

**T.C  
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GÜRÜLTÜNÜN İNDÜKLEDİĞİ SEREBRAL OKSİDATİF HASAR  
ÜZERİNE ROSUVASTATİNİN OLASI ETKİLERİ**

**Dr. ALEVTİNA ERSOY**

**ANKARA 2011**



**T.C  
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GÜRÜLTÜNÜN İNDÜKLEDİĞİ SEREBRAL OKSİDATİF HASAR  
ÜZERİNE ROSUVASTATİNİN OLASI ETKİLERİ**

**Dr. ALEVTİNA ERSOY**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:  
Prof. Dr. ATILLA İLHAN**

**ANKARA 2011**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract) .....	iii
Kısaltmalar.....	iv
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1 Gürültü.....	3
2.1.1 Gürültü çeşitleri.....	3
2.1.2 Gürültü kaynakları.....	5
2.2 Gürültünün sağlık üzerine etkileri.....	8
2.2.1 Gürültü maruziyeti, gürültü duyarlılığı ve gürültüden etkilenme...	8
2.2.2 Düşük frekanslı gürültünün sağlık üzerine etkileri.....	11
2.2.3 Mesleki gürültüden etkilenme.....	13
2.2.4 Vibroakustik hastalık.....	17
2.2.5 Gürültünün kognitif fonksiyonlar, uyku ve performans üzerindeki etkileri.....	19
2.2.6 Gürültünün nöroendokrin status üzerine etkileri.....	22
2.2.7 Gürültünün immün sistem üzerine etkileri.....	25
2.2.8 Gürültünün santral sinir sistemi üzerine etkileri.....	27
2.2.9 Gürültünün işitme sistemi üzerine etkileri.....	31
2.2.10 Gürültünün çocuklar ve ergenler üzerine etkileri.....	34
2.2.11 Gürültünün gebelik ve reproduktif sistem üzerine etkileri.....	36
2.2.12 Gürültünün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	38
2.2.13 Gürültünün ağrı üzerindeki etkileri.....	42
2.3 Oksidatif Stres.....	43
2.3.1 Serbest radikaller.....	44
2.3.2 Reaktif oksijen türleri (ROS).....	45
A. Singlet oksijen.....	47
B. Süperoksit radikali.....	48
C. Hidroksil radikali.....	50
D. Hidrojen peroksit.....	51
2.3.3 Reaktif oksijen türlerinin kaynakları.....	52
2.3.4 Reaktif nitrojen oksit türleri (RNO).....	54
2.3.5 Serbest radikallerin etkileri.....	57
A. Serbest radikallerin proteinlere etkileri.....	58
B. Serbest radikallerinin DNA ve nükleer asitlere etkileri.....	61
C. Serbest radikallerin karbohidratlara etkileri.....	62
D. Serbest radikallerin lipidlere etkileri.....	63
2.3.6 Lipid peroksidasyonu.....	64
2.4 Antioksidanlar.....	68
2.4.1 Süperoksit dismutaz.....	70
2.4.2 Katalaz.....	71
2.4.3 Glutasyon peroksidaz.....	72

2.4.4	Glutasyon redüktaz.....	73
2.4.5	Glutasyon.....	74
2.4.6	Glutasyon S – tranferaz.....	74
2.4.7	Mitokondriyal sitokrom oksidaz.....	75
2.4.8	Ubikinon.....	76
2.4.9	Karotenoidler.....	76
2.4.10	Alfa-tokoferol.....	76
2.4.11	Askorbik asit.....	77
2.4.12	Diğerleri.....	78
2.5	Rosuvastatin.....	79
2.5.1	Rosuvastatinin etki mekanizması.....	80
2.5.2	Rosuvastatinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri.....	82
2.5.3	Rosuvastatinin güvenilirliği.....	83
2.5.4	Rosuvastatinin klinik endikasyonları.....	84
2.5.5	Pozoloji.....	85
2.5.6	Rosuvastatinin etkileri.....	85
3.	Materyal ve Metod.....	94
3.1	Deney hayvanları ve deney protokolü.....	94
3.2	Gürültü maruziyeti.....	95
3.3	Kan ve doku örneklerinin hazırlanması ve çalışılması.....	97
3.3.1	Protein miktarı tayini.....	97
3.3.2	Süperoksit dismutaz aktivitesi tayini.....	98
3.3.3	Katalaz aktivitesi tayini.....	98
3.3.4	Glutasyon peroksidaz aktivitesi tayini.....	98
3.3.5	Malondialdehit tayini.....	99
3.3.6	NO miktarı tayini.....	99
3.3.7	Protein karbonil düzeyleri tayini.....	99
3.4	İstatistiksel Analiz.....	100
4.	Bulgular.....	101
4.1	Doku oksidan/antioksidan parametre değerleri.....	101
4.2	Serum oksidan/antioksidan parametre değerleri.....	108
5.	Tartışma ve sonuç.....	113
6.	Kaynaklar.....	125

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, çalışmalarında her türlü desteği veren danışmanım ve tez hocam sayın Prof. Dr. Atilla İLHAN beyefendiye yaptığı katkılardan dolayı en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deney sırasında biyokimyasal çalışmaları yapan Doç. Dr. Şemsettin ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Birlikte kısa süre çalışmamıza rağmen çok emeğini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Emine Rabia KOÇ'a yaptığı katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmasında ilaç desteği veren AstraZeneca, literatür desteği sağlayan NextPharma firmalarında çalışanlara teşekkür ederim.

İyi niyetli ve dürüst insan, samimi dostum Dr. Ülkühan DÜZGÜN'e verdiği destek ve katkılardan dolayı müteşekkirim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışması boyunca bana yardım eden tüm doktor ve asistan arkadaşlarıma, hastane personelimize en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzakta olup yanımda olduğunu hissettiren, ellerinden geldiği kadar her türlü desteği veren sevgili anne, baba ve kardeşime sonsuza dek minnettarım.

Her konuda bana sabırla yardımcı olan, üzüldüğüm zaman moral veren, kötü ve iyi günleri benimle paylaşan eşim ve çocuklarıma desteklerinden dolayı sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Alevtina ERSOY

## ÖZET

### **GÜRÜLTÜNÜN İNDÜKLEDİĞİ SEREBRAL OKSİDATİF HASAR ÜZERİNE ROSUVASTATİNİN OLASI ETKİLERİ**

Gürültü, modern topluluğun ana parçalarından biri olup son zamanlarda önemli bir çevre problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Gürültü sadece rahatsız edici bir ses değil, aynı zamanda ciddi sağlık problemlerine yol açan bir stres faktörüdür. Bu çalışmada ratlarda gürültünün oluşturduğu serebral oksidatif hasar üzerinde antioksidan özellik gösterdiği düşünülen HMG- KoA redüktaz inhibitörü olan rosuvastatinin olası etkilerini araştırdık.

Çalışmada 32 adet erkek Wistar Albino türü rat kullanıldı. Hayvanlar her grupta 8 adet olmak üzere; gürültü maruziyetine bırakılıp rosuvastatin almış, sadece gürültü maruziyetine bırakılmış, sadece rosuvastatin almış ve kontrol grubu olmak üzere toplam 4 gruba randomize olarak ayrıldı. Deney sonunda serebral korteks, beyinsapı, serebellum ve serumda oksidan (MDA, NO, PC) ve antioksidan (SOD, GSH-Px, CAT) parametreler çalışıldı.

Gürültü maruziyetinde serebral korteks ve serumda SOD değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, beyinsapı ve serebellumda MDA, serumda PC değerleri ise yüksek saptandı. Tek başına rosuvastatin verildiğinde beyinsapında SOD, serumda ise GSH-Px değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, serebellum ve beyinsapında NO, serebellum ve serebral kortekste ise MDA değerleri düşük bulundu. Gürültü maruziyetinde rosuvastatin uygulanmasının serebral korteks ve beyinsapında SOD, serumda ise CAT değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı, beyinsapında MDA, serumda ise PC ve NO değerlerini azalttığı saptandı.

Sonuç olarak, biz bu çalışmada gürültünün hem beyin dokusu hem serumda oksidatif hasara yol açtığını ve bu hasarın rosuvastatin tedavisi ile azaldığını gösterdik.

**ANAHTAR KELİMELER: Gürültü, oksidatif stres, rosuvastatin, beyin, oksidan/antioksidan parametre**

## **ABSTRACT**

### **POSSIBLE EFFECTS OF ROSUVASTATIN ON NOISE-INDUCED CEREBRAL OXIDATIVE INJURY**

Noise is one of the main components in a modern society which recently appears to be an important environmental problem. Noise is not only an annoying sound, but also a stress factor leading to serious health problems. In this study, we investigate possible effects of rosuvastatin, which is a HMG-CoA reductase inhibitor and thought to have antioxidant property, on noise-induced cerebral oxidative injury in rat models.

Thirty two male Wistar Albino rats were used in this study. The rats were divided into 4 groups (with 8 rats per each group): noise exposure plus rosuvastatin usage, only noise exposure, only rosuvastatin usage and control. After the data have been collected, oxidant (MDA, NO, PC) and antioxidant (SOD, GSH-PX, CAT) parameters were analyzed in cerebral cortex, brain stem, cerebellum and serum.

As a result, SOD values were significantly decreased in cerebral cortex and serum, while MDA values in brain stem and cerebellum, PC values in serum were significantly increased in the group with only noise exposure. SOD values in brain stem and GSH-Px values in serum were significantly increased, but NO values in cerebellum and brain stem, MDA values in cerebellum and cerebral cortex were significantly decreased in the group where only rosuvastatin was used. During noise exposure, the use of rosuvastatin causes significantly increased CAT values in serum and SOD values in cerebral cortex and brain stem, whereas it causes significantly reduced PC and NO values in serum and MDA values in brain stem.

In conclusion, we showed that noise exposure leads to oxidative damage in both brain tissue and serum. Rosuvastatin therapy decreases this damage related to noise exposure.

**KEYWORDS:** Noise, oxidative stress, rosuvastatin, brain, oxidant/antioxidant parameters



## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>ADMA</b>	Asimetrik dimetilarginin
<b>AMPA</b>	I- $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isokszol propionik asit reseptör
<b>ARAS</b>	Asendan retiküler aktive edici formasyon
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>BAEP</b>	Beyinsapı uyarılmış oditoryal potansiyeller
<b><math>\beta</math>-APP</b>	Beta-amiloid protetin prekürsörü
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin monofosfat
<b>cGMP</b>	Siklik Guanozin monofosfat
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>CRH</b>	Kortikotropin salıveren faktördür
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>eNOS</b>	Endotelial nitrik oksit sentaz
<b>fMRI</b>	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
<b>GABA<sub>A</sub></b>	$\gamma$ -aminobutirik asit
<b>GluR2</b>	Glutamat reseptör 2 altünit
<b>GSH</b>	Redükte glutasyon
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GSH-Rd</b>	Glutasyon redüktaz
<b>GST</b>	Glutasyon S-transferaz
<b>HMG-KoA</b>	3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A
<b>HPA</b>	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
<b>HrQoL</b>	Sağlığa bağlı yaşam kalitesi
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LPALF</b>	Yüksek seviyeli düşük frekanslı gürültü
<b>LPO</b>	Lipid peroksidasyonu
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>NAD(P)H</b>	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NİHL</b>	Gürültüye bağlı işitme kaybı
<b>NK</b>	Natural kiler
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartik asit
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>PC</b>	Protein karbonil
<b>POMC</b>	Proopiomelanokortin
<b>PTS</b>	Kalıcı eşik kayması
<b>PUFA</b>	Çoklu doymamış yağ asitleri
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türeleri
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	Tiobarbitürik asit
<b>TBARS</b>	Tiobarbitürik asit reaktif madde
<b>TTS</b>	Geçici eşik kayması
<b>VAD</b>	Vibroakustik hastalık
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>WNS</b>	Weinstein gürültü duyarlılığı skalası
<b>WNS-6</b>	Modifiye Weinstein gürültü duyarlılığı skalası
<b>8-OHdG</b>	8-hidroksi-2'deoksiguanozin
<b>5-HT2</b>	5-hidroksitriptofan 2 reseptör

*“Bir gün gelecek, insanlar kolera ve veba gibi gürültüye karşı da amansız bir mücadele verecekler.”  
Dr. Robert Koch 1910*

## 1. GİRİŞ

İnsanlar üzerinde olumsuz etki yapan, istenmeyen ve hoş gitmeyen seslere gürültü denir. Sesler kişilere ve durumlara göre farklı algılanabilir. Diğer şartlarda normal olarak algılanan televizyon sesi, uykuya dalan kişiyi rahatsız edebilir. Yüksek sesle çalınan müzik aleti ya da susturucu takılmadan kullanılan motosiklet ve araba gürültüsü kişinin kendisi tarafından eğlenceli algılanabilirken, başkaları için rahatsız edici olabilir.

Özellikle büyük kentlerimizde gürültü yoğunlukları oldukça yüksektir. Motorlu araç sayısının hızla artması nedeniyle kent içi ve kentler arası karayollarında trafik kaynaklı gürültü kirliliği önemli bir sorun oluşturmaktadır. Son yıllarda artan nüfusa paralel olarak kentleşmenin, sanayi ve teknolojideki gelişmelerin ve eğlence mekanlarının sayısının giderek artmasının sonuçlarından biri olan gürültü, önemli bir çevre problemi olup insanlarda çeşitli rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Gürültü; eğlence, inşaat ve sanayi sektöründe birçok iş yerinin ortak sorunudur. Her ne kadar teknolojik gelişmeler hayatımızı kolaylaştıran modern çağın bir sembolü olsa da, bazı zararlı atıklara yol açabilir. Bunlardan biri de gürültüdür, çünkü hemen hemen her tür üretim ya da etkinlikte, söz konusu üretim ve etkinliğe özgü atıkların yanı sıra gürültü de bulunmaktadır. Dolayısı ile günümüzde gürültü en yoğun çevre kirliliği etkeni olarak değerlendirilmektedir. Gürültü diğer çevre kirliliği faktörlerine benzemez, çünkü diğer kirleticiler gibi görünmez, kokmaz, toprağı ve suyu kirletmez, birikmez ve kalıntısızdır.

Gürültülü ortamların insanlarda işitme kaybına başta olmak üzere, hormonal ve immün sistem değişikliklerine, psikolojik, fizyolojik ve davranışsal bozukluklarına sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, gürültü uykuyu, iş verimliliğini, performansı ve iletişim kabiliyetlerini de etkilemektedir. (1-3) Sürekli olarak yüksek sesli gürültüye

maruz kalmak, aşırı miktarda oksijen serbest radikallerini ortaya çıkartarak doku hasarını indüklemektedir. Serbest radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonu, protein ve nükleik asit yapısındaki değişiklikler insanlarda yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser olmak üzere çeşitli rahatsızlıkları meydana getirebilir. Serbest radikallerin saldırısına özellikle hassas olan çoklu doymamış yağ asitlerini büyük miktarda içeren beyin, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi tetikleyen çeşitli stres faktörleri için bir hedef oluşturmaktadır. Birçok ilaç araştırma çalışmalarında, serbest radikallerinin zararını azaltmak için ilaçların antioksidan özelliklerine büyük önem verilmektedir. (4-6)

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleridir ve tüm dünyada etkili bir kolesterol düşürücü ilaç olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra statinler pleiotropik etkisi ile miyokard enfarktüsü ve inmeden koruyabilmektedir. (7) Yakın zamanda yapılan deneylerde statinlerin nöroprotektif, antiinflamatuvar, antiiskemik ve antioksidan özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. (8) Ayrıca, statinlerin, özellikle de rosuvastatinin, serebral korteks nöronlarını glutamat egzitotoksitesinden koruduğu görülmüştür. Antioksidan etkilerinin mekanizması, NAD(P)H oksidazı etkileyerek ve endotelial NO sentaz (eNOS) yolunu düzenleyerek oksidan formasyonlarının inhibisyonuyla ortaya çıkabilir. Rosuvastatin, in vitro ve hayvan modellerinde etkili bir antioksidan, antiinflamatuvar ve DNA koruyucu etkilerini gösteren yeni bir HMG-KoA inhibitörüdür. (9)

Dünyada serbest radikallerin zararını azaltmak için ilaçların antioksidan özelliklerine büyük önem verilmesi ve gürültünün indüklediği serebral oksidatif hasar üzerine statinlerin etkilerinin hiç araştırılmamış olması nedeniyle biz bu çalışmada sıçan modelinde gürültünün indüklediği serebral oksidatif hasar üzerine rosuvastatinin olası etkilerini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Gürültü

Gelişigüzel bir spektruma sahip, aralarında herhangi bir uyum olmayan ve pek çok frekanstan oluşan sese gürültü denir. Bu terim istenmeyen ses tanımlamak için de kullanılır.

Ses dalgalarının bir saniye içerisindeki tekrar (devir) sayısına frekans denir. Frekansın birimi Hertz'dir (Hz). Sağlıklı insan kulağı 20 Hz ile 20 000 Hz arasındaki sesleri duyar. Konuşma sesi aralığı ise 500-2000 Hz arasında değişir. Frekansa göre seslerin sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

Çok kalın sesler	16Hz - 100Hz
Orta kalın sesler	100Hz - 400Hz
Orta sesler	400Hz - 1600Hz
İnce sesler	1600Hz - 6400Hz
Çok ince sesler	6400Hz - 20000Hz

Gürültü şiddetinin birimi desibeldir (dB (A)). Kulağımız 0-140 dB (A) aralığındaki sesleri algılar. Acı duyma eşiği genellikle 120-140 dB (A) olup, kişilere göre farklılık gösterebilmektedir. Kulağın algıladığı ses yoğunluğu, sesin kaynağına kadar olan uzaklığın karesi ile ters orantılıdır. (10-11)

#### 2.1.1 Gürültü çeşitleri

Gürültüyü frekans spektrumuna göre ve zamana bağlı olarak birkaç gruba ayırmak mümkündür:

1. Frekans spektrumuna göre gürültü türleri:
  - a. Sürekli Geniş Bant Gürültüsü (Beyaz Gürültü).

Doğada bulunan bütün renklerin karışımı nasıl beyaz ışığı oluşturdu ise, beyaz gürültü de insan kulağının duyabileceği frekanstaki seslerin tüm özelliklerini kapsar.

Beyaz gürültü genellikle frekans ve sinyal olarak, ağaçların üzerinden gelen rüzgar, şelale, radyo dalgaları ya da okyanus dalgalarının sesine, fan veya makine gürültüsüne benzer.

b. Sürekli Dar Bant Gürültüsü.

Bu gürültüde birkaç frekans diğer frekanslara göre daha yoğundur. Örneğin, daire testerenin çıkardığı ses özellikle yüksek frekansları içerdiği için bu grup içinde yer alır.

2. Zamana bağlı olarak gürültü türleri:

a. Sürekli gürültü: zaman içinde gürültü seviyesi değişmeyen bir gürültüdür.

b. Kararsız gürültü: zaman içinde gürültü seviyesinde önemli değişiklikler olan gürültü türüdür.

- Dalgalı gürültü: zaman içinde seviyesinde sürekli ve önemli ölçüde değişiklikler olan gürültüdür.
- Kesikli gürültü: eğer gürültü seviyesi aniden ortam gürültü seviyesine düşer ve sonradan ortam gürültü seviyesi üzerindeki değerlere ulaşır bir saniye veya daha fazla sürede sabit olarak devam eder ise, bu gürültüye kesikli gürültü denir. Örneğin, trafik gürültüsü veya durup yeniden çalışan vantilatördür.
- Anlık (impulsif) gürültü: her biri bir saniyeden daha az süren bir veya birden fazla vuruşun çıkardığı gürültüdür.

Bu gürültüye örnek silah, çekiç veya perçin makinesi gürültüsüdür. (10)

### 2.1.2 Gürültü kaynakları

Gürültü kaynakları, gürültüye maruz kalan kişilerin çevre içindeki konumlarına ve gürültünün yayılma yollarına bağlı olarak iki gruba toplamak mümkündür.

1. Yapı içi gürültüler: bu grupta yapı içinde yer alan, her türlü elektronik, mekanik sistemler ve insanların hayati faaliyetlerden meydana gelen bütün gürültüler yer alır. Söz konusu olan gürültü; ev araçları, müzik sesleri, ayak ve koşuşma sesleri, eşya sürtünmeleri, büro gürültüleri, yüksek sesli konuşmalar, çamaşır makinesi, elektrik süpürge, televizyon, çalgı aletleri, asansör, sıhhi tesisat vb. gibi çeşitli makinalardan kaynaklanan seslerdir.
2. Yapı dışı çevre gürültüleri: bu gruba, yapı içindeki bulunan veya yapı dışındaki açık alanları kullanan kişileri etkileyen ve yapı dışında yer alan kaynaklardan yayılan gürültüler girer.
  - Ulaştırma gürültüleri: bu grupta karayolu, denizyolu, demiryolu, havayolu ve havaalanı gürültüleri yer alır.
  - Endüstri gürültüleri: endüstri makineleri, fabrikalar ve işyerlerinden kaynaklanan gürültüleridir.
  - İnşaat gürültüleri: yol ve bina inşaatı sırasında ortaya çıkan gürültüleridir.
  - Rekreasyon gürültüleri: çocuk bahçelerinde, parklarda, spor sahalarında, atış poligonlarında, plajlarda ve benzer yerlerinde olan gürültülerdir.

- Ticari amaçlı gürültüler: açık hava sinemalarından, düğün salonlarından, çeşitli eğlence yerlerinden, alış-veriş merkezlerinden, stadyumlardan, yüksek sesli reklam ve müzik yayınlarından, pazar yeri ve sokak satıcılarından kaynaklanan gürültülerdir. (1, 11)

Tablo 1. Bazı gürültü türlerinin desibel dereceleri (11)

<b>Gürültü Türü</b>	<b>Derecesi dB (A)</b>
Uzay Roketleri	170
Turbojet uçak motoru	160
Kulak dayanma sınırı, top atışları	140
Basınçlı hava ile çalışan matkap, uçak gürültüsü	130
Makinelı delici, şerit testere	120
Motosiklet, hidroelektrik jeneratör, perçin tabancası	110
Kabare müziği, kompresör gürültüsü	100
Metro gürültüsü, otomobil gürültüsü	90
Çalar Saat, elektrik süpürgesi	80
Telefon zili, dikey matkap	70
İnsan sesi	60
Sessiz bir ofis	50
Uyku gürültüsü, radyo yayın stüdyosu	30
Ormandaki kuş sesleri	10-20

Gürültü standartları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Birçok ülkede maksimum kabul edilen gürültü seviyesi 85-90 dB (A)'dir. Dünya Gürültü ve Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmış olduğu Kılavuz'da, toplumun çoğunu gürültünün rahatsız edici etkisinden korumak için gündüz vakti yerleşim yerlerinde yapı dışı gürültü seviyesi 50-55 dB (A), fakat Avrupa'da yeni konutlar için bu seviye 40 dB (A)

olarak belirlenmektedir. Geceleri ise gürültünün seviyesi 45 dB (A)'yı geçmemelidir.  
(12)

Ülkemizde yerleşim bölgelerde trafik gürültüsü için temel kriterler 35 - 45 dB (A) aralığında olup, yerleşme yerine ve zaman dilimine göre düzeltmeler yapılabilmektedir. Yerleşim alanı içinde bulunan yapı tiplerine göre kabul edilebilir iç mekan ses basıncı seviyeleri tablo 2'de verilmiştir. (13)

Tablo 2. Çeşitli kullanım alanlarının kabul edilebilir üst gürültü seviyeleri (14)

<b>Kullanım Alanı</b>	<b>Ses basıncı düzeyi(gündüz) dB (A)</b>
<b>Dinlenme Alanları</b>	
Tiyatro Salonları	25
Konferans Salonları	30
Otel Yatak Odaları	30
Otel Restoranları	35
<b>Sağlık Yapıları</b>	
Hastaneler	35
<b>Konutlar</b>	
Yatak Odaları	35
Oturma Odaları	60
Servis Bölümleri (mutfak, banyo)	70
<b>Eğitim Yapıları</b>	
Derslikler, Laboratuvarlar	45
Spor Salonu, Yemekhaneler	60
<b>Endüstri Yapıları</b>	
Fabrikalar (küçük)	70
Fabrikalar (büyük)	80



## 2.2 Gürültünün Sağlık Üzerine Etkileri

### 2.2.1 Gürültü maruziyeti, gürültü duyarlılığı ve gürültüden etkilenme

Sağlığımız sadece nasıl yaşadığımız değil, nerede yaşadığımızı da bağlıdır. Gürültünün önemli bir çevre problemi konusu olmasının nedeni insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanmaktadır. Söz konusu etkileri ilk defa yirminci yüzyılın ilk yarısında fark edilmiştir. İşitme sisteminin bazı özellikleri insanları seslere karşı duyarlı kılmaktadır.

Hızlı kentleşme sayesinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gürültüye bağlı rahatsızlıklar giderek artmaktadır. Gündüz Avrupa nüfusunun %40'ı 55 dB (A)'i, %20'si ise 65 dB (A)'i geçen trafik gürültüsüne, gece ise nüfusun %30'undan fazlası 55 dB (A)'i aşan gürültüye maruz kalmaktadır. (12)

Hava kirliliğinden sonra gürültü tehlike taşıyan en önemli çevresel faktör olarak görülmektedir. Karayolları trafiği, inşaat işleri, mahalle gürültüsü, sanayi bölgesi, asansör ve diğer bina içi elektrik cihazları en önemli gürültü kaynaklarıdır.

Özellikle büyük şehirlerde yaşayanlar gürültüden anlamlı ölçüde etkilenmektedir. Sırbistan'da yapılan bir çalışmada başkent nüfusunun 1/3'nin gürültüden önemli derecede etkilendiği gösterilmiştir. Üçte ikisi ise gürültülü ortamda çalışmaktadır. Çoğu hem gündüz, hem gece eşit derecede gürültüye maruz kalmaktadır. (15)

Makedonya'nın başkenti Üsküp'te ise ortalama gürültü seviyesi gündüz vakti  $62,43 \pm 6,45$  dB (A), gece  $55,57 \pm 6,52$  dB (A) olarak saptanmıştır. Nüfusun %85,7'si gündüz, %96,1'i ise gece Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği seviyelerin üzerinde gürültüye maruz kalmaktadır. Gürültü seviyesi ve gürültüden etkilenme arasındaki

ilişkilere bakıldığında gündüz 61 dB (A), gece 46 dB (A) üzerindeki gürültüler rahatsızlık vermeye başlamaktadır. (16)

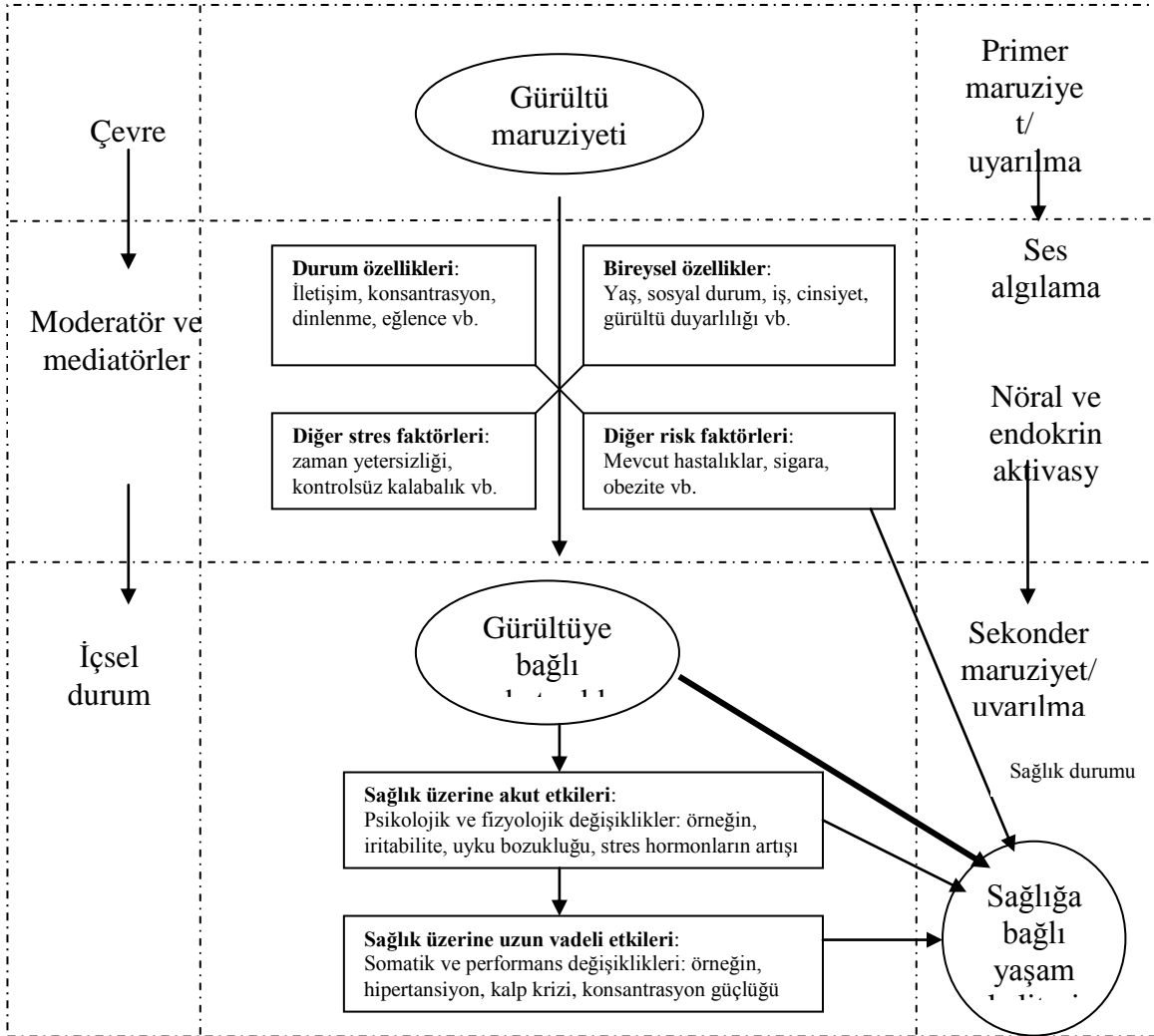
Gürültünün sebep olduğu sıkıntı; gürültüye maruziyet süresi, gürültünün türü, seviyesi ya da frekansı gibi sesle ilgili ve sosyal, psikolojik ve fizyolojik gibi kişisel faktörlere bağlıdır. Öyle ise, aynı gürültülü ortamda kişiler farklı tepkiler verebilmektedir. Bu farklılık kişisel gürültü duyarlılığı ile açıklanabilmektedir. Gürültü duyarlılığı, herhangi bir bireyin genel olarak gürültüye tepki derecesini arttıran içsel durumunu ifade eder. Gürültü duyarlılığı çeşitli anketler ile subjektif olarak değerlendirilir. En sık kullanılan anket Weinstein Gürültü Duyarlılığı Skalasıdır (WNS). Her soruya 0-5 puan verilir. Yüksek puan yüksek gürültü duyarlılığını gösterir.

#### **Weinstein Gürültü Duyarlılığı Skalası (WNS)**

1. Birisi bir süre müzik çalarını sonuna kadar açarsa kimse buna aldırmmamalıdır.
2. Gürültü beni kolay uyandırır.
3. Komşularım gürültü yaptıkları zaman ben rahatsız olurum.
4. Ben çeşitli gürültülere zorlanmadan alışırım.
5. Gürültü bazen sinirlerimi bozuyor ve ben tedirgin oluyorum.
6. Eğer ben konsantre olmaya çalışıyorsam, sevdiğim müzik bile beni rahatsız eder.
7. Gürültülü ortamda gevşemem zordur.
8. Etrafımda ne olursa olsun ben iyi konsantre olurum.
9. Gürültüden dolayı uyandırıldığımda veya işimi yapamadığımda gürültü yapan insanlar beni çıldırtır.
10. Ben gürültüye duyarlıyım.

Bazı soruların gerçek durumu tam olarak yansıtmamış olması düşüncesi ile Kishikawa ve ark.'ı (17) bu skalayı temele alıp 1., 3., 5. ve 6. sorularını çıkartarak modifiye WNS-6 geliştirmişlerdir.

Genel olarak, gürültüden rahatsız olmak, çevresel faktörleri olumsuz olarak değerlendirmek anlamına gelir. Bu kavram endişe, kızma, memnuniyetsizlik, sıkıntı, daralma, öfke, sinirlilik, eziyet, nefret, huzursuzluk gibi çeşitli negatif duygularla kendini gösterir. Guski tarafından çevresel gürültünün sağlığa bağlı yaşam kalitesi (HrQoL) üzerindeki ve non-oditoryal etkileri kavramsal model olarak geliştirilmiştir. Yaş, cinsiyet gibi stimulustan bağımsız olan moderatörler ve stimulusa bağlı, aslında organizmanın strese karşı primer tepki olarak düşünülen mediatörler gürültüden rahatsız olma derecesini etkilemektedir. Neticede kısa ve uzun vadeli sağlık sorunları ve yaşam kalitesinde düşme ortaya çıkmaktadır. (Şekil 1)



Şekil 1. Gürültü maruziyetinde sağlığa bağlı yaşam kalitesini etkileyen faktörler. (18)

İsviçre’de yapılmış olan bir çalışmada katılımcıların %13’ü gürültüden yüksek derecede etkilendiği gösterilmiştir. Bayanlar erkeklere göre gürültüye karşı daha hassastır. Kırsal bölgede yaşayanlar yoğun trafiğe yakın yaşayanlara nazaran gürültüden daha az rahatsız olmaktadır. Düşük eğitim seviyesine kıyasla yüksek eğitim seviyesi ile gürültüden ağır etkilenme arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımı ve gürültüden etkilenme arasında kayda değer bağlantı bulunamamıştır. Trafik gürültüsü nedeniyle gelişen rahatsızlıklar sağlığa bağlı yaşam kalitesinin düşük skorları ile ilişkilidir. Gürültüden etkilenme derecesine bakılmaksızın kronik hastalığı olanlarda bu skorlar daha da düşük bulunmuştur. (19)

Yaşa göre gürültüden etkilenme konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü özellikle çocukların ve yaşlıların gürültüye hassas olduğunu düşünmektedir. Ancak bazı çalışmalarda tam tersi gösterilmiştir. Van Gerven (20) yaş ve gürültüden etkilenme arasında ters U-şekilli ilişkiyi ortaya koymuştur. Gürültü seviyesinden ve gürültü duyarlılığından bağımsız olarak gürültüden en çok orta yaşlı (45 yaşlarda pik) bireyler etkilenmiştir. Enmarker ve Boman (21) ise havayolları gürültüsünden ortaokul öğrencilerine nazaran öğretmenlerin daha çok etkilendiğini bildirmişlerdir.

### **2.2.2 Düşük frekanslı gürültünün sağlık üzerine etkileri**

Düşük frekanslı gürültü 10 Hz ila 200 Hz arasında olan gürültüdür. İnsan kulağı düşük frekanslı gürültüyü kalın sesler olarak algılamaktadır. Doğada bu tür gürültüyü rüzgar, türbülans, fırtına ve deprem oluşturmaktadır. Sanayileşme ile düşük frekanslı gürültü nedenlerine havalandırma sistemleri, pompalar, gemiler, helikopterler, dizel motorlar, kazanlar, kompresörler ve ağır taşıtlar katılmıştır. Bina içinde bu gürültü ısıtma, soğutma ve havalandırma sistemlerinden kolayca yayılabilmektedir. Yavaş iletim

hızından dolayı düşük frekanslar uzun mesafeyi hemen hemen değişmeden kat etmektedir. Ayrıca çok az değişikliğe uğrayarak duvar ve pencereden geçebilmektedir.

Özellikle duyarlı kişilerde düşük seviyede bile düşük frekanslı gürültü, yüksek frekanslı gürültüye göre daha fazla sıkıntı yaratmaktadır. Söz konusu gürültüden etkilenme orta yaşlarda başlama eğilimindedir. Rahatsız edici etkisi kendini en çok 30-50 Hz 65 dB (A) kombinasyonunda göstermekte olup bu dB'in üstündeki seviyelerde 20-100 Hz arasında iken de önemli bir sorun oluşturmaktadır. Düşük frekanslı gürültünün neden olduğu etkiler farklı derecede olup aslında yüksek frekanslı gürültünün etkilerine benzemektedir. (22)

Tablo 3. Düşük frekanslı gürültünün yapmış olduğu bazı etkiler. (23)

<b>Maruziyet</b>	<b>Tolerans ve gözlemlenen değişiklikler</b>
0-50 Hz < 145 dB	Göğüs duvarı vibrasyonu, kusacak gibi olma duygusu, solunum paterninin değişmesi, maruziyet sonrası halsizlik. Tolerans sınırı aşılmamış.
50-100 Hz < 154 dB	Başığrısı, öksürük, boğulma hissi, puslu görme, halsizlik. Tolerans sınırına ulaşılmış.
<b>Farklı frekanslar</b>	<b>Tolerans sınırının bulguları</b>
100 Hz 153 dB	Hafif bulantı, sersemlik, subkostal huzursuzluk, yüz kızarıklığı.
60 Hz 154 dB 73 Hz 150 dB	Öksürük, ciddi göğüs sıkışması, boğulma, hipersalivasyon, sersemlik, yutarken ağrı.

Sürekli düşük frekanslı gürültü arka plan stresör olarak düşünölmektedir. Bu tür etkilenmeye insanlar hem evde hem de iş yerlerinde maruz kalmaktadır. Bu durumla başa çıkma yeteneğinin yetersiz kalması aşırı gerilmeye neden olabilmektedir. Böylece, uzun süreli düşük frekanslı gürültü maruziyeti kronik psikofizyolojik ve davranışsal değişikliklere yol açmaktadır.

Uğultu, belli bir kaynağı olmayan düşük frekanslı gürültüdür. Uğultu genellikle zonklama, titreme, dizel motorun çalışma sesi, darbe, guruldama olarak tariflenmektedir. Söz konusu gürültü kulak veya kafada basınç hissi, ağrı, vücut vibrasyonu, konsantrasyon güçlüğü, bulantı ve uyku bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu şikayetler stresi daha da arttırmaktadır. Uğultudan en çok orta yaşlı ve yaşlı kişiler rahatsız olmaktadır. Bayanlar erkeklere göre daha çok etkilenmektedir. Muhtemelen bu kişilerde tolerans düzeyi düşüktür ve olumsuz tepki vermeye yatkınlık vardır. (24)

### **2.2.3 Mesleki gürültüden etkilenme**

Tüm dünyada iş yerlerindeki yüksek seviyeli gürültü en sık rastlanılan zararlı ajan olup önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre çalışanların %15'i iş yerlerinde sağlık açısından tehlikeli seviyede gürültüye maruz kalmaktadır. Hemen hemen tüm iş yerlerinde gürültü maruziyeti olmasına rağmen bazı aktiviteler çok yüksek şiddette gürültü oluşturmaktadır.

Mesleki gürültü işitme azlığı başta olmak üzere önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Ulaşım, imalat, madencilik, inşaat, tarım ve askeri meslekler gürültüye bağlı işitme azlığı (NİHL) açısından en yüksek risk taşımaktadır. (25)

NİHL, bireysel emniyeti ve iş performansını etkileyen kayda değer, ancak henüz ihmal edilen mesleki hastalıktır. İşitme azlığı olan işçilerin % 30'u işitme azlığının işe bağlı olduğunu belirtmektedir. Mesleki gürültünün özellikle yüksek frekanslı seslere (4, 6, 8 kHz) karşı işitme azlığına sebep olduğu düşünülmektedir. NİHL gelişme riski; uzun süre 85 dB (A) üzerinde, günde 8 saat gürültü maruziyetinden sonra anlamlı ölçüde artmaktadır. Kronik gürültü maruziyeti Korti organındaki tüy hücrelerinin hasarına yol açmaktadır. Bununla birlikte mesleki gürültü maruziyetinde; beyin sapı uyarılmış oditoryal potansiyelleri (BAEP) inceleyen bazı çalışmalarda, beyin sapındaki işitme

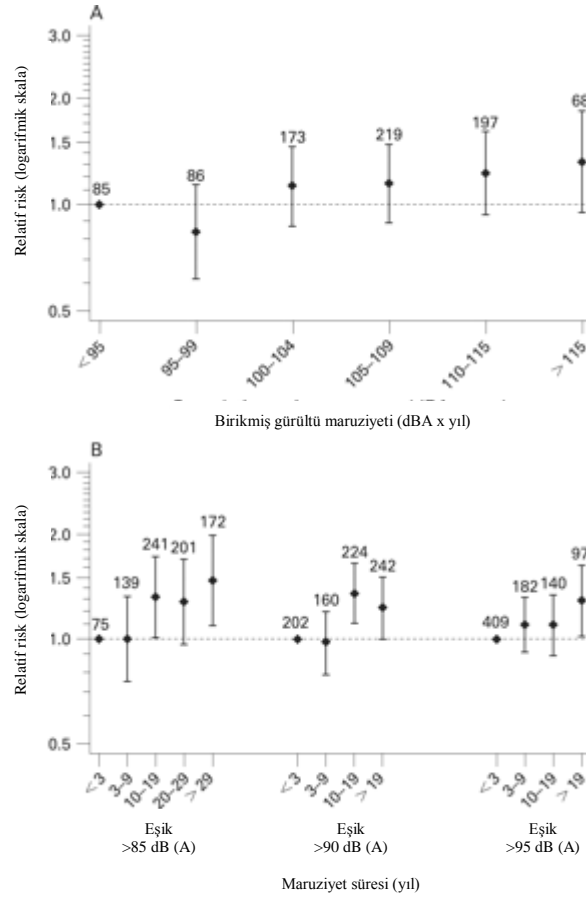
yolaklarının etkilendiği gösterilmiştir. Muhtemelen bu etkilenme gürültü seviyesi ile orantılıdır. Korti organındaki ve beyin sapındaki değişikliklerinin neticesinde bilateral nörosensorial işitme kaybı meydana gelmektedir. (26)

Bazı mesleklerde gürültü; çözücü maddeler, LPG, ağır metaller, sigara kullanımı gibi diğer ototoksik faktörlerle birlikte işitmeyi etkilemektedir. Hayvan çalışmasında tolüen gibi organik çözücülerin NİHL'i kötüleştirdiği gösterilmiştir. Kurşun ve kadmium; pil, akü, PVC plastik, kristal, kalem, boya, seramik üretimi gibi çeşitli alanlarda kullanılan ağır metallerdir. Kurşun tek başına öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, başağrısı, nöropati, işitme kaybı gibi nöropsikiyatrik ve fiziksel değişikliklere neden olabilmektedir. Kadmium ise işitme azlığı ve böbrek hasarından akciğer kanserine kadar geniş spektrumda hastalıklara yol açabilmektedir. Bununla birlikte farklı konsantrasyonlarda kurşunun ve eşzamanlı olarak gürültü maruziyetinin işitme fonksiyonlarını daha da kötüleştirebileceği düşünölmektedir. Kadmium maruziyetine bağlı işitme azlığı gürültü ile birlikteliğinde 4 kHz ve 6 kHz frekanslarda daha da ağır olmaktadır. (27)

Mesleki NİHL olan hastaların yaklaşık yarısında tinnitus gözlenmektedir. Tinnitusun prevalansı, gelişme riski ve tinnitusun yarattığı rahatsızlık hissi, işitme kaybının derecesi ile artmaktadır. (28) Vardiyalı çalışmanın NİHL üzerindeki etkilerine bakıldığında, iki gün 12 saat/gün vardiyalı çalışma ve ardından 2 gün izin, haftada 5 gün 8 saat/gün çalışmasına göre daha az kalıcı işitme kaybına yol açtığı gözlenmiştir. Bu çalışma; iş yerinde gürültünün yarattığı streten toparlanmak için yeterli zamana ihtiyaç gerekliliğini düşöndürmektedir. (29)

Gürültülü iş ortamı non-oditoryal sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki; iş yerinde normal olarak kabul edilen 85 dB (A)'lik gürültü

seviyesine bile uzun süre maruziyette kümülatif etkisi ile hipertansiyon insidansı artmaktadır. (Şekil 2) Yüksek seviyede gürültüye maruz kalan işçilerde ise normal popülasyona göre hipertansiyon gelişme riski %32 olarak bulunmuştur. (30)



Şekil 2. Olgu sayısı (çizgi üzerinde), relatif risk ve hipertansiyon morbiditesi için %95 güvenli aralıklar hesaplanmıştır. (A) Kümülatif maruziyet ölçeğinin kullanımı, kontrol grubuna < 95 dBA x yıl gürültü maruziyetine kalanlar dahil edilmiştir. (B) Her eşik grubunda eşik seviyesine 3 yıldan az maruz kalanlar kontrol alt grubu olarak değerlendirilmiştir. (30)

Uzun süre 90 dB (A) üzerinde gürültüye maruz kalan işçilerde diastolik hipertansiyon gelişme oranı <90 dB (A) gürültüde çalışanlardan daha yüksektir. Mesleki kronik gürültü maruziyeti myokard enfarktüsüne bağlı artmış mortaliteye yol açabilmektedir. Bununla birlikte gürültü seviyesinden bağımsız olarak, iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite oranında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kronik gürültü



maruziyetinde EKG'de bazı değişiklikler saptanmaktadır. Bunlardan en sık olarak ventriküler repolarizasyon bozukluğu, ekstrasistoller ve sol dal bloğuna raslanılmaktadır. (31)

Gürültü stres faktörü olarak kortikosteron sentezini ve sekresyonunu etkileyip adrenal korteksin adaptif cevabını değiştirmektedir. Tekstilde çalışan ve >85 dB (A) seviyesinde kronik gürültü maruziyeti altında kalan işçilerin mesai sonunda idrar kortizol düzeyleri yüksek saptanmıştır. Kortizol artışına iş sonrası halsizlik ve sinirlilik de eşlik etmiştir. (32) Hayvan çalışmasında tekstil sanayisindeki gürültünün adrenal korteks üzerinde olan etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada uzun süreli 92 dB (A) seviyesinde gürültü maruziyetinin sonucunda anlamlı korelasyon göstererek zona fasikülata volümünde azalma, zona retikularis volumünde ise artış saptanmıştır. Bu bölgeler ACTH etkisine özellikle hassastır. Stresli durumlarda ise ACTH aktivitesi artarak HPA aksını stimüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca, zona fasikülatada lipid damlacıklarının yoğunluğunun azaldığı izlenmiştir. Steroid hormonlarının prekürsörü olan kolesterol lipid damlacıklarında bulunan kolesteril esterlerinin hidrolizi sonucunda elde edilmektedir. Lipid damlacıklarının yoğunluğu zona fasikülatada steroidogenez aktivitesinin göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Böylece, kronik gürültünün adrenal bezlerde yol açtığı sitolojik değişiklikler devamlı stres cevabının varoluşunu desteklemektedir. Bu cevap özellikle ilk aylarda tekrarlayıcı stimülusların neden olduğu akut stres durumlarına bağlı HPA aks aktivasyonu ile kendini göstermektedir. (33)

Gürültülü ortamda çalışmak oluşturduğu hastalıklardan dolayı iş göremezliği arttırmaktadır. Melamed ve ark.'ı (34) iş yerlerinde orta düzeyde (<85 dB (A)) gürültü maruziyetinin hem erkek, hem de kadın çalışanların iş göremezliğini etkilediğini göstermişlerdir. İşçiler tarafından rapor edilen iş yerlerinde gürültü maruziyeti her iki

cinsiyet için uzun iş göremezlik süresi ile ilişkilidir. Mesai saatinin  $\frac{1}{4}$ 'ü ile  $\frac{3}{4}$ 'ü arasında yüksek seviyede gürültüye maruz kalan erkek işçilerde 2 hafta ve üzeri iş göremezlik raporu alma riski %43 olarak saptanmıştır. Aynı gürültüye daha az maruz kalan erkek işçilerde ise bu risk %37'dir. Diğer taraftan mesai saatinin tümünde yüksek seviyeli gürültüye maruz kalanlarda iş göremezlik süreleri değişmemiştir. Bu ilginç sonuç, söz konusu çalışan grubun daha sık kulaklık kullandığını düşündürmüştür. (35)

#### **2.2.4 Vibroakustik hastalık**

Yüksek seviyeli (>90 dB (A)) düşük frekanslı (<500 Hz) gürültüye (LPALF) uzun süre (>10 yıl) maruz kalan kişilerde vibroakustik hastalık (VAD) gelişmektedir. Bu hastalık genellikle uçak teknisyenlerinde, sivil, askeri pilot ve kabin mürettebatında, gemi makinistlerinde, restoran çalışanlarında ve disk jockeylerinde gözlenmektedir. Sinsi ilerleyen bu hastalık birçok organ hasarına yol açmaktadır. Bulgular, hastalığa spesifik olduğu düşünülen ekstrasellüler matriks değişikliklerinden nonspesifik kognitif değişikliklere kadar geniş bir spektruma sahiptir.

En sık non-oditoryal değişiklikler kardiyovasküler, solunum ve sinir sistemi üzerindedir. Hem insan, hem hayvan modellerinde düşük frekanslı gürültü maruziyeti kardiyovasküler yapıların kalınlaşmasına neden olur. Diyastolik disfonksiyon olmaksızın non-inflamatuvar perikardiyal kalınlaşma VAD'ın özelliğidir. Çökkün ruh hali, huzursuzluk, saldırganlık, izolasyon eğiliminde artma ve bilişsel becerilerde azalma VAD'ın klinik tablosunun bir parçasıdır. Hem insan, hem de hayvan modellerinde düşük frekanslı gürültünün genotoksik etkisi gösterilmiştir. Söz konusu gürültüye maruz kalan insanlarda malignitelerin, hayvanlarda ise metaplastik ve displastik olayların saptanması, düşük frekanslı gürültünün mutajenik olabileceğini açıkça doğrulamaktadır.

Vibroakustik hastalıkta en çok solunum sistemi etkilenmektedir. LPALF gürültüsüne akut maruziyette plevrada mezotelial mikrovillus sayısında geçici azalma oluşmaktadır. Kronik maruziyette ise hem mikrovillus sayısında kalıcı azalma, hem de plevral boşlukta mikrovillusların absorpsiyon yeteneği kaybolmaktadır. VAD'ı olan hastalarda öksürük, oral aft, bronşit ve üst solunum yolu enflamasyonu gibi durumlar genellikle mesleki aktivitenin ilk 4 yılında ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada LPALF gürültüsüne maruz bırakılan sıçanlarda trakea silier epitelyumunda ödem ve nekrozu içeren değişiklikler saptanmıştır. Daha uzun süre maruziyet ise apikal plevral efüzyon, solunum yetmezliği, fibrozis ve tümör gelişimi gibi daha ciddi durumlara neden olmaktadır. (36)

Ferreira ve ark.'ı (37) tarafından 14 VAD'lı hastaya bronkoskopi ve biyopsi yapılmıştır. Tüm hastalarda, enflamatuvar süreci düşündürecek herhangi bir değişiklik olmaksızın, bronşların dallanma yerlerinde artmış kollajen ve elastin liflerine bağlı damar benzeri küçük submukozal lezyonlar gözlenmiştir. Histolojik çalışmada ise silier anormallikler, bazal membran hiperplazisi ve damar duvarlarının kalınlaşması izlenmiştir. 5 hastada kollajen lifleri incelmış ve parçalanmıştır. Kollajen dejenerasyonu ve parçalanması düşük frekanslı gürültüye maruz kalan hayvanlarda da saptanmıştır. Söz konusu bulgular, sigara kullanımından bağımsız olup diğer akciğer hastalıklarında çok nadir olarak gözlenmektedir. Bu yüzden bu tür değişikliklerin VAD'a spesifik olduğu düşünülmektedir.

Semptomların şiddetine göre VAD'ta 3 evre bilinmektedir:

- Evre I: hafif (davranış ve duygudurum değişiklikleri, tekrarlayan oral, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları).
- Evre II: orta (depresyon ve agresivite, perikardiyal kalınlaşma, hafif veya orta derecede işitme azlığı, nörovasküler bozukluklar).
- Evre III: şiddetli (miyokard infarktüsü, inme, malignensi, epilepsi, suicid).

Yüksek maluliyeti açısından profilaksi ve erken tanısının önemini kılan vibroakustik hastalık multidisipliner takip gerektirmektedir. (36)

İşçilerin gürültüye maruz kalmaları sonucu sağlık ve güvenlik yönünden oluşabilecek risklerden, özellikle işitme ile ilgili risklerden korunmaları için yeterli ölçümle tespit edilen günlük ve haftalık gürültü maruziyet düzeyi 87 dB (A) maruziyet sınır değerini aşmamalıdır. (14)

Gürültünün işitme sağlığın zararlı etkileri önlemek amacı ile Gürültü Kontrol Yönetmenliğinde işyerlerinde gürültü seviyesine göre çalışma süreleri belirlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. İşyerlerinde gürültü seviyesine göre çalışma süreleri. (14)

<b>Gürültüye Maruz Kalınan Süre (saat/gün)</b>	<b>Max. Gürültü Seviyesi dB (A)</b>
7,5	80
4	90
2	95
1	100
0,5	105
0,25	110
1/8	115

Anlık gürültülerinin üst seviyesi 140 dB (A)'yi aşmamalıdır. (13)

### **2.2.5 Gürültünün kognitif fonksiyonlar, uyku ve performans üzerindeki etkileri**

Çeşitli çalışmalarda çevresel gürültünün kognitif fonksiyonları, uyku, iş performansını ve ruh sağlığını olumsuz yönden etkilediği gösterilmiştir. Gürültü mental performansı tespit edilebilen bir organik hasar olmaksızın bozmaktadır.

Japonya'da gürültü maruziyeti, gürültüye karşı hassasiyet ve gürültünün sübjektif sağlık ve psikiyatrik rahatsızlıklar arasında ilişkisi araştırılmıştır. Gürültü duyarlılığı, modifiye Weinstein gürültü duyarlılığı skalasına (WNS-6) göre değerlendirilmiştir. Gürültüye hassas olan grupta, gürültü maruziyeti ile psikiyatrik rahatsızlıklar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu grupta gürültü maruziyeti somatik semptomlar, insomnia ve anksiyetenin Odd oranları ile pozitif korelasyonu göstermiştir. Gürültüye bağlı uyku bozukluğun psikiyatrik rahatsızlıkların zemininde olabileceği düşünülmektedir. Yani gürültü, özellikle gürültüye duyarlı kişilerde bir takım ruhsal rahatsızlıklara yol açabilmektedir. (18)

Lincoln'un (38) yaptığı bir çalışmada yatkın kişilerde mental aktivite sırasında bina içi 75 dB (A) gürültü maruziyetinin paranoid belirtilere, negatif emosyonlara, depresyon ve anksiyeteye neden olduğu gösterilmiştir. Psikotik belirtiler en fazla stres kaynaklı anksiyete ile ilişkilendirilmiştir. Böylece, psikoza yatkinlıktan psikotik belirtilerin gelişmesine giden yolda, en başta anksiyete olmak üzere strese bağlı emosyonel reaksiyonlar önemli role sahiptir.

Gürültü dahil herhangi bir çevresel faktörün indüklediği uyku bozukluğu tanısını koymak için bazı kriterler gerekmektedir. Bunlar:

- A. Uykusuzluğun veya aşırı gündüz uyku halinin olması.
- B. Rahatsızlığın ortaya çıkmasının objektif olarak çevre faktörüne bağlı olması.
- C. Sözkonusu çevresel faktörün fiziki özelliklerinin psikolojik tarafı haricinde rahatsızlığı tam açıklaması.
- D. Rahatsızlığın ortadan kalkması ile uykunun hızla düzelmesi.
- E. Rahatsızlığın 3 haftadan uzun sürmesi.
- F. Organik, psikiyatrik ve
- G. Diğer uyku bozukluklarının olmamasıdır. (39)

Düşük frekanslı gürültü, uyku bozukluğuna, sabah yorgunluğuna, halsizliğe, konsantrasyon azalmasına, depresyona ve suicidal düşüncelere sebep olabilmektedir. Uykuya dalma süresinde uzama, uykusuzluk, sık uyanma ve sabah gerginliği sonucunda uyku kalitesi bozulmaktadır. Özellikle 20-160 Hz gürültüye maruz kalanlarda uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, yorgunluk ve anksiyete gözlenmektedir.

Ljiljana Stosic ve ark.'ı (40) gece trafik gürültüsünün uyku üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sakin sokaklarda yaşayanlara göre gürültülü sokaklarda (gece gürültü seviyesi >45 dB (A)) yaşayan kişilerde uykuya dalma zorluğu, sık uyanma, uyku kalitesinde düşme, uyandıktan sonra yorgunluk ve bu kişilerin uyku ilaçlarını kullanımı daha sık rapor edilmiştir. Ayrıca, uyku bozukluğu ile gürültü duyarlılığı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Trafik gürültüsünde 3 dB (A)'lik azalma ile ruhsal hastalık seviyelerinde ve yaşam kalitesinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Gece boyunca havalandırma gürültüsü, sabahleyin ölçülen tükrük serbest kortizol seviyesi düşüklüğu ile ilişkilidir. Sabah çökkün ruh hali, tatminsizlik ve bozulmuş uyku kalitesi düşük serbest kortizol seviyesine bağlanmaktadır. (22)

Gece maksimum 55 dB (A) uçak gürültüsü maruziyetinde EEG'de uyku derinliğinde değişiklikler saptanmıştır. Ek olarak sık uyanma, derin uykunun kısalması, artmış gece hareketliliği ve otonom aktivite gece gürültüsünün sağlık üzerinde olumsuz etkilerini göstermektedir. (41)

Birçok modern iş yerlerinde yoğun bilişsel aktivite gösteren çalışanlar havalandırma sistemlerinden, fanlardan veya trafikten kaynaklanan düşük frekanslı gürültüye maruz kalmaktadır. Weinstein skalasına göre gürültüye duyarlı kişiler düşük frekanslı gürültü ortamında daha düşük performans göstermektedir. Waye ve ark.'ı (42) tükrük kortizol düzeyi ve performans üzerine 40 dB (A) fan gürültüsünün etkilerini

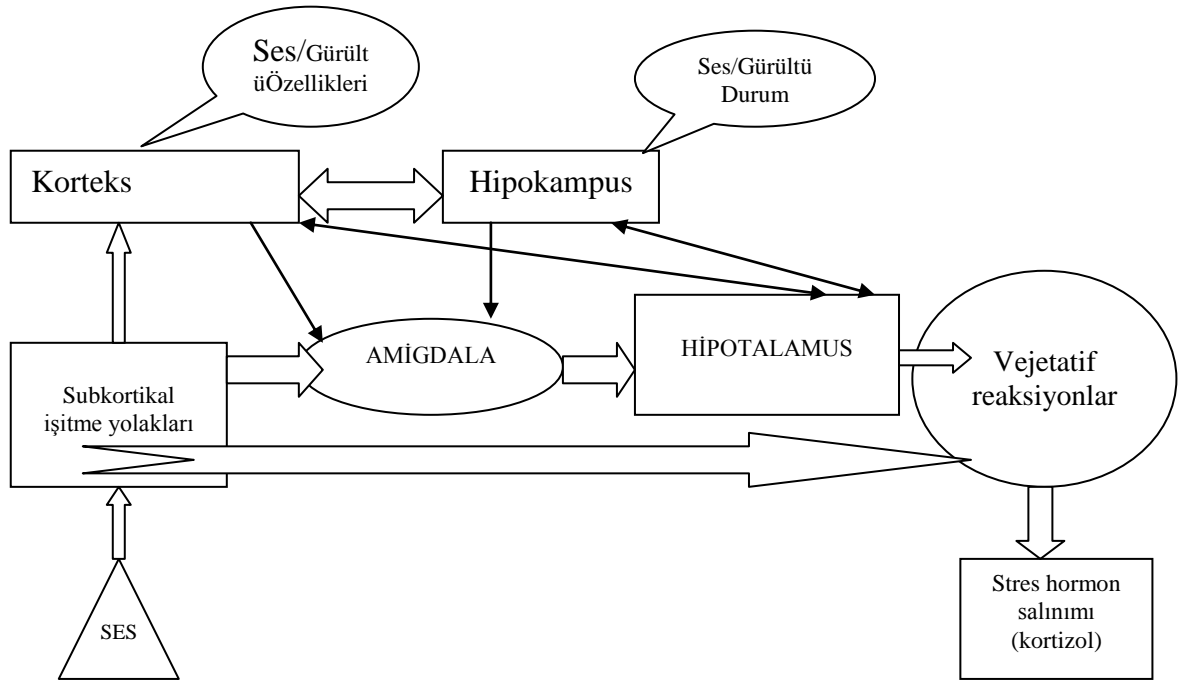
araştırmışlardır. Gürültüye duyarlı bireylerde kortizolun sirkadiyen ritminde ve bu kişilerin iş performansında bozulma saptanmıştır. Çalışanlar daha fazla huysuz ve rahatsız, işinden daha az memnun, işinde daha az başarılı ve nonkooperedir. İş yerlerinde gürültü maruziyeti sınırlılığa, somatik şikayetlere, anksiyeteye ve depresyona yol açmaktadır. Ayrıca dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü, mental işlerde ve telefon görüşmelerinde hatalar iş yerlerinde gürültünün olumsuz etkilerindedir. İş yerlerinde orta düzeyde bile (55 dB (A)) gürültü, gürültüye duyarlı kişilerin işlerinde daha fazla hata yapmalarına sebep olmaktadır. (43) Ka-Chun Siu ve ark.'ı (44), Da Vinci robotu ile cerrahi performansın günlük ameliyathane gürültüsünden (50-90 dB (A)) etkilenip etkilenmeyeceğini araştırmışlardır. Sonuçlar göstermiş ki, gürültü; robot aracılı cerrahi performansını düşürmektedir. Düşme oranı işlemin zorluk derecesi ile orantılıdır.

### **2.2.6 Gürültünün nöroendokrin status üzerine etkileri**

Amigdala; limbik sistemin bir parçası olup, duygusal hafıza ve duygusal tepkilerin oluşmasındaki primer role sahiptir. Başta korku olmak üzere, duyguların denetiminden sorumlu olan amigdala, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu için hipotalamusa, refleksleri artırmak için talamik retiküler nükleusa, yüzde korku ifadesinin oluşması için fasial ve trigeminal sinir nükleuslarına uyarı gönderir. Ayrıca dopamin, noradrenalin ve adrenalin salgılanması için ventral tegmental bölge, lokus coeruleus ve laterodorsal tegmental nükleusa da çeşitli uyarılar gönderir.

Amigdalanın lateral kısmı oditör sistemin bir parçasıdır. Gürültünün tetiklemiş olduğu oditör yolak - amigdala - hipotalamus zincirinin aktivasyonu sonucunda salınan en önemli stres hormonu kortizoldür. (Şekil 3) Bu süreçte anahtar madde, hipotalamus ve bazı diğer beyin bölgelerinde oluşan ve hormonal kaskadı başlatan kotikotropin salıveren faktördür (CRH). CRH hipofizde proopiomelanokortinden (POMC) ACTH

üretimini başlatmaktadır. ACTH ayrıca hipotalamusun regio arkuata bölgesinde üretilmektedir. Oradan aksonal transport yolu ile hipofize uğramadan beynin farklı yerlere ulaşmaktadır. ACTH adrenal bezden kortizol ve aldosteron salıverilmesini uyarmaktadır. Steroid grubuna ait stres hormonları kalp atışlarını arttırmaktadır, adrenalın ve noradrenalin etkisine karşı kan damarlarını hassas hale getirmektedir ve birçok metabolik fonksiyonlarını etkilemektedir. (41)



Şekil 3. Gürültünün oditör yolak – amigdala - hipotalamus zincirinin etkileme mekanizması. (41)

Oditör kortekste gürültü öğelerinin algılanması, yönü ve konuşmanın tanınması gerçekleşmektedir. Oditör kortekse ulaşmadan önce gürültü hızlı monosinaptik nöral yollarla inferior kollikulus ve korpus genikulatumdaki nöronlarını ve uyku-uyanıklık siklusundan sorumlu olan retiküler aktive edici formasyonu (ARAS) aktive etmektedir. Hipokampusa gelen sinyaller gürültülü ortam ve mevcut durumu ile ilgili bilgi vermektedir.



Gürültüye cevap olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu hipotalamusun uyarılması ile başlamaktadır. Adrenal medulla ise katekolamin aracılığı ile sempatik sinir sistemi tarafından stimüle edilmektedir. Neticede gürültü yoğun vejetatif reaksiyonlara neden olmaktadır. (41)

Katekolamin düzeylerine bakıldığında, hem 3 günlük, hem de 4 haftalık 90 dB (A) gürültü maruziyeti yaklaşık 1,5 kat adrenalin artışına yol açmıştır. Bu sürelerde dopamin seviyesinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. (3)

Stres durumunda salgılanan aldosteron renin-anjiotensin-aldosteron yolu ile böbrekteki periferik regülatör mekanizmasını etkilemektedir ve damarlardaki musküler tabakanın uyarılabilirliğini arttırmaktadır. Demek ki, gürültü gibi çevresel stres faktörlerin etkilemesi sonucunda periferik düzenleyici sistemlerin dengesi bozulabilmektedir. (41)

Plazma kortizolun salgılanması 24 saatlik bir periyotta sirkadiyen bir ritme sahiptir. Bu kortizol ritmi gün içinde inişli ve çıkışlı bir grafik izlemektedir. Söz konusu değişiklikler uyku alışkanlıklardan veya vardiyalı çalışma yada saat farkından dolayı uykunun ani değişikliklerden bağımsızdır. Kortizol salıverilmesi sürekli değil, aralıktır. Kortizol konsantrasyonu sabah erken saatlerde maksimum düzeye ulaşmaktadır. Daha sonra kortizol gün içinde aşamalı bir şekilde akşama kadar kademeli bir düşüş göstermektedir. Uyurken ve gece yarısından sonra gün içindeki en düşük düzeye gelmektedir.

Kortizolun sirkadiyen ritmi gürültü maruziyetine bırakılan farelerin işitme fonksiyonunu etkilemektedir. HPA aksın non-aktif faz sırasında (gündüz) gürültü maruziyeti, aktif fazına (gece) nazaran işitme fonksiyonunu daha fazla bozmaktadır. (45)

Sirkadiyen ritmi düzenleyen sistem çevresel streslere, örneğin gece gürültüsüne, gecenin ikinci yarısında ve sabaha karşı özellikle hassastır. Uyku sırasında gürültü maruziyeti amigdala ve hipotalamusun eşzamanlı aktivasyonuna ve böylece, ACTH, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve diğer stres hormonlarının salınımına yol açmaktadır. Yeni çalışmalar göstermiş ki, gece uçak gürültüsü maruziyetinde noradrenalin ve adrenaline nazaran kortizol daha çok birikme eğilimi göstermektedir. Uyuyan kişinin kortizolü kritik seviyesine 55'er dB (A) 16 uçak uçuşunda ulaşmaktadır. Gece uyanma ve otonom reaksiyon görülme açısından gürültü eşiği  $60 \pm 7$  dB (A) olarak kabul edilmektedir. Fakat bazı çalışmalarda bu eşik 35 dB (A) ila 65 dB (A) arasında değişmektedir.

Oditör sistemin artmış stimülasyonu ve HPA aksın aktivasyonu arasındaki amigdala aracılığı ile sağlanan bağlantıya dayanarak, işitme kusuru yapmayan ve uykudan uyandırmayan gürültünün sağlık üzerine nasıl etki yaptığı anlaşılabilir. Bu bağlantı gürültünün non-oditör etkileri arasında otonom sistemde değişiklikler ve fizyolojik düzenleyici sistemlerin istikrarsızlığı ile açıklanabilmektedir. Tüm bu değişikliklerinin neticesinde kronik fonksiyonel hastalıkların sayısı artmaktadır. (41)

### **2.2.7 Gürültünün immün status üzerine etkileri**

Gürültü stres faktör olarak immün sistemi etkilemektedir. Yüksek seviyeli düşük frekanslı gürültüye maruz kalan uçak işçilerinde viral, bakteriyel ve mikotik üst ve alt solunum yolları enfeksiyonları sık izlenmiştir. Aynı tür gürültü maruziyetine bırakılan farelerde CD4+, CD8+ T lenfositlerin ve IgM düzeyleri düşük bulunmuştur. (36) Hayvan çalışmasında gürültünün cerrahi insizyonların iyileşme dönemini uzattığı gösterilmiştir. Demek ki, hem insanlarda, hem hayvanlarda gürültü güçlü immünsüpresör etki yapabilmektedir.

Kısa ve uzun süreli gürültü maruziyetinin immün sistem üzerine etkileri araştırıldığında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İmmün sistemde gürültüye bağlı değişiklikler immünstimülasyon ve immünsüpresyonu içeren farklı paternler sergilemiştir. Bazı çalışmalarda kısa süreli gürültünün timus ağırlığında, timusta hücre sayısında, nötrofil fagositozda artışa yol açtığı, total antikor titresinde, dalak ağırlığında, dalakta hücre sayısında azalmaya ve formülde değişiklik olmadan lökopeniye yol açtığı saptanmıştır. (46) Diğer çalışmalarda ise akut dönemde IgM düzeyi ve dalak natural killer aktivitesinde artış saptanmış olup, periferik fagositik aktivitede ise azalma saptanmıştır. 3 haftalık gürültü maruziyetinden sonra ise dalakta lenfosit proliferasyonu ve NK aktivitesi düşük bulunmuştur. (47) Gece boyunca uyku sırasında 50 ve 60 dB (A) gürültüye maruz kalan kişilerde ise sabah alınan kanda eozinofil ve bazofil seviyelerinde artış oranının daha düşük, lökositlerin düşüş oranının kontrol grubuna göre daha fazla oluşu saptanmıştır. (48)

Gürültüye karşı hücrel ve humoral immün cevapları inceleyen hayvan çalışmasında 3 günlük 90 dB (A) gürültü maruziyetinde dalak lenfoproliferasyonun ve serum İgM düzeyinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Buna karşın 28 günlük gürültü maruziyeti sonrasında dalak lenfoproliferasyonunda, CD4+ lenfosit sayısında ve serum İgG düzeyinde belirgin azalma saptanmıştır. (3) Aynı şekilde 15 günlük 100 dB (A) gürültü maruziyeti, hücrel immün sistemi ciddi derecede baskılamıştır. (49) Bu bulgular çok tutarlı olmamakla birlikte kısa süreli gürültünün immün sistemin aktivasyonuna, kronik gürültü maruziyetinin ise hücrel ve humoral immünsüpresyona yol açtığı gösterilmektedir. Fakat kısa süreli gürültü maruziyetinde immün fonksiyonlar ve kortikosteron düzeyi arasında tutarsızlık mevcuttur. Çünkü bazı çalışmalar hariç (50), hemen hemen tüm çalışmalarda hem kısa, hem uzun süreli gürültülü

maruziyetinde kortikosteron seviyesi yüksek bulunmuştur. (3, 47, 49) Demek ki, akut dönemde immün değişikliklerde hormonlar dışında diğer faktörler de etkili olmaktadır.

Diğer taraftan bazı çalışmalarda gürültü dahil başka akut streslere cevap olarak immünsüpresyon olabileceği vurgulanmaktadır. Strese bağlı immünsüpresyonun, artmış kortikosteron düzeyi ile ilişkilendirilmesi bu durumlarda HPA aksın immünmodülatör etkisine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ancak aynı stresör maruziyeti devam ettiğinde kortikosteron düzeyi artmış olmasına rağmen, immün fonksiyonlarda düzelme gözlenmektedir. Böylece, tekrarlayan strese karşı immün adaptasyon kavramı ortaya çıkmıştır. Bu fenomen dalak lenfositleri için geçerlidir. Tekrarlayan strese immün adaptasyonun hücrel immün yanıtın stres hormonlarına desensitizasyon yolu ile olabileceği düşünülmesine rağmen deneylerde bu hipotez kanıtlanmamıştır. (51)

Nonspesifik immün cevabı incelemek üzere gürültüye maruz bırakılmış sıçanlarda, gürültünün makrofajlarda serbest oksijen radikallerinde artışa ve İL-1 $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  üretiminde azalmaya sebep olduğu saptanmıştır. Daha önceleri sitokinlerdeki azalmanın strese bağlı HPA aks aktivasyonundan kaynaklandığı gösterilse de, bu çalışmada kortikosteron düzeyinin normal sınırlarda olması sitokin salınımının regülasyonda HPA aksın dışında diğer mediatörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. (50) Neticede, gürültü nöroendokrin sistem aracılığı ile immün sisteminin farklı üyeleri farklı biçimde etkileyebilmektedir.

### **2.2.8 Gürültünün santral sinir sistemi üzerine etkileri**

Normal şartlarda memelilerde işitme korteksinin fonksiyonel gelişimi hızlıdır. Primer işitme korteksinin topografik organizasyonu akustik girdilerin etkisi ile biçimlendirilmektedir. Sıçan yavrularında yapılan bir çalışmada orta düzeyde devamlı gürültülü ortamın primer işitme korteks gelişmesini geciktirdiği gösterilmiştir. (52) Söz

konusu gürültü işitme korteksinde AMPA reseptör GluR2 altünitesinin ve GABA<sub>A</sub> reseptör  $\beta 3$  altünitesinin düşük düzeylerine yol açmıştır. Bununla beraber GABA<sub>A</sub> reseptör düzeyi AMPA reseptörlerine göre daha düşük saptanmıştır. Çalışmaların sonuçları orta seviyede sürekli gürültü maruziyetinin çocuklarda işitme korteksinin anormal gelişiminde risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. (53) Ayrıca, gençken kısa süreli 125 dB (A) geniş band gürültü maruziyetine bırakılan yetişkin ratlarda kollikulus inferior nöronlarının ses frekanslarını algılama fonksiyonu bozulmaktadır. (54)

Diğer bir hayvan çalışmasında 30 günlük 100 dB (A) beyaz gürültü maruziyeti sıçanlarda uzamsal bellekte, öğrenme kabiliyetinde ve oryantasyon performansında azalmaya yol açmıştır. Öğrenme yeteneğinde aminoasit nörotransmitterler ve NMDA reseptörler önemli role sahiptir. Gürültüye maruz kalan grupta hipokampusta glutamat konsantrasyonu yüksek bulunmuşken, GABA konsantrasyonu düşük saptanmıştır. Aynı şekilde hipokampusta NMDAR2B ekspresyonu ve Nissl cisimciklerinin miktarı azalmıştır. (55) Manikandan ve ark.'ı (56) yaptığı çalışmada aynı gürültü maruziyetinin hipokampus ve prefrontal kortekste oksidatif hasara, dendrit sayısının azalmasına ve asetilkolinesteraz aktivitesinin artmasına yol açtığını saptamışlardır. Aynı şekilde, Sembulingam ve ark.'ı (57) 30 dakikalık 100 dB (A) gürültünün serebral korteks, striatum, hipotalamus ve hipokampusta asetilkolin düzeyinde düşme ve asetilkolinesteraz aktivitesinde artmaya neden olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular, serebral oksidatif hasarın, eksitotoksisitenin ve santral kolinerjik sistemde değişikliklerin gürültüye bağlı uzamsal bellek ve öğrenme zorluğunun gelişme mekanizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Soğuk, elektrik, immobilizasyon gibi streslerin santral sinir sisteminde kolinerjik aktiviteyi etkilediği bilinmektedir. Aynı şekilde 100 dB (A) gürültü kortekste, hipokampusta, striatumda ve hipotalamusta asetilkolinesteraz aktivitesini arttırmaktadır. Gürültü maruziyeti beyinde santral kolinerjik sistemi modüle ederek psikolojik ve davranışsal bozukluklara yol açabilmektedir. Gürültünün beyindeki kolinerjik sistemi nasıl etkilediği tam bilinmemektedir. Temporal lob dışında santral işitme yollarının hipokampus, hipotalamus, striatum ve diğer loblarla direk bağlantısı olmadığından bu etki dolaylı olabilmektedir. Muhtemelen gürültünün uyarıcı etkisi retiküler formasyonu aktive ederek kolinerjik yolları etkilemektedir. (58)

Kısa süreli anlık gürültü santral sinir sisteminde hasara yol açabilmektedir. Hücre hasarında bazı proonkojenler ve  $\beta$ -APP aktif hale gelmektedir. Saljö ve ark.'ı (59) yaklaşık 200 dB (A) şiddetinde anlık gürültüsünün c-Fos, c-Myc proonkojenlerinin ekspresyonu ve  $\beta$ -APP birikimi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlara göre tanımlanmış gürültü maruziyetinden 2 saat sonra serebral korteks, talamus ve hipokampusta c-Fos ve c-Myc ekspresyonu artmış bulunmuştur. Yüksek c-Fos immünreaktivitesi 3 hafta boyunca devam etmiştir. Buna karşın hem nöronlarda hem de astrositlerde c-Myc immünreaktivitesi 18.saatte en yüksek olup, 7 günde kontrol düzeyine ulaşmıştır. Gene gürültü maruziyetinden sonra 6 saat içinde serebral korteks, talamus ve hipokampusta  $\beta$ -APP'nin anormal birikimi saptanmıştır.  $\beta$ -APP'nin immünreaktivitesi 18.saatte maksimuma ulaşmış, 3 hafta boyunca yüksek kalmıştır. Elde edilen bulgular insanlardaki travmatik beyin hasarı ve Alzheimer hastalığındakine benzerdir. Demek ki, anlık gürültü beyni bu şekilde etkileyip progresif nörodejenerasyonuna yol açabilmektedir.

Gürültü migren tetikleyici faktörü olarak bilinmektedir. Bir çalışmada 24 migrenli ve 44 gerilim tipi baş ağrısı olan bireylerin %89'unda 50 dB (A) beyaz gürültü maruziyetinde baş ağrısı meydana gelmiştir. Migren hastaları normal kişilere göre gürültü dahil stres faktörlerine daha duyarlıdır. Hem atak sırasında hem de ataksız döneminde bu kişilerde ses ve ağrı eşiği düşük bulunmuştur. Uzun süre şiddetli trafik ve mahalle gürültüsünden rahatsız olanlarda migren gelişme riski yüksek saptanmıştır. (60)

Daha önce bahsedildiği gibi tekrar eden aynı tür stres maruziyetinde söz konusu stres faktörüne karşı adaptasyon gelişmektedir. Tekrarlayan yüksek sesli gürültüye bu adaptasyonun beyindeki lokalizasyonu ve mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte limbik sistem, oditoryal korteks, talamus ve orta beyin ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle işitme talamusun geri dönüşümlü inaktivasyonu tekrarlayıcı yüksek seviyeli gürültü maruziyetinde HPA aksının adaptasyonunu bozmaktadır. (61) Ses aşırı uyarımı işitme sisteminde yapısal ve işlevsel değişiklikleri içeren nöral plastisiteye sebep olmaktadır. Goble ve ark.'ı (62) ses aşırı uyarımının hayvanların belli bir mekanda hareketlerinden sorumlu olan hipokampustaki piramidal nöronların yanıtlarını değiştirdiğini göstermişlerdir. Böylece, plastisite işitme sistemi ile sınırlı olmayıp santral sinir sisteminin diğer bölgelerine de yayılmaktadır.

Samson ve ark.'ı (63) akut, subakut ve kronik 100 dB (A) beyaz gürültünün nörotransmitter üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlara göre 15 günlük 4 saat/gün gürültü maruziyetinde beyin farklı bölgelerinde dopamin ile serotonin düzeyleri ve serotonin turnoveri artmaktadır. Bir günlük ve 30 günlük aynı gürültü maruziyetinde ise dopamin ve serotonin düzeyleri ancak bazı beyin bölgelerinde artmış bulunmuştur. Örneğin, akut ve subakut gürültü maruziyeti serebral korteks ve striatumdaki dopamin seviyesi yüksek bulunmuşken, aynı bölgelerde kronik gürültü

maruziyetinde dopamin düzeyi normal sınırlardaydı. Otörler tarafından bu fenomen adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile açıklanmaktadır.

### **2.2.9 Gürültünün işitme sistemi üzerine etkileri**

Gürültünün en belirgin etkisi işitme sistemi üzerindedir. Gürültüden etkilenmenin derecesi, gürültüye maruz kalma süresi, gürültünün frekansı, şiddeti, aralıklı ya da sürekli olması ve kişisel özelliklere bağlıdır. Gürültü ile oluşan işitme kaybı sensorial tipte olup genellikle bilateraldir ve şiddeti 90 dB(A) üzerindeki seslerde meydana gelir.

Gürültü maruziyetinde ilk önce işitme yorgunluğu ortaya çıkar. Eğer sesin şiddeti ve yoğunluğu artar ise, işitme yorgunluğu da artar. İmpuls veya anlık gürültünün etkisi, sürekli gürültüden bazı bakımlardan farklı olup, daha fazla hasar verir. Akustik refleks nedeniyle iç kulak sürekli gürültünün etkisinden kısmen korunmaktadır. Bu refleks 90 dB üzerindeki seslerde, iç kulak kaslarından stapedius ve tensor timpaninin kasılmasına yol açarak ses girişine direnç oluşumunu sağlar. Yüksek şiddetteki impuls gürültü ise akustik refleksin oluşumundan önce kohleaya ulaşmaktadır. 140 dB şiddetinde bir darbe gürültüsü, akustik travma olarak bilinen, ani ve geri dönüşümsüz işitme kaybına yol açabilir. (64) Hirose ve ark.'ı (65) hayvan çalışmasında akustik travmadan sonra mononükleer fagositlerin spiral ligament ve spiral limbosa göç ettiğini saptamışlardır. Böylece bu tür hasarında immün mekanizmaların rol oynadığı gösterilmiştir.

Belirli şiddette belli bir süre devam eden gürültü etkilemesinin ilk sonucu işitme eşiğinin yükselmesidir. Bu yükselme gürültü maruziyetinden hemen sonra en yüksek düzeydedir. Eğer gürültü çok fazla etkilememiş ise, işitme eşiğindeki yükselme giderek normale inmektedir. Bu durum geçici eşik kayması (TTS) olarak tanımlanmaktadır. Eğer gürültü yeterli şiddet ve sürede etkiledi ise, kalıcı eşik kayması ortaya çıkar (PTS).



TTS belli bir süre dinlendikten sonra düzelebilir. Eğer gürültü düzeyi artar ise, oluşan işitme kaybı ve buna bağlı olarak iyileşme süresi de artar. Kalıcı eşik kaymasında temel patoloji kohleanın silyalı hücrelerinin hasarı ve sayıca azalmalarıdır. (64)

Doğuştan insanların kohleasında silyalı hücreler belli bir sayıda bulunmaktadır ve herhangi bir hasara uğrayınca bu hücreler rejener olmamaktadır. Uzun süreli gürültü maruziyeti sonucunda kohlear yapılarda doğrudan mekanik hasar ve aşırı stimülasyona bağlı olarak metabolik değişiklikler oluşmaktadır. Doğrudan mekanik hasar kohleada bulunan Korti organındaki silyalı hücreleri etkiler ve bu etkiler geri dönüşümsüzdür. Lim ve ark.'ı (66) 3 ardışık gün 3 saatlik 120 dB (A) beyaz gürültü maruziyetinde Korti organındaki silyalı hücrelerin apoptoza uğradığını göstermişlerdir.

Metabolik değişiklikler ise hücre nükleusunda ve sitoplazmik organellerde oluşur ve genelde geri dönüşümlüdür. Bunlardan bazıları:

**Glutamat eksitotoksitesi:** Gürültü maruziyetinde silyalı hücrelerde uyarıcı bir aminoasit olan glutamatın fazla salınımı postsinaptik dendritlerde kısmi hasar oluşturarak geçici eşik kaymasına yol açmaktadır.

**Nitrik oksit fazlalığı:** NO fazlalığı Korti organındaki silyalı hücreler başta olmak üzere tüm hücre tiplerinin sayısında azalmaya yol açmaktadır. NMDA reseptörlerinin aşırı stimülasyonu NO salınımını arttırarak hücrelerde hasara yol açmaktadır.

**Oksidatif hasar:** Gürültü maruziyetinden sonra silyalı hücrelerde serbest oksijen radikalleri bol miktarda bulunur. Bu radikaller membran lipid peroksidasyonunu arttırarak hücre membranlarını yıkıma uğratar. Bunun dışında iyon dengesini ve enerji metabolizmasını bozarlar, kohlea hücrelerinde nekroz ve apoptozise yol açarlar.

**İyon değişikliği:** Aşırı gürültü özellikle Mg ve Ca'a bağımlı olan enerji tüketimini arttırır. Ekstrasellüler Mg azalması silyalı hücrelerdeki intrasellüler kalsiyumu etkiler. Gürültüden dolayı Mg konsantrasyonu düşer ise işitme kayıpları artar. İnasellüler Ca artışı ise oksidatif strese yol açmaktadır. Gürültü maruziyetinde kohleada fibrosit II ve IV kaybı nedeniyle potasyum transportu bozulmaktadır. Bu bozukluk endolenfatik potansiyelinde değişikliğe ve dolayısı ile işitme kaybına yol açmaktadır. (64, 67)

Silyalı hücrelerde oluşan yıkım sonucunda hastalar giderek artan bir işitme kaybindan söz etmektedir. Başlangıçta yüksek frekanslı seslere karşı etkilenme olduğundan dolayı özellikle bu frekanslarda konuşan kadın ve çocukların konuşmalarının anlaşılmasında güçlükler olabilir. Gürültünün neden olduğu işitme kaybı aynı zamanda sesin algılanış biçimini de etkilemektedir. Bu kişilerde ek olarak baş ağrısı ve tinnitus gibi belirtiler de görülür. (64)

Kohleada gürültüye bağlı oksijen düzeyinde ve kan akımında düşme yaşa bağlı kan akımında azalmasına benzerdir. İskemiden dolayı hipoksi kohlear mitokondrilerde ATP sentezinin yetersizliğine ve dolayısı ile artmış ROS üretimine neden olmaktadır. (67)

Yaşla birlikte artan mtDNA 4834 bp delesyonu progresif işitme kaybı ile ilişkilendirilmektedir. Hayvan çalışmasında 20 günlük 4 saat/gün 110 dB (A) beyaz gürültü maruziyetinin kohlea, kohlear nükleuslar ve temporal lobda mtDNA 4834 bp delesyonunu arttırdığı saptanmıştır. Bu bulguların gürültüye bağlı işitme kaybının (NIHL) gelişmesinde DNA aracılı mekanizmaları önemli kılmaktadır. Fakat NIHL ile ilgili genetik faktörler konusunda çok az bilgi vardır. Yapılan çalışmalarda, özellikle süperoksit dismutaz (SOD) ve paraoksonaz gibi yakalayıcı enzimlerini, potasyum geri

alınımını ve kohleanın çeşitli yapılarını içeren gen mutasyonları NİHL için yatkınlık hazırladığı gösterilmiştir. (68)

Bazı ilaçlar kohleayı gürültüye karşı daha duyarlı yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda revers transkriptaz inhibitörlerinin ve aminoglikozid antibiyotiklerinin gürültü ile eş zamanlı kullanımı ototoksisite üzerine sinerji göstererek NİHL gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. (69, 70)

Fransa'da yapılan İnterphone çalışmasında yüksek seviyeli gürültünün akustik nörinoma için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hem sürekli, hem de anlık gürültü nörinoma ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların çoğu iş yerlerinde gürültüye maruz kalmıştır. Çalışma süresi arttıkça nörinoma gelişme riski de artış göstermiştir. İkinci sırada yüksek seviyede müzik dinlemesi yer almıştır. Eğlence sanayinde özellikle 6 yıldan fazla gürültü maruziyetinde söz konusu risk daha da yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte gürültülü yerleşim yerlerinde 10 yıldan uzun süre yaşanması nörinoma için risk oluşturmadığı gösterilmiştir. (71)

### **2.2.10 Gürültünün çocuklar ve ergenler üzerine etkileri**

Çevresel gürültünün çocuklar üzerinde etkileri çok az araştırılmıştır. Çocuklarda gürültünün etkileri yetişkinlerdekinden farklı olabilmektedir. Son çalışmalarda çocukların gürültü maruziyetinin olumsuz etkilerinin gelişme açısından yüksek risk grubunda olduğu gösterilmiştir. Gürültü özellikle kognitif performansı ve motivasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Genellikle gürültülü ortamda yaşayan çocuklar sakin yerlerde yaşayanlara göre gürültüden daha fazla rahatsız olmaktadır. Büyük havaalanların yanında yaşayan ve okuyan çocuklar uçak seslerinden önemli derecede etkilenmektedir. Derslerdeyken uçak seslerinden ileri derecede rahatsız olan çocukların oranı 50 dB (A)'de %5 iken, 60 dB (A)'de ise %12'ye çıkmaktadır. Evdeyken aynı

gürültüden ileri derecede rahatsız olan çocukların oranı 50 dB (A)'de %7'dir, 60 dB (A)'de ise %15'tir. Yüksek eğitim seviyesi olan annelerin çocukları derslerdeyken uçak seslerinden daha fazla etkilenmektedir. Evdeyken ise kız çocukları erkek çocuklarına göre daha az rahatsız olmaktadır.

Aynı şekilde, yoğun trafiğe yakın okuyan çocukların %4'ü 50 dB (A)'de, %6'sı ise 60 dB (A)'de trafik gürültüsünden ileri derecede rahatsız olmaktadır. Genel olarak gürültü maruziyeti ile gürültüden etkilenme arasındaki bağlantı trafik gürültüsüne nazaran uçak gürültüsünde daha kuvvetlidir. Evdeyken çocukların ve ebeveynlerin uçak gürültüsünden etkilenmesinin karşılaştırıldığında >55 dB (A) gürültüsünden ebeveynler, <45 dB (A) gürültüsünden ise çocuklar daha fazla rahatsız olmaktadır. Sınıf içinde duyulan trafik gürültüsü çocuklarda okuma hızını ve matematik dersindeki performansını etkilemektedir. Bununla beraber okuduğunun anlamını ve matematiksel mantığını değiştirmemektedir. (72)

Çocuklarda düşük frekanslı gürültü gecenin ilk yarısında idrarda kortizol seviyesinin artmasına sebep olmaktadır. Kronik gürültü maruziyeti serbest kortizol salınımının sikadyen ritmini bozmaktadır. Gecenin ilk yarısında serbest kortizolün artışı ise yetersiz uyku, hafıza ve konsantrasyon güçlüğü ile ilişkilidir. (22)

Stresin astım gelişme riskinin arttırdığı bilinmektedir. Kronik gürültü maruziyeti ise non-spesifik stresör olarak davranmaktadır. Bockelbrink ve ark.'ı (73) yapmış olduğu çalışmada astım olan ve olmayan 12 yaşındaki 652 çocuk üzerine gürültünün etkileri araştırmışlardır. Sonuçlara göre, özellikle gece ve eviçi gürültüden kaynaklanan rahatsızlık erkek çocuklarında her hangi bir etkide bulunmadan, mekanizması açık olmamakla birlikte kız çocuklarında artmış astım prevalansı ile ilişkilidir.

Eğlence ve müzik sanayine güçlendirilmiş sesin gelmesi, taşınabilir müzik ve oyun cihazlarının gençler arasında artmış popülerite ile çocuklarda gürültüye bağlı işitme kaybı ciddi endişe oluşturmaktadır. Avrupa ve Amerika'da okul çağındaki çocukların yaklaşık %10-15'de farklı derecede gürültüye bağlı işitme azlığı mevcuttur. Sık rock konserlere giden veya haftada 7 saatten fazla kasetçaları dinleyenlerin %66'da işitme kaybı gelişmektedir. Gürültüye bağlı işitme kaybının gelişmesinde ayrıca telefonlarının ve oyuncaklarının yüksek sesleri, müzik aletlerinin kulaklık tipi, diskolar, tabancalar ve havai fişekleri yer almaktadır. İşitme kaybına sıklıkla tinnitus eşlik etmektedir. Kısa süreli, fakat çok yüksek seviyeli müzik maruziyetinin sonucunda işitme problemlerinden ziyade tinnitus daha çok sorun oluşturabilmektedir. (74)

Çevresel gürültü kardiyovasküler sistemini de etkilemektedir. Uçak gürültüsüne maruz kalan çocuklarda hem sistolik, hem distolik kan basıncında artış gözlenmektedir. Babisch ve arkadaşları evlerde duyulan trafik gürültüsünün çocukların kan basıncını etkileyebileceğini saptamışlardır. Yoğun trafiği olan caddelerde yaşayanların kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Gürültünün her 10 dB (A) artması ile kan basıncında 1 mmHg artış gözlenmiştir. (75) Çocuklarda şiddetli migren atağının (7 puan üzerine >5 puan) tetikleyici faktörler arasında ışık ve sıcaktan sonra çevresel gürültü üçüncü sırada yer almaktadır. (76)

### **2.2.11 Gürültünün gebelik ve reproduktif sistem üzerine etkileri**

Hayvan çalışmalarında gebelik döneminde strese maruz kalan sıçanların yavrularında davranış tarzı yetişkin hayvanlarda serebroventriküler CRH uygulanmasından sonra davranış değişikliklerine benzer olduğu saptanmıştır. Söz konusu değişiklikler sosyal davranışlarda azalmayı, yeni durumlarda anksiyete artışını ve stresli koşullarda başa çıkma yeteneğinin azalmasını kapsamaktadır. Prenatal dönemde strese maruz kalan

hayvanların amigdallarda daha yüksek CRH düzeyi ve stimülasyonda bu peptidin daha bol miktarda salgılanması gözlenmektedir. Prenatal stres, ayrıca, prefrontal korteks ve striatumda dopamin dönüşümünün baskılanması olarak gösterilen sol taraflı serebral baskınlığının azalmasına neden olmaktadır.

Gebelik döneminde psikolojik strese maruz kalan kadınların bebeklerinde solunum sistemi hastalıklarının yüksek insidansı, prenatal stresin immün fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Hayvan çalışmalarında prenatal stresin neonatal dönemde düşük İgG düzeyine, NK aktivitesinde azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Kay ve ark.'ının (77) yapmış olduğu çalışmada gürültü maruziyetine bırakılan gebe ratlardan doğan yavrularda azalmış dalak ve serum NK sitotoksitenin yanı sıra dalak lenfositlerin azalmış proliferasyonu saptanmıştır. Baskılanmış B-lenfosit proliferasyonu dişilerde, NK aktivitesi ise erkek yavrularda daha belirgindir. Proliferasyon azalması ile birlikte lenfosit alt tiplerinin dağılımında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Prenatal stresin immünsüpesif etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte maternal stres hormonlarının gelişmekte olan fetal nöroendokrin sisteminin etkilemesi sonucu olarak varsayılmaktadır.

Kurşun ile birlikte gürültü maruziyetinin prenatal büyümeyi azalttığı düşünülmektedir. Gürültüye bağlı teratojenik etkisinin kadmiüma göre daha hafif bulunmasına rağmen eş zamanlı kadmiüm ve gürültü maruziyeti artmış fetal malformasyon oranına yol açmaktadır. (27) Rocha ve ark.'ının (78) yapmış olduğu çalışmada gebelik süresinde 80-90 dB (A) günde 8 saat, haftada 40 saat mesleki gürültüye maruz kalan ve iş yerlerinde düzenli kulaklık kullanan annelerden doğan 0-6 aylık bebeklere işitme fonksiyonu araştırmak üzere otoakustik emisyon yapılmıştır.

Sonuçlarına göre gebelik boyunca mesleki gürültü maruziyetinden korunan kadınlardan doğan bebeklerin işitme fonksiyonu etkilenmemektedir.

Hayvan çalışmasında inşaat gürültüsünün üreme verimliliğini azalttığı gösterilmiştir. 70-90 dB (A) gürültü ölü doğumun artmış oranına yol açmıştır. Ayrıca, perimplantasyon döneminde 90 dB (A) maruz kalan farelerden doğan yavruların vücut ağırlığı kontrol hayvanlara göre önemli derecede düşüktü. Bununla beraber doğduktan sonra fare yavruların inşaat gürültüsü maruziyeti onların gelişmesini etkilememiştir. Söz konusu değişikliklerin nöroendokrin sistemin aktivasyonuna ve katekolaminlerin artmış salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. (79)

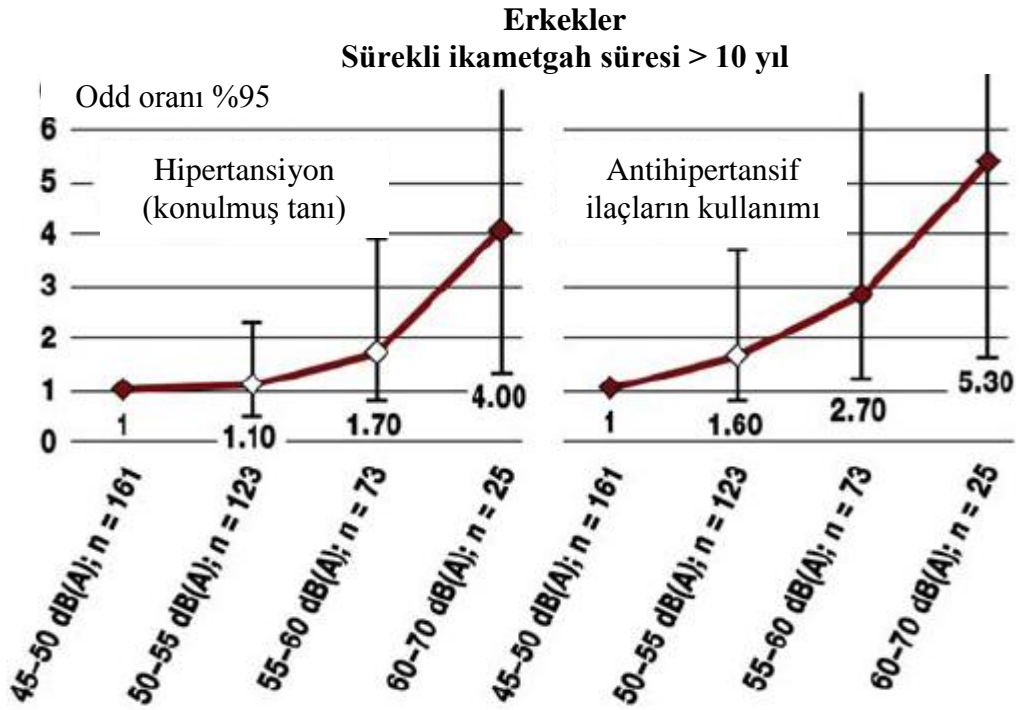
İntrauterin ve postnatal dönemlerinde LPALF gürültü maruziyetine bırakılan yavruların trakeal epitelyumunda ciddi hasar saptanmıştır. Aynı tür gürültüye maruz kalan 8 haftalık ve erişkin hayvanlarda ise trakeal epitelyumunda anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Erişkinlerde trakeal epitelyum plevral ya da alveolar hücrelerine göre LPALF gürültüye karşı daha dayanıklıdır. Çalışmanın sonuçlarına dayanarak, özellikle çocukların ve gebelerin, LPALF gürültüsünün en önemli kaynaklardan, uçak gürültüsü ve tekstil sanayiden, uzak durmak önerilmektedir. (80)

### **2.2.12 Gürültünün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Gürültü kardiyovasküler sistem için bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesi gürültünün tipi ve şiddetine bağlıdır. Gürültü ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkisinin stres aracılı olduğu düşünülmektedir. Gürültüye bağlı sempatik ve nöroendokrin sistemlerinin geçici aktivasyonu normal olup, uzun süreli ve tekrarlayıcı aktivasyonu patolojik olmaktadır.

Patofizyolojik olarak gürültüye bağlı hipertansiyonun gelişmesi kompensatuar mekanizmalarının yetersizliği ile açıklanmaktadır. Uzun süreli gürültü stres faktörü

olarak vücudun düzenleyici yeteneğinin azalmasına yol açmaktadır. Yirmi dört saatlik >55 dB (A) uçak gürültüsü ile artmış kan basıncı arasında bağlantı bulunmuştur. Elli dB (A) fazla uçak gürültüsü maruziyetinde hipertansiyon gelişme riski %20 oranında artmaktadır. Gece >40 dB (A) gürültüsünde hipertansiyon daha sık gözlenmektedir. Gece sürekli gürültünün 10 dB (A) artışı ile hipertansiyon tanısı konma olasılığı %14 oranında artmaktadır. 10 yıllık sürekli gürültü seviyesi ile hipertansiyon ve antihipertansif ilaç kullanımı arasında yakın bağlantı saptanmıştır. (Şekil 4) Buna göre gürültü seviyesinin artması ile hipertansiyon gelişme riski ve antihipertansif ilaçların kullanım oranı önemli derecede artış göstermektedir. (81)



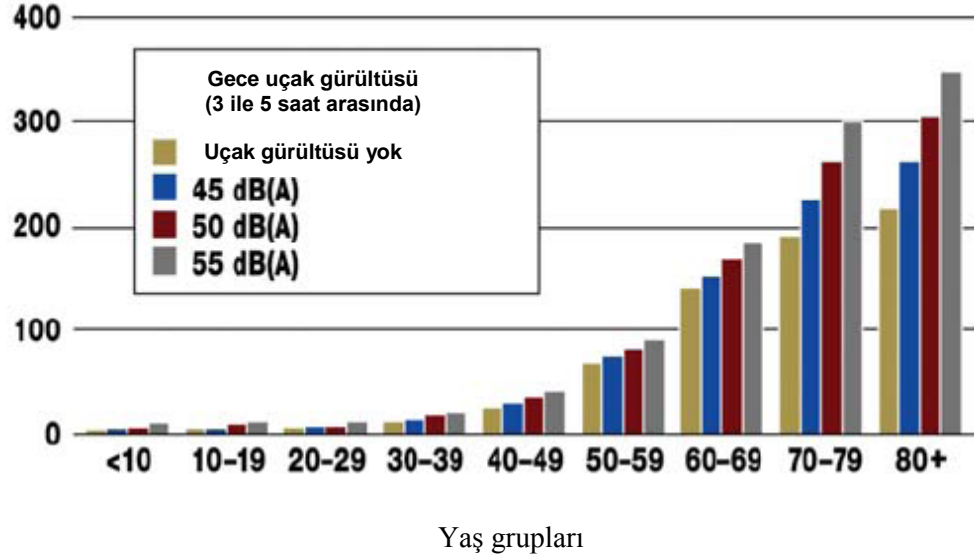
Sürekli gürültünün seviyesi

Şekil 4. Gürültü seviyesi, antihipertansif ilaçların kullanım ve hipertansiyon gelişme riski arasında ilişki. (81)

Gece gürültüsü gündüz gürültüsünden daha zararlıdır. Özellikle saat 3 ile 5 arasındaki gece gürültüsü maruziyetinde, ilaç yazılımının prevalansında artma saptanmıştır. Kadınlarda 40-45 dB (A) sürekli uçak gürültü maruziyetinde



antihipertansif ilaç uygulanmasının prevalansı %27 iken, 46-61 dB (A) gürültü maruziyetinde ise %66'ya çıkmaktadır. Erkeklerde ise 40-61 dB (A) sürekli uçak gürültü maruziyetinde antihipertansif ilaç uygulanmasının prevalansı %24'dir. Genellikle gürültü seviyesi arttıkça ilaç uygulanmasının prevalansı da artmaktadır. (Şekil 5) (81)



Şekil 5. Gürültü seviyesi ile ilaç kullanımı arasında ilişki. (81)

Gece gürültüsü, uyku sırasında kardiyak sempatik tonusu değiştirmeksizin kardiyak parasempatik tonusta azalmaya yol açmaktadır. Bu değişiklikler uykunun özellikle ikinci yarısında meydana gelmektedir. (82) Gece tren gürültüsü, uyuyan kişilerin kardiyovasküler sistemini etkilemektedir. Muhtemelen diğer trenlerden daha uzun olması nedeniyle yük trenlerinin etkileri daha fazladır. Söz konusu gürültü orta yaştaki kişileri gençlere göre kalp atım sayısındaki artış açısından daha fazla etkilemektedir. (83)

Hipertansiyon gelişmesinde gürültü maruziyetinin süresi de önemli rol oynamaktadır. Üç ay boyunca 50 dB (A) tüm gecenin %75'i süresince gürültüye maruz kalan kişilerin, gecenin %25'i boyunca gürültüye maruz kalanlara göre kan basınçları

10/8 mmHg daha yüksektir. İlk grupta gürültüsüz dönemleri kısa olduğu için dinleme de yetersiz kalmaktadır. (84)

Güney İsveç'te yapılan bir çalışmada farklı yaşlarda trafik gürültüsünün kan basıncı üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Sonuçlara göre trafik gürültüsü ve yüksek kan basıncı arasında en anlamlı korelasyon orta yaşta (30-49 y.) saptanmıştır. Trafik gürültüsünden orta düzeyde etkilenme <45-64 dB (A), şiddetli etkilenme ise >64 dB (A) seviyesinde olmuştur. (85) Trafik gürültüsü ve hipertansiyon arasındaki en kuvvetli bağlantı, pemapen camları olmayan, eski evlerde yaşayanlar ve yatak odasının camları sokağa bakan kişilerde saptanmıştır.

Çevresel gürültü 18-32 yaşındaki kişilerde kan basıncının artmasına sebep olmaktadır. Bu açıdan erkeklere göre bayanlar gürültüye daha duyarlıdır. Gün içinde çevresel gürültüde 5 dB (A) artışı erkeklerde sistolik kan basıncında ortalama 1.15 mmHg, diastolik kan basıncında ise 1.27 mmHg artışa yol açmaktadır. Bayanlarda aynı derecede gürültü şiddetinin artması ile sistolik kan basıncında 1.65 mmHg, diastolik kan basıncında 1.51 mmHg artış saptanmaktadır. (86)

Kısa süreli trafik gürültüsüne maruz kalma akut kardiyovasküler olayları tetikleyebilmektedir. Kronik gürültü maruziyeti, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Yerleşim bölgelerinde uzun süreli trafik gürültü maruziyeti ise subklinik aterosklerozun derecesi, karotis arterlerin intimal kalınlaşması, koroner arter hastalığının prevalansı ve miyokard enfarktüsünün (Mİ) insidansı ile ilişkilidir. Cinsiyet farkı olmaksızın ve kardiyovasküler risk faktörlerine bakılmaksızın 50 dB (A) ve üzeri kronik trafik gürültüsü maruziyeti Mİ gelişme riski arttırmaktadır. (87)

### 2.2.13 Gürültünün ağrı üzerindeki etkileri

Ağrı; sensori-diskriminatif (lokalizasyon, şiddet ve süre), afektif (hoşa gitmeyen his) ve kognitif (dikkat, motivasyon) komponentlerinden oluşan karışık bir kavramdır. Birçok hayvan çalışmasında stres maruziyetinin hipoaljeziye yol açtığı rapor edilmiştir. Sözkonusu etkinin, korku nedeniyle, analjezik sistemlerin aktivasyonu sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Akut gürültü nosisepsiyon üzerinde diğer stres faktörleri gibi davranmaktadır. Gürültü opioid salınımını arttırarak HPA aksını etkilemektedir. Bunun sonucunda artmış kortizol düzeyi triptofan hidroksilazı aktive ederek serotonin seviyesini arttırmaktadır. Artmış opioid ve serotonin sekresyonu, feed-back yolu ile kendi reseptör sayısını azaltmaktadır.

Vitale ve ark.'ı (88) hayvanların cinsiyetine bakmaksızın 1 saatlik 85-95 dB (A) gürültü maruziyetinden sonra frontal kortekste 5-HT<sub>2</sub> ve  $\mu$ -reseptör sayısında azalmayı bulmuşlardır. Naloxone uygulanmasının ise; gürültü kaynaklı hipoaljezinin azalmasına, kortizol seviyesinin düşmesine ve  $\mu$ -reseptör sayısının artmasına yol açtığını saptamışlardır. Bu bulgulara dayanarak gürültünün yapmış olduğu analjezinin gelişme mekanizmasında opioid ve serotoninerjik sistemlerin rol oynadığı kanaatine varmışlardır.

Bununla birlikte; Boyle ve ark.'ının (89) yaptığı insan çalışmasında, 85 dB (A) fMRI ve beyaz gürültünün, dikkati dağıtarak, medial nosiseptif sistem aracılığı ile ağrının afektif komponentini azalttığı gösterilmiştir.

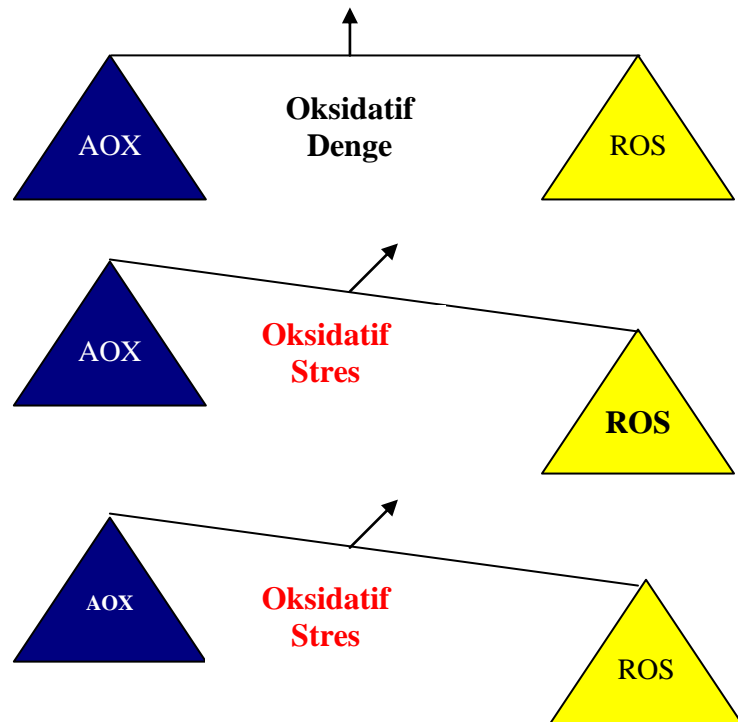
Gürültünün ağrı üzerindeki etkileri cinsiyete göre de farklılık göstermektedir. Bu farklılığın, kadınlar ve erkeklerin, ani gürültüye karşı farklı tepki vermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şöyle ki; bayanlarda 90 dB (A)'lik patlayıcı gürültü;

orkkuya, sempatik sistem aktivasyonuna ve ağrı eşiğinin artmasına yol açmıştır. Aynı gürültü erkeklerde herhangi bir psikolojik ve otonom değişikliğe yol amazken, beklenmemiş bir olay olarak ağrı eşiğini azaltmıştır. (90)

### 2.3 Oksidatif Stres

Oksijen, hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılan bir atomdur. Bu nedenle canlılar için hayati önem taşır. Yüksek düzeyde reaktif ve organizma için zararlı olan serbest oksijen radikalleri bu enerji üretim sürecinde doğal olarak meydana gelirler.

Normal şartlarda serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir. Bu duruma oksidatif denge denir. Oksidatif denge sağlandığı müddetçe organizma serbest radikallerden etkilenmez. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etki oksidatif stres olarak adlandırılır. Şekil 6 (91)



Şekil 6. Antioksidanlar ve oksidanlar arasında ilişki. (91)

Serbest radikaller canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerler. Bu moleküller arasında nükleik asitler, serbest aminoasitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri sayılabilir. Bunlar üzerinde serbest radikaller tarafından yapılan etkiler geri dönüşümlü veya dönüşümsüz olabilirler. (92)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, lipid peroksidasyonun ve artmış serbest oksijen radikallerinin çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı, psöriazis, motor nöron hastalığı, Parkinson ve Alzheimer hastalığı, astım, diabet, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli göz ve cilt hastalıkları, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir. (93)

### 2.3.1 Serbest radikaller

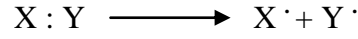
Molekül ağırlığı düşük ve dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan moleküllere serbest radikaller denir. Bu moleküller kısa ömürlü, kararsız ve çok reaktiftir. Eşleşmemiş elektron başka moleküllere kolayca aktarılarak oksidasyona yol açar. Normal koşullarda serbest radikaller mitokondride oluşur ve antioksidanlar ile etkisiz hale gelirler. (92)

Serbest radikal reaksiyonları nötrofil, makrofaj gibi bağışıklık sistemi hücrelerinin savunma mekanizması için gereklidir. Fakat serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.

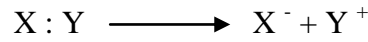
Serbest radikallerin oluşma mekanizmaları üç grupta incelenir:

- a. **Kovalent bağların hemolitik kırılması:** Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar, yüksek sıcaklık gibi etkenler maruziyetinde kimyasal bağlar kırılabilir. Bu kırılma sırasında bağ yapısındaki iki

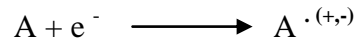
elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır ise, her iki atom paylaşılmamış elektron kazanmış olur. Sonuçta iki adet yüksek reaktiviteli serbest radikaller oluşur.



- b. **Normal bir molekülün elektron kaybetmesi:** Eğer radikal özelliği olmayan bir molekül elektron kaybeder ise, bu molekülün dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalır ve söz konusu molekül radikal özellikleri kazanır.



- c. **Normal bir moleküle elektron transferi:** Eğer radikal özelliği taşımayan bir moleküle diğer molekülden tek elektron aktarılır ise, bu molekülün dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalır. Bu indirgenme sonucunda molekül radikale dönüşür.

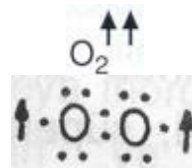


Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler.

Organizmada serbest radikaller en fazla elektron transferi ile oluşmaktadır. (93)

### 2.3.2 Reaktif oksijen türleri (ROS)

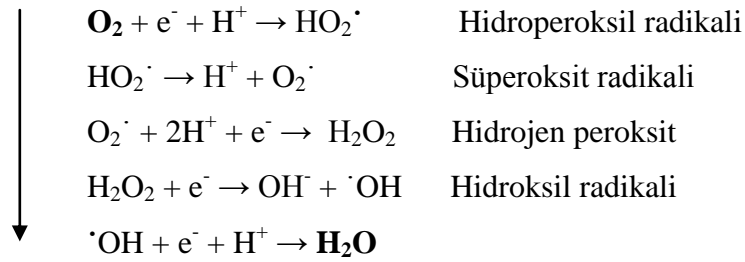
Moleküler oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizması, aminoasitlerin katabolizması, ilaçların detoksifikasyonu, steroid hormonların sentezindeki rolü sebebiyle hayati bir öneme sahiptir. Moleküler oksijen ( $O_2$ ), aynı yönde dönen iki eşleşmemiş elektron taşır (94):



Moleküler Oksijen

Moleküler oksijenin toksik değildir, ancak aerobik hücre metabolizmasında ve bazı enzim reaksiyonlarında serbest oksijen radikaline dönüşmektedir. (95)

Moleküler oksijen solunum zincirinde elektron transferiyle suya kadar indirgenir. (Şekil 7) Bu yolda 4 elektron harcanır ve yolun her aşamasında reaktif ara moleküller oluşur. Bu moleküller önemli oksidatif stres ajanları olup reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır. (96)



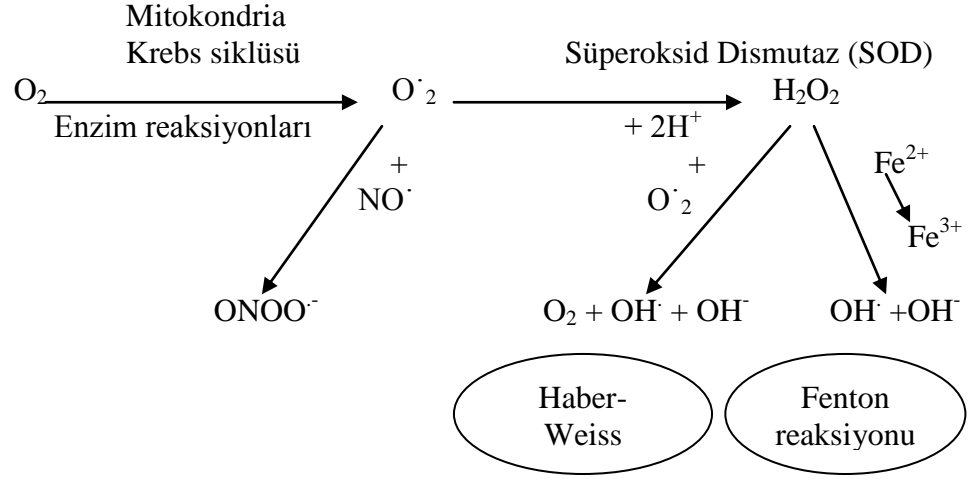
Şekil 7. Oksijenin indirgenmesi. (96)

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. ROS terimi; serbest oksijen radikallerini ve bazı radikal olmayan oksijen türlerini kapsar. Hidroksil radikali ( $OH^\cdot$ ) ve süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot -}$ ) ana serbest oksijen radikallerdir. Hidrojen peroksit ve singlet oksijen ise radikal olmayan ROS grubuna girer. (Tablo 4) Bu moleküller elektronlarını paylaşmak üzere diğer moleküllere elektron vererek veya onlardan elektron alarak daha stabil türler oluştururlar. (95)

Tablo 4. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri (96)

<b>Reaktif Oksijen Türleri</b>	
<b>Radikal</b>	<b>Non-Radikal</b>
Hidroksil ( $\cdot OH$ )	Peroksinitrit (ONOO-)
Alkoksil (L(R)O $\cdot$ )	Hipoklorit (-OCl)
Hidroperoksil (HOO $\cdot$ )	Hidroperoksit (L(R)OOH)
Peroksil (L(R)OO $\cdot$ )	Singlet oksijen ( $^1O_2$ )
Nitrik oksit (NO $\cdot$ )	Hidrojen peroksit (H $_2$ O $_2$ )
Süperoksit (O $_2^{\cdot -}$ )	Ozon (O $_3$ )

Biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan oksijen türevli radikaller Şekil 8’de gösterilmiştir (67):



Şekil 8. Oksijen türevli radikallerin oluşma mekanizması.

Serbest radikaller hücre membranındaki yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırarak lipid peroksidasyonu olarak bilinen bir zincir reaksiyonunu başlatırlar. Lipid peroksidasyonunun ürünleri ise membran proteinlerinde hasar oluşturarak yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olurlar. Nöronların hücre membranında yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitlerinin içermesi, özellikle santral sinir sistemini serbest radikallere karşı duyarlı kılar. (92)

Reaktif oksijen türleri serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatarak, karbon merkezli organik radikaller (R<sup>·</sup>), peroksit radikalleri (ROO<sup>·</sup>), alkoksi radikalleri (RO<sup>·</sup>), tiyil radikalleri (RS<sup>·</sup>), sülfenil radikalleri (RSO<sup>·</sup>), tiyil peroksit radikalleri (RSO<sub>2</sub><sup>·</sup>) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. (94)

### A. Singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)

Moleküler oksijenin iki elektronundan birinin ters yönünde olan başka bir orbitale geçmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen, eşleşmemiş elektronu olmadığı için radikal değildir, fakat elektronların dönme yönleri birbirine zıt olduğu için reaktif



oksijen türleri grubuna girer. Bu oksijenin delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır (94):



Biyolojik sistemlerde singlet oksijen ışık enerjisi kullanarak fotosentez reaksiyonunda oluşur. Singlet oksijenin reaktivitesi çok yüksektir. İçerdiği yüksek enerjiyi çevreye vererek yeniden oksijene döner veya kovalent tepkimelere girer. Yarılanma ömrü çok kısa olduğu için çift bağlar ile tepkimeye girmeye eğilimlidir. Singlet oksijen hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girer ve lipid peroksitlerin oluşumuna neden olur. (95)

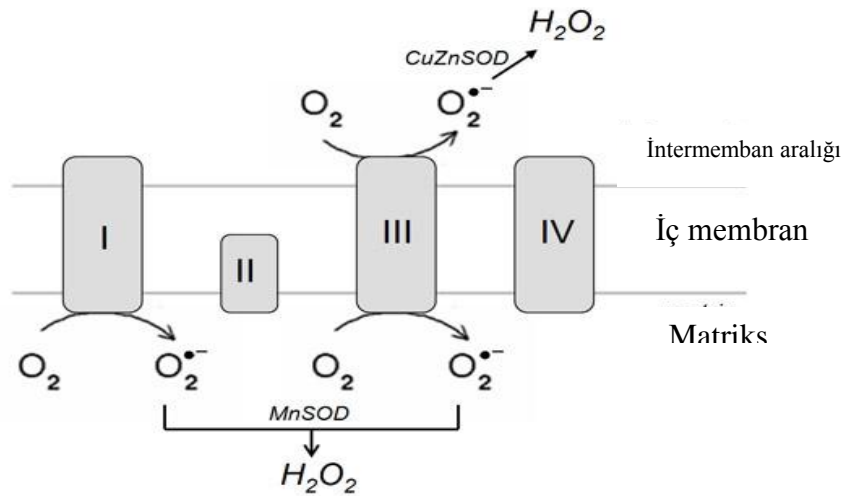
## B. Süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)

Orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyan oksijen molekülüne süperoksit radikali denir.

Süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) hemen hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin

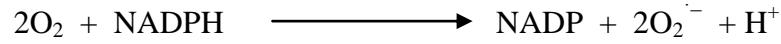
(O<sub>2</sub>) solunum zincirinden kaçan bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. (Şekil

9) (92, 94)



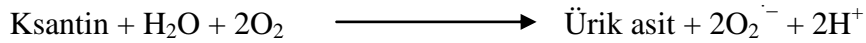
Şekil 9. Mitokondride süperoksit radikalinin üretimi ve lokalizasyonu. (97)

Makrofajlar ve lökositler tarafından gerçekleştirilen fagositoz sırasında  $O_2$  tüketimi artar. Bu durumda plazma membranında bulunan NADPH oksidaz tarafından  $O_2^{\cdot -}$  oluşumu tetiklenir.

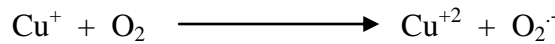
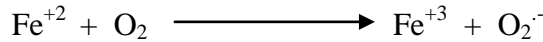


Süperoksit radikali, moleküler oksijenin indirgenmesi sırasında en çok oluşan ara üründür. Süperoksit radikalinin fazla üretimi ya da onu temizleyen enzimlerin yetersizliği yavaş büyüme, mutagenез ve hücre ölümü ile sonuçlanır.

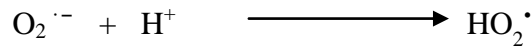
Bunun dışında süperoksit radikali, moleküler oksijenin oksidatif fosforilasyon esnasında bir elektron alarak meydana gelir. Adı geçen tepkimeler ksantin oksidaz veya NADPH-oksidaz gibi enzimlerin katalizörlüğünde gerçekleşir: (95)



Süperoksit radikali güçlü bir redüktan, fakat zayıf bir oksidan olup kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikalın esas fonksiyonu, hidrojen peroksit için kaynak oluşturması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgemesidir:

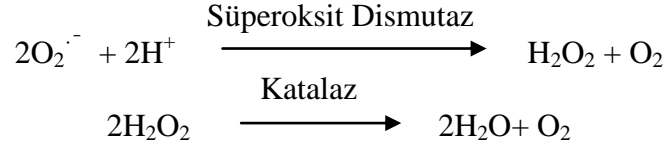


Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktif olur ve bir proton alarak oksidan perhidroksi radikali ( $HO_2^{\cdot}$ ) oluşturur: (94)



Hasara uğramış sinir sisteminde, travmadan birkaç dakika veya saatler sonra birçok mekanizma ile süperoksit radikali oluşur. Bu mekanizmalar arasında araşidonik asit kaskadı, biyojenik aminlerin otoenzimatik otooksidasyonu, mitokondrial ksantinoksidaz aktivasyonu ve ekstravaze hemoglobin oksidasyonudur sayılabilir.

Süperoksit radikali süperoksit dismutaz enzimi katalizörlüğünde hidrojen perokside indirgenir. Hidrojen peroksit ise katalaz enzimi ile H<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub>'ye dönüştürülür (92):

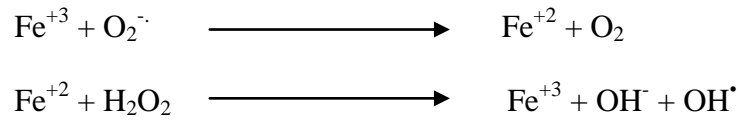


Süperoksit radikali diğer radikallerin oluşmasına yol açar. Örneğin, nitrik oksit (NO<sup>•</sup>) ile birleşmesi sonucu reaktif oksijen türü olan peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) meydana gelir. Bu nedenle, nitrik oksidin zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumlu tutulur. Peroksinitrit ise nitrit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) gibi zararsız, azot dioksit (NO<sub>2</sub><sup>•</sup>), hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>), nitronyum iyonu (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) gibi toksik ürünlere dönüşür. (94)

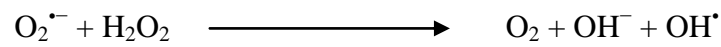
### C. Hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>)

Hidroksil radikali, bilinen en güçlü oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısa olan bu radikal, küçük miktarlarda bile bulunduğu yerde aşırı hasar yapabilir.

Hidroksil radikali, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in geçiş metalleri varlığında indirgenmesi (Fenton reaksiyonu) ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in süperoksit radikali ile birleşmesi sonucunda (Haber-Weiss reaksiyonu) oluşur. (Şekil 10 ve 11) Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyon maruziyetinde meydana gelir.



Şekil 10. Fenton reaksiyonu ve mekanizması.



Şekil 11. Haber-Weiss reaksiyonu ve mekanizması.

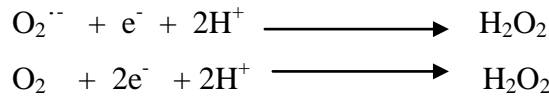
Hidroksil radikali, başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle reaksiyona girebilir. Hidroksil radikali tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton alarak tiyil radikalleri (RS<sup>•</sup>), karbon merkezli organik radikaller (R<sup>•</sup>), organik peroksitler (RCOO<sup>•</sup>) gibi yeni radikalleri oluşturur ve dolayısıyla büyük hasara neden olur. (92, 94, 96)

Hidroksil radikali, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatarak hücre membranına hasar verir. Hücre zarında su olmadığı için OH<sup>•</sup>'ın başlıca hedefi yağ asitleridir. Membran lipidlerinin peroksidasyonu membranın yapısını bozarak geçirgenliğini artırır ve hücre ölümüne sebep olur. (92)

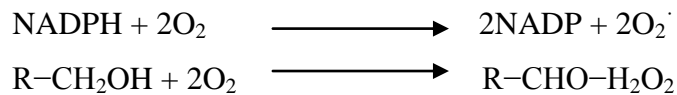
Hidroksil radikali DNA' da bulunan deoksiriboz molekülüne, pürin ve pirimidin bazlarına etki ederek radikal ve diğer çeşitli ürünler oluşmasına neden olur. Radikaller ve oluşan ürünlerin bazıları, DNA' nın baz ve sekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak, DNA iplik kırılmalarına yol açarlar. Hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilmeyecek kadar aşırı hasar olursa, mutasyonlar ve hücre ölümü meydana gelir. (95)

#### **D. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

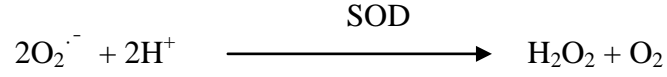
Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), süperoksit radikalının çevresindeki moleküllerden bir elektron ve iki proton alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron ve iki proton alması sonucu meydana gelir:



NADPH oksidaz ve glukoz oksidaz gibi bazı enzimler elektron eklenmesini katalize ederek O<sub>2</sub><sup>•</sup> veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşmasını sağlar: (144, 150)



Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit üretiminin ana yolu süperoksit radikalinin dismutasyonu ile olur. Bu tepkimede iki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur:



Bu reaksiyonun sonucunda radikal olmayan ürünler meydana geldiği için, bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir. Spontan ya da enzimatik olabilir. Asitli ortamda spontan gerçekleşir ve hızlıdır. Nötral ve alkali ortamda ise spontan reaksiyon yavaş olup, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon daha belirgindir.

Hidrojen peroksit çiftlenmemiş elektronu taşımadığı için serbest radikal değildir. Buna rağmen, reaktif oksijen türleri kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Örneğin, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarında substrat olarak son derecede güçlü ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali (OH<sup>\*</sup>) oluşturur. Hidrojen peroksit, sadece protein tiyollerini okside ederek ve DNA ipliklerine hasar vererek doğrudan hasar verir.

Hidrojen peroksit lipofiliktir. Bu nedenle bulunduğu yerden uzakta olan fakat Fe<sup>2+</sup> içeren membranlarda hasar oluşturabilir. Oksidan olduğundan dolayı biyolojik sistemlerde oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> derhal ortamdan uzaklaştırılmalıdır ki, bu görevi önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz yerine getirir. (94, 95)

### **2.3.3 Reaktif oksijen türlerinin kaynakları**

Hücrede normal metabolizma ve enzimatik reaksiyonlar sürecinde ara ürünler olarak serbest radikaller oluşur. ROS oluşumu devamlı olup, büyük bir kısmı mitokondriyal elektron transport zincirinden kaynaklanır. Mitokondri iç zarında yerleşmiş oksidatif

fosforilasyon zinciri serbest radikal üretiminde önemli rol oynar. Çünkü bu zincirin bileşenleri büyük oranda indirgendiği zaman mitokondriada süperoksit radikalının üretimi artar.

Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda bulunan membrana bağlı sitokromların oksidasyonu serbest radikal üretimini sağlar. Bunun dışında peroksizomlar da hidrojen peroksidin çok önemli hücre içi kaynağıdır. Ayrıca aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller gibi immün hücrelerde fagositik solunumsal patlama sırasında da çeşitli serbest radikaller oluşur.

Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, dihidroorotat dehidrojenaz, flavoprotein dehidrojenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da serbest radikaller ortaya çıkar. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da çeşitli serbest radikaller meydana gelirler.

Demir ve bakır gibi geçiş metalleri oksidoredüksiyon tepkimelerde görev alarak serbest radikallerin oluştuğu reaksiyonları katalizlerler. Askorbik asit, tiyoller ve flavin gibi bazı antioksidanlar otooksidasyonda uğrayıp süperoksit radikalının kaynağını oluştururlar.

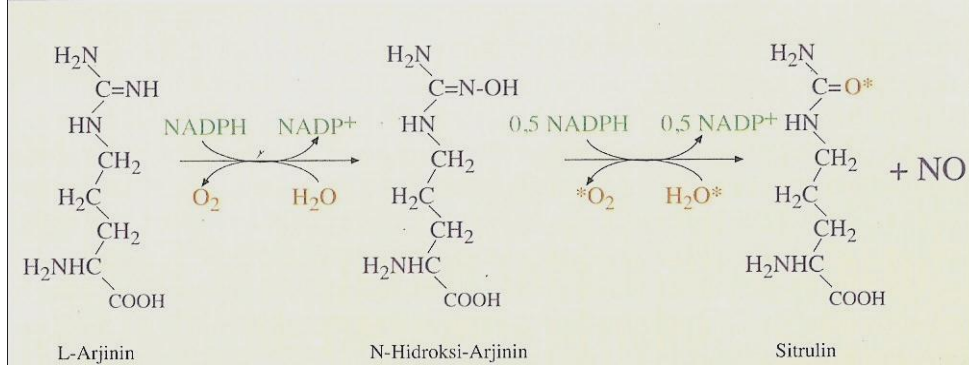
Bazı yabancı toksinler hücre içi serbest radikal üretimini artırır. Bu maddeler kendileri serbest radikal olabilir veya doğrudan serbest radikal üretirler ya da serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan aktiviteyi düşürürler. Tüm bu toksinler dört grupta incelenebilir:

- 1) **Toksin kendisi bir serbest radikaldir.** Örneğin, azot dioksit ( $\text{NO}_2^*$ ) kirli havaya koyu rengini veren bir gazdır ve aynı zamanda etkili bir lipid peroksidasyonu başlatıcısıdır.

- 2) **Toksinin bir serbest radikale dönüşmesidir.** Örneğin, kuru temizlemede kullanılan karbon tetraklorür ( $CCl_4$ ), karaciğerde sitokrom p450 tarafından, moleküler oksijenle etkileşerek peroksil serbest radikali ( $CCl_3O_2^*$ ) oluşturan triklorometil serbest radikaline ( $CCl_3^*$ ) dönüştürülür.
- 3) **Toksinin metabolizması sonucunda serbest oksijen radikalinin oluşmasıdır.** Örneğin, karaciğerde biriken paraquat kendi metabolizması sırasında bol miktarda süperoksit radikali üretir.
- 4) **Toksinin antioksidan aktiviteyi düşürmesidir.** Örneğin, parasetamol karaciğerde metabolize olurken, antioksidan aktivite gösteren glutatyonla reaksiyona giren bir ürün oluşturur ve sonuçta glutatyonun miktarını azaltır. (94)

#### **2.3.4 Reaktif nitrojen oksit türleri (RNO)**

Nitrik oksit ( $NO^*$ ) serbest radikal özelliğine sahip basit bir moleküldür. Renksiz bir gaz olup, bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftlenmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelir. Lipofilik özellikli bu serbest radikal, damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir, hızla nitrit ve nitrate parçalanır. (Şekil 12) Yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer, eşlenmemiş bir elektron sayesinde hızla tepkimelere girer. (95, 98)



Şekil 12. Nitrik oksit sentaz tarafından katalizlenen arjinin amino asidinden nitrik oksit sentezi. (98)

Nitrik oksitin biyolojik moleküllerle önemli tepkimeleri kendiliğinden oksidasyonu sırasında oluşan reaktif nitrojen oksit türleri aracılığı ile gerçekleşir. (Tablo 5) (98)

Formülü	Adı	Diğer adları
NO·	Nitrojen monoksit	Nitrik oksit
NO <sup>+</sup>	Nitrozil	Nitrozonyum/Nitronyum iyonu
NO <sup>-</sup>	Oxonitrat	Nitroksil iyonu; anyonu
NO <sub>2</sub> ·	Nitrojen dioksit	
NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Nitril iyonu (katyonu)	
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit	Dioksonitrat
NO <sub>3</sub> ·	Nitrojen trioksit	
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Trioksonitrat	Nitrat
N <sub>2</sub> O	Dinitrojen monoksit	Nitröz oksit
N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Dioksodinitrat	
ONOO·	Nitrozoperoksil	Peroksinitrit radikali
ONOO <sup>-</sup>	Peroksinitrit (oxoperoksinitrat)	
ONOOH	Peroksinitröz asit	
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dinitrojen trioksit	
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Dinitrojen tetroksit	
N <sub>3</sub> ·	Trinitrojen	
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Trinitrid	Azid

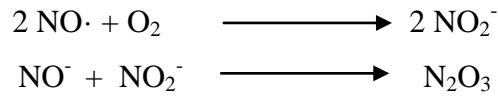
Tablo 5. Atmosferde ve biyolojik sistemlerde bulunabilen önemli nitrojen oksit türleri. (98)

Reaktif nitrojen oksit türleri arasında oksidatif strese en etkin olan başlıca nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), dinitrojen trioksit (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ve nitroksil iyonudur (NO<sup>-</sup>). (122) Reaktif nitrojen oksit türleri lipofilik özellikte olup, oksijensiz



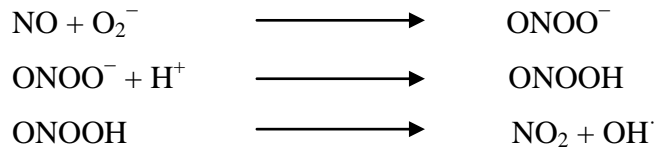
ortamda oldukça stabildir. Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen nitrik oksit, bilinen en düşük molekül ağırlıklı reaktif nitrojen türüdür.

NO'in yarı ömrü 10–20 saniyedir. Çok kısa yarı ömrü ve yüksek reaktivite nedeniyle nitrik oksit lokal bir mesajcıdır. Gaz fazında metabolize olurken, moleküler oksijen ile reaksiyona girerek,  $\text{NO}_2^-$  ve dinitrojen trioksit ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) oluşturur: (92)

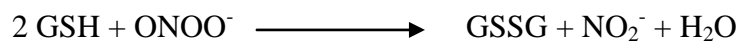


NO diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz enziminin “hem” molekülündeki demire bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır, merkezi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev alır, antiapoptotik ve antiplatelet etkisini gösterir. (98)

Aşırı üretim durumunda ise radikal etki gösterir ve peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) ve hidroksil radikali ( $\text{OH} \cdot$ ) gibi daha güçlü radikal bileşiklerin oluşmasına yol açar: (95)

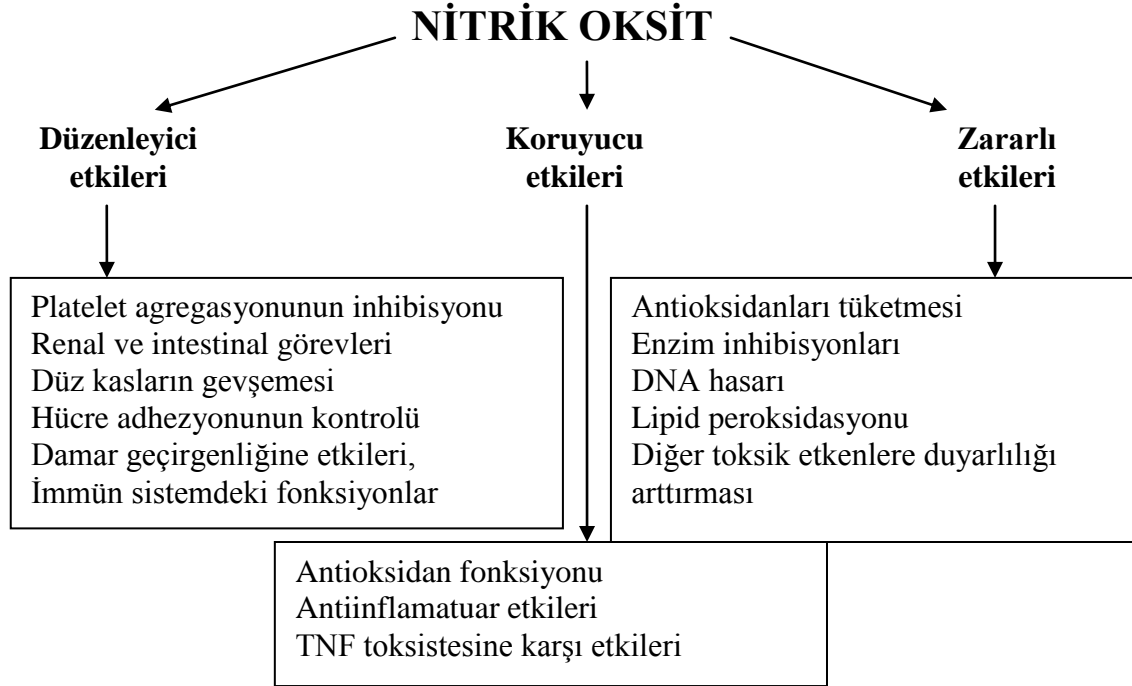


Süperoksit ile NO arasındaki tepkimenin hızı, SOD tarafından katalizlenen enzimatik dismutasyon tepkimesinin yaklaşık 3-5 katı kadardır. Böylece biyolojik koşullarda peroksinitrit kolaylıkla oluşabilir. Peroksinitrit güçlü bir oksidandır ve doğrudan sülfidril gruplarını oksitleyebilir. Bunun sonucunda hücrede glutatyon gibi antioksidanlar tükenir ve sülfidril gruplarına bağımlı enzimler inaktive olur.



Böylece, nitrik oksidin çok sayıda düzenleyici ve koruyucu fonksiyonların yanı sıra hücrelerin fonksiyon ve yaşamlarını tehdit edebilecek toksik etkileri de mevcuttur.

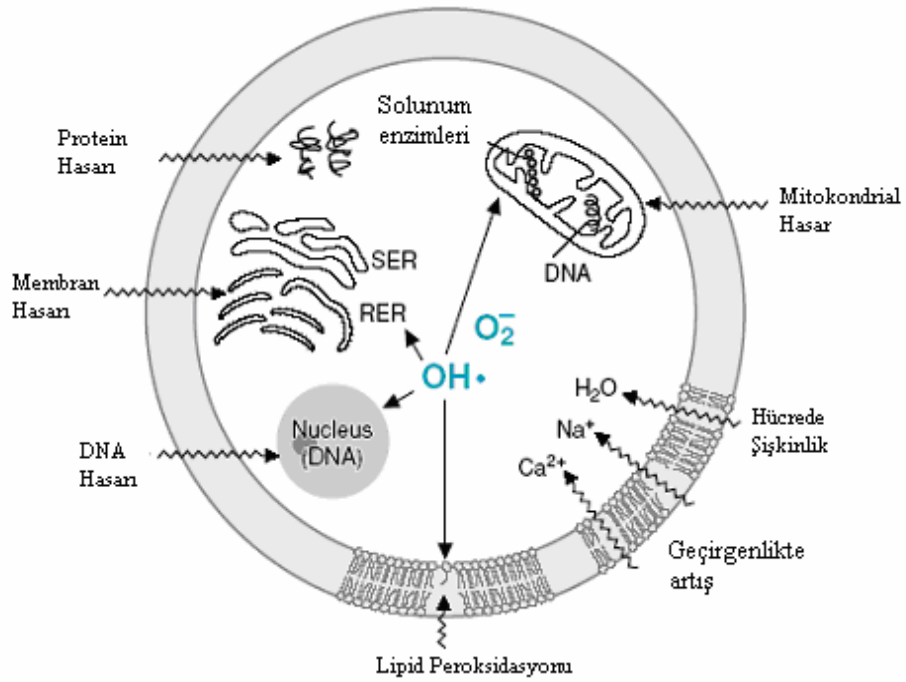
(Şekil 13)



Şekil 13. Nitrik oksit molekülünün çok yönlü etkileri (98)

### 2.3.5 Serbest radikallerin etkileri

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu, enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon, azot dioksit, bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi çeşitli faktörler arttırır. Lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli hücre bileşikleri serbest radikallerden etkilenirler. (Şekil 14) İskemi sonrasında reperfüzyonda oksijenin bol miktarda hasara uğramış dokulara girmesi reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarını arttırır.



Şekil 14. Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarı. (96)

Aterogenez, amfizem, bronşit, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsis, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastalıkları, akut renal yetmezlik, Down sendromu, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi birçok kronik ve akut hastalıkların gelişmesinde serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (94)

#### A. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinlerin serbest radikaller tarafından modifikasyonuna protein oksidasyonu denir. Protein oksidasyonun ana mekanizması - polipeptid zincirindeki çeşitli aminoasitlerin  $\alpha$ -karbon atomlarından hidroksil grubu tarafından hidrojen atomunun çıkarılmasıdır. Proteinler serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassas olmasına rağmen proteinlerin oksidatif hasarının lipidlerdeki hasardan daha önemli olduğu düşünülmektedir.

Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit örüntüsüne bağlıdır. Proteinler hem ROS, hem de şekerler ve lipitlerle reaksiyona girmesi sonucunda oluşan ürünlerle reaksiyonuna girerek hasara uğrarlar. Adı geçen bileşikler proteinlerin peptid bağlarını veya aminoasitlerin yan zincirlerini etkilerler. Sonucunda çıkan oksidatif ürün oksidasyona uğrayan aminoaside bağlıdır. (Tablo 6)

Amino asit	Oksidasyon ürünleri
Sistein	Disülfidler, sisteik asit
Metionin	Metionin sülfoksit, metionin sülfon
Triptofan	2-,4-,5-,6- ve 7-Hidroksitriptofan, nitrotriptofan, kinürenin, formil ve hidroksi kinürenin
Fenilalanin	2,3-Dihidroksifenilalanin, 2-,3-, ve 4-hidroksifenilalanin
Tirozin	3,4-Dihidroksifenilalanin, tirozin-tirozin çapraz bağları, Tyr-O-Tyr, çapraz bağlı nitrotirozin
Histidin*	2-Oksohistidin, asparagin, aspartik asit
Arginin*	Glutamik semialdehit, 5-hidroksi-2-amino valerik asit
Lizin*	Lizin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, $\alpha$ -aminoadipik semialdehit
Glisin	Amino valerik asit
Prolin*	2-Pirrolidon, 4- ve 5-hidroksiprolin, piroglutamik asit, glutamik semialdehit
Valin*	Valin hidroperoksitleri ve hidroksitleri
Lösin*	Lösin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, $\alpha$ -ketoizokaproik asit, izovalerik asit ve aldehit
İzolösin	İzolösin hidroperoksitleri
Treonin	2-Amino-3-ketobütirik asit
Glutamik asid	Okzalik asit, pirüvik asit

Tablo 6. Oksidasyona yatkın olan aminoasitler ve oksidasyon ürünleri (99) \* Protein karbonil oluşumuna yol açan aminoasitler.

Proteinler ne kadar çok doymamış bağ ve kükürt içeren aminoasitlere sahip olurlar ise, serbest radikallerden o kadar kolay etkilenirler. Bu yüzden özellikle triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitleri içeren

proteinler oksidatif strese karşı çok hassastırlar. Etkilenme sonucunda sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.

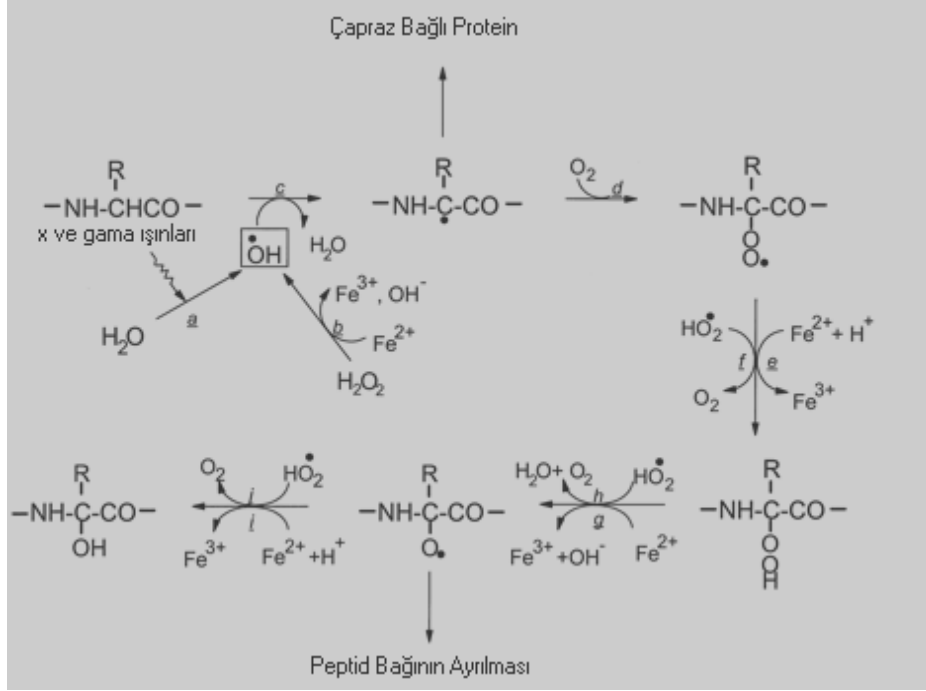
Proteinin temel yapısındaki değişiklikler, azalmış enzim aktivitesine, proteaz inhibitör aktivitesinin kaybına, protein agregasyonuna, transport sistemlerinin, sinyal ileti mekanizmalarının ve reseptör aracılı fonksiyonlarının bozulmasına, gen transkripsiyonundaki değişimlere, immün fonksiyonlarının değişmesine ve proteolize hassasiyete yol açabilir. (99)

Yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları ve dolayısı ile fonksiyonları bozular. Prolin ve lizin reaktif oksijen türlerine maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin, özellikle oksihemoglobin gibi hem proteinleri, serbest radikallerden önemli derecede zarar görürler. Oksihemoglobin süperoksit radikali veya hidrojen peroksitle reaksiyonuna girerek methemoglobin oluşumuna neden olur. (94, 95)

Protein oksidasyonun tayininde protein tiyol, nitrotirozin ve ileri oksidasyon protein ürünleri gibi çeşitli markerlar kullanılmaktadır. Ancak protein karbonil (PC) düzeyinin ölçülmesi, oksidatif hasarı belirlemede en iyi bilenen, uzun süre kullanılan ve duyarlı bir yöntemdir.

### **Protein Karbonil (PC)**

PC; histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi çok sayıda aminoasit kalıntısında ve/veya peptid omurgasında ortaya çıkan oksidatif hasar sonucunda meydana gelir. Bu hasar oksijen, hidroperoksil ve süperoksit radikali varlığında hidroksil radikali ile başlar. Söz konusu serbest radikaller, PC oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları başlatırlar. (Şekil 15)



Şekil 15. Protein karbonil oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları (99)  
Oksidatif protein hasarında protein karbonil (PC) düzeyleri artar. (99)

## B. Serbest radikallerin DNA ve nükleik asitlere etkileri

Herhangi bir neden ile oluşan serbest radikaller DNA'nın yapısını ve fonksiyonunu bozarak hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar.

Hidroksil radikali ( $\text{OH}^\bullet$ ) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek beş karbon atomunun herhangi birinden bir hidrojen atomunun çıkarılmasına neden olur. Değişikliğe uğramış seker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir. Baz ve seker gruplarının serbest radikaller tarafından etkilenmesi; değişik modifiye baz ve sekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağları gibi, oksidatif DNA hasarları olarak bilinen, çeşitli hasarlar meydana getirir. Bu tip hasarlar mutasyonlara, kanserlere ve yaşlanmaya yol açmaktadır.

İmmün hücrelerin aktivasyonu sırasında bol miktarda oluşan hidrojen peroksit lipofilik olduğu için membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir.

Süperoksit radikale maruz kalan DNA moleküllerinin antijenik özelliği daha fazladır. Bu nedenle sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün bir hastalıklarda dolaşımda anti-DNA antikorların bulunması bu hastalıkların patogeneğinde oksidatif DNA hasarının rol aldığını düşündürmektedir.

Oksijen DNA hasarının çok küçük bir kısmı olan bazı endojen reaksiyonlarda doğal olarak meydana gelir. Nitrik oksit,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{ONOO}^-$ , dinitrojen trioksit ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) ve nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ ) gibi reaktif ürünlerin rol oynadığı bu reaksiyonlar arasında oksidasyon, nitrozasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonları yer almaktadır. (94, 95)

### **C. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri**

Serbest radikaller karbonhidratlarla reaksiyona girerek çeşitli ürünlerin oluşmasına yol açarlar, bunlar da bazı hastalıklara neden olmaktadır.

Monosakkaritler otooksidasyona uğrayarak hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler gibi reaktif maddelerin oluşmasına sebep olurlar. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanarak antimitotik etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler.

Hyalüronik asit bağ dokusunun önemli bir bileşenidir ve serbest oksijen radikallerden kolay etkilenebilir. Enflamatuar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıya geçen hidrojen peroksit ve süperoksit radikali buradaki hyalüronik asidi parçalarlar. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda bulunan hyalüronik asidin oksidatif hasarı ise katarakt oluşumuna katkıda bulunur. (94-96)

#### **D. Serbest radikallerin lipidlere etkileri**

Organizmada serbest radikallerden en çok lipidler etkilenirler. Hücre membranlarındaki kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitleri serbest radikallerin etkilerine karşı çok hassastır ve kolayca reaksiyona girerek lipid peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerleyen, lipid peroksidasyonu olarak bilinir.

Lipid peroksidasyonu sürecinde lipid serbest radikalleri (L<sup>\*</sup>), lipid peroksit radikalleri (LOO<sup>\*</sup>), alkoller, aldehidler, etan ve pentan gibi ürünler oluşur ki, bunlar membran geçirgenliğini bozarak, membranın kopma ve kırılmasına yol açarlar. Söz konusu membran hasarı geri dönüşümsüz olup hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına neden olur.

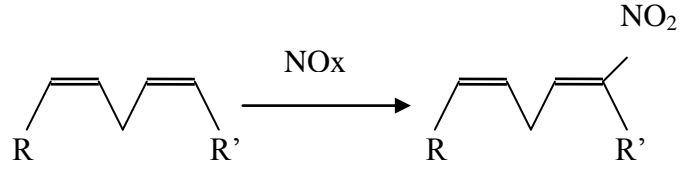
Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu", araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine ise "enzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlıdır. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar vererek doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. (94)

Serbest radikallerle prostaglandin metabolizması birbiriyle yakından ilişkilidir. Reaktif oksijen metabolitleri, fosfolipaz aktivasyonu yoluyla prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2</sub>, 6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub> ve tromboksan B<sub>2</sub> sentezini sağlarlar. Prostaglandin E<sub>2</sub> ve I<sub>2</sub> (prostasiklin) de adenilat siklazı aktive ederek cAMP sentezini artırır. (92)



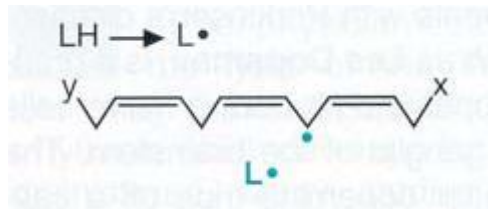
Reaktif nitrojen oksit türleri de PUFA ile tepkimeye girerek oksidasyonlarına ve nitrasyonuna neden olurlar. Yağ asitlerinin nitrasyonu açısından en reaktif türler sırası ile ONOOH,  $\text{NO}_2^-$  ve  $\text{NO}_2^{+\cdot}$  dır (98):



Lipid peroksidasyonu kanser, kalp hastalıkları, alkolik karaciğer hastalıkları, travma ateroskleroz, inflamasyon ve yaşlanma gibi birçok durumların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. (95)

### 2.3.6 Lipid peroksidasyonu (LPO)

Lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan hidrojen atomlarının çıkarılması ile başlar. Bu reaksiyon başlangıç reaksiyonu olarak isimlendirilir. (Şekil 16) Bunun sonucunda yağ asidi bir lipid radikali özelliği kazanır.

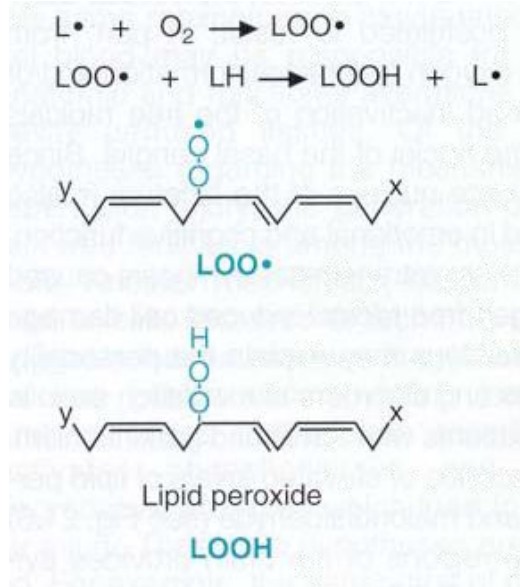


Şekil 16. Lipid peroksidasyonun başlangıcı. (94)

Biyolojik sistemlerde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit, hidroksil radikaline dönüşmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyonunu hidroksil radikalının başlattığı kabul edilmektedir. (95)

Oluşan lipid radikali ( $\text{L}^\bullet$ ) kararsız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Zincir reaksiyonu devam ederken lipid radikalleri moleküler oksijenle etkileşir ve sonuçta lipid peroksit radikalleri ( $\text{LOO}^\bullet$ ) oluşur. Lipid peroksit radikalleri ise membran

yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek, yeni lipid radikallerinin oluşmasına yol açarlar. Kendileri de hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine (LOOH) dönüşürler. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. (Şekil 17)



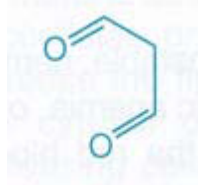
Şekil 17. Lipid peroksidasyonun zincir reaksiyonları (94)

Lipid peroksidasyonunun sonucunda oluşan membran hasarı, kalsiyuma olan geçirgenliğini artırır ve kalsiyum pompasının aktivitesini bozar. Lizozomal membranların hasarında hidrolitik enzimlerin salınımı nedeniyle intrasellüler sindirim meydana gelir. Biriken hidroperoksitler aminoasit kalıntılarını okside ederler veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive ederler. (95)

Fe ve Cu gibi geçiş metallerin varlığında lipid peroksidasyonu artar ve bu reaksiyonun sonucunda oluşan lipid peroksitleri (LOOH) yıkılır. Lipid peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya metabolize olurlar, ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Kan plazmasında kolaylıkla teşhis edilebilen malondialdehid, lipid peroksidasyonun son ürünlerden birisi olup, oksidatif stres ölçümlerinde kullanılır. (94-95)

### **Malondialdehid (MDA)**

Lipid peroksidasyonunun son bileşeni olan malondialdehit (MDA) peroksidasyona uğramış üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin bölünmesiyle oluşan üç karbonlu bir dialdehidtir. (Şekil 18)



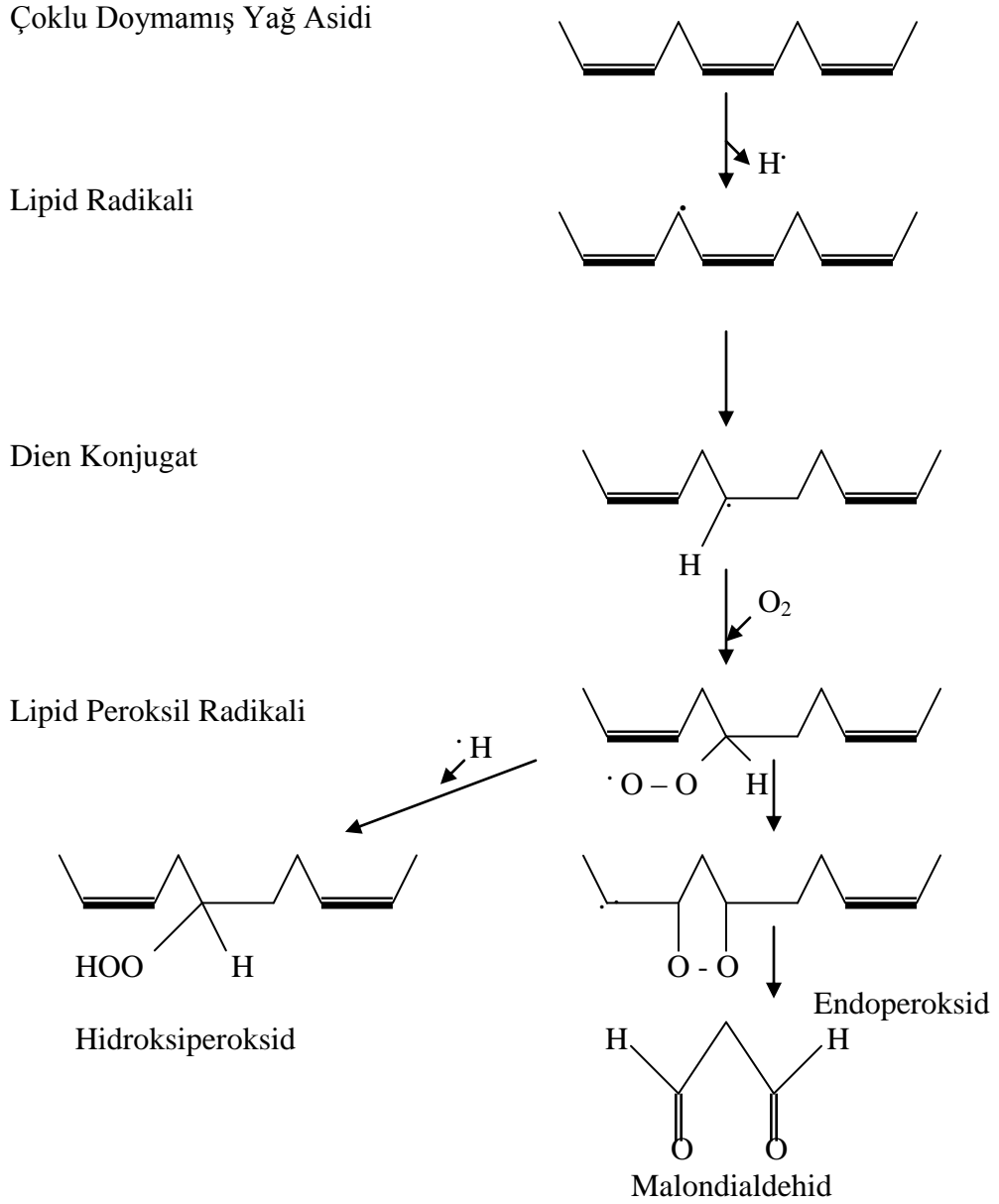
Şekil. 18. Malondialdehidin yapısı. (94)

Oluşan MDA biyolojik ortamda makromoleküllerin NH<sub>2</sub> ve/veya SH gruplarına bağlı veya serbest olarak bulunur. Bu dialdehid hücre membranlarında iyon transportunu bozarak membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu da deformasyon, enzim aktivitesi, iyon geçirgenliği gibi zar özelliklerinin değişimine neden olur. MDA DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girerek mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkisi gösterir. (92, 96)

Malondialdehit kanda ve idrarda tespit edilir. Lipid peroksidasyonun spesifik bir göstergesi olmamasına rağmen lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir ve bu nedenle lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. (94)

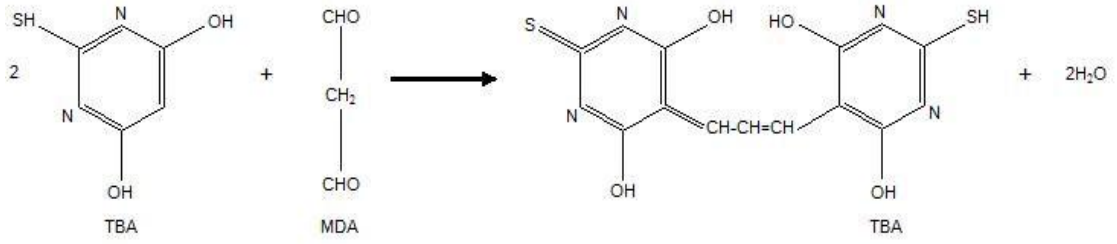
Malondialdehit, prostoglandin metabolizmasında, siklooksijenaz reaksiyonunun ürünü olarak da meydana gelir. E vitaminin yetersizliği, demir veya karbon tetraklorüre maruziyet gibi lipid peroksidasyonu indükleyen durumlarda ve dokuların PUFA açısından zengin olduğu ortamlarda total MDA atılımı artar.

Lipid peroksidasyonun reaksiyonları ve MDA'nın oluşum yolu Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. Lipid peroksidasyonun kimyasal yolu ve malondialdehidin oluşumu. (92)

Malondialdehit, tiyobarbitürik asit (TBA) ile belirlenebilir. Bu yüzden lipid peroksidasyonunu ölçmek için geliştirilen tekniklerden biri TBA testidir. Bu yöntem çok kolaydır ve lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde yaygın kullanılır. Reaksiyon sırasında malondialdehid iki molekül TBA ile birleşerek pembe renkli bir kompleks oluşturur. (Şekil 20)



Şekil 20. Tiyobarbitürik asitin MDA ile reaksiyonu (95)

## 2.4 Antioksidanlar

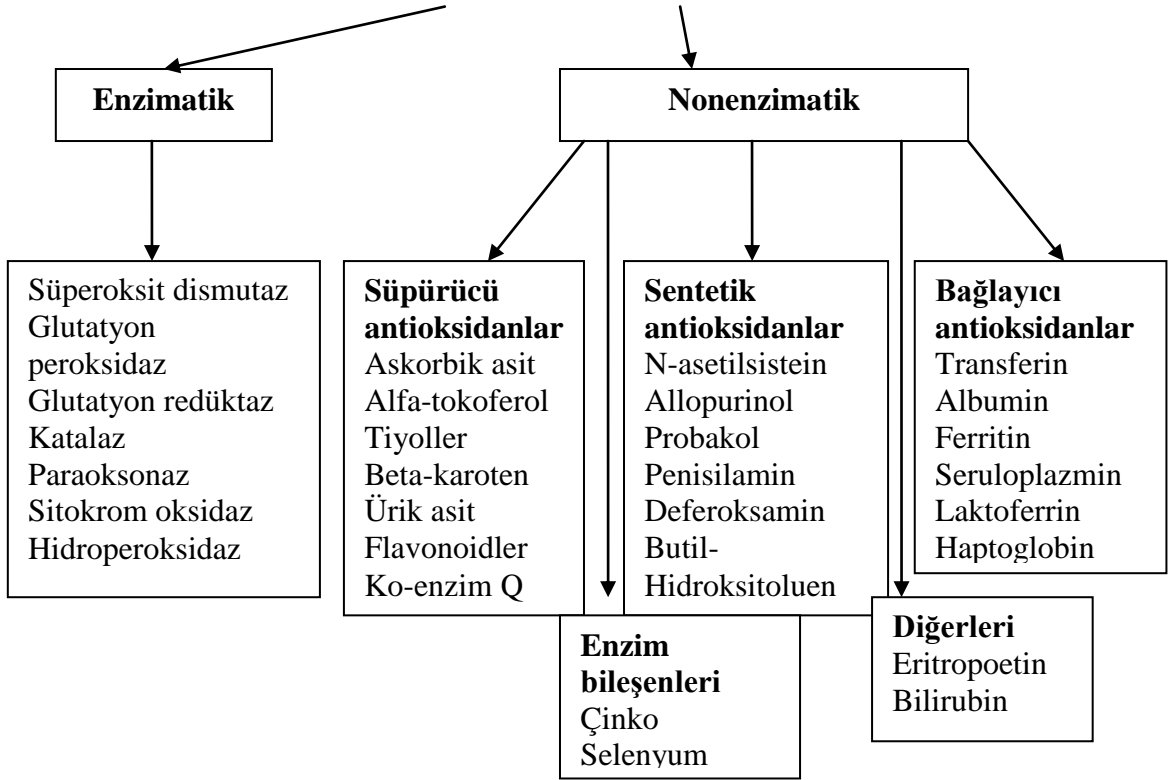
Serbest radikallerinin oluşumunu ve bunların zararlı etkilerini önlemek için organizmada bazı savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemi çerçevesinde çeşitli antioksidanlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Antioksidanlar hasar öncesi serbest radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır ve hasara uğramış molekülleri temizler.

Antioksidanlar, oksijeni ortamdan uzaklaştırarak veya konsantrasyonunu düşürerek; süperoksit radikali ve peroksit gibi ana oksijen türevlerini ortadan kaldırarak; singlet oksijeni süpürerek; hidroksil, alkoksil ve peroksil gibi serbest radikalleri temizleyerek ve başlatılmış LPO zincirini kırarak etki gösterirler. (93, 95)

Antioksidanlar hücre içinde, hücre dışında ve hücre membranlarında etkisini gösterirler. Hücre içinde savunma enzimatik antioksidanlar, hücre dışında ise transferin, seruloplazmin, ekstrasellüler süperoksit dismutaz, ekstrasellüler glutatyon peroksidaz, haptoglobin, laktoferrin, bilirubin, askorbik asit ve diğer moleküller tarafından sağlanmaktadır. Hücre zarında koenzim Q, beta-karoten ve vit E antioksidan etkisini göstermektedir. (95, 96)

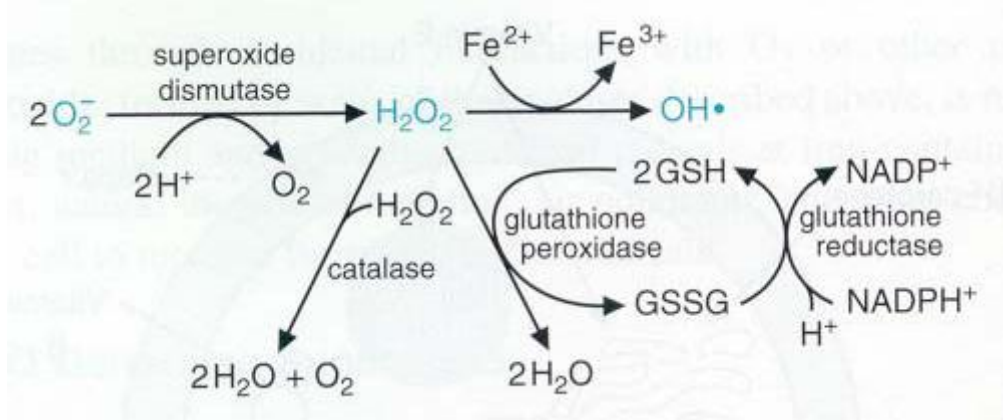
Tüm antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki büyük gruba ayrılmaktadır. (Şekil 21)

## ANTIÖKSİDANLAR



Şekil 21. Antioksidan savunma sistemindeki major antioksidanlar. (93-95)

Antioksidanlar oluşabilecek oksidatif hasara karşı farklı mekanizmalar kullanmaktadır. Eğer antioksidanlar serbest oksijen radikallerini daha zayıf yeni moleküle çevirirler ise, bu antioksidanlar toplayıcı etkisine sahiptir. Bu tür etkiyi antioksidan enzimler göstermektedir. (Şekil 22) Vitaminler ve flavonoidler ise serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltmakta veya aktif olmayan şekle dönüştürmektedir. Bu etkiye bastırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, albumin gibi bileşenler serbest oksijen radikallerini bağlayarak fonksiyonlarını engellemektedir. Bu etki bağlayıcı etkidir. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar ise onarıcı etki göstermektedir. (93, 94)



Şekil 22. Ana enzimatik antioksidanların etkileri. (94)

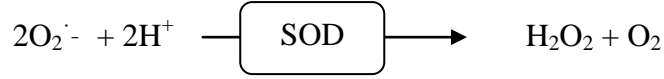
Antioksidanlar endojen veya ekzojen kaynaklı olabilirler. Endojen kaynaklı antioksidan grubunu enzimler, melatonin, bağlayıcı antioksidanlar, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin ve ürik asit oluşturmaktadır.

Ekzojen antioksidanlar ise vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere üç başlık altında toplanmaktadır. Antioksidan etki gösteren ilaçlar başlıca ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol), NAD(P)H oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri), rekombinant süperoksit dismutaz, vit E analogu olan trolox-C, endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar asetilsistein ve ebselen, nonenzimatik serbest radikal toplayıcı (mannitol), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), nötrofil adhezyon inhibitörleri, barbitüratlar, sitokinler (İL-1, TNF) ve demir şelatörleridir.

Gıdalardaki antioksidanlar ise butilated hidroksitoluen (BHT), butilated hidroksianisol (BHA), sodium benzoat, etoksikuin, propilgalat ve Fe-süperoksit dismutazdır. (94)

#### 2.4.1 Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD, süperoksit anyonun hidrojen perokside dönüşümünü katalizleyen bir metalloenzimdir.

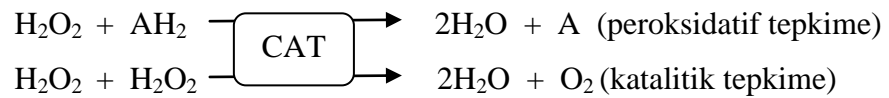


İnsanda süperoksit dismutazın üç izomer tipi bulunmaktadır. Hücrelerde en bol miktarda bulunan izomer Cu-Zn SOD'tur. Bu enzim dimerik yapıda olup sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir ve siyanidle inhibe olur. Diğer izomer ise Mn SOD'tur. Bu enzim mitokondride bulunur, Mn içerir, siyanidle inhibe olmaz ve tetramerik yapıdadır. İntrasellüler SOD en çok karaciğer, böbrek, eritrosit ve santral sinir sisteminde bulunur. Bu izomerler dışında ökaryotlarda ekstrasellüler SOD (EC-SOD) da mevcuttur. Aktivitesi çok düşük olan EC-SOD en çok akciğer, uterus ve tiroid bezlerinde bulunur.

SOD aktivitesi, metabolizmanın hızlı olduğu ve yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır. SOD aktivitesi doku parsiyel oksijen basıncı artışıyla artar. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynar. Fakat bu enzimin ana fonksiyonu hücreleri süperoksit serbest radikalının zararlı etkilerine karşı korumaktır. Tepkime sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit, SOD ile birlikte çalışan katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından temizlenir. (94-96)

#### 2.4.2 Katalaz (CAT)

Katalaz, hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalayan ve yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Hem prokaryot, hem de ökaryotlarda bulunur. Hidrojen peroksidinden hidroksil serbest radikali oluşumunu önler. Hidrojen peroksidin hücredeki konsantrasyonuna göre farklı tepkimeleri katalizler. Eğer  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşum hızı düşük ise adı geçen bileşik peroksidatif tepkime ile suya dönüştürülerek ortamdaki uzaklaştırılır.  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşum hızı yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkime devreye girer:

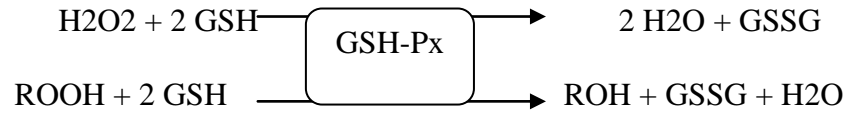




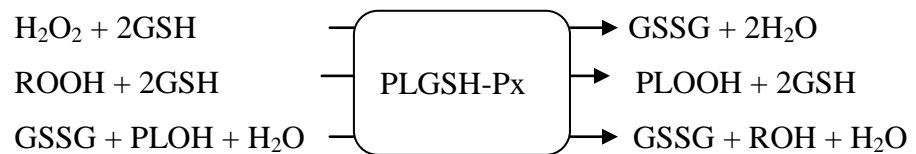
Katalaz bol miktarda peroksisomlarda, daha az miktarlarda sitozolde ve mikrozomlarda bulunur. Her subünite bir hem grubu ve NADPH molekülü içerir. NADPH hidrojen peroksitin oksijene dönüşümünde katalazı inaktivasyonundan korur ve etkisini artırır. Granulomatöz hücrelerde ise katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini görür. Glukoz-6-fosfat eksikliklerinde NADPH'ın olgun eritrostlerdeki düşüklüğünün katalaz inhibisyonuna neden olduğu ve hemolizin katalazdan kaynaklandığı düşünülmektedir. (94-96)

### 2.4.3 Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksidin ve çeşitli organik hidroperoksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Tetramerik yapıda olup, 4 selenyum atomu içeren bu enzim bol miktarda sitozolde bulunur. Sitozolik veya hücrel GSH-Px olarak bilinir.



Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) GSH-Px'in bir çeşidi olup membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger. Söz konusu enzim monomerik yapıdadır ve bir selenyum atomu içerir. Ana membran antioksidanı olan vitamin E'nin yetersiz olduğu durumlarda membranların lipid peroksidasyonundan korumasında görev alır.



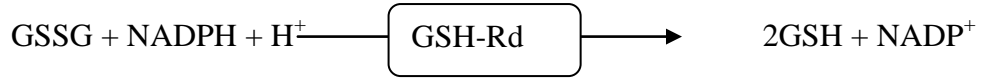
GSH-Px diğer antioksidanlarla birlikte fagositik hücrelerde solunum patlaması sırasında serbest radikallerin yapmış olduğu oksidatif hasarı önler. Ayrıca eritrositler

için de en etkili antioksidandır. Aynı zamanda GSH-Px; prostaglandinlerin sentezinde ve prostasiklin oluşumunda rol alır.

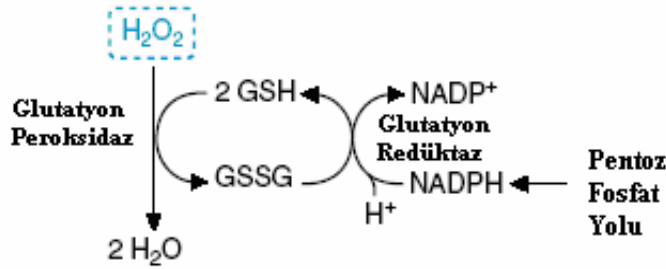
PLGSH-Px enzimi dışında GSH-Px enziminin diğer türleri mevcuttur. Bunlar; 1) sadece gastrointestinal kanalda ve karaciğerde bulunan gastrointestinal GSH-Px, 2) plazmada ve diğer ekstrasellüler sıvılarda eksprese edilen plazma GSH-Px, 3) burun epitelyumunda ve embriyolarda bulunan GSH-Px ve 4) sadece epididimiste eksprese edilen, selenyum atomu içermeyen epididimal GSH-Px'tir. (94-96)

#### 2.4.4 Glutasyon redüktaz (GSH-Rd)

Glutasyon redüktaz, GSH-Px'in katalizlediği reaksiyon sonucunda ortaya çıkan okside glutasyonun (GSSG) redükte glutatyona (GSH) indirgenmesini sağlar.



GSH-Px ve GSH-Rd enzim sistemleri glutayton molekülünü kullanarak birbirine bağlı olarak çalışır. Glutasyon redüksiyon döngüsünde bir tepkime sonucu oluşan glutasyon diğer tepkimedede substrat olarak kullanılır. (Şekil 23)

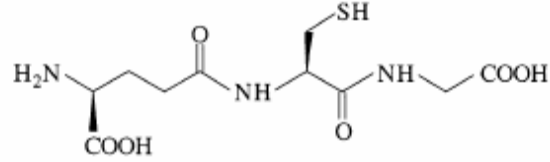


Şekil 23. Glutasyon redoks döngüsü. (96)

Söz konusu döngüde pentoz fosfat yolunda oluşan NADPH okside glutasyonun disülfid bağlarına elektron verir. Bu nedenle oksidatif hasara karşı korunmada NADPH önemlidir. (96)

### 2.4.5 Glutatyon (GSH)

Glutatyon; glisin, glutamik asit ve sisteinden oluşan önemli bir indirgeyici ajandır ve genelde GSH olarak kısaltılır. (Şekil 24)



Şekil 24. Glutatyonun yapısı. (96)

GSH hücre içinde sentez edilir. Dokularda birbiri ile dengede bulunan redükte glutatyon ve okside glutatyon olmak üzere iki şekilde bulunur. Glutatyon kuvvetli redüktan ve antioksidan molekül olup hücreleri endojen ve ekzojen oksidanların zararlı etkilerine karşı korur.

Hücresinin oksido-redüksiyon dengesinin sağlanması dışında GSH'nın başka önemli fonksiyonları da mevcuttur. Glutatyon; aminoasit transportunda, DNA ve protein sentezinde, SH grupların korunmasında rol alır. İyonize edici radyasyonun toksisitesini azaltır ve bazı tepkilemelerde koenzim olarak görev alır. (100)

### 2.4.6 Glutatyon S – transferazlar (GST)

Glutatyon S-transferaz enzimleri birçok farklı ekzojen ve endojen bileşiklerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonunda önemli rol oynarlar. GST karsinojenleri, çevresel etmenleri, ilaç ve geniş spektrumlu ksenobiotikleri metabolize ederek oksidatif strese karşı savunmaya katılırlar.

GST dimerik yapıda olup iki subüniteden oluşan bir proteindir. Her subünitede glutatyon bağlanma bölgesi (G bölgesi) ve bu bölge komşuluğunda hidrofobik özelliği taşıyan substrat bağlanma yeri mevcuttur. Bunun dışında transport veya regülasyon fonksiyonunda görev alan substrat bağlanmayan bölgeleri de vardır.

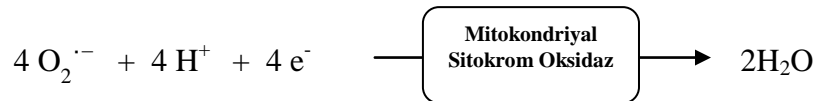
GST enzimleri membrana bağı ve sitozolik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Fakat esas aktivitesini sitozolik GST gösterir. İnsandaki sitozolik GST enzimlerinin primer yapıları farklıdır. Bu yapılara göre GST ailesi alfa, mü, pi, sigma ve teta olmak üzere 5 sınıfı kapsar.

Bazı sınıflar farklı fonksiyonları üstlenmektedir. Teta ve alfa sınıfları selenyum bağımsız GSH-Px gibi davranırlar, GST pi sınıfı ise lipit hidroperoksitleri, hidroksialkenleri, malondialdehitleri ve propenalleri inaktive eder.

GST enzimleri birçok gen tarafından kodlanmaktadır. Teta ve mü sınıfların genetik polimorfizmi sigara dumanında bulunan bazı kimyasalların aktivasyonu ve detoksifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bazı GST genlerinin koroner arter hastalığı, kanser, ateroskleroz risklerinin yükselmesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. (96)

#### 2.4.7 Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Mitokondriyal sitokrom oksidaz; solunum zincirinin son aşamasında yer alan ve süperoksidin suya dönüşmesini sağlayan enzimdir:



Fizyolojik şartlarda solunum zinciri sürekli cereyan eden birkaç reaksiyon örüntüsünden ibarettir. Bu reaksiyonlarla yakıt maddeleri (glukoz, aminoasitler, yağ asitleri) oksidasyona uğrarlar ve sonuçta bol miktarda enerji (ATP) üretimi sağlanır. Fakat çoğu zaman süperoksit radikali etkisiz hale getirmek için mitokondriyal sitokrom oksidazın kapasitesi yetersiz kalır. Bu nedenle diğer antioksidan enzimler devreye girerler ve süperoksidin zararlı etkilerini önlerler.

#### **2.4.8 Ubikinon (Koenzim Q veya Q<sub>10</sub>)**

Koenzim Q, mitokondride elektron transport zincirinin bir parçası olup, uzun izoprenoid yan zincire sahip, yağda eriyen bir benzokinondur.

Ubikinon mitokondriyal lipidlerin yapısına girer ve yapısı itibariyle E ve K vitaminlerine benzer. Solunun zincirinin tek lipid yapılı üyesidir. Hidrofobik olduğu için membranların çift katlı lipid tabakasını kolayca geçer. Hem proton, hem elektron taşıyabilir. Düşük miktarda hücre zarlarında ve plazmada bulunur. Hücre zarını lipid peroksidasyonuna karşı korur. (96)

#### **2.4.9 Karotenoidler ( A Vitamini, Beta-Karoten)**

A vitamini ve onun en yaygın çeşidi beta-karoten, yağda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlardır. Antioksidan etkisi yanında A vitamini epitelyum dokunun bütünlüğünün sürdürülmesinde, intrasellüler membran dayanıklılığının sağlanmasında ve glikoprotein sentezinde görev alır.

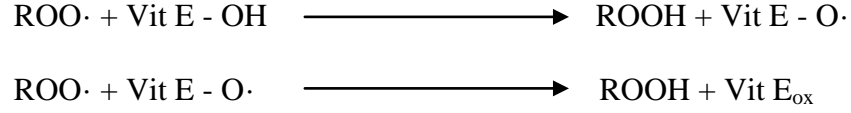
Beta-karoten peroksit radikalleri direkt olarak yakalayarak, singlet oksijeni bastırarak ve süperoksit radikalini temizleyerek antioksidan etkisini gösterir. Hava ile temasta okside olarak inaktif ürünler oluşturur. (94-96)

#### **2.4.10 Alfa - Tokoferol (E Vitamini)**

Antioksidan E vitaminin çok güçlü bir formu alfa-tokoferol, yağda çözünen bir yapıya sahiptir. Oksijenin bulunmadığı ortamlarda asit ve sıcaklığa dayanıklıdır.

Alfa-tokoferol, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma basamağını oluşturur. Süperoksit ve hidroksil radikallerinin, singlet oksijenin, lipid peroksit radikallerinin ve diğer radikallerin indirgenmesini sağlar. E vitamini lipid peroksidasyonun zincir

reaksiyonunu sonlandıran zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. İndirgeyebilen hidroksil grubu içerdiği için eşleşmemiş elektronlarla reaksiyona girer:



Okside alfa-tokoferol parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilir. Bu nedenle glutatyon ve askorbik asit varlığında E vitaminin etkisi artar.

E vitamini, serbest radikallere karşı korumada glutatyon peroksidaz ile birlikte çalışır. GSH-Px oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, alfa-tokoferol onların sentezini engeller.

E vitamininin diğer antioksidanlarla birlikte serbest radikalleri temizleyerek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği gösterilmiştir. (94-96)

#### **2.4.11 Askorbik asit (C Vitamini)**

C vitamini, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonuna giren, suda çözünen güçlü bir indirgeyici ajandır.

C vitaminin organizmada birçok önemli fonksiyonları vardır. Askorbik asit kollajen, safra asitleri, karnitin ve epinefrin sentezinde, tirozin yıkılımında, demirin emiliminde, E vitaminin rejenerasyonunda, fagositozda, immünite ve yara iyileşmesinde rol alır. Aynı zamanda, indirgeyici aktivitesinden dolayı yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki eder. Askorbik asit plazmada ve hücre membranlarında bulunur. Hücre zarını kolayca geçebilen C vitaminin esas görevi lipit hidroperoksitlerin oluşumunu engellemektir. Bunu da lipid peroksidasyonunu başlatan serbest radikallerin etkilerini yok ederek yapar. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile reaksiyona girerek onları ortamdan temizler.

Düşük konsantrasyonlarda C vitamini oksidan etkisi gösterir. Fenton tepkimesinde rol alarak serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizatörü olarak, yani prooksidan olarak değerlendirilir. (94-96)

#### **2.4.12 Diğerleri**

##### **Flavonoidler**

Flavonoidler çeşitli sebze, meyve ve otlarda bulunan, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren polifenol grubundan olan etkili antioksidanlardır. Doğada birçok çeşit flavonoid bulunur. Antioksidan etki dışında antiarteriyosklerotik, antiinflamatuvar, antitümör, antitrombojenik, antiviral, antialerjik etkileri vardır.

Flavonoidler, önemli metal şelatörleri olarak görev alır ve süperoksit radikali, hidroksil radikali, alkol radikali, peroksil radikali ve perhidroksi radikali gibi çeşitli serbest radikalleri temizlerler. Söz konusu radikallerin reaktif kısımlarıyla etkileşerek, onları stabilize ederler.

##### **Selenyum (Se)**

Selenyum yiyeceklerde selenitler, selenatlar ve selenometiyonin olarak bulunur. Hayvan deneylerinde selenyumun apoptozisi ve transforme hücrelerde hücre siklusunu indirgediği gösterilmiştir. Bu yüzden selenyumun kanser önleyici etkisine sahip olabileceği ileri sürülmüştür.

Se glutatyon peroksidaz ve katalazın etkisini artırıp serbest radikallerin toksisitesini ortadan kaldırmaya yardım eder.

E vitamini selenyumun organizmadan hem kaybını önler, hem de onu aktif şekilde tutar. Bu nedenle alfa-tokoferolün tüketilmesi organizmanın selenyum ihtiyacı azaltır.

## **Ürat**

Ürik asit hidroksil radikali, süperoksit radikali, peroksit radikali ve singlet oksijeni temizler, demir ve bakırı bağlar, C vitaminin oksidasyonunu önler, fakat lipid radikalleri üzerine belirgin etkisi yoktur.

## **Bilirubin**

Bilirubin, süperoksit ve hidroksil radikali toplayarak, yağ asitlerini peroksidasyona karşı korur.

## **Albümin**

Albümin, LOOH ve miyeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl toplayıcısıdır. Ayrıca kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar.

## **Seruloplazmin**

Seruloplazmin muhtemelen süperoksit dismutaza benzer mekanizma ile etki gösterir. Fenton reaksiyonunda yer alan ferro demiri ( $Fe^{2+}$ ) ferri demire ( $Fe^{3+}$ ) oksitleyerek hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Ayrıca demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu engeller.

## **Transferrin ve Laktoferrin**

Transferrin ve laktoferrin, dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak, lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonu durdurur veya yavaşlatırlar.

## **Sistein**

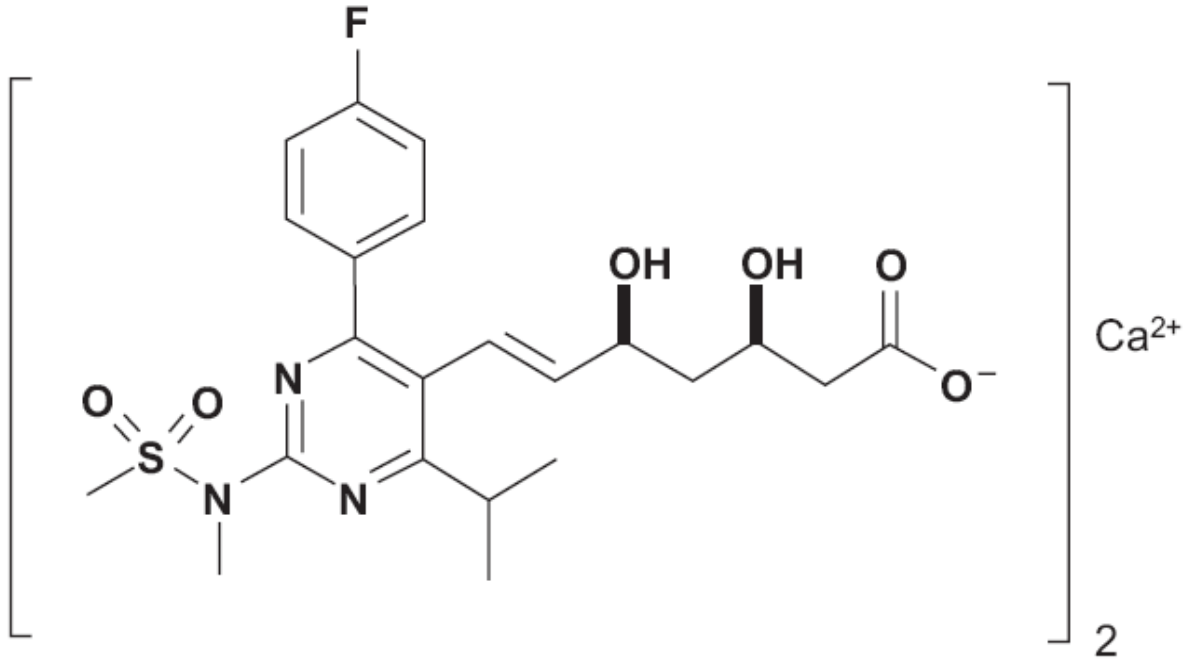
Sistein süperoksit radikali ve hidroksil radikali temizler. (94-96)

## **2.5 Rosuvastatin**

Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktazın yeni nesil inhibitörüdür. İlk olarak 1998 yılında Japonya'da geliştirilmiştir. Yapısal olarak diğer



statinlere benzemekle birlikte yan zincirler ve ekstra halka yapıları nedeniyle onlardan farklı bir formüle sahiptir. Ayrıca farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik özelliklerinden dolayı diğer statin grubu üyelerinden ayrılır. Rosuvastatin sentetik bir ilaçtır. Kimyasal adı: bis{(E)-7-[4-(4-florofenil)-6-izopropil-2-[metil (metilsülfoni) amino] pirimidin-5-il] (3R, 5S)-3, 5-dihidroksihept-6-enoik asit} kalsiyum tuzudur. Rosuvastatinin kimyasal yapısı Şekil 26'da gösterilmiştir.



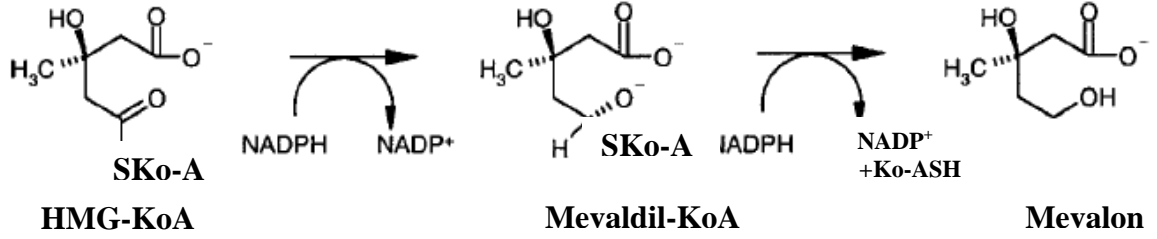
Şekil 26 Rosuvastatinin yapısı. (101)

Polar metan sülfon grubu içerdiği için lipofilitesi zayıf, hidrofilitesi güçlü olan bir moleküldür. Tüm bu özelliklerinden dolayı birçok diğer statinden farklı olarak rosuvastatin hepatositlere yüksek selektivite gösterir ve HMG-KoA redüktazı daha güçlü inhibe eder. (101)

### 2.5.1 Rosuvastatinin etki mekanizması

Rosuvastatin, HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini engeller. HMG-KoA redüktaz kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamak olup NAD(P)H

molekölü kullanarak hidroksi metilglutaril koenzim A'nın mevalonata iki aşamalı dönüşümünü katalizler. (Şekil 27)

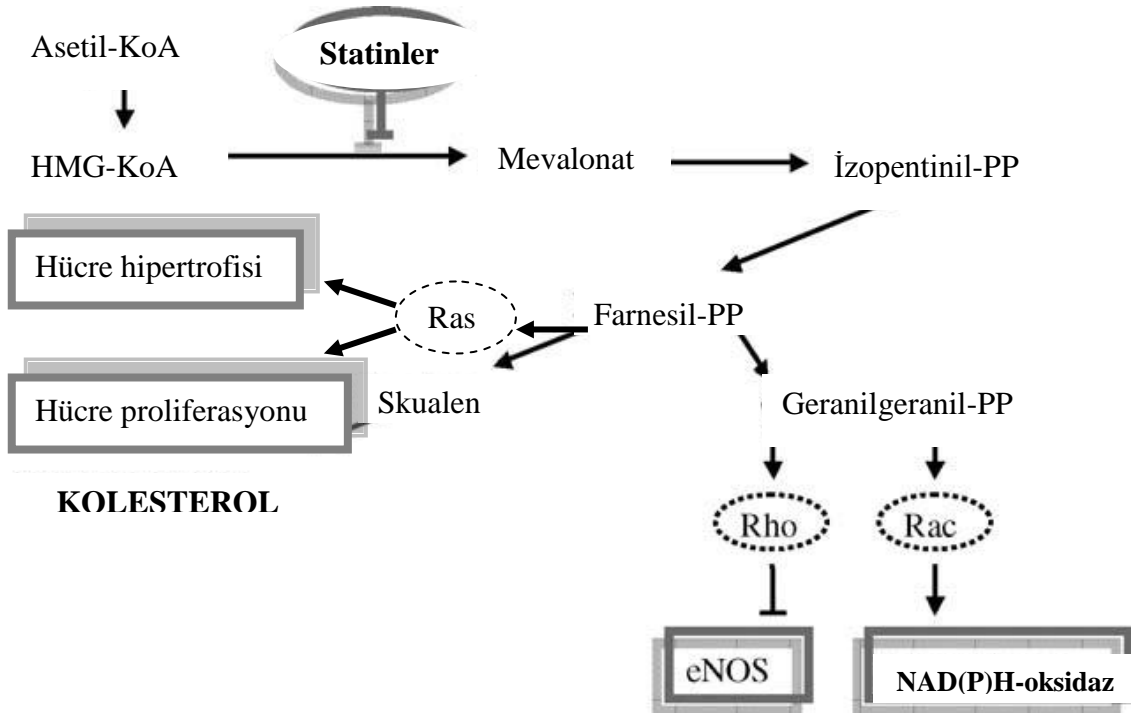


Şekil27. HMG-KoA redüktaz enziminin HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümü. (102)

Mevalonattan ise birkaç ara basamaktan sonra kolesterol sentezlenir. Farnesil pirofosfat ve geranilgeranil pirofosfat bu yolun ara ürünlerinden olup hücre içinde mesajcı olarak rol alan Ras, Rac ve Roh gibi küçük G-proteinlerini aktive ederler. (Şekil 28)

Rho proteini NOS sistemi üzerinde etkisini gösterir ve enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda görev alır. Ras proteini hücrelerin büyümesi ve çoğalmasından sorumludur. Rac proteini ise oksijen serbest radikallerinin oluşumuna yol açar.

HMG-KoA redüktazın inhibisyonu mevalonatin sentezini baskılar, dolayısı ile ara ürünlerin ve kolesterolün miktarı azalır. Muhtemelen statinlerin pleiotropik etkileri söz konusu ara ürünlerin, özellikle küçük G-proteinlerinin, inhibisyonuna bağlıdır. (103)



Şekil 28 Mevalonat yolu. Statinler (HMG-KoA redüktaz inhibitörleri) HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümünü inhibe ederek kolesterol ve izoprenoidlerin oluşumunu önlerler. Statinler, geranilgeranilasyonu inhibe ederek Rho, Ras ve Rac gibi küçük G-proteinleri etkisiz hale getirirler. Rho proteininin inhibisyonu eNOS aktivasyonu yoluyla NO artmasına yol açar. Rac proteininin inhibisyonu ise NAD(P)H-oksidad aktivitesini ve süperoksid üretimini inhibe eder. Koenzim A (KoA) ve pirofosfat (PP). (103)

### 2.5.2 Rosuvastatinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Rosuvastatin günde bir kez oral olarak uygulanır. Oral alınımından 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanan rosuvastatinin mutlak biyoyararlanımı %20'dir. Yarılanma ömrü 20 saat olup diğer statinlere göre oldukça uzundur. Rosuvastatin vücutta çok az metabolize olur, sitokrom p450 ve diğer ilaçlarla anlamlı derecede etkileşmez.

Rosuvastatinin farmakokinetiği yaş, cinsiyet ve diğer statinlerden farklı olarak ilaç alma zamanından etkilenmemektedir. Oral dozun %90'ı dışkı, %10'u ise böbrek yolu ile atılır. (101)

### 2.5.3 Rosuvastatinin güvenilirliği

Rosuvastatin iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda rosuvastatinin yan etki profili diğer statinler ve plasebo ile benzer bulunmuştur. Kolestiramin, niasin ve fenofibrat gibi diğer lipid dūřürücü ilaçlarla kombinasyonunda da beklenmeyen yan etki ortaya çıkmamıştır.

Yan etkiler arasında en sık farenjit, miyalji, gribal sendrom, diyare, baş ağrısı gibi hafif rahatsızlıklar gözlenmekte olup ciddi yan etkileri kullanılan çeşitli dozlarda (5-80 mg) %3,4 oranında saptanmıştır. Diğer statinlerle kıyaslandığında bu oranın benzer olduğu görülmüştür. Alaninaminotransferaz (ALT) enziminde 3 kat yükselme olguların sadece % 0,5'nde görülmüştür. Statinlerin önemli bir yan etkisi olan miyopati ancak 80 mg rosuvastatin kullanan kişilerde % 0,2 oranında izlenmiştir. (101)

Oniki bin dörtyüz hastanın 5-40 mg dozunda rosuvastatin kullandığı bir çalışmada ise bu oranlar daha da düşük saptanmıştır. Alaninaminotransferaz ve kreatinfosfokinaz için bu oran < %0,2, miyopati için < %0,03'tür. Bu dozlarda diğer statinlerle kıyaslanabilen proteinürinin olmasına karşın akut yada kronik böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve ölüm olmamıştır. Ayrıca LDL seviyesinin 50 mg/dL altına dūřmesi durumunda herhangi olumsuz etki oluşmamıştır. Böylece, rosuvastatinin potent bir kolesterol dūřürücü ilacın olması güvenilirliği etkilememektedir. (104)

Rosuvastatinin statinlere bağlı miyopatiyi indükleme olasılığı düşük olmasına rağmen Simona L. Bar (105) yayımladığı olgu sunumunda söz konusu yan etkisinin hipotiroidi durumlarında daha kolay meydana geldiğini ve bu nedenle hekimlerin dikkatli olması gerektiğini vurgulamıştır.

Yan etkilerin gelişmesi durumunda rosuvastatinin aralıklı kullanımı mümkün gibi görülmektedir. Karataş ve ark.'ı (106) statinlere bağlı yan etki gelişen olguların bir

kısmına rosuvastatin 10 mg/hafta 12 hafta süreyle vererek, rosuvastatin almayan grup ile karşılaştırmışlar ve rosuvastatin alan grupta HDL düzeylerinin arttığını, LDL ve trigliserid düzeylerinin azaldığını saptamışlar. Rosuvastatin almayan grupta ise lipid profil bozukluğu sebat etmiştir. Her iki grupta ALT ve kreatinfosfokinaz düzeyleri normale inmiştir. Bu bulgular rosuvastatinin aralıklı kullanımının güvenilir olduğunu ve lipidler üzerindeki etkinliğini sürdürmekte olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte söz konusu uygulamada rosuvastatinin pleiotropik etkisi saptanmamıştır.

Statin tedavisi diyabet gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir meta-analizde 4 yıllık statin tedavisine bağlı diyabet gelişme riskinin ortalama % 9 olduğu saptanmıştır. Bu risk vücut kitle indeksi ve LDL düzeyinden bağımsız olup yaşlı popülasyonda en yüksek bulunmuştur. Glukoz metabolizması üzerindeki etkileri konusunda statinlerin hidro- veya lipofilitesi ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda statinlerin lipo- ya da hidrofilik olması diyabet gelişme riskini etkilemediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise simvastatin ve atorvastatin gibi lipofilik statinlerin aksine pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi hidrofilik statinlerinin glukoz metabolizmasını olumlu etkilediği gösterilmiştir. (107)

#### **2.5.4 Rosuvastatinin klinik endikasyonları**

Rosuvastatinin onaylanmış birkaç klinik endikasyonu mevcuttur. Bu ilaç heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hariç primer hiperkolesterolemi ve kombine dislipidemi olan hastalarda, yaşam tarzı değişikliklerine cevabın yetersiz olduğu durumlarda diyetle ilave olarak kullanır. Bunun dışında homozigot ailevi hiperlipidemide lipid aferezi gibi diğer lipid düşürücü tedavilere ek olarak veya tek başına da kullanılabilir.

Bahsedilen endikasyonlara ek olarak Amerika Birleşik Devletlerinde rosuvastatin yükselmiş serum trigliserid, LDL ve total kolesterolü hedef düzeylerine

düşürme yönteminin bir parçası olarak aterom plağının progresyonunu yavaşlatmak amacıyla diyete ilave olarak kullanılır. (108)

### **2.5.5 Pozoloji**

Rosuvastatin günde 5 mg, 10 mg veya 20 mg dozlarında kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda daha yüksek dozlar (40 mg, 80 mg) denenmiştir. Ancak yüksek dozların yan etkilerinin daha sık olması ve < 40 mg dozlarının hedef lipid düzeylerine ulaşmasında etkili olması nedeniyle > 40 mg dozların kullanma endikasyonu kesin olarak belirlenmemiştir. (101)

Rosuvastatinin önerilen başlangıç dozu günde bir defa 5 veya 10 mg'dır. İhtiyaç olursa bu doz 4 hafta ara ile artırılabilir. Yirmi mg/gün başlangıç dozu LDL düzeyi > 190 mg/dl olduğu durumlarda yada agresif lipid hedefleri veya homozigot ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalara başlanabilir. Rosuvastatinin maksimum günlük dozu 40 mg'dır. Ancak ileri derecede hiperkolesterolemisi ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda 20 mg/gün rosuvastatin ile tedavi hedefine ulaşılmazsa kullanılmalıdır. (108)

### **2.5.6 Rosuvastatinin etkileri**

Rosuvastatin HGM-KoA redüktazı inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Yapılan çalışmalarda LDL, total kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde azalmanın derecesi rosuvastatinin 1-40 mg arasında değişen dozlarda kullanımına bağlı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda rosuvastatin HDL seviyesini arttırarak ve trigliserid düzeyini azaltarak lipid profili üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu etkileri açısından diğer statinlerle kıyasladığında rosuvastatinin daha potent olduğu düşünülmektedir. (101)

Çok merkezli STELLAR çalışmasında rosuvastatinin farklı dozlarının hiperlipidemi üzerinde etkinliği atorvastatin, pravastatin ve simvastatinle karşılaştırılmıştır. Neticede rosuvastatinin eşdeğer veya daha küçük dozlarda diğer statinlere göre daha etkili olduğu ve bu nedenle tercih edilebileceği kabul edilmiştir. (109)

Rosuvastatinin aterom plağı üzerine olumlu etki gösterdiğini, aterosklerozun ilerlemesini durdurabildiğini, hatta azaltabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu etkiler GALAXY programında araştırılmıştır. GALAXY birkaç çalışma içeren geniş kapsamlı bir projedir. Söz konusu çalışmaların bazıları tamamlanmış olup bazıları devam etmektedir. GALAXY projesinde yer alan ASTEROİD çalışmasında rosuvastatin 40 mg/gün ile yoğun tedavisinin HDL düzeylerinin artmasına, LDL seviyelerinin kılavuzlarda belirlenmiş değerlerin altına inmesine ve intravasküler koroner ultrasonografi ile saptanan koroner aterosklerozun gerilmesine yol açtığı gösterilmiştir. Yine GALAXY'nin bir parçası olan METEOR çalışmasında ise düşük kardiyovasküler risk ve subklinik aterom plağı olan hastalarda 40 mg/gün rosuvastatinin karotis aterom plağı ilerlemesini belirgin ölçüde yavaşlattığı, hatta geriletteği saptanmıştır.

ORİON çalışmasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanarak rosuvastatin tedavisinin lipidden zengin aterosklerotik plaklar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya hiperkolesterolemili ve asemptomatik karotis aterom plakları olan hastalar dahil edilmiştir. Rosuvastatin 5 veya 40 mg verilmiştir. Sonuçlara göre rosuvastatinin düşük ve yüksek dozları sırası ile %75 ve %90 oranında plakları azaltmıştır. Bu bulgulara LDL seviyesinde anlamlı düşüş eşlik etmiştir. Bu nedenle aterosklerozun gerilemesinin LDL azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. (110)

Stalenhoef ve ark.'ı (111) hipertansiyon, abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı kapsayan ve koroner arter hastalığı risk faktörü olan metabolik sendromlu hastalarda rosuvastatinin atorvastatinle eşdeğer dozlarda LDL üzerinde daha etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır.

Hiperlipidemili hastalarda kolesterol Emilimini engelleyen bir ajan olan etizimib ile rosuvastatin kombinasyonunun etizimib ile atorvastatin kombine tedavisine göre LDL düzeyleri üzerinde az da olsa daha etkili olduğu, genel olarak lipid profilinin düzelmesi açısından ise aynı derecede etkili olduğu bulunmuştur. (112)

Costa ve ark.'ının (113) yaptığı bir meta-analizde diyabeti olmayan ve diyabetli hastalarda majör koroner olaylardan primer ve sekonder korumada statinlerin başarılı olduğu ve bu nedenle kardiyovasküler riski azaltmak için statinlerin her iki grupta güvenle kullanılabilirliği gösterilmiştir. CORALL çalışmasında rosuvastatin ve atorvastatinin tip II diyabeti olan hastaların lipid profili üzerindeki etkilerini karşılaştırılmışlardır. Sonuçta rosuvastatin tedavisi apo B/apo A1 oranını ve LDL düzeylerini düşürmede atorvastatin tedavisine göre daha etkili bulunmuştur. Benzer sonuçlar URANUS çalışmasında da elde edilmiştir. Sonuç olarak tip II diyabeti olan hastalarda lipid profilinin düzenlenmesinde atorvastatine nazaran rosuvastatin daha etkilidir. (114)

Rosuvastatinin etkileri trigliserid, LDL ve apolipoprotein B seviyelerini düşürmesi ile sınırlı değildir. Verges ve ark.'ı (115) tip II diyabetli hastalarda 20 mg rosuvastatinin VLDL 1 ve VLDL 2 düzeylerini azalttığını, VLDL 1 - apo B ve VLDL 2 - apo B katabolizmasını arttırdığını ve VLDL1 - apo B üretiminin kısıtladığını göstermişlerdir.



Daha önce bahsedildiği gibi statin tedavisi diyabet gelişme riskini az da olsa arttırmaktadır. Ancak bu risk koroner olaylardaki düşüş ile karşılaştırıldığında azdır. Ayrıca orta ve yüksek kardiyovasküler riski olan veya kardiyovasküler hastalığı olan hastaların klinik çalışmalarında da glukoz metabolizmasında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak, gerekli durumlarda statin tedavisi başlanmalıdır. (107)

Rosuvastatinin koroner ve serebral iskemiden koruduğu bilinmektedir. Di Napoli ve ark.'ı (116) hayvan çalışmasında koroner iskemi öncesinde uzun süre rosuvastatin uygulanmasının iskemik hasarı azalttığını ve NOS aktivitesini düzenleyerek kalbi nitrik oksidin toksik etkilerinden koruduğunu göstermişlerdir. Law ve ark.'ının (117) yaptığı meta-analizde rosuvastatin ve diğer HMG-redüktaz inhibitörlerinin koroner arter hastalığı ve inmenin gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu risk LDL'nin azalma oranı ile doğrudan bağlantılıdır. LDL'nin azalma oranı ise statinlerin dozu ve kullanma süresi ile ilişkilidir. LDL seviyesinde 1,8 mmol/l düşme koroner arter hastalığı gelişme riskinde ortalama % 60, inme riskinde ise % 17 düşüş oluşturmaktadır.

Lipid düşürücü ve antiaterosklerotik etkisinin yanında rosuvastatin HMG-Ko redüktaz inhibisyonu ile alakalı olmayan pleiotropik denilen bir etkiye sahiptir. Bu etki çerçevesinde rosuvastatin vasküler endotel rejenerasyonunda yer almakta ve antienflamatuar, NOS düzenleyici, antiiskemik etkiler göstermektedir. (101)

Son zamanlarda aterosklerozun gelişmesinde damar endotel enflamasyonunun rol oynadığı ve bu enflamasyonun göstergesi olarak yüksek duyarlı C-reaktif proteinin (hs-CRP) artmış düzeyleri olduğu düşünülmektedir. Halen kardiyovasküler riski değerlendirmek için yaş, cinsiyet, LDL, HDL ve total kolesterol değerleri,

hipertansiyonun ve diyabetin olup olmaması, sigaranın kullanıp kullanmaması gibi parametreleri içeren global risk hesaplaması yapılmaktadır.

Çok tartışmalı, aslında başarılı, fakat erken sonlandırılan JUPİTER çalışmasında düşük veya orta kardiyovasküler riskli, fakat CRP düzeyleri 2 mg/l ve üzeri olan hastaların 20 mg/gün rosuvastatin verilerek kardiyovasküler olay açısından 5 yıllık takibi planlanmıştır. İlk yılın sonunda rosuvastatinin hem lipid profilini olumlu yönde etkilediği, hem kardiyovasküler olay ve inme gelişimini belirgin azalttığı (sırası ile %44 ve %48), hemde tüm nedenlere bağlı ölümleri %20 azalttığı saptanmıştır. (118) Bu verilere bakıldığında özellikle son zamanlarda önem kazanan kardiyovasküler olayların primer profilaksisinde rosuvastatinin önemli bir yer alacağı düşünülmektedir.

Yapılan diğer çalışmalarda hiperlipidemisi olan hastalara 10 veya 40 mg/gün dozlarda verilen rosuvastatinin lipid profilini düzeltmesinin yanında CRP ve fibrinojenin düzeylerini 12 ve 24'üncü haftalarda anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. (119) CRP ile ilgili aynı sonuç metabolik sendromlu hastalarda da görülmüştür. (111) Söz konusu etki muhtemelen yavaş ortaya çıkmaktadır. Çünkü Link ve ark.'ı (120) 6 haftalık çalışmada 20 mg/gün rosuvastatinin CRP üzerinde belirgin etkisini saptamamışlardır. Ayrıca hiperlipidemili hastalarda rosuvastatin etizimid ile kombinasyonunun tek başına verilmesine nazaran CRP'yi daha fazla düşürdüğü görülmüştür. (112)

Her ne kadar rosuvastatinin antiinflamatuvar etkisi saptansada, ailevi kombine hiperlipidemisi olan hastalarda rosuvastatin tedavisinin endotelial fonksiyonları düzeltmediği görülmüştür. (119)

Rosuvastatinin immünmodulator etkisi de araştırılmıştır. Örneğin, troponin pozitif akut koroner sendrom gelişen ve 6 hafta boyunca 20 mg/gün rosuvastatin alan

hastalarda TNF-alfa, İL-6 ve gama-interferon gibi proenflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerinde hızlı ve anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır. Bu düşme 6 hafta sebat etmiştir. Aynı zamanda İL-4 ve İL-10 gibi antienflamatuvar sitokinlerin plazma düzeyleri değişmemiştir. (120)

Rosuvastatin pleiotropik etkisi ile aterosklerotik plağın stabilizasyonunu sağlamaktadır. Bu etkiyi fibroz kapsülün degradasyonundan sorumlu tutulan makrofajlarda metalloproteinaz-7 (MMP-7) genini ekspresyonunu inhibe ederek gösterir. Böylece plak daha stabil hale gelir ve rüptüre olmaz. (121)

Rosuvastatinin antiplatelet etkisi mevcuttur. Serebruani ve ark.'ı (122) rosuvastatinin trombosit aktivitesini düzenleyen proteaz aktive edici reseptör-1 (PAR-1) trombin reseptör üzerindeki etkilerini araştırdığında 4 ve 6 haftalık rosuvastatin tedavisinin herhangi bir antiplatelet ajan almayan metabolik sendromlu hastalarda söz konusu reseptörün ekspresyonunun belirgin baskılandığını saptamışlardır. Diğer çalışmada ise erken koroner arter hastalığı olan erkeklerde 40 mg/gün dozunda rosuvastatin tedavisinin trombosit sayısındaki ve postprandial trombosit sayısındaki artışı azalttığı gözlenmiştir. (123)

Çok düşük dozlarda rosuvastatinin yeni damar oluşumunu tetiklediği daha yüksek dozlarda tam tersi yeni damar oluşumunu baskılandığı bilinmektedir. Rosuvastatin baskılayıcı etkiyi vasküler entotelyal büyüme faktörü, endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu inhibe ederek ve apoptozisi stimüle ederek yapar. Söz konusu etkileri göz önüne alındığında rosuvastatinin kanser tedavisinde kullanılabileceği varsayılmaktadır. (124) Statinlerin antiproliferatif ve anti-apoptotik özelliklerine dayanarak, Capelli ve ark.'ı (125) uzun süreli (en az 5 yıl) rosuvastatin dahil statin tedavisinin tiroid nodüllerin sayısı ve boyutu üzerine etkileri

araştırmışlardır. Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmada, kronik statin tedavisi, tiroid nodüllerinin sayısında, total volümünde ve prevalansında azalmanın yanı sıra tiroid bezinin azalmış boyutları ile ilişkilendirilmiştir.

Yukarıda bahsedildiği gibi statin tedavisi inme gelişme riskini azaltmaktadır. Bu etki hem lipid düzenleyici, hem de pleiotropik özelliklerden kaynaklanmaktadır. Peki gelişmiş serebral iskemide statinlerin beyin koruyucu etkileri var mı? Bu konuda az sayıda yapılan hayvan çalışmalarda rosuvastatinin iskemi/reperfüzyon hasarından koruyabileceği gösterilmiştir. Xing ve ark.'ı (126) hayvan çalışmasında serebral iskemi/reperfüzyon modelinde rosuvastatinin nöroprotektif özelliklerini araştırmışlardır. Sonuçlara göre 20 mg/kg rosuvastatin uygulaması iskemi ve ödem volümünde anlamlı derecede düşüşe yol açmıştır. Rosuvastatin bu nöroprotektif etkiyi muhtemelen indüklenbilir NOS ve aktive kaspaz-3 ekspresyonunu inhibe ederek ve endotelial NOS ekspresyonunu arttırarak sağlamaktadır. Hemen hemen aynı sonuçlar Laufsa ve ark.'ın (7) yaptığı çalışmada da elde edilmiştir. Geçici iskemik atak sırasında iskemik lezyonun boyutları ve nörolojik defisitinin rosuvastatinin angiotensin-1 reseptör blokeri olan kandesartan ile kombinasyonunda tek başına rosuvastatin tedavisine nazaran daha düşük olduğu saptanmıştır. Otörler her iki ilacın NOS sistemi üzerinde etki gösterdiğini vurgulamaktadır.

NOS ekspresyonu üzerinde etkisi dışında rosuvastatin nöroprotektif etkisini serebral korteksi glutamat eksitotoksitesinden koruyarak gösterir. Ve bu etki simvastatin ile aynı derecede olup diğer statinlere göre daha kuvvetlidir. (127)

Diğer hayvan çalışmasında rosuvastatinin antiinflamatuvar etkisi sayesinde yüksek tuzlu diyetle bağlı beyin hasarını geciktirebileceği, hatta önleyebileceği ortaya konulmuştur. (128) Die ve ark.'ı (129) spinal kord iskemi durumunda rosuvastatinin

yine de NOS düzenleyici etkisi ile motor defisitini, iskemi hacminin ve hücre apoptozunun azalmasına yol açtığını saptamışlardır. Kısaca rosuvastatinin spinal kord iskemik hasardan koruyabileceği gösterilmiştir.

Sinir sistemi dışında rosuvastatinin iskemi/reperfüzyon hasarından koruma özelliği diğer organlarda da araştırılmıştır. Bilindiği gibi iskemi/reperfüzyon hasarı sonucunda damar endoteli disfonksiyonu meydana gelmektedir. Rosuvastatin 40 mg/gün tek doz uygulanmasında ise söz konusu disfonksiyonun belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür. Ancak siklooksigenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile bu koruyucu etkisi ortadan kaldırmıştır. Demek ki rosuvastatin damar endotelini iskemiden COX-2 enzimi aracılığı ile korumaktadır. (130)

Karaciğerdeki iskemi/reperfüzyon hasarı hem serumda hem de akciğer, karaciğer, kalp, barsak ve böbreklerde, TNF-alfa, İL-6 ve monositik kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmasına ve dolayısı ile multiorgan yetmezliğine yol açtığı saptanmıştır. İskemi/reperfüzyon öncesinde rosuvastatin tedavisi ise adı geçen proinflamatuvar sitokinleri azaltmıştır ve antiinflamatuvar (İL-10) sitokinleri arttırmıştır. Söz konusu immünmodulator özelliği ile rosuvastatin karaciğer iskemi/reperfüzyona bağlı multiorgan yetmezliğini olumlu yönde etkilemektedir. (131) Bunun dışında pleiotropik etkisi sayesinde rosuvastatinin iskemi/reperfüzyon hasarından testis, kalp ve barsağı koruduğu gösterilmiştir.

Bazı çalışmalarda statinlerin kalp yetmezliği önleyebileceği ve kalp yetmezliğinden ölüm oranını azaltabileceği gösterilmiştir. Bu etkiyi hangi mekanizma ile yaptıkları kesin bilinmemektedir. Hatta normal kalp çalışması için gerekli olan selenoprotein ve koenzim Q seviyelerini düşürdüğünden dolayı statinlerin kalp yetmezliğinde daha kötü sonuçlarına yol açabileceği kaygısı mevcuttur. Bu konuda

rosuvavstatinle ilgili birkaç çalışma tasarlanmıştır. Biri iskemik kalp yetmezliği olan hastalar (CORONA) diğeri ise herhangi bir nedenle kalp yetmezliği olan hastalar (GISSI-HF) üzerinde yapılmıştır.

CORONA çalışmasında ortalama hastalara 33 ay boyunca 10 mg/gün rosuvastatin verilmiştir. Sonuçta rosuvastatin alan grubunda hs-CRP ve LDL düzeylerin azalması yanı sıra mortalite üzerine etki olmadan herhangi bir nedenden veya kalp yetmezliğinden dolayı hastaneye yatış oranının daha az olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte yan etki profili ve sıklığı plasebo grubundaki benzer idi.

GISSI-HF çalışmasında da yaklaşık 4 yıl süre ile 10 mg/gün rosuvastatin kullanılmıştır. CORONA'dan farklı olarak bu çalışmada hem hasta profili hem de sonlanım kriterleri farklıydı. Çalışmanın neticesinde kalp yetmezliği olan hastalarda rosuvastatinin kullanımı güvenli olduğu, ancak LDL düşürücü ve antiinflamatuvar etkileri olmasına karşın herhangi bir nedenden dolayı mortalite ve kardiyovasküler nedenlerden yatış oranı üzerine etkili olmadığı saptanmıştır. (103)

Aynı şekilde, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastaların uzun süre 10 mg/gün rosuvastatin tedavisi LDL düzeylerini anlamlı derecede azaltırken, mortalite, kardiyovasküler olay ve inme gelişme oranlarını değiştirmemiştir. (132)

Diğer statinlerle yapılan ve onların pleiotropik etkilerini ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda statinler amiloid plak üzerindeki etkilerinden dolayı Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif, demiyelinizasyon üzerindeki etkisinden dolayı multipl skleroz gibi nörotoimmün hastalıkların profilaksi ve tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. (8) Bu konuda rosuvastatinle ilgili çalışmalar henüz yapılmadığı için söz konusu ilacın araştırma alanı geniştir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Deney Hayvanları ve Deney Protokolü

Çalışmamızda ağırlıkları  $220 \pm 20$  gr olan 32 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Ratlar sınırlama olmadan standart rat yemi (Bil Yem, Ankara) ve şehir şebeke suyu ile deney süresince beslendi. Ortam ısı  $20-24^{\circ}$  C arasında tutuldu ve gündüz-gece ışık siklusuna uyacak şekilde aydınlatıldı. Çalışmanın tüm prosedürleri için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı. (5.toplantı, nisan 2010)

Ratlar, ortama uyum sağlamaları için deney başlangıcından iki hafta önce her grupta 8 adet olacak şekilde dört gruba randomize edildi. (Resim 1)



Resim 1. Çalışma grupları

- **Grup I (8 rat): Kontrol grubu (K).** Bu ratlara gürültü maruziyeti olmaksızın 30 gün boyunca intragastrik gavaj yoluyla 1 ml/gün distile su verildi.
- **Grup II (8 rat): Rosuvastatin kontrol grubu (R).** Bu ratlara gürültü maruziyeti olmaksızın 30 gün boyunca intragastrik gavaj yoluyla 10 mg/kg/gün rosuvastatin verildi.
- **Grup III (8 rat): Gürültü + Distile su grubu (G).** Bu ratlar 20 gün süre ile 4 saat/gün 100 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyetine bırakıldı. İntragastrik gavaj yolu ile 1 ml/gün distile su verilmesi işlemine gürültü maruziyetinden 10 gün önce başlandı ve 30 gün boyunca devam edildi.
- **Grup IV (8 rat): Gürültü + Rosuvastatin grubu (GR).** Bu ratlar 20 gün süre ile 4 saat/gün 100 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyetine bırakıldı. İntragastrik gavaj yolu ile 10 mg/kg/gün rosuvastatin verilmesi işlemine gürültü maruziyetinden 10 gün önce başlandı ve 30 gün boyunca devam edildi.

### 3.2 Gürültü Maruziyeti

Beyaz gürültü, geniş band gürültü CD'sinden ([whitenoisemp3s.com/free-white-noise](http://whitenoisemp3s.com/free-white-noise)) elde edildi, 40 W'lık amplifayerle arttırıldı ve kafesten 30 cm uzaklığında duran hoparlörlerden verildi. Gürültünün şiddeti gürültü ölçer cihazı (Sound Level Meter DT-8850, China) ile sürekli ölçüldü. Bazal gürültü seviyesi <45 dB (A), maruziyet gürültü seviyesi ise 100 dB (A) olarak ayarlandı. (Resim 2, 3) Yüz dB (A) gürültü seviyesi birçok gürültülü iş kollarında (sanayi işletmeleri gibi) ve eğlence yerlerinde (diskolar gibi) bu düzeyde olduğu için seçildi.





Resim 2. Gürültü maruziyetinin düzeneği.



Resim 3. Gürültü maruziyetinin düzeneği.

### **3.3 Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması ve Çalışılması**

Deney sonunda ratlar bir gece önceden aç bırakıldı. Ertesi gün hayvanlar, ketamin 100 mg/kg ve ksilazin 4 mg/kg intraperitoneal anestezisi altında vena kava inferiorundan exanguasyon yöntemi ile sakrifiye edildikten sonra hızlı bir şekilde dekapite edildi ve beyin doku örnekleri alındı. Doku örnekleri serebral korteks, beyin sapı ve serebellum olmak üzere üç parçaya ayrıldı ve alüminyum folyoya konularak biyokimyasal incelemeler için vakit kaybedilmeden  $-80^{\circ}\text{C}$  buzdolabına (Sanyo Ultra Low, Japan) kaldırıldı. Kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları elde edildi ve biyokimyasal incelemeler için  $-20^{\circ}\text{C}$  buzdolabına (Vestel, Türkiye) kaldırıldı.

Biyokimyasal çalışmalar için derin dondurucudan çıkartılan beyin doku örnekleri 1:5 oranında  $0.50\text{ ml l}^{-1}$  Triton x-100 içeren buzlu Tris-HCl bufer (50 mM, pH 7.4) içinde eritilerek 13 000 devir/dakika hızla 2 dakika süre ile homojenize edildi (homojenizatör Ultra Turrax T25 Basic, İKA Labortechnik, Germany). Homojenat  $5000\times g$ 'de bir saat santrifüjde çevrilerek dokuların süpernatantları elde edildi. Tüm prosedür boyunca doku ve kan örnekleri  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla elde edilen serum, homojenat ve süpernatantlarda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutation peroksidaz (GSH-Px), nitrik oksit (NO), malondialdehid (MDA) ve protein karbonil (PC) düzeyleri standart kimyasallar (Sigma, St. Louis, USA) kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi.

#### **3.3.1 Protein miktarları tayini**

Protein miktarları Lowry (133) metodu ile hesaplandı. Bu metot alkali ortamda proteinlerin peptid bağlarının bakır iyonları ile kompleks oluşturması esasına dayanır. Bakır-peptid komplekslerin yoğunluğu, söz konusu komplekslerin folin ayırıcı ile

reaksiyonuna girerek mavi-mor renk oluşturduktan sonra 660 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

### **3.3.2 Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini**

SOD (EC 1.15.1.1) aktivitesi tayini Sun ve ark.'nın (134) metodu ve Durak ve ark.'nın (135) modifikasyonu ile çalışıldı. Metod ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalının nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanır. Oluşan renkli formazon 560 nm'de absorbanı ölçülerek enzim aktivitesi tayin edilir. Çalışmamızda dokuda çalışılan SOD aktivitesi ünite/miligram (Ü/mg) doku protein, serumda ise ünite/mililitre (Ü/ml) olarak belirlendi.

### **3.3.3 Katalaz (CAT) aktivitesi tayini**

Katalaz aktivitesi Aebi (136) metodu ile çalışıldı. Bu metoda göre deney ortamına ilave edilen hidrojen peroksit katalaz tarafından su ve oksijene parçalanır ve bu sıradaki absorbanı azalması 240 nm de ölçülerek enzim aktivitesi tayin edilir. Çalışmamızda serumda tayin edilen katalaz aktivitesi k/ml olarak belirlendi.

### **3.3.4 Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi tayini**

GSH-Px aktivitesi Paglia ve ark.'nın (137) metoduna göre çalışıldı. GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyonu (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. Bu reaksiyonda kullanılan NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbanı azalması 340 nm'de ölçülmesi ile GSH-Px aktivitesi hesaplandı. Çalışmamızda dokuda çalışılan GSH-Px aktivitesi ünite/gram (U/g) doku proteini, serumda ise U/L şeklinde belirtildi.

### **3.3.5 Malondialdehit (MDA) tayini**

MDA tayini Esterbauer (138) metodu ile ölçüldü. Bu metoda göre tiyobarbitürik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren malondialdehit (MDA) ve diğer TBARS pembe renkli kromojen oluşturur. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunarak MDA düzeyleri ölçülür. Çalışmamızda dokuda elde edilen değerler nmol/gr protein, serumda ise µmol / L olarak belirlendi.

### **3.3.6 NO miktarı tayini**

NO miktarı tayini Cortas ve ark.'ının (139) metoduna göre yapıldı. Bu metotta üretilen total nitrit (nitrit + nitrat) Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum redüksiyon reaksiyonu ile sülfanilamide ve buna bağlı N-naftiletilediamin (NNDA) diazotizasyon reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 545 nm de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir. Çalışmamızda dokuda çalışılan NO miktarı µmol / g, serumda ise µmol / L olarak ifade edildi.

### **3.3.7 Protein karbonil (PC) düzeyleri tayini**

PC düzeyi Levine ve ark.'ının (140) metoduna göre hesaplandı. Bu metot protein yapısında bulunan karbonil gruplarının 2,4-dinitrofenilhidrazin ile dinitrofenilhidrazonların oluşturması esasına dayanır. HCl içerisinde hazırlanan 2,4-dinitrofenilhidrazin solüsyonunun karbonil içeriği ile reaksiyona girmesi sağlanarak, etanol/etil asetat karışımı ile 3 defa yıkanan çökelti bir sonraki aşamada 100 mM NaOH çözeltisi içerisinde çözülmesinden sonra 360 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Çalışmamızda serumda elde edilen PC değerleri nmol/ml olarak ifade edildi.

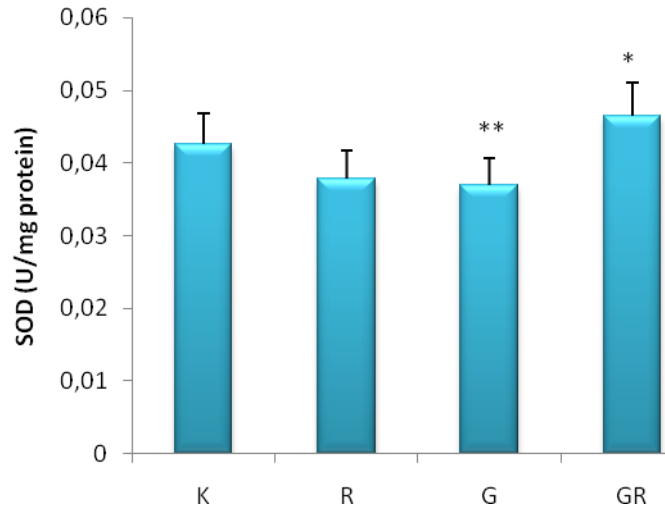
### **3.4. İstatiksel Analiz**

Veriler SPSS 13.0 istatistik analiz programına kaydedildi. Sonuçlar one way ANOVA yöntemi ile değerlendirildi. Takiben gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama değer  $\pm$  standart sapma ( $\pm$ sd) olarak gösterilmiştir.

## 4. BULGULAR

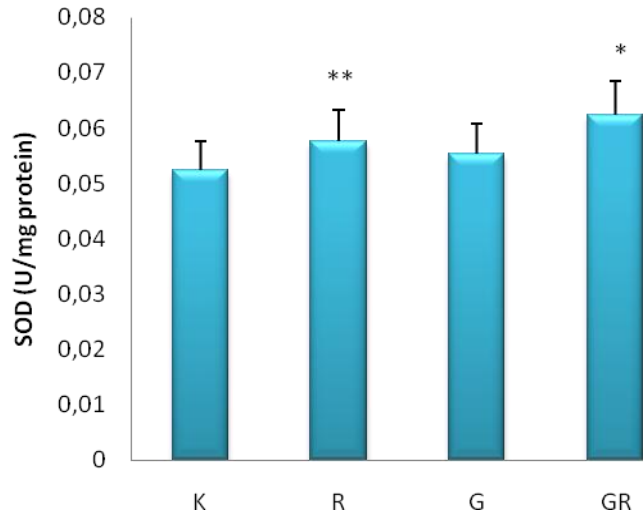
### 4.1 Doku Oksidan/Antioksidan Parametre Değerleri

Çalışmamızda serebral kortekste SOD düzeyleri gürültü maruziyetine bırakılan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p = 0,005$ ). Gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta ise tek başına rosuvastatin ve sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırası ile  $p = 0,004$  ve  $p = 0,002$ ). (Grafik 1)



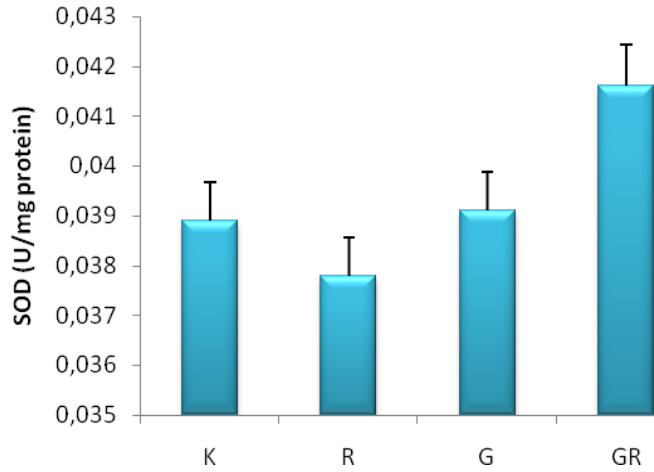
Grafik 1. Serebral kortekste SOD düzeyleri. \* $p < 0,004$  R ve G gruplarla karşılaştırıldığında. \*\* $p = 0,005$  K grubu ile karşılaştırıldığında.

Sıçanların beyinsapı SOD düzeyleri; rosuvastatin tek başına alan ve gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan gruplarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırası ile  $p = 0,002$  ve  $p = 0,000$ ). Ayrıca, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupla sadece gürültü maruziyetine bırakılan ve tek başına rosuvastatin alan gruplar karşılaştırıldığında, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta SOD değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p = 0,038$  ve  $p = 0,003$ ). (Grafik 2)



Grafik 2. Beyinsapında SOD düzeyleri. \* $p < 0,038$  K, R ve G gruplarla karşılaştırıldığında. \*\* $p = 0,002$  K grubu ile karşılaştırıldığında.

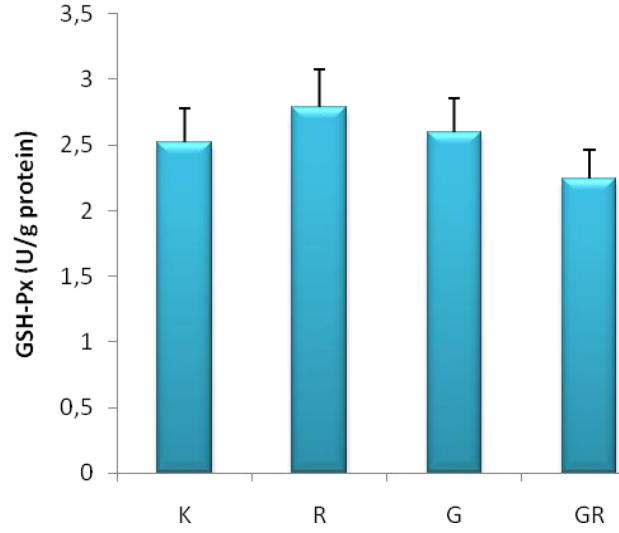
Serebellar SOD düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta SOD değerleri diğer gruplara göre daha yüksekti. (Grafik 3 )



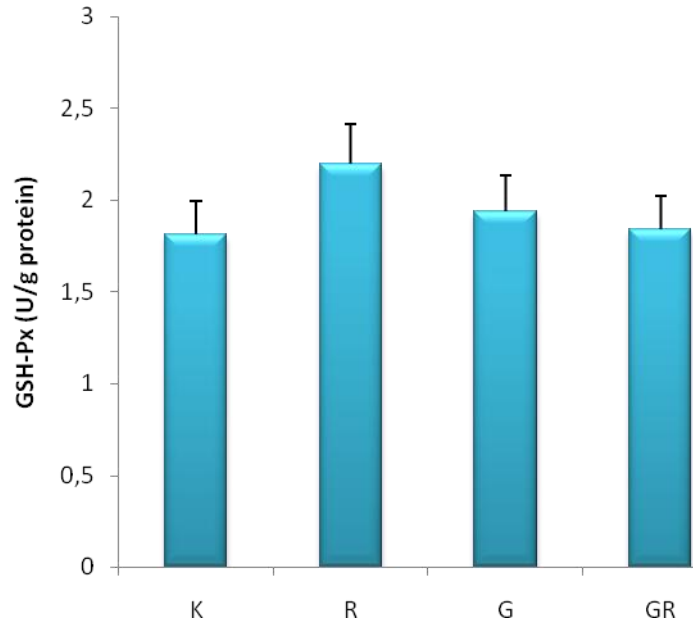
Grafik 3. Serebellumda SOD düzeyleri.

Serebral korteks, beyinsapı ve serebellumda GSH-Px düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Grafik 4, 5 ve 6) Buna rağmen grafik 4 ve 5'te görüldüğü gibi rosuvastatin tek başına verildiğinde beyinsapı (Grafik 4) ve korteksteki (Grafik 5) GSH-Px düzeyleri artış göstermektedir, fakat gürültü ile

birlikte uygulandığında GSH-Px değerleri kontrol grubuna benzer düzeydedir. Bununla birlikte aynı dokularda tek başına gürültü maruziyetinde GSH-Px değerleri fazla etkilenmemiştir.



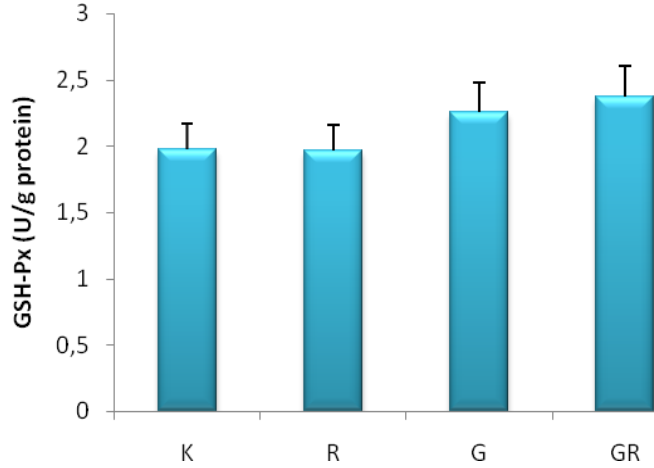
Grafik 4. Beyinsapında GSH-Px düzeyleri.



Grafik 5. Serebral kortekste GSH-Px düzeyleri.

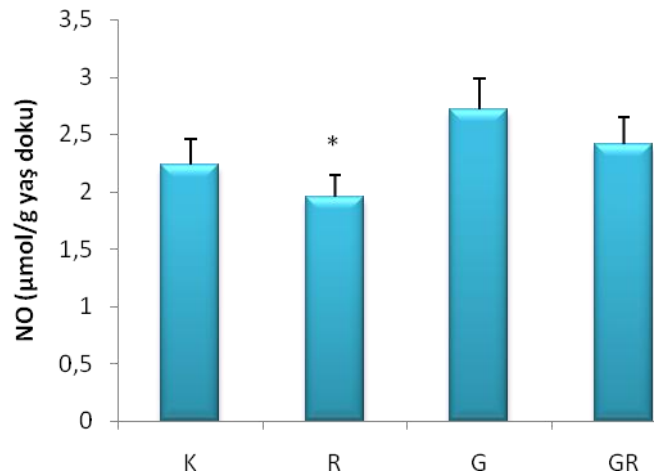


Rosuvastatin alan grupta serebellar GSH-Px değerleri kontrol grubuna benzerken, sadece gürültü ve gürültü + rosuvastatin alan gruplarda artış göstermiştir. (Grafik 6)



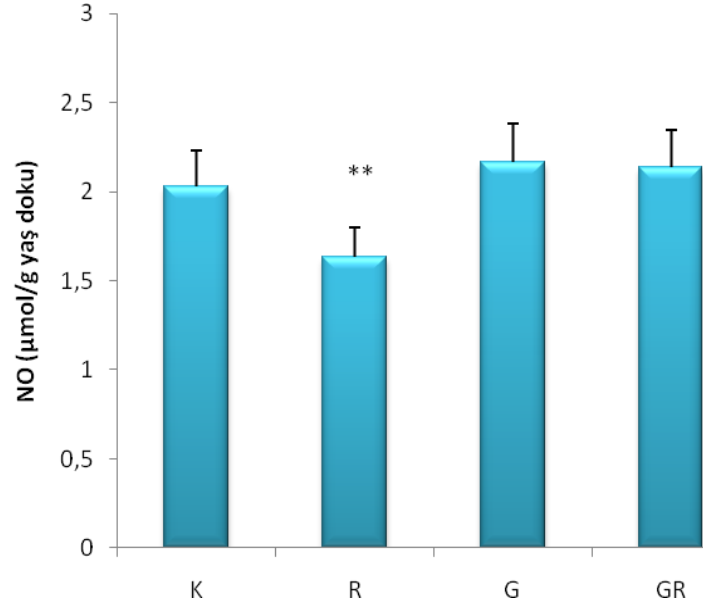
Grafik 6. Serebellumda GSH-Px düzeyleri.

Beyinsapında NO düzeyleri rosuvastatin alan grupta, sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p = 0,005$ ). (Grafik 7) Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı, fakat grafik 10'da görüldüğü gibi sadece gürültü maruziyetine bırakılan grupta kontrol grubuna göre NO düzeyleri artış gösterip, rosuvastatin uygulanması ile kontrol grubu düzeylerine yakın azalmıştır. (Grafik 7)



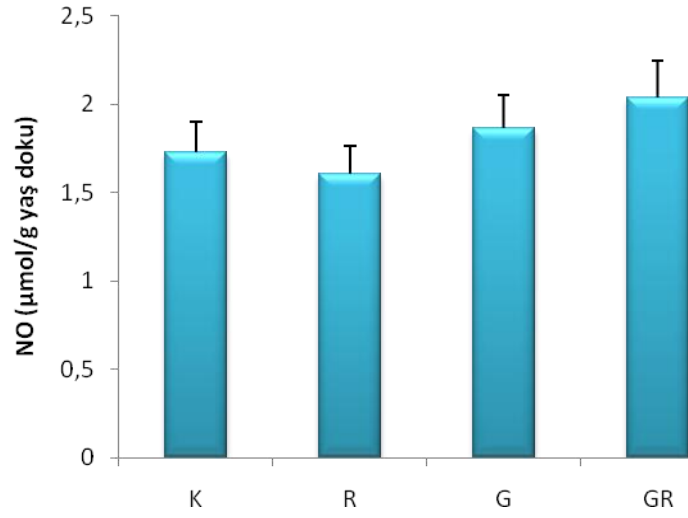
Grafik 7. Beyinsapında NO düzeyleri. \* $p = 0,005$  G grubu ile karşılaştırıldığında.

Serebellumda NO düzeyleri rosuvastatin alan grupta, sadece gürültü maruziyetine bırakılan, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan ve kontrol gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Sırası ile  $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$  ve  $p = 0,012$ ). (Grafik 8)



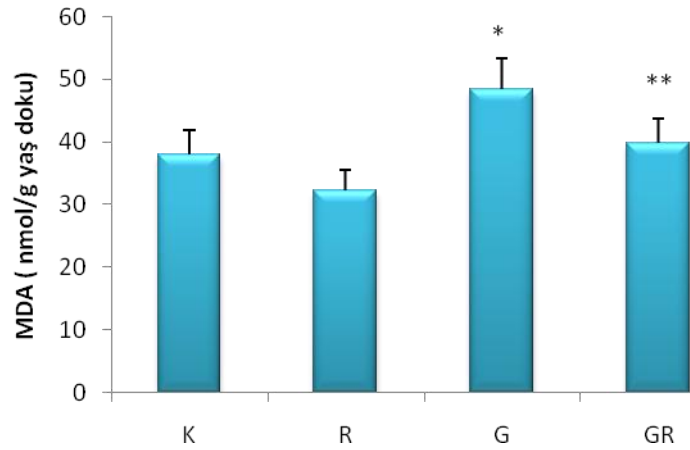
Grafik 8. Serebellumda NO düzeyleri.  $**p < 0,012$  K, G ve GR gruplar ile karşılaştırıldığında.

Serebral kortekste NO düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Grafik 9) Buna rağmen grafik 12’de görüldüğü gibi kontrol grubuna göre tek başına rosuvastatin alan grupta NO değerleri daha düşük, sadece gürültüye maruz kalan ve gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan gruplarda daha yüksekti. Ayrıca aynı dokuda NO değerleri gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta sadece gürültüye maruz kalan grubuna göre daha yüksekti.



Grafik 9. Serebral kortekste NO düzeyleri.

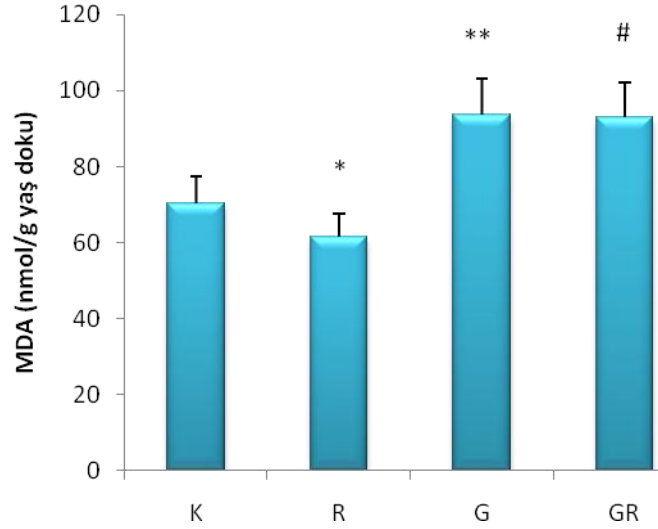
Beyinsapında çalışılan MDA düzeyleri gürültü maruziyetine bırakılan grupta, tek başına rosuvastatin alan, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan ve kontrol gruplara göre istatistiksel olarak yüksekti (sırası ile  $p = 0,000$ ,  $p = 0,008$  ve  $p = 0,02$ ). Ayrıca aynı dokuda çalışılan MDA düzeyleri gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta sadece rosuvastatin alan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ( $p = 0,019$ ) (Grafik 10)



Grafik 10. Beyinsapında MDA düzeyleri. \* $p < 0,02$  K, R ve GR gruplarla karşılaştırıldığında. \*\* $p = 0,019$  R grubu ile karşılaştırıldığında.

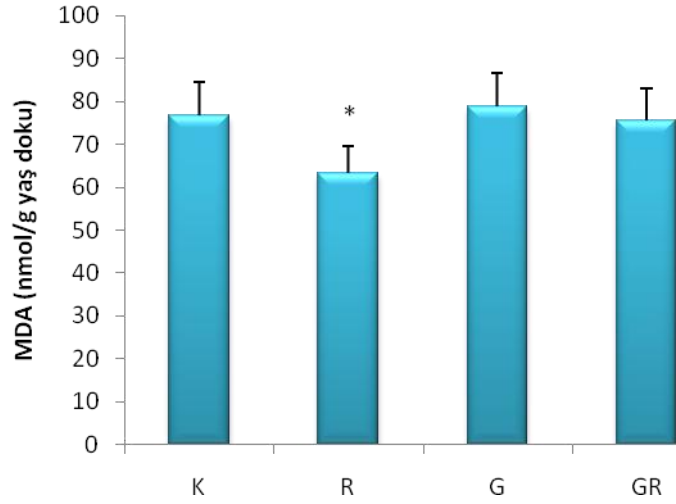
Serebellar MDA düzeyleri tek başına rosuvastatin alan grupta sadece gürültü maruziyetine bırakılan ve gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan gruplara göre

istatistiksel olarak düşüktü (sırası ile  $p = 0,001$  ve  $p = 0,001$ ). Aynı dokuda çalışılan MDA düzeyleri sadece gürültü maruziyetine bırakılan ve gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p = 0,013$  ve  $p = 0,016$ ). (Grafik 11)



Grafik 11. Serebellumda MDA düzeyleri. \* $p = 0,001$  G ve GR gruplar ile karşılaştırıldığında. \*\* $p = 0,013$  K grubu ile karşılaştırıldığında. #  $p = 0,016$  K grubu ile karşılaştırıldığında.

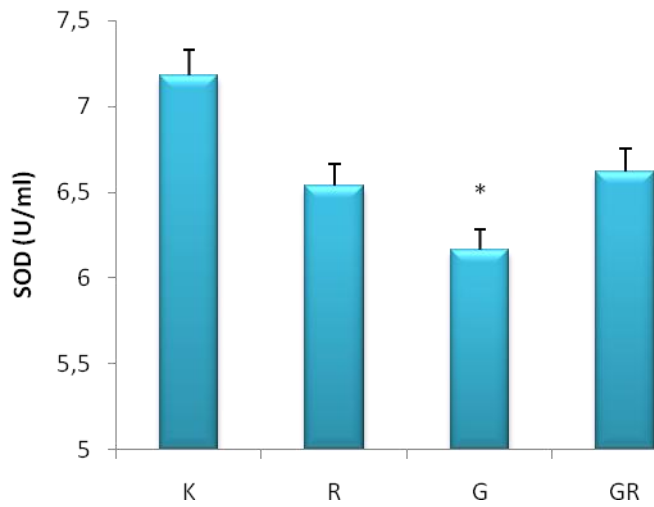
Serebral kortekste MDA düzeyleri tek başına rosuvastatin alan grupta sadece gürültü maruziyetine bırakılan, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan ve kontrol gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırası ile  $p = 0,004$ ,  $p = 0,018$  ve  $p = 0,011$ ). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Grafik 12)



Grafik 12. Serebral kortekste MDA düzeyleri. \* $p < 0,018$  K, G ve GR gruplarla karşılaştırıldığında.

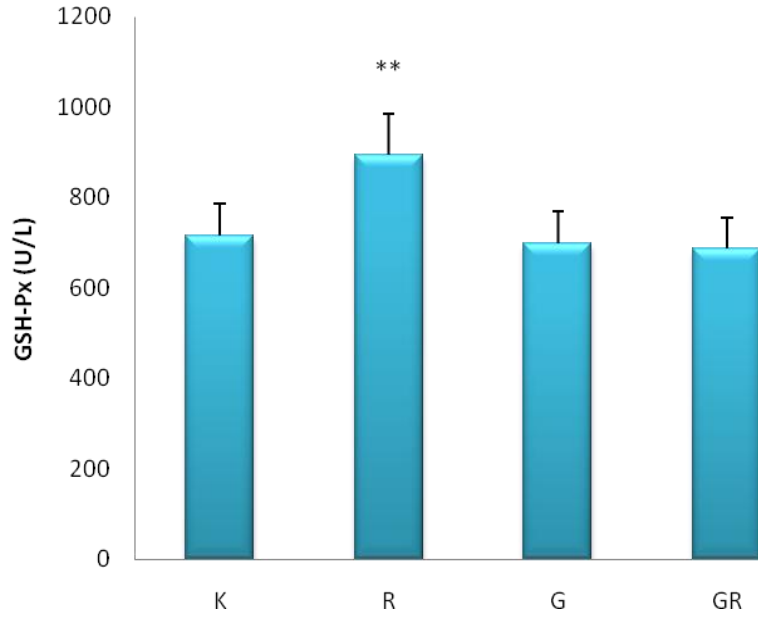
#### 4.2 Serum Oksidan/Antioksidan Parametre Değerleri

Serumda SOD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak çok anlamlı fark olmasa da, gürültüye maruz kalan grupta kontrol grubuna göre SOD değerleri düşük olup ( $p = 0,066$ ), gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta artmıştır. Serumda SOD değerlerine göre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Grafik 13)



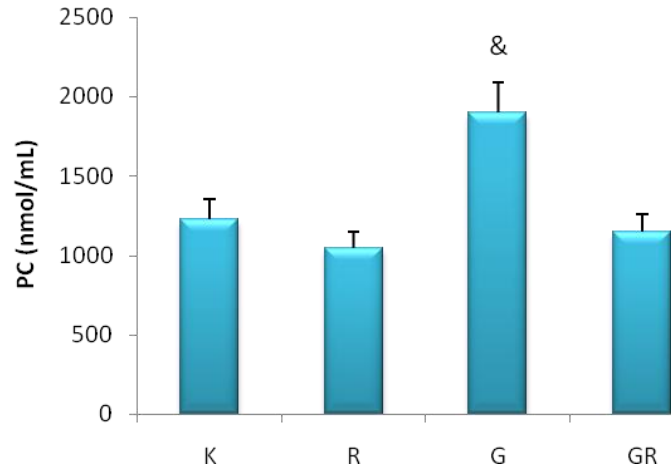
Grafik 13. Serumda SOD düzeyleri. \* $p = 0,066$  K grubu ile karşılaştırıldığında.

Serumda GSH-Px düzeyleri ise tek başına rosuvastatin alan grupta, sadece gürültü maruziyetine bırakılan, gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırası ile  $p = 0,015$ ,  $p = 0,011$  ve  $p = 0,024$ ). Diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Grafik 14)



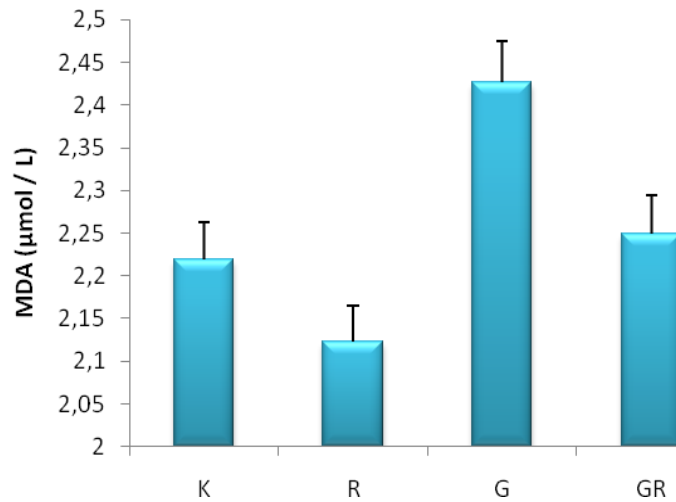
Grafik 14. Serumda GSH-Px düzeyleri. \*\* $p < 0,024$  K, G ve GR gruplar ile karşılaştırıldığında.

Serumda PC düzeyleri sadece gürültü maruziyetine bırakılan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p = 0,009$ ). Gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta ise sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre anlamlı derecede azalmış ve kontrol gruba benzer şekilde normal düzeylere yaklaşmıştır ( $p = 0,004$ ). Ayrıca, tek başına rosuvastatin alan grupta serumda PC düzeyleri sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p = 0,002$ ). ( Grafik 15)



Grafik 15. Serumda PC düzeyleri. &  $p < 0,009$  K, R ve GR gruplar ile karşılaştırıldığında.

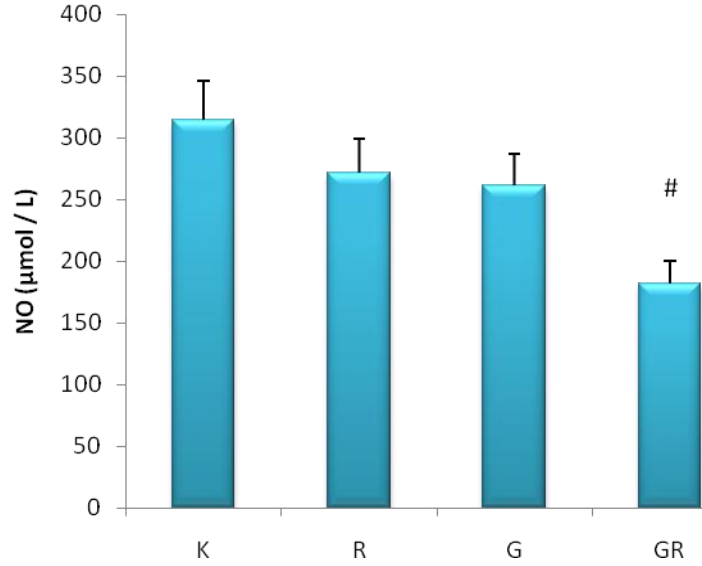
Serumda MDA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen, grafik 16’da görüldüğü gibi, kontrol grubuna göre tek başına rosuvastatin alan grupta MDA değerleri düşük, sadece gürültü maruziyetine bırakılan grupta ise yüksek bulundu. Aynı şekilde, sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olup kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır. (Grafik 16)



Grafik 16. Serumda MDA düzeyleri.

Serumda NO düzeyleri gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta, sadece gürültü maruziyetine bırakılan, tek başına rosuvastatin alan ve kontrol gruplarına göre

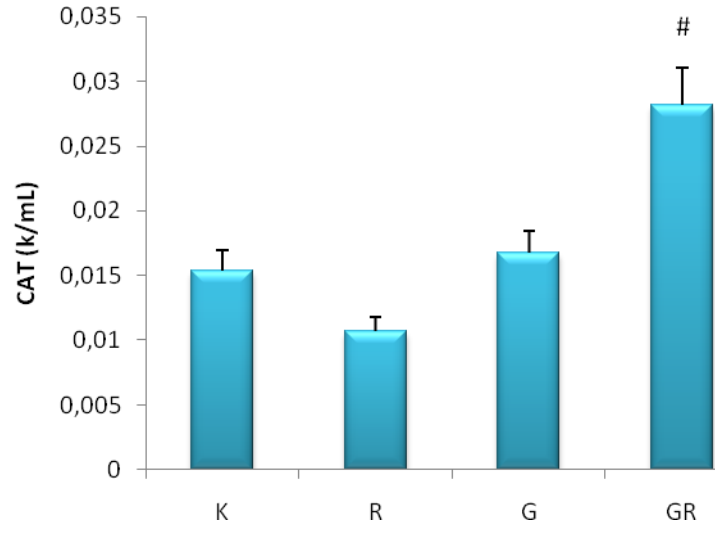
istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (sırası ile  $p = 0,013$ ,  $p = 0,007$  ve  $p=0,000$ ). Serumda NO düzeylerine göre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Grafik 17)



Grafik 17. Serumda NO düzeyleri. #  $p < 0,05$  K, R, G gruplar ile karşılaştırıldığında.

Serumda CAT değerleri gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta, tek başına rosuvastatin alan ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırası ile  $p = 0,013$  ve  $p = 0,05$ ). Serumda CAT değerleri gürültü maruziyeti + rosuvastatin alan grupta, sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak çok anlamlı olmasa da yüksek bulundu ( $p = 0,08$ ). Serumda CAT değerlerine göre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (Grafik 18)





Grafik 18. Serumda CAT düzeyleri. <sup>#</sup>  $p < 0,08$  K, R, G gruplar ile karşılaştırıldığında.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gürültü; Dünya Sağlık Örgütü tarafından modern topluluğun en tehlikeli faktörlerinden biri olarak ilan edilmiştir. Farklı frekansta veya seviyede gürültü günlük hayatımızda hemen hemen her dakika yanımızdadır, çünkü gürültü insanın yaşadığı, çalıştığı, hatta dinlendiği ortamdır kaynaklanmaktadır. İnsanın etkilenmesi için gürültünün çok şiddetli olması şart değildir. Nerdeyse insan sesi şiddetinde olan gürültü bile gece vaktinde uyku bozukluğuna, nöroendokrin değişikliklere, gündüz ise performans azalmasına sebep olabilmektedir. Gürültünün sağlık üzerinde yaptığı olumsuz etkiler konusunda birçok çalışmalar yapılmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, SLE, romatoid artrit, ateroskleroz, hipertansiyon, insülin rezistansı, astım, amiyotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı gibi hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkileyen birçok hastalığın patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiştir.

Oksidatif stres, oksidan ile antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik sonucunda meydana gelir. Mitokondrielerde yer alan solunum zinciri hücre metabolizması için gerekli olan ATP'nin ana kaynağıdır. Aerobik ortamda solunum zincirinde elektron transportu sırasında her aşamada serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılır. Eğer mitokondri hücrenin artmış metabolizmasını karşılamak için daha fazla oksijen kullanırsa, serbest radikallerin miktarı da artar. Bu durumda antioksidan enzimlerin aktivitesi önemlidir. Antioksidanların yetersiz olduğu durumda serbest radikaller temizlenemez ve membran lipidleri başta olmak üzere, DNA ve proteinler oksidatif hasara uğrarlar. Neticede hücre metabolizması ve dolayısı ile fonksiyonu bozulur, oksidatif denge sağlanamaz ise oksidatif hasar hücre ölümü ile sonuçlanır.

Sigara dumanı, soğuk, hipoksi, cep telefonlarının oluşturduğu elektromanyetik alan, immobilizasyon gibi çevresel stres faktörlerinin oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir. Gürültü de bir çeşit çevresel faktör olup oksidatif stres yapabilme olasılığı nedeniyle bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Zheng ve ark.'ı (3) gürültünün oksidatif stres üzerine etkilerini idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) tayini ile araştırmışlardır. 8-OHdG, ROS tarafından aktive edilen DNA ürünlerinden biri olup, oldukça düşük miktarlardaki oksidatif DNA hasarını belirleyebilir. Sonuçlara göre kısa süreli (3 gün) 90 dB (A) gürültü maruziyeti üriner 8-OHdG düzeyinde anlamlı değişiklik yapmamıştır. Fakat aynı seviyedeki 4 haftalık gürültü maruziyetinde idrarda 8-OHdG seviyesi önemli derecede artmıştır. Diğer çalışmada 2 saat 120 dB (A) beyaz gürültü maruziyetine bırakılan hayvanlarda 8-OHdG tayini ile değerlendirilen oksidatif DNA hasarı, kohleada maruziyetten 1 gün sonra, beyinde ve karaciğerde ise 3 gün sonra saptanmıştır. Aynı gürültü maruziyetinden 3 gün sonra tiobarbiturik asit reaktif madde (TBARS) ile belirlenen lipid peroksidasyonu yüksek bulunmuştur. (141)

Tavşan çalışmasında 1 saat boyunca 100 dB (A) geniş band gürültü maruziyetinde otoakustik emisyonunda saptanan işitme eşiğinin kaymasına yüksek serum MDA düzeyleri eşlik etmiştir. (142) Çalışmamızda gürültünün beyin dokusunda (serebellum, beyinsapı) MDA düzeylerinin arttırdığı saptanmıştır. Bu bulgular diğer yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerdir. Manikandan ve ark.'ı (6) 30 günlük 100 dB (A) beyaz gürültü maruziyetinden sonra beynin farklı bölgelerinde, Srikumar ve ark.'ı (49) ise 15 günlük aynı gürültü maruziyetinden sonra serum, timus ve dalak dokusunda artmış MDA düzeyleri saptamışlardır. Diğer çalışmalarda da hem akut, hem subakut, hem de kronik gürültü maruziyetinde serum ve beyinin farklı bölgelerinde artmış ROS üretilmesinin dolaylı bir göstergesi olarak lipid peroksidasyon değerleri yüksek bulunmuştur. (4-5, 143)

Yukarıda da bahsedildiği üzere lipidler dışında serbest radikallerden proteinler gibi diğer biyomoleküller de etkilenmektedir. Oksidatif stres durumunda proteinler oksidatif hasara uğrarlar ve protein karbonil düzeyi artar. Gürültü maruziyetinin, oksidatif strese yol açarak protein karbonil düzeylerini arttırmasına dair çalışmalar mevcuttur. (142). Biz bu çalışmada gürültünün serumda oksidatif protein hasarına yol açtığını ve protein karbonil düzeylerini arttırdığını gösterdik. Elde ettiğimiz sonuçlar diğer stresör faktörlerle yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Örneğin, soğuğa, immobilizasyona ve soğuk + immobilizasyona maruz kalan hayvanların böbrek, kalp ve karaciğerlerinde protein karbonil değerleri yüksek saptanmıştır. (144).

Yapılan çalışmalarda gürültünün serbest oksijen radikallerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Samson ve ark.'ı (145) gürültü maruziyetinde aşırı ROS üretiminin kohleadaki silyalı hücreleri etkileyerek NİHL'e sebep olduğunu göstermişlerdir. Aravind Kumar ve ark.'ı (146) ise beyaz gürültü maruziyetinde albino ratların beyin dokusunda ve serumda serbest radikallerin artmış olduğu saptamışlardır. Oksidatif stresi önlemek ve serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize etmek için bir takım antioksidan enzimler mevcuttur. Bunlardan en önemlileri SOD, GSH-Px ve CAT'tır. Söz konusu enzimler mitokondrial solunum zincirinde yer alırlar ve sıra ile elektron transportu sırasında oluşan serbest oksijen radikallerini etkisiz hale getirirler.

Süperoksit dismutaz serbest radikallerle karşılaşan ilk ve en önemli enzimdir. Süperoksidi hidrojen perokside dönüştürür. Süperoksit serbest radikalinin yüksek olduğu durumlarda onu inaktive etmek için süperoksit dismutazın aktivitesi de artar. Literatürde oksidatif stres durumunda SOD aktivitesi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda hem akut, hem subakut, hem de kronik gürültü maruziyetinde beyin dokusunda SOD aktivitesi artmış bulunmuştur. Ancak kronik gürültü maruziyetinde söz konusu artış sadece belirli beyin bölgelerinde sebat etmiştir. (4-6) Çalışmamızda gürültü maruziyetine bırakılan sıçanların serebral korteks ve

serumun SOD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, beyinsapı ve serebellumda hemen hemen hiç değişmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Bir hayvan çalışmasında subakut (15 gün) 100 dB (A) gürültünün lipid peroksidasyonunu önemli derecede arttırdığı ve SOD aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. (49) Başka bir çalışmada benzer sonuç cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik alan etkisi ile elde edilmiştir. Söz konusu radyasyonda lipid peroksidasyonu değerleri yüksekken SOD değerleri düşük bulunmuştur. (147) Artmış lipid peroksidasyonuna eşlik eden SOD aktivitesinde düşme, lipid peroksidasyonunun artışına bağlı antioksidan enzimlerin tkutilmesi ile açıklanabilir. SOD değerlerinin beynin belli bir bölgesinde düşmesi, söz konusu bölgelerin gürültüye daha hassas olduğunu gösterebilir.

SOD'un katalizlediği reaksiyon sonucunda oluşan hidrojen peroksit primer olarak GSH-Px ve buna yardımcı olan CAT enzimleri tarafından su ve oksijene parçalanır. Yapılan çalışmalarda çevresel stres faktörlerinin söz konusu enzimleri etkilediği gösterilmiştir. şahin ve ark.'ı (144) soğuk maruziyetinin karaciğer dokusunda, soğuk, immobilizasyon ve soğuk-immobilizasyon maruziyetinin böbrek ve kalp dokusunda CAT enzimini arttırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada adı geçen tüm stres gruplarında GSH-Px düzeyleri kalp dokusunda, soğuk ve soğuk-immobilizasyon maruziyetinde ise karaciğer dokusunda yüksek bulunmuştur. Sadece immobilize olan grupta ise böbrek dokusunda GSH-Px düzeyleri düşük saptanmıştır. Bunun yanı sıra immobilize hayvanların karaciğerlerinde, soğuk ve soğuk + immobilizasyona maruz kalan hayvanların kalplerinde GSH-Px düzeyleri değişmemiştir. Aynı dokularda CAT düzeylerinin yüksek saptanması, söz konusu dokularda hidrojen peroksidin primer olarak CAT tarafından parçalandığını dşndrmektedir. Gürültü ile yapılan çalışmalarda GSH-Px ve CAT düzeyleri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda akut ve subakut gürültü maruziyetinde GSH-Px ve CAT enzimlerinin

arttığı, kronik gürültü maruziyetinde ise azaldığı, fakat yine de normal sınırlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular subakut ve kronik gürültü maruziyetinde ROS oluşmasının, dolayısı ile oksidatif hasarın devam ettiği ve adı geçen enzimlerin oksidatif dengeyi sağlamaya çalıştığı ile açıklanabilir. (4, 56, 143). Ancak diğer çalışmalarda kronik (30 günlük ) gürültü maruziyetinde GSH-Px ve CAT değerleri düşük olarak bulunmuştur. (5, 6, 49). Aynı şekilde cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik alana 7 günlük maruziyet beyin dokusunda GSH-Px değerlerini azaltmıştır. (147) Çalışmamızda gürültü maruziyeti beyin dokusunda GSH-Px, serumda ise hem GSH-Px, hem de CAT enzim düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede değiştirmemiştir. SOD düzeylerinin düşük olduğu göz önüne alındığında GSH-Px ve CAT değerlerinin değişmemesi, SOD tüketilmesine bağlı hidrojen peroksidin daha az üretilmesi ile açıklanabilir.

Nitrik oksit (NO) insan vücudunda sürekli oluşan bir moleküldür. Damar endoteli, beyin, makrofaj vb. gibi farklı dokularda indüklenebilir (iNOS) veya konstitutif (cNOS) nitrik oksit sentazın katalizlediği reaksiyon sonucu arjininden sentezlenir. Yük taşımadığı için hücreden hücreye kolaylıkla geçer ve haberci molekül olarak rol oynar. Çiftlenmemiş elektron bulundurması nedeniyle NO radikal özelliklerine sahiptir. Fakat diğer radikallere nazaran düşük konsantrasyonda iken önemli fizyolojik işlevlerde rol alır. Aşırı ve kontrolsüz sentezi ise hücreler için zararlıdır. (98)

İlhan ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada 7 gün boyunca günde 1 saat süre ile cep telefonlarının oluşturduğu manyetik alana maruz kalan hayvanların beyin dokusunda NO düzeyleri artmış bulunmuştur. Aynı şekilde 20 günlük 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan hayvanların serumunda NO düzeyleri yüksek saptanmıştır. (143) Bu değişiklikler hem elektromanyetik alan, hem de gürültünün oluşturduğu oksidatif strese bağlanmıştır. Fakat bizim çalışmamızda gürültü maruziyeti

beyin dokusunda ve serumda NO düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede değiştirmemiştir. Bilindiği gibi iNOS enzimi glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. (98) Bu enzim damar endotel hücresinde ve santral sinir sisteminde bulunur. Birçok çalışmada gösterildiği gibi, gürültü dahil herhangi bir çevresel faktöre bağlı olarak gelişen stres durumunda glukokortikoidlerin düzeyleri artar. (6, 49) alışmamızda glukokortikoid düzeyine bakılmamasına rağmen, literatürdeki bilgilere dayanarak, söz konusu düzeylerin artmış olduğu varsayılabilir. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen NO düzeylerinin artmaması, glukokortikoidler tarafından iNOS inhibisyonu ile açıklanabilir. Diğer taraftan, süperoksit radikalinin aşırı üretilmesi, söz konusu radikalın NO ile birleşerek peroksinitritin oluşmasına yol açar. Çalışmamızda da SOD tkutilmesine bağlı artmış süperoksidin NO ile tepkimeye girmesi NO'nun tkutilmesine ve dolayısı ile artmamasına sebep olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda oksidatif stres durumunda asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. NOS'un endojen inhibitörü olan ve ateroskleroz, diyabet, insülin rezistansı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri olan insanlarda yüksek saptanan ADMA'nın, NO'un oluşumunu baskıladığı, süperoksit radikalinin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. (148). Çalışmamızda gürültü maruziyetine bağlı gelişen oksidatif hasarında ADMA aktivitesinin arttığı ve bu nedenle NO düzeylerinin artmadığı tahmin edilebilir.

Rosuvastatin, yeni nesil HMG-KoA redüktaz inhibitörüdür. Diğer statinler gibi hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılır. Fakat yapılan çalışmalarda kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız pleiotropik denilen diğer yararlı etkile de sahip olduğu gösterilmiştir. Söz konusu çalışmalarda rosuvastatinin antiinflamatuvar, nöroprotektif, antioksidan, endotelium ve kan-beyin bariyeri onarıcı etkilerinden bahsedilmiştir. (7, 8, 127) Rosuvastatin diğer statinlere nazaran hidrofilik yapıya sahiptir ve karaciğer dokusuna yüksek afinite gösterir.

Birçok hastalığın temelinde oksidatif stresin yatmasının gösterilmesi nedeni ile çeşitli ilaçların antioksidan etkilerini ortaya koyan çalışmalar büyük önem kazanmıştır. Rosuvastatinin antioksidan etkilerini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Çoğu hayvan çalışmalarında rosuvastatin 10 mg/kg/gün dozlarında kullanılmakla birlikte %90 lipid düşürücü dozu 20 mg/kg/gün olarak rapor edilmiştir. (148) Biz de bu çalışmamızda gürültünün oluşturduğu serebral oksidatif hasar üzerinde 30 gün süreyle, 10 mg/kg/gün dozunda rosuvastatin tedavisinin olası etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda antioksidan profiline bakıldığında, rosuvastatin tek başına uygulanması sadece beyinsapında SOD düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır. Gürültü maruziyetinde ise rosuvastatin verildiğinde serebral korteks ve beyinsapında SOD değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede, serum ve serebellumda anlamlı olmasa da, kontrol ve sadece gürültü maruziyetine kalan gruplara nazaran daha yüksekti. Aynı şekilde Holvoet ve ark.'ı (149) rosuvastatinin, SOD1 enziminin ekspresyonunu arttırarak, antioksidan etki oluşturduğunu göstermişlerdir.

Yine çalışmamızda rosuvastatin tek başına verildiğinde serum GSH-Px düzeylerini anlamlı derecede arttırmakla birlikte, gürültü maruziyetine bırakılan hayvanların rosuvastatin tedavisi ile serum GSH-Px düzeyleri değişmemiştir. Ayrıca, gerek tek başına, gerekse gürültü maruziyetinde rosuvastatinin uygulanması beyin dokusunda GSH-Px düzeylerini anlamlı derecede etkilememiştir. Rosuvastatinin GSH-Px üzerine etkisi ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmasının yanında, söz konusu çalışmalarda bu konuyla ilişkili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Gomez-Garcia ve ark.'ının (150) yaptığı çalışmada hipertansiyon ve dislipidemi olan hastalara 12 hafta süre ile 10 mg rosuvastatin verilmiş ve antioksidan parametrelere bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre rosuvastatin tedavisi serum SOD düzeylerinin artmasına, GSH-Px düzeylerinin ise azalmasına yol açmıştır. Yazarlar, bu verilere dayanarak, rosuvastatinin antioksidan etkiye sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Diğer taraftan,



Shchukin ve ark.'ı (151) ateroskleroz ve hiperkolesterolemisi olan hastalara 12 hafta boyunca 10 mg/gün rosuvastatin vererek, rosuvastatin tedavisinden önce düşük olan GSH-Px düzeylerinin rosuvastatin tedavisinden sonra anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda tek başına rosuvastatin verilmesi serum CAT düzeylerini etkilememesine rağmen gürültü maruziyetinde rosuvastatin tedavisi serum CAT değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır. Benzer sonuçlar Schupp ve ark.'ının (152) yaptığı çalışmada da elde edilmiştir. Söz konusu çalışmada rosuvastatin uygulaması CAT ve SOD enzimlerinin mRNA aktivitesini arttırmıştır.

Rosuvastatinle ilgili yapılan diğer çalışmalarda rosuvastatinin antioksidan etkisinin NAD(P)H oksidaz ve ADMA inhibisyonu sayesinde süperoksit radikalini düşürme yönünde olduğu öne sürülmüştür. (148) NAD(P)H oksidazın katalizlediği tepkime sonucunda süperoksit radikali meydana gelir. ADMA ise yukarıda bahsedildiği gibi süperoksit radikalini oluşumunu tetikler. Düşüncemize göre çalışmamızda rosuvastatin adı geçen bileşikler inhibe ederek süperoksit radikalini miktarını düşürebildiği için SOD aşırı tüketilmemiş ve bu enzimin düzeyleri artmıştır. Bunun yanı sıra Ajithin (9) yaptığı bir çalışmada rosuvastatinin direk süperoksit yakalayıcı etkisi saptanmamıştır. Rosuvastatinin koruyucu etkisi hidroksil radikalini direk olarak temizlemesine bağlanmıştır.

Rosuvastatinin antioksidan etkilerinin doza bağlı olup olmadığı konusunda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Örneğin, Schupp'un (152) çalışmasında NAD(P)H oksidaz inhibisyonunun HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Fakat diğer çalışmada Grosser ve ark.'ı (153) rosuvastatinin mevalonat yolunun inhibisyonundan bağımsız olarak antioksidan olan hem oksijenaz-1 (HO-1) enziminin fonksiyonunu düzenlediğini göstermişlerdir.

Oksidatif stres durumunda SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzimlerin aktive olması, oksidatif stres durumlarında antioksidan savunma sisteminin fonksiyonunun artması olarak düşünülmekte olup aslında koruyucu bir mekanizmadır. Çalışmamızın sonuçlarından anlaşıldığı gibi oksidatif stres durumunda rosuvastatinin antioksidan sistem üzerine etkilerini beyin dokusu ve serumda SOD ile serum CAT düzeylerini arttırarak, fakat GSH-Px düzeylerini çok fazla etkilenmeden göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre oksidatif stres varlığında rosuvastatin uygulaması ile serum GSH-Px düzeylerinin değişmemesi ve CAT düzeylerinin artması hidrojen peroksidin primer olarak CAT enzimi tarafından parçalanması ile açıklanabilir. Bununla birlikte verdiğimizden daha yüksek rosuvastatin dozunun GSH-Px üzerinde daha etkili olabileceği de göz önüne alınmalıdır, çünkü oksidatif stres olmadığı zaman tek başına rosuvastatinin verilmesi GSH-Px düzeylerini anlamlı derecede değiştirmiştir.

Oksidatif strese bakıldığında, Ajith ve ark.'ı (9) rosuvastatinin doza bağlı olarak beyin ve karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonunu anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda rosuvastatinin tek başına verilmesinin MDA düzeylerini serebellum ve kortekste anlamlı derecede, beyinsapı ve serumda anlamlı olmasa da düşürdüğü gözlenmiştir. Sadece gürültü maruziyetinde artan MDA düzeyleri, rosuvastatin tedavisi ile gerek beyin dokusunda, gerekse serumda kontrol grubuna yakın değerlerine düşmüştür. Yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçlarına dayanarak, rosuvastatinin daha yüksek dozda uygulanması durumunda söz konusu düşüş daha fazla olabilirdi. Elde ettiğimiz rosuvastatinin lipid peroksidasyonunu inhibe edici özelliği Habibi ve ark.'ının (154) yaptığı çalışmada da gösterilmiştir. Söz konusu çalışmada Ren 2 transjenik sıçanlara 3 haftalık 10 mg/kg/gün rosuvastatin verildiğinde miyokard dokusunda MDA düzeylerini azalttığı bulunmuştur.

Çalışmamızda protein oksidasyonu üzerine rosuvastatinin etkisine bakıldığında, tek başına rosuvastatin uygulanmasının serum PC düzeylerini anlamlı derecede değiştirmemesine rağmen, söz konusu düzeylerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Fakat gürültü maruziyetinde istatistiksel olarak anlamlı artan serum PC düzeyleri, gürültü ile rosuvastatin birlikte uygulandığında kontrol grubundaki seviyelere düşmüştür. Literatürde protein karbonil üzerine rosuvastatinin etkisine hiç bakılmamasına rağmen, protein oksidatif hasarına yol açan peroksinitritin belirteci olan nitrotirozin düzeyleri araştırılmıştır. Peroksinitrit, süperoksit radikalinin NO ile birleşmesi sonucunda oluşan bir molekül olup, lipid peroksidasyonu, aminoasit nitrasyonu ve proteinlerin sulfidril gruplarının oksidasyonunu tetikleyerek sitotoksik etki gösterir. Yapılan çalışmalarda rosuvastatinin, oksidatif hasara bağlı artmış nitrotirozin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. (155) Bizim çalışmamızda da rosuvastatinin hem süperoksit radikalini, hem hidroksil radikalini, hem de NO seviyesini düşürerek, peroksinitritin oluşumunu engellediğini, dolayısı ile proteinlerin oksidatif hasarını azaltarak PC düzeylerini düşürdüğünü söyleyebiliriz.

Bilindiği üzere, kolesterol sentezinde mevalonat oluşumu HMG-KoA redüktaz tarafından katalizlenen en önemli basamaktır. Mevalonat yolu olarak da bilinen bu süreçte geranilgeranil pirofosfat adında bir ara ürün oluşur. Söz konusu bileşik hücre içinde mesajcı olarak rol alan Rac ve Roh gibi küçük G-proteinlerini aktive eder. Rho proteini NOS enzimini inhibe ederek NO miktarını düşürür, Rac proteini ise NAD(P)H oksidazı aktive ederek süperoksit radikalinin oluşumunu artırır. (103) NO dual etkisi olan bir moleküldür. NO'nun hem düşük olması hem de yüksek olması zararlıdır. Olumsuz etkiler oluşturmayan NO düzeylerini sağlamak için NOS sistemini sürekli dengelemek gerekir.

Yapılan çalışmalarda rosuvastatinin NOS enzimi üzerinde düzenleyici bir etki gösterdiği bulunmuştur ve bu etkisi lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak yaptığı öne sürülmüştür. Sicard ve ark.'ı (156) normotansif ve hipertansif ratlarda oksidatif stres üzerinde rosuvastatinin etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlara göre normotansif ratlarda iNOS düzeylerini normal, hipertansif ratlarda ise artmış olarak bulmuşlardır. Rosuvastatin tedavisi normotansif ratlarda iNOS üzerine herhangi bir etki göstermezken, hipertansif hayvanların artmış iNOS düzeylerini anlamlı derecede düşürmüştür. Buna benzer olarak bizim çalışmamızda da serumda NO düzeyleri tek başına rosuvastatin tedavisinden anlamlı derecede etkilenmezken, gürültülü ortamda rosuvastatin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Aynı şekilde, tek başına rosuvastatin verildiğinde NO düzeyleri kontrol grubuna göre sadece serebellumda anlamlı derecede azalırken, beyinsapı ve serebral kortekste NO düzeyleri kontrol grubundakilere benzerdi. Gürültü maruziyetinde rosuvastatin tedavisi serebellum ve beyinsapında NO düzeyleri anlamlı derecede değiştirmese de, gürültü + rosuvastatin alan grupta sadece gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre söz konusu değerleri daha düşüktü.

Her ne kadar rosuvastatinin antioksidan etkisinin kolesterol düzeylerinden etkilenmediği gösterilse de, rosuvastatinin NOS sistemi üzerinde düzenleyici etkisinin mevalonatla inhibe olması, rosuvastatinin antioksidan aktivitesinde mevalonat yolunun rol oynadığını düşündürmektedir. (155) Ayrıca Laufsa ve ark.'ı (8) tarafından yapılan bir çalışmada rosuvastatinin NOS üzerindeki etkisinin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, çalışmamızda gürültü maruziyetinde rosuvastatin tedavisi alan hayvanların doku düzeyinde NO değerlerinin rosuvastatin dozunun artması ile daha düşük olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, biz bu çalışmada gürültünün serebral oksidatif hasara yol açtığını ve bu hasarın rosuvastatin tedavisi ile tamamen ortadan kalkmasa da önemli ölçüde

azaldığını gösterdik. Rosuvastatin bu etkiyi; NO düzeylerini, lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu azaltarak, SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesini arttırarak göstermiştir. Söz konusu etkinin bazı durumlarda çok belirgin olmamakla birlikte rosuvastatin dozunun artması ile daha görünür hale gelebileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu sonuca ulaşabilmek için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır. Sonuçta rosuvastatin, bildiğimiz klasik lipid düşürücü etkisinin yanında gürültünün oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin varlığı nedeniyle güçlü bir seçenek olarak gözükmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Hasgür İ. Gurultu Kirliliğinin Türk Mevzuatındaki Yeri. Çevre Dergisi. 1998, S: 31-33.
2. Miller JD Effects of noise on people J. Acoust. Soc. Am. Volume 56, Issue 3, pp. 729-764 (September 1974).
3. Zheng KC, Ariizumi M. Modulations of immune functions and oxidative status induced by noise stress. J Occup Health. 2007 Jan;49(1):32-8.
4. Samson J., Sheeladevi R., Ravindran R. Oxidative Stress in Brain and Antioxidant Activity of Ocimum Sanctum in Noise Exposure. NeuroToxicology 28 (2007) 679–685.
5. Manikandan S., Sheela Devi R. Antioxidant Property of a-Asarone Against Noise-Stress-İnduced Changes in Different Regions of Rat Brain. Pharmacological Research 52 (2005) 467–474.
6. Manikandan S., Srikumar R., Jeya Parthasarathy N., Sheela Devi R. Protective Effect of Acorus calamus LINN on Free Radical Scavengers and Lipid Peroxidation in Discrete Regions of Brain against Noise Stres Exposed Rat. Biol. Pharm. Bull. 28(12) 2327—2330 (2005)
7. U. Laufsa, K. Gertz, U. Dirnagl, M. Böhm, G. Nickenig, M. Endres. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. Brain Research 942 (2002) 23–30.
8. Stepień K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ Neuroprotective properties of statins. Pharmacol Rep. 2005 Sep-Oct;57(5):561-9.
9. T. Ajith, T. Riji and V. Anu. In Vitro Anti-Oxidant And DNA Protective Effects of the Novel 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor Rosuvastatin. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2008) 35, 625–629.
10. Yüceer N. Gürültü. Metalurji Dergisi, 200, sayı: 127. Erkunt Döküm San. A.Ş.
11. Tekbaş Ö.F., Vaizoğlu S.A. Gürültü ve Sağlık. Tıbbi Dokümantasyon Merkezi. Toplum Sağlığı Dizisi No 28, Ankara 2002.

12. Berglund B., Lindvall T., Dietrich H Schwela. Guidelines for Community. Noise World Health Organization WHO 1999.
13. 2000 Çevre Koruma Dairesi Gürültü ve Ses kontrol Tüzüğü. (29.3.1991 – R.G. 29 – EK III – A.E. 155 Sayılı Tüzüğün), (12.3.1993 – R.G. 25 – EK III – A.E. 99) Sayılı Tüzük ile Birleştirilmiş şekli. Çevre Yasası (9/1990 ve 71/1991 Sayılı Yasalar).
14. Gürültü Yönetmeliği. 23 Aralık 2003 Tarihli Resmi Gazete Sayı: 25325.
15. Jakovljevic B., Belojevic G. Road-traffic noise and factors influencing noise annoyance in an urban population. *Environment International*. 2009 Apr;35(3):552-6.
16. Ristovska G, Gjorgjev D, Polozhani A, Kocubovski M, Kendrovski V. Environmental noise and annoyance in adult population of Skopje: a cross-sectional study. *Arhiv za Higijenu Rada Toksikologiju*. 2009 Sep;60(3):349-55.
17. Kishikawa H, Matsui T, Uchiyama I, Miyakawa M, Hiramatsu K, Stansfeld SA. The development of Weinstein's noise sensitivity scale. *Noise Health*. 2006 Oct-Dec;8(33):154-60.
18. Kishikawa H, Matsui T, Uchiyama I, Miyakawa M, Hiramatsu K, Stansfeld SA. Noise sensitivity and subjective health: questionnaire study conducted along trunk roads in Kusatsu, Japan. *Noise Health*. 2009 Apr-Jun;11(43):111-7.
19. Dratva J, Zemp E, Felber Dietrich D, Bridevaux PO, Rochat T, Schindler C, Gerbase MW. Impact of road traffic noise annoyance on health-related quality of life: results from a population-based study. *Qual Life Res*. 2010 Feb;19(1):37-46.
20. Van Gerven PW, Vos H, Van Boxtel MP, Janssen SA, Miedema HM. Annoyance from environmental noise across the lifespan. *J Acoust Soc Am*. 2009 Jul;126(1):187-94.
21. Enmarker I., Boman E. Noise annoyance responses of middle school pupils and teachers. *J. Environmental Psychology* 24, 527-536 Weinstein ND. Individual differences in critical tendencies and noise annoyance. *The Journal of sound and vibration*. 1980 68:241-8.
22. Persson Wayne K. Effects of low frequency noise on sleep. *Noise Health*. 2004 Apr-Jun; 6(23): 87-91.

23. Mohr G, Cole J, Guild E, Vongierke H. Effects of low frequency and infrasonic noise on man. *Aerospace medicine*. 1965 sep; 36:817-24.
24. Leventhall HG. Low frequency noise and annoyance. *Noise Health*. 2004 Apr-Jun; 6(23): 59-72.
25. Concha-Barrientos M., Campbell-Lendrum D., Steenland K. Occupational Noise. Environmental Burden of Disease Series, No.9. World Health Organization. Protection of the Human Environment. Geneva 2004
26. Santos AS, Castro Júnior N. Brainstem evoked response in bus drivers with noise-induced hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009 Sep-Oct;75(5):753-9.
27. Prasher D. Heavy metals and noise exposure: health effects. *Noise Health*. 2009 Jul-Sep;11(44):141-4.
28. Dias A, Cordeiro R. Association between hearing loss level and degree of discomfort introduced by tinnitus in workers exposed to noise. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008 Nov-Dec;74(6):876-83.
29. Chou YF, Lai JS, Kuo HW. Effects of shift work on noise-induced hearing loss. *Noise Health*. 2009 Oct-Dec;11(45):185-8.
30. Sbihi H, Davies HW, Demers PA. Hypertension in noise-exposed sawmill workers: a cohort study. *Occup Environ Med*. 2008 Sep;65(9):643-6. Epub 2008 Jan 4.
31. Tomei G, Fioravanti M, Cerratti D, Sancini A, Tomao E, Rosati MV, Vacca D, Palitti T, Di Famiani M, Giubilati R, De Sio S, Tomei F. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2010 Jan 15;408(4):681-9.
32. Melamed S, Bruhis S. The effects of chronic industrial noise exposure on urinary cortisol, fatigue and irritability: a controlled field experiment. *J Occup Environ Med*. 1996 Mar;38(3):252-6.
33. Oliveira MJ, Monteiro MP, Ribeiro AM, Pignatelli D, Aguas AP. Chronic exposure of rats to occupational textile noise causes cytological changes in adrenal cortex. *Noise Health*. 2009 Apr-Jun;11(43):118-23.
34. Melamed S., Luz J., Gren MS. Noise exposure, noise annoyance and their relation to psychological distress, accident and sickness absence among blue-collar workers- the Cordis Study. *Ísr. J Med Sci* 1992;28(8-9):629-35.



35. Th. Clausen, K. B. Christensen, Th. Lund, J. Kristiansen. Self-reported noise exposure as a risk factor for long-term sickness absence. *Noise and Health*, April-June 2009, 11:43,93-7.
36. Branco NA, Alves-Pereira M. Vibroacoustic disease. *Noise Health*. 2004 Apr-Jun;6(23):3-20.
37. Ferreira JR, Monteiro MB, Tavares F, Serrano I, Monteiro E, Mendes CP, Alves-Pereira M, Branco NA. Involvement of central airways in vibroacoustic disease patients. *Rev Port Pneumol*. 2006 Mar-Apr;12(2):93-105.
38. T. M. Lincoln, N. Peter, M. Schafer and S. Moritz. Impact of stress on paranoia: an experimental investigation of moderators and mediators. *Psychological Medicine* (2009), 39, 1129-1139.
39. Raschke F. Arousals and aircraft noise - environmental disorders of sleep and health in terms of sleep medicine. *Noise Health*. 2004 Jan-Mar;6(22):15-26. Review.
40. L. Stosic, G. Belojevic, S. Milutinovic. Effects of traffic noise on sleep in an urban population. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60:335-342.
41. Spreng M. Noise induced nocturnal cortisol secretion and tolerable overhead flights. *Noise Health*. 2004 Jan-Mar;6(22):35-47.
42. K. P. Waye, J. Bengtsson, R. Rylander, F. Hucklebridge, P. Evans, A. Clow. Low frequency noise enhances cortisol among noise sensitive subjects during work performance. *Life Sciences* 70 (2002) 745-758.
43. Sandrock S, Schütte M, Griefahn B. Impairing effects of noise in high and low noise sensitive persons working on different mental tasks. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 May;82(6):779-85. Epub 2008 Nov 12.
44. Siu KC, Suh IH, Mukherjee M, Oleynikov D, Stergiou N. The impact of environmental noise on robot-assisted laparoscopic surgical performance. *Surgery*. 2010 Jan;147(1):107-13. Epub 2009 Oct 30.
45. Kim JY, Kang HH, Ahn JH, Chung JW. Circadian changes in serum corticosterone levels affect hearing in mice exposed to noise. *Neuroreport*. 2008 Sep 17;19(14):1373-6.
46. Archana R, Namasivayam A. Acute noise-induced alterations in the immune status of albino rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000 Jan;44(1):105-8.

47. Van Raaij MT, Oortgiesen M, Timmerman HH, Dobbe CJ, Van Loveren H. Time-dependent differential changes of immune function in rats exposed to chronic intermittent noise. *Physiol Behav.* 1996 Dec;60(6):1527-33.
48. Osada Y., Ogawa S., Ohkubo Ch., Miyazaki K. Experimental study of sleep interference by train noise. *Bull. Inst. Of Public Health (Tokyo)* 1974, 23: 171-177.
49. Srikumar R, Parthasarathy NJ, Manikandan S, Narayanan GS, Sheeladevi R. *Mol Cell Biochem.* Effect of Triphala on oxidative stress and on cell-mediated immune response against noise stress in rats. 2006 Feb;283(1-2):67-74.
50. B. de Wazières B, Spehner V, Harraga S, Laplante F, Corallo F, Bloy Ch, Dupond JL, Vuitton DA, Seillès E. Alteration in the production of free oxygen radicals and proinflammatory cytokines by peritoneal and alveolar macrophages in old mice and immunomodulatory effect of RU 41740 administration. Part I: Effect of short and repetitive noise stress. *Immunopharmacology.* 1998 Mar;39(1):51-9.
51. Paciotti GF, Skwerer RG, Tamarkin L. Differential response of rat splenic lymphocytes to short-term and long-term neuroendocrine challenges: possible desensitization of the cellular immune response to corticosteroids. *J Neuroimmunol.* 1987 Oct;16(2):253-9.
52. Chang EF, Merzenich MM. Environmental noise retards auditory cortical development. *Science.* 2003 Apr 18;300(5618):498-502
53. Xu J, Yu L, Zhang J, Cai R, Sun X. Early continuous white noise exposure alters 1-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor subunit glutamate receptor 2 and gamma-aminobutyric acid type a receptor subunit beta3 protein expression in rat auditory cortex. *J Neurosci Res.* 2010 Feb 15;88(3):614-9.
54. Grécová J, Bures Z, Popelár J, Suta D, Syka J. Brief exposure of juvenile rats to noise impairs the development of the response properties of inferior colliculus neurons. *Eur J Neurosci.* 2009 May;29(9):1921-30. Epub 2009 Apr 17.
55. Cui B, Wu M, She X. Effects of chronic noise exposure on spatial learning and memory of rats in relation to neurotransmitters and NMDAR2B alteration in the hippocampus. *J Occup Health.* 2009;51(2):152-8. Epub 2009 Feb 18.
56. Manikandan S, Padma MK, Srikumar R, Jeya Parthasarathy N, Muthuvel A, Sheela Devi R. Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to

- neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2006 May 15;399(1-2):17-22. Epub 2006 Feb 14.
57. Sembulingam K, Sembulingam P, Namasivayam A. Effect of *Ocimum sanctum* Linn on the changes in central cholinergic system induced by acute noise stress. *J Ethnopharmacol*. 2005 Jan 15;96(3):477-82. Epub 2004 Nov 30.
  58. Sembulingam K, Sembulingam P, Namasivayam A. Effect of acute noise stress on acetylcholinesterase activity in discrete areas of rat brain. *Indian J Med Sci*. 2003 Nov;57(11):487-92
  59. Säljö A, Bao F, Shi J, Hamberger A, Hansson HA, Haglid KG. Expression of c-Fos and c-Myc and deposition of beta-APP in neurons in the adult rat brain as a result of exposure to short-lasting impulse noise. *J Neurotrauma*. 2002 Mar;19(3):379-85.
  60. Martin PR, Todd J, Reece J. Effects of noise and a stressor on head pain. *Headache*. 2005 Nov-Dec;45(10):1353-64.
  61. Day HE, Masini CV, Campeau S. Reversible inactivation of the auditory thalamus disrupts HPA axis habituation to repeated loud noise stress exposures. *Brain Res*. 2009 Jun 18;1276:123-30. Epub 2009 Apr 18.
  62. Goble TJ, Møller AR, Thompson LT. Acute high-intensity sound exposure alters responses of place cells in hippocampus. *Hear Res*. 2009 Jul;253(1-2):52-9. Epub 2009 Mar 19.
  63. Samson J, Sheela Devi R, Ravindran R, Senthivelan M. Biogenic amine changes in brain regions and attenuating action of *Ocimum sanctum* in noise exposure. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Jan;83(1):67-75. Epub 2006 Jan 19.
  64. Güner Ç. Gürültünün sağlık üzerine etkileri. *Sürekli tıp eğitim dergisi*. Temmuz 2000.
  65. Hirose K, Discolo CM, Keasler JR, Ransohoff R. Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma. *J Comp Neurol*. 2005 Aug 22;489(2):180-94.
  66. Lim HW, Choi SH, Kang HH, Ahn JH, Chung JW. Apoptotic Pattern of Cochlear Outer Hair Cells and Frequency-specific Hearing Threshold Shift in Noise-exposed BALB/c Mice. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2008 Jun;1(2):80-5. Epub 2008 Jun 20.
  67. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006 Feb;27(1):1-19.

68. Konings A, Van Laer L, Van Camp G. Genetic Studies on Noise-Induced Hearing Loss: A Review. *Ear Hear.* 2009 Feb 3. 30;151-159
69. Bektas D, Martin GK, Stagner BB, Lonsbury-Martin BL. Noise-induced hearing loss in mice treated with antiretroviral drugs. *Hear Res.* 2008 May;239(1-2):69-78. Epub 2008 Feb 8.
70. Li H, Steyger PS. Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics. *Noise Health.* 2009 Jan-Mar;11(42):26-32.
71. Hours M, Bernard M, Arslan M, Montestrucq L, Richardson L, Deltour I, Cardis E. Can loud noise cause acoustic neuroma? Analysis of the INTERPHONE study in France. *Occup Environ Med.* 2009 Jul;66(7):480-6. Epub 2009 Mar 15.
72. Van Kempen EE, van Kamp I, Stellato RK, Lopez-Barrio I, Haines MM, Nilsson ME, Clark C, Houthuijs D, Brunekreef B, Berglund B, Stansfeld SA. Children's annoyance reactions to aircraft and road traffic noise. *J Acoust Soc Am.* 2009 Feb;125(2):895-904.
73. Bockelbrink A, Willich SN, Dirzus I, Reich A, Lau S, Wahn U, Keil T. Environmental noise and asthma in children: sex-specific differences. *J Asthma.* 2008 Nov;45(9):770-3.
74. Harrison RV. Noise-induced hearing loss in children: A 'less than silent' environmental danger. *Paediatr Child Health.* 2008 May;13(5):377-82.
75. Babisch W, Neuhauser H, Thamm M, Seiwert M. Blood pressure of 8-14 year old children in relation to traffic noise at home--results of the German Environmental Survey for Children (GerES IV). *Sci Total Environ.* 2009 Nov 1;407(22):5839-43. Epub 2009 Sep 2.
76. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Trigger factors in childhood migraine: a clinic-based study from eastern India. *J Headache Pain.* 2009 Oct;10(5):375-80. Epub 2009 Aug 25.
77. G. Kay, N. Tarcic, T. Poltyrev, M. Weinstock. Prenatal stress depressed immune function in rats. *Physiology and Behavior.* Vol.63, No.3, pp. 397-402, 1998
78. Rocha EB, Frasson de Azevedo M, Ximenes Filho JA. Study of the hearing in children born from pregnant women exposed to occupational noise: assessment by distortion product otoacoustic emissions. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 May-Jun;73(3):359-69.

79. Rasmussen S, Glickman G, Norinsky R, Quimby FW, Tolwani RJ. Construction noise decreases reproductive efficiency in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2009 Jul;48(4):363-70.
80. Oliveira MJ, Pereira AS, Castelo Branco NA, Grande NR, Aguas AP. In utero and postnatal exposure of Wistar rats to low frequency/high intensity noise depletes the tracheal epithelium of ciliated cells. *Lung.* 2001;179(4):225-32.
81. Kaltenbach M, Maschke C, Klinke R. Health consequences of aircraft noise. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Aug;105(31-32):548-56. Epub 2008 Aug 4.
82. Graham JM, Janssen SA, Vos H, Miedema HM. Habitual traffic noise at home reduces cardiac parasympathetic tone during sleep. *Int J Psychophysiol.* 2009 May;72(2):179-86. Epub 2008 Dec 13.
83. Tassi P, Saremi M, Schimchowitsch S, Eschenlauer A, Rohmer O, Muzet A. Cardiovascular responses to railway noise during sleep in young and middle-aged adults. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Mar;108(4):671-80. Epub 2009 Nov 10.
84. Babisch W, Kamp I. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise Health.* 2009 Jul-Sep;11(44):161-8.
85. Bodin T, Albin M, Ardö J, Stroh E, Ostergren PO, Björk J. Road traffic noise and hypertension: results from a cross-sectional public health survey in southern Sweden. *Environ Health.* 2009 Sep 10;8:38.
86. Chang TY, Lai YA, Hsieh HH, Lai JS, Liu CS. Effects of environmental noise exposure on ambulatory blood pressure in young adults. *Environ Res.* 2009 Oct;109(7):900-5. Epub 2009 Jun 25.
87. Hoffmann B, Moebus S, Dragano N, Möhlenkamp S, Memmesheimer M, Erbel R, Jöckel KH; Heinz Nixdorf Recall Investigative Group. Residential traffic exposure and coronary heart disease: results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Biomarkers.* 2009 Jul;14 Suppl 1:74-8. Review.
88. Vitale G, Arletti R, Sandrini M. : Acute noise stress analgesia in relation to 5-HT<sub>2</sub> and mu-opioid receptor changes in the frontal cortex of young mice. *Life Sci.* 2005 Sep 30;77(20):2500-13.

89. Boyle Y, Bentley DE, Watson A, Jones AK. Acoustic noise in functional magnetic resonance imaging reduces pain unpleasantness ratings. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):1278-83. Epub 2006 Mar 3.
90. Rhudy JL, Meagher MW. Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women. *J Pain*. 2001 Feb;2(1):57-64.
91. Scandalios J.G. Oxidative stress responses - what have genome-scale studies taught us? *Genome Biology* 2002, 3: reviews1019 (18 June 2002)
92. Balcı N. Sürekli gürültüye maruz kalınan bazı iş kollarında çalışan kişilerde serum total sialik asit, ksantin oksidaz, malondialdehit, nitrik oksit, arginaz ve ornitin değerleri Yüksek lisans tezi, Kahramanmaraş 2007
93. Altan N. Diabetes Mellitus and Oxidative Stres. *Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem* 2006; 31 (2); 51–56.
94. Altınışık M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. [www. mustafaaltinisik.org. uk /21-adsem-01s.pdf](http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf)
95. Koç A. Antioksidanların cep telefonu ile oluşturulmuş testiküler apoptozis ve oksidatif stres üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Ankara 2008
96. Antmen Ş. E. Talasemide oksidatif stres. Yüksek lisans tezi, Adana 2005
97. Szeto HH. Mitochondria-Targeted Peptide Antioxidants: Novel Neuroprotective Agents. *AAPS Journal*. 2006; 8(3): E521-E531.
98. Kılınç A., Kılınç K. Nitrik oksit. Biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Palme yayıncılık. Ankara, 2003.
99. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 83-89.
100. Konukoğlu D., Akçay T. Glutatyon metabolizması ve klinik önemi. *Temel Klinik Tıp Bilimleri* 1995, 15: 214-218
101. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002 Winter;20(4):303-28. Review.
102. G.A. Holdgate, W.H.J. Ward and F. McTaggart Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochemical Society Transactions* (2003) Volume 31, part 3
103. Eren M. Kalp yetersizliği tedavisinde statinlerin yeri. *Türk Kardiyoloji Arşivi* 2009; 37: 501-511.

104. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein JJ, Harris S, Pears J, Hutchinson HG. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):882-8.
105. Bar SL, Holmes DT, Frohlich J. Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy. *Can Fam Physician.* 2007 Mar;53(3):428-31.
106. Karataş M., Küçükardalı Y., Terekeci H., Uslu A., Öktenli Ç. Statine bağlı yanetki gelişen olgularda aralıklı rosuvastatin kullanımı antihiperlipidemik etki ve pleiotropik etki bakımından faydalı mıdır? Henüz yayımlanmamış makale.
107. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010 Feb 27;375(9716):735-42. Epub 2010 Feb 16.
108. Keating GM, Robinson DM. Rosuvastatin: a review of its effect on atherosclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(2):127-46. Review.
109. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):689-98.
110. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007 Mar;5(2):177-93. Review.
111. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, Wilpshaar W. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J.* 2005 Dec;26(24):2664-72. Epub 2005 Sep 5.
112. Çay S., Tuna F., Demirkan B., Yetim M., Büyükterzi Z., Baysal E. Hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin, rozuvastatin, atorvastatin + ezetimib ve rozuvastatin + ezetimibin lipid profile üzerine olan etkisi. *MN Kardiyoloji Cilt:15 Sayı:1 2008 Türk Kardiyoloji Derneği. 23.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Sözel bildiri* <http://www.tkd.org.tr/SunuMerkezi>

113. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006 May 13;332(7550):1115-24.
114. Wolffenbuttel BH, Franken AA, Vincent HH; Dutch Corall Study Group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med*. 2005 Jun;257(6):531-9.
115. Vergès B, Florentin E, Baillot-Rudoni S, Monier S, Petit JM, Rageot D, Gambert P, Duvillard L. Effects of 20 mg rosuvastatin on VLDL1-, VLDL2-, IDL- and LDL-ApoB kinetics in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1382-90.
116. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A, De Lutiis MA, Barsotti A, Felaco M, De Caterina R. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2005 Jun 1;66(3):462-71. Epub 2005 Mar 2.
117. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423. Review.
118. Güleç S. [The JUPITER trial: a new approach in primary prevention] *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009 Apr;37 Suppl 4:18-26. Turkish.
119. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Mar;61(3):262-74.
120. Link A, Ayadhi T, Böhm M, Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):2945-55. Epub 2006 Sep 29.
121. Furman C, Copin C, Kandoussi M, Davidson R, Moreau M, McTaggart F, Chapman MJ, Fruchart JC, Rouis M. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. *Atherosclerosis*. 2004 May;174(1):93-8.
122. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Malinin AI, Lowry DR, Tanguay JF, Hennekens CH. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol*. 2006 May 1;97(9):1332-6. Epub 2006 Mar 20.



123. van Oostrom AJ, Plokker HW, van Asbeck BS, Rabelink TJ, van Kessel KP, Jansen EH, Stehouwer CD, Cabezas MC. Effects of rosuvastatin on postprandial leukocytes in mildly hyperlipidemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis*. 2006 Apr;185(2):331-9. Epub 2005 Aug 10.
124. Dulak J, Józkwicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005 Dec;5(8):579-94.
125. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Delbarba A, Salvi A, Rosei EA. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jan;68(1):16-21. Epub 2007 Jul 30.
126. Xing H, Sun S, Mei Y, Herman D. The protective effect of rosuvastatin on ischemic brain injury and its mechanism. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2006;26(6):667-9.
127. A. Zacco, J. Togo, K. Spence, A. Ellis, D. Lloyd, S. Furlong and T. Piser. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Protect Cortical Neurons from Excitotoxicity. *The Journal of Neuroscience*, December 3, 2003 • 23(35):11104–11111.
128. Sironi L, Gianazza E, Gelosa P, Guerrini U, Nobili E, Gianella A, Cremonesi B, Paoletti R, Tremoli E. Rosuvastatin, but not simvastatin, provides end-organ protection in stroke-prone rats by antiinflammatory effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Mar;25(3):598-603. Epub 2005 Jan 27.
129. Die J, Wang K, Fan L, Jiang Y, Shi Z. Rosuvastatin preconditioning provides neuroprotection against spinal cord ischemia in rats through modulating nitric oxide synthase expressions. *Brain Res*. 2010 Jul 30;1346:251-61. Epub 2010 May 31.
130. Liuni A, Luca MC, Gori T, Parker JD. Rosuvastatin prevents conduit artery endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion by a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 9;55(10):1002-6.
131. Awad AS, Sharif AE. Immunomodulatory effects of rosuvastatin on hepatic ischemia/reperfusion induced injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010 Feb 2.
132. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D,

- Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. Epub 2009 Mar 30.
133. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-275.
  134. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
  135. Durak I, Yurtarslani Z, Canbolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta* 1993; 214: 103-104.
  136. Aebi H. Catalase In: Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York and London: Academic Press, 1974; 673-677.
  137. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab & Clin Med* 1967; 70: 158-169.
  138. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal, In: Packer, L., Glazer, A.N., (Eds 9). *Methods in Enzymology*, V 186, *Oxygen Radicals in Biological systems*, New York: Academic Press, 1990:407-421.
  139. Cortas, N. K., Wakid, N. W.: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36:1440-1443.
  140. Levine, RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stantman ER, Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. In : Packer, L., Glazer, A.N. (Eds). *Methods in Enzymology* V 186, *Oxygen Radicals in Biological Systems*, New York: Academic Press, 1990:464-478.
  141. Van Campen LE, Murphy WJ, Franks JR, Mathias PI, Toraason MA. Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat. *Hear Res*. 2002 Feb;164(1-2):29-38.
  142. Dereköy FS, DüNDAR Y, Aslan R, Cangal A. Influence of noise exposure on antioxidant system and TEOAEs in rabbits. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001 Dec;258(10):518-22.

143. Demirel R., Mollaoğlu H., Yeşilyur H.2, Üçok K., Ayçiçek A., Akkaya M., Genç A., Uygur R., Doğan M. Noise Induces Oxidative Stress in Rat. *Eur J Gen Med* 2009;6(1):20-24
144. Şahin E., Gümüşlü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization–cold) *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2007) 34, 425–431
145. Samson J, Wiktorek-Smagur A, Politanski P, Rajkowska E, Pawlaczyk-Luszczynska M, Dudarewicz A, Sha SH, Schacht J, Sliwinska-Kowalska M. Noise-induced time-dependent changes in oxidative stress in the mouse cochlea and attenuation by D-methionine. *Neuroscience*. 2008 Mar 3;152(1):146-50.
146. Aravind Kumar N., Mathangi D.C., Namasivayam A., Noise induced changes in free radical scavenging enzymes in the blood and brain of albino rats. *Medical Science research* 1998. 26, 811-812.
147. Ilhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M, Akyol O, Ozen S Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain. *Clin Chim Acta*. 2004 Feb;340(1-2):153-62.
148. Kilic E, Kilic U, Matter CM, Lüscher TF, Bassetti CL, Hermann DM. Aggravation of focal cerebral ischemia by tissue plasminogen activator is reversed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor but does not depend on endothelial NO synthase. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):332-6. Epub 2004 Dec 29.
149. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 2008;70(3):193-219. Review.
150. Gómez-García A, Martínez Torres G, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Ayala E, Alvarez-Aguilar C. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Dec;60(12):1242-9.
151. Shchukin IuV, D'iachkov VA, Seleznev EI, Danilova EA, Pikatova EA, Medvedeva EA. Molecular mechanisms of effects of rosuvastatin on systemic oxidative stress and endogenous inflammation in patients with atherosclerosis *Kardiologiya*. 2008;48(8):41-5.

152. Schupp N, Schmid U, Heidland A, Stopper H. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage in vitro via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):278-87. Epub 2007 Dec 21.
153. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, Berndt G, Hinkelmann U, Smith G, Schröder H. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Dec 17;325(3):871-6.
154. Habibi J, Whaley-Connell A, Qazi MA, Hayden MR, Cooper SA, Tramontano A, Thyfault J, Stump C, Ferrario C, Muniyappa R, Sowers JR. Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology*. 2007 May;148(5):2181-8. Epub 2007 Feb 22.
155. Piconi L, Corgnali M, Da Ros R, Assaloni R, Piliago T, Ceriello A. The protective effect of rosuvastatin in human umbilical endothelial cells exposed to constant or intermittent high glucose. *J Diabetes Complications*. 2008 Jan-Feb;22(1):38-45.
156. Sicard P, Delemasure S, Korandji C, Segueira-Le Grand A, Lauzier B, Guillard JC, Duvillard L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Anti-hypertensive effects of Rosuvastatin are associated with decreased inflammation and oxidative stress markers in hypertensive rats. *Free Radic Res*. 2008 Mar;42(3):226-36.