

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KUŞ BESLEYENLERDE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ
VE SERULOPLAZMİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferhat NAMLI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Zafer Hasan Ali Sak

**ŞANLIURFA
2013**

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KUŞ BESLEYENLERDE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ
VE SERULOPLAZMİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ferhat NAMLI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Zafer Hasan Ali Sak

**Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından
12144/2012 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ŞANLIURFA
2013

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet GENCER, Yrd. Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK'a, Yrd. Doç. Dr. Funda YALÇIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin bir döneminde bizimle olan ve bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Yrd Doç. Dr. Elif KÖSE'ye de ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki kıymetli hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmaları esnasındaki yardımları ve özellikle içten dostluklarından dolayı istatistiksel analiz konusunda sabrını ve yardımını esirgemeyen Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a ve tüm Biyokimya A.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Pek çok sıkıntıyı birlikte aştığımız ve pek çok güzelliği paylaştığımız değerli arkadaşlarım Göğüs Hastalıkları Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ferhat NAMLI

İÇİNDEKİLER	SAYFA
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 KUŞ BESLEYİCİSİ HASTALIĞI	2
2.2. HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Etyoloji	4
2.2.3. Tanı Kriterleri	7
2.2.3.1. Majör Kriterler	7
2.2.3.2. Minör Kriterler	7
2.2.4. Epidemiyoloji	7
2.2.5. İmmünpatogenez	8
2.2.6. Klinik Bulgular	9
2.2.6.1. Akut Form	9
2.2.6.2. Subakut Form	9
2.2.6.3. Kronik Form	10
2.2.7. Labaratuar Testleri	10
2.2.7.1 Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları	10
2.2.7.2. Bronkoalveoler Lavaj	11
2.2.7.3 Histopatolojik Tanı	11
2.2.7.4 Görüntüleme Yöntemleri	11

2.2.7.4.1. Akciğer Grafisi	11
2.2.7.4.2. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)	12
2.2.7.5. Ayırıcı Tanı	12
2.2.7.5 Tedavi	13
2.2.7.6 Prognoz	13
2.3 SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	14
2.3.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu	14
2.3.1.1. Süperoksit Radikali (O ₂ -)	15
2.3.1.2. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	16
2.3.1.3. Hidroksil Radikali (OH)	16
2.3.1.4. Singlet Oksijen (1O ₂)	16
2.3.1.5. Nitrik Oksit (NO)	16
2.3.1.6. Peroksinitrit (ONOO-)	17
2.3.2. Serbest Radikallerin etkileri	17
2.3.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri	17
2.3.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri	18
2.3.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri	18
2.3.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri	18
2.3.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Hedef Organları	19
2.4. ANTIOKSIDANLAR	20
2.4.1. Antioksidan sistemler	20
2.4.2. Antioksidan etki tipleri	20
2.4.3. İntraselüler antioksidan komponentler	21
2.4.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	21
2.4.3.2. Katalaz (CAT)	21
2.4.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	22
2.4.3.4. Glutasyon Redüktaz (GSSGR)	22
2.4.3.5. Redükte Glutasyon (GSH)	22
2.4.4. Membran antioksidanları	22
2.4.5. Ekstraselüler antioksidanlar	23
2.4.6. Total antioksidan seviye (TAS)	23

2.4.7. Total oksidan seviye (TOS)	24
2.4.8. Oksidatif stres indeksi (OSI)	24
2.5. SERULOPLAZMİN YAPI VE FONKSİYONLARI	25
3. MATERYAL METOD	28
3.1. Total antioksidan seviye (TAS)	29
3.2. Total oksidant seviye (TOS)	29
3.3. Oksidatif Stress İndeksi (OSİ)	30
3.4. Seruloplazmin (Ferooksidaz) Düzeyi Ölçümü	30
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Demografik Özellikler	31
4.2. Total Oksidatif Stres (TOS) Sonuçları	32
4.3. Total Antioksidan Kapasite (TAS) Sonuçları	32
4.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Sonuçları	33
4.5. Seruloplazmin Sonuçları	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

ABTS	2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid
BMI	Body Mass İndeks
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BOOP	Bronşiyolitıs obliterans organize pnömoni
CAT	Katalaz
CRP	C-Reaktif Protein
DEAE	Dietilaminitil
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Fe	Demir
FEV1	Zorlu Eksprasyon Volümü
FRC	Fonksiyonel Residuel Capacity
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Redükte Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSGR	Glutasyon Redüktaz
GST	glutathione S-transferase
HDAC	Histon deasetilaz
HEMOX	Heme oxygenase 1
HP	Hipersensitivite pnömonisi
İPF	İdiopatik pulmoner fibrozis
IgG	İmmunglobulin G
IgA	İmmunglobulin A
IgM	İmmunglobulin M
IL-6	interlökin 6
KBH	Kuş Besleyici Hastalığı
LPO	Lipid peroxide
MDA	Malondialdehit

MIP	Maksimal inspiratuar basınç
MMPs	Matriks metalloproteinler
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate H
NK	Naturel killer
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
OTDS	Organik toksik doz sendromu
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PR	Pulmoner rehabilitasyon
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROS	Reaktif oksijen metabolitleri
RV	Rezidüel Volüm
SFT	Solonum Fonksiyon Testi
SOD	Süperoksit dismutaz
SOD	Superoxide dismutase
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAS	Total Antioksidan Seviye
TLC	Total Lung Capacity
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TBB	Transbronşial byopsi
TORCH	TOwards a Revolution in COPD Health
TOS	Total Oksidan Seviye
V/Q	Ventilasyon Perfüzyon
VC	Vital Capacity
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
YLD	Years Lost Due to Disability

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo I Hipersensitivite pnömonilerinin etyolojik ajana göre adlandırılması antijenler ve kaynaklar **4**

Tablo II Oksijen Türevi Bileşikler **15**

ÖZET

Kuş Besleyenlerde Oksidatif Stres Parametreleri ve Seruloplazmin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr.Ferhat NAMLI

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışma ile kuşlara ait organik partiküller ile temasın seruloplazmin düzeyi ve oksidatif stres parametreleri ile ilişkisinin olup olmadığı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Şanlıurfa bölgesinde yaşayan; 40 adet kuş besleyicisi ile 40 adet kuş maruziyeti olmayan kişiler alındı. Çalışmaya alınan tüm kişilerin özgeçmişleri sorgulandı. Çalışmadaki her bireyin fizik muayenesi ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Daha önce herhangi bir şikayeti ve hastalığı bulunmayan; fizik muayenesi normal, solunum fonksiyon testlerinde ve diffüzyon testlerinde herhangi bir patoloji saptanmayan, sigara kullanmayan, en az altı ay maskesiz şekilde güvercinlerle teması olan 25-35 yaş grubu erkekler çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve kiloları birbiriyle uyumlu, sigara kullanmayan, kuş maruziyeti bulunmayan 40 adet sağlıklı erkek olgu dahil edildi. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek ve karaciğer yetmezlikleri olan, romatolojik hastalık ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Seruloplazmin ferooksidaz enzim aktivitesi Erel metoduna göre ölçüldü Total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ), Erel tarafından geliştirilmiş yeni otomatik ölçüm metodu ile çalışıldı. Bütün veriler, benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinin sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya, yaş ortalaması 28.80 ± 2.46 olan solunum fonksiyon testleri ve fizik muayenesi normal olan 40 kuş besleyicisi birey ile yaş ortalaması 29.03 ± 2.86 olan solunum fonksiyon testleri ve fizik muayenesi normal olan ancak kuş besleyicisi olmayan birey alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerde sigara kullanımı mevcut değildi. Yaş ve BMİ (body mass index: vücut kitle indeksi) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kuş besleyenlerde ortalama TOS değerleri 27.27 ± 7.18 H₂O₂Eqv/L iken, kontrol grubunda 27.80 ± 7.37 μ molH₂O₂Eqv/L olarak tespit edildi. Gruplar arasında TOS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.889$). TOS değeri ile

seruloplazmin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Seruloplazmin yüksekliği ile beraber TOS değerlerinde orantısal olarak artma tespit edildi. Ortalama TAS düzeyi kontrol grubunda 0.93 ± 0.12 $\mu\text{molTroloxEqv/L}$ iken; kuş besleyenlerde ortalama 0.85 ± 0.16 $\mu\text{molTroloxEqv/L}$ olarak bulundu. Kuş besleyicilerde ortalama TAS düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0.014$). TOS/TAS oranı göz önüne alınarak grupların oksidatif stres indeksi hesaplandı. Buna göre OSİ değeri kuş besleyenlerde 3.25 ± 0.85 AU, kontrol grubunda 2.94 ± 0.66 AU olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.074$). Ortalama seruloplazmin değerleri kuş besleyicilerde 752.96 ± 143.95 U/L, kontrol grubunda 652 ± 133.54 U/L olarak bulundu. Buna göre ortalama seruloplazmin düzeyi kuş besleyicilerde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0.002$).

Sonuçlar: Bulgular işaret ediyor ki: seruloplazmin ve TAS düzeyi ile fibroze kadar ilerleyen hipersensitivite pnömonisi arasında bir ilişki olabilir. Oksidan maddelerin artması ve bunun yanında antioksidan kapasitenin azalması hatta artan oksidanlara rağmen değişmemesi hipersensitivite pnömonisi oluşumuna ve/veya ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bundan dolayı, bu hastalarda antioksidan kapasitenin dışarıdan verilebilecek antioksidanlarla (vitamin A, C ve E gibi) destekleyici tedavi ile artırılmasının hipersensitivite oluşum sürecinin yavaşlamasına ve kliniğin olumlu yönde hafiflemesine neden olabileceği öngörülebilir. Kuş besleyicilerde seruloplazmin yüksekliği ile hipersensitivite pnömonisi gelişimi arasında bir ilişki olabilir. Özellikle hastalığın gelişimi ve fibrozis oluşumunun bir markeri olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipersensitivite pnömonisi, TOS, TAS, OSİ, Seruloplazmin

ABSTRACT

Assessment of Oxidative Stress Parameters and Ceruloplasmin Levels in Birders (birdfeeder)

Ferhat NAMLI, MD

Specialization Thesis, Department of Chest Diseases

Objective: In this study, is aimed to determine with contacting theavianorganic particles whether has relationship between oxidative stres parameters and ceruloplasmin level.

Materials and Methods:In this study 40 birdfeeder and other 40 person who do not exposure of bird,took who live in Sanliurfa.All persons included in the study were examined.Physical examination and pulmonary function test wasperformed on eachindividual in the study. 25-35 age group men included in the study who had not any symptoms and disease previously;physical examination was normal, in pulmonary function tests and diffusion tests were normal,non-smoker and were contacting the pigeons without mask least six months. In the control group,40 healthy male who are compatible witheachother aboutage, sex and weight,non-smoker and do not exposure of bird, healty were included in this study.Study was controlled, was plannedprospectively and was approved by the EthicsCommittee of Harran University School of Medicine.Patients with coronary artery disease, diabetes mellitus, uncontrolled hypertension,heartfailure, chronicrenal and liver failure, rheumatic disease and malignancy were excluded from study.Ceruloplasmin ferrooksidaz enzyme activity was measured by themethod of Erel. Total antioxidantlevel (TAS), total oxidantstatus (TOS) and oxidative stres index (OSI),studied with thenewautomatic measurement method was developed by Erel.All the data were compared with the results of blood samples obtained from healthy individuals of similarage and sex.

Findings:40 birdfeeder whose averageage of 28.80 ± 2.46 , pulmonary function tests and physical examination were normal, another 40 person who are not birdfeeder and averageage of 29.03 ± 2.86 , pulmonary function tests and physical examination were normal, were included to the study.All individuals included in the study arenon-smokers.No statistically significant difference between thegroups in terms of ageand BMI ($p > 0.05$). (body massindex: vücut kitle indeksi). WhileTOS valuesaveragewas $27.27 \pm 7.18 \text{ H}_2\text{O}_2\text{Eqv} / \text{L}$ in birdfeeder, in thecontrolgroupwas $27.80 \pm 7.37 \text{ } \mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eqv} / \text{L}$. There was nostatistically significant difference between the groups in terms of the TOS values ($p = 0.889$).There was statistically significant difference between the groups in terms of TOS value of ceruloplasminlevel. While ceruloplasmin levels getting higher,TOS values were increased proportionally.When average TAS levelwas $0.93 \pm 0.12 \text{ } \mu\text{molTroloxEqv} / \text{L}$ in the control group; it was $0.85 \pm 0.16 \text{ } \mu\text{molTroloxEqv} / \text{L}$ in birdfeeder. Inbirdfeedersaverage TAS level was statistically

significantly lower than the control group ($p = 0.014$). TOS / TAS ratio was calculated taking into account the oxidative stress index of groups. According to this in birdfeeder OSI value was 3.25 ± 0.85 AU, in the control group was 2.94 ± 0.66 AU. The difference between groups was not statistically significant ($p = 0.074$). Average values of ceruloplasmin in birdfeeder was 752.96 ± 143.95 U / L, in the control group was 652 ± 133.54 U / L. According to this average level of ceruloplasmin in birdfeeder statistically significantly higher than the control group ($p = 0.002$).

Results: The finding indicates that there may be a relationship between hypersensitivity pneumonitis which progressed up to fibrosis and the level of ceruloplasmin and TAS. Increasing oxidant substances as well as decreasing antioxidant capacity even does not change in spite of increased oxidants, may contribute to the progression and formation of hypersensitivity pneumonitis. Hence, if antioxidant capacity in these patients were increasing with supportive therapy by given from the outside antioxidants (vitamins A, C and E, etc.), it can be caused to slow down of hypersensitivity formation process and may result positively direction for clinic. In birdfeeder, may be a relationship between high level of ceruloplasmin and development of hypersensitivity pneumonitis. And it can be used as a marker of disease development and the formation of fibrosis.

Keywords: Hypersensitivity pneumonitis, TOS, TAS, OSI, Ceruloplasmin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Özellikle güvercin başta olmak üzere kuş besleyiciliği bölgemizde yaygın görülmektedir. Kuş besleyenlerde birçok hastalığın görüldüğü bilinmektedir. Kuş Besleyici Hastalığı (KBH) nadir görülen hipersensitivite pnömonilerinin (HP) bir alt grubudur. Kuşa ait organik partiküllerin tekrarlayan solunumu sonucu akciğerde parankim harabiyeti oluşur. Klinik tablo; antibiyotiğe cevap vermeyen ateş, kırgınlık, eklem ağrısı, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığıdır.

Oksijen: Canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere zarar verir. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif hasara) 'oksidatif stres' denir. Normal şartlarda serbest oksijen radikallerinin etkileri endojen ve eksojen antioksidanlar tarafından dengelenir. Bazı durumlarda oksidanların artması ve antioksidanların azalması sonucu bu denge bozulur ve oksidatif stres yönüne kayar. Oksidanlar; akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, mukus hipersekresyonu yaparak, antiproteazları inaktive ederek, direkt proteazların etkinliğini arttırarak, plazma eksudasyonuna neden olarak, redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu arttırarak akciğer hastalığı gelişim patogenezine katkıda bulunurlar.

Seruloplazmin: İnsan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısıdır. Sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın %90-95'i seruloplazmine bağlı olarak bulunur. Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteinidir. Seruloplazmin ferrokسيداز aktivitesi ile ferröz demirin, ferrik demire oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferin ve depo proteini olan ferritine yüklenmesini kolaylaştırır. Aynı zamanda fanton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan aktivite gösterir. Seruloplazmin, süperoksid ve diğer reaktif oksijen türlerini uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı olarak kabul edilmektedir.

Hipersensitivite pnömonisinde inflamasyonun arttığı bilinmektedir. Yapılan literatür taramasında bazı inflamatuvar durumlarda oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulduğu görülmüştür. Bu durum hem oksidan yükteki artış hem de antioksidanlardaki

azalmadan kaynaklanabilir. Ayrıca inflamasyonda bir akut faz reaktanı olan seruloplazmin düzeyinin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada bir çeşit interstisyel akciğer hastalığı olan hipersensitivite pnömonisine (HP) neden olabilen, kuşa ait organik partiküller ile temasın; oksidatif stres parametreleri ve seruloplazmin düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KUŞ BESLEYİCİSİ HASTALIĞI

Günümüzde hızlı kentleşme ve benzer nedenlerle eskiye oranla biraz azalmakla birlikte, bölgemizde hala güçlü bir güvercin kültürüne rastlanmaktadır. Bu kültürün oldukça eski dönemlere dayandığı bir gerçektir. Bölgede güvercinin kutsal bir kuş olarak bilinmesinin yanı sıra, haberleşme amacı ile kullanılan güvercinlerin sağladığı yararlar kuşaktan kuşağa aktarılarak kültürün devamlılığı sağlanmıştır. Bütün bunların halk üzerinde yarattığı etkiler sonucu bölgede güvercin yetiştiriciliği canlılığını kaybetmeksizin günümüze kadar gelmiştir.

Kuş besleyenlerde birçok hastalığın görüldüğü bilinmektedir. KBH nadir görülen hipersensitivite pnömonilerinin bir alt grubudur. Kuşa ait organik partiküllerin tekrarlayan solunumu sonucu akciğerde parankim harabiyeti oluşur. Düşük doz maruziyeti ve indirek karşılaşanlardaki insidansı bilinmemektedir. Yoğun antijenle karşılaşanlar arasında KBH prevalansı %5-15 arasında bildirilmiştir (1). Kuş besleyicileri arasında yapılan çalışmalarda, hastalığın prevalansı %6-21 arasında değişmektedir (2). Küpeli ve arkadaşlarının çalışmasında hastalığın prevalansı ülkemiz için %10 olarak bildirilmiştir (3,4). Klinik tablo hastalığa özgü olmayan ateş, kırıklık, eklem ağrısı, öksürük nedeniyle gribal infeksiyonla karıştırılmakta, nefes darlığı giderek artmakta ve ateş antibiyotiğe cevap vermemektedir (5). Bu şekliyle hastalık tanınmadığı takdirde kronik forma geçerek pulmoner fibrozise ilerleyebilir (1). Klinik tablonun atipik pnömoni, toksik toz sendromu, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve granümatöz hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (6). Diğer hipersensitivite pnömonilerinde olduğu gibi KBH'de de giderek artan nefes darlığı, bibaziler inspiratuvar raller, egzersizle artan hipoksi, restriktif ventilasyon bozukluğu, radyolojide nodüler veya retikülonodüler opasiteler bulunur. KBH'de solunum fonksiyon testinde restriktif patern ve DLCO'da azalma gösterir (1). Obstrüktif patern nadirdir. Warren ve arkadaşları çalışmalarında, 3/9 olguda obstrüksiyon saptamış ve bunu bronşların hiperaktif cevabı olarak

açıklamışlardır (7). Pelikan ve arkadaşları ise düşük dozların obstrüksiyona neden olduğunu, alveolit yapmadığını bildirmişlerdir (2). KBH’de spesifik bronş provokasyon testi, bunun geç dönem sonuçları, serum veya bronkoalveoler lavaj (BAL)’da spesifik antikorların varlığı, tükürkte spesifik IgG, BAL’da CD4/CD8 oranının düşüklüğü ve nükleer teknikler tanıya katkı sağlamakta, ancak spesifik bulunmamaktadır (1, 2). Tanı için dikkat çekici bir çalışma da, Ramirez- Venegas’ın spesifik provokasyon testi sırasında vücut ısısında 0.5°C’lik artışın %82 spesifik bulunmasıdır (8). Warren ve arkadaşları BAL, bronş hiperreaktivitesi ve transbronşiyal biyopsi (TBB) gibi tetkiklerin pratik uygulamada çok gerekli olmadığını, akut maruziyet ajanının belli olduğu ve ajandan uzaklaşmakla kliniğin düzeldiği olgularda en muhtemel tanının klinik olarak konulabileceğini bildirmişlerdir (7). Aynı şekilde Meyer ve arkadaşları, açık akciğer biyopsisi sonucu fibrozis olarak gelen olgularda, geriye dönülerek hastalık öyküsü derinleştirildiğinde kuş maruziyeti olması ile tanı sağlandığını bildirmişlerdir (9). Kliniğin önemini vurgulayan bu çalışmaların yanı sıra Terho ve arkadaşları, öykü ve laboratuvar bulgularını birleştiren tanı kriterlerini geliştirmişlerdir (10). Üç majör [1. Antijene maruz kalma öyküsü veya serumda antikor tespiti, 2. Hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu semptomların varlığı, 3. Akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi (BT)’de hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu bulguların varlığı] ve üç minör kriter (1. Bazallerde kreptan rallerin duyulması, 2. İstirahatte ya da egzersizde anormal difüzyon kapasitesi, 3. Arteryel hipoksemi) ile tanıya ulaşılmaktadır. Son yıllarda benzer şekildeki tanı kriterlerinde laboratuvar bulguları daha ağırlıklı bulunmaktadır (3,11). Tabak ve arkadaşları, tanıda en önemli noktanın semptomlar ile maruziyet arasındaki ilişkiyi ortaya koyan öykü olduğunu bildirmektedir (12). Hastalığın prognozunu tahmin etmek zordur. KBH’de ana tedavi maruziyetten uzaklaşmaktır (13).

2.2. HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ

2.2.1. Tanım

Ekstresek allerjik alveolit olarak da bilinen hipersensitivite pnömonisi (HP), organik toz partiküllerinin veya çeşitli kimyasal maddelerin tekrarlayan inhalasyonu sonucu gelişen IgE aracılı olmayan bir hipersensitivite reaksiyonudur (14). İlk kez 1713 yılında Ramazzini, çiftçilerde HP’ye benzer bir hastalık tanımlamıştır. Çiftçi akciğeri ise ilk olarak 1932 yılında İngiltere’de Cambell tarafından yayınlanmıştır. O zamandan bu yana çok çeşitli antijenlerin neden olduğu birçok HP tipi

yayınlanmıştır. Etkenler farklı olsa da benzer klinik, radyolojik ve patolojik özellikler ortak bir patogenezin olduğunu düşündürmektedir (15).

2.2.2. Etyoloji

HP'ye neden olan 200'ün üzerinde antijen tanımlanmıştır. Bu antijenler hayvan protein veya glikoproteinleri, bitkiler, bakteriler, mantarlar, protozoalar, virüsler veya düşük molekül ağırlıklı kimyasallar ve ilaçlar olarak sayılabilir (15,16).

Etyolojik ajanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo.1.: Hipersensitivite pnömonilerinin etyolojik ajana göre adlandırılması, olası antijenler ve kaynakları

Hastalık	Antijen Kaynağı	Olası Antijen
Çiftçi akciğeri	Küflü saman	Thermophilic actinomyces, M. fanei (S. rectivirgula), T. vulgaris, Aspergillus spp.
Bagassosis	Küflü şeker kamışı posası	Thermophilic actinomyces, T. Sacchari, T. Vulgaris
Mantar işçisi hastalığı	Küflü gübre ve mantarlar	Thermophilic actinomyces, M. fanei, T.vulgaris, Aspergillus spp
Suberosis	Küflü şişe mantarı	Penicillium spp.
Malt işçisi akciğeri	Küflü arpa tanecikleri	Aspergillus clavatus
Akçaağaç kabuğu hastalığı	Kontamine ağaç kabukları	Crytostroma corticale
Sequoisis	Kontamine tahtalar	Graphium spp., kızılbaş tozu, Pullularia spp
Soya fasulyesi akciğeri	Hayvan yemi olarak soya fasulyesi	Soya fasulyesi dış kabuk antijeni
Tahta tozu HP	Kontamine tahta tozları	Bacillus subtilis, Alternaria
Gübre akciğeri	Gübre	Aspergillus spp., T. Vulgaris
Peynir işçisi akciğer	Peynir ya da peynir kabuğu	Penicillium spp.
Odun hamuru işçisi hastalığı	Kontamine odun hamuru	Alternaria spp

Tahta yontucu akciğeri	Kontamine odun talaşları	Rhizopus spp., Mucor spp.
Sera akciğeri	Sera toprağı	Aspergillus spp., Penicillium spp., Cryptostroma corticale
Kahve işçisi akciğeri	Yeşil kahve tozu	Bilinmiyor
Patates işçisi akciğeri	Patatesle beraber küflü otlar	Thermophylic actinomycetes, M. faeni, T. vulgaris, Aspergillus sp
Tütün işçisi akciğeri	Küflü tütün	Aspergillus spp.
şarap yapımcısı akciğeri	Üzümlerdeki küf	Botrytis cinerea
Binicilik okulu akciğeri	Ahırdaki küflü saman	Thermophylic actinomycetes, M. faeni (S. rectivirgula), T. Vulgaris
Evsel alerjik alveolitis	Çürümüş tahta	Fungi Serpula lacrymans, leucogrophana pinastr,
Güvercin besleyici akciğeri	Kuş dışkı, tüy, serumu	Değişmiş serum/tüy proteinleri
Hindi yetiştiricisi akciğeri	Hindi ürünleri	Hindi proteinleri
Tavuk besleyicisi akciğeri	Tavuk tüyü	Tavuk tüyü proteini
Yorgan akciğeri	Yorgan ve yastık	Kaz proteinleri
Labaratuar çalışanı HP	Sıçan idrarı	Sıçan idrarı proteini
Ventilatör akciğeri	Kontamine nemlendiriciler, nem tutucular, ısıtma sistemleri	Thermophylic actinomycetes, T. candidus, T. vulgaris, Penicillium spp.,Cephalosporium spp., Amoebae Klebsiella spp., Candida sp
Bodrum katı akciğeri	Kontamine bodrum katları	Cephalosporium spp., Penicillium spp.
Sauna hastalığı	Sauna suyu	Aureobasidium spp.
Deterjan işçisi akciğeri	Deterjan enzimleri	Bacillus subtilis
Japon yaz evi HP	Ev tozu	Tichosporon cutaneum
Sıcak banyo akciğeri	Tavandaki küf	Cladosporium spp.

Makine operatörü akciğeri	Kontamine endüstriyel sıvılar	Pseudomonas spp
Saksafon akciğeri	Saksafon ağızlığı	Candida albicans
Kimyasal gübre akciğeri	Kontamine gübre	Streptomyces albu

Kuş ve hayvan proteinleri kuş yetiştiricisi akciğeri, kürkçü akciğeri gibi HP tiplerine neden olur. Güvercinler HP oluşumuna neden olan en sık kuş türü olmasına karşılık benzer hastalık muhabbet kuşu, papağan, tavuk ve hindi proteinleriyle de oluşabilmektedir (17, 18).

Çiftçi akciğerine neden olan en önemli antijen termofilik aktinomiçeslerdir. Bu mikroorganizmalar sıcak ambar ve ahırlardaki küflü, çürük saman, kültür mantarı ve şeker kamışlarında ürer. Bu ortamlarda kontamine havada bulunan yüklü antijenlerin inhalasyonu ile hastalık oluşur (15, 19, 20, 21, 22).

Çeşitli bakterilerin HP'ye neden olduğu birçok olgu sunumunda gösterilmiştir. HP'ye en sık neden olan bakteriler *Acinetobacter lwoffii* ve *Mycobacterium immunogenum*'dur. Diğer bakteriler ise *B.cereum*, *B.subtilis*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve bazı streptomiçes türleridir. Saprofitik mantarlar ise çürük sebzelerde, kontamine ventilasyon sistemlerinde bulunur ve çok sık HP'ye neden olurlar (23, 24, 25, 26, 27).

Çiftçi akciğerine termofilik mikroorganizmalar dışında birçok mantar çeşidi de neden olmaktadır. Bunlar; *Absidia corymbifera*, *Eurotorium amstelodami*, *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Penicillium brevicompactum* ve *Penicillium olivicolor* olarak sayılabilir (21, 23, 28).

Mantara bağlı HP çiftçiler dışında gıda sanayi çalışanlarında da sıklıkla görülmektedir. Özellikle arpa, peynir, sosis, soya sosu ve ticari mantar endüstrileri çalışanlarında HP tanımlanmıştır (29, 30).

Gıda dışı endüstrilerde HP ile birliktelik şişe mantarı üreticilerinde, alçı-sıva işçileri ve ahşap işçilerinde sıklıkla görülür (23).

2.2.3. Tanı Kriterleri

2.2.3.1 Majör Kriterler

En az dört majör kriter olmalıdır:

- HP ile uyumlu semptomlar
- Neden olan antijenin öykü veya serum ya da bronkoalveoler lavaj (BAL)'daki antikorların saptanmasıyla kanıtlanması
- HP'nin akciğer grafisinde (retikülonodüler infiltratlar, lineer opasiteler) veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografideki (buzlu cam görünümü, mikronodüller, balpeteği görünümü, lineer opasiteler, hava hapsi) karakteristik bulguları
- BAL'da lenfositozun gösterilmesi
- Akciğer biyopsisi alındıysa alveolit, nonkazeöz granülomlar, dev hücreler, köpüksü alveoler makrofajlar veya fibrozis gibi HP ile uyumlu histolojik değişikliklerin gösterilmesi
- Doğal provokasyonun pozitif olması.

2.2.3.2. Minör Kriterler

En az iki minör kriter olmalıdır:

- Bibaziler ince raller
- Azalmış difüzyon kapasitesi
- Arteriyel hipoksemi (istirahatte veya egzersiz sonrası).

2.2.4. Epidemiyoloji

HP prevalansı ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye değişebilir. Görülme sıklığı lokal iklime, mevsime, coğrafi özelliklere, lokal alışkanlıklara ve endüstriyel bitki üretim varlığına bağlı olarak farklılıklar gösterebilir (15, 31).

Avrupa'da en sık rastlanılan tipi çiftçi akciğeri ve kuş besleyicilerinde görülen HP'dir. Çiftçilerde çiftçi akciğeri görülme prevalansı %1-19, güvercin besleyicilerinde HP görülme prevalansı %6-20 olarak saptanmıştır. Güvercin yetiştirici hastalığı Avrupa ve Amerika'da çoğunlukla erkeklerde görülür ve mevsimsel bir predominansı yoktur (14, 16).

HP çocuklar dahil tüm yaş gruplarında görülebilir. HP'li hastaların yaklaşık %85'i sigara içicisi değildir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber sigaranın lenfosit ve makrofaj fonksiyonunu süprese ederek HP oluşumu için gerekli olan hücrel immün yanıtın azalması şeklinde açıklanmaktadır. Sigara içenlerde prognoz daha kötüdür (14, 16, 23).

2.2.5. İmmünpatogenez

5 µ'den küçük partiküller akciğer periferine ulaşarak HP'ye neden olabilir. Antijen inhalasyonundan sonra akut yanıt bronşiyollerde, alveollerde ve interstisyumda mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize nonspesifik difüz pnömoni tablosudur. Tekrarlayan maruziyetlerde bronşiyollerde lenfosit infiltrasyonu ile subakut evre gelişir. Kronik evre ise üç hafta içinde gelişir ve nonkazeöz epitelooid granülomlar ile karakterizedir. Uzun süreli maruziyetlerde progresif fibroz ve bronşiyolitis obliterans gelişebilir. Geç kronik süreçlerde fibrozis bal peteği akciğeri ile sonuçlanarak olağan interstisyel pnömoniye benzer bir histopatoloji görülebilir (14, 15, 32).

HP'de görülen karakteristik histopatolojik lezyonlar:

- Nonspesifik interstisyel pnömoni
- Selüler bronşiyolit
- Granülomatöz inflamasyon

Bu histolojik triad HP'li hastaların %75'inde görülür. Karakteristik olarak sekonder lobüllerin santral bölümleri tutulmaktadır.

HP'nin en önemli karakteristik bulgularından biri olguların serumlarında presipitan antikorların saptanmasıdır. Bu da HP'nin patogenezinde immün kompleks aracılı immün yanıtın rol oynayabileceğini gösterir. Bu antikorlar genellikle IgG subtiplerine aittir ancak IgA ve IgM antikorları da saptanabilir. BAL'da immünglobulin konsantrasyonlarının ve IgG'nin albümine oranının kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiş ve bu bulgu antikor üretiminin akciğer dokusunda olduğunu desteklemektedir (33).

HP patogenezinde rol oynayan diğer mekanizma T hücre aracılı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu, diğer bir adıyla tip IV immün yanıttır. HP için karakteristik histopatolojik bulgular olan granülom oluşumu ve bronşiyolitis obliterans gelişiminden T hücreli immün yanıtın sorumlu olduğu gösterilmiştir. Antijen alveole girdiğinde alveoler makrofajlarca yutulur. Bu alveoler makrofajlar CD4+ ve CD8+ T lenfositlerince aktive edilerek çok çeşitli kemokinler ve özellikle Th1 tipi mediyatörler salgılar (16, 33).

BAL'da predominant hücre tipi CD8+ T hücrelerdir. Bu hücreler Th1 veya Th2 sitokinleri salgılayarak granülom yapımına yardımcı olur (16, 33).

Bu hümmoral ve hücressel immün mekanizmalar hastalığın patogeneziini açıklasa da neden antijen maruziyeti olan her kişide hastalık gelişmediği halen gizemini korumaktadır. Bunun için şöyle bir açıklama yapılmaktadır: Hastalığın oluşumu için tetikleyici antijen ve destekleyici bir faktör gereklidir. Destekleyici faktör majör histokompatibilite komplekslerle bağlantılı genetik predispozisyon olabilir. Dış destekleyici faktörler arasında insektisitlerin inhalasyonu ve süperimpoze viral infeksiyonlar sayılabilir. Özet olarak HP'de inflamatuvar ve fibrotik yanıtın patogenezi tam olarak halen aydınlanmamıştır (23, 34).

2.2.6. Klinik Bulgular

HP'de klinik prezentasyon birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; inhale edilen antijenin antijenitesi, büyüklüğü, yoğunluğu, inhale edilen antijene maruziyet sıklığı, kişinin immünolojik yanıtı ve eşlik eden bakteriyel/viral infeksiyon varlığıdır. HP klinik olarak akut, subakut ve kronik form olarak üçe ayrılır (14, 15, 16, 31, 35).

2.2.6.1. Akut Form

Duyarlı kişilerin yüksek miktardaki antijene aralıklı maruziyetiyle meydana gelir. Semptomlar antijen maruziyetinden 4-8 saat sonra ortaya çıkar ve akut viral infeksiyonu taklit eder. En sık görülen semptomlar yüksek ateş, üşüme, halsizlik, miyalji, nonproduktif öksürük ve nefes darlığıdır. Fizik incelemede bibaziler raller duyulur ve bu haftalarca devam edebilir. Duyarlı kişi, etkilendiği ortamı terk ettikten sonra 18-24 saat içinde kendiliğinden iyileşir.

2.2.6.2. Subakut Form

Duyarlı kişilerin antijeni sürekli olarak ve düşük konsantrasyonda inhale etmeleri sonucu gelişir. Semptomlar daha sinsi ilerler. Akut semptomlar olmaksızın haftalar aylar içinde artan progresif bir dispne söz konusudur. Fizik incelemede bibaziler raller ve egzersizle hipoksemi saptanır. Kişinin ortamdan uzaklaşması semptomların iyileşmesiyle sonuçlanır.

2.2.6.3. Kronik Form

Düşük dozda kronik antijen maruziyeti sonucu oluşur ve akut ataklar olmaksızın geri dönüşümsüz akciğer hasarıyla seyreder. Progresif dispne, öksürük, huzursuzluk ve kilo kaybı başlıca semptomlardır. Bu formda interstisyel fibrozis başlıca bulgudur. Bibaziler raller duyulur. Çomak parmak olguların %20-50'sinde görülür. Kronik olgularda pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir ve buna bağlı olarak ikinci kalp sesinde sertleşme ile birlikte periferik ödem de görülebilir. Antijen maruziyetinin kesilmesi semptomlarda iyileşme sağlamaz.

2.2.7. Laboratuvar Testleri

HP tanısını koyduran veya hastalık aktivitesi ve progresyonu hakkında fikir veren spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Akut ve subakut formlarda nötrofilik lökositoz ve lenfopeni görülebilir. C-reaktif protein ve sedimentasyon hızı artışı, artmış IgG ve IgM değerleri diğer nonspesifik laboratuvar bulgularıdır. Romatoid faktör sıklıkla pozitifdir. Serum laktat dehidrogenaz düzeyi artmıştır ve tedavi ile azaldığı gözlenmiştir. Çoğu hastanın serumunda olası antijene karşı presipitan antikorlar saptanır. Bu antikorlar antijenle karşılaşmış fakat asemptomatik olgularda da saptanmasına rağmen serumda gösterilmesi HP tanısında majör kriterler arasında yerini korumaktadır.

Deri testinin HP tanısında yeri yoktur. Bunların yanı sıra gelişmiş DNA teknolojileri mikobakteri ve psödomonas gibi bazı mikroorganizmaların saptanmasında yardımcı olmaktadır (16, 23).

2.2.7.1 Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteryel Kan Gazları

HP'de solunum fonksiyon testinde genellikle restriktif patern izlenmekle birlikte azalmış akciğer hacimleri ve azalmış diffüzyon kapasitesi de gözlenen diğer iki bulgudur. Kronik HP'de hava yolu obstrüksiyonu saptanabilir (23, 36). Arteryel kan gazlarında hipoksemi ve artmış alveoler-arteryel gradiyent görülür. Egzersizle ortaya çıkan hipoksi de HP düşünülen olgularda yardımcı bir bulgu olabilir. Bazı olgularda bronşiyolite bağlı olarak hava yolu aşırı duyarlılığı görülür. Çiftçi akciğerinde ise astım gelişme riski artmıştır (23).

2.2.7.2. Bronkoalveoler Lavaj

HP'de BAL'da lenfositik alveolit görülür. Lenfositlerin çoğu T lenfosittir ve artan subgrup CD8+ T lenfositleridir. Buna bağlı olarak da CD4+/CD8+ oranı düşer. Bu bulgular HP'nin diğer interstisyel hastalıklardan ayırımına yardımcı olur. CD4+/CD8+ oranı; HP tipine, klinik prezentasyona, en son antijen maruziyet süresine ve alınan BAL zamanına göre değişiklik gösterebilir. Sigara içen ve kronik HP'li olgularda CD4+ hücreleri artarken, sigara içmeyen ve akut olgularda CD8+ hücrelerinin arttığı gösterilmiştir. Lenfokinle aktive olmuş natural killer (NK) hücreler (sitotoksik lenfositler) HP'li hastaların BAL'ında saptanan diğer hücrelerdir. Akut HP'li olguların BAL'ında nötrofil, plazma hücresi ve mast hücre sayısında da artış saptanmıştır (36, 37).

2.2.7.3 Histopatolojik Tanı

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi genellikle HP tanısı için gerekli değildir. Düşük klinik olasılıklı, tam tanı kriterlerini karşılamayan olgularda eğer akciğer dokusuna ihtiyaç varsa açık akciğer biyopsisi önerilmektedir. Transbronşiyal akciğer biyopsisinin HP'de tanısal verimliliği düşüktür. Akut HP'de nötrofilik infiltratlarla beraber akut bronşiyolit görülür. Subakut HP'de difüz interstisyel lenfositik infiltrasyon, küçük nonnekrotizan granülomlar ve selüler bronşiyolit klasik triaddir. Granülomlar epiteloid histiyosit, dev hücreler ve lenfositlerden meydana gelir. Diğer bulgular ise plazma hücreleri, mast hücreleri, köpüksü alveoler makrofajlar ve dev hücrelerdir. Bronşiyolit obliterans da subakut HP'nin diğer bir histopatolojik bulgusudur. İnterstisyel fibrozis ve interstisyel lenfositik infiltrasyon kronik HP bulgularıdır. Fibrozis ileri evrelerde balpeteği akciğer ile sonuçlanabilir. Fakat sözü edilen histopatolojik bulguların hiçbiri HP'ye spesifik değildir, diğer interstisyel patolojilerde de görülebilir (36, 37).

2.2.7.4 Görüntüleme Yöntemleri

2.2.7.4.1. Akciğer Grafisi

Akut HP'de bilateral difüz homojen/heterojen opasite alanları ve orta/alt zonlarda mikronodüler görünüm görülebilir. Subakut formda orta ve alt zonlarda mikronodüler ve retiküler gölgelenmelerde artış tipiktir. Kronik formda ise retiküler gölgelenme ve bal peteği akciğer görülebilir. Plevra korunmuştur. Akciğer grafisi özellikle akut formda %30 oranında normal saptanabilir (36).

2.2.7.4.2. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)

YRBT'nin HP tanısında akciğer grafisine üstünlüğü birçok çalışma ile gösterilmiştir. Başlıca YRBT bulgusu buzlu cam görünümüdür. Sentrilobüler nodüller ve konsolidasyon, mozaik perfüzyon, hava hapsi alanları ve fibrotik değişiklikler de diğer bulgulardır (38).

Akut HP'de başlıca bulgu buzlu cam görünümüdür. Bu buzlu cam görünümünü alveoler septalar arasında yer alan selüler interstisyel infiltrasyon ve/veya küçük granülomlar oluşturur. Bu opasiteler periferik veya santral yerleşimli olabilir ancak akciğer alt zonlarında görülür (38, 39, 40).

Subakut HP'de sentrilobüler nodüller ve buzlu cam görünümü ile birlikte hava hapsi ve mozaik perfüzyon en sık rastlanan bulgulardır. Sentrilobüler nodüller aktif alveolit ve granülomların, mozaik perfüzyon kan akımının redistribüsyonunun, hava hapsi ise obstrüktif bronşiyolit radyolojik yansımasıdır (38, 41).

Kronik HP'de fibrozis bulguları olan düzensiz lineer opasiteler, bal peteği akciğer ve traksiyon bronşektazisi YRBT bulgularıdır (17). Bulgular üst ve orta zonlarda lokalizedir. Subakut evrenin tipik bulguları olan sentrilobüler nodüller ve buzlu cam kronik evrede de görülebilir, bu devam eden antijen temasının göstergesidir. Amfizem de sigara içmeyen kronik HP'lerin %20'sinde görülen bir bulgudur (38, 39, 40, 41).

2.2.7.5. Ayırıcı Tanı

Akut HP tanısı kolaylıkla bir viral infeksiyon, atipik pnömoni veya bronşit düşünülerek atlanabilir. Respiratuar virüsler için alınacak nazofarengal sürüntü, bakteriyel serolojik incelemeler ve kan kültürleri tanıda yardımcı olur. Özellikle çiftçilerde HP ayırıcı

tanısında Organik Toksik Doz Sendromu (OTDS) mutlaka düşünölmelidir. OTDS çürümüş samandan ortaya çıkan bakteriyel ve fungal endotoksinlere maruziyet sonucu meydana gelir. Başlıca bulguları; ateş, öksürük ve göğüste baskı hissidir. Solunum fonksiyon testi, difüzyon kapasitesi ve akciğer grafisi normaldir. Kanda spesifik bir antikora rastlanmaz. Balgam kültüründe ve akciğer biyopsisinde fungal sporlar saptanabilir. Akciğer biyopsisinde granülom görülmez. (23, 36).

2.2.7.5 Tedavi

Tedavide en önemli nokta erken tanı ve antijen maruziyetinin en kısa sürede kesilmesidir. Antijen temasının kesilmesi ekonomik ve sosyal nedenlerden dolayı her zaman mümkün olmamaktadır (23).

Ağır akut HP tedavisinde oral kortikosteroidler önerilmektedir. Önerilen doz akut evrede 1 mg/kg/gün (40-80 mg/gün) 2-4 hafta, sonra azaltılarak 10-15 mg/gün idame tedavisi toplam 4-6 ay; subakut ve kronik olgularda ise daha yüksek dozlarda uzun süreli tedavidir. İn hale kortikosteroidler uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin yan etkilerini azaltmak amacıyla tedaviye eklenebilir. Antihistaminiklerin ve inhale kromolin sodyumun tedavide yeri yoktur. Kısa etkili bronkodilatörler obstrüktif komponenti olan ve reversibilitesi pozitif olan olgularda yardımcı olabilir (36).

Nonselektif fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilinin HP'li olgularda alveoler makrofajlardan sitokin üretimini (TNF- α , IL-10) azalttığı saptanmıştır. TNF- α inhibitörlerinden olan infliksimab ve etanersept subakut ve kronik formlarda denenebilir ancak bu konu üzerinde henüz yeterli bir klinik deneyim yoktur. Diğer kronik fibrozisle giden hastalıklarda olduğu gibi HP için de antifibrotik bir tedavi yoktur, bu olgularda akciğer transplantasyonu düşünülebilir (42).

Hayvan modelinde uzun süreli düşük doz makrolid tedavisinin (eritromisin) erken nötrofil göçünü baskılayarak ve adezyon moleküllerinin salınımını inhibe ederek HP'yi tedavi ettiği gözlenmiştir (43).

2.2.7.6 Prognoz

HP'nin prognozu antijen tipi ve antijen maruziyet süresine, inhale edilen antijenin dozuna ve hastalığın klinik formuna göre değişmektedir. Akut formda genellikle prognoz iyidir ve tam remisyon çoğunlukla gözlenir. Kuş besleyicisi hastalığında semptom süresi altı haftadan az ise ve antijen maruziyeti kesilirse tam iyileşme her olguda gözlenir. Kronik HP'de fibrozis gelişmişse prognoz kötüdür ve sağ kalımı etkileyen en önemli faktördür. Çiftçi akciğerinde uzun süreli prognoz kötüdür. Bunun nedeni tekrarlayan akut epizotlar, bakteriyel ve fungal endotoksinlere maruziyet, hijyenik olmayan yaşam şartları, akar ve toz allerjisi olarak sıralanabilir. Tekrarlayan antijen maruziyeti ve amfizem gelişmesi prognozu etkileyen faktörlerdir. Çiftçi akciğerinde mortalite %9-17 arasında değişmektedir. Antijen tipi ve antijen teması dışında akciğer klerensi, sitokin ve kemokin regülasyonundaki genetik farklar, tek nükleotid polimorfizmleri HP'nin prognozunu etkileyen diğer faktörlerdir. HP'li olgularda son dönem fibrozis ve kor pulmonale gelişmesi halinde hastalık fatal seyreder (23, 36, 43).

2.3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü atom ve moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. (44, 45). Serbest radikaller oldukça reaktiftirler ve bu yüzden çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Kısa ömürlüdürler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından ötürü oldukça tehlikelidirler. Aerobik hücrelerde metabolizma esnasında veya patolojik durumlarda yan ürün olarak oluşabilirler ve hücrelerde geri dönüşümlü veya dönüşümsüz değişikliklere sebep olabilirler (46). Bugün radikallerin hücre molekül değişimlerine, gen mutasyonlarına yol açtığı ileri sürülmekte, yaşlanma, hücresel destrüksiyon ve doku yıkımında rol aldığı kabul edilmektedir (47, 48).

2.3.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemlerde oksijen, elektron transport zincirinde direk basamaklar halinde suya indirgenmekte ve her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği,

sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (46, 49, 50, 51). Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli olanları da vardır.

Serbest oksijen radikalleri canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir. Mikrozoal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların diffüze olması esnasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde solunum patlaması esnasında, araşidonik asid metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksitin (NO) sentezi esnasında da serbest oksijen radikalleri üretilmektedir (46, 49, 50, 51).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır:

1. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile oluşur.
2. Moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşur.
3. Kovalent bağların homolitik kırılması ile bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalması durumunda radikal formu oluşur.

Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır (49, 50).

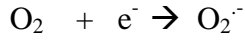
En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır: (49)

1. O₂·- (Süperoksit) Radikali
2. H₂O₂ (Hidrojen Peroksit)
3. HO (Hidroksil Radikali)
4. Singlet Oksijen (1O₂)

Tablo 2 Oksijen Türevi Bileşikler

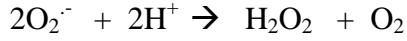
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO·)	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO·)	Singlet Oksijen (O ₂)
Peroksil (ROO·)	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O ₂ ·-)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO)	Lipid Hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂)	Peroksinitrit (ONOO·)

2.3.1.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)



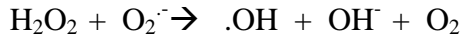
Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit; zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır (49).

2.3.1.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)



H₂O₂, O₂'nin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da O₂⁻ enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. H₂O₂ çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (49). Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (49).

2.3.1.3. Hidroksil Radikali (OH[·])

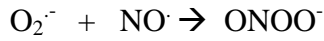


O₂⁻'nin, H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu oldukça toksik ve son derece reaktif bir radikal olan $\cdot\text{OH}$ 'ni oluşturulur. $\cdot\text{OH}$ radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilir ve yeni baz modifikasyonlarının oluşumuna yol açabilir. $\cdot\text{OH}$ ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (49).

2.3.1.4. Singlet Oksijen (1O₂)

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate H), triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (52, 53).

2.3.1.5. Nitrik Oksit (NO)



NO çok fazla biyolojik fonksiyonları bulunan bir moleküldür. Hücre membranlarından kolayca diffüze olabilen ve hedef hücreleri aktive edebilen yeni bir sinyal ileti molekülü olarak kabul edilmektedir. NO, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, plateletler ve nöronlar tarafından üretilmektedir (54).

2.3.1.6. Peroksinitrit (ONOO⁻)

O₂⁻'in, fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile birleşmesi sonucunda reaktif bir oksijen türevi olan ONOO⁻ meydana gelir. ONOO⁻'nin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır (55).

2.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi bütün önemli bileşenlerine etki ederler. Bu etkiler aşağıdaki başlıklar halinde açıklanabilir:

2.3.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedir (54).

Serbest radikaller, hücrelerin oksidan savunma kapasitelerini aşan oranlarda oluştuklarında organlarda çeşitli bozukluklara yol açarlar. Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarması ile başlayan ve devam eden bir zincir reaksiyonudur (55). Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna ise “non enzimatik lipid peroksidasyonu” denir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (55).

Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir (54, 55). Oluşan lipid peroksidasyonu sonucunda; konjuge dienler, MDA (Malondialdehit), 4-HNE (4 hidroksinonenal), akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi alkanlar meydana gelir. MDA, lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. MDA, membran komponentlerinde deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirebilmektedir (43).

2.3.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri amino asit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (43, 53). Serbest radikallerin etkisi ile protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir.

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olur. Sonuçta enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonları bozulur (55). İmmunglobulin G (IgG) ve albumin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur. Normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Sitoplazmik ve membran proteinleri, ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara bağlanarak dimerik bileşenlere veya daha büyük agregatlara dönüşebilir. Prolin ve lizin serbest radikallerle etkileşimlerinde nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilir. (54, 56)

2.3.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri

Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Okzoaldehidler DNA, RNA (Ribo Nükleik Asit) ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Enflamatuvar eklem hastalıklarında, sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden extrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂, buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamakta ve eklem hasarını artırmaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı da katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (54).

2.3.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri

Reaktif oksijen ürünleri DNA polimerazı inhibe ederler ve DNA üzerinde de sitotoksik etkiye neden olabilirler. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalın ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir (51, 53).

2.3.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, travmatik

beyin hasarı ve beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuvar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına; böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, ayrıca hemoglobin ve immün sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (54).

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmaları. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar.

Tablo.3. Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler

Trombositler	H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot}
Nötrofiller	H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , $HOCl$
Eozinofiller	H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , $HOCl$
Makrofajlar	H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , $HOCl$, NO^{\cdot}

Monositler, makrofajlar (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler, immünojenik veya özel bir uyarı ile uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanı sıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosit edilmiş patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanı sıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immünoşüpresif ve mutajenik etki oluşturabilirler (57, 58).

2.4. ANTIOKSIDANLAR

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran maddelerdir. Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara giren ve oto-oksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini, ilk radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküller ve hücre sel yapılarına saldırmasını önleyen maddeler olarak tanımlanır.

2.4.1. Antioksidan sistemler

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar da, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, SOD, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), GST, glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albümin, ürik asit, α - tokoferol, askorbik asit, serüloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir (51, 55). Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (50, 54).

2.4.2. Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1. Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük antioksidan moleküller bu tip bir etki göstermektedir (54, 59).

2. Bastırıcı etki (Quencher etki): Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki “bastırıcı etki” olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptir (52, 54).

3. Zincir kırıcı (Chain-breaking etki): Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denir. Bilirubin, hemoglobin, serüloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (60, 61).

4. Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir (62, 63)

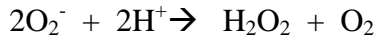
2.4.3. İntraselüler antioksidan komponentler

Reaktif oksijen metabolitleri, SOD, GSH-Px, CAT ve sitokrom oksidaz gibi enzimatik ve GSH (Redükte glutatyon) gibi non enzimatik intrasellüler antioksidanlarca indirgenir.

2.4.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

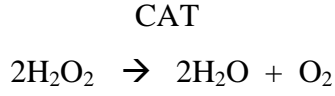
Antioksidan savunmanın ilk basamağında O_2^- 'in H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimi oluşturur .

SOD



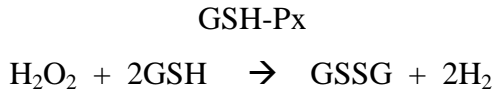
Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müküler distrofi, respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır (47, 54, 64).

2.4.3.2. Katalaz (CAT)



Yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Etkisini H₂O₂ gibi küçük moleküllere karşı gösterir. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez (61). Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayrıştırır. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (50, 64).

2.4.3.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)



Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Glutatyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (48). H₂O₂ 'nin yüksek konsantrasyonunda CAT, düşük konsantrasyonunda ise GSH-Px etkin rol oynar (54).

2.4.3.4. Glutatyon Redüktaz (GSSGR)

Glutatyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutatyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutatyon redüktazdır (54).

2.4.3.5. Redükte Glutatyon (GSH)

Vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Proteinlerdeki SH gruplarını redükte halde tutarak oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur. GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrosit zarını hidrojen peroksitten (H₂O₂), lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasarlardan korur. (54).

2.4.4. Membran antioksidanları

Membranların hidrofobik lipid yüzünde intraselüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücresele enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir. Başta α -tokoferol (Vit E) olmak üzere, β -karoten, ubiquinal bileşikleri ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır. Ubiquinol düşük dansiteli lipoproteinlerde oto-oksidasyonu önler. β -karoten oldukça aktif bir radikal toplayıcıdır ve aktivitesi ortam oksijen konsantrasyonuna bağlıdır (65).

2.4.5. Ekstraselüler antioksidanlar

Transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albümin, serüloplazmin, bilirübin, ürik asit gibi proteinler ve glukoz temel ekstraselüler antioksidanlardır. Hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin, demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesi, ekstraselüler antioksidan savunmanın temel yoludur. Örneğin, demir taşıyıcı protein olan transferrin demir bağlayarak plazma serbest demir konsantrasyonunu düşürür. Böylelikle bağlı demir iyonları serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyemez ve tepkime sayısı azaltılmış olur. Laktoferrin nötrofillerde radikal oluşumunu önlerken, serüloplazmin bakırı bağlar, glukoz, urat ve bilirübin ortamdaki radikalleri temizler. (65, 66, 67).

2.4.6. Total antioksidan seviye (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (67).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve serüloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albümin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır (61, 68, 69).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (69, 70, 71).

2.4.7. Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri, TOS olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksiktir ve hücrenin lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

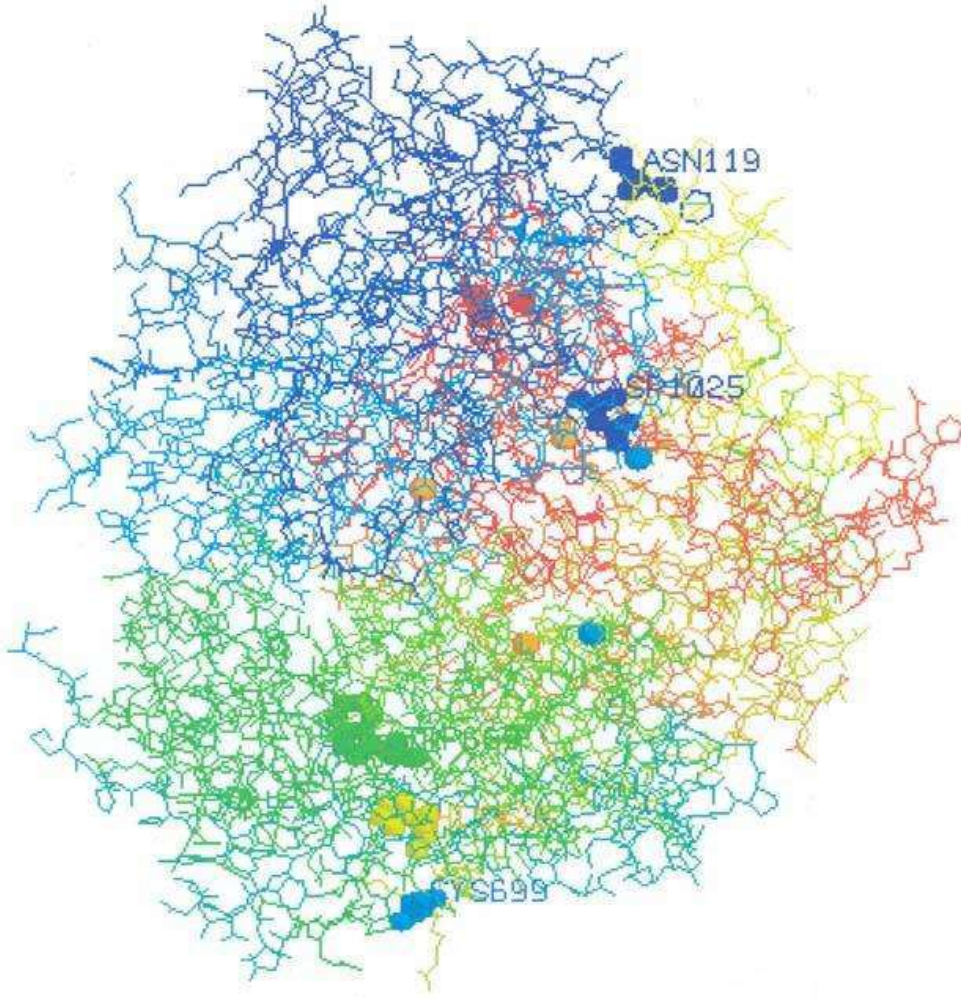
2.4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksidlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (72, 73, 74).

$$\text{OSİ (Arbitrary Unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS (mmol Trolox Equiv. /L)}$$

2.5. SERÜLOPLAZMİNİN YAPI VE FONKSİYONLARI

Serüloplazmin, plastisitesi ve multipl bağlanma bölgesine sahip olması nedeniyle, 'moonlighting protein' olarak isimlendirilmektedir. Serüloplazmin, organizmanın fizyolojik ve patolojik durumuna göre değişikliğe uğrayabilen, bir gen-bir yapı fonksiyonunu aşmış bir yapıdır.



Şekil.1. Serüloplazminin açılmış formu

Serüloplazmin, karaciğerde oluşturulur. Normal bireylerde miktarı her 1 litre kan plazması için 300-400 mg'dır. 6 bakır atomu içeren bir enzim proteinidir. Kandan elde edilen serüloplazmin solüsyonu, açık mavi renktedir.

Serüloplazminin temel fizyolojik fonksiyonları şunlardır:

- A. Plazma ferrooksidaz aktivitesi: Demir homeostazı
- B. Askorbat oksidaz aktivitesi
- C. Bakır transport ve depolanımı
- D. Organik substratların yıkımı
- E. Antioksidan aktivite

F. Prooksidan aktivite

G. NO oksidasyonu

H. Akut faz proteini

Plazma Ferrooksidaz Aktivitesi

Serüloplazminin, tip 1 bakır bölgeleri uzun, dar ve negatif yüklü yarıktaki yerleşmiş olup, 2 yüklü metal iyon bağlanma bölgesinin altındadır (75). Bunun hemen üst kısmında, daha zayıf yerleşmiş, negatif yüklü alan vardır ki, bu bölgenin 3 yüklü iyonlar bağlanma bölgesi olduğu düşünülmektedir. Fe(II)'nin kısa transportunun yapılması, Fe(II) donörü yardımıyla, membran geçişi sağlanır ve en sonunda alıcı transferine bağlanır. Serüloplazmin gen mutasyonu sonucunda, insanlarda sistemik hemosiderozis (demir birikimi) ortaya çıkmaktadır (76).

Askorbat oksidaz aktivitesi

Askorbik asit (vitamin C), 1 elektron oksidasyon basamağı ile dehidroaskorbik asite dönüşür, ve 2 askorbil radikali oluşturur (77). Askorbat serbest radikalleri, askorbik asitin süperoksid ve hidroksil radikali ile reaksiyonu yolu ile de oluşabilir, ancak değişken metallerin varlığında (özellikle bakır) oksidasyon daha etkindir. Bu oksidasyon serüloplazmine bağlı olan bakır atomları ve albümin ile birleşmiş olan demir atomlarından oluşmuş katalitik redoks sistemi aracılığıyla gerçekleşir.

Bakır Depolanması ve Transportu

Serüloplazmin, vücutta bakır depolanımının temel şeklidir, plazma bakırının yaklaşık % 95'ini bağlar, kalan kısım ise albümine bağlanmaktadır. Serüloplazminin bakır transport ve depolanmasına dair rolü olduğunun delilleri, intravenöz olarak işaretlenmiş bakırın verilmesini içeren çalışmalardan ve 2 herediter bakır transport bozukluğundan; Wilson ve Menkes sendromlarından elde edilmiştir. Daha sonraki pek çok çalışmada, pek çok hücre üzerinde serüloplazmin reseptörlerinin varlığı ortaya konmuştur (78). Tüm bu sonuçlar, bu proteinin doku sistemleri için bakır sağladığını desteklemektedir.

Anormal serüloplazmin metabolizmasına sahip olan hastalarda ve aserüloplazminemi tablolarında, bakır metabolizmasının normal olduğunun ortaya konulması, serüloplazminin

bakır için değil, demir metabolizması açısından esansiyel role sahip olduğunu ortaya koymuştur (79).

Organik substratların yıkımı

Serüloplazmin varlığında, geniş bir organik substrat grubu, aminofenoller, p-fenilenediaminler ve katekoller, daha önce askorbatta bahsedildiği üzere okside olurlar (80). P-fenileneaminlerin oksidasyonu, serüloplazminin enzimatik aktivitesini ortaya koymak adına klasik bir örnektir (81). Bu reaksiyon oldukça önemlidir, çünkü, aminlerin oksidasyonu nitrozaminlerin ve diğer tehlikeli reaktif metabolitlerin oluşumuna neden olur, ve kan plazmasına karışır. Amin oksidazlar, fazla nörotransmitterlerin ve adrenalin gibi hormonların atılımına yardımcı olur.

Antioksidan Aktivite

Alfa tocopherol ve askorbik asit gibi pek çok biyolojik madde, hem antioksidan hem de prooksidan aktiviteye sahiptir. Serüloplazmin de bu gruba dahildir. Kromatografik çalışmalar, serüloplazminin primer bir antioksidan olduğunu ve serbest radikallere karşı bir bariyer görevi gördüğünü ortaya koymuştur. Bakırla ilgili fonksiyonları yanında, serüloplazmin, ferooksidaz aktivitesiyle, Fenton reaksiyonunu inhibe ederek, antioksidan işlevini görmektedir (82). Ayrıştırılmış insan serüloplazminin, lipidlerin artıklarını, poliansatüre yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur. Ayrıca, DNA hasarını da engellediği bilinmektedir (83, 84).

Prooksidan Aktivite

Serüloplazminin ferooksidaz aktivitesinin, iyi tanımlanmış deneysel şartlarda, makromoleküller, özellikle düşük dansiteli lipoproteinler üzerinde oksidatif hasara neden olabileceği ortaya konmuştur. Serüloplazminin fazla miktar dializinin prooksidan aktivitesini değiştirmediği ortaya konmuştur bu da prooksidan bakırın sıkıca bağlandığını göstermektedir. Ancak şelasyon ligand olan Chelex-100'un solid fazının tedavisi ile serüloplazminin prooksidan aktivitesi tamamen inhibe edilmektedir (85). En dipte yerleşmiş bir parça olan, His 426, direk oksijen ile reokside olması nedeniyle, ROS oluşumuna neden olup, prooksidan

aktiviteden sorumludur.

Nitrik Oksid Oksidasyonu

Nitrik oksidin nitrosothiol ürünleri, nitrik oksid transporterları olarak fonksiyon görüp, hücre içi ve hücreler arası sinyal transdüksiyonundan sorumludur. NO, serüloplazminin substratları içinde, direk mavi bakır bölgelerine bağlanabilme özelliğine sahip olması nedeniyle tektir (86). Tip 1 bakıra bağlanan hücrelerden sekrete edilen ve nitrosonium'a (NO⁺) okside olan nitrik oksid, daha sonra tiollerle reaksiyona girer.

Akut faz Proteini

Serüloplazmin, akut faz proteini olma özelliği sayesinde, doğal organizma defansının temel faktörlerindedir. Serüloplazmin kritik hastalığı olan vakaların (septik olaylar, kardiovasküler ve onkolojik hastalıklar) ve acil durumların (yanıklar, radyasyon ve şiddetli kazalar) tedavisinde kullanılabilecek uygun bir seçenektir. Serüloplazmin intoksikasyonu azaltmakta, kalp fonksiyonlarının devamını sağlamakta, hemotopoetik ve immün sistemi kuvvetlendirmektedir. Özellikle, preoperatif dönemde zayıf ve anemik hastalarda, erken postoperatif dönemde ve masif kan kaybı olan ve proinflatuar komplikasyonlu süreçlerde endikedir. Böylelikle, doku hipoksisi azaltılıp, intraselluler oksido-redüksiyon süreçleri düzelir, solunum ve dolaşım fonksiyonları regüle olur (86). Serüloplazminin belirgin etkisi, akut ve kronik osteomyelit, romatizma, infektif endokardit ve iskemik kalp hastalığı olan hastaların tedavisinde de gözlenmiştir (87). Serüloplazmin ancak özel klinik koşullar eşliğinde i.v. olarak uygulanabilmektedir. Şu andaki medikal kullanımı oldukça kısıtlı olsa da, her geçen gün lehine yayınlanan klinik veriler, gelecekte çok daha geniş bir kullanım alanına sahip olacağını işaret etmektedir.

3. MATERYAL - METOD

Bu çalışmaya Şanlıurfa bölgesinde yaşayan; 40 kuş besleyicisi birey ile 40 kuş maruziyeti olmayan birey alındı. Çalışmaya alınan tüm kişilerin özgeçmişleri sorgulandı. Çalışmadaki her bireyin fizik muayenesi ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Daha önce herhangi bir şikayeti ve hastalığı bulunmayan; fizik muayenesi normal, solunum fonksiyon

testlerinde ve diffüzyon testlerinde herhangi bir patoloji saptanmayan, sigara kullanmayan, en az altı ay maskesiz güvercinlerle teması olan 25-35 yaş grubu erkekler çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve kiloları birbiriyle uyumlu, sigara kullanmayan, kuş maruziyeti bulunmayan 40 sağlıklı erkek olgu dahil edildi.

Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, romatolojik hastalık ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgulardan bilgileri dahilinde vakumlu vacutainer tüplere 5 cc kan örnekleri alındı. Alınan venöz kanlar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ile serüloplazmin düzeyi çalışılmak amacıyla serumlar -80°C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.1.Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (88). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

3.2.Total Oksidant Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferröz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (89).

3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (90). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L.

OSİ = _____

TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10

3.4. Serüloplazmin (Ferrooksidaz) Düzeyi Ölçümü

Serüloplazminin ferrooksidaz enzim aktivitesi Erel Metoduna göre ölçüldü (91). Bu metod ferroz demir iyonunun ferik demir iyonuna oksidasyonunu içermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Grup ortalamaları arasındaki farkın önemi student t-testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca parametreler arası korelasyon Pearson korelasyon testi ile incelendi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya, yaş ortalaması 28.80 ± 2.46 olan, solunum fonksiyon testleri ve fizik muayenesi normal olan 40 kuş besleyicisi ile yaş ortalaması 29.03 ± 2.86 olan, solunum fonksiyon testleri ve fizik muayenesi normal kuş besleyicisi olmayan kişi alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm bireyler sigara kullanmamaktaydı. Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi yaş ve BMI (body mass index: vücut kitle indeksi) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo IV. Grupların Demografik Özellikleri

	Kontrol	Kuşcu	P
YAŞ	29.03 ± 2.86	28.80 ± 2.46	0.605
BMI (Kg/m²)	25.76 ± 5.40	25.40 ± 4.70	0.217

Tablo V. Grupların TAS, TOS, OSİ ve Serüloplazmin Sonuçları

	Kuş besleyicisi (n=40)	Kontrol (n=55)	P
TAS (mmol Trolox equiv/L)	0.85 ± 0.16	0.93 ± 0.12	0.014
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv/L)	27.27 ± 7.18	27.80 ± 7.37	0.889
OSI (Arbitrary unit)	3.25 ± 0.85	2.94 ± 0.66	0.074
SERÜLOPLAZMİN (U/L)	752.96 ± 143.95	652 ± 133.54	0.002

*Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. Total Oksidatif Stres (TOS) Sonuçları

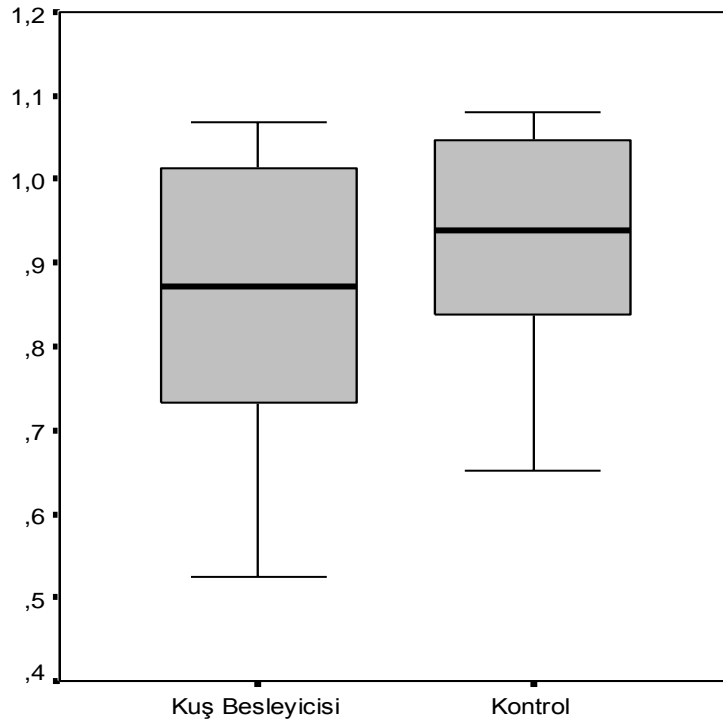
Kuş besleyenlerde ortalama TOS değerleri 27.27 ± 7.18 H₂O₂ Eqv/L iken, kontrol grubunda 27.80 ± 7.37 $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Eqv/L olarak tespit edildi. Gruplar arasında TOS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.889$).

TOS değeri ile serüloplazmin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Serüloplazmin yüksekliği ile beraber TOS değerlerinde orantısal olarak artma tespit edildi.

4.3. Total Antioksidan Seviye (TAS) Sonuçları

Ortalama TAS düzeyi kontrol grubunda 0.93 ± 0.12 $\mu\text{mol Trolox Eqv/L}$ iken; kuş besleyenlerde ortalama 0.85 ± 0.16 $\mu\text{mol Trolox Eqv/L}$ olarak bulundu. Kuş besleyicilerinde ortalama TAS düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0.014$).

Grafik 1. Serum Toplam Antioksidan Seviye düzeylerinin, kontrol grubu ve kuş besleyicileri grubu arasındaki ortalama, standart sapma ve dağılımları



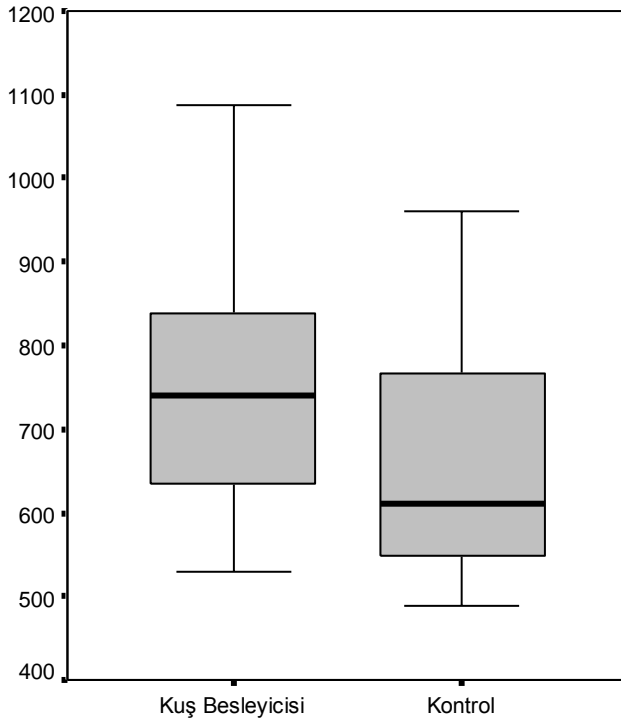
4.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Sonuçları

TOS/TAS oranı göz önüne alınarak grupların oksidatif stres indeksi hesaplandı. Buna göre OSİ değeri kuş besleyenlerde 3.25 ± 0.85 AU, kontrol grubunda 2.94 ± 0.66 AU olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.074$)

4.5. Serüloplazmin Sonuçları

Ortalama serüloplazmin değerleri kuş besleyicilerinde 752.96 ± 143.95 U/L, kontrol grubunda 652 ± 133.54 U/L olarak bulundu. Buna göre ortalama serüloplazmin düzeyi kuş besleyicilerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0.002$).

Grafik 2: Serüloplazmin düzeyinin kuş besleyicileri ile kontrol grubu arasındaki ortalama, standart sapma ve dağılımları



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda en az altı ay güvercin maruziyeti olan ve hiçbir hastalığı bulunmayan, sigara kullanmayan, hipersensitivite pnömonisi (HP) semptom ve bulguları olmayan, fizik muayene, solunum fonksiyon testi, difüzyon testi, tamamen normal olan ve hiçbir şikayeti bulunmayan yaş, BMI ve cinsiyet olarak homojen olan kuş besleyicilerinde TAS seviyesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kuş besleyicilerinde ortalama TAS düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü. Gruplar arasında TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda serüloplazmin düzeyi kuş besleyicilerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Serüloplazmin yüksekliği ile beraber TOS değerlerinde orantısal olarak artma olmaktadır.

Hipersensitivite pnömonisi, organik toz partiküllerin veya çeşitli kimyasal maddelerin tekrarlayan inhalasyonu sonucu gelişen IgE aracılı olmayan bir hipersensitivite reaksiyonudur (14). Antijen inhalasyonundan sonra akut yanıt bronşiyollerde, alveollerde ve interstisyumda mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize nonspesifik difüz pnömoni tablosudur. Tekrarlayan maruziyetlerde bronşiyollerde lenfosit infiltrasyonu ile subakut evre gelişir. Kronik evre ise üç hafta içinde gelişir ve nonkazeöz epitelooid granülomlar ile karakterizedir. Uzun süreli maruziyetlerde progresif fibroz ve bronşiyolitisi obliterans gelişebilir. Geç kronik süreçlerde fibrozis bal peteği akciğeri ile sonuçlanarak olağan interstisyel pnömoniye benzer bir histopatoloji görülebilir (14, 15).

Akut ve subakut formlarda nötrofilik lökositoz ve lenfopeni görülebilir. C-reaktif protein ve sedimentasyon hızı artışı, artmış IgG ve IgM değerleri diğer nonspesifik laboratuvar bulgularıdır (16, 23). Mevcut bilgiler ışığında; hipersensitivite pnömonisi oluşumunda hümmoral ve hüccresel immün mekanizmalar rol oynadığı bilinse de hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızın en önemli sonuçlarından birisi olan normal olan kuş besleyicilerinde serüloplazmin düzeylerinin anlamlı yüksekliğidir. Bu yükseklik serüloplazminin pozitif enflamatuvar bir belirteç olmasından kaynaklanabilir ve bu da güvercin besleyicilerinin hastalık gelişmeden önce de enflamasyonlarının olduğuna işaret eder.

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca İnterlokini (IL)-6'nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, C reaktif protein (CRP), haptoglobini,

komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir. Bu akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılır. İnflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albümin, transferrin, transtiretin gibi akut faz proteinleri ise negatif akut faz proteinleri denilir (92).

Pozitif akut faz reaktanı olan serüloplazminin ayrıca antioksidan etkisi vardır. Antioksidan etki başlıca ferooksidaz aktivitesine bağlı olup, lipid peroksidasyonu sırasında H₂O₂'den hidroksil radikallerinin oluşumunu önler. Ayrıca bakır iyonunun stimule ettiği reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe eder (83).

Daha önce yapılan çalışmalarda; HP'de C-reaktif protein, serum laktat dehidrogenaz düzeyinin ve sedimentasyon hızının artışı, romatoid faktör pozitifliği görülmüştür. Çoğu hastanın serumunda olası antijene karşı presipitan antikorlar saptanır. Bu antikorlar antijenle karşılaşmış fakat asemptomatik olgularda da saptanmasına rağmen serumda gösterilmesi HP tanısında majör kriterler arasında yerini korumaktadır (16, 23).

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur (93, 94, 95)

Akciğerler geniş bir yüzey alanına sahiptir ve diğer tüm dokularla kıyaslandığında en fazla oksijene maruz kalan dokudur. Bu nitelikleri nedeniyle kronik inflamatuvar hastalıklarda, yangının oluşumunda serbest oksijen radikallerin (SOR) çok önemli etkileri bulunmaktadır (96). Birçok akciğer hastalığında oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar vardır. Bununla ilgili bazı akciğer hastalıklarında oksidatif stres ile ilgili parametrelerin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (97).

Oksidatif stres seviyesi süperoksit anyonlarını, indirgeyen süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimatik antioksidanları da içeren endojen antioksidan sistemler tarafından düzenlenir. Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) her ikisi de hidrojen peroksiti (H₂O₂) detoksifiye eder. Glutatyon (GSH) redoks sistem, müsin, bilirübin, serüloplazmin, transferrin ve albümin gibi non-enzimatik antioksidanlar ile A (beta-karoten), C (askorbik asit), E (alfa-tokoferol) vitamileri gibi ROS-aracılı serbest radikalleri inaktive eden özellikleri ile hücrel hasara karşı koruyacak olan eksojen antioksidanlar da vardır (96-98).

Serbest oksijen radikalleri; lenfosit, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerden salınarak inflamasyon alanındaki doku hasarında da önemli rol oynarlar. Normalde solunum yolu epitelinin endojen ve ekzojen serbest radikal yüküne karşı antioksidan enzim (örneğin; SOD, GSH-Px, katalaz) ve moleküllerle (örneğin; vit A, C, E) korunduğu ve alt solunum yolu epitel sıvısında plazma düzeyinden 100 kat daha fazla GSH-Px olduğu bildirilmektedir (99).

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır. Çalışmamızda, Erel tarafından son yıllarda geliştirilen, birçok çalışmada pratik ve güvenilir yöntemler olduğu gösterilmiş olan total oksidan/antioksidan seviye ölçüm yöntemlerini kullanmayı uygun gördük. Bu yöntemle total vitamin C, ürik asit, vitamin E, bilirübin ve diğer birçok antioksidanın hassas bir şekilde ölçüldüğü total antioksidan seviye ile plazmada bulunan hidroksil (OH[•]), hidrojen peroksit (H₂O₂), singlet oksijen (O₂^{↑↓}), lipid hidroperoksit (LOOH), süperoksit (O₂^{•-}) gibi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi ölçmek mümkündür (97).

Yapılan literatür taramasında; hipersensitivite pnömonisinde TAS, TOS, OSİ, serüloplazmin ile yapılan bir çalışmaya rastlanmadı. Yapılan bir çalışmada sarkoidoz hastalarının BAL sıvısında oksidatif stres düzeyinin arttığı görülmüştür (100). Yapılan bir başka çalışmada; HP ve sarkoidozda BAL da Mn-SOD düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiş fakat copperzinc-SOD un normal olduğu görülmüştür (101). İntertisyel akciğer hastalıklarında; serbest oksijen radikallerinin ya direk ya da inflamasyon yoluyla fibrozisi artırdıkları öne sürülmüştür (102). Yapılan bazı çalışmalarda IPF hastalarının BAL sıvısı incelemesinde serbest oksijen radikallerinin düzeyinin arttığı görülmüştür (103, 104, 105). Başka bir çalışmada da artan NOS düzeyinin intertisyel fibrozisle ilgili olabileceği düşünülmüştür (106). Yapılan bir çalışmada IPF'li hastaların BAL sıvısında glutatyon düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (107)

Hipersensitivite pnömonisi gibi granülamatöz hastalıkların patogeneğinde CD4 T lenfositler, alveoler makrofajlar, kan monositlerinin rolü olduğu bilinmektedir (101). Buradaki inflamatuvar süreçte lenfositlerin aktivasyonu ve sitokinlerin rolü ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (108, 109). Ancak granülamatöz hastalıkların patogeneğinde serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlarla ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır (110).

Çeşitli oksidan ve antioksidanların kuş besleyicilerinde; hipersensitivite pnömonisi gelişiminin inflamatuvar sürecinde rol alması muhtemel olduğu için biz antioksidatif statünün bu durumdan ne kadar çok etkilendiğini görmek amacıyla TAS'ı araştırmayı denedik. Antioksidan savunmadaki değişiklikler defansif yanıtla bağlı olarak artış veya oksidanlar tarafından nötralizasyona bağlı olarak azalış şeklinde olabilir. Eğer rezervler yeterli ise herhangi bir değişiklik olmayabilir.

Bu kişilerde ileride ortaya çıkabilecek olan ve fibrozise kadar ilerleyen hipersensitivite pnömonisi açısından hiçbir semptom ve bulguları olmayan; fizik muayene, solunum fonksiyon testi, difüzyon testi, tamamen normal olan kuş besleyicilerinde, TAS ve serüloplazmin düzeyinin ölçülmesi erken dönem etkilenmeyi gösteren biyokimyasal belirleyiciler olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca TAS değerinin düşük olarak tespit ettiğimiz bu hastalarda; intertisyel akciğer hastalığında oksidatif stres ve hasarın da meydana geldiği literatürle uyumluluk göstermektedir. Oksidan maddelerin artması ve bunun yanında antioksidan kapasitenin azalması hatta artan oksidanlara rağmen değişmemesi HP oluşumuna ve/veya ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bundan dolayı, bu hastalarda antioksidan kapasitenin dışarıdan verilebilecek antioksidan (vitamin A, C ve E gibi) destekleyici tedavi ile artırılmasının hipersensitivite oluşum sürecinin yavaşlamasına ve kliniğin olumlu yönde daha da hafiflemesine neden olabileceği öngörülebilir.

Kuş besleyicilerinde serüloplazmin yüksekliği ile HP gelişimi arasında bir ilişki olabilir. Hastalığın erken döneminde diğer kriterleri ile tanı sağlanmazken, serüloplazmin ölçümüyle etkilenmenin başladığı gösterilebilir. Yeni araştırmalarla maruziyetin engellenmesi sonrası serüloplazmin seviyelerinin normale dönmesiyle geri dönüşüm değerlendirilebilir ve hastanın tedaviye cevabı ve takipleri klinik değerlendirmeye ek bir parametre olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Semin Respir Med* 1993; 14: 353-64
2. Pelikan Z, Schot JDL, Koedijk FHJ. The late bronchusobstructive response to bronchial challenge with pigeon faeces and its correlation with precipitating antibodies (IgG) in the serum of patients having long term contact with pigeons. *Clin Allergy* 1983; 13: 203-11
3. K peli E, Karnak D, Kayacan O, et al. Clues for the differential diagnosis of hypersensitivity pneumonitis as an expectant variant of diffuse parenchymal lung disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 339-45
4. Toprak E,  g ş C,  zdemir T. Ekstresek allerjik alveolitis-güvercin besleyicisi hastalığı (Bir olgu nedeniyle). *Akciğer Arşivi* 2004; 1: 48-50
5. Fink JN, Sosman AJ, Barboriak JJ, et al. Pigeon breeder's disease. A clinical study of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1205-19
6. Topu Z,  iledağ A, Gürkan  U ve ark. Güvercin temas öyküsü olan bir bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olgusu. *Solunum* 2002; 4: 479-83
7. Warren WP. Hypersensitivity pneumonitis due to budgerigars. *Chest* 1972; 62: 170-4
8. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Padilla RP, et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 862-9
9. Meyer FJ, Bauer, Costabel U. Feather wreath lung: Chasing a dead bird. *Eur Respir J* 1996; 9: 1323-4
10. Terho E. Diagnostic criteria for farmer's lung disease. *Am J Ind Med* 1986; 10: 329-34
11. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 32): 81-92
12. Tabak L. Eozinofilik akciğer hastalıkları. Arseven O (edit r). *Akciğer Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 361-9

13. Carlsen KH, Leegaard J, Lund OD, Skjaervik H. Allergic alveolitis in a 12 year-old boy: Treatment with budesonide nebulizing solution. *Ped Pulm* 1992; 12: 257-9
14. Costabel U, Guman J. Less common diseases: hypersensitivity pneumonitis. In: Baugman RP, Du Bois RM, Lynch JP, Wells AU (eds). *Diffuse Lung Disease. A Practical Approach*. London: Arnold, 2004; 203-12
15. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-8. Epub 2003 Jul 3
16. Bertorelli G, Bocchino V, Oliveri D. Hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 120-36.
17. Güngör S, Bilgin S, Akbaba B, Yalçınsoy M, Akkaya E. Bird fancier's lung disease (report of two cases). *Tuberk Toraks* 2007; 55: 103-7
18. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110-30. Haitjema T, van Velzen Blod H, van den Bosch JM. Extrinsic allergic alveolitis caused by goose feathers in a duvet. *Thorax* 1992; 42: 990-1
19. Milanowski J, Dutkiewicz J, Potoczna H, Ku_ L, Urbanowicz B. Allergic alveolitis among agricultural workers in eastern Poland: a study of twenty cases. *Ann Agric Environ Med* 1998; 5: 31-43
20. Moreno-Ancillol A, Domínguez-Noche C, Gil-Adrados AC, Cosmes PM. Hypersensitivity pneumonitis due to occupational inhalation of fungi-contaminated corn dust. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 165-7
21. Selman M, Lacasse Y, Pardo A, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis caused by fungi. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 229-36
22. Romeo L, Dalle Molle K, Zanoni G, Peretti A, Marangi G, Conrado LG, et al. Respiratory health effects and immunological response to *Thermoactinomyces* among sugar cane workers in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health* 2009; 15: 249-54

23. Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48:115-28
24. Roussel S, Rognon B, Barrera C, Reboux G, Salamin K, Grenouillet F, et al. Immuno-reactive proteins from *Mycobacterium immunogenum* useful for serodiagnosis of metalworking fluid hypersensitivity pneumonitis. *Int J Med Microbiol* 2011; 301: 150-6. Epub 2010 Sep 17
25. Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, Roussel S, Chouraki B, Lorthois C, et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J* 2011; 37: 640-7. Epub 2010 Aug 6
26. Zacharisen MC, Kadambi AR, Schlueter DP, Kurup VP, Shack JB, Fox JL, et al. The spectrum of respiratory disease associated with exposure to metal working fluids. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 640-1.
27. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, Siskosky J, Bernstein IL. Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest* 1995; 108: 636-41
28. Yoshikawa S, Tsushima K, Yasuo M, Fujimoto K, Kubo K, Kumagai T, et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by *Penicillium citrinum*, not *Enoki* spores. *Am J Ind Med* 2007; 50: 1010-7
29. Guillot M, Bertoletti L, Deygas N, Raberin H, Faure O, Vergnon JM. Dry sausage mould hypersensitivity pneumonitis *Rev Mal Respir* 2008; 25: 596-600
30. Marcer G, Franchini M, Gemignani C, Zancanaro A, Semenzato G, Tassinari C, et al. Cheese workers' lung. *Allergy* 1996; 51: 959-60.
31. Cimrin AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 242-51
32. Salvaggio JE. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 2: 137-44
_Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tudor RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004; 116: 662-8

33. Semenzato G, Adami F, Maschio N, Agostini C. Immune mechanisms in interstitial lung diseases. *Allergy* 2000; 55: 1103-20
34. Cormier Y, Israel-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pul Med* 2000; 6: 420-3
35. Rose CS. Hypersensitivity pneumonitis. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1867-84
36. Girard M, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 99-103
37. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 237-41
38. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 807-11
39. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics* 2009; 29: 1921-38
40. Okuno K, Kobayashi K, Kotani Y, Ohnishi H, Ohbayashi C, Nishimura Y. A case of hard metal lung disease resembling a hypersensitive pneumonia in radiological images. *Intern Med* 2010; 49: 1185-9. Epub 2010 Jun 15
41. Matar LD, McAdams HP, Sporn TA. Hypersensitivity pneumonitis. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1061-6
42. Tong Z, Chen B, Dai H, Bauer PC, Guzman J, Costabel U. Extrinsic allergic alveolitis: inhibitory effects of pentoxifylline on cytokine production by alveolar macrophages. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 234-9
43. Kupeli E, Karnak D, Sak SD, Kayacan O. Hazards of the 'hard cash': Hypersensitivity pneumonitis. *Can Respir J* 2010; 17: 102-5
44. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993; 26(5):351-7

45. Weiseger R.A. (1986) Oxygen Radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology* 90, 494-496
46. Kılınc A, Kılınc K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. *Palme Yayıncılık*, 1. Baskı, Ankara, s. 1-68, 2003
47. Breimer L. (1991) Repair Of DNA Damage. Induced By Reactive Oxygen Species. *Free Rad. Res. Commun* 14(3), 159-71
48. Thomas M.J. (1995) The Role Of Free Radicals And Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rev. Food. Sci. And Nutr.* 35(1-2), 21-39
49. Kılınc K, Kılınc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33(2):110-118
50. Scandalios JG: The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences*, 2002; 27(9): 483- 486
51. Kremer TM, Rinne ML, Xu Y et al: Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; 5:16
52. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol*, 1994; 14: 296-300
53. Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59-74
54. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. *Mimoza Basım*, Konya, s. 4-113
55. Cros CE, Halliwell B, Borish E et al. Oxygen Radicals And Human Disease. *Ann Intern. Med.* 1987; 107(4): 526 – 45
56. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49:481-93
57. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in molecular biology. J. Aging and disease.* 65: 53-66,1984
58. Serbest Oksijen Radikalleri Ve Antioksidanlar , www.mustafaaltinisik.org.uk

59. Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM, Pietraforte D.: Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352(2):165-74
60. Otani K, Shimizu S, Chijiwa K et al. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo¹. *Journal of Surgical Research*, 2001; 96(1): 44–9
61. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235:4792;1043-6
62. Stocker R: Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6(5):841-9
63. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett*. 1994; 349:197-200
64. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci*. 2000; 25(10):502-8
65. Gutteridge J.M. (1995) Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin Chem* 41, 1819-28
66. Maddipati KR, Marnet LJ. (1987) Characterization Of The Major Hydroperoxide Reducing Activity Of Human Plasma. Purification And Properties Of A Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase. *J Biol Chem* 262(36): 17398-403
67. Gutteridge JM, Peterson SK, Segal AW, Halliwell B. (1981) Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* 199(1), 259-61
68. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53(11):861-4
69. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86(1):36 40

70. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29(2):175-83.
71. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002(2):238-44
72. Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7
- 73.Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118(1): 47-51.
74. Erol MK. Yoğun bakım hastalarında propofol, deksmedetomidin ve midazolam infüzyonlarının sedasyon, oksidan – antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. Şanlıurfa. 2011.
75. Lindley, P., Card , G., Zaitseva, I., Zeitsev, V., Reinhammer, B., Selin-Lindgren, E. et. al. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 1997; 2, 454 – 63.
76. Harris, Z.L., Durley, A.P., Man, T.K. and Gitlin, J.D. *Med. Sci.*, 1999; 96, 10812-7
77. Mouithys-Mickalad, A., Deby, C., Deby-Depont, C. and Lam, M. *Biometals* 1998; 11, 81-8.
78. Harris, E.D. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, (1991) 196, 130 – 40
79. Morita, H., Ikeda, S., Yamamoto, K., Morita, S., Yoshida, K., Nomoto et. al. *Ann.Neurol.*, 1995; 37, 64 – 5.
80. Frieden, E. and Hsieh, H.S. *Adv. Enzymol.*, (1976) 44, 187 – 236
81. Musci, G., Bellenchi, G.C., and Calabrese, L. *Eur. J. Biochem.*, 1999; 265, 589-590
82. Burkitt, M.J. *Prog. Reac. Kin. Mech.*, (2003) 28, 75-103
83. Cha, M.K. and Kim, I.H. *Biochemistry*, (1999) 38, 12104 – 10
84. Park, Y.S., Suzuki, K., Taniguchi, N. and Gutteridge, J.M.C. *F.E.B.S. Lett.*, (1999) 458, 13-136
85. Mukhopadhyay, C.K., Mazumder, B., Lindley, P. and Fox, PL. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* (1997) 94, 11546-51.

86. Musci, G., Di Marco, S., Bonaccorsi di Patti, M.C. and Calabrese, L. *Biochemistry*, 1991; 30, 9866 – 72.
87. Nina Konstantinivna R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, oncology and Radiobiology of Ukraine- Medline
88. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*. 2004;37;277–85
89. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38 (12):1103-11,
90. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O.. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res*. 2005 May 2;583(1):49-54. Epub 2005 Mar 26.
91. Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998;44(11):2313–9.
92. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994;15: 80-8.
93. Ceylan E, Aksoy N, Gencer M, et al. Evaluation of oxidative- antioxidant status and the L-arginine-nitric oxide pathway in asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:871–6.
94. Ceylan E, Kocyigit A, Gencer M, et al. Increased DNA damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease who had once smoked or been exposed to biomass. *Respir Med* 2006;100:1270–6.
95. Vibhuti A, Arif E, Deepak D, et al. Correlation of oxidative status with BMI and lung function in COPD. *Clin Biochem* 2007;40: 958–63.
96. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Rad Biol Med*. 1990;9: 235–43
97. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2003;21:121–5
98. Vural H, Aksoy N, Ceylan E, et al. Leukocyte oxidant and antioxidant status in asthmatic patients. *Arch Med Res* 2005;36:502–6.
99. Picado C, Deulofen R, Leonart R, et al. Dietary micronutrient- and their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy* 2001;56:43–9.
100. Lenz A-G, Costabel U & Maier KL Oxidized BAL fluid proteins in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 1996; 9:307-12.

101. Essi Lakari, Paavo Pääkkö and Vuokko L Kinnula Manganese superoxide dismutase, but not CuZn superoxide dismutase, is highly expressed in the granulomas of pulmonary sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:589-96.
102. Poli G & Parola M Oxidative damage and fibrogenesis. (Review article) *Free Rad Biol Med* 1997;22: 287-305.
103. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC & Crystal RG Oxidant-mediated epithelial injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987;79:1665-73.
104. Strausz J, Müller-Quernheim J, Stepling H & Ferlinz R Oxygen radical production by alveolar inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 124-8.
105. Maier K, Leuschel L & Costabel U Increased levels of oxidized methionine residues in bronchoalveolar lavage fluid proteins from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 271-4.
106. Saleh D, Barnes PJ & Giaid A Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1763-9
107. MacNee W & Rahman I Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50:53-8.
108. Ishioka, S., T. Saito, K. Hiyama, Y. Haruta, A. Maeda, S. Hozawa, T. Inamizu, and M. Yamakido. Increased expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, platelet-derived growth factor-B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA in cells of bronchoalveolar lavage fluids from patients with sarcoidosis. *Sarc. Vasc. Diff. Lung Dis.* 1996;13:139-45
109. Chensue, S. W., L. Quinlan, G. I. I-Egashi, and S. L. Kunkel.. Role of oxygen reactive species in *Schistosoma mansoni* egg-induced granulomatous inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984;122:184-90.
110. Kilgore, K. S., M. M. Imlay, J. P. Szaflarski, F. S. Silverstein, A. N. Malani, V. M. Evans, and J. S. Warren. Neutrophils and reactive oxygen intermediates mediate glucan-induced pulmonary granuloma formation through the local induction of monocyte chemoattractant protein-1. *Lab. Invest.* 1997;76:191-201.