ve meslek astımı gibi hastalıklar tozla ilgili diğer hastalıklar arasında sayılabilir.

Çeşitli özelliği olmayan uyarılar (toz, soğuk hava vs... gibi) solunum yollarında bazı reseptörleri uyarak refleks bronkokonstriksiyona neden olabilmektedir. Solunum yollarında bunun düzenlenmesi ile ilgili olan madde nitrik oksittir (NO). NO, solunum yollarında vazodilatatör, nörotransmitter ve enflamasyonda mediyatör olarak rol oynamaktadır. NO, solunum yolları düz kaslarında gevşemeye neden olarak bronkodilatasyon yaratmaktadır. NO hemen hemen bütün organ sistemlerinde mevcuttur ve hatta sağlıklı bireylerin ekspirasyon havasında bile saptanmaktadır. Bunun dışında astımlı ve bronşektazili hastalarda NO seviyesinin yükseldiği, fibrozisli hastalarda ise düştüğü görülmüştür.

Bilindiği gibi NO, güçlü bir vazodilatatördür ve vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olan etkileri açıkça gösterilmiştir. Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona neden olurken, NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon görülmektedir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekshale edilen NO oranları anlamlı derecede düşüktür. Nitrik oksit ayrıca antitrombotik etkiye de sahiptir. Nitrik oksit inhalasyonunun, dolaşımdaki trombositlerin ve tromboembolik hipertansiyonda trombozun in vivo aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca konsantrasyonuna bağlı olarak NO, oksidan yada antioksidan etki de gösterebilmektedir. Nitrik oksit ile süperoksitin reaksiyon ürünü olan perosinitrit çok kısa yarı ömürlü olmasına rağmen oksidatif doku hasarına neden olan son derece reaktif bir moleküldür. Peroksinitritler iskemi reperfüzyon, sepsis, ve inflamasyonun yanında ateroskleroz gibi bir çok patofizyolojik olayın patogenezinde de rol oynamaktadır .

Damar endotelinden salgılanan NO, kan akımının ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Diğer taraftan trombosit adhezyonu ve agregasyonunu önlediği, böylece trombositlerin aşırı aktivasyon ve agregasyonunun önlenmesinde negatif feedback mekanizma oluşturduğu ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda bu olayın mekanizmasının trombositlerde NOS enzim aktivitesinin artmasına bağlı olarak trombositlerden NO salınımının artması şeklinde olduğu belirtilmektedir. Bir başka çalışmada da L-Arg/NO yolunun trombosit agregasyonunun modülasyonunda önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer taraftan yapılan çeşitli retrospektif çalışmalar, plazmada total homosistein seviyesinin artmasının kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Sigara içen ve beslenme bozukluğu olanlarda homosistein artışı, bu riski daha da artırmaktadır. Hiperhomosisteinemi, aterosklerozis, trombozis ve pulmoner tromboembolizm için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Homosistein miktarının artmasının aterojenik etkisini, trombositlerden NO salınımını azaltarak gösterdiği ve bunun sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun arttığı, homosisteinin trombositlerde L-Arginin transportunu inhibe ederek, NO oluşumunu azaltıp trombojenik olayların aktive olmasına neden olduğu belirtilmektedir.

Bütün bu çalışmalara rağmen homosistein-nitrik oksit-trombosit agregasyonu ve aktivasyonu arasındaki ilişkiler, ve buna bağlı olarak gelişebilecek pulmoner ve kardiyovasküler bozukluklar hala araştırılması gereken problemler olarak görülmektedir. Toza maruz kalanlar başta olmak üzere riskli iş kollarında çalışanlarda bu risk faktörlerinin araştırılması, işçi sağlığı yada meslek hastalıkları açısından önemli bilgiler verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESLEK HASTALIKLARI

Gelişmiş ülkelerde genel sağlık hizmeti verilen birimlerde, kas-iskelet ve psikososyal bozukluklar yanında solunum bozuklukları en önemli meslek problemlerini oluşturmaktadır (1).

İş ortamında inhalasyon yoluyla maruz kalınan maddelerin solunum yollarına ve akciğerlere etkisi, çeşitli akciğer hastalıkları ile ilişkisi kaçınılmaz bir gerçektir. Uzun süreler maruz kalındığında tozlar çeşitli akciğer hastalıklarına yol açar. Tozların sağlık üzerine etkileri solunum ve akciğer hastalıkları dışında alerji, irritasyon ve zamana bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklardır. Çeşitli fabrika çalışanlarının sosyo ekonomik durumları, beslenme alışkanlıkları, iş ve işyeri ortamının yarattığı koşullar ve stres de göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (2). Ülkemizde 1940'lardan bu yana meslek hastalıkları tanısı konmaktadır. İstatistiklere göre bu hastalıkların başında silikozis gelmektedir, bunun dışında asbestozis, bisinozis ve mesleki astım yer almaktadır (3).

Tozların inhalasyonu sonucunda akciğerlerde depolanması ve fibrozis ile seyreden hastalığa genel olarak pnömokonyoz denir. Tozların akciğerde hastalık oluşturması hem toza hem de kişiye ait bazı özelliklere bağlıdır. Tozların neden olduğu hastalıklar arasında en klasik olanı silis tozuna bağlı olarak meydana gelen silikozistir. Kayaların ve taşların çoğunda silikozis vardır. Bunların parçalanması, kesilmesi, öğütülmesi gibi

işlemler sonucu silikozis riski söz konusudur. Ayrıca kömür tozuna maruz kalanlarda pnömokonyoz, asbest tozuna maruz kalanlarda asbestozis, pamuk tozuna maruz kalanlarda bisinozis gibi meslek hastalıkları görülebilmektedir (2,4,5).

Asbestozis, asbest maruziyetine bağlı patolojiler benin ve malin olmak üzere 2 ana grupta toplanmaktadır. Malin patolojiler: Malign mezotelyoma ve akciğer başta olmak üzere diğer kanserlere neden olmaktadır. Benign patolojiler: Tekrarlayan plevral effüzyonlar, plevral kalınlaşma-kalsifikasyonlar, asbest, atelektazi vb. durumlar görülmektedir. Asbestosis bir pnömokonyoz tipidir. Bu nedenle genel pnömokonyozlardaki tanı ve takip kriterleri asbestosis için de geçerlidir. Asbest suda çözünmeyen, sürtünmeye ve gerilmeye dirençli, ısı ve asitte dayanıklı, yanmayan bir maddedir. Bu nitelikleri nedeniyle yüzyıllardan beri kullanılmaktadır. Sanayi amaçlı üretimi ise son 100 yıllık döneme rastlamaktadır. Son 100 yıllık süre içinde dünyada ki asbest üretimi 500-1000 katı artma göstermiştir. Yanmaz özelliği ve dayanıklılığı nedeniyle sanayide çok geniş kullanım alanına sahip asbestin, vücuda girişi solunum yollarından gerçekleşir. Ancak uzun ve kıvrımlı lif yapısına sahip olan serpantin (beyaz) asbest lifleri solunum yollarında tutulur. Bu yüzden liflerin akciğer derinliklerine ulaşması zordur. Buna karşılık düz ve kısa lif yapısına sahip olan amfibol grup asbest lifleri akciğerlerin derinliklerine kadar kolaylıkla ulaşabilir. Bu yüzden asbest lifleri içinde amfibol gruptakiler özellikle crocidolite, daha risklidir. Asbest madenciliği ve asbestin kullanıldığı bütün işlerde çalışanlar risk altındadır. Bununla birlikte alt solunum yollarına ulaşma kolaylığı bakımından mavi asbestin kullanıldığı işyerlerinde hastalanma riskinin daha çok olduğu ifade edilebilir. (5)

Diğer pnömokonyoz türlerinde olduğu gibi asbestoziste de başlangıçta belirti olmaz. İlerleyen olgularda fibrozis oluştuğunda nefes darlığı baş gösterir. Asbest maruziyeti olan kişilerin bazılarında plevral sıvı toplanması olabilir. Bu durumda yan ağrısı, omuz ağrısı, nefes darlığı gibi plevral effüzyona ait belirtiler klinik tabloya eklenir. Hastalar için spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Özellikle malin hastalıklar bakımından erken tanı önemlidir. Korunmada genel ilkeler uygulanır. Ortamda toz kontrolü için etkili havalandırma sistemleri, gereken yerlerde maske kullanımı önemlidir. Ayrıca işe girişte ve aralıklı kontrol muayenelerinde kişilerin sigara alışkanlığı olup olmadığı mutlaka öğrenilmeli ve sigara içenlerin bu alışkanlıklarından vazgeçmesi veya asbest maruziyetinden özenle korunması için çaba gösterilmelidir (6).

Bisinozis; pamuk tozu maruziyeti sonucu meydana gelen mesleki solunum sistemi hastalıklarından bir diğeridir. Pamuk tozundan başka keten, kenevir, kendir gibi diğer bazı bitki tozları da benzer tabloya neden olabilir. Pamuk tozu, pamuktan iplik yapımı sırasında değişik aşamalarda meydana gelebilir. Pamuk tozu olarak adlandırılan ve bisinozisten sorumlu tutulan bu madde, pamuk lifleri, pamuk bitkisinin yaprak ve sap kırıntıları ile topraktan karışmış olan mikroorganizmalardan meydana gelen bir karışımdır. Bu karışımı oluşturan maddelerden hangisinin gerçekte hastalığa yol açtığı kesin olarak bilinmemekle birlikte bu tozun inhalasyonu ile akciğerlerde histamine benzer bir madde salınımı sonucu bronkospazm meydana geldiği sanılmaktadır. Bronkospazm, toz maruziyetini izleyen saatler içinde ortaya çıkan akut bir tablodur ve maruziyetin kesilmesi ile bir süre sonra kendiliğinden düzelir. Ancak yıllar boyunca benzeri tablonun tekrarlanması sonucu kronik akciğer hastalığı tablosu meydana gelir. Pamuk bitkisinden (keten, kendir ve kenevir gibi diğer bitkilerden) iplik yapımı içinde çalışanlar hastalık yönünden risk altındadırlar. Korunmada iş yeri ortamında toz kontrolü önemlidir. Nemli ortam, uygun havalandırma (yukarıdan aşağıya yönde hava akımı) ile toz kontrolü sağlanabilir. Bütün işlemler sırasında koruyucu maske kullanılmalıdır. Hastalık sigara içenlerde daha sık görüldüğünden işçilerin sigara içmemeleri için çaba gösterilmelidir (6,7).

Birçok ülkede mesleki astım oranı giderek artmaktadır. Bunun nedeni olarak gelişen yaşam ve çalışma koşulları nedeniyle her gün yeni maddelerin ortama saçılması gösterilebilir, bugün için mesleki astım yapıcı maddelerin sayısı 250'yi geçmiştir. Erişkinlerde tanı konulan astımlı olguların %10-15'nin mesleki astım olduğu tahmin edilmektedir. Günlük yaşamımızda kuaförler, fırıncılar, mobilyacılar ve boyacılar başta olmak üzere bir çok iş kolunda mesleki astım riski vardır. Mesleki astımda sorumlu çevreden uzaklaşma en kesin tedavi yaklaşımıdır. Erken tanı ile riskli olguların saptanması ve uygun işe yerleştirme, uzaklaşma sağlanamadığında koruyucu respiratörler (ağız maskesi) ve basamaklı genel astım tedavisi şeklinde yapılabilir (8).

Silikozis ise pnömokonyozlar başlığı altında toplanan akciğerin toz hastalıklarından en hızlı seyredip öldürücü olanlarından biridir. Solunabilir büyüklükteki (0,5-5 µm çaplı) silis partiküllerinin inhalasyonu ile oluşan, çoğunlukla radyografiyle saptanabilen bir akciğer hastalığıdır. En tipik görünümü basit silikozis ve progresif masif fibrozisdir (Klasik Silikozis).

Diğer radyoaktif görünüşleri silikoproteinosis ya da akut silikozisdir. Klinik olarak da akut, hızlı gelişen ve kronik olmak üzere üç ayrı formu vardır. Kronik formda akciğer belirtileri toza maruz kalmanın başlangıcından en erken 15 yıl sonra ortaya çıkar. Hızlı gelişen silikozisde bu süre 5–15 yıl arasındadır. Akut formda ise silikozis birkaç ay içerisinde gelişir ve kristal silikaya aşırı maruz kalma ile ortaya çıkar (8,9).

Silikozis ilk olarak antik Yunanda bildirilmiştir. Silikozisin yaygınlığı makine ile çalışmanın geliştiği ve hastalıkla toz arasındaki ilişkinin daha az bilindiği 19. yüzyılın ikinci yarısında ve 20. yüzyılın başlarında oldukça yükselmiştir. Bugün bile bazı ülkelerde güvenlik için gerekli düzeyleri aşan solunabilir büyüklükteki silis tozlarıyla yoğun etkilenen kişilerde yaygın silikozis bildirilmektedir. Amerikan ulusal işçi sağlığı ve güvenliği enstitüsünün (NIOSH) verilerine göre en sık görülen meslek hastalıkları listesinin birinci sırasını akciğer hastalıkları almaktadır. Yine aynı kuruluşun verilerine göre ABD’de 1,2 milyon kişi silikaya(SiO₂) maruz kalmakta, bu kişilerin yaklaşık %5’inde değişik derecelerde silikozis saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda ise silika ile çalışan değişik iş kollarında silikozis görülme sıklığı %6 ile % 36,3 arasında saptanmıştır. Ancak bu çalışmalar daha çok büyük iş yerlerini kapsamaktadır. Büyük iş yerlerinde hem teknik hem de tıbbi olanakların daha iyi olması ve bu iş yerlerinin sürekli denetim altında olmaları nedeniyle buralarda silikozis riski düşük seviyededir. Temel sorun 50 kişiden az işçi çalıştıran ve denetimsiz olan iş kollarındadır. Buralarda çalışan kişilerde organize ve örgütlü bir denetim olmadığı için rastlantısal çekilen graler çoğunlukla birinci basamak hizmeti veren hekimlerce değerlendirilmekte ya da bu kişiler belirtiler oluşunca ilk başvuru yerleri birinci basamak sağlık birimindeki hekim olmaktadır. Silikozise neden olan silisyum dioksit ya da silika (SiO₂) dünyada en bol bulunan mineraldir. Doğada kristalin (kuvars, kristabolit, tridimit), kriptokristalin (kasedony) ve amorf (opal) biçimlerde bulunur. Kuvars serbest silis örneğidir, çevrede yaygın olarak bulunur ve bazı kayaların büyük kısmını oluşturur. Kristabolit ve timidit doğal olarak püskürtü kayalarında bulunur; kuvarsın ısıtılmasıyla da oluşturulabilir. Kristabolit ve tridimit kuvarsdan daha fibrojeniktir. Amorf silis olarak tanımlanan silis türüyse kristalsi yapıda olmadığından silikozise yol açmaz (10).

Önlenebilir meslek hastalıklarının başında gelen silikozisde önemli olan riskli iş kollarında gerekli önlemlerin alınması, toz oluşumunun ve oluşan bu tozun yayılmasının, kişinin solunum düzeyine ulaşmasının önlenmesi ile olur. Ülkemizde riskli iş kollarında çalışan kişilerde yasal anlamda izin verilen kuvars düzeyi $0,25 \text{ mg/m}^3$ dür. Oysa yapılan çalışmalarda $0,1 \text{ mg/m}^3$ ve altındaki kuvars maruziyetinin de silikozise yol açtığı gösterildiğinden gelişmiş ülkelerde yasal izin verilen sınır $0,1 \text{ mg/m}^3$ olmasına karşın, bunun $0,05 \text{ mg/m}^3$ 'e çekilmesi iş yerlerinde önerilmektedir (10).

Silikozis riskinin olduğu bazı iş kolları arasında; taş ocakları, kuvars değirmenleri, kum püskürtme işleri, madenciler, tünel kazıcılar, dökümcüler, cam sanayi, seramik, vitray yapımı, çimento üretimi, çanak-çömlek yapımı, kiremit, tuğla, balçık üretimi gibi yerleri söyleyebiliriz (11).

Silikozisde belirti ve klinik bulguları için, kişinin yaptığı işin ve geçmişte çalıştığı işlerin çok iyi olarak sorgulanması gerekir. Halen masa başında yada hizmet sektörü gibi toz ve silika ile ilgili olmayan bir işte çalışmakta olan bir kişi, geçmişte silika maruziyetinin olduğu bir iş kolunda çalışmış olabilir. Bu nedenle birçok hastalıkta olduğu gibi iş ve çevresel öykünün rolü büyüktür. Ancak burada hemen şunu belirtmek gerekir ki silikozis klinik bulgularla tanı konulmayan, konulmaması gereken bir hastalıktır. Bunun iki nedeni vardır; birincisi silikozise özgü bir klinik belirti ve bulgunun olmaması, ikincisi genel interstisyel akciğer hastalıklarında olan belirti ve klinik bulguların ortaya çıkması durumunda çok geç kalınmış olmasıdır. Erken evrede kişide ya hiç belirti yoktur ya da bunlar daha çok solunum sistemine özgü olmayan belirtilerdir. İlerlemiş olgularda efor dispnesi, kişinin efor kapasitesinin giderek kısıtlanması, daha önce yapmakta olduğu eforların çok azı ile bile belirgin nefes darlığının ortaya çıkması tüm interstisyel akciğer hastalıklarına özgü bir belirtidir. Fiziksel incelemede ral-ronküs-ekspiryum uzaması gibi bulguların özgünlüğü de yoktur. Temel olan erken evrede tanı konulmasıdır (12).

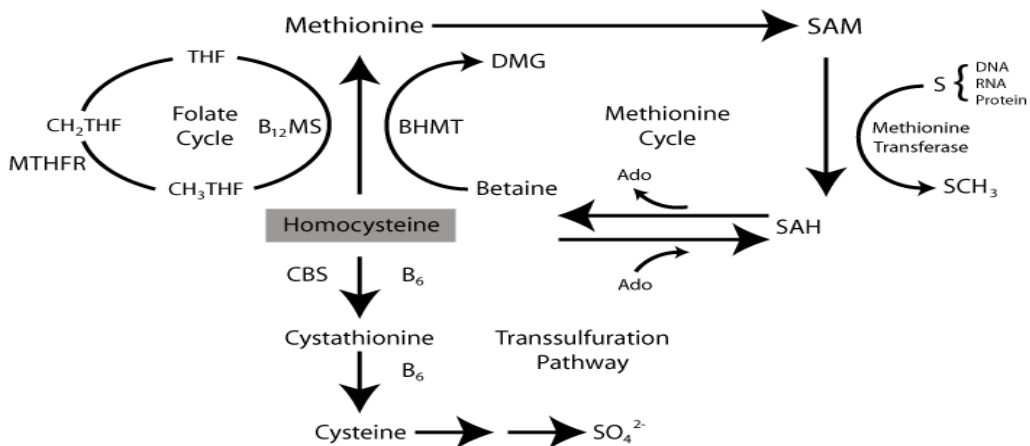
2.2. HOMOSİSTEİN

Vincent du Vigneaud, 1931 de homosisteini ilk defa tanımlayan bilim adamıdır. 1955 de Nobel Kimya ödülünü almıştır. Homosistein esansiyel bir amino asit olan metiyonin metabolizmasına dayalı olarak oluşmaktadır (13). Çok hızlı metabolik kullanımı sebebiyle homosisteinin plazma düzeyi düşüktür. Yüksek homosistein düzeyleri ile hastalıklar arasındaki ilişki, 1962 yılında Carlson ve Neil tarafından gelişme geriliği olan bazı çocukların idrarında yüksek konsantrasyonda homosistein bulunması ile açığa çıkmıştır. Daha sonra 1969 yılında Mc Cully yüksek plazma homosistein düzeyinin aterotrombotik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır (13). Daha sonraları ateroskleroz, venöz tromboz, koroner arter hastalıkları, kanser, nöral tüp defekti, demans, alzheimer ve diyabet gibi hastalıklarla ilişkileri araştırılmıştır (14).

2.2.1 Homosistein Yapısı ve Metabolizması

Homosistein proteinlerin yapısına katılmayan, diyetle alınamayan, metiyonin metaboliti olan sülfürlü bir amino asittir. İnsan plazmasında hem sülfürlü indirgenmiş (homosistein) hem de disülfidli oksitlenmiş (homosistin) formlar bulunur. Homosisteinin okside formları plazma total homosisteinin %98-%99'unu oluşturur (15).

Homosistein metabolizmasında iki major yol bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, kofaktör olarak metiyonine yeniden metilenmesi ikincisi, kofaktör olarak vitamin B₆ kullanılarak sisteine dönüşebilen bir transsülfürasyon yoludur (16)(Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Homosistein metabolizması şeması

Remetilasyonda metiyonin sentaz veya betain-homosistein metil transferaz tarafından homosisteinden metiyonin oluşturulur; Tanssülfürasyon sırasında ise homosistein b-sentaz tarafından sistatyonine, sistatyonin g-sentaz tarafından ise sisteine dönüştürülür (16).

2.2.2 Plazma Homosistein Düzeyleri

İnsan plazmasında homosistein değişik formlarda bulunur. Yaklaşık olarak %80-90'ı başlıca albumine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlanarak bulunur. Geri kalan homosistein oksitlenerek dimerler homosistin veya sisteinlerle birleşerek miksdisülfitleri oluşturur. Homosisteinin %1 den daha azı serbest olarak bulunur (17). Tüm formları kapsamak üzere "Total Homosistein (tHyc)" terimi kullanılır. Plazma total homosistein miktarı hesaplanırken tüm formların ditiyotreitol ile serbest homosisteine indirgenmesi gerekir (Şekil 2.2) (14,18).

İndirgenmiş (redükte)		
Homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-SH} \end{array}$	%1
Yükseltgenmiş (Oksidize)		
Homosistin	$\begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3 \end{array}$	%5-10
Mikst disülfidler:		
Proteine bağlı homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{Protein} \\ \\ \text{S} \end{array}$	%80-90
Sistinli homosistein	$\begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ ^-\text{OOCCHCH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3 \end{array}$	%5-10

Şekil 2.2. Plazma homosistein komponentleri

Plazma total homosistein düzeyleri demografik, genetik ve kazanılmış faktörlere bağlıdır. Kazanılmış faktörler içinde hem hayat tarzı hem de sağlık durumu sayılabilir. Sağlıklı populasyonlarda total homosistein oranının plazmada 5–15 $\mu\text{mol/L}$, serumda 13-18 $\mu\text{mol/L}$ arasında olduğu tespit edilmiştir (17). Bazı çalışmalarda, total

homosistein miktarı 10–15 $\mu\text{mol/L}$ olsa bile koroner arter hastalığı riskinin devam edeceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle, üst sınır 10 $\mu\text{mol/L}$ yada daha düşük olarak değerlendirilmektedir. Bunun nedeni folik asit, B₁₂ ve B₆ vitaminleri ile optimal beslenmeye rağmen bu istenen seviyeye ulaşmak mümkün olmayabilir (17). Total plazma homosistein dağılımı; 5-15 $\mu\text{mol/L}$ normal olan, 10 $\mu\text{mol/L}$ 'nın altında ise istenen oran olarak değerlendirilebilir. 15 $\mu\text{mol/L}$ 'den fazlası hiperhomosisteinemi; 15-25 $\mu\text{mol/L}$ hafif, 25-50 $\mu\text{mol/L}$ orta, 50-500 $\mu\text{mol/L}$ ağır olarak nitelendirilebilir (17).

2.2.3. Homosistein Ölçüm Yöntemleri

Homosistein tayini sadece kanda yapılmaktadır. Bunun nedeni serebrospinal sıvıda az miktarda bulunmasıdır (0.1 $\mu\text{mol/L}$). Kanda tayini ise en sağlıklı şekilde plazmada yapılır.

Serumda çalışma, hem hazırlama süresi uzunluğundan hem de protein miktarı fazlalığından önerilmemektedir. Eritrositlerden ileri gelen salınımı engellemek için örnek mümkün olan en kısa sürede santrifüjlenmelidir. Homosisteinin %80'i proteinlere bağlandığından örnek alımı sırasında kişinin duruş şekli fark yaratır. Yatan bir kişide plazma protein miktarı oturan/ayaktaki kişiye göre daha azdır. 50 gram protein içeren bir yemekten 3 saat sonra kandaki homosistein miktarı yavaşça artmaya başlar. 6-8 saat sonra maksimum düzeye çıkar ki bu yaklaşık %15-20'lik bir artış demektir. 12-20 saat içerisinde ise etki kaybolur. Kan örneği vermeden önceki 12 saat içerisinde bir şey yenmemelidir. Bunlara ek olarak en önemli adım olan disüflitlerin indirgenmesi adımı, eritrositler ayrıldıktan sonra yani plazma elde edilince yapılır. Homosisteinin tekrar oksitlenmesini engellemek için plazma proteinleri çöktürülerek uzaklaştırılır (17).

Başlıca homosistein ölçüm yöntemleri arasında şunlar yer alır;

Kapiller Gaz Kromatografi – Kütle Spektrometresi (GC-MS): Bu yöntem kararlı izotop dilisyonuna dayanır. Deuteryum işaretli homosistein katıldıktan sonra disüflit bağları ditiyotreitil ile indirgenir ve homosistein ekstrakte edilir (18).

Likit Kromatografi – Elektrospray Tandem Kütle Spektrometresi : Az numune ile çalışıp çabukça sonuç alma potansiyeli olan bir yöntemdir. Magera ve ark. tarafından 200 numuneyi, 10 saatten kısa sürede analizleyen bir tekniktir (19).

Amino Asit Analizatörü ve Fotometrik Tayin Yöntemi: Anderson ve ark. 1989 yılında homosistein tayini için ninhidrin post kolon derivatizasyonlu klasik amino asit analizörü kullanarak bir yöntem optimize etmişlerdir (20).

Florometrik Tayin: Fiskerstrand ve ark. Tarafından ditiyoeritol ve sodyum borhidrid tarafından indirgenen ve monobromobiman ile türevlendirmeye dayalı olarak geliştirilen otomatik bir yöntemdir (21,22).

Elektrokimyasal Ölçüm Yöntemi: Homosistein içerdiği sülfhidrid grubu sayesinde indirgeme ve yükseltgeme reaksiyonlarına dayalı olarak elektrokimyasal ölçüme dayalı bir yöntemdir (23,24).

Kapiller Elektroforez: Kapiller elektroforez ve lazer floresansa dayalı homosistein tayin yöntemleri uygulanmıştır (25).

Bu yöntemlerin yanı sıra Shipchandler ve Moore tarafından immunasyon yöntemi (26,27), Fratzen ve arkadaşları tarafından enzim dönüşümlü plazma veya serumda immunasyon yöntemi ve Standart immunoassay teknikleri kullanarak aynı prensip değişik otomatik yöntemlerle adapte edilmiştir (28).

2.2.4. Homosistein Düzeyini Kontrol Eden Faktörler

Asimetrik dimetil arginin (ADMA): Hücre ve dokularda doğal bir amino asit olan ADMA, nitrik oksit sentetazların (NOS) doğal bir inhibitörüdür ve plazma total homosistein düzeyi ile bağlantılıdır, pozitif yönde etkisi olur (29).

Sistein: Bir in vitro çalışmada düşük sistein veya sistin konsantrasyonlarının homosistein oksidasyonunu hızlandırdığı ve homosistein bağımlı oksijen tüketimini artırdığı bulunmuştur (30). Ratlardaki bir çalışmada da total homosistein'nin hem sistein hem de glutatyon düzeyleriyle negatif korele olduğu ve glutatyon düzeylerinin modülasyonunun plazma total homosistein düzeyini etkilediği bildirilmiştir (31).

Yaşam Tarzı: En önemli etkenler sigara, alkol ve kötü beslenmedir. Beslenme aynı ülkede farklı bölgelerde farklılıklar gösterdiğinden, total homosistein düzeyini etkiler (32). Bunların yanı sıra; yaşam şekli, yaşlanma ve cinsiyet farkları, aşırı kahve, aşırı alkol kullanımı, sigara kullanımı, methotreksate, fentuin, azathioprine, teofilin, metformin, tiyazid diuretikler, colestipol, nikotinik asit, oral kontraseptiveler gibi ilaç kullanımı, menapoz sırasında kadınlarda hiperhomosistinemi nedenleri arasında sayılabilir (32).

Plazma homosistein miktarı yaşlanma ile artar ve buna bağlı olarak bayanlarda menopoz sonrası diyetle B₁₂ ve Folat alımı eksikliği, barsak bakterilerinin fazlaca artması, asit ve pepsin sekresyonunun azalması, ilgili enzim miktar ve aktivitelerinin azalması, böbrek fonksiyonlarının azalması gibi sonuçlar doğurur (33).

Vitamin Etkisi : Prospektif çalışmalarda düşük folat ve vitamin B₆ alımının kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiş, dolayısıyla homosistein metabolizmasıyla da bağlantılı oldukları bildirilmiştir. Bu vitaminlerin 5-metil tetra hidro folat (THF), metilkobalamin, betain ve N-asetil sisteinin homosistein düzeylerini azalttığı rapor edilmiştir (34).

Yaş ve cinsiyet: Plazma total homosistein düzeyi yaş, cinsiyet gibi faktörlerin yanında diğer fizyolojik belirleyicilerden de etkilenmektedir. Plazma total homosistein düzeyleri her iki cinsiyette de yaşlanma ile artış gösterir (3-5 µmol/L). 40 yaşlarında ki erkekler kadın arasında yaklaşık 2µmol/L lik farkla, erkeklerde homosistein düzeyi daha fazladır. Yaşlı bireylerde bu düzeyin yükselmesi, metabolizmanın genel yavaşlaması, intestinal malabsorbsiyon prevalansının artması veya diyetle yetersiz vitamin alımı (folat, B₆ ve B₁₂ vitaminleri) ve böbrek fonksiyonunun azalması sonucu olabilir. Cinsiyet farklılığı kısmen hormon statüsüyle açıklanabilir. Ayrıca erkekte ki kas kütlelerinin fazla olması kreatine bağlı cinsiyetler arası farka neden olmaktadır. Beslenme ve ortaya çıkan fizyolojik değişimler total homosistein düzeyini etkiler (32). Diğer bir fizyolojik belirleyici hamileliktir. İkinci trimesterde en düşük değerler görülürken, doğumdan hemen sonra normal düzeylere erişilmektedir (34).

Böbrek fonksiyonları: Total homosistein düzeyinin böbrek fonksiyonlarına bağlı olduğu bildirilmiştir (35). Fizyolojik durumlarda, proteine bağlı olmayan homosistein böbrekte glomeruler filtrasyona uğrar, ancak hemen hemen tümü tübüllerden reabsorbe edilir. Daha sonra böbrek hücrelerinde karbondioksit ve sülfata oksidatif katabolize edilir. Total homosistein düzeyleri ile serum kreatinini arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon vardır. Bu korelasyon böbrek glomerüler filtrasyon hızı ile daha da anlamlıdır. Yaşa bağlı böbrek fonksiyonu yetersizliği homosistein klirensini azaltabilir (32).

Hormonların etkisi: Total homosistein düzeyleri menopozdan sonra artar. Menstrüel siklus da homosistein düzeylerini etkiler. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda total homosistein ile östradiol düzeyleri arasında kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur. Androjenler, kas kütlesindeki artışa sekonder olarak homosistein sentezini arttırabilir. TSH, total homosistein düzeyinin önemli bir belirleyicisidir. Tiroid hormonları, riboflavin metabolizmasını etkileyerek homosistein metabolizmasına katkıda bulunurlar (32).

Gastrik pH: Vitamin B₁₂ absorpsiyonunda, proteinlerden vitaminleri ayırmak için gastrik asit (intrinsik faktör (IF)) sekresyonları gereklidir. Ayrıca, pankreas enzimleri ve distal ileumda sağlam B₁₂-IF reseptörlerine de ihtiyaç vardır. Dolayısıyla, gastrik bozukluklar vitamin B₁₂ malabsorpsiyonuna yol açabilir. Benzer şekilde, folat absorpsiyonu kompleks enzim karışımları ve bağlanma proteinlerini gerektirir. Bunlar kolayca 5-metil-5,6-dihidrofolata okside olurlar. Yemeklerden sonra hafif asidik koşullarda kolayca parçalanırlar, ancak gastrik lümeneye salgılanan askorbat tarafından aside dayanıklı 5-metil-THF şeklinde indirgenirler (32).

2.2.5 Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi'ye yol açan faktörler edinsel ve genetik olmak üzere iki grup altında incelenebilir. Edinsel nedenler olarak; diyetle alınan vitamin eksikliği, folik asit, vitamin B₆, vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı olarak kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, psöriazis, malignite: akut lenfoblastik lösemi gibi hastalıklar sayılabilir (36). Genetik nedenler ise; sistationin beta sentaz yetmezliği (Konjenital Homosistinüri), Metilentetrahidroflat reduktaz (MTHFR) yetmezliği ya da defekti, metiyonin sentaz defekti, vitamin B₁₂ transport defekti, vitamin B₁₂ koenzim sentaz defekti gibi genetik nedenler hiperhomosisteinemi'ye yol açmaktadır (33).

Tablo 2.1. Hiperhomosisteinemiye Neden Olan Faktörler

GENETİK	Homozigot MTHFR defekti Heterozigot MTHFR defekti Termolabil MTHFR defekti Homozigot CBS defekti Heterozigot CBS defekti Kobalamin mutasyonu Metiyonin sentaz defekti
HASTALIKLAR	Vitamin B ₁₂ eksikliği (penisyöz anemi) Vitamin B ₆ eksikliği Folat eksikliği Böbrek yetmezliği Hiperproliferatif bozukluklar Hipotiroidi
İLAÇLAR	Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin) Vitamin B ₁₂ antagonistleri (nitrik oksit) Vitamin B ₆ antagonistleri (teofilin, azarabin) Antiepileptikler Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin)
FİZYOLOJİK	Yaşlılık, Erkek cinsiyet, Glomeruler filtrasyon azalması Kas kitlesinde artma

2.2.6. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini kurmaya yönelik prospektif çalışma sonuçları karmaşıktır. Amerika’da yapılan bir çalışmada kontrollerle karşılaştırılan kardiyovasküler hastalıklı kişilerde daha yüksek plazma total homosisteini bulmuştur. Son zamanlarda plazma tHcy’nin kardiyovasküler hastalıklı Norveçli hastalarda mortalitenin kuvvetli bir habercisi olduğu bildirilmiştir.(37)

Homosisteinin kardiyovasküler hastalığıdaki etkisi tartışmalı olduğu için hiperhomosisteinin vasküler hastalıklara neden olduğuna dair daha fazla veriye ve etki mekanizmasının açıklanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İleri sürülen mekanizmalarda, tHcy’in endotelial disfonksiyona, düz kas proliferasyonuna, ekstrasellüler matriks proliferasyonuna, lipid oksidasyonuna, sitotoksositeye veya koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür (38).

Homosisteinin aterogenez, ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller tam olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelinin antikoagulan özelliğini prokoagulana dönüştürebildiği ve in vitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabildiği gösterilmiştir (38,39). Homosistein, vasküler düz kas hücrelerinde mitogeneze ve sitotoksik etkiye de neden olabilmektedir (40) Bazı araştırmacılar, güçlü

bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksidin sıgır endotelyal hücrelerinden salınımının bozulduğunu göstermişlerdir (41) Nitrik oksit salınımının ve/veya etkilerinin azalması, hiperhomosisteinemi gözlenen trombotik olaylara neden olabilir (42)

Aterosklerozda, endotel hasarı kritik öneme sahip olup hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (43). Bu nedenle, homosisteinin bazı etkileri endotelyal disfonksiyon ve daha spesifik olarak nitrik oksidin salınımı ve/veya etkilerinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Endotelyal disfonksiyonda, damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon azalmaktadır. Orta yaşlı Çinlilerden oluşan ve belirli bir vasküler risk faktörü saptanmayan 14 kişilik bir grupta yapılan çalışmada, damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ölçümleri yapılmış ve hiperhomosisteineminin (tHcy=34,8 μ mol/L) endotelyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (44) Başka bir çalışmada, ailesinde ateroskleroz anamnezi ve klinik bulguları olmayan hiperhomosisteinemi (19,2 μ mol/L) 26 yaşlı hastada da damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ölçümlerinin azaldığı gösterilmiştir (45). Endotelyal disfonksiyon, klasik homosisteinüri çocuklarda gösterilmiş iken serbest homosistein ve metiyonin seviyeleri normal heterozigot sistationin β -sentaz enzimi (CBS) eksikliği olan çocuklarda endotel hasar saptanmamıştır (46). Normal sağlıklı kişilere standart metiyonin yükleme (0,1 g/kg) ile zaman içinde damar içi kan dolaşımına bağlı dilatasyonun bozulabildiği gösterilmiştir (47-48). Akut metiyonin yüklemesinin birkaç metabolik etkisi vardır ve plazma homosisteinini yükseltebilmesine rağmen insanlarda homosisteinin endotel fonksiyonları üzerine toksik etkilerinin delili sayılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda bir hafta süre ile günde 0,1 g/kg metiyoninle beslenen kişilerde endotel fonksiyonlarının bozulmadığı ancak tHcy seviyelerinin anlamlı oranda yükseldiği tespit edilmiştir (47,49).

Lambert ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda; erken koroner, serebral veya periferik vasküler hastalıklı ve metiyonin yüklenmesinden sonra hiperhomosisteinemi tanısı konan 60'ı birbiri ile birinci dereceden akraba 123 sağlıklı kişide endotelyal disfonksiyon ve arteriyel distansibilite arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu çalışmada; endotelyal fonksiyon, brakial arterin kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ile damar duvarının fiziki özellikleri karotis arterinin arteriyel distansibilitesi ölçülerek tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan kişilerde açlık tHcy ve metiyonin yükleme testi yapılmıştır.

Hafif hiperhomosisteinemili kişilerden oluşan bu grupta, önceki raporların aksine brakial arterdeki Kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ile açlık tHcy arasında ilişki bulunamamış ancak metiyonin yüklemesinden elde edilen veriler incelenince kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ve homosistein arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı zıt bir ilişki tespit edilmiştir (50).

Erkek cinsiyeti, total kolesterol, sigara içme, hipertansiyon gibi klasik risk faktörleri ile damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon arasında ilişki bulunamamış iken post menopozdaki kadınlarda damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyonla ilişki bulunmuştur. Yine damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ve asemptomatik erkek ve kadınlardaki risk faktörleri arasındaki ilişkiyi ‘multiple stepwiseregresion’ analizi ile inceleyen diğer bir çalışmada da damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyondaki azalmanın sigara içen yaşlı erkeklerde daha büyük damarlarla, ilişkili olduğu bildirilmiştir. Toplam risk faktör skorunun damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon ile kuvvetli ilişki göstermesi risk faktörlerini bir birine karşılıklı etkileyebileceği düşünülmektedir (51).

Klasik homosistinüriye göre koroner arter hastalıkları, serebro vasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıkların eşlik ettiği hafif hiperhomosisteinemide, homosisteinin oynadığı rol daha azdır. Ancak önceden miyokard enfaktüsü geçiren serebrovasküler trombozlu yaşlı erkeklerde total homosistein’in 10µmol yüksek olduğu tespit edilmiştir (52). Akut koroner arter hastalığı olan kişilerde pıhtılaşma faktörleri ile homosistein arasında ilişki bulunmuştur ve koroner yetmezlikli hastalarda folik asid ve anti oksidan vitaminler verilerek total homosistein konsantrasyonu azaltılmıştır (53).

Hiperhomosisteinemi tedavisinde folik asitle desteklenmiş diyetle beslenmenin tavsiye edilmesi gerektiği, günümüzde klinik sonuçlarla ortaya çıkmıştır. Günlük diyetle 0,5mg folik asit eklenerek total homosistein seviyesi %25 azaltılabilmektedir (54).

2.2.7 Homosisteinin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Homosistein’in beyindeki etki mekanizması çok sayıdadır, ancak bunlar nörotoksik etki ve vasküler etki olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir. Nörotoksik etkisine ilişkin çalışmaların büyük kısmı in vitro çalışmalardır (55). Homosistein’in direk nörotoksik etkisi apoptozu aktive etmesidir. Ratlarda yapılan çalışmalarda homosistein’e bağlı hipokampal nöronlarda nikotinamid adenin dinikleotid (NAD) deplasyonuna bağlı, mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres ve nöronal apoptoz

gösterilmiştir. Yüksek düzeyde homosistein'nin endotel bağımlı vazodilatasyona, endojen doku tipi plazminojen aktivatörü ve endotelial DNA sentezi üzerine etkisiyle endotel disfonksiyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (56). Ayrıca yüksek Homosistein'in aynı zamanda hücre içinde kalp ve damar koruyucusu olan adenozin miktarının azalmasına da neden olduğu gösterilmiştir (57).

2.2.8. Homosistein ve Kemik Metabolizmasına Etkileri

Artmış plazma homosistein düzeylerinin, osteoporoz riski ve kırık sıklığında artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Erken başlangıçlı osteoporoz, homosistein ve metabolitlerinin kollajen çapraz bağlarıyla etkileşimi dolayısıyla homosistinüri ile bağlantılı olduğu görülmektedir. Plazma homosistein düzeylerinin postmenopozal kadınlarda, premenopozal döneme kıyasla daha yüksek olduğu da bilinmektedir. Bu verilere dayanarak osteoporoz patofizyolojisinde homosisteinin rolü olduğu düşünülmektedir. Homosistein ve kemik metabolizması arasındaki etkileşimler, enzim eksikliği ve genetik değişiklikler ile artan homosistein düzeylerine bağlı olabildiği gibi, doğrudan homosisteinin serbest radikal metabolizması ve sitokin üretiminde yol açtığı değişikliklere de bağlı olabilmektedir (58).

2.2.9. Böbrek Hastalıklarında Homosistein

Kronik böbrek hastalıklarının seyri sırasında ve özellikle de kronik diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı yıllık mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu hastalıklarda ki ölüm nedenlerinin yarısı ile hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık üçte biri kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Kronik üremide bu kadar yoğun morbidite ve mortaliteye sebep olan kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve tedavisi ile ilgili çalışmalar son zamanlarda giderek artmaktadır. Bu çalışmalarda klasik koroner risk faktörleri olan hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, menopo ve azalmış fiziksel aktivitenin yanı sıra, üremeye bağlı potansiyel risk faktörleri de araştırılmaktadır. Homosistein düzeylerinin, hafif böbrek yetersizliği olan hastalarda normal sağlıklı kişilere göre iki katı, ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda dört katına kadar, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapılan hastalarında üç katına kadar yükseldiği gösterilmiştir. Üremik hastalıklarda, buldukları üremik ortamın yol açtığı potansiyel kardiyak risk faktörleri, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda büyük rol oynar. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde homosisteinin etkisi tartışmalıdır. Homosistein düzeyinin endotel disfonksiyonu, düz kas ve ekstrasellüler

matrix poliferasyonu, lipit oksidasyonu sitotoksisite veya koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hastalıklara neden olabileceği ileri sürülmüştür. Böbreklerde homosistein metabolizmasında yer oynayan bir kısım enzimler vardır. Kesin olmamakla birlikte, renal yetmezlikteki hiperhomosisteineminin bir nedeni de budur. Homosisteinin vasküler hasardaki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Homosistein vasküler duvarın anti trombotik özelliklerini değiştirmekte, bunu da koagülasyon aktivitesini değiştirme ve fibrinolitik sistemi etkileyerek yapmakta ve vasküler düz kas poroliperasyonunu artırmaktadır. NO ve homosistein arasındaki etkileşimin mekanizması mültifaktoriyeldir. Hiperhomosisteinemi NO'in oksidatif stres yolu ile yıkımını artırarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat B₁₂, B₆ vitaminin sekiz haftalık uygulamasının plazma homosistein düzeylerinde belirgin azalma yapmasına rağmen endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanamamıştır. Tam tersine L-arginin uygulamasının homosistein seviyelerini etkilememesine rağmen endotel kaynaklı vazodilasyonda iyileşmeler sağlamaktadır (59).

2.2.10. Homosistein ve Gebelik

Gebelerde gebe olmayan kadınlara göre plazma tHyc konsantrasyonları %30-60 oranında daha düşüktür ve gebelerde bu oran ikinci trimester de en düşük seviyededir. Murphy ve ark. son dönemlerde yaptığı gebelik boyunca tHyc seviye tesbit çalışmalarında tHyc düşüklüğünün folik asit alımı, plazma volümü artışı ve serum albumin düşüklüğü ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (60,61). Murphy ve ark 93 sağlıklı kadında gebeliğin 8, 20 ve 32. haftalarında ve doğumdan hemen önce alınan örneklerle tHyc seviyelerini tesbit etmişlerdir. tHyc seviyeleri gebeliğin 32. haftasında yüksek bulunmuştur. Ayrıca annenin doğum öncesi, doğumdaki ve bebeğin kord kanındaki tHyc seviyeleri değerlendirilmiştir. Hem anne hem de bebek tHyc seviyeleri folik asit kullanımı ile düşmektedir. Sonuç da gebelikten 8 hafta önce ve doğumdaki tHyc seviyeleri ile doğum ağırlığı ters ilişkidir (62). Homosistein artışı direk damar hasarlarına neden olarak fetomaternal dolaşım yetmezliklerine sebep olabilir. Buna bağlı olarak yüksek total homosistein seviyeleri ve tekrarlayıcı erken düşükler koryonik villus vaskülarizasyon defektine neden olmaktadır. Gebelik sırasında yüksek total homosistein seviyeleri ile gebelikle bağlantılı subklinik vasküler hastalıkları, glomeruler filtrasyon azlığı, yetersiz plazma volum yetersizlikleri gibi durumları önceden tespit

edilebilecek bir belirteç olabilmektedir. Ayrıca gebelikte homosistein yüksekliğine bağlı oluşan komplikasyonları önlemede de folat alımının büyük rolü vardır (63).

2.2.11.Hipertansiyon ve Homosistein İlişkisi

Homosistein yüksek kan basıncına dayalı gelişen arterosklerozun şiddetlenmesine yol açmaktadır. Deneysel olarak hiperhomosistenemi kronik metiyonin yetersizliği ile birlikte seyrederken, sistolik ve diastolik arteryel basıncıyla artmaktadır (64). Deneysel çalışmalarda plazma homosistein seviyesi tek başına sistolik hipertansiyon hastaları izole edildiğinde diğerleri ile kayda değer farklılıklar gösterdiği, yine aynı şekilde diastolik hipertansiyon hastaları izole edildiğinde diğerleri ile yine kayda değer farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar hızlı gelişen endotel fonksiyon bozukluklarında homosistein ve hipertansiyon arasındaki ilişki daha net olarak açıklanmaktadır (65)

2.2.12. Homosisteinin Nitrik Oksit Salınımı Üzerine Etkisi ve Trombosit Agregasyon ile İlişkisi

Homosistein'in vasküler hasarlara neden olan değişiklikler yarattığı bildirilmiştir. Tipik olarak; direk zehirli endothelial hücre hasarlanması ve bozuk nitrik oksit üretiminden kaynaklanan endothelial disfonksiyonu, düz kas hücresi çoğalması, artan reaktif oksijen radikallerinin üretimi, oksidasyona karşı artan düşük yoğunluklu lipoprotein, kolesterol hassasiyeti ve artan thrombojenite bu konuda örnek olarak gösterilebilir (66).

Çok sayıda araştırma, yaygın olarak da ortak ve retrospektif durum-kontrol epidemiyolojik çalışmalar artmış homosistein konsantrasyonu ve artmış kardiyovasküler risk arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. 1995 yılına kadar yapılan ana epidemiyolojik çalışmaların analizleri homosistein konsantrasyonu ve kardiyovasküler risk arasında lineer, bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. Homosistein seviyesinin normal olduğu durumlar için de advers kardiyovasküler hastalık riski incelenmiştir; Bu çalışmalar da homosistein seviyesi normal olan insanların da homosistein seviyesinin azaltılması uygulamalarından fayda sağlayabileceğini göstermiştir (kardiyovasküler risk olan kolesterolde olduğu gibi). Düşük diyet olarak alımı ve tahminen hiperhomosisteinemi sonucu oluşan folat, B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin düşük sirkülasyonları da ayrıca artan kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (67).

2.3. NİTRİK OKSİT (NO)

Nitrik oksit hücrel patofizyolojide önemli rol oynayan çözünebilir bir serbest radikal gazdır. Vazodilatör mesajı endotelyumdan düz kasa taşıyan bir enerji aktarıcısı olarak, sentral ve periferel sinirsel transmisyonda ve bağışıklık olayında aktif rol oynar. Sonuçta hücre içinde ve hücre dışında taşınan NO miktarı çok hassastır. Nitrik oksit, 1980’de Furchgott ve Zawadzki, asetilkolin tarafından indüklenen vasküler gevşemede endotel varlığına gereksinim gösterdiğini bildirmişlerdir. Vasküler relaksasyon, EDRF tarafından oluşturulmaktadır. Furchgott, 1986’da EDRF’nin NO olabileceği düşüncesini ileri sürmüştür. 1987 yılında Palner ve ark. EDRF’nin bilinen biyolojik etkilerinden NO’nun sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (68).

Nitrik oksit son yıllarda tanınan, birçok biyolojik olayda önemli rolü olan, çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. NO, bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük, yüksüz bir moleküldür. NO’nun bu karakteristikleri, onu ideal bir molekül haline getirir ve bu sayede NO, oksijen, süperoksit radikalleri ve geçiş metalleriyle (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. NO, membranlardan serbestçe difüze olabilir. Yüksek derecede reaktif olan NO, suda çok az çözünebilir bir gazdır. NO’nun dokuda, 10-60 saniyelik kısa bir yarı ömrü vardır. Daha sonra nitrite parçalanır (69,70).

NO ve diğer bir son ürün olan sitrülün, arjininden NOS enzimi aracılığıyla sentezlenir. Hormonlar, nörotransmitterler, büyüme faktörleri gibi hücreler arasında sinyal geçişine yardımcı olan birçok molekül, çoğunlukla plazma membranıyla ilişkili spesifik protein reseptörlerine bağlanırlar. Buna zıt olarak NO, kendisini üreten hücrenin dışına yayılır ve spesifik hedef moleküllerle etkileşime gireceği hedef hücreye girer. En iyi karakterize edilen NO reseptörü, hem grubu olarak ya da demir –sülfür kompleksi olarak bazı proteinlerin yapısında da yer alan demirdir. NO, guanilat siklazın hem grubu içindeki demire bağlanınca guanilat siklaz aktive olur ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) meydana gelir. cGMP’deki artış, diğer hücrel süreçleri aktive eder. Guanilat siklazın aktivitesindeki değişikliklerle NO, arterlerin dilatasyonunu, nöron hücrelerinde sinyal iletimini sağlar (71,72)

NO fizyolojik konstrasyonlarda, hemen hemen tüm organ sistemlerinde değişik biyolojik etkilere sahiptir. NO gastrointestinal sistem, havayolları, kavernöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür. NO merkezi sinir

sisteminde, hafızanın şekillenmesini de içeren çeşitli fonksiyonları bir nörotransmitter olarak destekler; periferde ise gastrointestinal, solunum ve genitouriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler. İlave olarak NO'nun, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda da fonksiyonu vardır. Miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonu ile sonlanan durumlara, artmış NO formasyonunun katkısı olabilir. Diğer taraftan artmış NO vazodilatasyona, trombosit agregasyonunun engellenmesi ile dokuların mikrosirkülasyonunda rahatlamaya ve sonuçta da dokuların oksijenlenmesi yönünde çok yararlı katkı sağlayabilmektedir (73,74).

2.3.1 Nitrit Oksit Sentezi

Endotelyum, serebellum, nonadrenerjik, nonkolinerjik sinir hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, böbrek, pulmoner epitel hücreleri, gastrik mukoza ve miyokard gibi birçok dokuda NO aktivitesi olduğu bildirilmiştir. NO, Nitrik Oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. NOS, moleküler oksijen ve NADPH'nin varlığında, L-Arjinin'i sitrulin ve NO'ya dönüştürür (71).



NOS'un, e-NOS, i-NOS ve c-NOS olmak üzere 3 izoformu vardır. Bu izoformların hepsi de homologdur (69,74).

Konstitif NO sentaz (c-NOS)'ın beyin ve endotel hücrelerden izole edilen 2 izoformu vardır. c-NOS, nöronal ve endotel hücrelerde her zaman bulunur. Bu enzim Ca^{++} ve Kalmodulin bağımlıdır ve NO'yu pikomolar miktarlarda üretirler. Bu NO sentaz izoformları, Ca^{++} seviyesi yükselinceye kadar inaktiftir. Ca^{++} bağlayıcı protein olan kalmodulin, Ca^{++} 'a bağlanır ve Ca- kalmodulin kompleksi, NO sentaza bağlanarak onu aktive eder. Bundan sonra c-NOS izoformları, Ca^{++} seviyesi azalana kadar küçük miktarlarda NO sentezlerler. Bu küçük miktarlarda ve aralıklı olan NO sentezi, sinyal taşınmasından ve endotel bağımlı vazorelaksasyondan sorumludur (75).

İnducible NO Sentaz (i-NOS) izoformu ise normal olarak makrofaj ve hepatositlerde bulunmaz ama bu hücreler spesifik sitokinlerle uyarıldığı zaman, i-NOS enzimi üretilir ve bir kez üretilince çok fazla miktarlarda NO sentezlerler. i-NOS, transkripsiyonel olarak regüle edilir. NO'nun devam eden fazla miktarlarda üretimi, patojenleri öldürür

yada inhibe eder. Makrofajlardan üretilen i – NOS Ca⁺⁺ bağımsızdır ve etki süresince NO'yu nanomolar düzeylerde üretirler (74).

Fizyolojik değişimde üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından (nitrate) NO₃⁻ oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir (76,77).

2.3.2. Nitrik Oksitin Fizyolojik Etkileri

NO'nun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri: Yapılan çalışmalarda, endotel hücreleri haraplanmış aortik halkaların gevşeyemediğini göstermişlerdir. Endotel hücreler, vasküler düz kasları gevşeten bir ajan salgılamaktadırlar, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu ajanın NO olduğu ortaya çıkmıştır (78).

Damarlar, NO'nun etkisi ile devamlı olarak belli bir aktif bir dilatasyon halindedirler. Endotel hücreleri, sürekli olarak bazal seviyede düz kas relaksasyonu oluşturan küçük miktarlarda NO salgırlar. NOS inhibitörleri olan nitroarjinin metil ester ya da N-mono-metil arjinin insan ya da hayvanlar tarafından alınır NO, üretimi inhibe edilir. Vasküler düz kaslar kontraksiyona uğrar, kan basıncı yükselir, NO kan damarlarını direkt olarak vasküler düz kas hücrelerini gevşeterek dilate eder. cGMP üzerinden Protein kinaz G aktive edilir. Asetilkolin gibi bir agonosit, endotel hücreler üzerindeki NO reseptörüne bağlanırsa, Ca⁺⁺ kalmoduline bağlanır ve bu kompleks, e-NOS'u aktive eder. Üretilen NO, endotel hücreleri dışına difüze olarak, guanilat siklazın hem grubuna bağlanacağı komşu düz kas hücrelerinin içine girer. Guanilat siklaz, cGMP üretmek için aktive olur. Bu da, düz kas relaksasyonuna yol açan protein kinazların aktivasyonuna yol açar. NO'nun biyolojik sıvılardaki yarı ömrü 2-30 saniye arasında olduğu için, etkisi spontan olarak azalır ve damar daha fazla NO üretilene kadar kasılı halde kalır (78,79).

Kalp de ise; miyositlerde e-NOS yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerle i-NOS, NO'nun kalp kasılmasındaki net etkisi inhibisyon yönündedir. Çeşitli agonistlerle (örneğin, β-agonistleri) oluşturulan pozitif inotropik etki e-NOS aktivasyonu veya NO vericileri ile azalmaktadır. Koroner arter allograft red reaksiyonlarında i-NOS immünoreaktivitesinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir Kalp yetmezliği olan hastalarda da i-NOS ekspresyonları artmaktadır (80).

NO'nun Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkisi : Trombositler yaklaşık 2µm çapında olup, nükleusları bulunmaz, eser miktarda DNA ve çok az miktarda RNA içerirler. Yapılan çalışmalarda trombositlerin e-NOS mRNA sını bulunmaktadır. 1986 yılında EDRF'nin trombosit agregasyonunun bir inhibitörü olabileceği bildirildi. NO, yalnızca vazodilatör görevi yapmaz, aynı zamanda damar duvarıyla dolaşım kanındaki elementlerin etkileşimini de inhibe eder. Koroner arterin zedelenmesiyle oluşan trombosit adezyonu ve agregasyonu, eksojen NO donörü olan nitroglicerine azalmıştır. NO, fosfolipaz C'yi inhibe ederek ya da platelet gliseraldehit 3- fosfat dehidrogenaza ADP- Ribozu bağlayarak trombosit guanilat siklazı ve adenilat siklazı aktive eder. NO'nun trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe etmedeki etkisi, platelet cGMP seviyesindeki artışla ilgilidir. NO, plateletlerin yalnızca endotel tabakaya değil aynı zamanda ekstrasellüler matrikse ve kollajen fibrillere de adezyonunu inhibe eder (80,81).

NO, direkt trombositler üzerine etki ederek pıhtılaşmayı azaltır. Endotel hücreler tarafından üretilen NO, yalnızca damar duvarı boyunca difüze olmaz, aynı zamanda trombositlerin bulunduğu damar lümenine de difüze olur. Trombositlerin içinde de NOS enzimi olduğu bilinmektedir. NO, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu inhibe ederek pıhtılaşmayı azaltmaktadır. Böylece NO'nun endotelial üretimi, yalnızca kan basıncını değil, kan pıhtılaşmasını da düzenlemektedir (80).

NO'nun Gastrointestinal Sistem üzerindeki Etkisi : NO, midede kan akımını artırmakta, asit salgılanmasını azaltmakta, mide tonus ve motilitesini düşürmekte, duodenal mukus ve bikarbonat sekresyonunu yükseltmekte, gastrik aside karşı mukozal koruma sağlamaktadır. Bazı patolojik durumlarda örneğin; fare, sıçan, kobay ve maymun inflamatuvar barsak hastalık modelleri ile insan Crohn hastalığında ve ülseratif kolitiste yüksek miktarda salgılanan NO, barsaklarda net sekresyona neden olmaktadır. Ancak, NO bir takım intestinal inflamasyon modelleri ile ilgili diyareye katkı sağlamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, hint yağı (castor oil), fenolftalein, Bisakodil, MgSO₄ , Safra tuzları, NOS aktivasyonuna neden olmaktadır. L-NAME ve L-NMMA, bu ajanlarla oluşturulan etkiyi antagonize eder (76). NO, midenin besin alımı sırasında minimum basınç ve maksimum gevşeme yanıtı olan "adaptif gevşeme" fenomeninde en önemli rolü oynayan nörotransmitterdir (71,74).

Kan Akımının Otoregolatörü ve Nöroregulatörü Olarak NO : NO, damar yatağındaki bazı bölgelerdeki lokal değişikliklere cevap olarak otomatik olarak kan akımını düzenler. Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarda, kan basıncının sabit kalması ama kan akımının artması NO üretiminde artışa neden olur. Komşu dokulardan salgılanan bradikinin ya da asetilkolin gibi faktörler de bazı damarlarda NO sentezini indükler. Bazal seviyede ki NO, beyinde, kalpte, bağırsakta, gastrointestinal kanalda ve böbrekte kan akımını düzenlemektedir. NO, kan akımının endojen regulatörüdür (71,74,77).

NO'nun Solunum Sistemi Üzerine Etkisi : Nitrik Oksit bronkodilatördür;, solunum yollarının rezistansını ayarlama da önemli rolü bulunmaktadır. Paranasal sinüsler, yüksek miktarda NO üretir. İlginç olarak bazal NO düzeyleri insan ve diğer primatlarda yüksek iken paranasal sinüsü bulunmayan veya çok az bulunan Baboon maymunlarında çok düşük bulunmuştur (82).

NO'nun Hipertansiyon ve Vazospazmdaki Rolü : NO kan basıncını düzenlemede merkezi bir role sahip olduğundan, NOS düzenlenmesindeki bozukluklar vazospazm ve hipertansiyon anomalilerine yol açarlar. Bugün, hipertansiyonlu hastalarda çok daha az NO üretildiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte, bu hastaların arterlerindeki direkt ölçümlerde normal değerde NOS olduğunu göstermiştir. Hipertansiyonlu hastalarda endotel NOS'un yapısı ya da düzenlenmesi ile ilgili bir bozukluk vardır (80).

NO'nun Ürogenital Sistem Üzerindeki Etkisi : Böbrekler de NO renal kan akımı, renal otheregulasyon, glomeruler filtrasyon, renin salgılanması, tuz ıtrahı gibi fonksiyonların kontrolünde en önemli parakrin modulatörü ve mediyatördür. Ayıca, Nitrik oksit hem mesane hem de ureterde önemli bir inhibitör nöromediyatör olarak etki etmektedir ve korpus kavernozum da Nitrik oksid (NO), nitretrjik nörotransmisyon da rol oynar; penis ve klitoris ereksiyonuna aracılık eder. (83).

NO'nun Patojenleri Baskılayıcı Etkisi : i-NOS tarafından oldukça fazla miktarlarda üretilen NO, yanında bulunan hemen her hücreyi öldürür. NO; bakteri, fungi, parazitler gibi birçok patojeni öldürür yada büyümelerini inhibe eder. NO aynı zamanda tümör hücrelerini de öldürür. NO, NOS'un uygunsuz biçimde indüklendiği bazı otoimmün hastalıklarda konakçı hücrelerini de öldürür. Böylece NO, patojenler ve konakçı hücreler gibi birçok hedefi öldürmeye ya da inhibe etmeye yetkili olan nonspesifik bir efektördür (71,74,78-80).

Nörotransmitter Olarak NO : NOS nöronları serebellumda bulunur. NO; koordinasyon ve dengede de rol alabilir. Ca^{++} 'un kalmoduline bağlanması, nöronal NOS'u aktive eder. Üretilen NO nörotransmitter görevini gerçekleştirmek üzere presinaptik nöronun dışına salınarak, postsinaptik nörona difüze olur (71,74).

NO'nun Santral Sinir Sistemindeki Rolü : NO'nun öğrenme ve bellekte önemli rol oynayan LTP (Long-Term potentiation) (hipokampusta) ve LTD (Long Term depression) (serebellumda)'ye neden olduğu gösterilmiştir (71,74).

Fötal yaşamdan yeni doğana kadar NO'nun kritik rolü : Fetusta yüksek dirençli ve düşük akımlı dolaşımdan düşük dirençli yüksek akımlı dolaşıma geçişi sağlayan en önemli vazodilatör mediyatör NO'tir. (71,74).

Nitrik Oksidin Akciğer Fizyolojisindeki Rolü:

Vasküler etkileri; Nitrik oksit oldukça güçlü bir vazodilatördür. Nitrik oksidin vasküler düz kaslarda gevşemeye yol açan etkileri açıkça görülmüştür (81,82). Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona neden olabilirken tersi durumunda NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekshale edilen NO (e-NOS) oranları anlamlı derecede düşüktür (83).

Nitrik oksit ayrıca antitrombotik etkiye de sahiptir. Nitrik oksit inhalasyonunun, dolaşımdaki trombositlerin ve tromboembolik hipertansiyonda trombozların in vivo aktivasyonlarını azalttığı gösterilmiştir(86). Hava yolu etkileri; Nitrik oksit, tıpkı vazodilatör gibi bronkodilatör etkiye de sahiptir. Bu etkisini, doğrudan bronş düz kas hücresi içindeki cGMP oranını artırarak ve dolaylı olarak da inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik (INANC) nöronların bir nörotransmitteri olarak işlev yaparak göstermektedir (84).

Hava yollarında, kolinerjik (asetil kolin), α -adrenerjik (norepinefrin) ve eksilatör nonadrenerjik nonkolinerjik (eNANC) (NK: nörokin) olmak üzere bronkokonstriksiyona neden olan üç nöral mekanizma vardır. B adrenerjik (epinefrin) ve İNANC (vazoaktif intestinal peptid, VIP ve NO) bronkodilatasyona yol açan mekanizmalardır. Proksimal hava yollarında ağırlıklı olarak İNANC nöral sistem aktif olarak mevcuttur ve bu, insan hava yollarındaki tek endojen bronkodilatör sistemdir (85).

İnflamasyondaki rolü; Nitrik oksit, pro-inflamatuar veya antiinflamatuar etkileriyle akut ve kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit oldukça reaktif bir moleküldür ve doğrudan ya da peroksinitrit oluşumu yoluyla oksidan etki gösterir. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterir ve savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar (86). Ancak aynı özellikler astımda görülen inflamasyonun da bir nedeni olabilmektedir (86,87). Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. İnflamatuar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır (86).

Çeşitli gözlemlerle eNO artışının hava yolu inflamasyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamatuar sitokinler, özellikle IFN- γ hava yolu epitelinde NOS II sentezini indüklemiştir. Kortikosteroid ve lökotrien antagonistleri gibi antiinflamatuar ilaçların uygulanması eNO seviyelerini ve NOS II sentezini azaltmaktadır (86,87). Buna karşın viral üst solunum yolu enfeksiyonu ve bronş provakasyon testleri sonucunda artmaktadır (90). Artan NO aynı zamanda vazodilatör özellikleri nedeniyle bronşiyal dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine neden olur. Astımdaki aşırı NO artışı ayrıca ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna da neden olabilmektedir. Bazı durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğer reaktif oksijen radikallerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de astımda NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul edilebilir (85).

Hava yolu hastalıklarındaki rolü ve önemi; Elektrokimyasal yöntemlerle ancak milyonda bir birim (ppm) NO ölçümü yapılabilmektedir. Oysa “chemiluminescence” yöntemi ile milyarda bir (ppb) oranında ölçüm gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem NO'nun ozon ile reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan ışık enerjisinin bir tüpte toplanması ve toplanan bu ışık enerjisinin NO seviyesiyle oranlanması esasına dayanır (88).

Ekshale edilen gazların toplanması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar genellikle “online” ve “offline” yöntemler olarak iki grupta toplanabilir (88). “offline” yöntemde ekspire edilen hava bir rezarvuar içinde toplanarak farklı zaman ve yerde ölçüm yapılabilir. “Online” yöntemde ise hasta nefesini cihaza üfler ve o anda ölçüm yapılabilir. eNO seviyeleri uygulanan yöntemle göre değişiklik göstermekle birlikte,

genellikle “offline” yöntemde bu 5-10 ppb (sağlıklı bireylerde) seviyesindedir. “Online” yöntemde NO seviyeleri akım hızına göre değişiklik gösterebilir (88).

Astım; Astımlı hastalarda hava yollarında NOS II enzim salınımı ve buna bağlı eNO salınımının arttığı ve steroid tedavisiyle bunun normale döndüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (86). Astımda NO, büyük oranda alt solunum yollarından ve eNOS II aktivasyonundaki artışla oluşmaktadır. Nitrik oksit ölçümleri astım için özgül değilse de artmış NO oranları, astımın diğer kronik öksürük nedenlerinden ayrılmasında yararlı olabilmektedir (87). Dupont ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, eşik değer 15 ppb olarak alındığında astım tanısı için özgüllük %90 ve pozitif tahmin değeri %95 olarak saptanmıştır (89).

Nitrik oksit ölçümünün astımdaki diğer kullanım alanı subklinik formların (SFT normal, bronkodilatör yanıt negatif, fakat balgam eozinofilik katyonik protein yüksek) saptanıp steroidle tedavi edilmesi ve klinik olarak hastalık tablosunun ortaya çıkmasının önlenmesidir (86). Hava yolu ile duyarlılığını saptamaya yönelik bronş provokasyon testi, eNO ölçümüyle birlikte yapıldığında daha özgül hale gelmektedir (88).

Astımda NO ölçümünün bir diğer kullanım alanı ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Normal koşullarda balgamda eozinofil sayısı veya serumda medyatör ve diğer inflamasyon ölçütlerinin araştırılması gibi invazif sayılabilecek yöntemler yerine bir tek NO ölçümü daha pratik görünmektedir. Kaldı ki, eNO değerlerindeki artış, inflamasyon göstergelerindeki artışla paralellik göstermektedir (88). Bu yolla gereksiz yüksek dozda steroid kullanımının önlenmesi önemli bir avantajdır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA); Stabil KOAH’lı ve kronik bronşitli hastalarda muhtemelen sigara içimine ve sigara dumanındaki yüksek NO’nun eNOS’un etkinliğini azaltan etkisine (down regulation) bağlı olarak eNO normal saptanmaktadır (90). Artmış nötrofilik inflamasyon ve oksidan/antioksidan dengesizliğine bağlı olarak, kontrol altında olmayan semptomatik KOAH’lılarda eNO yüksek saptanır (86).

Kistik Fibrozis ; Kistik fibrozisli hastalarda eNO seviyeleri düşüktür. Aslında KF’de yoğun nötrofilik inflamasyon ve artmış oksidatif strese rağmen NO’nun düşük olması muhtemelen bu hastalarda saptanan NOS II yetersizliğidir (91).

Bronşektazi; Bronşektazili hastalarda hastalığın yaygınlığıyla orantılı olarak eNOS yüksek saptanmaktadır (92). Bu durumda aktif inflamasyonun göstergesidir ve tıpkı astımda olduğu gibi steroid tedavisiyle normale dönmektedir. Bazı çalışmalarda ise bronşektazide eNO normal saptanmakta ve bunun nedeni olarak artmış sekresyonların NO'yu hapsetmesi gösterilmektedir (93).

Pulmoner Hipertansiyon; Pulmoner hipertansiyon pulmoner arterlerde anormal kalınlaşma ve pulmoner vasküler dirençte artma ile karakterizedir. Nitrik oksit endotel kökenli güçlü bir vazodilatör ve düz kas proliferasyonu inhibitördür. Primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda düşük saptanması, bunun hastalık patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (81).

2.4. TROMBOSİTLER

Trombositler 2-5 μ boyutlarında, megakaryositlerden oluşan, disk şeklinde hücrelerdir. İlkel omurgalılarda çekirdekli olarak izlenen trombositler, insan gibi gelişmiş omurgalılarda çekirdek içermezler. Bundan dolayı son yıllarda trombosit terimi yerine “tromboplastid” ya da “platelet (kan pulcuğu)” terimi kullanılması daha doğru olmasına karşın tam anlamıyla yerleşmemiştir. İnsanda 1 milimetreküp kanda 150-400 bin trombosit bulunur. Işık mikroskobu ile yapılan çalışmalarda çevrede ince, merkezde daha yoğun olmak üzere iki bölgeden oluştukları görülür. Dıştaki ince bölge “hyalomer”, içteki koyu bölge ise “granülomer” olarak adlandırılır. (94).

Hyalomerde zarla çevrili organel bulunmaz. Elektron mikroskopik incelemelerde bu bölgede trombositin biçimini koruyan 10-15 mikrotubulusun oluşturduğu bir demet görülür. Trombositlerin hareketinden sorumlu olan aktin ve miyozin filamentler burada yer alırlar (94).

Granülomerde bazıları ışık mikroskobuyla da izlenebilen başlıca üç depo granül bulunur: α granülleri, dense granüller ve lizozomlar. Alfa granüller başlıca trombospondin, vWF (von Willebrand Faktör), fibrinojen ve fibronektin bulundurur. Dense granüller ise ADP, ATP ve Serotoninin depo yeridir. Lizozomlar ise asit hidrolazları içerir. Bu maddeler trombosit stimülasyonu sonucu sekrete edilirler. Bunlardan özellikle ADP agregasyonu stimüle eder. Granülomerin elektron

mikroskopuyla yapılan incelemelerinde ayrıca 1-2 mitokondri, küçük glikojen parçacıkları ve çok sayıda şeffaf vezikülün bulunduğu görülür (94).

Trombositlerin en önemli fonksiyonları hemostaza katkıda bulunmalarıdır. Trombosit yüzeyini kaplayan glikoprotein örtüsü, trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, damar çeperlerinin hasarlanan alanlarına, özellikle zedelenen endotel hücrelerine ve damar çeperine yapışmalarını sağlarlar. Aktivasyon ajanlarından herhangi biriyle karşılaşır karşılaşmaz sırasıyla adezyon, şekil değişimi, agregasyon ve sekresyon gösterirler (95)

Trombositler, çok aktif yapıdadırlar. Ömürleri dolaşımında 8-12 gün kadardır. Bu süre sonucunda dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından elimine edilirler. Trombositlerin yarısından fazlası, kanın dalakta sıkı trabeküler ağ yapısından geçmesi sırasında makrofajlar tarafından tutularak kandan uzaklaştırılırlar (94).

2.4.1. Trombosit Agregasyonu

Trombosit agregasyonu, çeşitli aganositler tarafından indüklenen ve hücrede çeşitli biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler yaratan bir durumdur ve kısaca trombositlerin birbirlerine yapışması olarak tanımlanabilir. Zedelenmiş damar duvarı üzerine trombositlerin adezyonuyla oluşan geçici hemostatik tıkaç üzerinde trombositler birbirlerine yapışarak kümeleşirler (96).

Trombositlerin zedelenmiş damar duvarına ve başka trombositlere yapışmasını sağlayan membran glikoproteinleridir. Membran proteinleri sodyum dodesil sülfat polikrilamid jel elektroforezi ile incelenmiş olup I, II, III... diye adlandırılmıştır. Bunlardan agregasyonda en önemli olanı GP (gliko protein) IIB-IIIa kompleksidir. GP Ib'nin ise trombositlerin subendotelyal yüzeye yapışmasında önemli olduğu belirtilmiştir (96).

Trombositlerin aktive olmaları, bir yüzey reseptörü olan Gp IIB/IIIa ile fibrinojen, fibronektin ve vWF'ün temas etmelerine neden olmaktadır. Bu adeziv makromoleküller, trombositler arasındaki bağlantıyı sağlarlar ve agregasyon sürecinin temelini oluştururlar (96).

Agregasyon, ajanların özgül reseptörlere bağlanmasıyla başlar. Trombositlerin çeşitli ajanlarla uyarılmasından sonra GP IIB-IIIa kompleksi hücreye Ca^{++} girişi için bir kanal açar. Bu durum reseptörlerde fibrinojen molekülüyle bağlanmasını kolaylaştırarak, bir biçimsel değişikliğe yol açar. GP IIB-IIIa kompleksinin trombosit fibrinojen reseptörü

olduğu ileri sürülmektedir. Trombosit fibrinojen reseptörleri trombosit agregasyonunun asıl fizyolojik belirleyicisidirler. Trombositlerin inaktif durumunda GP IIB-IIIa kompleksi fibrinojen yapışmasına engel pozisyonda iken, aktivasyonu takiben fibrinojenin yapışmasını sağlayan pozisyona geçmektedir. Sonuçta aktif iki trombosit, GPIIb-IIIa kompleksleri arasında fibrinojen köprüleriyle birbirlerine yapışırlar. Trombosit membranına bir ajanın bağlanmasıyla birlikte trombositte degranülasyon da başlar. Degranülasyonda, trombositler granül muhtevalarını dışarıya boşaltırlar. Bu trombositlerden salınan sekresyon ürünleri, komşu trombositlerin de 3 ayrı metabolik yolla aktive olmalarını sağlarlar (96).

Trombosit dens granüllerinden salınan ADP ve serotonine bağlı olarak fibrinojen ve vWF'ün kendi reseptörüne bağlanması uyarılır. Kollajen ve trombin salınımı ile trombosit aktive edici faktörün uyarılması ve bu yolla fibrinojen-reseptör etkileşimi sağlanır. Bu yol, aterosklerotik plak rüptürü sonrası, trombosit agregasyonunda önemli rol oynamaktadır (96).

Tromboksan sentetaz yoluyla oluşan TxA_2 , hücre içi Ca^{++} mobilizasyonunun artırarak Gp IIB/IIIa reseptöründe yapısal değişikliklere neden olur. Güçlü bir trombosit agonisti olan TxA_2 , aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktördür. Deneysel çalışmalar in vitro trombosit agregasyonunun damar zedelenmesini takiben 15 saniye içinde gerçekleştiğini göstermektedir (96,97).

2.4.2. Agregasyonu Etkileyen Faktörler

Agregasyona yol açan maddeler genel olarak ikiye ayrılabilir:

Primer agregasyon yapıcı ajanlar: Trombosit agregasyonunu doğrudan uyarıcı maddelerdir ve bunlar içinde ADP ve epinefrin sayılabilir.

ADP: Trombosit agregasyonunda mikromolar (μM) konsantrasyonlarda bile etkilidir. ADP de diğer agregasyon ajanları gibi etkisini kendi reseptörüne bağlanarak gösterir. ADP aynı zamanda cAMP düzeyini düşürür ve intraselüler Ca^{++} seviyesini anlamlı derecede artırır. $0.1\mu M$ ile $0.5\mu M$ konsantrasyonlar arasında trombositlerde şekil değişimine, $0.5\mu M$ ile $1.5\mu M$ arasında geri dönüşümlü agregasyona yol açar. $2\mu M$ ile $5\mu M$ arası agregasyonun ikinci fazına, α ve dense granüllerin salınımına yol açar. Çok yüksek konsantrasyonlarda tek fazlı, belirgin ve uzamış bir agregasyon eğrisi gözlenir (98).

Epinefrin: Trombosit yüzeyindeki α_2 adrenerjik reseptörlere bağlanarak trombosit aktivasyonunu başlatır. Epinefrin de ADP gibi hem agregasyona neden olur, hem de hücre içi cAMP'yi düşürür.(98).

Sekonder agregasyon yapıcı ajanlar: Degranülasyon ve / veya prostaglandin yapımını uyararak indirekt yoldan agregasyona yol açan maddelerdir. Bunlardan fizyolojik önemi olanlar kollajen ve trombindir (99).

Kollajen: Kollajen de direkt olarak sekonder agregasyona neden olur. Kollajen fibrilleri trombositlerin arasına yerleşir ve intraselüler ikinci haberci sistemi aktive eder, agregasyonu başlatır (100).

Trombin: Trombin, vasküler hasarda inaktif protrombinden oluşur. Trombositler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak agregasyonu aktive eder.

Dolaşımdaki trombositler, yalnızca ADP, trombin ve kollajen gibi kimyasal ajanlarla değil, aynı zamanda mekanik stimulus ile de aktive olurlar. Diğer yandan mental stres de trombositlerin aktivasyon ve sekresyonun özelliklerinde artışa yol açabilmektedir (101).

Agregasyonu inhibe eden faktörler: Prostaglandinler (PGI_2 ve PGE_1), trombosit agregasyonunun güçlü inhibitörleridirler ve etkin vazodilatör maddelerdir. Trombosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar, böylece membrana bağlı trombosit adenil siklazı aktive ederler. Sonuçta, artan trombosit içi cAMP, Ca^{++} 'a bağlı bir mekanizma ile trombosit aktivasyonunu önler. Siklooksijenaz enzimi ise, damar duvarındaki araşidonik asit ve trombositlerde var olan PGG_2 üzerinden, trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan PGI_2 salınımını artırır (102).

Nitrik oksit de trombosit agregasyonunun güçlü inhibitörlerindedir. NO, PGI_2 'den farklı olarak hem trombosit aktivasyonunu, hem de subendotelyuma trombosit adezyonunu inhibe eder. NO, cGMP üretimine yol açan çözümlü guanil siklazı (sGC) aktive eder ve cGMP bağımlı kinazlar aracılığıyla intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunu azaltarak, trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Trombositlerin aktivelilerinin NO tarafından etkilenmesi, aşırı trombosit agregasyonu ve trombusun önlenmesinde önemli gibi görünmektedir (104,103).

NO, süperoksit anyonuyla reaksiyona girerek, endotel hücreleri tarafından salınan kuvvetli bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşumuna yol açar. Bu, endotel

yüzeyinde NO'nun aktivesinin azalmasına ve trombosit regulasyonunda aksaklıklara neden olur. Perroksinitritin, trombosit fonksiyonu üzerindeki rolü, konsantrasyona bağımlıdır. Yüksek konsantrasyonda peroksinitrit, trombosit agregasyonunu stimüle etmektedir. Düşük konsantrasyonda peroksinitrit her ne kadar NO kadar etkili olamasa da trombosit agregasyonu inhibitörü gibi davranır (104).

Trombositlerin kendileri de NO üretirler. Trombosit sitozolünde L-arjinin'den NO sentezi, vasküler endotelde olduğu gibi Ca⁺⁺ bağımlıdır (105).

Singlet oksijen, hem koagülasyonu inhibe etmesi, hem de fibrinolozisi aktive etmesiyle güçlü bir antitrombotiktir. Singlet oksijen üreticileri, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Singlet oksijen, agregasyonu yalnızca inhibe etmez, aynı zamanda geri dönüştürür (106,107).

Asetilkolin ise, NO salınımını tetikleyerek çözünür cGMP'yi artırır ve düz kas gevşemesine neden olur. Bu aynı zamanda trombosit agregasyonu ve adezyonunun da inhibisyonundan sorumlu mekanizmadır (105).

Trombositler, hemostaziste önemli rol oynarlar. Trombosit agregasyonundaki değişiklikler, hemostaziste dengesizliğe yol açan temel olaydır ki bu da sonuç olarak trombotik bozukluklara sebep olur (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Kayseri Organize Sanayi Bölgesindeki Çapartaş Madencilik ve Parteks A.Ş. de çalışan taş işçileri ile Mimarsinan bölgesindeki Emre Taş'da çalışan kağıt işçileri ve değişik iş yerlerinde çalışan büro çalışanları ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, yaşları 20-50 arasında olan 30'u taş kesme işinde, 30'u kağıt kesme işinde olmak üzere toplam 60 erkek işçi ile, taş yada kağıt tozuna maruz kalmayan 30 büro çalışanı gönüllü olarak katılmıştır.

Katılımcılara bilgilendirme formu imzalatılarak 30 sorudan oluşan ve Ek-1'de sunulan bir anket uygulanmıştır. Anket çalışması ile katılımcıların yaş, kilo durumları, gelir düzeyleri, sosyo-ekonomik yaşam şartları, akciğer hastalığı başta olmak üzere hastalık durumları, sigara içimi ve süresi ile ilgili bilgiler toplanmıştır. Deney sonuçlarını etkileyebilecek ilaç kullananlar değerlendirmeye alınmamıştır.

3.1 AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Deneklere çalıştıkları iş yerlerinin özellikleri ve toza maruz kalmaları nedeniyle, akciğer fonksiyonlarının etkilenme düzeylerini ölçmek için aşağıdaki testler uygulanmıştır. Akciğer fonksiyon testlerinden vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC) ve maksimum istemli ventilasyon (MVV) ölçümleri elektronik bir spirometre (Pony, Cosmed) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Resim 3.1)



Resim 3.1. Akciğer fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan spirometre (Pony, Cosmed)

Vital Kapasite (VC) Ölçümü: Normal soluk alıp vermeyi takiben maksimum inspirasyondan sonra, maksimum verebileceği kadar bir ekspirasyon yapması istenmiş ve sonuçlar litre cinsinden değerlendirilmiştir.

Zorlu Vital Kapasite (FVC) Ölçümü: Normal soluk alıp vermeyi takiben maksimum bir inspirasyondan sonra, maksimum zorlu ve hızlı bir inspirasyon yapması istenerek ölçülmüştür ve sonuçlar litre cinsinden ifade edilmiştir.

Maksimum İstemli Ventilasyon (MVV) : Bir dakika boyunca maksimum ve hızlı bir şekilde soluk alıp vermeleri istenmiş ve bir dakikadaki solunan maksimum hava volümü ölçülmüştür ve sonuçlar litre/dakika cinsinden ifade edilmiştir.

3.2 KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ

Kontrol ve deney gruplarımızın diastolik ve sistolik kan basınçları sol koldan istirahat halinde, Medicus marka bir stetoskop ve tansiyon aleti kullanılarak ölçülmüştür.

3.3 KAN ALMA İŞLEMLERİ

Oturur durumdaki kontrol ve denek gruplarından sabah 8:00-9:00 saatleri arasında 5 ml heparinli, 5 ml sitratlı olmak üzere toplam 10 ml kan alınmıştır. 5 ml heparinli kanlar 5000 devir/dk'da 5 dk. santrifüj edilerek, kan ve plazma birbirinden ayrıldıktan sonra plazmaların 2.5 ml' si homosistein ölçümü için, 2.5 ml'si NO tayini için -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır. 5 ml sitratlı olarak alınan kanlarda ise trombosit agregasyonu ölçümleri iki saat içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.4 PLAZMA HOMOSİSTEİN ÖLÇÜMÜ

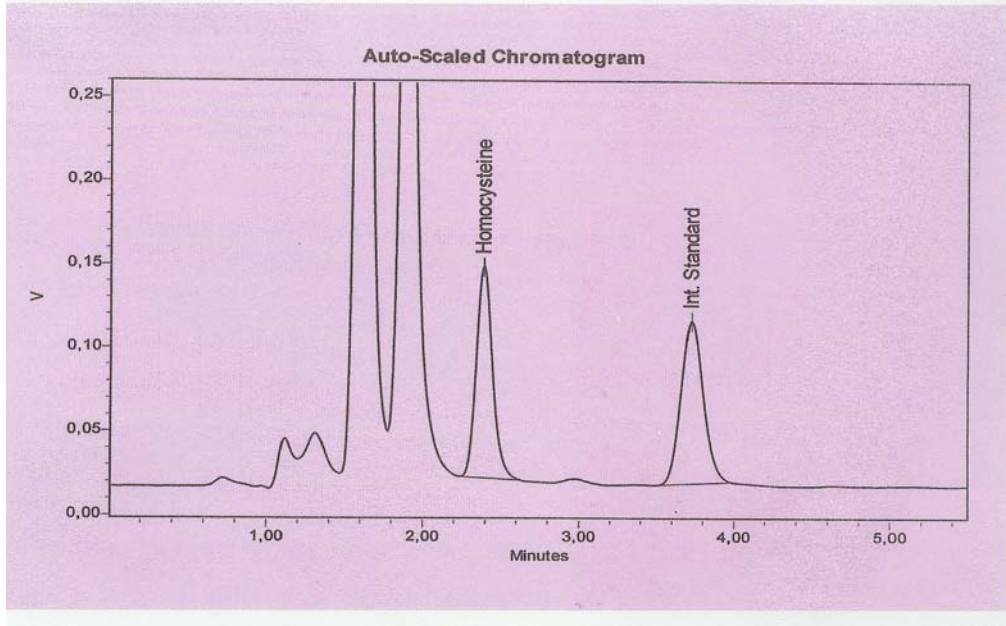
-20°C'de saklanan 2,5 ml'lik plazma örnekleri HPLC'de homosistein ölçümü için çözümlenerek hazırlanmıştır.

Homosistein ölçümü için,

Derin dondurucuda saklanmış olan plazma örnekleri çözümlenerek, High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) için hazırlanmış Agilent 1100 HPLC cihazında Chromsystem homosistein kitleri kullanılmıştır (108).

İşlem basamakları aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir; HPLC sisteminde gerekli kalibrasyonlar yapıldıktan sonra;

- a- 100µmol plazmaya, 25 µmol ara standart ve 25 µmol indirgeme reaktifi eklenerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında 5dk. inkübe edildi.
- b- İnkübasyon sonrası 100µmol çöktürücü reaktif eklenerek 30sn karıştırıldı.
- c- 9000g de 5dk. santrifüje edildikten sonra süpernatandan 50ml alınarak, içerisinde 100ml reaktif 1 ve reaktif 2 bulunan tepkime şişesine ilave edildi.
- d- 10dk 50°C'deki sıcak su banyosunda inkübe edildi.
- e- İnkübasyon sonrası tepkime şişesinden 20 ml alınarak HPLC sistemine enjekte edilerek yerleştirildi.
- f- 1,7ml/dk akış hızında EX385nm ve EM515nm dalga boylarında 5dk okunarak, sonuçlar µmol/L olarak alındı.



Şekil 3.2. Örnek homosistein kromatogramı

3.5. TROMBOSİT AGREGASYON ÖLÇÜMÜ

Trombosit agregasyonu, Chrono-log Corporation Whole-Blood agregometre yardımıyla total kanda ölçülmüştür. Kan örneklerinin alınmasından hemen sonra trombosit agregasyonu ölçümleri iki saat içerisinde yapıldı. 1:9 oranında % 3,8 sodyum sitrat içeren tüplere kan örnekleri ön kol veninden alınmış ve trombosit sayısı $250.000/\text{mm}^3$ 'e ayarlandı. Bu kan örneğinden mikropipet yardımıyla 500 mikrolitre alınarak, içinde 500 mikrolitre SF (serum fizyolojik) bulunan özel silikonize küvete aktarıldı.

Agregometre inkübatör ısısının 37°C 'ye gelmesi için lümiagregometre (Chronolog), çalışmadan yarım saat önce çalıştırıldı.

İçinde 500 mikrolitre SF ve 500 mikrolitre kan bulunan silikonize küvet, inkübatörde 5 dakika inkübe edildi. Küvetin içine, 1000rpm'de bir homojenizasyon sağlamak üzere magnetik karıştırıcı ile platelet agregasyonunu algılayıcı bir elektrot yerleştirildi. Cihazın baseline'ı "0" a ayarlandı ve kalibrasyon ayarları yapıldı. 10 mikrolitre ADP küvete eklenerek 5 dakika süreyle agregasyon eğrisi çizdirildi. Trombosit agregasyon oranları ohm cinsinden değerlendirildi.

3.6 PLAZMA NİTRİK OKSİT ÖLÇÜMÜ

Nitrit oksit tayini, modifiye Griess yöntemi ile, nitrat redüktaz enzimi varlığında oluşan total nitrit ve nitrat miktarları üzerinden indirekt spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirildi (75)

Çözeltiler:

Fosfat tamponu (PBS): (PH:7.4)

B-NADPH (200mmo/L)

FAD (10mmol/L)

G₁: %2 para amino benzen sülfonamid (%5'lik fosforik asit içerisinde)

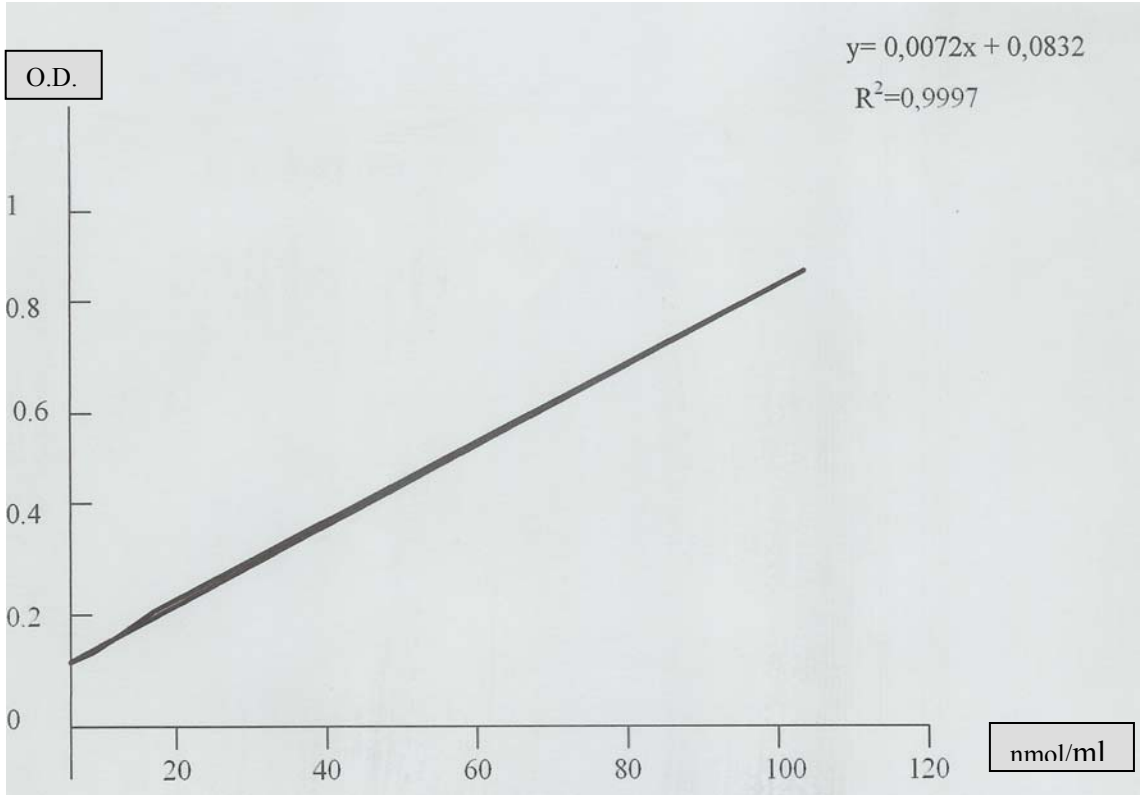
G₂: %2 N-(-1-naftil) etilen diamin dihidroklorid (PBS tamponu içerisinde %10ZnSO₄)

İşlem basamakları;

- a- 25ml plazma örneğine 8ml redükte β -NADP, 1ml FAD ve 126ml PBS tamponu son olarak 40ml nitrat redüktaz eklendi ve deney karışımı 15dk 37 °C'de inkübe edildi.
- b- Deney ortamı karışımına 200ml ZnSO₄ eklenerek proteinler çöktürüldü ve 2500g de 4 °C' soğutmalı santrifüjde 5dk santrifüje edilerek deprotenize edildi.
- c- G₁ ve G₂ reaktiflerinden eşit miktarda (1:1) alınarak hazırlanmış olan Griess reaktifinden 50ml, süpernatantdan 50ml alınarak Elisa plateleri içerisine pipetlendi ve köre karşı 540 nm de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar standart eğri kullanılarak nmol/ml olarak ifade edildi.

Standart serinin hazırlanması;

Standart eğri için kullanılacak nitrit çözeltileri sırası ile 3.12, 6.25, 12.50, 25.00, 50.00 ve 100 nmol/ml konsantrasyonlarda hazırlanarak numune gibi ölçüldü. Nitrik oksit değerleri, standart eğriden hazırlanan total nitrit ve nitrat miktarı üzerinden nmol/ml olarak değerlendirildi. (Şekil 3.3)



Şekil 3.3. Nitrit Standart eğrisi

3.7 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma gruplarından elde edilen örneklerden ölçülen parametreler, SPSS for Windows 13.00 paket bilgisayar programı kullanılarak, çoklu gruplar arası değerlendirmeler Kruksal Wallis, ikili gruplar arası değerlendirmeler ise Mann Whitney U testleri, yardımıyla gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ANKET SONUÇLARI

30 büro çalışanı, 30 taş işçisi ve 30 kâğıt işçisinden oluşan toplam 90 kişilik çalışma gruplarına öncelikle EK-1 de sunulan, anket uygulandı. Katılımcılara bilgilendirme formu imzalatılarak uygulanan ve 29 sorudan oluşan anket çalışması katılımcıların yaş ve ağırlık durumları, gelir düzeyleri, sosyo-ekonomik yaşam şartları, akciğer hastalığı başta olmak üzere hastalık durumları, sigara içme oranları, sistolik ve diastolik kan basıncı bilgileri değerlendirildi. Deney sonuçlarını etkileyecek ilaç kullananlar değerlendirmeye alındı. Çalışmaya katılanların yaşları 20–50 (ortalama± SD) arasında olup, gruplar arasında yaş dağılımı açısından farklılık yoktu. Ekonomik gelir düzeyleri taş işçilerinde diğer iki gruba göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

Katılımcıların sigara içme durumları, sayısal olarak günde 10 adetten fazla olarak 10 yıldan fazla içenler ile daha az içenler şeklinde iki gruba ayrıldığında gruplar arasında benzer bir dağılım gösterdiği saptandı.

Sistolik kan basıncı değerleri 110 mmHg dan yüksek ve düşük olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi; Büro çalışanlarında ortalama olarak 117.67 ± 12.78 taş işçilerinde 121.07 ± 19.88 , kâğıt işçilerinde ise 116.52 ± 9.35 olarak tespit edildi. Ki kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark

bulunmadı ($p>0.05$). Yüksek ve düşük kan basıncı değerleri gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi.

Ankete verilen cevaplardan ve kan basıncı değerlerinden elde edilen bilgiler, çalışmadaki 3 grubun bu parametreler açısından homojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koydu. Sigara içme durumu ve sistolik kan basıncı arasında her üç grup kendi içerisinde iki ayrı gruba ayrıldığında, ölçülen parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğinden; homosistein, trombosit agregasyonu ve nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmeleri her üç grupta tüm katılımcıların (her grupta 30kişi) ölçülen değerleri dikkate alınarak yapıldı.

4.2. AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ

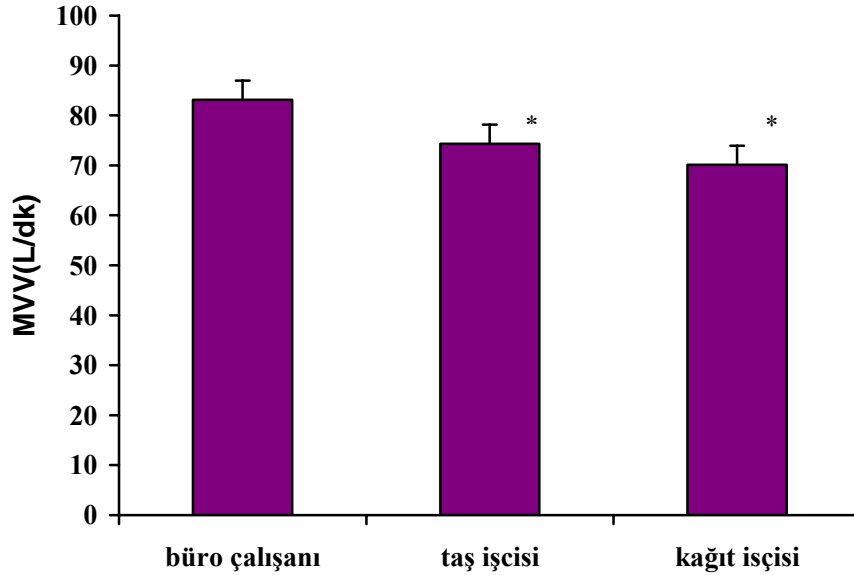
Kontrol grubu olan büro çalışanları ile toza maruz kalan kâğıt ve taş işçiliğinde çalışanların akciğer fonksiyon test sonuçları karşılaştırıldı. Akciğer fonksiyon testlerinden VC ve FVC değerleri açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak VC değerleri taş ve kâğıt işçilerinde, büro çalışanlarına göre anlamlı olmasa da daha düşük olarak ölçüldü. Bu değer kâğıt işçilerinde taş işçilerine göre daha da düşük olarak saptandı.

Maksimum istemli ventilasyon (MVV) değerlerinde vital kapasite değerlerine paralel olarak taş ve kâğıt işçiliğinde çalışanlarda belirgin bir düşüş göstermiştir. Bu düşüş büro çalışanları grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p\leq 0.05$). Kâğıt işçiliğinde çalışanlarda MVV değerleri anlamlı olmasa da taş işçiliğinde çalışanlara göre daha düşüktür (Tablo 4.1.). Akciğer fonksiyon testlerinden sadece MVV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğundan, sadece MVV değerleri grafik olarak sunuldu (Şekil.4.1.).

Tablo 4.1. Araştırma grubuna alınan işçilerin solunum fonksiyon sonuçları

	Büro Çalışanı (X±SD)	Taş işçisi (X±SD)	Kağıt işçisi (X±SD)	P
VC (L) (n:30)	4.66±0.53	4.52±0.69	4.38±0.60	p>0.05
FVC (L) (n:30)	2.02±0.32	2.24±0.47	2.06±0.65	p>0.05
MVV(L/dk) (n:30)	83.15±15.09	74.34±9.55*	70.10±8.63*	p≤0.05

*Büro çalışanına göre anlamlı p≤0.05

**Şekil 4.1.** MVV değerleri arasındaki farklılık

4.3. HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

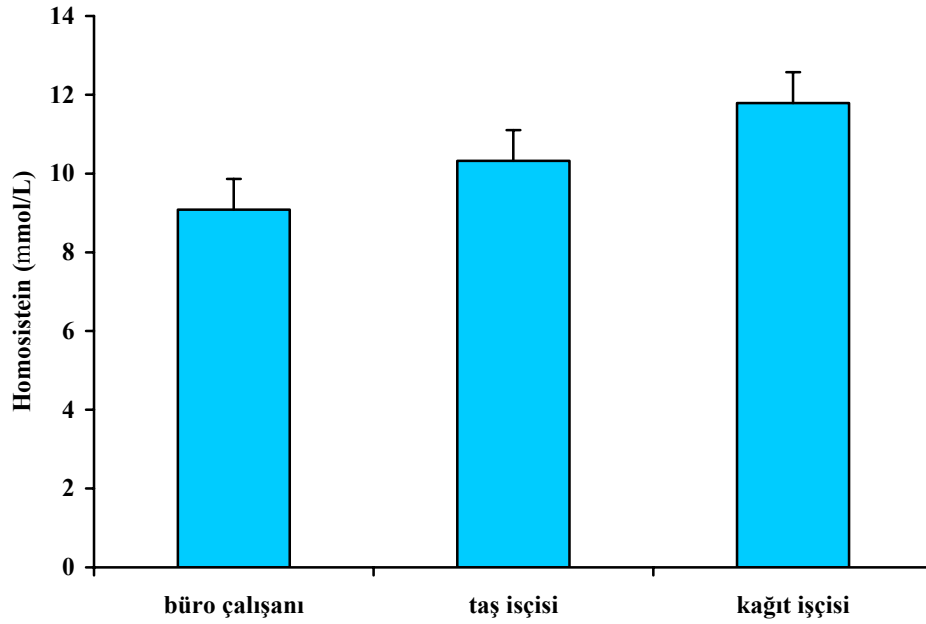
Çalışmada yer alan kişilerin plazma homosistein düzeyleri; hassasiyeti, 4µmol/L gibi düşük düzeylerin ölçülebilmesi ve 4-5dk gibi kısa zamanda sonuçları alınabilmesi gibi nedenlerden dolayı HPLC sisteminde ölçüldü. Taş ve kağıt işçiliğinde çalışanlarda plazma homosistein düzeyleri kontrol grubu olarak değerlendirilen büro çalışanlarına göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo.4.2. ve Şekil 4.2.). Kağıt işçiliğinde çalışanların plazma homosistein değerleri, taş işçiliğinde çalışanlarından yüksek olarak tespit edildi. Ancak büro çalışanlarının değerleri ile karşılaştırmada olduğu gibi, iki işçi grubu arasındaki bu fark da anlamlılık göstermedi.

Tablo 4.2. Büro çalışanları ile taş ve kağıt işçilerinde plazma homosistein ve total nitrit düzeyleri ile trombosit agregasyon oranları

	Büro Çalışanı (X±SD)	Taş işçisi (X±SD)	Kağıt işçisi (X±SD)	P
Homosistein (µmol/L) (n:30)	10,90±3,81	11,80±5,30	12,10±3,80	p>0.05
Trombosit agregasyonu (ohm) (n:30)	28.46±9.43	32.82±9.55*	35.52±10.52*	p≤0.05
Total nitrit (nmol/ml) (n:30)	8.99±1,15	11.24±3.68*	19,74±9,80* [▲]	p≤0.05

*Büro Çalışanlarına göre anlamlı p≤0.05

[▲] Taş işçilerine göre anlamlı p≤0.05

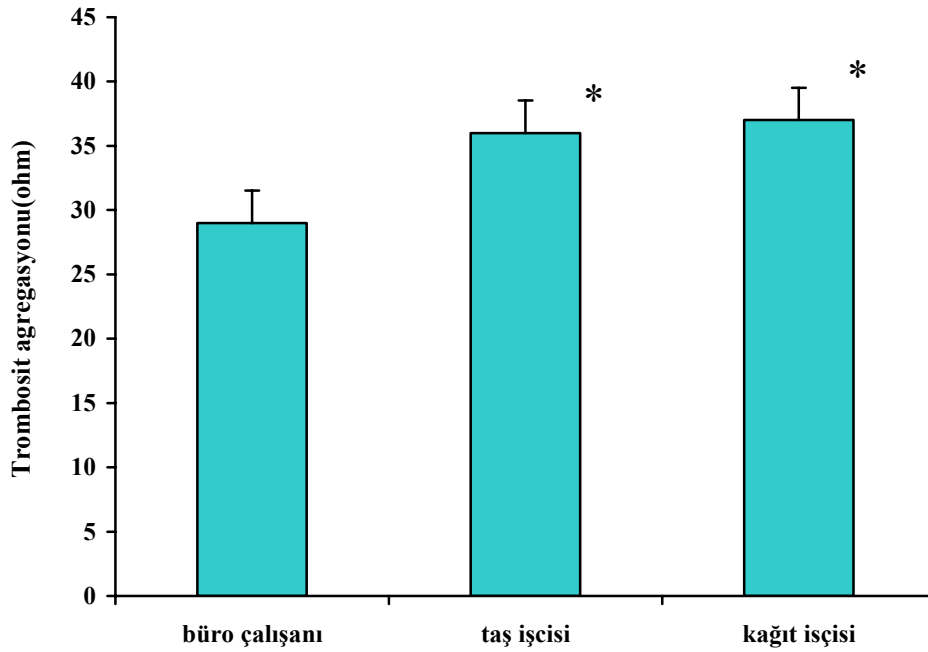


Şekil 4.2. Total homosistein düzeyi

4.4. TROMBOSİT AGREGASYON ORANLARI

Trombosit agregasyon oranları kan örneklerinin alınmasını takip eden iki saat içerisinde total kanda Lumiagregometre cihazı yardımı ile ölçüldü. Agregasyon simülasyonu 10µl ADP ile gerçekleştirildi.

Trombosit agregasyon oranları plazma homosistein düzeylerinde olduğu gibi kağıt ve taş işçiliğinde çalışanlarda büro çalışanlarına oranla daha yüksek bulundu. Bu değerler kağıt işçiliğinde çalışanlarda daha da yüksekti. Gruplar arasında görülen bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p \leq 0.05$) (Tablo.4.2. ve Şekil 4.3.).



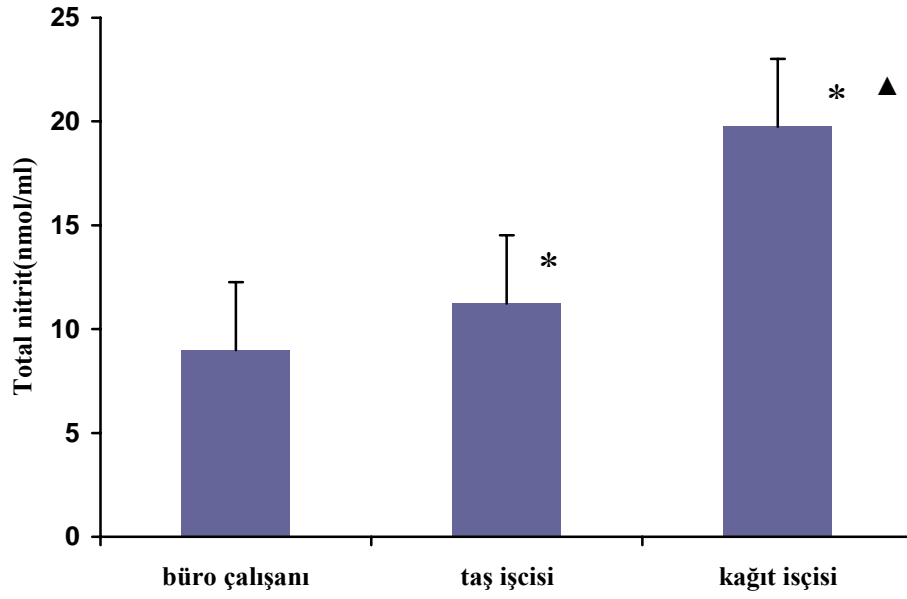
Şekil 4.3. Trombosit agregasyon oranları

4.5. NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ

Plazma nitrik oksit düzeyleri, Griess yöntemi ile nitrat redüktaz enzimi varlığında total nitrit ve nitrat miktarı üzerinden ölçülmüş ve nitrit standart eğrisi kullanılarak nmol/L cinsinden değerlendirilmiştir. Homosistein düzeyleri ile trombosit agregasyonlarında gözlenenlere paralel olarak plazma total nitrit düzeyleri de taş ve kağıt işçilerinde büro çalışanlarına göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.). Taş ve kağıt işçiliğinde çalışanların değerleri karşılaştırıldığında da kağıt işçilerinde plazma total nitrit düzeylerinin belirgin

olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.3. ve Şekli 4.4.). Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak da önemlidir ($p \leq 0.05$).

Plazma total nitrit düzeyi değerleri, hem büro çalışanları ile taş işçileri, hem de büro çalışanları ile kağıt işçileri arasında anlamlı çıkmıştır. Taş ve büro çalışanları arasındaki nitrit oksit düzeyi arasındaki fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$).



Şekil 4.4. Plazma total nitrit düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İŞ ortamında inhalasyon yoluyla maruz kalınan maddelerin solunum yollarına ve akciğerlere etkisi ve çeşitli akciğer hastalıkları ile ilişkisi bilinmektedir. Uzun süreler maruz kalındığında tozlar çeşitli akciğer hastalıklarına yol açar. Tozların sağlık üzerine etkileri solunum ve akciğer hastalıkları dışında alerji, irritasyon ve zamana bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklardır. Çeşitli fabrika çalışanlarının sosyo ekonomik durumları, beslenme alışkanlıkları, iş ve işyeri ortamının yarattığı koşullar ve stres de göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (1). Ülkemizde 1940 lardan bu yana meslek hastalıkları tanısı konmaktadır. İstatistiklere göre bu hastalıkların başında silikosis gelmektedir, bunun dışında asbestozis, bisinozis ve mesleki astım yer almaktadır (1,3).

Tozların akciğerde hastalık oluşturması hem toza hem de kişiye ait bazı özelliklere bağlıdır. Tozların neden olduğu hastalıklar arasında en klasik olanı silis tozuna bağlı olarak meydana gelen silikosisdir. Kayaların ve taşların çoğunda silikosis vardır. Bunların parçalanması, kesilmesi, öğütülmesi gibi işlemler sonucu silikosis riski söz konusudur. Ayrıca kömür tozuna maruz kalanlarda pnömokonyoz, asbest tozuna maruz kalanlarda asbestozis, pamuk tozuna maruz kalanlarda bisinozis gibi meslek hastalıkları görülebilmektedir (2,4,5).

Bu araştırmada çalışma grubumuzu, 30 taş işçisi, 30 kağıt işçisi ve 30 büro çalışanı olmak üzere toplam 90 kişi oluşturmuştur. Bu üç grubun karşılaştırılmasında, incelenmek istenen parametreler açısından sonuçları etkileyebilecek faktörler 29 soruluk bir anket çalışması ile incelenmiştir. Bu anket çalışması ile, katılımcıların yaş ve ağırlık durumları, gelir düzeyleri, sosyo-ekonomik yaşam şartları, akciğer hastalığı başta olmak üzere hastalık durumları, sigara içme oranları, sistolik ve diyastolik kan basıncı bilgileri değerlendirilmiştir. Deney sonuçlarını etkileyecek ilaç kullananlar değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışmaya katılanların yaşları 20–50 arasında olup, gruplar arasında yaş dağılımı açısından farklılık yoktu. Ekonomik gelir düzeyleri taş işçilerinde diğer iki gruba göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

Kardiyovasküler risk faktörü olarak önemli etkileri olduğu bilinen sigara içme alışkanlığı da incelenmiştir. Katılımcıların sigara içme durumları, sayısal olarak günde 10 adetten fazla ve yıl olarak da 10 yıldan fazla içenler ile bu sayılardan daha az olanlar şeklinde iki grup halinde değerlendirilmiştir. Ancak iki grup arasında incelenen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üç katılımcı grup arasında da benzer bir dağılım olduğu grlmştir.

Sonuçları etkileyebileceği düşünülen bir diğer kardiyovasküler parametre olarak kan basıncı değerleri incelenmiştir. Sistolik kan basıncı değerleri 110mmHg dan yüksek ve düşük olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiş olup; büro alışanlarında ortalama olarak 117.67 ± 12.78 taş işçilerinde 121.07 ± 19.88 , kağıt işçilerinde ise 116.52 ± 9.35 mmHg olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Yüksek ve düşük kan basıncı değerleri de gruplar arasında benzer bir dağılım göstermiştir. Ancak bilinmektedir ki, riskli iş kollarında çalışanlarda, kardiyovasküler risk faktörü olarak hipertansiyon önemli bir yer tutmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada, iş yeri ortamında küçük ancak yoğun toza maruz kalmanın kalp ritminin otonom kontrolünü olumsuz etkilediği saptanmıştır. Kalp hızındaki yavaşlamanın kalp atakları için bir risk faktörü olabileceği ileri srlmştir(110). Bizim alışma gruplarımız arasında kalp hastalığı şikayeti olan 2 kişi değerlendirme dışı bırakılmış,  gruptaki tüm katılımcıların kan basıncı değerleri arasında önemli bir fark bulunamamasında, muhtemelen katılımcı sayısının azlığı ve iş yerindeki çalışma sresinin yeterli olmaması söz konusu olabilir. Nitekim toz

maruziyetinde mesleki akciğer hastalıkları ile ilgili belirgin semptomların oluşması için en az üç yıl gibi bir sürenin gerektiği belirtilmektedir. Özellikle klinik belirtiler yıllar geçtikçe ortaya çıkmaktadır. Eforla nefes darlığı ve kuru öksürük sık görülen başlangıç belirtileridir. Tablo ilerledikçe nefes darlığı artar, sonunda kalp yetmezliği tabloya eklenir (2).

Ankete verilen cevaplardan ve kan basıncı değerlerinden elde edilen bilgiler, çalışmamızdaki 3 grubun bu parametreler açısından homojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Sigara içme durumu ve sistolik kan basıncı arasında her üç grup kendi içerisinde iki ayrı gruba ayrıldığında, ölçülen parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğinden; homosistein, trombosit agregasyonu ve nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmeleri her üç grupta tüm katılımcıların (her grupta 30 kişinin) ölçülen değerleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Mesleki akciğer hastalıklarının tanısında diğer meslek hastalıklarında olduğu gibi çevresel ve kişiye ait değerlendirmeler yanında, klinik değerlendirmeler ve bunlardan solunum fonksiyon testleri özel önem taşır. Toza maruz kalma sonucu oluşan silikosis gibi durumlarda kalp ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Solunum fonksiyon testleri hem tanı hem de hastalığın seyrinin değerlendirilmesi bakımından önemlidir. En sık yapılan ölçümler vital kapasite (VC) ve bir saniyelik zorlu ekspiratuvar hacimdi (FEV 1.0). Bu parametrelerdeki düşüşler, çeşitli akciğer hastalıkları kadar, silikosis, bisinozis ve asbestozis gibi çeşitli tozlara maruz kalma sonucu meydana gelen meslek hastalıklarında da önemli kriterlerdir (2,3,111)

Bizim çalışmamızda da, kontrol grubu olarak değerlendirilen büro çalışanları ile toza maruz kalmaları nedeni ile de kâğıt ve taş işçiliğinde çalışanların akciğer fonksiyon test sonuçları karşılaştırılmıştır. Akciğer fonksiyon testlerinden vital kapasite (VC) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak VC değerleri taş ve kâğıt işçilerinde, büro çalışanlarına göre anlamlı olmasa da daha düşük olarak ölçülmüştür. Bu değer kâğıt işçilerinde taş işçilerine göre daha da düşük olarak saptanmıştır.

Maksimum istemli ventilasyon (MVV) değerleri ise, vital kapasite değerlerine paralel olarak taş ve kâğıt işçiliğinde çalışanlarda belirgin bir düşüş göstermiştir. Bu düşüş büro çalışanları grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p\leq 0.05$). Kâğıt işçiliğinde çalışanlarda MVV değerleri anlamlı olmasa da taş işçiliğinde çalışanlara göre daha

düşüktür (Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.). Kraus ve ark., kağıt fabrikasında çalışan binden fazla işçide yaptıkları FVC ve FEV 1.0 ölçümlerinde, çalışma sürelerine ve inhale edilen toz miktarına göre, ölçülen değerlerin değiştiğini, uzun süre çalışanlarda ve toz açısından daha riskli yerde çalışanlarda, gerek FVC gerekse FEV 1.0 değerlerinin düştüğünü saptamışlardır (116). Bir başka araştırmada, kümülatif olarak toza maruz kalan tünel işçilerinde, FEV 1.0 değerlerinin her yıl azalma gösterdiğini ve solunum semptomları için çok önemli bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir (117). Gerek ülkemizde gerekse çeşitli ülkelerde riskli iş kollarında çalışanlar üzerinde yapılan araştırmalar, iş ve işçi sağlığının hem sağlık açısından hem de üretim ve ekonomik açıdan son derece dikkat edilmesi gereken bir konu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle iş yerinde çeşitli tozlara olduğu gibi kağıt ve taş tozlarına maruz kalanlar içinde aynı hassasiyetin gösterilmesi ve koruyucu tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Diğer taraftan yapılan çeşitli retrospektif çalışmalar, plazmada total homosistein seviyesinin artmasının kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Sigara içen ve beslenme bozukluğu olanlarda homosistein artışı, bu riski daha da artırmaktadır. Hiperhomosisteinemi, aterosklerozis, trombozis ve pulmoner tromboembolizm için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Homosistein miktarının artmasının aterojenik etkisinin, trombositlerden NO salınımını azaltarak gösterdiği ve bunun sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun arttığı, homosisteinin trombositlerde L-Arginin transportunu inhibe ederek, NO oluşumunu azaltıp trombojenik olayların aktive olmasına neden olduğu belirtilmektedir (69).

Homosisteinin aterogenez, ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller tam olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteinemisinin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelinin antikoagulan özelliğini prokoagulana dönüştürebildiği ve in vitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabildiği gösterilmiştir (33,36,38,39) Homosistein, vasküler düz kas hücrelerinde mitogeneze ve sitotoksik etkiye de neden olabilmektedir (36,40) Bazı araştırmacılar, güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksidin sığır endotelial hücrelerinden salınımının bozulduğunu göstermişlerdir (36,41) Nitrik oksit salınımının ve/veya etkilerinin azalması, hiperhomosisteinemide gözlenen trombotik olaylara neden olabilir (33,42)

Aterosklerozda, endotel hasarı kritik öneme sahip olup hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (36,43). Bu nedenle, homosisteinin bazı etkileri endotelial disfonksiyon ve daha spesifik olarak nitrik oksidin salınımı ve/veya etkilerinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Endotelial disfonksiyonda, damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon azalmaktadır.

Birçok deneysel çalışmalar total homosistein'in vasküler komponentlere, özellikle endotelyuma direk etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmalara göre açlık homosistenemisi ateroskleroza meyilli artırabilmektedir. Açlık total homosistein'i normal ancak metioninin yüklemesinden sonra yüksek olan bireylerde görülen vasküler hasarların mekanizması transsülfürasyon yolundaki anormalliklere bağlı olabilmektedir. Bu bireylerde 6-7gr fizyolojik olmayan oral metiyonin dozları alınmasından sonra total homosistein'de yükselme gözlenmektedir (36,49,109).

Homosistein'in aterosklerozda risk faktörü olmasının temelinde oksidatif hasar vardır. Homosistein'in otooksidasyonu sırasında: Sülfidril gruplarının oksidasyonu sonucu süperoksit radikali, HO ve OH radikali oluşur. Bunlar lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (36,54).

Riskli iş kollarında çalışanlarda da ateroskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri önemli problemlerden birisidir. Ayrıca bazı akciğer hastalıklarında homosistein düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (119). Yeni kolesterol olarak da lanse edilen hiperhomosisteinin, kardiyovasküler risk faktörü olarak, toza maruz kalan işçilerde de görülmesi muhtemeldir.

Taş ve kağıt işçiliğinde çalışanlarda plazma homosistein düzeyleri kontrol grubu olarak değerlendirilen büro çalışanlarına göre daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo.4.2. ve Şekil 4.2.). Kağıt işçiliğinde çalışanların plazma homosistein değerleri, taş işçiliğinde çalışanlarından de yüksek olarak tespit edilmiştir. Ancak büro çalışanlarının değerleri ile karşılaştırmada olduğu gibi, iki işçi grubu arasındaki bu fark da anlamlılık göstermemektedir. Üç grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmasa da ve homosistein düzeyleri normal yada normalin biraz üstünde (yaklaşık 10-12 mikromol/L), toza maruz kalan işçilerde, özellikle kağıt işçilerinde, homosistein düzeylerinin büro çalışanlarına göre daha yüksek olarak ölçülmüş olması, bu ve benzeri iş kollarında çalışanların kardiyovasküler risk altında olabileceğine işaret etmektedir. Daha çok sayıda işçi ve iş

kolunu kapsayacak şekilde yapılacak ölçümlerin konunun önemini daha iyi göstereceğini söyleyebiliriz.

Nitekim tünel işçileri, otobüs şoförleri gibi bazı meslek gruplarında yapılan ölçümlerde plazma homosistein düzeylerinin ve kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu, ve bu kişilerin kalp-damar hastalıkları için risk taşıdıkları ileri sürülmüştür (115-118).

Diğer taraftan deneysel çalışmalar göstermiştir ki hiperhomosisteineminin aterojenik olma özelliği endotel disfonksiyonu ve hasar sonrası gelişen trombosit aktivasyonu ve trombus oluşumu ile ilişkilidir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda homosisteine bağlı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde trombosit yığılımı ve trombosit zengin trombus oluşumu görülmüştür (122,123). Harker ve arkadaşları homosisteine bağlı endotel hasarının subendotelyal matriksi açığa çıkardığını ve trombosit aktivasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir (122,123).

Çalışmamızda trombosit agregasyon oranları kan örneklerinin alınmasını takip eden iki saat içerisinde total kanda lumiagregometre cihazı yardımı ile ölçülmüştür. Agregasyon stimülasyonu 10µl ADP ile gerçekleştirilmiştir.

Trombosit agregasyon oranları plazma homosistein düzeylerinde olduğu gibi, kağıt ve taş işçiliğinde çalışanlarda büro çalışanlarına oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu değerler kağıt işçiliğinde çalışanlarda daha da yüksektir. Gruplar arasında görülen bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p \leq 0.05$). (Tablo.4.2. ve Şekil 4.3.)

Bu sonuçlar literatürdeki bilgilere paralellik göstermekte ve homosistein seviyelerindeki artış ile trombosit agregasyon oranlarındaki artış paralel seyretmektedir. Bu da gerek homosistein gerekse trombosit agregasyonundaki artışların kardiyovasküler risk oluşturduğu gerçeği ile örtüşmektedir. Nitekim, in vitro olarak yapılan bir çalışmada yüksek konsantrasyonda uygulanan homosisteinin, pıhtılaşmaya eğilimi artırıcı olarak endotel hücrelerinde doku faktörünün ekspresyonunu artırdığı tesbit edilmiştir (120). Homosistein ayrıca trombositlerin TXA2 oluşmasını da uyarmaktadır ki, buda trombosit agregasyonunu artıran bir ajandır. Buna ek olarak fibrinolitik faktörlerin baskılanması yada inhibisyonu, trombolizisin inhibe olmasına ve böylece trombozisin tetiklenmesine yol açmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada da methiyonin verilerek oluşturulan hiperhomosisteineminin trombosit agregasyonunu artırdığı bildirilmiştir (121).

Çalışmamızda plazma homosistein düzeyleri ile trombosit agregasyon oranlarına paralel olarak plazma total nitrit düzeyleri de ölçülmüştür.

Plazma nitrik oksit düzeyleri, Griess yöntemi ile nitrat redüktaz enzimi varlığında total nitrit ve nitrat miktarı üzerinden ölçülmüş ve nitrit standart eğrisi kullanılarak nmol/ml cinsinden değerlendirilmiştir. Homosistein düzeyleri ile trombosit agregasyonlarında gözlenenlere paralel olarak plazma total nitrit düzeylerinde taş ve kağıt işçilerinde büro çalışanlarına göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.). Taş ve kağıt işçiliğinde çalışanların değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında da kağıt işçilerinde plazma total nitrit düzeyleri belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo4.2 ve Şekli 4.4.) Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak da önemlidir ($p \leq 0.05$).

Plazma total nitrit düzeyi değerleri, hem büro çalışanları ile taş işçileri, hem de büro çalışanları ile kağıt işçileri arasında anlamlı çıkmıştır. Bunun yanı sıra taş ve büro çalışanları arasındaki nitrit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Literatürde homosisteinin vasküler düz kaslarda transkripsiyon faktörü NF-kappa B 'yi aktive ederek nitrik oksit üretimini artırdığı ileri sürülmüştür (125). Harker ve arkadaşları baboon türü maymunlara homosistein infüzyonunun damarlarda ateromatöz değişiklikler oluşturduğunu göstermişlerdir (127). İn vitro homosistein vasküler düz kaslarda mRNA'nın siklin D1 siklin A ekspresyonunu artırarak proliferasyona neden olmaktadır (125). Diğer taraftan nitrik oksit (NO) trombosit agregasyonunun inhibitörlerinden olarak bilinmektedir. NO, PGI₂'den farklı olarak hem trombosit aktivasyonunu, hem de subendotelyuma trombosit adezyonunu inhibe eder. NO, cGMP üretimine yol açan çözümlü granül siklazı (sGC) aktive eder ve cGMP bağımlı kinazlar aracılığıyla intraselüler Ca⁺⁺ konsantrasyonunu azaltarak, trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Trombositlerin aktivelerinin NO tarafından etkilenmesi, aşırı trombosit agregasyonu ve trombusun önlenmesinde önemli gibi görünmektedir (103,104).

Bir başka çalışmada; NO, süperoksit anyonuyla reaksiyona girerek, endotel hücreleri tarafından salınan kuvvetli bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumuna yol açar. Bu, endotel yüzeyinde NO'nun aktivitesinin azalmasına ve trombosit regulasyonunda aksaklıklara neden olur. Peroksinitritin, trombosit fonksiyonu üzerindeki rolü, konsantrasyona bağımlıdır.

Yüksek konsantrasyonda peroksinitrit, trombosit agregasyonunu stimüle etmektedir (105). Bizim çalışmamızda taş ve kağıt işçiliğinde çalışanlarda homosisteindeki hafif artışın yanında, hem trombosit agregasyon oranları hemde total nitrit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Welch ve arkadaşlarının (124) bildirdiği homosisteinin nitrik oksit üretimi ve salınımını artırdığı yönündeki bulgular ile uyumlu görünmektedir ya da gözlenen etki, artan nitrik oksitin oluşturduğu peroksi nitritler nedeniyle trombosit agregasyonu oranında artış gözlenmiştir. Diğer taraftan çeşitli hava yolu yada akciğer hastalıklarında, örneğin astımda, ekspirasyon havasında nitrik oksit miktarının artmış olduğu bilinen bir gerçektir (126). Hatta eksprasyon havasındaki NO ölçümlerinin enflamasyon göstergesi olarak kullanılabilceği tavsiye edilmektedir. Tozlu iş kollarında çalışanlarda da hava yollarının etkileneceği açıktır.

Ancak plazma nitrik oksit düzeylerinin yüksek bulunması ve bunun trombosit agregasyon oranlarındaki artış ile paralel görülmesi daha detaylı araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak;

- ✓ Taş ve kağıt işçiliği gibi iş yerleri riskli iş kollarıdır. Buralarda çalışanlar, gerekli tedbirler alınmazsa önemli ölçüde toza maruz kalmaktadırlar,
- ✓ Bu iş yerlerinde çalışanlarda akciğer fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmektedir. Vital kapasite (VC) ve Maksimum istemli ventilasyon (MVV) değerleri düşüş göstermektedir.
- ✓ Plazma homosistein düzeyleri hafif derecede de olsa işçi gruplarında yükselmiştir. Sigara içme ile birlikte düşünüldüğünde, bu ve benzeri iş yerlerinde çalışanlar için önemli olabilecek kardiyovasküler risk faktörü oluşturmaktadır.
- ✓ Plazma homosistein düzeylerindeki artış ile trombosit agregasyon oranlarındaki artış paralellik göstermektedir, bu da kardiyovasküler risk ihtimalini artırmaktadır.
- ✓ Plazma nitrik oksit düzeylerinde görülen artış ile trombosit agregasyon oranlarındaki artış arasındaki korelasyonu açıklayabilmek için daha kapsamlı ve daha çok sayıda birey ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Çımrın, A.H. Meslek astımı: Türkiye gerçeği, Toraks Dergisi, 2000,1 (1):87-89.
2. Chan-Yeung M. Evaluation of impairment divided by isability in patients with occupational asthma. Am Rev Resp Dis 1987;135:950-962.
3. Çalışma Hayatı İstatistikleri. TC. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Yayın No: 73, Haziran 1998, Ankara.
4. Kraus T, Pfahlberg A, Gfeller O, Raithel HJ. Respiratory Symtoms and disease among workers in the soft tissue producing industry, Occup, Environ, Med, 2002;59 (12): 830-835.
5. Özkan. M, Yüksekol, İ. Nitrik oksit ve akciğerler , Toraks Dergisi, 2003, 4(1) : 88-94.
6. Şenyiğit A. Dalgıç A. Kavak O. Asbestin sağlığa etkileri, Dicle Tıp Dergisi 2004;4:48-53.
7. Akkurt İ. Silikosis, Meslek hastalıkları, Tıp Eğitim Dergisi, 2000 Mart; Cilt: 9(3): 5- 6.
8. Becket WS. The Epidemiology of Occupational Astma. Eur Respir J. 1994;7:161-164.
9. Akkurt İ, Erdem N, Keleşoğlu A; ve ark. Quartz değirmeninde çalışanlarda görülen komplike silikosis. Tüberküloz ve Toraks 1996; 44(2):60-65.
10. Çımrın AH, Sevinç C, Manısalı M, et al. Sandblasting, small workplaces, high risk of silicosis-evulation of 11 workers. Eur Respir J 1998; 12:77-79

11. Çımrın AH, Sevinç C, Kiyak V, et al. Respiratory findings and frequency of silicosis in a ceramic factory workers. *Eur Respir J* 1998; 12: 1385-1389
12. Akkurt İ, Şimşek C, Erdem N, ve ark. Döküm İşçilerinde Akciğer Bulguları. *T. Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1997;17(1):28-3
13. Finkelstein, J.D. Homocysteine: a history in progress. *Nutrition Reviews* 2000;58,5193-5204.
14. Gram I. Homocysteine in Health and Diseases, *Ann. Intern. Med.* 1990;131,387-388.
15. Temel İ, Özerol E, Homocysteine metabolizması bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002; 9(2) 149-157.
16. Selhub J. Homocysteine Metabolism. *Annu Rev.* 1999;19:217-228.
17. Rasmussen K, Mööller J. Total Homocysteine Measurement in Clinic Practice, *Ann. Clin. Biochem.* 2000;37:627-648.
18. Telenfoncu A. Homocysteine Metabolizması ve Homocysteine Biosensörleri. *I.Uluslararası Homocysteine ve ADMA sempozyumu Özet Kitabı Mersin 2005 s;*31-33
19. Magera, MJ, Lacey, JM, Casetta B, Rinaldo P. Method for the determination of total homocysteine in plasma and urine by stable isotope dilution and electrospray tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 1999;45,1517-1522.
20. Anderson, A, Isaksson A, Brattstrom L, and Hultberg B.; Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin. Chem* 1993; 39, 1590-1597.
21. Tokgöz, S, Bilgi C, Çakır, E., Erbil, N.K, and Kutluay TA. The modified method for the determination of total homocysteine by High Performance Liquid Chromatography, *Turk. J. Med. Sci.* 2003;33,71-76.
22. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin. Chem.* 1993;39, 263-271.
23. Malinow MR; Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989; 79, 1180-1188.
24. Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Yi P, James SJ. Measurement of plasma and intracellular S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine utilizing colorimetric electrochemical detection: alterations with plasma homocysteine and pyridoxal 5'-phosphate concentrations. *Clin. Chem.* 2000;46:265-272.

25. Causse E, Siri N, Bellet H, et al. Plasma homocysteine determined by capillary electrophoresis with Laser-induced fluorescence detection. *Clin.Chem.* 1999; 145:412-414.
26. Shipchander M. Moore M. Rapid, Fully Automated Measurement of Plasma Homocysteine with the Abbott IMx Analyzer. *Clin. Chem.* 1995;41:991-994
27. Frantzen, F., Faren, A.L., Alfheim, I., and Nordhei, A.K., Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin. Chem.* 1998;44:311-316.
28. Leino, A. Fully automated measurement of total homocysteine in plasma and serum on the Abbott IMx analyzer. *Clin. Chem.* 1999; 4:569-571.
29. Böger RH. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thrombo Vascular Biol* 2000; 20:1557-1564.
30. Hogg N: The effect of cyst(e)ine on the auto-oxidation of homocysteine. *Free Rad Biol Med* 1999;27:28-33.
31. Ovrebo K. Svardal A. The effect of glutathione modulation on the concentration of homocysteine in plasma of rats. *Pharmacol Toxicol.* 2000;87:103-115.
32. Değer O. Homosistein düzeyinin fizyolojik kontrol mekanizmaları. I.Uluslararası Homosistein ve ADMA sempozyumu Özet kitabı Mersin 2005 s; 13-15.
33. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44:1833-43
34. Ayar A, Çelik H, Özçelik O, Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:789-793.
35. Bostom AG, Shenin D, Verhoef P, et al. Elevated Fasting Total Plasma Homocysteine Levels and Cardiovascular Disease Outcomes in Maintenance Dialysis Patients: A Protective Study. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997;17:2554-2558.
36. Morretti R., Torre P., Antonella R., Et al. Vitamin B12 and folate depletion in cognition: a review *Neural India*, 2004;52(3):310-318
37. Bellamy MF, McDowell IF. Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:307-15

38. Tsai JC, Perella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine; a link to atherosclerosis *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1994;91(4):6369-73
39. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998;136:169-73.
40. Chen C, Halkos ME; Surowiciec SM, et al. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000; 88:26-33
41. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-18.
42. Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine –induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000;101:485-90.
43. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9
44. Woo KS, Saderson JE, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000;101:116
45. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-21
46. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the Systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their Heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:854-8
47. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98:1848-52.
48. Chambers JC, Mcgregor A, Jean-Marie J, Kooner JS. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998;351:39-47
49. Hanratty CG, McAuley DF, McGurk C, et al. Homocysteine and endothelial vascular Function. *Lancet* 1998;351:1288-9

50. Lambert J, van den BM, Steyn M, et al. Familial hyperhomocysteinemia and endothelium dependent vasodilation and arterial dispensability of large arteries. *Cardiovasc Res* 1999;42:1468-74.
51. Celemajer JC, Selhup J, Miller JW. The pathogenesis of homocystemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Coll Nutr* 1992; 55:131-8
52. Adunsky A, Weitzman A, Flessig Y, et al. The relation of plasma total homocysteine levels to prevalent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. *Aging (Milano)* 2000; 12:48-52.
53. Buonout D, Garrido A, Suazo M, et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition* 2000;16;107-10.
54. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K, Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9:13-21.
55. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D- aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997;94 (11): 5923-8.
56. Kim WK, Pae YS. Involvement of N-methyl-d- aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granular cells in culture. *Neurpsci Lett.* 1996;216(2):117-20.
57. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Peinix L, Mattson MP, Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci.* 2000;20(18):6920-6
58. Brenton DP. Skeletal abnormalities in homocysteinuria. *Postgrad Med J* 1977;53:488-496
59. Yılmaz Mİ. Erol A, Böbrek Hastalıklarında Homosistein. Homosistein ve ADMA sempozyumu Özet Kitabı, Mersin 2005, s;45-46
60. Murphy MM, Scott JM, McPartin JM et al. The pregnancy related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or decrease albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:614-619
61. Murphy MM, Scott JM, Arija V. et al. Fetal Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clin Chem* 2004;50(8):1406-12

62. Tallova J, M. Bicikova M, Hill M, Tomoandi J et al. Homocysteine during the menstrual cycle in depressive women. *Eur J Clin Invest*. 2003;33 : 268-273
63. Rolland PH, Friggi A, Barleier A, et al. Hyperhomocystemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995;91:1161-1174.
64. Sutton- Tyrell K, Bostm A, Selhup J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96:1745-1749.
65. Mayer El, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996 ;274 :1046-57
66. Lonn EM, Yusuf S. Emerging approaches in preventing cardiovascular disease. *BMJ* 1999;318:1337-1341
67. Palmer RM, Ferrige AG; Moncada S. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 ; 327 : 524-526.
68. Kiechle F, Malinski T. Nitric oxide : Biochemistry, pathophysiology and detection. *Clin Chem* 1993 ; 100 : 567-575.
69. Hakim T.S, Sugimori K, Camporesi E.M; Anderson G. Half life of nitric oxide in aqueous solutions with and without hemoglobin. *Physiol Meas* 1996 ; 17 : 267-277.
70. Lowenstein C, Dinerman L, Snyder S. Nitric oxide: physiology, messenger. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 . 227-237
71. Moncada S, Palmer M.J, Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; 43 : 109-119
72. Moncada S, Higgs E.A. Endogenous nitric oxide. Physiology: pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 1991 ; 21 : 361-374
73. Güray A, Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T. Nitrik oksit fizyolojisi ve klinik önemi. *T Klin J Med Sci* 1997 ; 17 : 115-119
74. Arto K, Avela K, Ranta V, Viinika L. The calcium-dependent nitric oxide production of human vascular endothelial cells in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 1056-1060
75. May G.R, Crook P, Moore P.K, Page C.P. The role of nitric oxide as an endogenous regulator of platelet and neutrophil activation within the pulmonary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1991; 102 : 759-763

76. Rimar S, Gillis N. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993 ; 88 : 2884-2887
77. Cooke J.P, Tsao P.S, Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993 ; 88 : 2451-2454
78. Murphy M.P. Nitric oxide and cell death. *Biochim Biophys Acta* 1999 ; 1411 : 401- 403
79. Coleman J.W. Nitric oxide in immunity and inflammation. 2001 ; 1 : 1397-1406
80. Ozkan M, Laskowski D, Dweik RA, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2002; 179; 233-43
81. Pepke –Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338: 1173-4
82. Jang AS, Choi IS, Lee S, et al. Nitric oxide metabolites in induced sputum; a marker of airway inflammation in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1136-1142
83. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB*, 1992;6:3051-64
84. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6
85. Barners PJ. Nitric oxide and airway disease. *Ann Med* 1995;27:389-93
86. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan- Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-35
87. Khatri SB, Ozkan M, Mccarthy K, Laskoeski D, Hamel J. Alterations in exhaled gas profile during allergen- induced asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1844-8
88. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. 1999, The official statement of the American Society was adopted by the ATS Board of Directors *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):2104-17.
89. Dupont LJ, Demedts MG; Verdelen GM, Prospective evaluation of the accuracy of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:861.

90. Kharitonov SA, Robbins Ra, Yates DH; Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:609-12
91. Downey D; Elborn JS, Nitric oxide, iNOS, and inflammation in cystic fibrosis. *J Pathol* 2000;190:115-6
92. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889-93.
93. Tsang KW, Leung R, Fung PC, Chan SL, et al. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis. Correlation with Clinical parameters. *Chest* 2002;121:88-94.
94. Guyton A.C, Hall J.E. *Text Book of Medical Physiology*. 9th ed. WB Saunder, Company, Philadelphia 1966 : 463- 473
95. Wiloughby S, Holmes A, Loscalzo J. Plateles and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2002 ; 1 : 273-288
96. Singh M P, Sinha S, Raghavan A.V, Dishit M. Inhibition of platelet aggregation by rat globin. *Throm Res* 2002 ; 107 : 201-207
97. Rahman A, Burma O, Uyar İ.S. Günümüzde antitrombik ilaçlar. *Fırat Tıp Dergisi* 1998; 15 : 373-378.
98. Sağcan A, Omay B, Akın M. Kronik sigara içen koroner arter hastalarında agonistlerle induklenmiş in-vitro trombosit agregasyon yanıtı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001 ; 29 : 488-492.
99. Sağcan A, Kayıkçıoğlu M, Omay B: Esansiyel hipertansiyonu olan stabil pektorisli olgularda adenosin difosfat ve efinefrinle uyarılmış in-vitro trombosit agregasyon yanıtı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001 ; 29 : 158-163.
100. Low S.Y, Sabetkar M, Bruckdorfer F, Naseem K.M. The role of protein nitration in the inhibition of platelet activation by peroxyxynitrite. *FEBS Letters* 2002 ; 511 : 59-64.
101. Queen L.R, Xu B, Horinouchi K, Fisher I. β_2 -adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human plateles. *Circ Res* 2000 ; 87 : 39-44.
102. Goor H, Albrecht E, Heeringa P, Klok P.A. Nitric oxide inhibition enhances platelet aggregation in experimental anti-thy-1 nephritis. *Nitric Oxide; Biol Chem* 2001 ; 5 : 525-533.

103. Chiang T.M; Rasberry V, Cole F. Role of on platelet endothelial form of nitric oxide synthase in collagen-platelet interaction regulation by phosphorylation. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1592 : 169-174.
104. Andrews N:P, Husain M, Dakak N. Platelet inhibitory effect of nitric oxide in the human coronary circulation: Impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 510-516.
105. Agneth G. Rationale for the use of platelet aggregation inhibitors in PAD patients. *Vasc Med* 2001 ; 6 : 13-15.
106. Stief T.W, Feek U, Ramaswamy A, Kretschmer V, Renz H. Singlet oxygen disrupts platelet aggregates. *Throm Res* 2001 ; 104 :361-370
107. Walsh M, dinan T.G, Condren R.M, Ryan M. Depression is associated with an increase in the expression of the platelet adhesion receptor glycoprotein Ib. *Life Sci* 2002 : 70 : 3155-3165.
108. Vester B ,Rasmussen K . Hgh performance liguid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29:549-54
109. Raloff J. Dusty workplace may cause change of heart *Science News*,2001, 160(11):167.
110. Sibel Atış. Mesleki etkenler solunum sisteminde nasıl etkili olurlar. Mesleki çevrede karşılaşılan inhale edilebilir, etkenlerin sağlık sorunu oluşturabilmelerini belirleyen kişisel faktörler. *Solunum*,2004, 6(6):255-261
111. Kraus T, Pfahlberg A, Zobolein P, Gefeller O et all. Lung function among workers in the soft tissue paper-producing industry, *Chest*, 2004, 125(2):731-736
112. Ulvestad B, Bakke B, Eduard W, Kongerud J et all. Cumulative exposure to dust cause accelerated decline in lugn function in tunnel workers, *Occup Environ Med* 2001, 58:663-669
113. Shaw JT, Mc Whinney B, Tate JR et al. Plasma homocysteine levels in indigenous Australians *Med J Aust*. 1999, 170(1):19-22
114. Winkleby MA, Ragland DR, Fisher JM, Syme SL. Excess risk of siekness and disease in bus drivers:a review and synthesis of epidemiological studies. *Int. J. Epidemiol*, 1988, 17(2):255-62

115. Rosengren A, Anderson K, Wilhelmsen L. Risk of coronary heart disease in middle-aged male bus and tram drivers compared to men in other occupations:a prospective study Int J Epidemiol 1991, 20(1):82-7
116. Ragland DR, Winkleby MA, Schwalbe J, Holman BL, et al. Prevalance of hypertension in bus drivers. Int J Epidemiol 1987, 16(2):208-14
117. Wang PD, Lin RS. Coronary heart disease risk factors in urban bus drivers. Public Health 2001, 15(4):261-264
118. Andersson A, Ankerts J, Lindgren A, Larsson K, et al. Hyperhomocysteinemia and changed plasma thiol redox status in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chem Lab Med 2001, 39(3):229-33
119. Haaynes WG. Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: Effect of vitamins Cardivasc drugs and therapy, 2002; 16:391-99
120. Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia may enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. FASEB J, 1997; 11:1157-68
121. Harker LA, Ross R, Slichter SI, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis:The role of endothelial cell injury and platelet respofise in its genesis. J Clin Invest 1976,58:731-41
122. Harker LA, Slichter ST, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. N.Eng.J Med 1974, 291:537-43
123. Harker LA, Harlan JM, Ross R. Effect of sulfinpirazone on homocysteine-induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboons. Cire Res. 1983, 53:731-9
124. Welch GN, Upchuch GR J, Farivar RS, et al. Homocysteine-induced nitric oxide production is vascular smoth muscle celss by NF-kappa B dependent transcriptional activation of NOS 2. Proc.Am.Assoc.Phys 1998, 110:22-31
125. Tsai JC, Wang H, Perella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1996, 97:146-53
126. Oğuzülgen IK. Havayolu hastalıklarından ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. Toraks Dergisi 2000,1(3): 65-67

ANKET

1. İş yeri Adı:
2. Görevi: Taş İşçisi Büro Çalışanı
3. Adı Soyadı:
4. Yaşı :
5. Boyu :
6. Kilosu :
7. Yaşadığınız Semt:.....
8. Eğitim durumunuz: okur yazar değil ilk okul ve altı orta ve lise üniversite
9. Ailedeki birey sayısı: 0-2 2-4 5 ve fazla
10. Aylık Geliriniz ne kadar : 0-350 milyon 351-599 milyon 600 den fazla
11. Bu görevde kaç yıldır çalışıyorsunuz: 0-5 6-10 11-15 16 yıldan fazla
12. Daha önce başka bir iş yerinde çalıştınız mı: evet hayır
- Evet ise çalıştığınız yerler.
13. Maske kullanıyor musunuz? Evet hayır
14. Sigara kullanıyor musunuz? Evet Hayır

Evet ise;
15. Günde ne kadar sigara içiyorsunuz?

0 – 9

10 – 19

20 den fazla

Sigara içiyorsanız
16. Kaç yıldır sigara içiyorsunuz?

0- 5

6 –10

11–15

16 Yıldan Fazla

17. Öksürük şikayetiniz var mı?

Var

Yok

18. Balgam çıkarıyormusunuz?

Evet

Hayır

19. Uyuma güçlüğünüz var mı:

Evet

Hayır

20. Evet ise ne hissediyorsunuz:

.....

21. Yol yürürken nefes darlığı çekiyor musunuz:

Evet

Hayır

22. Daha önce bir hastalık geçirdiniz mi?

Kalp Hastalığı

Akciğer Hastalığı

Diğer

23. Akciğer filminiz var mı?

Var

Yok

24. Varsa en son ne zaman akciğer filmi çektirdiniz?

.....

25. En son ne zaman doktora gittiniz?.

.....

26. Doktor ne teşhis koydu?

.....

27. Kronik (sürekli) bir hastalığınız var mı?

Var

Yok

Varsa nedir?

28. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı :

Var

Yok

29. Kullandığınız bir ilaç varsa adı nedir?

.....

ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı, Aslıhan Tuncay 1980 yılında Kayseri’de doğmuş olup ilk, orta ve lise öğrenimini TED Kayseri Koleji’nde tamamlamıştır. 2002 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden mezun olmuştur. Halen Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans öğrencisidir.