

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

**ÇEVRESEL ASBESTE MARUZ KALANLARDA  
OKSİDATİF STRES VE KOLLAJEN  
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MELTEM SOYALP

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet GENCER

ŞANLIURFA

2011

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

**ÇEVRESEL ASBESTE MARUZ KALANLARDA  
OKSİDATİF STRES VE KOLLAJEN  
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MELTEM SOYALP

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet GENCER

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından HUBAK/1155 nolu proje ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2011

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, sabrı, hoşgörüsü, merhameti, dürüstlüğü çalışkanlığı, beyefendiliği ile hep örnek aldığım, her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım ve tez çalışmalarımnda çok büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Gencer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Cesareti, çalışkanlığı, bilgisiyle bize öncü olan, tecrübelerinden yaralandığım, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Elif Köse'ye, yaşama sevincinden ve zekasından hep etkilendiğim, her zaman yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Zafer Hasan Ali Sak'a, eğitim süresince birlikte çalıştığım Göğüs Hastalıkları kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Yaptığı bilimsel çalışmaların yanı sıra dürüstlüğü, sevecenliği ve mütevaziliği ile bilinen saygıdeğer hocam Prof.Dr. Nurten Aksoy ve eği Prof.Dr. Şahin Aksoy'a, Öğr.Gör. Abdullah Taşkın, Öğr.Gör. Hakim Çelik ve tüm biokimya bölümü çalışanlarına tez çalışmalarımndaki yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca sevgi, hoşgörü ve özveri ile hep yanımda olan saygıdeğer anneme, babama ve kardeşlerime, tıpta uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve ilgisini esirgemeyen sevgili eşime çok teşekkür ederim...

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>İÇİNDEKİLER</b>	i
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b>	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	iv
<b>KISALTMALAR</b>	v
<b>ÖZET</b>	vi
<b>ABSTRACT</b>	viii
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Asbestin Genel Özellikleri	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Patofizyoloji	6
2.4. Asbest İle İlişkili Hastalıklar	9
2.4.1. Non-Neoplastik Hastalıklar	9
2.4.1.1. Asbestozis (İnterstisyel Akciğer Fibrozisi) (İAF)	9
2.4.1.2. Plevral Reaksiyonlar	10
2.4.1.3. Parankimal Akciğer Hastalıkları	14
2.4.2. Neoplastik Hastalıklar	15
2.4.2.1. Akciğer Kanseri	15
2.4.2.2. Ekstrapulmoner karsinomlar	15
2.4.2.3. Mezotelyoma	16
2.5. Serbest Radikaller	22
2.6. Hücrede Serbest Radikallerin Kaynakları	27
2.7 Serbest Radikallerin Etkileri	29
2.8. Antioksidan Savunma Sistemleri	32
2.9. Enzimatik Oksidanlar	33
2.10. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	36
2.11 Total Antioksidan Seviye	36

2.12. Total Oksidan Seviye	37
2.13. Oksidatif Stres İndeksi	38
2.14. Kollajen Metabolizması	38
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	42
3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması	42
3.2. Kullanılan araç gereçler	42
3.3. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	43
3.4. Total Oksidan Seviye (TOS) düzeyi ölçümü	43
3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü	43
3.6. Prolidaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	44
3.7. İstatistiksel Analiz	44
<b>4. BULGULAR</b>	44
<b>5. TARTIŞMA</b>	50
<b>6. SONUÇ</b>	53
<b>7. KAYNAKLAR</b>	55

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Oksijen türevi bileşikler.....	24
<b>Tablo 2.</b> Gruplar arası demografik veriler.....	45
<b>Tablo 3.</b> Grupların TAS,TOS,OSİ ve Prolidaz değerleri.....	45.

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri .....	40
<b>Şekil 2.</b> Grupların ortalama TAS düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi.....	46
<b>Şekil 3.</b> Gruplarının ortalama TOS düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi.....	47
<b>Şekil 4.</b> Grupların ortalama OSİ düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi.....	48
<b>Şekil 5.</b> Gruplarının ortalama prolidaz aktiviteleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi.....	49

## KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
ABPE	: Asbeste bağlı benign plevral efüzyon
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsino embriyojenik antijen
CAT	: Katalaz
CRP	: C-reaktif protein
DPM	: Difüz plevral maling mezotelioma
EDRF	: Endothelium-derived relaxing factor
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
IFN- $\gamma$	: Gamma İnterferon
MDA	: Malonildialdehit
MPM	: Maling plevral mezoteliyoma
MRI	: Magnetik Resonans İnceleme
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PE	: Plevral efüzyon
PK	: Plevral plak
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism (Restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi)
RO	: Reaktif oksijen
ROS	: Reaktif oksijen partikülleri
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
SD	: Standart deviasyon
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviye
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroz faktör alfa
TOS	: Total oksidan seviye
USG	: Ultrasonografi



## ÖZET

### ÇEVRESEL ASBESTE MARUZ KALANLARDA OKSİDATİF STRES VE KOLLAJEN METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Meltem Soyalp

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi  
Şanlıurfa

**Giriş:** Asbest maddesine çevresel olarak maruziyet ülkemizde özellikle de bölgemiz ve ilimiz Şanlıurfa'da önemli bir sağlık sorunudur. Çevresel asbeste bağlı olarak asbestozis ve plevral plaklar sık görülmektedir.

**Amaç:** Bu çalışmada, çevresel asbeste maruz kalanlarda kollajen metabolizmasında rol oynayan prolidaz enziminin aktivitesini, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), ve oksidatif stres indeks (OSİ)'ini değerlendirmeği amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya çevresel asbeste maruziyet sonucu benign akciğer hastalığı gelişen 50 hasta (Grup 1) ve çevresel asbest maruziyetine rağmen asbeste bağlı hastalık saptanmayan 50 sağlıklı birey (Grup 2) ve tamamen normal 50 sağlıklı birey (Grup 3) alındı. Bu kişilerden alınan kan örnekleri sanrifüj edilip elde edilen serumlar daha sonra çalışılmak üzere laboratuvarda -80 derece derin dondurucuda depolandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde serumlar çözülerek biyokimya laboratuvarında TOS, TAS parametreleri çalışılarak OSİ hesaplandı. Serum Prolidaz Aktivite ölçüm yöntemi de modifiye edilmiş Chinard metoduyla manuel olarak çalışıldı. Bu veriler, benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı gönüllü bireylerden alınan serum örneklerinin sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tüm grupların demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ortalamaları ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Serum prolidaz değerleri açısından Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Oksidatif-antioksidatif denge göstergelerine baktığımızda ise Grup 1 hastaların ortalama TAS değerleri Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0.01$ ). Grup 2 hastaların ortalama TAS değerleri Grup 1 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0.01$ ). Grup 1 hastaların ortalama TOS değeri Grup 2 ve Grup 3'e göre belirgin

yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Yine Grup 1 hastaların ortalama OSI değeri Grup 2 ve Grup 3'e göre belirgin olarak yüksekti ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızın verilerine göre asbeste maruz kalmak oksidatif stresi arttırmaktadır ve bu artış özellikle asbeste maruz kalıp plevral plak saptanan kişilerde daha fazla görülmektedir. Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre kollajen metabolizmasında rol oynayan prolidaz aktivitesine asbestin etkisinin olmadığı ya da kollajen metabolizmasını etkileyecek derecede maruziyetin olmadığını söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler;** Asbest, plevral plaklar, prolidaz, TAS, TOS, OSI

## ABSTRACT

### EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND COLLAGEN METABOLISM IN THOSE EXPOSED TO ENVIRONMENTAL ASBESTOS

Meltem Soyalp

Harran University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases

Sanliurfa

**Background:** Environmental exposure to asbestos is a major health problem in our country, especially in Sanliurfa province. Depending on environmental asbestos, asbestosis and pleural plaques are common.

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate prolidase enzyme activity involved in the metabolism of collagen, and total oxidative status (TOS), total antioxidative status (TAS), and oxidative stress index (OSI) in those exposed to environmental asbestos.

**Materials and methods:** In this study 50 patients with benign lung disease as a result of environmental asbestos exposure (Group 1) and 50 healthy subjects despite the exposure to environmental asbestos (Group 2) and 50 healthy volunteers with no exposure (Group 3) were included. Sera was obtained from blood samples of those admitters by centrifugation and then stored in the laboratory freezer at -80 degree (°C) until analysis. When the sufficient number of serum samples were obtained, TOS, TAS parameters were analysed and then OSI was calculated. Serum Prolidase Activity were studied manually with a modified method of Chinard. These data were compared with the results of serum samples from healthy volunteer subjects .

**Results:** The demographic data of all the groups compared in terms of mean age and gender had no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ). Comparison of Group 1 and Group 2 and Group 3 in terms of serum prolidase values revealed no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ). When we looked at indicators of oxidative-antioxidative balance, average TAS values in the Group 1 were statistically significantly lower than those in Group 3 ( $p < 0.01$ ). The average TAS values in the Group 2 were statistically significantly lower than those in Group 1 and Group 3 ( $p < 0.01$ ). The average value of the TOS was found

significantly higher in Group 1 than in Group 2 and Group 3 ( $p < 0.001$ ). Also the average OSI value in Group 1 was significantly higher than in Group 2 and Group 3 ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** According to the study, exposure to asbestos increases oxidative stress and this increase was mostly detected in patients with pleural plaques due to exposure to asbestos. However, as another result of our study exposure to asbestos has no effect on collagen metabolism or this exposure was not effective enough to change collagen metabolism.

**Key Words:** Asbestos, pleural plaques, TAS, TOS, OSI

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Asbest ya da diğeri ismiyle amyant; ısıya, aşınmaya, kimyasal maddelere çok dayanıklı lifsel yapıda bir mineraldir. 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren endüstride yaygın olarak kullanılmış ve 'sahirli mineral' olarak isimlendirilmiştir.

Asbestin yapısı magnezyum hidroksi-silikattır. Yüksek oranda gerilebilir sertlikte, fleksibl, asit rezistans olması ve yüksek ısıya dayanabilme yeteneği sebebiyle endüstride tercih edilen bir maddedir. 3.000' den fazla kullanım alanı olan asbestten, özellikle gemi, uçak, otomobil yapımında, inşaat sektöründe, ısı ve ses izolasyonunda yaygın olarak yararlanılmıştır. Bugün için dünyada en yaygın asbest kullanımı çimento üretimindedir (1-3). Ticari değeri olan asbest lifleri krokidolit, amozit ve krizotildir. Serpentin asbesti (Krizotil asbest), beyaz renkte ve ticari amaçla kullanılan asbestin % 90'ını oluşturur. Kırsal alanda asbest lifleri ise esas olarak tremolit veya aktinolitdir (1).

Türkiye'de endüstriyel kullanım çok fazla olmamasına rağmen çevresel asbest maruziyeti önemli bir sağlık sorunudur. "Aktoprak", "çerpek" veya "çorak" olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (1). Günümüzde halen İç Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde kırsal kesimde tremolit asbest içeren toprak kullanılan evlerde yaşayan insanlar vardır. Ayrıca bazı yörelerde bebek pudrası olarak kullanılan toprağın da asbest içerdiği anlaşılmıştır. Türkiye'de temasın en yoğun olduğu bilinen kırsal alanları kapsayan iller Eskişehir, Bilecik, Kütahya, Yozgat, Sivas, Şanlıurfa ve Diyarbakır'dır (1).

Asbest maruziyetine bağlı birçok hastalık ortaya çıkmaktadır. Asbestozis, malign plevral mezotelyoma, plevral plaklar en sık görülen hastalıklardır. Plevral plakların klinik önemi, asbest maruziyetinin önemli bir markeri olmasından kaynaklanmaktadır (12).

Asbeste bağlı hastalıkların patogeneğinde serbest radikallerin, özellikle de reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir (54). Asbest lifleri hem direkt olarak hem de inflamatuvar hücrelerin hasar bölgesinde toplanmasını sağlayarak indirekt yoldan reaktif oksijen radikallerinin (RO) oluşumuna yol açarlar (54). Reaktif oksijen radikalleri, epitelyal hücre adezyonunu ve sigara içiminin de etkisiyle tozun ve dolayısıyla liflerin dokular tarafından tutulumunu arttırlar (54). Bunlar aynı zamanda tamir

mekanizmalarını bozarak epitelyal hücre apoptozisini ilerletirler. Çok az miktarda asbest lifi bile plevral plak oluşumu için yeterlidir. Ancak plakların prevalansı, kümülatif maruziyet dozu (maruz kalınan yıl sayısı ve inhale edilen asbest dozu) ile doğru orantılıdır. Tüm lifler sebep olabilirse de en sık aktinolit maruziyeti ile daha sık oluşur (1).

Serbest radikaller organizmadaki normal metabolik olaylarda oksijenin kullanımı sonucu oluşmaktadır. Reaktif oksijen (RO) türevleri olarak da adlandırılan bu moleküller, inaktif şekle dönüştürülemezse veya savunma sistemlerinin kapasitesini aşacak düzeylerde üretilirlerse organizma için toksik etkiler oluşturabilmektedirler.

RO türevlerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu nedeniyle doku ve organlarda membran fonksiyonlarında bozulma, membrana bağlı reseptör ve enzimlerde aktivite kaybı ve membran geçirgenliğinde artış sonucu birçok hastalığın patogeneğinde önemli etkiler olduğu vurgulanmaktadır. Ortaya çıkan bu duruma “Oksidan Stres”, sonuçta oluşan hasara da oksidan hasar denir. Normalde organizma bu zararlı etkileri antioksidan mekanizma ile yok etmekte, ancak bu denge bozulduğunda oksidan hasar oluşmaktadır.

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (85).

Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki Gruba ayrılırlar.

#### **A. Endojen antioksidanlar**

1- Enzim olanlar; SOD, GSH-Px, CAT, GST, GSH-Rx, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

2- Enzim olmayanlar;  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, bilirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

#### **B. Eksojen antioksidanlar**

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenzin gibi (85,101).

Prolidaz kollajen metabolizmasında yer alan spesifik bir iminopeptittir. Aminoasitlerin C terminalindeki prolin ve hidroksprolin içeren dipeptidleri yıkan tek enzimdir. Bu nedenle enzim aktivitesindeki artışı bu iki aminoasit bakımından oldukça zengin bir protein olan kollajenin yapım ve yıkım artışı ile bağlantılı olması beklenir. Kollajenin yıkımında ve

prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır (123).

Literatürde prolidaz enzim aktivitesi ile TOS, TAS ve OSI' nin değerlendirildiği pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Yaptığımız incelemelerde çevresel asbest maruziyetinin oluşturduğu akciğer hastalıklarında oksidatif stres ile prolidaz aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamadık. Asbest maruziyetinin akciğerde oluşturduğu hasar ve bu hasar sonucu oluşan hastalıklar düşünüldüğünde, oksidatif parametreler gibi yapısal bir eleman olarak kollajen proteinin yapım ve yıkım döngüsünün de etkilenmesi beklenebilir.

Biz de bu düşünceden hareketle çevresel asbest maruziyetine bağlı benign akciğer hastalığı gelişenlerde oksidatif stres parametreleri ile kollajen turnover için bir gösterge olarak kabul edilen prolidaz aktivitesinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Asbestin Genel Özellikleri

Asbest solunum sisteminde en fazla hastalığa yol açan lifsel yapıdaki mineraldir (1). Endüstride yaygın bir şekilde kullanılan asbest, silikat yapısında bir mineraldir. Yüksek oranda gerilebilir sertlikte, fleksibl, asit rezistans olması ve yüksek ısıya dayanabilme yeteneği sebebiyle ticari alanda tercih edilen bir maddedir. Bugün için dünyada en yaygın asbest kullanımı, çimento sanayidir. (1-3).

Asbest lifleri 2 ana grupta toplanır (2,3).

Serpentin asbesti (Krizotil asbest); Beyaz renkte, elyaf şeklinde karmaşık olarak bulunur. Ticari amaçla kullanılan asbestin % 90'ını oluşturur. Magnezyum hidroksi-silikattır.

Amfibol Grubu: Krokidolit (mavi asbest), antofilit, tremolit, amozit (kahverengi asbest) aktinolitlerden oluşmaktadır.

Asbest liflerinin başlıca kullanıldığı yerler şunlardır (1,2,3):

Krizotil: Kısa lifler; asbestli çimento boruları, döşeme kiremitleri, fren balatası. Uzun lifler; tekstil endüstrisi.

Krokidolit: Batarya kılıfları, aside dirençli dolgu malzemeleri, asbestli çimento levhaları, basınç boruları.

Amozit: Kısa lifler; asbestli çimentoda. Uzun lifler; ısı izolasyonu.

Antofilit: Asbestli çimento yapımında.

### 2.2. Epidemiyoloji

Asbestin % 90'ı krizotil olup en az zararlı asbest türü olarak kabul edilmektedir (4).Gelişmiş Batı ülkelerinde 1930'lu yıllardan sonra asbestin değişik sanayi kollarında kullanılmasıyla birlikte asbeste maruz kalınmasına bağlı hastalıkların sıklığında büyük bir artış olmuştur. 1960'lı yılların başında asbestin neden olduğu hastalıkların iyice anlaşılmasından sonra asbest üretim ve kullanımında kısıtlamalara gidilmiştir (1,2).



Mesleksen ortamlardan kaynak alan asbest teması ile ilgili sağlık sorunlarında temel rolü bu lif tipleri oynar. Kırsal alanda asbest lifleri ise esas olarak tremolit veya aktinolit (1). Ülkemizde genellikle tremolit asbest lifi içeren toprağın evlerin sıva ve badanasında kullanılması ile çevresel tipte asbest maruziyeti oluşmaktadır (5-7) . Yapılan çalışmalarda Güneydoğu Anadolu bölgesinde çevresel asbest maruziyeti olduğu ve buna bağlı birçok hastalığın oluştuğu bildirilmiştir (5,7-9).

Asbestin endüstriyel kullanımı Türkiye’de çok fazla olmamasına rağmen çevresel asbest maruziyeti önemli bir sağlık sorunudur. İç Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde kırsal kesimde tremolit asbest içeren toprak, evlerde çatı malzemesi ve sıva olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı yörelerde bebek pudrası olarak kullanılan toprağın da asbest içerdiği anlaşılmıştır. “Aktoprak”, “çerpek” veya “çorak” olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (1). Ülkemizde ilk kez Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları’ndan Prof. Dr. Selahattin Yazıcıoğlu tarafından çevresel asbest temasının plevral kalsifikasyon, malign mezotelyoma ve bronş kanserine yol açtığı uluslararası literatüre bildirilmiştir. Yazıcıoğlu’nun tesbitlerine göre, asbest içeren toprak, erkekler tarafından lokal kullanım veya başka bir yerde satılmak üzere taşınmaktadır. Bu materyalin ezilmesi, toz haline getirilmesi ve suda eritildikten sonra duvarlara sürülmesi uygulamalarının ise her yıl tekrarlanarak kadınlar tarafından yapıldığını bildirmiştir (10).Türkiye’de temasın en yoğun olduğu bilinen kırsal alanları kapsayan iller Eskişehir, Bilecik, Kütahya, Yozgat, Sivas, Şanlıurfa ve Diyarbakır’dır (1). Şimdiye kadar Türkiye ile birlikte Yunanistan, Bulgaristan, Kıbrıs, Korsika/Fransa, Çekoslovakya, Avusturya, Rusya, Yeni Kaledonya, Güney Afrika, Afganistan ve Sicilya/İtalya ‘da çevresel asbeste maruz kalındığı bildirilmektedir (1).

Yapılan çalışmalar çevresel asbeste maruz kalmanın beklenenden fazla olduğunu, hatta bazı kişilerde asbest işçileri düzeyinde bir maruz kalma bulunduğunu göstermektedir. Örneğin mesleki temasta, asbest ile temas işe başlama ile başlamakta, işçi günde 8 saat, haftada 5 gün, yılda 46-48 hafta temas etmektedir. Halbuki köy ortamında doğumla başlayan temas, değişen toz konsantrasyonlarında olsa da günün 24 saati ve köydeki bir yaşam boyu aralıksız devam etmektedir. Kırsal alanda sorumlu asbest lifi tremolit veya aktinolit. Toplam temas ve akciğerdeki lif miktarı, kırsal alanda doğup 50 yıl yaşayan birinde, 20 yaşında işe başlamış 30 yıl çalışan birine göre neredeyse eşit, belki de daha fazla miktardadır (1).

Asbest temasının en sık manifestasyonları, plevral plak ve diffüz plevral kalınlaşmayı içeren plevral hastalıklardır (11,12). Asbeste maruziyetine bağlı parankimal ve plevral hastalıkların epidemiyolojik özellikleri farklılık gösterir. Asbest liflerinin akciğer parankiminde neden olduğu fibrozis (asbestozis) genellikle uzun süre ve yüksek konsantrasyonda maruz kalma sonucunda ortaya çıkar. Düşük konsantrasyonda ve aralıklı maruz kalma ise plevra hastalıklarının daha sık görülmesine neden olur. Bizim de içinde olduğumuz Güneydoğu hattında çevresel asbest maruziyeti düşük konsantrasyonda ve uzun süreli olduğundan plevral plaklara sık rastlamamıza rağmen asbestozis daha az sıklıkta saptanmaktadır. Plevral plak, plevral fibrozis ve mezotelyoma gibi plevra hastalıklarında akciğerdeki lif sayısı asbestozise göre daha düşüktür (1). Plevral plak prevalansı, çevresel asbest maruziyetinde % 0.53-8 arasında değişirken, mesleki maruziyette % 3-58 arasında değişir (13). Yine diffüz plevral kalınlaşma prevalansı bilinmemektedir ancak plevral plakları olan veya asbestozisli kişilerde post-mortem incelemelerde sık rastlanan bir bulgudur (13).

### **2.3. Patofizyoloji**

Amfibol grubunda yer alan tremolit, aktinolit, amozit, krokidolit ve antofilit lifleri, serpentin grubundaki krizotil tip asbest liflerine göre daha sert, daha uzun ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır. Bu nedenle amfibol liflerin biyolojik ortamlar için daha riskli olduğu öne sürülmüştür. Ancak genel olarak tüm asbest liflerinin karsinojenik olduğu ve risk getirdiği kabul edilir. Karsinojeniteyi sağlayan, kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir. Boy: en oranı 3:1'den fazla olan liflerin karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Liflerin boy: en oranı arttıkça karsinojenitesi artar, yani ince-uzun lifler daha güçlü karsinojendir (1).

Asbestin toksik özelliklerini belirleyen faktörler şekil, boyut, kimyasal özellikler ve yüzey yapısıdır. Uzun ve ince liflerin toksisitesi daha fazladır. Stanton ve arkadaşları boyu 8 mikrondan uzun, çapı 0.25 mikrondan küçük liflerin kimyasal özelliklerine bakılmaksızın toksik ve karsinojenik olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Klinik çalışmalar amfibol grubu asbest liflerinin serpantin grubuna göre daha toksik olduğunu göstermesine rağmen hayvan deneyleri ve in vitro toksikolojik çalışmalar serpantin ve amfibol grubu asbest liflerinin

hemen hemen aynı toksik özellikte olduğunu ortaya çıkarmışsa de amfibol grubu liflerin fiziksel özelliklerinin ve biyolojik dokularda uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışında önemli olduğu kabul edilmektedir (3).

Solunum yolu ile distal hava yolları ve alveollere gelen asbest liflerinin plevraya nasıl ulaştığı konusunda değişik görüşler vardır. Hayvan çalışmaları inhale edilen asbest liflerinin inhalasyondan 7 gün sonra plevral sıvıda saptandığını göstermiştir. Liflerin peribronkovasküler interstisyel boşluklardan plevraya ilerlediği öne sürülmektedir. Bu alanlarda direncin az olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar asbest liflerinin plevrada en fazla lenfatiklerin pariyetal plevraya açıldığı antrakotik bölgelerde (black spots) bulunduğunu göstermektedir. Antrakotik bölgelere komşu bölgelerde ise neredeyse hiç lif bulunamamıştır (1).

Asbeste maruz kalındığı, dokularda asbest cisimcikleri saptanması ile gösterilir. Asbest cisimcikleri asbest liflerinin dokularda in vivo olarak protein ve demir ile kaplanması sonucunda oluşur. Demir içeriğinden dolayı Prusya mavisi ile boyanabilirler. Cisimcikler ışık mikroskopunda davul tokmağı şeklinde görülür; renkleri koyu kahverengidir. Cisimciklerin ortasında asbest lifi vardır ve bu da genellikle amfibol türüdür . Asbeste maruz kalma sonucunda dokularda asbest cisimciğine dönüşmemiş lifler de bulunur (uncovered fibers=çıplak lifler veya diğer adı ile serbest asbest cisimcikleri). Kabaca asbest cisimciği sayısının asbeste maruz kalma yoğunluğunu gösterdiği kabul edilmektedir. Dokular incelendiğinde; 0.5 asbest cisimciği/1 cm<sup>2</sup> akciğer dokusu bulunması belirgin asbeste maruz kalındığının göstergesidir. Bazı araştırmacılar dokuda saptanan 1 asbest cisimciğinin aynı dokuda 1000-7000 çıplak lif bulunduğunun bir göstergesi olduğunu ileri sürmektedir (1). Doku elde edilmesi (biyopsi), zor ve hastaların her zaman kabul etmediği bir yöntem olduğu için asbeste maruz kalmanın derecelendirilmesi bronkoalveoler lavaj (BAL) incelemesi ile de yapılabilir. Normal insanlarda BAL 'da "0-1 asbest cisimciği/ml" arasında asbest cisimciği vardır. Asbeste maruz kalan işçilerde bu değer "100 asbest cisimciği/ml" ye kadar yükselmektedir (1). Asbeste bağlı plevro-pulmoner hastalıkların patogenezi oldukça karmaşıktır ve henüz tam anlaşılmaş değildir (49). Lif dozu, boyutu, kimyasal içeriği fibrojenite ve karsinojeniteyi etkiler, uzun, ince ve daha dayanıklı olan lifler daha önemlidirler (50). Maruz kalan kişilerin pulmoner kürensleri, immünolojik durumları, sigara başta olmak üzere diğer zararlı ajanlara maruziyet, inhalasyonla alınan liflerle ortaya çıkan zararın şiddeti ve tipine etki eden faktörlerdir. Asbestozis patogenezi bu konuda üzerinde en çok çalışılan ve

burada temel alınacak konudur. Liflerin yıkımı ve asbestozis arasındaki ilişki ile ilgili bazı çelişkili bilgiler vardır (49).

Amfibol liflerinin yüksek konsantrasyonu ile açık bir ilişki var iken, krisotol'in durumu daha az açıktır (146). Krisotil lifleri akciğerlerde ancak aylarla ifade edilebilecek kısa sürede kalabilir iken, amfibolde bu dekatlar alabilmektedir. Bu nedenle, krisotil maruziyeti olduğu bilinen kişilerin akciğerlerinde bu kişiler işten ayrılmış olsalar bile, amfibol lifleri daha fazla saptanabilmektedir.

Ancak, insan ve hayvan çalışmalarının sonuçları, sigaranın etkisi göz önüne alınsa bile (sigara lif birikimini" arttırmaktadır), krisotil liflerinin hastalığa yol açtığı hipotezini desteklemektedir (51). İnhalasyonla alınan asbest liflerinin çoğu mukosilyer klirensle akciğerlerden atılsa bile, bazısı interstisyuma makrofajların içine girer, bu ya direk epitele penetrasyon ya da epitel hasarından sonra intraluminal eksudanın organizasyonu ile olabilmektedir (53). Hava yolları bifürkasyornunda ve interstisyumda birikmiş olan aktive makrofajlar, inflamasyon ve fibrozisi başlatan birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörü salarlar (52). Bunların başlıcaları TNF-alfa, TGF, IL-1, IL-8 ve trombositden kaynaklanan büyüme faktörüdür. Bunlardan özellikle ilki çok önemlidir. Yapılan deneysel çalışmada farelerde TNF-alfa reseptörleri bloke edildiğinde akciğer hasarının olmadığı görülmüştür (54). Asbestozis patogenezinde serbest radikallerin, özellikle de reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (54). Asbest lifleri direkt ve inflamatuvar hücrelerinin hasar bölgesinde toplanmasını sağlayarak indirekt olarak reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu sağlarlar (54). Reaktif oksijen radikalleri, epitelyal hücre adezyonunu ve sigara içiminin de etkisiyle tozun ve dolayısıyla liflerin dokular tarafından tutulumunu da arttırmaları (54). Bunlar aynı zamanda tamiri bozarak epitelyal hücre apoptozisini ilerletirler.

Çevresel asbeste maruz kalan her kişide yoğun olarak asbestozis gelişmemektedir, bunun nedeni hastalığın patogenezinde kişiye ait faktörlerin önemli rol alma olasılığının bulunmasıdır. Bu hipotezi etkileyen faktörler alveoler ve trakeobronşiyal klirens, akciğerin yapısal durumu ve kişinin immün durumudur (55,56). Kişinin immün durumu, üzerinde en çok çalışılan konudur. Radyolojik olarak asbestozisi olan asbest işçilerinin %25-30'unda dolaşımda romatoid faktör ve antinükleer antikorlar saptanmıştır ancak; hastalığın patogenezinde B-hücre hiperreaktivitesinin rolü olduğuna dair az kanıt vardır (55). Asbest

maruziyeti olan kişilerde geç tip cilt hipersensitivitesi de dahil olmak üzere hücrel immünitede bir bozukluk olduğu gösterilmiş (57). BAL'da T lenfosit helper-supressor oranında bir değişiklik, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (58). Antikorlarda anormallik olduğu saptanmasına rağmen bunun asbestozisin gelişimindeki rolü bilinmemektedir

## **2.4. Asbest İle İlişkili Hastalıklar**

### **2.4.1. Non-Neoplastik Hastalıklar**

#### **2.4.1.1. Asbestozis (İnterstisyel Akciğer Fibrozisi) (İAF)**

Asbestozis asbest liflerine temasla gelişen interstisyel pnömoni ve fibrozistir. Diğer pnömokonyozların aksine lenf nodu büyümesi ve progressif masif fibrozis gelişmez. Asbest cisimciklerinin varlığı ve kaplanmamış asbest liflerin varlığı dışında asbestozis patolojik olarak diğer interstisyel fibrotik akciğer hastalıklarından ayırt edilemez (59). Asbestozis esas olarak doza bağımlı olarak gelişir. Ayrıca asbest liflerinin çapı ve uzunluğunun da çok büyük önemi vardır. Silikoziste olduğu gibi, immünolojik faktörlerin asbest maruziyetine kişisel cevabı belirlemede önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (14). Asbestozis gelişimi için latent süre, maruziyet süresi ve dozuna bağlı olarak değişir. Tipik vakalarda klinik olarak belirgin asbestozis için, oldukça yüksek dozda maruziyet ve 20 yıldan fazla latent period gereklidir (15). Epidemiyolojik çalışmalar asbestozis gelişimi için yüksek dozlarda lif gerektiğini göstermiştir (16).

Asbestozis klinik olarak, kuru öksürük, dispne, taşipne ve parmakların çomaklaşması ile karakterizedir. Akciğer oskültasyonunda bazallerde ince raller duyulur. Ağır derecede etkilenmiş hastalarda asbestozis, yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır (14). Bu hastalığa yakalanan kişiler geçmişte daha çok solunum yetmezliğinden ölmekteyken, günümüzde akciğer kanseri gittikçe artan oralarda ölüm nedeni olmaktadır. Sigara içiminin asbestozis riskini artırdığı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (17). Bu çalışmalarda, bozulmuş lif klirensinin lif ile indüklenen fibrozisteki önemini vurgulanmaktadır. Selikoff ve Hammond asbestozis ve sigara kombinasyonunun ölümcül olduğunu, bunlarda mortalite oranının sigara içmeyip asbeste maruz kalanlara göre 3 kat daha fazla artmış olduğunu göstermişlerdi (18). Ortalama yaşam tanıdan itibaren 15-20 yıldır (15).

Asbestozis, radyografik olarak HRCT’de en iyi saptanır. Bu hastalarda % 10 oranında hastalık mevcut olduğu halde akciğer radyografileri normal olabilir. Asbestoziste radyografik olarak özellikle alt zonlarda küçük, irregüler opasiteler saptanır. Bu görünümle kistik, retiküler veya ince lineer olabilir. Asbestozisteki radyolojik bulgular, skleroderma veya romatoid artritte görülen idyopatik pulmoner fibrozis veya kollajen doku hastalıklarında görülen bulgulardan ayırt edilemez. Plevral plakların görülmesi durumunda interstisyel hastalığın asbestozis olma ihtimali artar. YRBT, asbestozis için daha sensitif bir metoddur. Aberle ve ark. tarafından bildirilen asbestozisin YRBT bulguları şunlardır: İnterstisyel kalınlaşma: Kalınlaşmış septal çizgiler. Buzlu cam manzarası: 1-15 mm çapında kalın duvarlı multipl kistik lezyonlar. Genellikle subplevral ve posterior alt loplarda daha sık görülür. Parenkimal bantlar: 2-5 cm. uzunluğunda parankim içinde uzanan lineer çizgiler. Subplevral bantlar: Plevraya paralel ve 1 cm’den daha az yakınlıkta çizgiler (1,19).

Asbestozisin patognomonik klinik, fizyolojik veya radyolojik özelliği yoktur. Ancak Helsinki bildirgesinde asbestozis tanısı için: diffüz interstisyel fibrozis ve 1 cm<sup>2</sup> akciğer dokusunda en az 2 asbest cisimciğinin görülmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir (20). Pratikte hastalığın klinik tanısı asbest maruziyeti belirlenen olguda saptanan radyolojik bulgulara dayanır. Spesifik bir tedavisi yoktur (21).

#### **2.4.1.2. Plevral Reaksiyonlar**

##### **a) Plevral plaklar**

Parietal plevrada irregüler fokal fibrozis alanlarıdır. Plevral plaklar yaklaşık olarak 15-20 yıllık bir latent periyoddan sonra, yani yavaş gelişir (22). Asbeste maruz kalındığının en sık görülen işaretidir. Bunlar primer olarak göğüs duvarında paryetal plevranın hemen altında oluşan düzensiz fokal fibrozis alanlarıdır. Subplevral yerleşimlidirler. Plakların sık görüldüğü yerler lenfatik drenajın paryetal plevraya açıldığı ve subplevral lenfatik dokunun (milky spots) bulunduğu yerler olup sıklıkla paryetal plevranın lateral ve posterior interkostal kesiminde, diyafram kubbesinde görülürler (1). Daha az sıklıkla mediastinal plevra ve perikardda saptanabilir. Apikal bölge ve kostofrenik açı en az görüldüğü yerlerdir.

Plevral plakların en sık nedeni asbest maruziyetidir. Plevral plakların klinik önemi, asbest maruziyetinin önemli bir markeri olmasından kaynaklanmaktadır (15). Radyolojik olarak tespit edilebilen plevral plak insidansı genel popülasyonda % 0.1-1.3 arasında değişmektedir. Çok az miktarda asbest lifi bile plevral plak oluşumu için yeterlidir. Ancak plakların prevalansı, kümülatif maruziyet dozu (maruz kalınan yıl sayısı ve inhale edilen asbest dozu) ile doğru orantılıdır. Tüm lifler sebep olabilirse de en sık antofilit maruziyeti ile daha sık oluşur (1).

Plevral plakların oluş mekanizması ile ilgili çok değişik görüşler öne sürülmüştür. Geçmişte asbest liflerinin paryetal plevrada mekanik irritasyonla inflamasyon yaptığı savunulurken, günümüzde kısa asbest liflerinin paryetal plevraya lenfatik kanallardan pasajlar aracılığı ile geçtiği, uzun liflerin ise (amfibol) akciğer parankiminde biriktiği savunulmaktadır. Alternatif açıklamalar ise hematojen yol veya visseral plevradan direk migrasyon yoludur.

Çoğunlukla hastalarda belirti ve bulguya neden olmazlar. Genellikle başka nedenle veya kontrol amacıyla çekilen akciğer grafilerinde saptanırlar. Sadece plevraya lokalize olduklarından solunum fonksiyonlarına olan etkilerinin çok az olduğu söylenebilir.

Plakların akciğer filminde görünüşleri son derece karakteristiktir. Ancak plevral plakların görünür hale gelmesi için 3-57 yıl, ortalama 33 yıllık latent bir periyoda gerekir. Bu plaklarda kalsifikasyonun görülmesi için en az 20 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır (15). Histolojik olarak kollajenöz konnektif dokudan oluşmaktadır. Asbest lifleri parietal plevraya lenfatik akımla ulaşır ve sonra submezotelial makrofajlar tarafından fagosite edilir. Böylece lokal immünolojik reaksiyonlarla kollajen formasyonu ve fibrozis gelişir. Plaklar sadece parietal plevraya yerleşir. Her ne kadar plevral plak olarak adlandırılırsa da aslında konumu subplevraldır (23).

Lezyonlar akciğer filminde genellikle multipl ve bilateral bazen de soliter, çoğu zaman diafragma kubbesinin üzerinde, göğüs duvarının posterolateralinde ve 5-8. kotlar arasında ve kotların seyri boyunca, yüksek dansiteli ve belli bir segmente sınırlı olmayan lezyonlar olarak görülürler. Çoğu zaman apeksler ve kostofrenik sinüslerde saptanmaz (24). Plaklar diafragmanın sıklıkla santraline yerleşip lokal evantrasyonu taklit edebilir (25). Bazen geniş olan veya diffüz plevral kalınlaşma ile birlikte olan plaklarda ayırıcı tanı için biyopsi

gerekebilir. Yaş ilerledikçe plak sayısında ve kalsifikasyonunda artış olur (26). BT’de plakların yaygınlığı daha kapsamlı görüntülenir.

Plevral plaklar malign bir transformasyon göstermezler ancak 4 cm’den büyük plakların malign mezotelyoma gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir.

Standart radyografideki görünüm tanısında yeterlidir. Ancak çok geniş olan veya difüz plevral kalınlaşma ile birlikte olan plevral plaklarda ayırıcı tanı için biyopsi gerekebilir (26).

#### b) Difüz Plevral Kalınlaşma (Difüz Plevral Fibrozis) (DPK)

Çoğunlukla kostofrenik sinüs kapalılığı ile birlikte olan ve kesintisiz olarak en az göğüs duvarının 1/4’üne kadar uzanan plevral dansiteye verilen isimdir (27). Genellikle 4. interkostal mesafeden başlar. BT’de plevranın kraniokaudal en az 8-10 cm, lateral en az 5 cm genişliğinde ve 3 mm’yi geçen difüz kalınlaşması olarak tanımlanır (28,29). Yine plevral plakların aksine kostofrenik açı, apeks ve interlober fissürler de tutulabilmektedir. Plevral plak paryetal plevrayı etkilerken DPK, hem visseral hem de paryetal plevranın hastalığıdır. DPK visseral plevra ve komşuluğundaki interstisyumun yoğun fibrozisi sonucu oluşur. Sonuçta paryetal plevrada olaya katılır ve visseral plevraya yapışır.

Hastalığın prevalansı bilinmemektedir. Ancak hastalığın oluşumu maruziyet yoğunluğu ile doğru orantılıdır (28). McLoud ve ark. asbeste maruz kalan 1373 olguyu inceledikleri çalışmalarında plevral plak ve DPK’nın eşit sıklıkta oluştuğunu bildirmişlerdir (30).

Difüz plevral kalınlaşma, en sık plevranın alt ve dorsal kısımlarını etkiler. Bazı hastalarda kostofrenik açı da olaya katıldığından kostofrenik açıda küntleşme saptanabilir. Nadiren kalınlaşma üstte apikal bölgeye kadar uzanır (1). PP’lar ise nadiren dörtten fazla interkostal aralık mesafesini geçerler. DPK düzensiz şekilli olup nadiren kalsifiye olur. İnterlober fissür tutulumu DPK için kuraldır. BT’nin DPK için normal grafiden daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir. Özellikle de ekstraplevral yağ dokusunu plevral kalınlaşmadan ayırt etmede üstün olduğu gösterilmiştir (31,32). DPK saptanan hastalarda solunum fonksiyon testleri incelendiğinde akciğer volümlerinde azalma saptanmıştır (1).

DPK’nın gelişmesi için yaklaşık 15 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır (33).

#### c) Asbeste bağlı bening plevral efüzyon (ABPE)



Asbeste bağlı hastalıklar içinde en kısa latent periyoda sahip olanıdır. Maruziyetin başlamasından sonra ilk 20 yıl içinde en sık görülen radyografik bulgudur (35). Epler ve ark. asbeste maruz kalmış bir populusyonda plevral efüzyon insidansını % 3.1, ağır bir şekilde maruz kalmış bir populusyonda % 7 ve indirekt maruziyetin olduğu bir grupta % 0.2 olarak hesaplamışlardır (36).

Plevral efüzyonun birçok nedeni olduğu için asbeste bağlı benign plevral efüzyon tanısı çok güçtür. Sık görülen infeksiyon, tümör ve tromboemboli gibi plevral efüzyon nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Asbeste maruz kalma sonucu ortaya çıkan benign plevral efüzyon genellikle az miktarda ve tek taraflıdır (1).

Klinik olarak hastaların çoğu asemptomatiktir ve genellikle asbest işçilerinin yıllık rutin radyografik muayenelerinde tespit edilir. Hastalarda plöritik göğüs ağrısı, artmış lökosit sayısı, hafif bir ateşle beraber hastalık hafif seyreder. Bazı hastalarda nefes darlığı olabilir. ABPE düşünölen hastada mutlaka, MPM, metastatik tümörler, tüberküloz veya diğer infeksiyöz durumlar ekarte edilmelidir (2,13,37).

ABPE'nun patogenezi tam kesinleşmemekle beraber, asbest lifleri ile mezotelial hücreler ve enflamatuvar hücreler arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir. İnsan mezotelial hücrelerinin kullanıldığı bir invitro çalışmada; asbest liflerine maruziyetle, nötrofil kemotaktik sitokin, IL-8 salınımı olduğu gözlenmiştir (38). Asbest liflerine maruz kalan insan mezotelial hücrelerinde antioksidan aktivitenin ortaya çıkması, asbestin bu hücreler üzerinde oksidan etkisi olduğunu düşöndürmektedir (39)

Sıvı eksudatif karakterde ve seröz veya serohemorajik vasıfta olması sebebiyle mezotelyoma ile karışabilir (28). Plevral sıvıda lökosit sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> kadar yüksek olabilir. Polimorfonökleer lökositler veya mononökleer hücreler hakimdir. Sıvıda eozinofili saptanabilir (24). ABPE'ta sıvı genellikle az veya orta miktarda ve unilateral, % 10 olguda ise bilateraldir. Fazla miktarda efüzyonun mezotelyomaya bağlı olma ihtimali daha yüksektir. Bir kaç hafta ile 1 yıl içinde spontan kaybolur. Önce tek taraflı olup, aylar - yıllar sonra aynı veya karşı tarafta efüzyon şeklinde karşımıza çıkar (2,13,37).

ABPE tanısı asbest maruziyeti hikâyesi varlığında diğer tanılar ekarte edildikten sonra konur. ABPE genellikle kendiliğinden sınırlı kalır ve bir sekel bırakmadan iyileşebilir. Fakat bazen de kostodiafragmatik sinüsde rezidüel kapalılık veya hafif - ciddi diffüz plevral kalınlaşma ile sonuçlanabilir veya yuvarlak atelektazi gelişebilir. Yıllar önce ABPE'si olan

birçok hastada daha sonra malign mezotelyoma geliştiği gözlenmiştir. Bir çalışmada ABPE'si olan 17 olgunun takibinde 6'sında DPK ve 2'sinde ise malignite geliştiği saptanmıştır (27). Benign asbest plörezisinden sonra DPK gelişebileceği unutulmamalıdır (28).

### 2.4.1.3. Parankimal Akciğer Hastalıkları

#### a) Rounded Atektazi (Blesovsky sendromu, Folded lung)

Asbeste bağlı plevral hastalıklarının nadir görülen bir komplikasyonudur. Nasıl oluştuğu çok iyi bilinmiyorsa da asbest maruziyeti sonrası paryetal ve visseral plevranın kalınlaşması, sonra bu iki plevral yaprağın birbirine yapışması ve kaynaşan plevral yaprakların hemen bitişiklerindeki akciğer dokusunu immobilize etmeleri, immobil akciğerin atelektaziye uğrayıp kendi etrafında torsiyona uğraması sonucu bu bölgede yalancı bir kitle lezyonunun oluştuğu kabul edilmektedir (40). Asbest teması dışında tüberküloz, histoplazmozis, Dressler sendromu ve hemotoraks da aynı lezyonu oluşturabilir (24). 2-7 cm çapında plevra ile ilişkili periferik kitle görünümündedir. En sık alt loplara posterior kısmında görülür. Çoğu zaman asemptomatik olmasına karşın bazen nefes darlığı ve kuru öksürük oluşabilir. Ancak nadiren obstrüktif pnömoni ve lokal pulmoner arter trombozisi oluşabilir (28). Radyografik olarak akciğer bazalinde subplevral yuvarlak bir kitle olarak görülür (24). Periferik plevral yüzeye 2.5-7 cm genişliğinde bitişik yuvarlak ve veya oval kitle. Comet tail bulgusu (kitleye doğru uzanan damar ve bronş yapısı). Kitlenin komşuluğundaki plevrada kalınlaşma (bu plevra genellikle en fazla kitle komşuluğunda daha fazla kalınlaşmış saptanır). Etkilenen lobta volüm kaybı olur.

Rounded atelektaziye eşlik eden bazı mezotelyoma vakaları bildirilmiştir. Rounded atelektaziye sıvı eşlik etmesi, göğüs duvarı tutulumu ile birlikte olan veya olmayan plevral kitle ve rounded atelektaziye komşu olmayan plevrada kalınlaşma saptanması durumunda mezotelyoma düşünülmelidir (24).

#### b) Transpulmoner Bantlar

Horizontal olarak akciğer içine uzanan plevral kaynaklı lineer dansitelerdir. Rounded atelektazinin ilk manifestasyonu olabilir. Literatürde sık rapor edilmedikleri için insidansları

tam olarak bilinmemektedir. Çok yoğun diffüz plevral kalınlaşması olan vakalarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir (14). Standart akciğer filminde görülmesi zordur.

## **2.4.2. Neoplastik Hastalıklar**

### **2.4.2.1. Akciğer Kanseri**

Bronkojenik karsinom asbeste maruz kalanlarda en sık görülen ve ölüme neden olan tümördür (14,37). Asbest maruziyetinde akciğer karsinomu gelişmesi için uzun bir latent periyoda ihtiyaç vardır ve bu süre 15-30 yıldır. Yazıcıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarda bronşial kanserin asbestle temasın tespit edildiği bölgelerde, mevcut temasın tespit edilmediği bölgelere göre 1.5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (7). Selikoff yaptığı araştırmada asbest işçilerinde bronkojenik karsinom gelişiminde sigara içiminin çok önemli rol oynadığını, sinerjistik etki gösterdiğini saptamıştır (41) .

Asbest maruziyetine bağlı oluşan akciğer karsinomunun histolojik olarak diğer karsinomlardan ayırımı mümkün değildir (14, 37).

### **2.4.2.2. Ekstrapulmoner karsinomlar**

#### **a) Gastrointestinal sistem karsinomları (2,41)**

Asbest lifleri gastrointestinal sisteme ulaşabilirler. Fekal asbest sayısının asbest işçilerinde belirgin arttığı gösterilmiştir. Suların içindeki veya asbestli borulardan kaynaklanan asbest liflerinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri de araştırıldığı bir çalışmada Selikoff ve ark, 632 asbest işçisinden 29 tanesinde GİS kanseri saptamıştır (41).

Ancak bu çalışmaların tersine, asbest maruziyeti olanlarda GİS tümörlerinin önemli oranda gelişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.

#### **b) Diğer organ karsinomları (2,37).**

Bazı vakalarda asbestle ilişkisi tespit edilen karsinomlar şunlardır: Laringeal kanser, sarkomatöz tümörler, over maligniteleri, orofaringeal tümörler ve meme karsinomları.

### 2.4.2.3. Mezotelyoma

Plevral mezotelyal hücrelerden köken alan, kötü prognozlu, tedavi olanaklarının son derece sınırlı olduğu, histolojik ayırıcı tanısı genellikle zorlukla yapılabilen bir tümördür.

Plevral mezotelyoma, nadir bir kanser tipi olarak ilk olarak 1960'ta tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, insidansın son 20 yıldır artmakta olduğunu göstermektedir (42). Hastalığın teşhisinde genellikle gecikilmekte ve tüm tedavi modalitelerine rağmen tam tedavi şansı oldukça azdır.

#### Epidemiyoloji:

Asbest ile malign mezotelyoma arasındaki bağlantı, ilk olarak 1960'ta Wagner ve çalışma arkadaşları tarafından bildirildi (43). Bu ilişki, daha sonra birçok araştırmacı tarafından da gösterildi. Asbest liflerinin bulunmadığı yerlerde malign mezotelyoma oldukça düşük oranlarda bildirilmektedir. Asbest bulunduran bölgelerde yaşayanlarda her 100 ölümden birinden sorumlu iken bulundurmayan bölgelerde bu oran 10.000'de 1 ölüme kadar düşmektedir (44). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, mesleki ortamda asbeste maruz kalmanın tüm mezotelyoma olgularının %90'ını oluşturduğu bildirilmiştir (45). Çalıştıkları ortamda asbeste maruz kalan her 10 işçiden birinin mezotelyomaya yakalanarak hayatını kaybettiği yayınlanmıştır (46). Asbest, bir çeşit silikat lifidir ve 2 major altgrupta incelenebilir: Amfibol ve serpentin lifleri. Krizotil asbest, serpentin grubunda incelenirken, amfibol lifleri krikidolit, amozit, tremolit, antrofilit ve aktinolit grupları olarak değişik altgruplara ayrılır. Serpentin lifleri, büyük lifler olup, büyük hava yollarından daha ileri gidemez iken, ince amfibol lifleri akciğer lenfatikleri içinde dolaşarak interstisyel boşluklar ve subplevral alanlara ulaşarak buralarda takılarak kalırlar. Hatta asbest lifleri bu subplevral alanlardan lenfatikler ile peritona taşınabilir. En çok amfibol lifleri, bunların içinde de krikodolit asbesti mezotelyomaya en çok neden olan maddedir. Amfibol lifleri, deney hayvanlarına uygulandığında mezotelyomanın oluştuğunun saptanması, bu maddenin mezotelyomaya tek başına neden olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte Türkiye'de asbest içermeyen erionit liflerinin mezotelyomanın en önemli nedeni olduğu bulunmuştur.

Erionit lifleri, bir tür(zeolit) volkanik kayanın içinde bulunmaktadır ve özellikle orta Anadolu olmak üzere yaygın olarak saptanmaktadır. Barış ve çalışma arkadaşları erionit liflerinin oldukça yoğun olarak bulunduğu Konya'ya bağlı 604 nüfuslu Karain köyünde 1970 ile 1981 yılları arasında 62 kişinin mezotelyoma nedeni ile hayatlarını kaybettiğini bildirmiştir (47). Bu köyde yaşayan 20'li ve 30'lu yaşlardaki kişilerin en sık mezotelyoma saptanan grup olması da, bu etkenin en az 20 yıl gibi bir maruziyet ile hastalığın meydana gelmesine neden olduğuna bir kanıt olarak gösterilmektedir. Simian Virus 40 (SV 40)'ın da mezotelyomanın bir diğer nedeni olduğu gösterilmiştir. Radyoaktif ışımaya maruz kalmanın da daha düşük bir oranda mezotelyomaya neden olduğuna dair bulgular yayınlanmıştır (48). Sigara içimi tek başına hastalığa nedne olmamakta, ancak sigara ile asbest ya da erionit maruziyeti sinerjik etki göstermektedir.

Malign mezotelyoma belirgin olarak 2 ayrı yaş aralığında görülmektedir: Özellikle İç Anadolu bölgesinde olduğu gibi doğumundan itibaren erionit lifleri maruziyeti olan bölgelerde 20-30 yaşları arasında hastalık klinik olarak ortaya çıkmakta, ancak, mesleki olarak asbest liflerine maruz kalanlarda en az 20 yıllık maruziyet süresi, 60'lı yaşlarda olduğundan mezotelyoma bu yaşlarda saptanmaktadır.

#### Oluşum Mekanizması ve Karsinogenez:

Mezotelyoma'nın oluşum mekanizması ile ilgili çalışmalar, en çok asbest'le ilgili olarak yapılmıştır. Bu etmene ilişkin ortaya çıkarılan mekanizmaların diğer etmenlere bağlı olan mezotelyomlarda da benzer olduğuna dair bulgular yayınlanmıştır ancak bu konu henüz tam aydınlığa kavuşmamıştır.

Asbest, sitokinler ve aktive makrofajlar tarafından yönetilen kronik bir inflamatuvar ve fibrotik bir reaksiyona neden olur (60). C-cis (Platelet kökenli büyüme faktörünün beta zinciri) gibi protoonkogenlerin fibrotik akciğer içindeki alveoler makrofajlarda yoğun olarak eksprese edildiği izlenir. Bu da mezotel hücrelerinin aşırı proliferasyonuna neden olur. Ayrıca asbestin kendisinin hücre DNA'larını direkt olarak değişime uğrattığı gösterilmiştir (60). Asbest liflerinin, doku kültüründe hücrelerde c-fos ve c-jun gibi onkogenlerin oluşmasını sağladığı saptanmıştır (61). İnflammatuar dokuda sitokin salgılanımlarının arttığı ve özellikle İnterleukin 6'nın artışı ve bunun tümörün büyümesi ve progresyonuna katkıda bulunduğu saptanmıştır (62). Ayrıca, Dhaene ve çalışma arkadaşları, diğer birçok tümör tipinde olduğu gibi, mezotelyomada da, telomeraz aktivitesinin artmış olduğunu, bunun da karsinogenezde

bir rolü olabileceğini bildirmiştir (63). Bu bulgular, özetlenecek olursa, asbest liflerinin neden olduğu oksidatif stresin (serbest oksijen radikallerinin aşırı oluşumu), meydana gelen sitotoksosite, DNA hasarı, mutasyon, gen ekspresyonun ya da karsinogenezde en önemli rolü oynadığı belirtilebilir.

### Patoloji

Mezotel hücresi hiperplazisine ya da diğer malign tümörlere neden olan benign inflammatuar ya da reaktif oluşumlar, patolojik incelemede mezotelyomayı taklit edebilir (64). Malign mezotelyoma teşhisi, deneyimli patologlar tarafından bile varılması zor bir teşhistir. Aktif tümörün varlığına karşın, tekrarlanan sitolojik incelemeler ve biopsilerde tümör saptanmayabilir. Tümör saptandığında ise, ışık mikroskopisinde tümör olduğu ispatlanmasına karşın, adenokarsinom ile mezotelyoma genellikle ayırt edilemez. Ayırımın tam yapılabilmesi için çoğu kez ileri histokimyasal, immunohistokimyasal ve hatta bazen elektron mikroskopisi incelemeleri gerekebilir. Malign mezotelyomaların histolojik sınıflandırılması Tablo 1’de görülmektedir.

Malign mezotelyomanın histopatolojik alt sınıfları;

Epitelial

Tubulopapiller

Epiteloid

Glandular

Büyük hücreli (dev hücreli)

Küçük hücreli

Adenoid-kistik

Taşlı-yüzük hücreli

Sarkomatoid (Fibröz, sarkomatöz, mezenkimal)

Mikst epitelyal-sarkomatoid(bifazik)

Transizyonel

Dezmoplastik

## Lokalize fibröz mezotelioma

Geniş bir seride, tanı koyulan mezotelyomaların yaklaşık yarısının epitelial tipte olduğu, %34'ünün mikst ve %16'sının sarkomatoid tipte olduğu bildirilmiştir (65).

### Klinik:

Genellikle 50 ila 70 yaşlar arasında, en az 20 yıllık asbest maruziyeti sonrası ortaya çıkar. Bu nedenle, doğumundan itibaren asbest içeren ortamlarda bulunan ya da Türkiye'de olduğu gibi erionit bulunduran topraklarda yetişen kişilerde 20-30'lu yaşlarda saptanabilmektedir. Erkek/kadın oranı 5/1'dir. Hastalar genellikle ilk olarak dispne ve göğüs ağrısı şikayetleri ile hekime başvururlar. Hastalarda nadiren çok ileri evreye rağmen bir şikayet olmaz ve genellikle tek taraflı, serbestçe hareket edebilen tesadüfen saptanan plevral efüzyon bulunur. Nadiren hastada ilk başvuru şikayetleri meydana gelen pnömotoraksa bağlı olabilir. Hastalık %60 oran ile sağ taraflıdır, %5 olguda bilateral olarak saptanır. Pulmoner fonksiyon testi, hastalık, akciğerin çevresini sardığı için restriktif bir kısıtlılığı işaret eder. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızında artış ve trombositoz dışında önemli bir değişiklik görülmez. Nadir olgularda, öksürük, hemoptizi, disfaji, boğuk ses, ateş ve Horner sendromu görülür. Fizik muayenede solunum seslerinin azaldığı ve perküsyonda hasta tarafta yaygın matite alınması dikkat çekicidir. İleri olgularda, hasta tarafta toraksın kontarkte olduğu izlenebilir. Plevral kaynaklı olan tümör, interkostal aralıktan dışarıya doğru büyüyerek bazı olgularda dışarıdan palpe edilebilen kitleler oluşturabilir. Bazı olgularda, supraklavikuler ya da aksiller metastatik lenf nodları palpe edilebilir. Mezotelyoma, peritonda da saptanabilir ve böyle olgularda batında assit görülebilir.

Otoimmün hemolitik anemi, hiperkalsemi, hipoglisemi, trombositoz olmaksızın hiperkoagülopati, uygunsuz antidiüretik hormon(ADH) salınımı sendromu mezotelyomalı hastalarda saptanan paraneoplastik sendromlardır, ancak olguların az bir bölümünde görüldüğü bildirilmiştir (66). Hastaların çoğunda non-spesifik EKG değişiklikleri izlenir. Wadler ve çalışma arkadaşları bir seride, %42 oranında sinüs taşikardisi, %17 olguda

ventriküler ya da atrial aritmi kaydetmişlerdir (67). Tümörün perikard ya da myokardı tuttuğu durumlarda ekokardiografide normal-dışı bulgular olabilir.

Hyalüronik asit teşhis ve takipte faydalı olabilir ancak, tam anlamı ile spesifik özellikleri bulunmamaktadır (68).C-reaktif protein, alfa-1-asid glikoprotein ve fibrinojen, adenokarsinomlu hastalara göre mezotelyomalı hastalarda daha yüksek saptanır ancak spesifik bir eşik değeri bulunamamıştır. Serum Interleukin 6 (IL-6) seviyeleri akut faz proteinlerinin düzeyi ve trombosit sayısı ile korelasyon gösterir. Mezotelyomalı hastaların pleural sıvılarındaki IL-6, serumdakinin 60 ila 1400 katı düzeyinde bulunur. Her ne kadar, tüberküloz plörezide de pleural IL-6 düzeyi yüksek saptansa da, yüksek düzeyler, adenokarsinoma karşı ayırıcı tanıda önemli bir yardımcı olarak düşünülebilir (69).

Hastalık, erken evrede, parietal plevrada lokalize kitleler ve pleural efüzyon ile ortaya çıkar. Bu evrede dahi göğüs ağrısı ve dispne olabilir. Ancak, hastalık ilerledikçe, major olarak pleural dokunun tümörü olan mezotelyoma, tüm akciğer çevresini difüz olarak tutan ve akciğeri sararak onu tuzaklayan bir şekilde teşhis edilir. Hastalar sürekli olan ve azalmayan bir ağrıdan yakınır. Hastalık ilerledikçe viseral plevrayı da tutabilir ve böylece loküle ya da tüm akciğeri saran pleural efüzyon izlenebilir. Bu dönemde hastalar, restriksiyondan dolayı dispne tarif ederler.

Teşhiste, ileri dönemde tam unilateral opasite, pleural plaklar ya da interstisyel fibrozis hastaların %20'sinde PA akciğer grafisinde saptanabilir. İleri olgularda ipsilateral hemitoraksın kontraktürü ve skolyoz PA grafide görülebilir. Eğer tedavi planlanıyor ise, akciğer tomografisi ya da toraks MR, hastalığın evresini göstermede oldukça yardımcıdır. Karakteristik bir BT görüntüsü olarak hastaların %92'sinde pleural kalınlaşma (intra-lober fissürlerde kalınlaşma %86 hastada), %74 hastada pleural efüzyon ve %20-50 hastada ise pleural kalsifikasyon görülür (70,71). Mediastinal adenopati, tümörün mediastinuma direkt uzanımı, perikarial efüzyon ile perikarda uzanımı, göğüs duvarı ya da diafragmaya olan invazyon BT'de görülebilir. Ancak göğüs duvarı ve diafragma invazyonunu göstermede MR incelemenin daha hassas olduğu bildirilmiştir (72). Koronal planlı MR, tümörün interlober fissürdeki yayılımını ve kemik dokulara olan invazyonu daha iyi gösterir iken, pleural kalsifikasyonlar, BT'de MR'a göre daha iyi izlenebilir. Bununla birlikte, mezotelyomada standart inceleme yöntemi toraks BT olarak kabul edilmektedir.



2-Floro-2-deoksi-d-glukoz(FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi(PET), malign lezyonları, benign lezyonlardan ayırmada oldukça yardımcıdır.Aynı zamanda standart ‘uptake’ değeri, sağkalım ile ters orantılı olarak bulunmuştur(73).

Plevral kalınlığı 6 mm’yi geçen hastalıkta plevral kalınlığı ile Galyum-67 ‘uptake’ taramasının ilişkili olduğu saptanmıştır (74). Single photon emission CT (SPECT) ise, tümör lokalizasyonunu belirlemede yardımcı bir metoddur(75).

Beyin, kemik ya da karaciğer metastazı ya da diğer seroza yüzeylerine olan uzanımı, her ne kadar otopsi çalışmalarında %50 oranında bildirilmişse de, hastaların ilk başvurularında, semptom ya da laboratuvar olarak bulgu yok ise, rutin olarak araştırılması önerilmemektedir. Bununla birlikte plevral sıvı ya da serumda CEA düzeylerine bakılması, adenokarsinoma ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Tanı:

Bir hekime başvurduklarında hastaların çoğunda bulunan plevral efüzyondan yapılan ponksiyon ilk tanısal yöntemdir. Plevra sıvısının sitolojik incelemesi %20 ila 50 hastada tanıyı koydurur. Perkutan plevra biopsisi ile hastaların üçte birinde tanı sağlanabilir. Sitolojik incelemelerin negatif olduğu hastaların yarısından fazlasında, plevra sıvıda yapılan sitogenetik inceleme tanıyı koydurur. İğne biopsisi, malignite tanısını koydursa dahi, özellikle adenokarsinomdan ayırmada gerekli ileri histokimyasal incelemeler için yeterli materyali sağlayamaz. Bu nedenle, tanısal cerrahi işlemler ile, daha büyük doku parçaları elde etmeye genellikle gerek duyulur. Bronkoskopi, mezotelyoma şüphesi olan her hastada, endobronşial bir lezyon olasılığını incelemek açısından gereklidir.

Tanısal Cerrahi:

Özellikle, tedavi için cerrahi planlanmıyor ise, öncelikle videotorakoskopik girişim ile yeterli doku örnekleme yapılmalıdır. Tümör, hastalıklı hemitoraksı genellikle oblitere ettiğinden VATS ile standart yaklaşım yeterli olamayabilir. Böyle durumlarda küçük bir insizyon ile toraksa ulaşarak buradan biopsi alınabilir. Genellikle, toraks içinde düzensiz

kenarlı, çoğunlukla nodüler yapıda, ilerlemiş olgularda büyük plevral kitleler ya da akciğerin her yönden kalın bir parietal plevra ile tuzaklandığı izlenir. Ancak, hem torakotomi insizyonları hem de VATS portları için yapılan insizyonlarda işlem sonrasında tümör ekimine bağlı kitle görülebilir. Bu nedenle bazı merkezlerde bu bölgeler profilaktik olarak ışınlanmaktadır. Eğer preoperatif incelemeler ile evre 1 mezotelyoma öngörülmekte ve cerrahi tedavi düşünülmekte ise, tanısal girişim ile hemen arkasından tedavi için girişim aynı seansta planlanabilir. Böyle bir planda, adenokarsinomadan ayırıcı tanıyı sağlamak için 'frozen section' incelemeye mümkün olduğunca büyük parçalar gönderilmelidir. Aynı zamanda, ekploratris torakotomilerin, kesin tanının oldukça zor koyulabildiği bu hastalıkta, bir metastatik adenokarsinomlu hastayı gereksiz yere opere edebiliyor olma tehlikesini de beraberinde getirdiği unutulmamalı, radikal bir cerrahi işlemden önce, kesin patolojik tanı mümkün olduğunca sağlanmış olmalıdır. Kesin tanı koymanın zorlukları düşünülerek, elektron mikroskopisi incelemesi için glutaraldehit de fikse edilecek ayrı bir biopsi örneği de sağlanmalıdır.

Kemik sintigrafisi, batın ve beyin BT'leri, gerekir ise, batın ultrasonu, hastalığın direkt ya da metastatik yayılımını aydınlatmada yararlanılabilir yöntemlerdir.

Tedavi:

Diğer, kanser türlerinde de olduğu gibi tedavi modaliteleri; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi, destek tedavi ve bu tedavilerin kombinasyonudur.

## **2.5. SERBEST RADİKALLER**

Elektronlar atomların yapısını oluştururlar ve orbital adı verilen uzaysal yörüngede bulunurlar. Moleküllerin çoğu çift elektronlu iken, az sayıda moleküller ise tek, eksik elektronludur. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile etkileşime girerek elektron verir veya alırlar. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi

yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller veya oksidan moleküller denmektedir. Paylaşılmamış elektron, genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O<sup>·</sup>) veya çizgi (O<sup>-</sup>) ile gösterilir (77-79).

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşmaktadırlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında oluşabilirler. Bunun yanısıra ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenler veya antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeleri ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolay elektron alışverişi yaparak onların yapılarını bozmaktadır (77,82). Serbest radikaller üç yolla meydana gelmektedir:

1. Bir molekülden tek bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi ile; radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa, radikal formu oluşur.

2. Kovalent bağların homolitik kırılması ile yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına sebep olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir

3. Moleküle tek bir elektron eklenmesi ile iki radikal reaksiyona girerse, her iki radikalde ortadan kalkar. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur. Bu özellik onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına sebep olur. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller negatif yüklü, pozitif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler (78,81).

### **2.5.1. Serbest oksijen radikalleri**

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O<sub>2</sub>), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunması nedeniyle kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizma oksijen sitokrom oksidazın etkisiyle 4

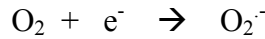
elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir. Oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenmektedir. (Tablo 4 ) (77,78,83).

**Tablo 1.** Oksijen türevi bileşikler.

Radikal Olmayanlar			
Hidroksil	(HO $\cdot$ )	Hidrojen Peroksit	(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil	(RO $\cdot$ )	Singlet Oksijen	(O <sub>2</sub> )
Peroksil	(ROO $\cdot$ )	Ozon	(O <sub>3</sub> )
Süperoksit	(O <sub>2</sub> $\cdot^-$ )	Hipoklorid	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO)	Lipid Hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO <sub>2</sub> )	Peroksinitrit	(ONOO $\cdot$ )

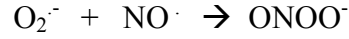
### 2.5.2. Süperoksit radikali (O<sub>2</sub> $\cdot^-$ )

Canlıda oluştuğu gösterilen ilk radikal, süperoksit radikalidir. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (77,78,83).



Süperoksit, serbest radikal olduğu halde kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (76).

Süperoksit anyonu hücre içinde oksitleyici veya redükleyici olarak görev yapar. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom c'ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir. Sitokrom c'nin indirgenmesi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından inhibe edilir. Bundan yararlanılarak SOD aktivitesi ve fagositler tarafından üretilen O<sub>2</sub> $\cdot^-$  tayini yapılır (78,84). Endotel hücreleri tarafından salınan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO)'in, süperoksitle reaksiyonu fizyolojik bakımdan önemlidir. Nitrik oksitin süperoksitle birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO $\cdot$ ) meydana gelir.



Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır. Ayrıca azot dioksit ( $\text{NO}_2$ ), hidroksil radikali ( $\cdot\text{OH}$ ) ve nitronyum iyonu ( $\text{NO}_2^+$ ) gibi toksik ürünlere dönüşürler (80,85).

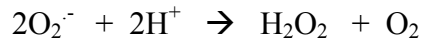
Süperoksit ile perhidroksil radikalleri reaksiyona girdiklerinde biri okside olurken diğeri indirgenir. SOD enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak adlandırılır ve bu reaksiyon sonucunda oksijen ve hidrojen peroksit oluşur.



Süperoksit dismutaz enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit yapımının artmasıyla süperoksite özgü tepkimeler görülmeye başlar (86).

### **2.5.3. Hidrojen peroksit**

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (78,85).

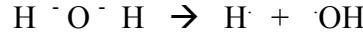


Hidrojen peroksidin eşleşmemiş elektronları olmadığından ötürü radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bilinmesinin nedeni metal iyonların varlığında hidroksil radikali öncülü gibi davranmasıdır.

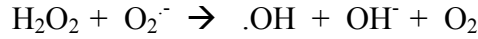
Hücrelerde  $\text{H}_2\text{O}_2$  'in ortamdan uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar (78).

### **2.5.4. Hidroksil radikali**

Hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Hidrojen peroksidin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür (78,80,87).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girmekte ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak için kolayca yıkılabilir.



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir (78,80,81). Hidroksil radikali aşırı hasar yapma yeteneğine sahiptir. Deoksiribonükleik asit'te (DNA) serbest radikal zincir değişiklikleri yaparak mutasyonlara ve onkojenik aktivitenin artmasına neden olmaktadır (78,88,89).

### 2.5.5. Singlet oksijen

Singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiği zaman ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Bu tepkimeler özellikle yapısında karbon-karbon çift bağı bulunan moleküllerle olur. Bunlardan bazıları; tokoferoller, fenoller, bilirubin, DNA, karotenler, kolesterol, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), triptofan, metionin, sistein ve histidindir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO<sup>-</sup>) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (85,89).

## 2.6. HÜCREDE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN KAYNAKLARI

Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki Gruba ayrılabilir.

### A. Endojen Kaynaklar

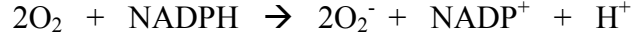
1- Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri; fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilir. Kalan % 2 oksijen mitokondri tarafından kullanılmakta ve bu sırada elektron transport zincirinden sızan elektronlar tarafından indirgenir. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturur (81,88).

2- Fagositik hücreler; Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar fagositoz sırasında bakterileri ortadan kaldırmak ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar (83,88).

Fagositik lökositler uyarıldıktan sonra lizozomal bileşikleri dışarı vermeye başlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışındaki oksijen tüketiminde büyük bir patlama (respiratory burst) gösterirler. Fagosit edilmiş bir bakteri, oluşan serbest oksijen radikalleri etkisiyle öldürülür. Bu radikaller kısa etkili süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO\cdot$ ) ve uzun etkili bir hipokloröz asittir (HClO) (80,84,85,88).

Hipokloröz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma infeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, sıkıntılı solunum sendromunda (ARDS), normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi - reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlarda, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler (90).

Solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur (81,85,91).



Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz reaksiyonu ile bakterisit özellik taşıyan hidrojen perokside dönüşür.



Hidrojen peroksitte bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini verir (85).

3- Otooksidasyon; Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak stabil olmayıp metabolik şartlar altında az yada çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bileşenler;

- Hemoglobin gibi metalloproteinler
- Hormonlar
- Tiyoller
- Doymamış membran lipidleri

4- Oksidan enzimlerin reaksiyonları; Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunmaktadır (81,91).

5- İskemi-reperfüzyon; İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilmektedir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (92-94).

- Bazı damar tıkanması tabloları (Myokard infarktüsü, felç)
- Mikro sirkülasyon bozukluğu (Diyabet)
- Bütün hipoksi halleri
- Şok



- Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemplenmesi
- Organ transplantasyonu
- Akciğer hastalıkları (Sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- İnflamasyon
- Kanser, yaşlanma

6- Prostaglandinler; Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. İnsan membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi öncülü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyonu ile lökotrienler oluşurlar. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır

## **B. Eksojen Kaynaklar**

1.Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; sigara dumanı, çözücüler, pestisitler, anestezipler, aromatik karbonlar.

2.Radyasyon.

3.Antineoplastik ajanlar (nitrofrontoin, bleomisin, doksorubicin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar).

4. Stres (85).

## **2.7. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ**

Organizmadaki çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir (79,94).

### 2.7.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin aminoasit içeriklerine göre proteinlere etkisi değişmektedir. Aminoasit moleküllerindeki sülfidril veya amino gruplarının serbest radikallerle etkileşmesi sonucunda proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

1. Aminoasitlerin modifikasyonu,
2. Proteinlerin fragmentasyonu ve
3. Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar.

Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açmaktadır. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmektedir (85,95).

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 uğrayabilirler (78,85).

### 2.7.2. Nükleik asitlere etkileri

Serbest oksijen radikalleri İyonize edici radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Aktif olmuş nütrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda

hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir (78,80,85).

### **2.7.3. Karbonhidratlara etkileri**

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diabetin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine diabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi çeşitli deri, kas ve göz hastalıklarında serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir. Yine gözün vitreus humourunda bol miktarda bulunan hyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (85,96).

### **2.7.4. Membran lipidleri üzerine etkileri**

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest oksijen radikalının etkisiyle membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH<sub>2</sub>) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikallerini oluşturur. Lipid peroksid radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini de etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürler (78,85,95,97).

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder. Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu,

daha önce bahsedilen serbest radikal kaynaklarının tümüyle stimüle edilebilir ve metallerin varlığında artar. Bu metaller redoks katalizatörü olarak görev yaparlar. Hidrojen peroksidin ve süperoksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler (85,98). Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif yapıda olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (78,85).

Malonildialdehid (MDA) üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. Bu metod lipid peroksit düzeylerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA; yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (79,99).

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, dolaylı reaktif aldehidler üreterek hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (78).

Lipid radikalleri hidrofobik yapıya sahip olduklarından reaksiyonların bir çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Bu olay sonucu membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da bozulma, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi bazı membran özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, diffüze olma özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA bu özellikleri nedeniyle, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (100).

## **2.8. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ**

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (85).

Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki Gruba ayrılırlar.

**A. Endojen antioksidanlar**

1- Enzim olanlar; SOD, GSH-Px, CAT, GST, GSH-Rx, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

2- Enzim olmayanlar;  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, billirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

**B. Eksojen antioksidanlar**

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenzin gibi (85,101).

### **2.8.1. Antioksidan etki mekanizmaları**

**A. Toplayıcı (scavenging) etki:** Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

**B. Bastırıcı (quencher) etki:** Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

**C. Onarıcı (repair) etki:**

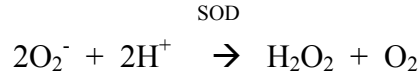
**D. Zincir kırıcı (Chain breaking) etki:** Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (85).

## **2.9. ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR**

### **2.9.1. Süperoksit dismutaz**

Süperoksit dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1); oksijen tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olup ilk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich

tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (85,88).



Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiği zaman reaksiyon hızı 4000 kat artar. SOD bir grup metalloenzim olup iki tipi vardır; SOD-1, Cu-Zn SOD stoplazmada bulunur. SOD-2, Mn SOD mitokondride bulunur.

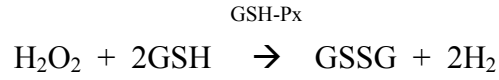
Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. Süperoksit dismutaz enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşüktür (102).

Fagosit edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde süperoksit dismutaz görev alır. Granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir. Süperoksit dismutaz enzimleri hücreyi özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (88,103).

### **2.9.2. Glutasyon peroksidaz**

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px, EC.1.11.1.9.); hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957'de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px,  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve organik hidroperoksitlerin glutasyon

tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (95,104).

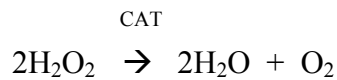


Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.

Glutasyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesi engeller. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (105) .

### 2.9.3. Katalaz

Katalaz (CAT, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Oxidoreductase, EC 1.11.1.6), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksidazları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Katalaz, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapıya sahip bir hemoproteindir. CAT'ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerinde oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanılabilir (106).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksidler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (85).

## 2.10.ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR

- \*C Vitamini (Askorbik Asit)
- \*A Vitamini (Beta Karoten)
- \*E Vitamini ( $\alpha$  -Tokoferol)
- \*Polifenoller/Flavanoidler:
- \*Transferin ve Laktoferrin
- \*Seruloplazmin
- \*Ürik Asit
- \*Melatonin
- \*Bilirubin
- \*Albümin
- \*Glutation (GSH)
- \*Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL):
- \*Ferritin:
- \*Mannitol:
- \*Ubikinon (Koenzim Q)
- \*Allopurinol/Oksipurinol:
- \*Sistein/Asetilsistein
- \*Haptoglobin
- \*Histidin
- \*Hemopeksin
- \*Lipoik asit
- \*Adenozin
- \*Selenyum
- \*Sitokinler
- \*Eksojen antioksidanlar

## 2.11.Total Antioksidan Seviye (TAS)



Organizma normal koşullarda, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile m¼cadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. V¼cudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını s¼rd¼rebilmesinde kan ¼ok ¼nemlidir. Kan antioksidanların b¼t¼n v¼cuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (107). Total antioksidan seviyeye en b¼y¼k katkı plazmada bulunan antioksidan molek¼llerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Alb¼min, ¼rik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ¼rik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim i¼indedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme ¼rnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferol¼ yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ¼l¼¼m¼, antioksidanların tek tek ¼l¼¼m¼nden daha değerli bilgiler verebilir. Bu y¼zden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların total antioksidan değerini veren total antioksidan seviye ¼l¼¼m¼ yaygınlaşmaktadır (108,109).

## **2.12. Total Oksidan Seviye (TOS)**

Oksidatif stres; v¼cudumuzda 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 t¼rlerinin ¼retimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ¼r¼nleri toksiktir ve h¼crenin lipit, protein ve DNA gibi biyomolek¼llerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir

### 2.13.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total oksidatif seviyenin, total antioksidatif seviyeye bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (110-112).

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \times \text{AU X faktör}$$

### 2.14.KOLLAJEN METABOLİZMASI

Kollajen; yapısında her beş aminoasitten biri prolin veya hidroksiprolin bulunan önemli bir destek proteindir. Kemik, diş, tendon, deri, damarlar gibi birçok dokuda yer almakta olup total vucut kollajenin yaklaşık yarısı kemikte bulunmaktadır. Kemik yıkımı sürecinde osteoidler tarafından kollajen üretimi söz konusudur (113). Diğer yandan kemik yapımı osteoblastlar tarafından tip I kollajen ve osteoidin ekstraselluler formunu oluşturan diğer proteinlerin salgılanması ile başlatılır. Tip I kollajenin sentezindeki ilk basamak kollajenin alfa -1 ve alfa -2 zincirlerinin sentezinden sonra, kollajen zincirdeki pek çok prolin ve lizin kalıntısı hidroksillenerek hidroksiprolin ve hidroksilizin haline dönüşürler (113).

#### 2.14.1Prolidaz

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarak bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Mikroorganizmalarda ve birçok memeli dokusunda prolidaz yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir.  $\text{Mn}^{+2}$  ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arginin ve anyonik

amino asit artıklarının bulunması gerekir.  $Mn^{+2}$  ile prolidaz aktivitesi 5- 10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler (114).

Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır (115).

### **2.14.2. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri**

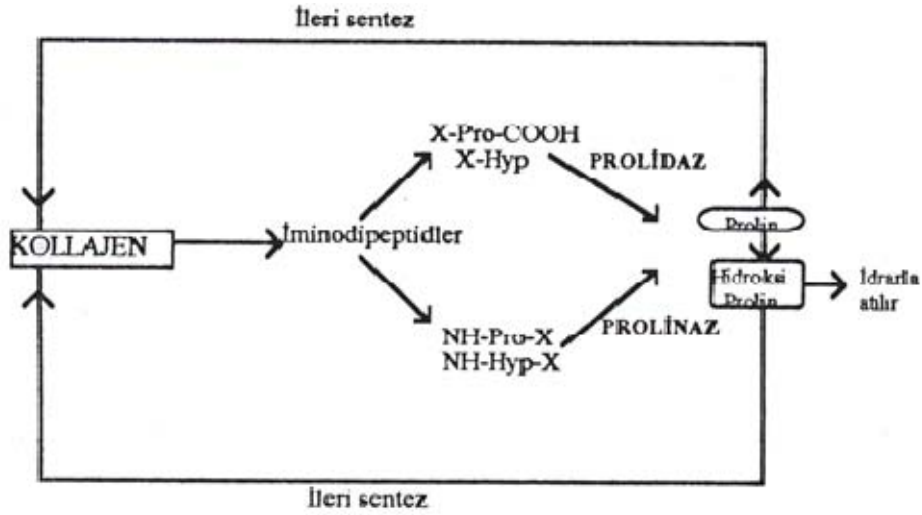
Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan  $Mn^{+2}$  iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır.  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Ag^{+1}$ ,  $Hg^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$  ve  $Pt^{+4}$  iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001–0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur (116,117).

### **2. 14.3. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımının Önemi**

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amniyon ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmak yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük petitler veya serbest amniyon asitlere yıkılmaktadır. Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde amniyon asidi prolin veya hidroksprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden

döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (117).

Kollajen dokudaki amniyon asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır. Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil1).



Şekil. 1. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri

Beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında prolidaz önemli rol oynar. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amniyon asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptiduri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. İdrara salınan peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtımsaldır. Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen önemi son yıllarda eksikliği çalışmalarıyla iyice anlaşılmıştır. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (118).

#### **2. 14.4.Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi**

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulduran bileşiklerin hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır.

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İmino peptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İmino peptiduri aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır (118).

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormallik sendromuyla sonuçlanır. Etkilenen bölümler idrara aşırı miktarda imino peptid salgırlar ve bu peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif özellik olarak kalıtımsaldır (119). Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz açlığı kronik deri ülseri, tekrarlanan enfeksiyonlar, zihinsel engellilik, splenomegali, karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar yassı burun düz alın kalın dudaklar hipertelorizm) gibi çeşitli klinik bulgularla bağlantılıdır.. İlk defa 1968 yılında Goadma tarafından tanımlandı. Powell ve arkadaşları prolidaz eksikliği olduğunu gösterdi.

### **3. MATERİYAL METOD**

#### **3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması**

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 02.01.2011 - 01.06.2011 tarihleri arasında başvuran ve anamnezinde asbest maruziyet öyküsü olan kişiler ile asbest temas öyküsü olmayan sağlıklı kişiler dahil edildi. Tüm gruplardaki bireylerde ayrıntılı anamnez alınarak sistem muayeneleri yapıldı. Tüm bireylere PA akciğer grafisi çekilerek rutin kan testleri yapıldı. Asbest temas öyküsü olan bireylerin akciğer grafisi asbeste bağlı plevral plak varlığı yönünden değerlendirildi. Asbest teması olup akciğer grafisinde sadece plevral plak saptanan 50 hasta (30 kadın, 20 erkek) Grup 1 ve asbest temas öyküsü olup akciğer radyolojisi normal olan 50 kişi (29 kadın, 21 erkek) Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Asbest temas öyküsü olmayan 50 sağlıklı kişiden de (31 kadın, 29 erkek) kontrol grubu oluşturularak Grup 3 olarak değerlendirmeye alındı. Gruplar oluşturulurken koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, romatolojik hastalık ve malignitesi olan hastalar ile alkol ve sigara kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Her bir gruptaki kişilerden 2'şer ml jelli boş tüplere kan alındı. Bu alınan kanlar bir saat içinde santrifüj edilip, serum kısımları ayrıldı. Serumlar -80 derece derin dondurucuda çalışma zamanına kadar saklandı. Yeterli sayıya ulaşıncaya serumlar çözülerek çalışıldı.

#### **3.2. Kullanılan araç gereçler**

- Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c4000®, USA)
- Derin Dondurucu (Uğur®, Türkiye)
- Buzdolabı ( Profilo®, Germany)
- Spektrofotometre (Jasco V-530®, Japan)
- Santrifüj ( Hettich, Universal 30 RF®, Germany)

- Otomatik multipipetler ( Gilson®, Germany)
- Hassas Terazi (Sartorius®, Germany)
- Vorteks (Nüve®, NM 110 model, Türkiye)
- Mekanik homojenizatör (CAT®, Germany)
- Benmari (NÜVE®, Türkiye)

### **3.3. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü**

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, REL ASSAY® ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır (119). Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir.

### **3.4. Total Oksidan Seviye (TOS) düzeyi ölçümü**

Örneklerin total oksidan seviye (TOS) düzeyi, REL ASSAY ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanılır. Sonuçlar umol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/L olarak ifade edilir (120).

### **3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü**

Örneklerin oksidatif stres indeksi (OSİ), örneklerin total oksidan seviye (TOS) düzeylerinin, örneklerin total antioksidan seviye (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir (121). TAS testinin mmol değeri mikromole çevrilir.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, } \mu\text{mol trolox Equiv. / L.}} \times 100$$

### 3.6. Prolidaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Serum Prolidaz enzim aktivitesi ölçümü Modifiye Chinard metodu ile manuel olarak ölçüldü. Yöntemin prensibi glisil-prolin substratının Prolidaz enzimi aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik oluşturma ilkesine dayanır. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve oluşan prolinin absorbansı 515 nm'de ölçülerek enzim aktivitesi U/L olarak tanımlanır (122).

### 3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplara ait değerler aritmetik ortalama ve standart sapma ( $X \pm SD$ ) olarak ifade edildi. Grupların ortalamaları arasındaki fark One-Way ANOVA testi ile, Post Hoc Analizi ise LSD testi yapılarak karşılaştırıldı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş yaş ortalaması  $57.28 \pm 8.9$  olan 50 hasta (Grup 1) ile asbeste maruz kalmış ancak herhangi bir plevral hastalık gelişmemiş yaş ortalaması



52.8 ±9.6 olan 50 kişi (Grup 2) ve genel kontrol amacıyla polikliniğimize başvuran herhangi bir sorunu saptanmayan tamamen sağlıklı, yaş ortalaması 55.14±9.4 olan 50 kişilik kontrol grubu (Grup 3) alındı (Tablo 2).

Gruplar arasında demografik özellikleri değerlendirildiğinde cinsiyet, yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların demografik özellikleri

	<b>Hasta (Grup 1)</b>	<b>Maruziyet (Grup 2)</b>	<b>Kontrol (Grup 3)</b>	<b>ANOVA P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	57.28±8.9	52.8±9.6	55.14±9.4	0.057
<b>Cinsiyet(E/K)</b>	21/29	20/30	20/30	0.973
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.7±2.9	26.6±3.2	26.2±3.3	0.533
<b>Maruziyet süresi</b>	39.4±11.4	33.5±10.6	-	0.009

**Tablo 3.** Grupların TAS,TOS,OSİ ve Prolidaz değerleri

	<b>Hasta (Grup 1)</b>	<b>Maruziyet (Grup 2)</b>	<b>Kontrol (Grup 3)</b>	<b>ANOVA P</b>
<b>TOS(mmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv/L)</b>	60.3±14.9 <sup>a</sup>	45.3±12.3 <sup>b,c</sup>	14.3±3.49	<0.001
<b>OSİ(Arbitrary Unit)</b>	7.59±3.36 <sup>a</sup>	6.46±2.96 <sup>b</sup>	1.42±0.48	<0.001
<b>Prolidaz(U/L)</b>	696±87	693±84	684±56	0.732
<b>TAS(mmol Tralox Eqv/L)</b>	0.88±0.25 <sup>a</sup>	0.78±0.22 <sup>b,c</sup>	1.06±0.26	<0.001

**a : kontrol ile hasta arasında anlamlı fark vardır**

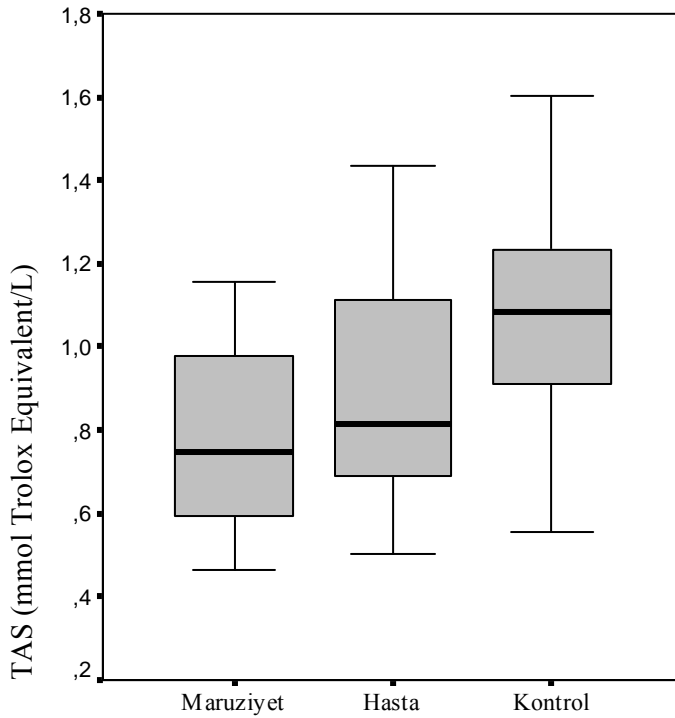
**b : kontrol ile maruziyet arasında anlamlı fark vardır**

**c : hasta ile maruziyet arasında anlamlı fark vardır**

#### 4.1.Total Antioksidan Seviye (TAS) Sonuçları:

Ortalama TAS düzeyi kontrol grubunda  $1.06 \pm 0.26$   $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ , asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grupta  $0.78 \pm 0.22$   $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  bulunurken asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş hasta grubunda  $0.88 \pm 0.25$   $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  olarak bulundu. Buna göre ortalama TAS düzeyleri en yüksek kontrol grubundaydı (Tablo 3).

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş hastalar (Grup 1) ile asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grubun (Grup 2) ortalama TAS değerleri kontrol grubuna (Grup 3) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p < 0.01$ ). Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grubun (Grup 2) TAS değerleri ise asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş grubun (Grup 1) ortalama TAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ( $p < 0.01$ ) (Şekil 2).



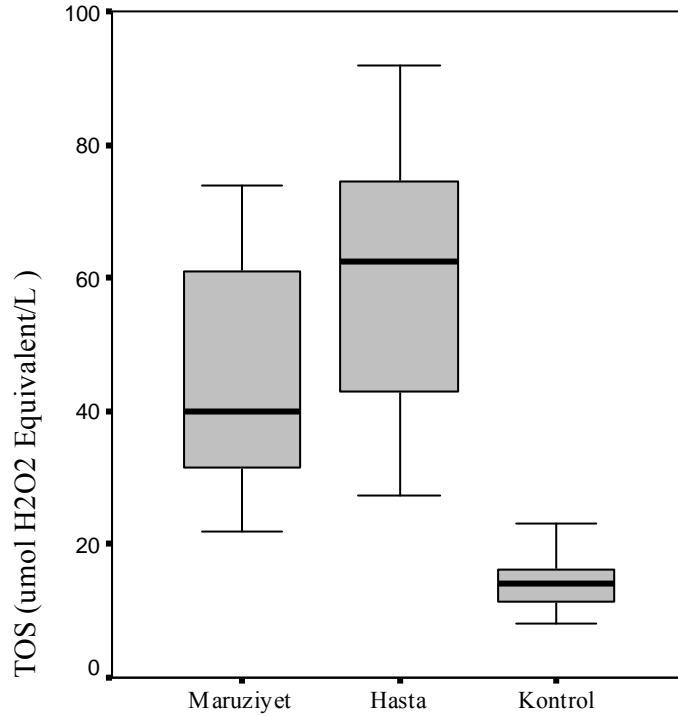
Şekil 2. Grupların ortalama TAS düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

#### 4.2.Total Oksidan Seviye (TOS) Sonuçları:

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş hastaların ortalama TOS değerleri  $60.3 \pm 14.9$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L iken, asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grubun  $45.3 \pm 12.3$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L, kontrol grubunda  $14.3 \pm 3.49$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L olarak tespit edildi (Tablo 3).

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş hastalar (Grup 1) ile asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grubun (Grup 2) ortalama TOS değerleri kontrol grubuna (Grup 3) göre istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Şekil 3).

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş grubun (Grup 1) ortalama TOS değeri asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış gruba (Grup 2) göre de belirgin şekilde yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Şekil 3).



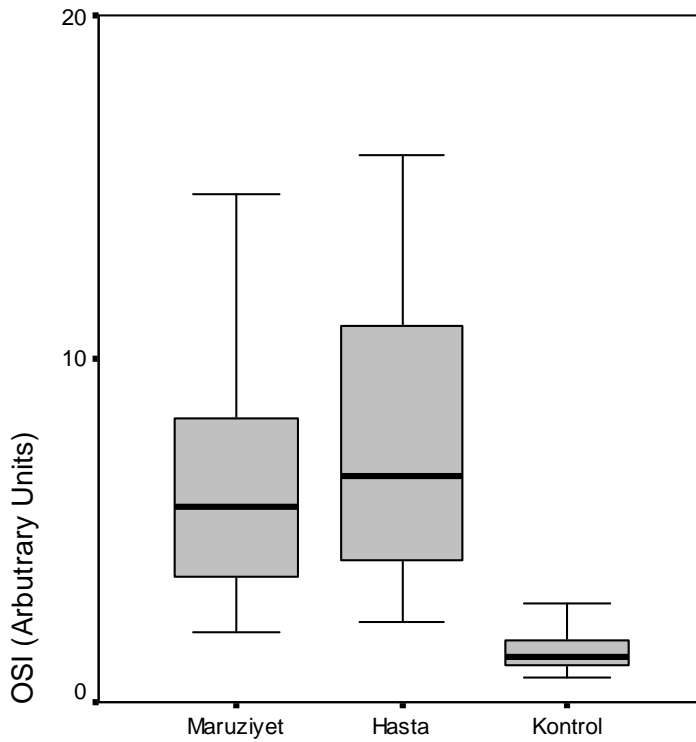
Şekil 3. Gruplarının ortalama TOS düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

#### 4.3. Total Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Sonuçları:

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş hastaların ortalama OSİ değerleri  $7.59 \pm 3.36$  Arbitrary Unit iken, asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grubun  $6.46 \pm 2.96$  Arbitrary Unit, kontrol grubunda  $1.42 \pm 0.48$  Arbitrary Unit olarak tespit edildi (Tablo 3).

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş hastalar (Grup 1) ile asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış grubun (Grup 2) ortalama OSİ değerleri kontrol grubuna (Grup 3) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p < 0.001$ ).

Asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmuş (Grup 1) hastaların ortalama OSİ değeri asbeste maruz kalmış ve akciğerlerinde plevral plak oluşmamış gruba (Grup 2) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Şekil 4).

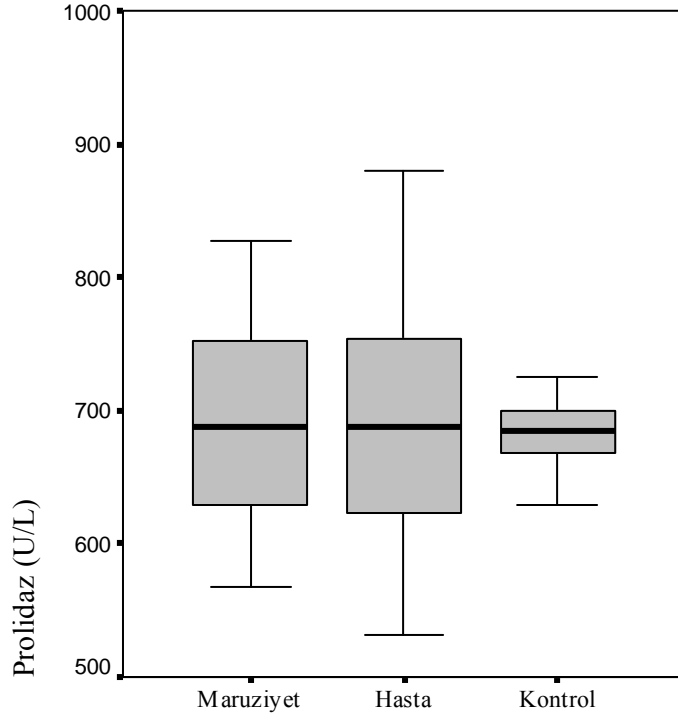


Şekil 4. Grupların ortalama OSİ düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

#### 4.4.Prolidaz Sonuçları:

Ortalama prolidaz değerleri Grup I de  $696 \pm 87$  U/L, Grup II  $693 \pm 84$  U/L kontrol grubunda  $684 \pm 56$  U/L bulundu (Tablo 3).

Gruplar arasında prolidaz enzim aktivitesi açısından anlamlı fark bulunamadı (Şekil 5).



**Sekil 5.** Gruplarının ortalama prolidaz aktiviteleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

## 5. TARTIŞMA

Solunum sistemi hastalıklarının birçoğunun oluşumunda oksidatif stres artışının önemli bir yeri olduğuna ilişkin literatürde çok sayıda çalışma vardır. Astım gibi havayollarının inflamatuvar hastalıklarında, oksidan stresin artan oksidan ve/veya azalan antioksidan sistem etkinliğine bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir (124-126). Yapılan çalışmalarda KOAH ve astım akut alevlenme döneminde malonildialdehit (MDA) düzeyleri stabil döneme göre daha yüksek bulunmuştur (127,128). Gencer ve arkadaşlarının akciğer kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada oksidatif stresin arttığı ve bu artışın prognozu daha kötü olan küçük hücreli kanserlerde daha fazla olduğu saptanmıştır (129). Kaynak ve arkadaşları da 21 akciğer kanserli ve 11 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında akciğer kanserli hastaların hem serum hem de doku MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında doku ve serum süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon reduktaz enzim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (130). Peskin ve arkadaşları ise akciğer karsinomunda sitozolik SOD aktivitesinin normal homolog dokuya oranla 0.1-1.2 oranında azaldığını tespit etmişlerdir (131,132). Liu ve arkadaşları malign plevral sıvısı olan kanserli hastaların lenfositlerinde, yüksek DNA oksidasyon hasarı ve plazmalarında düşük TAS seviyesi olduğunu saptamışlardır (133). İnsan akciğer kanseri dokusunda SOD ve katalaz aktivitesinde düşüş ve DNA lezyon düzeyinde artış tespit ederek olası kanser sebebinin serbest radikaller olabileceğini belirten çalışmalar vardır (134,135).

Aktif akciğer tüberkülozunda serbest radikal aktivitesinin yüksek olduğu ve bunun fibrozis gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir (136). Nodüler tüberkülozlularda SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı, infiltratif ve miliyer tüberkülozun dağılma evresinde SOD aktivitesinin belirgin olarak azaldığı ve dağılma olmadığında SOD aktivitesinin biraz arttığı gözlenmiştir (137,138). Başka bir çalışmada da Serum TAS seviyesi tedavi edilmemiş akciğer tüberkülozlu hastalarda, obstrüktif uyku apne sendromunda ve kistik fibrozislilerde normalden düşük olarak saptanmıştır (139).

Plevral hastalıklarda da oksidan antioksidan dengenin bozulduğunu gösteren ve plevral hastalığın gelişiminde bu dengenin bozulmasının etkili olabileceğine işaret eden çalışmalar vardır. Durak ve arkadaşları akciğer kanseri, tüberküloz ve kalp yetmezliği olgularında plevra sıvısı ve serum süperoksit dismutaz (SOD) değerlerini araştırmışlar ve tüberküloz grubunda en yüksek olmak üzere, tüm hasta gruplarının plevra sıvısı ve serum SOD değerlerini, kontrol

grubu değerlerinden yüksek bulmuşlardır. Sonuçta bu enzim aktivitesinin, hücrel ve mitokondrial doku harabiyetinin saptanmasında özgül olmayan prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (140).

Papageorgiou ve arkadaşları, plevral sıvılı hastalarda eksuda ve transuda ayırımında sıvıda oksidatif stres ölçümüne bakmışlardır. Bu çalışmada hidroseroksit düzeyini ölçmüşler, eksudatif sıvılarda transudadan daha yüksek olduğunu saptamışlar ve sıvı oksidatif ölçümünün eksuda transuda ayırımında yeni bir marker olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada Light kriterlerine göre yanlış sınıflandırılan 106 hastada kendi önerdikleri yeni markerla doğru tanı konulduğunu bu markerla plevra sıvılarının eksuda transuda ayırımında %96.8 sensitivite, %96.3 spesivite ile çok yüksek oranda doğru tanı konabildiğini belirtmişlerdir (141). Hammouda ve arkadaşları da plevra sıvılarında transuda–eksuda ayırımında serbest oksijen radikal aktivitesinin bir göstergesi olan MDA üzerinde çalışmış ve MDA değerlerini eksuda özelliğindeki plevra sıvılarında, transuda özelliğindeki plevra sıvılarında olduğundan yüksek bulmuşlardır. Elde edilen değerlere göre, MDA'nın transuda–eksuda ayırımında kullanılacak yararlı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (142).

Asbest maruziyetine bağlı birçok hastalık olmakla birlikte. plevral plaklar en sık görülen tablo olup asbest maruziyetinin önemli bir markeri olarak kabul edilmektedir (12). Asbeste bağlı hastalıkların gelişiminde hangi fizyopatolojik yolların etkili olduğu hep merak konusu olmuş ve bununla ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır. Birçok kimyasal maddeye çevresel veya başka yollarla maruziyetin hücrelerde radikal oluşumu ve reaksiyonlarını arttırarak oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir (143,144). Asbeste bağlı hastalıkların patogeneğinde serbest radikallerin, özellikle de reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin önemli rollerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (54). Asbest lifleri hem direk olarak hem de inflamatuvar hücrelerin hasar bölgesinde toplanmasını sağlayarak indirekt yoldan reaktif oksijen radikallerinin (ROR) oluşumuna yol açabilirler (54). Reaktif oksijen radikalleri, epitelial hücre adezyonunu ve sigara içiminin de etkisiyle tozun ve dolayısıyla liflerin dokular tarafından tutulumunu arttırırlar (54). Aynı zamanda tamir mekanizmalarını bozarak epitelial hücre apoptozisini ilerletirler (1). Tekrarlayan bu mekanizmalar plevral yüzeyde plak oluşumuna yol açabileceği gibi mezotelyoma gelişiminde de etkili olabilir. Diğer bir yol ise asbest lifleri ile oluşan mitozis ve sonuçta kromozomal anomaliler gelişmesidir. Asbestin hem mezotel hücrelerinde hem de akciğer epiteliumunda DNA hasarı oluşturduğu gösterilmiştir. İlaveten asbest lifleri mitojen aktive edici protein kinazı fosforilasyonunu

artırır. Son yıllarda birçok hastalığın oluşumunda genetik polimorfizm üzerinde çalışmalar yapıldı. Birçok çalışmada oksidatif metabolizmanın ve DNA tamir süreçlerinin polimorfik gen aktivitesi üzerinde durulmaktadır (145). Malign mezotelyomada ailevi kümeleşmenin sık izlenmesi genetik komponentlerin varlığına dikkat çekmiş benzer durumun plevral plak gibi diğer asbest ile ilişkili hastalıklarda da olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak asbeste maruz kalanlarda oksidatif stres göstergesi olan TOS'un arttığını saptadık. Bu artışın asbest maruziyeti sonucu plevral plak gelişenlerde daha fazla olduğunu gördük. Yine asbeste maruziyet durumunda antioksidan seviyenin de baskılandığını saptadık. Her ne kadar maruziyeti olanların plevral plak saptanan gruba göre antioksidan seviyeleri daha fazla azalmış gözükse de OSİ burada daha önem arz etmektedir. Asbest plaklarının gelişmesinde asbest liflerinin neden olduğu inflamasyonla birlikte oksidan stres artışının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Asbest maruziyetine bağlı oluşan akciğer hasarı ve bu hasar sonucu meydana gelen hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda da oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Asbest liflerine maruz kalan insan mezotelyal hücrelerinde antioksidan aktivitenin ortaya çıkması, asbestin bu hücreler üzerinde oksidan etkisi olduğunu düşündürmektedir (27). Özellikle asbest plağı oluşumu saptanan hastalarda artmış oksidatif stres asbest plaklarının oluşum mekanizmasına ışık tutabileceği gibi oksidatif strese bağlı organizmada gelişen birçok hastalıkla ilgili dikkatimizi çekmektedir. Her ne kadar asbest plaklarında malign değişim olmadığı belirtilse de artmış oksidan ürünlerin başta malign plevral mezotelyoma olmak üzere diğer plevral hastalıkların gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Asbest maruziyeti olan kişiler özellikle de asbest plağı saptanan kişilerin iyi takip edilmeleri ve asbest plaklarının diğer hastalıklar açısından oluşturduğu riskler yönünden yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

Çok az miktarda asbest lifi bile plevral plak oluşumu için yeterlidir. Ancak plakların prevalansı, kümülatif maruziyet dozu (maruz kalınan yıl sayısı ve inhale edilen asbest dozu) ile doğru orantılıdır (1). Bizim çalışmamızda hasta grupları içinde malign mezotelyoma, asbestozis olguları çalışma dışı bırakılmıştı. Göreceli olarak plak oluşan hastalardaki asbest maruziyetinin daha az miktarda olduğunu kabul edersek az miktardaki asbest maruziyetinin bile oksidatif dengeyi bozduğu söylenebilir. Ayrıca hastalarımız çok uzun süreden beri asbest maruziyetine sahip değillerdi. Asbest plağı taşıyanların yanı sıra yıllar önce asbeste maruz kalmış ve hiçbir hastalık gelişmemiş kişilerin halen daha artmış oksidatif strese sahip olmaları



hele hele belirgin baskılanmış antioksidan seviyeye sahip olmaları önemli bir sonuç olup üzerinde durulması gereken bir noktadır.

Kollajen vücudumuzda oldukça fazla miktarda bulunur ve birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenirler. Kollajen, bağ doku iskeletinin temelini oluşturur ve inflamasyon, hücre hareketi ve yara iyileşmesi için önemlidir. Aynı zamanda kemik ve kırıldak dokunun da yapısal bir bileşeni olması nedeniyle ayrıca önem taşır (147- 149). Kollajenin metabolik döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için önemi büyüktür (150). Prolidaz kollajen yapısındaki prolinin glisin ile yaptığı peptid bağını yıkan tek enzim olmasından dolayı prolidaz aktivitesinin kollajen turnover hızı ile direkt olarak ilişkili olması beklenir (151). Bu nedenle çalışmamızda kollajenin metabolik döngüsünde spesifik bir enzim olduğu için önemi büyük olan ve hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı aşamasında rol oynayan prolidaz enziminin çevresel asbest maruziyetindeki aktivitesini araştırdık. Serum prolidaz aktivitesi kronik karaciğer hastalığının gidişatında karaciğer fibrozisinin erken aşamasında artabilir (150). Osteofozis ve osteoartrit kemik turnoverinin azalmasına bağlı olarak serum prolidaz aktivitesi azalmıştır (152,153). Bronşial astımlı çocuklarda ve kronik obstrüktif pulmoner hastalığı (COPD) olanlarda serum prolidaz düzeylerini azaldığı saptanmıştır (154). COPD li hastalardaki bu çalışmada serum prolidaz düzeyleri ile TAS ve LPO aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. Yazarlar bu durumu COPD deki kronik inflamasyonun bir sonucu doku ve hücrelerin zarara uğrayarak kollajen gibi proteinlerin turnoverinin hasar gördüğünü vurgulamışlardır (155). Bizim çalışmamızda asbeste maruz kalanlarla sağlıklı bireyler arasında serum prolidaz düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu asbest maruziyetinin oluşturduğu inflamasyonun şiddetinin az olması ile ilgili olabilir. Kollajen vücudumuzda yarılanma ömrü en uzun olan proteinlerden birisi olduğundan dolayı asbeste maruziyetin çok şiddetli olmaması ve çok uzun süre sürmemiş olması gibi nedenlerle kollajen metabolizması etkilenmemiş olabilir. Dolayısıyla kollajen turnover'ı (yapım ve yıkım hızı) için önemli bir parametre olan prolidaz enzim aktivitesinde değişmemiş olabilir. Bunun için prolidaz seviyeleri üzerinde önemli etkisi olan inflamatuvar markerların düzeyleri ile prolidaz arasındaki ilişkinin araştırılması daha sağlıklı bilgi sağlayabilir.

## SONUÇ

Çevresel asbest maruziyetinin neden olduğu plevral asbest plaklı hastalarda oksidatif-antioksidatif denge göstergelerini ve prolidaz enzim aktivitesini belirlemek ve bu parametrelerin hastalıktaki patofizyolojik önemini saptamak amacıyla bu çalışmayı yaptık. Oksidatif-antioksidatif denge göstergeleri olan total antioksidan seviye (TAS), ve total oksidan seviye (TOS)'u oranlayarak belirlediğimiz oksidatif stres indeksi (OSİ)'ni değerlendirdiğimizde asbest maruziyenin OSİ'ni artırdığını saptadık. Oksidatif stres artışının başta maligniteler olmak üzere birçok hastalığın etyopatogenezinde rolünün anlaşılması nedeniyle asbeste bağlı oksidatif stres artışı dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Bu nedenle asbeste maruz kalanların uzun süreli takip edilmeleri ve kendilerine destekleyici tedavi olarak antioksidanların verilmesinin gerekliliğini çalışmamız desteklemektedir. Birçok hastalıkta prolidaz enzim aktivitesinde artış olsa da, biz çalışmamızda asbeste maruz kalıp plevral asbest plakları gelişenlerle asbeste maruz kalıp herhangi bir akciğer hastalığı gelişmeyenler ve tamamen sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Bu durumun asbest maruziyeti ve asbest ilişkili plevral plaklarda inflamasyonun belirgin olmaması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sonuçlarımıza göre hastalarımızın asbest maruziyetinin çok şiddetli olmadığını ya da uzun sürmediğini, bundan dolayı da kollajen metabolizmasının anlamlı oranda değişikliğe uğramadığını söyleyebiliriz. Oysa özellikle alveolar yapıda ve plevral yapılarda kollajenöz proteinlerin mevcudiyetinden dolayı kollajen turnoverının maruziyetin derecesiyle orantılı olarak değişeceğini düşünüyorduk. Fakat bu düşüncemizin geçerliliğini göstermek için malesef çalışmamız çok kısıtlı kaldı. Daha uzun süre takipli, vaka sayısı çok ve daha geniş kapsamlı bir çalışma ile bu hipotezimizi aydınlığa kavuşturmayı planlamaktayız.

## 7. KAYNAKLAR

1. Çöplü L. Asbeste bağlı plevra hastalıkları. In:Çavdar Tuğrul, Ekim Numan (Eds).Plevra Hastalıkları.Turgut yayıncılık ve tic. Toraks Kitapları. Sayı 4. Ekim 2003:224-229.
2. Wagner GR. The fallout from asbestos. Lancet 2007;369:973-974.
3. Lynn T. Tanoue. Asbestos-related Lung Disease. AP Fishman. Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw-Hill Book Comp. New York. Third Edition 2002; 217-229.
4. Roggli VL. Environmental asbestos contamination: what are the risks? Chest 2007;131:336–338.
5. Senyigit A, Babayigit C, Gökirmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the Southeast of Turkey Respiration 2000; 67: 610-614.
6. Barış YI. Türkiye’de asbest ve fibröz zeolit (erionit) ile ilgili akciğer hastalıkları. Beslenme, Çevre ve Kanser Sempozyum Bildiri Kitabı. 31 Mart-3 Nisan 2002; Ankara, s. 2-23.
7. Zeren EH, Gumurdulu D, Roggli VL, et al. Environmental malignant mesothelioma in Southern Anatolia: A study of Fifty Cases. Environmental Health Perspectives 2000; 108: 1047-1050.
8. Yazıcıoğlu S. A high incidence of pleural calcification, pleural mesotheliomas and bronchial carcinomas due to asbestozis in Southern Turkey. Diyarbakır Tıp Fak. Derg. 1980;11:354-361.
9. Yazıcıoğlu S, Ilcayto R, Balcı K, et al. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust.Thorax, 1980; 35: 564-569.
10. Yazicioglu S: Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. Chest 1976;70:43–47.
11. American Thoracic Society: Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. Am J Respir Crit Care Med 2004, 170(6):691-715.

12. Miles SE, Sandrini A, Johnson AR and Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2008, 3:20.
13. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM et al. Asbestos related benign pleural disease. *Clinical Radiology* 2000; 55:422-532.
14. Miller WT, Gefter, WB. Asbestos-Related Chest Diseases: Plain Radiographic Findings. *Seminars in Roentgenology* 1992; 27(2): 102-120.
15. Attanoos RL, Gibbs AR. Asbestos-related deaths. *Current Diagnostic Pathology* 2002;8:373-383.
16. Mossman BT and Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestozis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1666-1680.
17. Churg A. The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1124-1140.
18. Selikoff IJ, Hammond EC. Asbestos and Smoking. *JAMA* 1979; 242: 458-459.
19. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: Detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166: 729-734.
20. Asbestos, asbestozis and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23:311-316.
21. Wagner GR. Asbestozis and silicosis. *Lancet* 1997;349:1311-1315.
22. Schwartz DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest* 1991;99:191-198.
23. Le 3. Miller WT Jr, Gefter WB, Miller WT Sr. Asbestos-related chest diseases: Plain radiographic findings. *Seminars in Roentgenology* 1992;27:102-120.
24. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clinical Radiology* 2000; 55:422-432.
25. Miller WT Jr, Gefter WB, Miller WT Sn Asbestos-related chest diseases: Plain radiographic findings. *Seminars in Roentgenology* 1992; 27:102-120.

26. <http://www.amershamhealth.com/medcyclopaedia/Volume%20V%201/PLEURAL%20PLAQUES.asp>.
27. Topçu F. Asbest ve plevra. *Solunum* 2002; 4 (ek 1): 144-148.
28. Chapman SJ, Cookson WO, Musk AW, Lee YC. . Benign asbestos pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2003 Jul; 9(4): 266-271.
29. McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, et al. Diffuse pleural thickening in the asbestos-exposed population. *Am J Roentgenol*. 1985; 144: 9-18.
30. McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, et al. Diffuse pleural thickening in the asbestos-exposed population. *Am J Roentgenol*. 1985; 144: 9-18.
31. Al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography-correlation with chest radiograph and lung function. *Respir Med* 1991; 85: 203-208.
32. Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, Radecki PD, Lev-Tolaff AS, Caroline DF. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *Am J Roentgenol* 1988; 150: 269-275.
33. Rosenstock L, Hudson LD. Nonmalignant Asbestos-Induced Pleural Disease. *Sem Respir Med*. 1986; 7: 197-202.
34. Panduri V, Surapureddi S, Soberanes S, Weitzman SA, Chandel N, Kamp DW. p53 mediates amOSite asbestos induced alveolar epithelial cell mitochondria-regulated apoptOSis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 443–452.
35. Miller WT Jr, Gefter WB, Miller WT Sr. Asbestosrelated chest diseases: Plain radiographic findings. *Seminars in Roentgenology* 1992;27:102-120.
36. Epler GR, Mcloud TC, Gaensler EA. Prevalance and Incidence of Benign Asbestos Pleural Effusion in a Working Population. *JAMA*. 1982; 247: 617-622.
37. Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *Transl Res*. 2009 Apr; 153(4): 143-152.
38. Rom WN. Asbestos-related lung disease. In: Fishman AP, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd eds. New York: McGraw-Hill. 1998; 876-891.

39. Griffith DE, Miller EJ, Gray LD, ve ark. Interleukin- 1-mediated release of interleukin-8 by asbestosstimulated human pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:245-250.
40. Janssen YMW, Marsh JP, Absher MP, ve ark. Oxidant stress responses in human pleural mesothelial cells exposed to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:795-802.
41. Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos-associated deaths among workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Ann NY Acad Sci* 1991; 643: 1-14.
42. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE et al. Continuing increase in mesothelioma mortality. *Lancet* 1995; 345:535-539.
43. Wagner JC, Slegg CA, Marchand P. Diffuse pleural mesotheliomas and asbestos exposure in Northwestern Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17:260-265.
44. McDonald JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect* 1985;62:319-328.
45. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, et al. Malignant mesothelioma in south east England: Clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997;5:512.
46. Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Can* 1982;45:124-135.
47. Barış YI. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara, Türkiye: Semik Ofset Matbaacılık, 1987.
48. Lernman Y, et al. Radiation associated malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 1991;46:463.
49. Mossman BT, Churg A :Mechanisms in the pathogenesis of asbestozis and silicOSis *AM J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1666-1680.
50. Donaldson K, Brown RC, Brown GM: Respirable industrial fibres: Mechanism of pathogenicity. *Thorax* 1993;48:390.
51. Roberts GH: Asbestos bodies in lungs at necropsy. *J Clin Pathol* 1967; 20:570 .

52. Robledo R, Mossman B: Cellular and molecular mechanisms of asbestosis induced fibrosis. *J Cell Physiol* 1999; 180: 158-166.
53. Adamson IY, Bowden DH: Crocidolite induced pulmonary fibrosis in mice Cytokinetic and biochemical studies. *Am J Pathol* 1986; 122: 261.
54. Kamp DW, Weitman SA: The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 1999; 54: 638-652.
55. Fasske E: Pathogenesis of pulmonary fibrosis induced by chrysotile asbestos. Longitudinal light and electron microscopic studies on the rat model. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 408: 329-346.
56. Bergin CJ, Müller NL, Vedal S, Chan-Yeung M: CT in silicosis: Correlation with plain films and pulmonary function tests. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 477-483.
57. Albin M, Engholm G, Frostroth K. et al. Chest x ray films from construction workers International Labour Office (ILO 1980) classification compared with routine readings. *Br J Ind Med* 1992; 9: 862-868.
58. Shaio RD, Morgan J, Bozclka B, Chapman Y. et al. Lung cancer activity in asbestos workers. Interactive effects of smoking and asbestos exposure. *Chest* 1988; 94: 482-485.
59. Rom WN. Asbestos-Related Lung Disease. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fourth edition. Eds: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, and Pack AI. McGraw Hill Medical, 2008; Volume One, Part V, Chapter 55: 943-959.
60. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and molecular basis of the asbestos related diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 408.
61. Heintz NH, Janssen YM, Mossman BT. Persistent induction of c-fos and c-jun expression by asbestos. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3299.
62. Monti G, Jaurand MC, Monnet I, et al. Intrapleural production of Interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by interferon treatment. *Cancer Res* 1994; 54: 4419
63. Dhaene K, Van Marck E, Kumar-Singh S, et al. Telomerase activity in human pleural mesothelioma. *Thorax* 1998; 53: 915.

64. Kannerstein M, Churg J. A critique of the criteria for the diagnosis of diffuse malignant mesothelioma. *Mt Sinai J Med* 1977;44:485.
65. Hillerdal G. Malign mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983;77:321-322.
66. Gerwin BI, Lechner JF, Reddel RR, et al. Comparison of production of transforming-beta and platelet-derived growth factor by normal human mesothelial cells and mesothelioma cell lines. *Cancer Res* 1987;47:6180.
67. Wadler S, Chahnian AP, Slater W, et al. Cardiac abnormalities in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1986;58:2744.
68. Hillerdal G, Lindqvist U, Engstrom AL. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991;67:2410.
69. Nakano T, Chahnian AP, Shinjo M, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1998;77:907.
70. Grant DC, Seltzer SE, Antman KH, et al. Computer tomography of malignant pleural mesothelioma. *J comput Asist Tomogr* 1983;7:626.
71. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am J Roentgenol* 1990;154:487.
72. Rusch VW, Godwin JD, Shuman WP. The role of computed tomography scanning in the initial assessment and follow-up of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:171.
73. Bernard F, Sterman D, Smith RJ, et al. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999;1241:40.
74. Yoshida S, Fukumoto M, Motohara T, et al. Ga-67 tumor scan in malignant diffuse mesothelioma-comparison with CT and pathological findings. *Ann Nucl Med* 1999;13:49.
75. Watanabe N, Shimizu M, Kameda K, et al. Thallium-201 scintigraphy in malignant mesothelioma. *Br J Radiol* 1999;72:308.



76. Patel SS, Goa KL, Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 1996; 51: 4, 658–700.
77. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1987;79:990-7.
78. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49:481-93.
79. Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1992; 12: 201-207.
80. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994; 344:721-4.
81. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26:351-7.
82. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury, *Semin Liver Dis*, 1990; 10: 4, 279-284.
83. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S.
84. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*. 1990;186:1-85.
85. 33- Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fiziopatolojik Etkileri. 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
86. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002; 33: 2, 110-118.
87. Shayevitz JR, Varani J, Ward PA, et al. Halothane and isoflurane increase pulmonary artery endothelial cell sensitivity to oxidant-mediated injury, *Anesthesiology*. 1991; 74: 6, 1067-1077.
88. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review, *Am Pharm*, 1994; 34: 9, 26-35.

89. Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application., Am J Med, 1991; 91: 3, 31-38.
90. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. J Pharm Pharmacol. 1994; 46(6):519-20.
91. Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes, Free Radic Biol Med, 1988; 4: 4, 225-261.
92. Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury, Methods Enzymol, 1994; 233: 601-610.
93. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury, Br J Surg, 1994; 81: 5, 637-647.
94. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury, Free Radic Res, 1994; 20: 1, 21-28.
95. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, Jpn J Physiol, 1996; 46: 1, 15-32.
96. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, Diabetes, 1991; 40: 4, 405-412.
97. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, Am J Clin Nutr, 1993; 57: 5 Suppl, 715S-724S; discussion 724S-725S.
98. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy, Lancet, 1984; 1: 8391, 1396-1397.
99. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress, Life Sci, 1991; 48: 4, 301-309.
100. Suryaprabha P, Das UN, Ramesh G, et al. Reactive oxygen species, lipid peroxides and essential fatty acids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1991; 43: 4, 251-255.
101. Baysal Z. Desfluran ve propofol anesteziyelerinin oksidan-antioksidan özelliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Şanlıurfa 2004.

102. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes, *Clin Chem*, 1992; 38: 1, 66-70.
103. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase, *Cancer Treat Rev*, 1986; 13: 1, 17-44.
104. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system, *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-158.
105. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals, *Biochem J*, 1990; 265: 3, 659-665.
106. Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-126.
107. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia, *Schizophr Res*, 1998; 32: 1, 1-8.
108. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.
109. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 11, 1106-1114.
110. Harma M, Erel O: Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7.
111. 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.
112. 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.

113. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20(3): 589- 607.
114. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:1023-8.
115. Iwahashi M, Ooshima A, Nakano R. Increase in the relative level of type V collagen in the placentae of patients with pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction* vol.3 no.8 pp. 725- 728, 1997.
116. Kodama H. Mikasa H. Biocheemical Investigations on Prolidase and Prolinase in Erythrocytes from Patients with Prolidase Deficiency. *Clin Chim Acta*, 1988; 173: 317- 24.
117. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen *Clin. Physiol Biochem* 1989; 7:128-36.
118. Göçebe M. Prolidaz enziminin serum aktivite değerlerini kardiyak hipertrofi hastalarda tespit ederek hastalığın erken tanısı açısından prolidaz enzim aktivitesinin bir rolü olup olmayacağını incelemek. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa. 2007.*
119. Zuyderhoudt MC, Brugman AM, Smith JH, Jong L. Plasma prolidase in the rat; noindex of liver fibrosis. *Clinical Chemistry* 1985;31: 4.
120. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
121. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:656-7 .
122. Chinard P. Photometric determination of proline and ornithine. *J Biol Chem.* 1952;199:61-65.
123. Endo Tanoue A. :Primary Structure and Gene Localization of Human. Prolidase. *J Biol Chem.* 1989;264: 4476- 4481.

124. Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, et al. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med* 2001; 95: 649-654.
125. Fırat İH, FıratS, Ekim N. Oksidan stres ve akciğerler. *Heybeli Ada Tıp Bülteni* 1997; 3: 80-88.
126. MacNee W, Bridgeman ME, Marsden M, et al. The effects of N-Acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 30): 30-60.
127. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Sistemik oksidatif stres in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-1060.
128. Pinto AM, Todo-Bom A, Pereira SV, Alves V, Rosa MS. Determinação da neopterinina e de defesas antioxidantes na asma de evolução arrastada. *Rev Port Pneumol*. 2006; 12: 669-682.
129. Gencer M. Oksidatif stres benign ve malign akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında belirteç olabilir mi? *Akciğer Arşivi* : 2005; 6: 89-92.
130. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111-126.
131. Peskin AV, Koen YM, Zbarsky IB. Superoxide dismutase activity in tumors. *FEBS Lett* 1977; 78: 41-45.
132. Peskin AV, Zbarsky IB, Konstantinov AA. An examination of the superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1976; 229: 751-754.
133. Liu X, Zhao J, Zheng R. DNA damage of tumor-associated lymphocytes and total antioxidant capacity in cancerous patients. *Mutat Res*. 539:1-8, 2003.
134. Tang ZP. Observation on the activity of superoxide dismutase and catalase of alveolar macrophage in patient with lung cancer. *Chung- Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu Hsi-Taa-Chih* 1991; 14: 213-215.
135. Gupta MP, Khanduja KL, Sharma RR. Effect of cigarette smoke inhalation on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology Letters* 1998; 41: 107-114. (4): 131-134.

136. Jack CIA, Jackson MJ, Hind CRK. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75: 132-137.
137. Safarian MD, Karapetian ET. Dynamics of the activity of antioxidant enzymes in the blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk.* 1990; (8): 60-61.
138. Erel O. A new automated colorometric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
139. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, Durán J and Agusti AGN. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Resp J.* 2006; 27:756-760.
140. Durak I, Canpolat O, Kavutçu M ve ark. Activites of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase in sera and pleural fluids from patients with lung cancer 1996; 10: 17 20.
141. Evangelia Papageorgiou, MD; Konstantinos Kostikas, PhD; Theodoros Kirosooulos, BSc; Eleni Karetsi, MD; Georgios Mpatavanis, MD; and Konstantinos I. Gourgoulisanis, PhD Increased Oxidative Stress in Exudative Pleural Effusions\* A New Marker for the Differentiation Between Exudates and Transudates? *Chestjournal.chestpubs.* December 28, 2009.
142. Hammouda RMA, Khalil MMM, Salem A. Lipid peroxidation product for separation of pleural exudates. *Clin Chem* 1995; 41:1314-5.
143. Valko M. Leibfritz D. Monocol J. Corinin M. Mazur M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 44-84.
144. Aslan R, Şekeroğlu MR, Gültekin F, Bayıroğlu F. Blood lipoperoxidation and antioxidant enzymes in healthy individuals relation to age, sex, habits, life style and environment. *J Environmental Sci And Health* 1997; 32 (8); 2101-2109.
145. Neri M, Ugolini D, Dianzani I, Gemignani F, Landi S, Cesario A, Magnani C, Mutti L, Puntoni R, Bonassi S. Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbest-associated diseases. *Mutation Research* 2008;659:126-136.

146. Petruzelli S, Hietanen E, Bartsch H. Pulmonary lipid in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* 1990; 98: 930-935.
147. Oono T, Yasutomi H, Ohhahi T, Kodama H, Arata J. Characterization of fibroblast derived prolidase. The presence of two forms of prolidase. *J Dermatol. Sci* 1990; 1: 319- 323.
148. Butterworth J, Priestman DA. Presence in human cells and tissues of two prolidasases and their alteration in prolidase deficiency. *J Inheret Metod Dis.* 1985; 8: 193.
149. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(2):303-23.
150. Myara I, Myara A: Plasma prolidase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem.* 1984; 30: 211-215.
151. Alparslan S, Gültepe M: Serum prolidase activity: its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Biyokimya Dergisi.* 1993; 18: 1-9.
152. Erbagci AB, Araz M, Erbagci A, Tarakcioğlu M, Namiduru ES, Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2002;35:263-8.
153. Altındağ O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoğlanoğlu M, Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatolint* 2007;127:339-44.
154. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Celik H, Aksoy N, Erel O. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. *J Clin Lab Anal* 2009;23:132–138.
155. Gencer M, Aksoy N, Dağlı E, Uzer E, Aksoy S, Selek S, Celik H, Cakir H. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2001;25:8-13.