

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

**İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI
HASTALARDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN VE
GENOTOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Özlem KAR KURT

**Farmasötik Toksikoloji Doktora Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2022

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

**İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI
HASTALARDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN VE
GENOTOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Özlem KAR KURT

**Farmasötik Toksikoloji Doktora Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Nurşen BAŞARAN**

ANKARA

2022

ONAY SAYFASI**İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI HASTALARDA
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN VE GENOTOKSİK
ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ****Doç.Dr. Özlem Kar Kurt****Danışman: Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN**

Bu çalışma 15.12.2021 tarihinde jürimiz tarafından “Farmasötik Toksikoloji
Doktora Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:**Prof.Dr. Yalçın Duydu
(Ankara Üniversitesi)****Tez Danışmanı:****Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN
(Hacettepe Üniversitesi)****Üye:****Prof.Dr. Ali Naci Yıldız
(Hacettepe Üniversitesi)****Üye:****Prof. Dr Onur Erdem
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi)****Üye:****Prof.Dr. Ülkü Ündeğer Bucurgat
(Hacettepe Üniversitesi)****Üye:****Prof. Dr. Sevtap Aydın Dilsiz
(Hacettepe Üniversitesi)****ONAY**

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav
Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş
ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN**Enstitü Müdürü**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

06 / 01 / 2022

Doç. Dr. Özlem Kar Kurt

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. A. Nurşen BAşARAN danışmanlığında tarafımdan retilildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Doç. Dr. Özlem Kar Kurt

TEŞEKKÜR

Mutlulukla yaptığım doktorluk mesleğimden farklı olarak, bilimsel araştırmalar ve laboratuvar deneyleri yaparak zenginleştiğimi hissettiğim ve severek yaptığım doktora eğitimim boyunca enerjisi ile bize her zaman yol gösteren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her konuda istediğim zaman kendisine ulaşabildiğim ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN'a,

Çalışkanlığı, özverisi ve sevecenliği ile hep yanımda hissettiğim ve bilgisini ve deneyimlerini çekinmeden paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Sevtap AYDIN DİLSİZ'e,

Doktora eğitimim sürecinde ve doktora tezimde yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen değerli arkadaşım Doç. Dr. Merve BACANLI'ya,

Tez çalışmam sırasında büyük bir emek ve özveri ile deneylerin yapılmasında katkısı olan Dr. Ecz. Hatice Gül ANLAR'a

Hastane koşullarında yoğun çalışma şartları altında da olsa hastalarımızın ve örneklerinin toplanmasında büyük katkıları olan değerli meslektaşlarım Doç. Dr. Dilek ERGÜN ve Doç. Dr. Recai ERGÜN'e,

Doktora eğitimim boyunca verdikleri emeklerinden dolayı anabilim dalımızdaki değerli hocalarıma; dostlukları ve yardımlarından dolayı anabilim dalımızdaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm bireylere ve çalışma imkanı verdiklerinden dolayı Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi yetkililerine,

Hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, başarılarımda büyük emekleri olan sevgili eşime, çocuklarıma ve aileme,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kurt, OK. İşle İlişkili Astım ve Silikozis Tanılı Hastalarda Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Genotoksik Etkilerin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021. Astım, dünyada yaklaşık 300 milyondan fazla insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Erişkin başlangıçlı astımların yaklaşık %10-33'ü işle ilişkili astımdır. Silikozis ise çalışma hayatında silika maruz kalımı sonucu ortaya çıkan akciğerde nodüllerin oluşumu, pulmoner fibrozis ve fonksiyonel kayıplara neden olabilen bir mesleki akciğer hastalığıdır. Silikozis, özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Bu çalışmada, iki meslek hastalığında ortaya çıkabilecek oksidatif stres, inflamasyon ve genotoksikite parametrelerindeki olası değişiklikleri belirlemek, bu hastalıkların erken tanısı ve hastalıkların önlenmesi süreçlerine katkı sunmak amaçlanmıştır. Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi'ne başvuran gönüllü 24 işle ilişkili astım (İİA), 23 silikozis tanılı hasta ile 27 maruz kalım öyküsü olup hastalığı olmayan ve 38 sağlıklı gönüllüden kan ve bukkal epitel sürüntü örnekleri alınmıştır. Serumda oksidatif stres biyogöstergeleri olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) düzeyleri, inflamasyon biyogöstergeleri olan interlökinlerden (IL) IL-17, IL-23 ve IL-27 düzeyleri ölçülmüştür. Bukkal epitel sürüntü numunelerinde mikroçekirdek (MÇ) sıklığı, serumda 8-OHdG düzeyleri hesaplanarak olası genotoksik hasar değerlendirilmiştir. Serum SOD, KAT, GPx, MDA, 8-OHdG, IL-17, IL-23 ve IL-27 düzeylerinin maruziyet, İİA, silikozis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Hasta grubunun bukkal epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçların hem hasta grubunda hem de maruz kalımı olan grupta, yüksek olması erken dönem biyogöstergeleri olabileceğini ve erken dönemde önlemlerin alınması için yol gösterici olacağını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: işle ilişkili astım, silikozis, oksidatif stres, inflamasyon, genotoksikite

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: 18450

ABSTRACT

Kurt, OK. Evaluation of Oxidative Stress Parameters And Genotoxic Effects in Patients with Work-Related Asthma And Silicosis. Hacettepe University Graduate School Health Sciences, Doctor of Philosophy Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2021.

Asthma is a global health problem that affects more than 300 million people in the world. About 10-33% of adult-onset asthma is work-related asthma (WRA). Silicosis is an occupational lung disease that can result in the formation of nodules in the lungs, pulmonary fibrosis and functional losses resulting from exposure to silica in working life. Silicosis continues to be one of the most important public health problems especially in developing countries. The aim of the study was to determine possible changes in oxidative stress, inflammation and genotoxicity parameters that may occur in two common occupational diseases and to contribute to the early diagnosis and prevention of these diseases. Blood and buccal epithelial swab samples were taken from 24 patients with WRA, 23 patients with silicosis, 27 of whom had exposure but had no disease and 38 healthy volunteers who applied to Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) enzyme activities, which are oxidative stress biomarkers, malondialdehyde (MDA), interleukins (IL) IL-17, IL-23 and IL-27 levels, which are inflammation biomarkers, were measured in the serum. Genotoxic damage was evaluated by calculating the frequency of micronuclei (MN) in buccal epithelial swab samples and 8-OHdG in serum. Serum SOD, CAT, GPx, MDA, 8-OHdG, IL-17, IL-23 and IL-27 levels were found to be statistically significantly higher in the exposure, WRA, and silicosis groups compared to the control group. The frequency of MN in the buccal epithelial cells of the patient group was found to be significantly higher than the control group. The fact that these results are high in both the patient group and the exposed group indicates that they may be early biomarkers and will be a guide for taking precautions in the early period.

Keywords: work-related asthma, silicosis, oxidative stress, inflammation, genotoxicity

This thesis was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project no: 18450

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Astım	4
2.1.1.İşle İlişkili Astım	5
2.1.2.İşle İlişkili Astıma Neden Olan Maddeler	6
2.1.3.İşle İlişkili Astım Gelişimindeki İmmünolojik ve Genetik Mekanizmalar	9
2.1.4.İşle İlişkili Astımda Tanı, Önleme, Tedavi ve Hasta Yönetimi	10
2.2.Silikozis	12
2.2.1.Silikozis Epidemiyolojisi, Tanımlar, Tanı ve Tedavi	12
2.3.Silikaya bağlı silikozis dışı diğer sağlık etkileri	16
2.3.1.Akciğer ve diğer kanser türleri	16
2.3.2.Romatolojik hastalıklar	17
2.3.3.Kronik böbrek hastalığı	18
2.3.4.Hava akımı kısıtlanması ve kronik bronşit	18
2.4.Silikanın Kimyasal ve Fiziksel Yapısı	19
2.4.1.Silikaya Maruz Kalım Yolları	20
2.4.1.1.Çevresel Maruz Kalım	20
2.4.1.2.Mesleki Maruz Kalım	23
2.4.2.Silikanın Toksikokinetik Özellikleri	25
2.4.2.1.Emilimi	25

2.4.2.2.Dağılım	27
2.4.2.3.Metabolizma ve Atılım	27
2.5.Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri	27
2.5.1.Oksidatif hasar ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	31
2.5.2.Antioksidan Savunma Sistemi	33
2.6.İnflamasyon Biyogöstergeleri	35
2.7.Genotoksik Hasarın Belirlenmesinin Önemi	36
2.7.1.Mikroçekirdek Yöntemi	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.Çalışma Grubunun Seçimi ve Biyolojik Örneklerin Alınması	40
3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler	42
3.3.Kullanılan Araç ve Gereçler	43
3.4.Hazırlanan Çözeltiler	44
3.4.1.Katalaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	44
3.4.2.Süperoksit Dismutaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	44
3.4.3.Glutasyon Peroksidaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	45
3.4.4.IL-17 Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	45
3.4.5.IL-23 Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	45
3.4.6.IL-27 Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	46
3.4.7.Malondialdehit Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	46
3.4.8.Serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	46
3.4.9.Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler	47
3.5.Oksidatif Stres ve İmmün Parametrelerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Deneysel İşlemler ve Yöntemler	47
3.5.1.Katalaz (KAT) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	48
3.5.2.Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	49
3.5.3.Glutasyon Peroksidaz (GPX) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	50
3.5.4.IL-17 Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	51
3.5.5.IL-23 Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	52
3.5.6.IL-27 Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	53

3.5.7.Malondialdehit (MDA) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	54
3.5.8.Serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	55
3.6.Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek Yöntemi	56
3.7.İşçi ve Aynı İşyerinden Alınan Kontrol Gruplarının Akciğer Grafileri	57
3.8.İşçi ve Kontrol Grubunun Spirometrik İncelemesi	60
3.9.İşle İlişkili Astım Tanılı Hastalarda Pefmetre İzlemi	60
3.10.İstatistiksel Yöntemler	61
4.BULGULAR	63
4.1.Demografik Bulgular	63
4.2.Solunum Fonksiyon Testi İnceleme Sonuçları	67
4.3.Radyolojik bulguların değerlendirme sonuçları	68
4.3.1.Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) Sınıflamasına Göre Akciğer Filmlerinin Değerlendirilmesi	68
4.3.2.Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	69
4.4.Oksidatif Stres Göstergelerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	70
4.4.1.Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	70
4.4.2.Katalaz Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	72
4.4.3.Glutatyon Peroksidaz Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	74
4.4.4.Malondialdehit Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	76
4.4.5.Serumda 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	78
4.5.İnflamatuvar Biyogöstergelerin Değerlendirilmesi	80
4.5.1.IL-17 Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	80
4.5.2.IL-23 Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	82
4.5.3.IL-27 Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	84
4.6.Mikroçekirdek Yöntemine İlişkin Bulgular	86
5.TARTIŞMA	90
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	97
7.KAYNAKLAR	99

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul İzin Belgesi

EK 2. Tez Çalışması Orijinallik Raporu

EK 3. Tez Çalışması ile İlgili Yayınlar

9. ÖZGEÇMİŞ



SİMGELER VE KISALTMALAR

·OH	Hidroksil Radikali
18F-FDG	Flor-18-florodeoksiglukoz
8-OHdG	8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADI	Acceptable Daily Intake (kabul edilebilir günlük alım)
AGEs	Advanced glycation end products-Gelişmiş glikasyon son ürünleri
ALI	Acute Lung Injury (Akut Akciğer Hasarı)
AOEC	Association of Occupational and Environmental Clinics (Mesleki ve Çevresel Klinikler Derneği)
AP-1	Aktivatör Protein-1
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ATP	Adenozin Trifosfat
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
CML	Karboksil Metil Lisin
DALY	Disability Adjusted Life Year (Hastalıklar için Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılları)
DLCO	Karbon Monoksit İçin Difüzyon Kapasitesi
DMA	Düşük moleküler ağırlıklı
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECP	Eozinofil Katyonik Protein
EFSA	The European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi)
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GSH	Glutatyon
H2O2	Hidrojen Peroksit
HNE	4-hidroksi- trans 2-nonenal
IARC	International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)
IgE	Immunoglobulin E
İAA	İşin Ağırlaştırdığı Astım
İİA	İşle İlişkili Astım
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi)

KAT	Katalaz
KHY	Küresel Hastalık Yüğü
MA	Mesleksel astımı
MÇ	Mikro Çekirdek
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-κB	Nükleer Faktör-Kappa B
NO	Nitrik Oksit
O2.-	Süperoksit Anyonu
PAP	Pulmoner Alveolar Proteinozis
PEF	Peak Ekspiratuvar Flow (Tepe Ekspiratuvar Akım Hızı)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PMF	Progresif Masif Fibrozis
RHDS	Reaktif Hava Yolu Disfonksiyonu Sendromu
RNT	Reaktif Nitrojen Türleri
ROO•	Peroksil Radikalleri
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SAS	Sentetik Amorf Silika
SCE	Sister Chromatid Exchange (Kardeş Kromatid Değişimi)
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SOD	Süperoksit Dismutaz
SUV_{max}	Maximum Standardized Uptake Value (Maksimum Standardize Uptake Değeri)
TGF-β	Transforming growth factor-β (dönüştürücü büyüme faktörü-β)
TNF-α	Tumor necrosis factor α (Tümör Nekroz Faktörü-α)
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
YMA	Yüksek Moleküler Ağırlıklı

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.2. PEFmetre ile PEF değerlerinin ölçümü ve izlemi	61
4.1. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında SOD enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	70
4.2. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında KAT enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	72
4.3. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında GPx enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	74
4.4. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında MDA enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	76
4.5. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında 8-OHdG enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	78
4.6. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-17 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	80
4.7. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-23 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	82
4.8. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-27 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	84
4.9. Kontrol ve hasta gruplarındaki anormal bukkal epitel hücre frekanslarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular	87

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. İİA gelişiminde en sık karşılaşılan YMA ve DMA maddeler ve riskli iş kolları ve meslekler	8
2.2. Silikozis gelişimi için riskli endüstriler ve bu alanda yapılan işler	25
4.1. Kontrol, maruziyet, İİA, silikozis gruplarındaki bireylerin demografik özellikleri	66
4.2. Kontrol, maruziyet, İİA, silikozis gruplarındaki bireylerin SFT değerleri	68
4.3. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında SOD enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	71
4.4. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında KAT enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	73
4.5. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında GPx enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	75
4.6. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında MDA enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	77
4.7. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında 8-OHdG enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	79
4.8. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-17 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	81
4.9. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-23 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	83
4.10. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-27 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	85
4.11. Kontrol ve hasta gruplarındaki bireylerin genel özellikleri demografik özellikleri	86
4.12. Kontrol ve hasta gruplarındaki anormal bukkal epitel hücre frekansları	87
4.13. Kontrol ve hasta gruplarındaki Bukkal MÇ frekansları	88

1. GİRİŞ

Astım, dünyada yaklaşık 300 milyondan fazla insanı etkileyebilen küresel bir sağlık sorunudur (1). İşle ilişkili astım (İİA) terimi hem mesleksel astım (MA) hem de işle ağırlaştırdığı astım (İAA) tanımlarını kapsamaktadır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen mesleki akciğer hastalığı olan MA, sadece işyerindeki maruz kalımlara bağlı olarak gelişen; değişken hava akımı kısıtlanması, aşırı havayolu duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu ile karakterize İİA tipidir (2-4). Erişkin başlangıçlı astımların yaklaşık %10-25'i İİA'dır (5, 6).

Çalışma hayatında silikaya maruz kalım ve neden olduğu istenmeyen etkiler gelişmekte olan ülkelerde karşılaşılan en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Silikozis çalışma hayatında silika maruz kalımı sonucu ortaya çıkan akciğerde nodüllerin oluşumu ve ilerleyen dönemde fibrozis ile sonuçlanan ve fonksiyonel kayıplara neden olabilen bir mesleki akciğer hastalığıdır. İş sağlığı ve güvenliği alanında meydana gelen gelişmeler hastalığı önemli derecede önlenabilir hale getirmesine rağmen, silikozis Türkiye'de en fazla görülen meslek hastalığı olma özelliğini korumaktadır (7).

Oksidatif stres; reaktif oksijen türleri (ROT) ile biyolojik sistemin reaktif ara ürünleri detoksifiye etme veya oksidatif radikallerin neden olduğu hasarı onarma yeteneği arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (8). ROT, normal hücresel metabolizma sonucu organizmalar tarafından serbest oksijen radikallerinden üretilir. Endojen oksidanların yanı sıra, hava kirleticiler, kimyasal maddeler ve ilaçlar, sigara dumanı, ağır metal iyonları ve iyonize radyasyon gibi dış etkenler, ayrıca inflamasyon ve yüksek parsiyel oksijen basıncına maruz kalım gibi olaylarda ROT'un üretimi uyarılarak, hücrenin redoks (indirgenme ve oksidasyonun düzenlenmesi) durumuna katkıda bulunur. Redoks durumu, hücrelerin ve organların işlevleri için önemlidir, ancak yüksek konsantrasyonlarda ROT; karbonhidrat, nükleik asit, lipid ve proteinler gibi hücre yapılarına zarar vererek işlevlerini değiştirebilir (9-11). Antioksidanlar ROT'un zararlı etkilerini engellemede görev almaktadırlar. Patolojik koşullarda, antioksidan sistemler yetersiz kalabilir ve oksidatif stres sonucu hasar meydana gelebilir. ROT; mitokondri, sitokrom P450

sistemi, peroksizomlar ve inflamatuvar hücreler içindeki normal hücresel metabolizmanın bir sonucu olarak üretilir (12, 13). Moleküler oksijenin hücre içi indirgenmesiyle üretilen ve fizyolojik olarak önemli ROT molekülleri; süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) dir.

Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Akciğerlerin başlıca enzimatik antioksidanları; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx)'dır. Bu enzimlere ek olarak, hem oksijenaz-1 de dahil olmak üzere diğer antioksidanlar ve tioredoksinler, peroksiroksinler ve glutaredoksinler gibi redoks proteinlerinin de pulmoner antioksidan savunmalarında önemli rolleri olduğu bulunmuştur. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise vitaminler (C ve E), β karoten, glutatyon (GSH), melatonin, kurkumin ve polifenoller gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Antioksidanlar; ROT'un etkilerini dengeler ve normal metabolizma sırasında hücreleri ve dokuları reaktif oksijen ve azot türlerinin üretimine karşı korumak için çalışır (14).

Astımın temel özellikleri, kronik hava yolu inflamasyonunun neden olduğu geri dönüşümlü bronş obstrüksiyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığıdır (15). Astımlı hastaların hava yolundaki inflamatuvar hücreler tarafından üretilen ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT)'nin, lipidlerde, proteinlerde ve nükleik asitlerde hasara neden olarak, hastalığın ortaya çıkmasında ve astım alevlenmelerinde rolü olduğu gösterilmiştir (16). Antioksidanların azalması yönünde dengenin bozulması, astım gelişimi ve ciddiyetinin belirleyicileri arasındadır (17). Artan ROT/RNT düzeylerinin yanı sıra, astımda antioksidanların aktivitelerinin de azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, solunum yolu inflamasyonu ve oksidatif hasarın, solunum yolu epitel hücrelerinde genotoksik etkilere neden olma olasılığını artırdığı iddia edilmektedir (15, 18-20).

Birçok tümör hücresinde Deoksi Ribonükleik Asit (DNA) hasarının bir göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin arttığı saptanmıştır (9). Mikroçekirdek (MÇ), hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan, esas çekirdeğe dahil olmayan, tam kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan oluşumlar olarak tanımlanmaktadır. MÇ sayısındaki artış, çeşitli maddelerin hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom

düzensizliklerinin dolaylı göstergesi olarak değerlendirilmektedir. MÇ testi, kemik iliği ve periferik kan lenfositlerinde uygulanan en önemli sitogenetik yöntemlerden biridir (21).

Bu tez çalışmasında, çalışma hayatının sık görülen iki hastalığı olan İİA ve silikozisde ortaya çıkabilecek oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerindeki olası değişiklikler ve genotoksik etkilerin belirlenmesi ve böylece bu iki önemli meslek hastalığının fizyopatolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olunması amaçlanmıştır. Ayrıca tanımlanan biyogöstergeler ile erken tanı ve işyerinde uygulanabilecek tedbirlerin alınması sonucu hastalıkların önlenmesine yönelik katkı sunulması hedeflenmiştir. Ayrıca literatürde bu konularda sınırlı sayıda yayın bulunması nedeniyle planlanan bu çalışma bilimsel ve sosyoekonomik önemli katkılar sağlayabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

Astım, dünyada yaklaşık 300 milyondan fazla insanı etkileyen, genel popülasyonda hem çocukluk hem de erişkin yaşta oldukça yaygın görülen küresel bir sağlık sorunudur (22, 23). Küresel Hastalık Yüğü (KHY) raporuna göre, astımın dünya çapında yılda yaklaşık 420.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (24). Bu sayı, tüm ölümlerin yüzde 1'inden az olsa da, astım ölümlerinin çoğunda yeterli ve uygun tedaviye ve acil tıbbi veya uzman bakıma yetersiz erişim gibi faktörler, önemli rol oynamaktadır (24). KHY raporuna göre, yaşa standardize edilmiş astım ölüm oranları, 2001-2005 arası döneme kıyasla, 2011-2015 döneminde çoğu ülkede önemli ölçüde azalma göstermiştir. Diğer raporlar da 1980 ve 1990'lardan sonraki astıma bağlı ölüm oranlarındaki düşüşü desteklemektedir. Ancak ölümlerdeki azalmaya rağmen astım sıklığında istenilen düzeyde azalma olamamıştır. Astım prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Çoğu ülkede 2000'den önceki yıllarda astım prevalansında bir artış görülürken, bu tarihten itibaren veriler ülkeler arasında farklılıklar göstermiştir. İtalya (25) ve İsveç (26) gibi bazı ülkelerde astım prevalansı 2000'den sonra artmaya devam ederken, Danimarka (27) ve Kore (28) gibi ülkelerde, 2010 ve 2014 yılına kadar plato şeklinde seyir göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) elde edilen veriler, astım prevalansının 1980'lerden 2000'lerin başına kadar arttığını ve ardından hafifçe azaldığını göstermiştir. 2018'de, ABD'de astım prevalansının yüzde 7,9 olduğu ve 18 yaşın altındaki çocuklarda prevalansın yetişkinlere göre biraz daha yüksek (yüzde 8,4'e karşı yüzde 7,7) olduğu bildirilmiştir (29, 30).

Astım, genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıyla birlikte, şiddeti değişen hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi solunum semptomları varlığı ile tanımlanır (31). Belirtiler ve hava akımı kısıtlanması kendiliğinden veya tedaviye yanıt olarak düzelebilir, bazen haftalarca veya aylarca belirti görülmeyebilir. Öte yandan hastalar, yaşamı tehdit edebilen ve toplum için önemli bir ekonomik yük oluşturan astım alevlenmeleri ile zaman zaman hastanelere başvurabilmektedir.

Astım gelişiminde, genellikle hava yolu aşırı duyarlılığı ile doğrudan veya dolaylı uyaranlara maruz kalım sonucu gelişen kronik hava yolu inflamasyonu rol oynamaktadır. Bu özellikler, genellikle belirtiler olmadığında veya Solunum Fonksiyon Testi (SFT) normal olduğunda bile devam edebilir, ancak tedavi ile normale dönebilmektedir. Nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum gibi yakınmaların bulunması, aile öyküsü olması, zaman zaman ve özellikle tetikleyiciler ile ortaya çıkması, tedavi ile veya kendiliğinden düzelmesi tanıda astımın düşünülmesi gereken durumlardır. Bu klinik özellikleri gösteren kişilerde, değişken hava akımı kısıtlamasının SFT ile gösterilmesi tanıda ilk basamaktır. SFT, erken ve/veya geç reversibilite testi ve diğer yardımcı solunum testleri ile (Peak Ekspiratuvar Flow-PEF, bronş provokasyon testi, vb.) kesin tanı konulması amaçlanmaktadır (31).

2.1.1. İşle İlişkili Astım

Astım, birçok farklı çevresel koşuldan kaynaklanabilen veya kötüleşebilen yaygın görülen bir akciğer hastalığıdır. İşyeri ortam koşullarında ortaya çıkan maruz kalımlar ve işyerindeki çevresel koşullar nedeniyle ortaya çıkan astım türüne işle ilişkili astım (İİA) denilmektedir. Erişkin başlangıçlı astımların yaklaşık %10-33'ü İİA'dır (5, 6). Mesleki faktörler, yetişkin astımının optimal düzeyde kontrolünün zorluğuna ve dünya çapında semptomatik astım prevalansının artmasına katkıda bulunmaktadır (32). İİA; mesleksi astım (MA) ve işle ağırlaştırdığı astım (İAA) olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Bu iki grup arasında tanı, tedavi, prognoz ve önlemede önemli farklılıklar mevcuttur. MA sadece işyeri ortamındaki maruz kalımlara bağlı olarak gelişen, değişken hava akımı kısıtlanması, havayolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu ile karakterize olan İİA çeşididir (3, 4, 33). İAA, işe başlamadan önce var olan veya eşzamanlı gelişen, işyeri ortam koşullarında ve maruz kalınan etkenlerle kötüleşen astım türüdür. Belirtileri, beklenmedik bir maruz kalım sonrası tek geçici alevlenme ile meslek astımını taklit eden günlük işle ilişkili kötüleşme arasında değişmektedir (34). Son 50 yıldır, mesleksi astımın endüstrileşmiş ülkelerde mesleki akciğer hastalıkları içinde en yaygın görülen durumlardan biri olduğu gösterilmiştir (34, 35). İAA da oldukça yaygındır, hatta bazı çalışmalarda MA'dan daha fazla görüldüğü bulunmuştur (34, 36). Astımda işle ilişkili faktörlere özel olarak odaklanmak yararlıdır çünkü bu

faktörler, farkına varılmaz ve etkili bir şekilde ele alınmazsa, astım tanılı yeni çalışanların ortaya çıkmasına veya var olan astım kontrolünün güçleşmesine neden olmaktadır. İşyeri maruz kalımları için yapılan düzenlemeler sonucunda, astım semptomlarının ciddiyetinin, sıklığının veya kronikleşmesinin önemli ölçüde azaltılabileceği bilinmektedir.

Mesleksel astım, duyarlılaştırıcı kaynaklı MA olarak da adlandırılan alerjik MA'yı ve iritan kaynaklı olarak da adlandırılan non-alerjik MA'yı kapsamaktadır (35). Alerjik MA (işyeri duyarlılaştırıcılarının neden olduğu MA), işyerinde çevresel alerjenlere karşı duyarlılıktan kaynaklanır. Maruz kalımdan sonra ve semptomlar başlamadan önce görülen latent ve duyarlılaşma süresine sahiptir. İritanların neden olduğu MA, reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu (RHDS) olarak da adlandırılan akut başlangıçlı form ile gecikmiş başlangıçlı form olmak üzere iki klinik formda ortaya çıkmaktadır (35, 37, 38). RHDS, solunan iritan etkene yüksek düzeyde tek bir maruz kalımdan 24 saatten sonra veya daha kısa bir süre içinde görülür. Gecikmiş başlangıçlı iritan MA, diğer adıyla düşük doz RHDS, günler, haftalar veya aylar boyunca solunan iritanlara tekrarlanan düşük düzeyde maruz kalımlardan sonra oluşur (38, 39). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 küresel hastalık yükü raporuna göre; mesleki solunumsal maruz kalımları bağlı olarak 519.000 ölüm içinde MA'ya bağlı ölümler 37.600 ve DALY (Disability Adjusted Life Year-Hastalıklar için Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılları) kaybı 2,3 milyon olarak bildirilmiştir (40).

2.1.2. İşle İlişkili Astıma Neden Olan Maddeler

Bugüne kadar MA için 400'ün üzerinde madde nedensel etken olarak tanımlanmıştır (41). Bu etken maddeler moleküler ağırlıklarına göre üç ana gruba ayrılabilir:

- ❖ Yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) alerjenler (≥ 10 kD)
- ❖ Düşük moleküler ağırlıklı (DMA) alerjenler (< 10 kD) büyük çoğunluğunun moleküler ağırlığı 2 kD'den çok daha az
- ❖ Diğerleri; iritanlar.

Mesleksel astıma neden olduğu bilinen etkenler listesi her geçen gün yeni maddelerin eklenmesi ile artmaya devam etmektedir. Bunun yanında yeni tanımlanan sektörler ve iş kollarında giderek artan sıklıkta İİA bildirilmektedir. Ayrıca yakın zamanda yapılan çalışmalar; temizlik, sağlık, metal, seramik, otomotiv ve gıda endüstrisi çalışanları ile kuaförlük bazı mesleklerde İİA olgularının giderek daha fazla teşhis edildiğini ortaya koymuştur (42-48). Dünya Alerji Örgütünün, MA, hipersensitivite pnömonisi ve eozinofilik bronşit duyarlılaştırıcı etkenlerin yer aldığı listesinde toplam 475 maddeye yer verilmiştir (49). ABD'de yaklaşık 60 meslek ve çevre kliniğinin oluşturduğu Mesleki ve Çevresel Klinikler Derneği (Association of Occupational and Environmental Clinics -AOEC); duyarlanma veya iritasyona bağlı İİA'ya neden olan ve belirtilen kriterleri karşılayan maddelerin yer aldığı bir listeyi düzenli olarak güncelleyerek internet sitesinde yayınlamaktadır (50). Bu liste, 582 etkeni içeren en büyük ve en kapsamlı listedir. YMA maddeler genellikle proteinler, glikopeptitler ve biyolojik kökenli geniş bir yelpazedeki maddelerdir (enzimler, tahıllar ve unlar, laboratuvar hayvanları, kabuklu deniz hayvanlarından elde edilen hayvansal proteinleri ve doğal kauçuk lateksi, vb.). Havada bulunan ve solunabilen hemen hemen her hayvan veya bitki kaynaklı proteinin potansiyel olarak Immunoglobulin E (IgE) sensitizasyonu, rinokonjunktivit ve astıma neden olabileceği gösterilmiştir (3, 36). DMA maddeler ise çoğunlukla küçük moleküllü reaktif kimyasal maddeler olup bu gruba; boyalarda kullanılan diizosiyanatlar, epoksi yapıştırıcılarda kullanılan asit anhidritler, plikatik asit gibi ağaç tozlarındaki bileşenler, saç ürünlerindeki persülfatlar, güzellik salonlarında kullanılan etil metakrilat gibi akrilik monomerler, glutaraldehit ve benzalkonyum klorür gibi dezenfektan maddeler örnek olarak verilebilir. Metal ve çözücüler daha çok küçük molekül ağırlıklı etkenler olup, hem alerjik hem de iritan mesleki hastalıkların gelişiminde önemli bir işyeri maruz kalım kaynağıdır (51). DMA maddelerinin çoğu haptan gibi davranırlar ve immün mekanizmalarla duyarlılaşmaya neden olan yeni alerjenik proteinleri oluşturmak için endojen proteinlere bağlanırlar. Bazı maddeler ise henüz tanımlanamayan mekanizmalarla etkilerini oluşturmaktadırlar (3) Tablo 1'de İİA gelişiminde en sık karşılaşılan YMA ve DMA maddeler sunulmuştur.

Tablo 2. 1. İİA gelişiminde en sık karşılaşılan YMA ve DMA maddeler ve riskli iş kolları ve meslekler

	Riskli iş kolları ve meslekler
Düşük molekül ağırlıklı etkenler	
İzosiyanatlar (toluen diizosiyanat, difenilmetan diizosiyanat, heksametilen diizosiyanat, naftalin diizosiyanat)	Poliüretan sektörü çalışanları, çaticılar, izolatörler, boyacılar
Anhidritler (trimellitik anhidrit, ftalik anhidrit)	Boya, plastik, epoksi reçine üreticileri
Metaller (kromik asit, potasyum dikromat, nikel sülfat, vanadyum, platin tuzları)	Kaplamacılar, kaynakçılar, metal ve kimya sektörü çalışanları
İlaçlar (beta-laktamlar, opiyatlar, vb.)	İlaç sektörü çalışanları, tarım çalışanları, sağlık çalışanları
Ahşap tozu (Batı kırmızı sediri, akçaağaç, meşe, egzotik ağaçlar)	Marangozlar, ahşap sektörü çalışanları
Boyalar ve ağartıcılar (örneğin, antrakinin, karmin, kına özü, persülfat, reaktif boyalar)	Kumaş ve kürk boyacılar, kuaförler
Aminler (örn. kloramin, kuaterner aminler)	Kimyagerler, temizleyiciler, plastik üreticileri
Tutkallar ve reçineler (akrilatlar, epoksi)	Plastik üreticileri
Formaldehit, glutaraldehit, etilen oksit, piretrin, polivinil klorür buharı gibi diğer bileşikler	Laboratuvar çalışanları, tekstil sektörü çalışanları, boya püskürtücüler, sağlık çalışanları
Yüksek molekül ağırlıklı etkenler	
Hayvansal proteinler (evcil ve laboratuvar hayvanları, balık ve deniz ürünleri)	Çiftçiler, veterinerler, kümes hayvanları işleyicileri, balık ve deniz ürünleri işleyicileri
Unlar ve tahıllar	Fırıncılar, gıda işleyiciler, liman çalışanları
Enzimler (pankreas özleri, papain, tripsin, Bacillus subtilis, bromelain, pektinaz, amilaz, lipaz)	Fırıncılar, gıda işlemcileri, ilaç ve plastik sektörü çalışanları, deterjan üreticileri
Bitkisel proteinler (buğday, tahıl tozu, kahve çekirdekleri, tütün tozu, pamuk, çay, lateks, pisilyum, çeşitli unlar)	Fırıncılar, çiftçiler, gıda ve bitki işleyiciler, sağlık profesyonelleri, tekstil çalışanları

2.1.3. İşle İlişkili Astım Gelişimindeki İmmünolojik ve Genetik Mekanizmalar

İmmünolojik mekanizma ile indüklenen MA, maruz kalım ve belirtilerin ortaya çıkması arasında bir duyarlanma süresi ile karakterizedir. IgE ve IgE dışı yanıtları içermektedir. IgE aracılı reaksiyonlar hem YMA hem de DMA maddelere maruz kalım sonucu görülebilmektedir. YMA maddeler tam antijenler olarak hareket ederken, DMA kimyasal maddelerin tam bir alerjen görevi görebilmek için önce otolog veya heterolog proteinlerle reaksiyona girmeleri gerekmektedir. Alerjenlerin, mast hücrelerinin, bazofillerin, makrofajların, dendritik hücrelerin, eozinofillerin ve trombositlerin yüzeylerindeki spesifik IgE antikoruna bağlanması, inflamatuvar biyogöstergelerin sentezine ve/veya salınmasına yol açmaktadır (52).

İşyeri ile ilgili alerjenlerin immünolojik değerlendirmesinin, astımın işle ilişkisinin ortaya konulmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak en sık karşılaşılan İİA'ya yol açan antijenler için standart testlerin mevcut olmaması nedeniyle değerlendirmeler sınırlıdır. Buğday unu, sindirim enzimleri, bitkisel etkenler ve örümcek akarları gibi çoğu YMA alerjen, IgE aracılı yanıtı indüklemektedir (6, 52-54). Asit anhidritler ve izosiyanatlar gibi DMA maddeler ise, IgE ve hücrel mekanizmalar yoluyla immün yanıtı ortaya çıkarmaktadırlar (55-57). Bununla birlikte hem hücrel hem de IgE aracılı mekanizmalar, her iki grup antijene immün yanıtta rol oynayabilmektedir (58, 59).

Astıma yatkınlığın, genetik ve çevre arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığına inanılmaktadır. Astımda aile öyküsü önemlidir. Kalıtsallığın katkısının yaklaşık %60 olduğu tahmin edilmektedir (60). Yapılan çalışmalar, Mendel olmayan bir geçiş modeli göstermiş olup, çok faktörlü bir kalıtım üzerinde durulmaktadır (61). Astıma yatkınlık genleri dört ana gruba ayrılır: doğuştan gelen bağışıklık ve immünoregülasyon ile ilişkili genler, TH2 hücre farklılaşması ve efektör fonksiyonları ile bağlantılı genler, epitelyal biyoloji ve mukozal bağışıklık ile ilişkili genler ve akciğer fonksiyonu, hava yolu yeniden yapılanması ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili genler. Bununla birlikte, tek başına genetiğin rolü bireysel astım riskini belirlemek için yeterli olmamaktadır. Birçok çevresel ve mesleki risk faktörü değiştirilebilir olduğundan, gen-çevre etkileşimini anlamak ve çalışan sağlığını

iyileştirmek için önemli katkılar sağlamaktadır. MA, gen-çevre etkileşimini incelemek için mükemmel bir model olarak kabul edilmektedir, çünkü nedensel etken, spesifik bronş provokasyon testi ile ortaya konulabilmektedir. Bu testin amacı astım belirtilerinin ortaya çıkmasında rol alan tetikleyici ile karşılaşıldığında havayollarının verdiği bronkospazm yanıtını yani havayollarındaki daralmayı ölçmektir. Sonuç olarak, yapılan çalışmaların genellikle küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması ve genomik analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmak için büyük örneklem büyüklüğü gerektirmesi, MA genetiğiyle ilgili çalışmaları sınırlayan önemli bir faktör olmuştur (62).

2.1.4. İşle İlişkili Astımda Tanı, Önleme, Tedavi ve Hasta Yönetimi

İşle ilişkili astım tanısının ilk basamağı astım tanısının doğrulanması ve hastalık ile işyeri ortam maruziyeti ilişkisinin ortaya konulmasıdır. Hastalık ile işyeri maruziyet ilişkisinin ortaya konulması her zaman kolay olmamaktadır. Hikayelerinde solunum semptomları olan çalışanlar, işlerinin bir tetikleyici olabileceğinin farkında olmayabilir veya bu ilişkinin farkında olmakla birlikte iş kaybı veya işte değişiklik yapılması durumunda gelirden azalma korkusu nedeniyle bu olasılığı işyeri hekimi veya ilgili uzmana bildirmekten sakınabilirler (63). Bunun yanında, birinci basamakta, acil servislerde veya astımlı hastalara bakan sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastayı olası bir iş ilişkisi hakkında yeterli olarak sorgulayamayabilir (64). Hastalığın işle ilişkisinin ortaya konulmasında meslek ve iş öyküsünün detaylı ve doğru alınması, tanı ve tedavi süreçlerinin en önemli basamağıdır (65). Malzeme güvenlik bilgi formlarının elde edilmesi veya işyerinden talep edilmesi, iş yeri maruziyetlerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Mazurek ve ark.'nın (66), ABD'de çalışmakta olan 50.000'den fazla erişkin astım hastası ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre hastaların sadece %14,7'sinin astım ve iş ilişkisi hakkında bir uzmanla iletişim kurduğunu göstermiş, %11,7'sinin astımlarının işle ilgili olduğunu belirtmiş ve çalışanların yalnızca %9,1'ine sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından İİA olduğu bilgisi verildiği sonucuna ulaşılmıştır.

İşle ilişkili astım işle ilgili önemli engelliliğe neden olabilmekte, bu da çoğu zaman hastaların işlerini değiştirmesi veya kaybetmesi anlamına gelmekte ve bunun sonucunda kendileri ve aileleri için olumsuz mali ve psikososyal sonuçlar

doğurmaktadır. Sağlıklı işçi etkisi olarak adlandırılan bu durumun bir sonucu olarak, İİA'ların gerçek etkisini tahmin etmek zor olmaktadır. Bunun yanında, MA'lı hastaların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir, bildirilen anksiyete ve depresyon prevalansı %50'ye yakındır, bu sıklık işle ilişkili olmayan astımlılara göre çok daha yüksektir.

İşle ilişkili astım teşhisine yönelik yaklaşım, genellikle sıralı olan ancak örtüşebilen beş adımı içerir (67):

1. İşle İlişkili Astımdan şüphelenilmesi
2. Astım tanısının doğrulanması
3. Astımın işyeri koşulları ile ilişkisinin değerlendirilmesi
4. Astıma neden olan ve/veya onu şiddetlendiren işyeri koşullarının belirlenmesi
5. Farklı İİA türleri arasında ayırıcı tanı yapılması

Mesleksel astımda hastalığın gelişimini ve İAA'da ise alevlenmelerin oluşmasını önlemeye yönelik tedbirler birincil korumanın temelidir. Birincil korumada hedef, çalışanların yüksek düzeyde iritan buhar, gaz ve duman gibi bilinen nedensel etkenlere maruz kalımın önlenmesi olmalıdır. Maddelerin neden olduğu maruz kalımları kontrol etmeye yönelik birincil koruma kapsamındaki önleyici tedbirler; iş yerlerinde ikame, maruziyetin azaltılması, teknik ve organizasyonel tedbirler ile kişisel koruyucu donanım kullanımını içermektedir. İrritan özellikli kimyasal maddeler için maruziyet limit değerlerinin belirlenmesi karmaşık bir konudur. Bu tür kimyasallar için en yüksek maruziyet limit değerlerini ve ortalama maruziyet limit değerlerini belirlemek önemlidir ancak bu limitlerin altındaki değerlerin tüm çalışanları koruduğuna dair net bir maruziyet eşik değeri veya güvenli bir aralık çoğunlukla bulunmamaktadır (68, 69). Genel güvenlik eğitimlerine ek olarak, astımı olan çalışanların; işyeri maruziyetlerinin astımları üzerindeki olası etkileri konusunda eğitimi, koruyucu önlemlere uymaları ve koruyucu ekipman kullanımları veya tıbbi yardıma kolaylıkla ulaşabilecekleri yöntemler konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. İkincil korumada etkilenen çalışanın erken dönemde saptanması için sağlık gözetimi ve periyodik muayenelerle izleme önem kazanmaktadır. Bu amaçla solunum anketleri, spirometri, eğer

uygulanabilirse spesifik immünolojik ve havayolu inflamasyon testlerinin uygulanması yararlı olacaktır. Bunların hangi sıklıkta uygulanacağına dair yeterli veri bulunmamakla birlikte genellikle 6 ay veya 12 ayda bir uygulanmalıdır. Üçüncül koruma ise astım gelişen çalışanın gerekli tedavi almasını içerir, bu sayede engellilik en aza indirilmeye çalışılmaktadır.

2.2. Silikozis

2.2.1. Silikozis Epidemiyolojisi, Tanımlar, Tanı ve Tedavi

Silikozis, serbest kristal silikanın solunmasının neden olduğu bir dizi akciğer hastalığıdır. Silis inhalasyonunun neden olduğu mesleki akciğer hastalığının yazılı kayıtları eski Mısır ve Yunanistan'a kadar uzanmaktadır. Günümüzde de hastalığın nasıl önleneceğine ilişkin veriler bulunmasına rağmen, yeni silikozis vakaları ortaya çıkmaya devam etmektedir (70, 71). Çalışma hayatında silika maruziyeti ve neden olduğu istenmeyen etkiler, gelişmekte olan ülkelerde karşılaşılan en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (7). Dünya çapında tahmini olarak; Çin'de 23 milyon, Hindistan'da 11,5 milyon, Avrupa Birliği'nde 3,2 milyon ve Brezilya'da 2 milyon işçi kristal silikaya maruz kalma riski altındadır (72). Kot kumlama gibi işler nedeniyle ülkemizde de tahminen 5000 işçi silikozis hastası haline gelerek ya hayatını kaybetmiş ya da ortaya çıkan kronik hastalıklarla yaşam mücadelesi vermektedir. Ülkemizde kot kumlamanın yasaklanmasının ardından Bangladeş gibi gelişmemiş ülkelerde bu işlem yapılmaya devam etmektedir (73, 74). Her yıl dünya çapında yeni silikozis vakaları tanımlanmaktadır. ABD'de bile, 200.000 kadar madenci ve 1,7 milyon maden dışı işçi, önemli düzeyde silikaya mesleki maruziyet göstermiştir (75). DSÖ'nün 2016 küresel hastalık yükü raporunda; mesleki solunumsal maruziyetlere bağlı 519.000 ölüm içinde pnömokonyozlara bağlı ölümleri 21.500 ve DALY (Disability Adjusted Life Year-Hastalıklar için Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılları) kaybını 0,58 milyon olarak bildirilmiştir (40). İş sağlığı ve güvenliği alanında meydana gelen gelişmeler hastalığı önemli derecede önlenebilir hale getirmesine rağmen, silikozisin içinde bulunduğu pnömokonyozlar, Türkiye'de en fazla görülen meslek hastalığı olma özelliğini korumaktadır. Ülkemizde bildirim sistemindeki eksiklikler nedeniyle hastalığın gerçek prevalansı

bilinmemektedir. Eldeki mevcut veriler Sosyal Güvenlik Kurumuna (SGK) tazminat amaçlı başvurulardan elde edilmektedir (76).

Solunabilir silika tozları, distal hava yollarında birikebilmektedir. Çeşitli in vitro ve hayvan deneyleri, alveolar makrofajların solunan silika partikülleri ile nasıl etkileşime girdiğine ve silika kaynaklı toksisitenin hücreler üzerindeki etkilerine odaklanmıştır (77). Silika doğrudan veya yeni parçalanmış parçacık yüzeylerinde ve fagositik hücreler üzerindeki etkisiyle dolaylı olarak reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklemektedir. Alveolar makrofajlarda eksprese edilen kolajen yapılı makrofaj reseptörü, silikanın tanınmasında ve alınmasında rol oynuyor gibi görünmektedir (78). Kristal silikanın fagositozu lizozomal hasara neden olmakta, NLRP3 geni tarafından kodlanan NALP3 proteini aktive ederek ardından fibrozis ile inflamatuvar kaskadı tetiklemektedir (79).

Silikozisin 3 klinik görünümü tanımlanmıştır:

1. Akut silikozis: Akut silikoproteinozis olarak da bilinen klinik durum, yüksek konsantrasyonlarda solunabilir kristal silikaya maruz kaldıktan sonra gelişir ve ilk maruziyetten sonra birkaç hafta ila birkaç yıl içinde semptomlar ortaya çıkar. Akut silikozis nadir olup, dört ila beş yıl gibi kısa bir süre içinde progresif masif fibrozise (PMF) ilerleyen radyografik özellikler gösterir (80). Bazı bireylerin akut silikozis geliştirirken, diğerlerinin aşırı silikaya maruz kaldıktan sonra hızlandırılmış (akselere) silikozis gelişmesinin nedeni bilinmemekte, ancak genetik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (70). Akut silikozis; dispne, öksürük, kilo kaybı, yorgunluk ve bazen plöritik ağrı ve ateş gibi semptomların hızlı başlangıcı ile karakterizedir (81). Bu semptomlar radyolojik bulgulardan önce gelişebilir. Ayırıcı tanıda; maruziyet öyküsü yanında, pnömoni, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), kalp yetmezliği, difüz alveolar hemoraji, eozinofilik pnömoni, lipoid pnömoni ve pulmoner alveolar proteinoz gibi tanıların dışlanması önemlidir. Fizik muayenede oskültasyonda genellikle raller duyulur. Oksijenasyonun değerlendirilmesi, solunum yetmezliğinin ciddiyetini ve tanı amaçlı tetkikleri tolere edip edemeyeceğini belirlemek amacıyla oksijen satürasyonu veya arteriyel kan gazı ölçümleri yapılabilir. Akut silikozis durumunda; solunum fonksiyon testlerinde, Zorlu Vital Kapasite (FVC) ve Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1)

değerlerinde ve akciğer hacimlerinde ve difüzyon testinde düşme görülebilmektedir (82, 83). Akut silikozisde, göğüs radyografisi karakteristik bilateral, yaygın buzlu cam opasiteleri gösterir, opasiteler perihiler veya baziler olabilir (84). Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) bulguları; çok sayıda bilateral sentrilobüler nodüler opasiteler, fokal buzlu cam opasiteleri ve yamalı konsolidasyon alanlarından oluşur (84). Pulmoner alveolar proteinozise (PAP) klinik ve radyolojik bulguları benzese de PAP'da kaldırım taşı bulgusu olması, akut silikozisde hiler lenf nodu büyümesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (85). Akut silikozisten şüphelenildiğinde, enfeksiyon, eozinofilik pnömoni ve alveolar hemorajiyi dışlamak için bronkoalveolar lavaj (BAL) kullanılır. Akut silikoproteinozda, BAL, PAP'da görülene benzer yoğun, opak (süt gibi) bir görünümüdür. Tanı; akut ve yüksek doz silika maruz kalım öyküsü ile beraber radyolojik görüntülemelerde yaygın nodüler ve yamalı konsolidatif opasitelerin olması, BAL'da opak, lipoproteinli sıvı görünümü ve diğer olası nedenlerin dışlanmasına dayanmaktadır. Kesin maruz kalım öyküsü ve bu karakteristik bulgular mevcut ise akciğer biyopsisi gerekli değildir. Akut silikozis tipik olarak solunum yetmezliğine kadar gidebilen ilerleyici bir hastalık olup, prognoz genellikle kötüdür ve spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır (86). Bu nedenle, akut silikozis için ana tedavi, maruziyetten kaçınmak ve destekleyici bakımdır. Deneysel tedavi seçenekleri arasında sistemik kortikosteroidler ve tüm akciğer lavajının yararlı olduğunu gösteren olgular bulunmaktadır ancak bu yöntemler için geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır (87).

2. Kronik silikozis: Genellikle ilk maruz kalımdan 10 ila 30 yıl sonra yavaş gelişen hastalık formudur. İşten ayrıldıktan sonra da maruz kalım kesilse bile yıllar sonra silikozis gelişimi görülebilmektedir (88). Kronik silikozis tanısı 3 temel unsura dayanır: yeterli silika maruz kalım öyküsü ve ilk maruz kalma anından itibaren uygun latent süre, silikozisle uyumlu radyolojik bulgular ve gözlemlenen anormalliklerden sorumlu olma olasılığı yüksek başka bir tanının olmaması

a. Basit silikozis: Radyografik olarak, üst lobların arka bölümlerini tutma eğiliminde, hiyalinize, kollajenöz, çapı 10mm'den az nodüllerden oluşan sayısız, keskin sınırlı, küçük yuvarlak opasitelerle karakterizedir. Hastalar genellikle asemptomatiktir, semptom gelişenlerde en sık kronik öksürük, eforla nefes darlığı ve balgam çıkarma görülmektedir (79). Çalışanların bazılarında silika inhalasyonuna

bağlı kronik bronşit olabilir, ancak sigara içimi de katkıda bulunabilir. Basit silikozisde solunum sistemi fizik muayenesinde genellikle önemli bir bulgu saptanamaz ancak akciğer oskültasyonunda genellikle inspiryum sırasında duyulan çıtırtı sesine benzeyen (ral) ince ve kaba anormal solunum seslerinin etkilenen bireylerin yaklaşık %25'inde meydana geldiği bildirilmiştir (89). SFT normal olabileceği gibi solunum semptomlarının ve anormal radyografik bulguların değerlendirilmesinde anahtar bir bileşendir. Tanıda; spirometri, akciğer hacimleri, karbon monoksit için difüzyon kapasitesi (DLCO) yararlı bilgiler sağlayabilir. Hafif radyolojik bulguları olanlarda bile, FEV1 ve FEV1/FVC'de azalma ile obstrüktif (tıkayıcı) paternin yanında restriktif (kısıtlayıcı) paterni de içeren miks tip solunum bozukluğu saptanabilmektedir (90). Radyolojik anormallikleri olmayan 1028 dökümhane işçisinin katıldığı bir çalışmada, ortalama silika maruziyetinin her bir metreküüpü için (mg/m³) FEV1'de yıllık 1,1 mL azalma olduğu gösterilmiştir (91). Efor dispnesi olan istirahatte solunum fonksiyonu normal bulunan hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi, yardımcı olabilir. Basit silikozisde tipik YÇBT bulguları; keskin kenarlı bilateral, simetrik, santrilobüler ve perilenfatik nodüllerdir. Kronik basit silikozis için kanıtlanmış spesifik bir tedavi yoktur. Silikaya maruziyetten kaçınılmalı, destek tedavi, sigarayı bırakma, bronkodilatörlerle hava akımı sınırlamasının tedavisi önerilmektedir.

b. Progresif masif fibrozis (PMF): Komplike veya konglomere silikozis olarak da bilinen bu form, nodüllerin genişleyip birleşmesiyle oluşmaktadır. Genellikle 10 mm veya daha büyük çapta olup hava bronkogramları ve kalsifikasyonlar içerebilen nodüler akciğer lezyonları ile karakterizedir. PMF lezyonları ağırlıklı olarak radyolojik tetkiklerde üst veya orta akciğer zonlarında ortaya çıkar. PMF, basit silikozisten daha şiddetli öksürük ve nefes darlığı ile karakterizedir. PMF'li hastalarda sıklıkla solunum sesleri azalır ve fizik muayenede basit silikozisdekine benzer şekilde inspiratuar raller duyulabilir, parmaklarda çomaklaşma görülmez ve varsa başka bir etiyoloji araştırılmalıdır. Diğer kronik solunum yetmezliği belirtileri ve sağ kalp yetmezliği bulguları gelişebilir. PMF hastalarında SFT'de radyolojik bulguların kötüleşmesiyle ilişkili olarak FEV1, FEV1/FVC ve DLCO'da azalma belirginleşmektedir (90). Radyografik incelemelerde PMF'nin birleşme eğilimindeki lezyonları asimetric olabilir ve

neoplastik bir süreci taklit edebilir. İlerlemiş hastalıkta veya mikobakteriyel süperenfeksiyon durumunda nekroz alanları bulunabilir. Malignite ayırıcı tanısı için kullanılan Flor-18-florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) PMF’de de artmış tutulum ile ilişkili bulunmuştur. PET’de PMF tanısı için maksimum standardize uptake değeri (SUVmax) için ideal eşik üzerinde görüş birliği olmamasına rağmen, 7,4'lük bir eşik kullanılması, pnömokonyozlu hastalarda PMF'yi akciğer kanserinden ayırmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (92). Basit silikozisdeki tedavi yöntemlerine ek olarak, grip ve pnömokok aşılması ve kronik hipokseminin komplikasyonlarını önlemek için endikasyon varlığında oksijen tedavisi önerilebilir. Akciğer transplantasyonunun ileri silikozis olguları için başarılı olduğu gösterilmiştir (93).

3. Akselere (Hızlandırılmış) silikozis, yüksek düzeyde silikaya maruz kalma ile ilişkilidir ve ilk maruz kalımdan sonraki 10 yıl içinde gelişir. Akselere silikozis, kronik silikozisten ilk maruz kalımdan sonra daha hızlı gelişmesiyle ayrılır. Yüksek düzeyde maruz kalan çalışanların bazılarında akut silikozis gelişmesi ve bazılarında akselere silikozis gelişmesinin nedeni bilinmemektedir. Kot kumlama işçilerinde, ABD Appalachian kömür madencilerinde ve yapay taş işçilerinde hızla ilerleyen şiddetli akselere silikozis olguları gösterilmiştir (94, 95). Klinik görünümü değişkendir; asemptomatik olabileceği gibi semptomatik hastalar arasında kronik öksürük ve efor sırasında nefes darlığı yaygındır ve radyografik anormalliklerin kötüleşmesi ile daha sık ve şiddetli hale gelir (90). Etkilenen bireylerin önemli bir kısmında oskültasyonda, kronik silikoziste duyulan genellikle inspirasyon sonunda ince ve kaba raller gibi solunum seslerine benzer çeşitli anormal solunum seslerinin meydana geldiği bildirilmiştir (89). Akselere silikozis, kronik silikozis ile benzer radyografik görünüme sahiptir. Tedavi yaklaşımı yukarıda açıklanan kronik silikozis ile aynıdır. Silika maruziyetinden kaçınma, sigara bırakma, SFT’de hava akımı sınırlandırılması varsa bronkodilatör tedavi, influenza ve pnömokok için aşılama ve gerekirse ilave oksijen uygulamasını içermektedir.

2.3. Silikaya bağlı silikozis dışı diğer sağlık etkileri

2.3.1. Akciğer ve diğer kanser türleri

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 1997'de kristal silikanın karsinojenik etkisi için yeterli kanıt bulunduğunu belirlemiştir. Kuvars ve kristobalit, IARC tarafından yapılan sınıflandırmada insan karsinojeni olarak bilinenler grubunda (Grup 1) yer alırken, amorf silika insanda karsinojenik olarak sınıflandırılmayanlar grubunda (Grup 3) yer almıştır (96, 97). O zamandan beri, bu ilişki için ek kanıtlar birikmiştir (98), ancak en yüksek silika maruziyet seviyelerinde bile kanser riskinin arttığı şeklinde doğrusal bir ilişki mevcut değildir (99, 100). Silikoziste parmaklarda çomaklaşma nadirdir, bu nedenle bu fizik muayene bulgusu ortaya çıktığında malignite için dikkatli bir değerlendirme gerektirmektedir. PMF hastalarında erken evre akciğer kanserleri gözden kaçabilir veya silikozisin parankimal değişiklikleri, akciğer görüntülemelerinde malignite ile karıştırılabilir, bu da daha ileri silikozis vakalarında akciğer kanseri tarama tetkiklerinin yorumunu zorlaştırmaktadır (101). Akciğer kanseri kılavuzlarına göre, riskler ve faydaları göz önüne alındığında, silikaya maruz kalan işçilerde akciğer kanseri taraması, vaka bazında düşünülmelidir. PET taraması hem kanser hem de silikotik nodüllerde pozitif olabileceğinden, boyutu artan bir akciğer nodülü bağlamında histopatolojik doğrulama düşünülmelidir. Akciğer kanseri oluşumunda, silikanın fagositozu sonrası açığa çıkan ROT'ların nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonuna neden olarak kanser patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (102).

Akciğer kanseri dışında kristal silikaya maruz kalmış işçilerde nazofarengeal, tükürük bezi, özefagal, deri, beyin, karaciğer, kemik, pankreas, mesane kanserleri gibi kanser türlerinin anlamlı derecede artmış olduğuna dair az sayıda olgu raporları da bulunmaktadır. Lee ve ark. nın (103) yaptıkları meta analizde mide kanseri ile mesleki silika maruziyeti arasında önemli bir ilişki bulunmuş, bu ilişki madencilik ve döküm endüstrisinde çalışanlarda daha anlamlı olduğu gözlemlenmiştir, ancak bu ilişki kesin olarak gösterilememiştir (104, 105).

2.3.2. Romatolojik hastalıklar

Silikozisin, antinükleer antikor ve romatoid faktör gibi otoantikorların üretimi ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir. Ayrıca birçok epidemiyolojik çalışma, silikaya maruz kalma ile otoimmün hastalıkların oluşumu arasında önemli bir ilişki

olduğunu göstermiştir. Kristal silikanın fagositozu sonrası NLRP3 geni tarafından kodlanan NALP3 proteininin aktivasyonunun önemi belirlenmiş olsa da silikaya maruz kalan hastalarda çeşitli otoimmün hastalıklara yol açan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir (103). Silika, çeşitli bağışıklık hücrelerini aktive edebilmektedir; düzenleyici T hücreleri ile yardımcı T 17 hücreleri arasında dengesizliğin araştırılması, silikanın neden olduğu otoimmün değişiklikleri anlaşılmasında anahtar olabilir. Mesleki silika maruz kalımının, sistemik skleroz (103, 106) ve romatoid artrit (106, 107) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sjögren sendromu, dermatomiyozit, Graves hastalığı, otoimmün hemolitik anemi ve pemfigus vulgaris gibi diğer otoimmün durumların vaka raporları da mesleki olarak silikaya maruz kalan çalışanlarda bildirilmiştir (108, 109).

2.3.3. Kronik böbrek hastalığı

Nüfusa dayalı çalışmalar mesleki silikaya maruz kalım ile kronik böbrek hastalığı (KBH) arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (110, 111). Silika maruziyeti ile görülen glomerülonefrit ve diğer böbrek ilişkili hastalıkların oluşum mekanizması henüz açıklanamamıştır. Silika nefrotoksisite mekanizmasının, doğrudan nefrotoksisite ve ayrıca skleroderma ve sistemik lupus eritematozus gibi silika kaynaklı otoimmün hastalıklar yoluyla olduğu düşünülmektedir. Böbrek histopatolojisi; poliarteritis nodozayı düşündüren anevrizma oluşumu ile fokalden kresentik ve nekrotizan glomerülonefrite kadar değişkenlik göstermektedir. Calvert ve ark. (112) tarafından yapılan geniş katılımlı bir çalışmada, artan silikaya maruz kalım süresi ile KBH riskinin arttığı bir doz-yanıt eğilimi gözlenmiş ve bu ilişkinin beyaz olmayanlarda daha güçlü olduğu bulunmuştur. Ancak, daha sonraki çalışmalarda, KBH ile silikaya maruz kalma süresi arasında bir doz-yanıt ilişkisine dair kanıt gösterilememiştir (113, 114).

2.3.4. Hava akımı kısıtlanması ve kronik bronşit

Epidemiyolojik çalışmalar, silika tozuna maruz kalmanın, radyolojik silikozis bulgularının yokluğunda bile spirometride hava yolu obstrüksiyon bulgusu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (91, 115). Kümülatif silika tozuna maruziyet ile hava yolu obstrüksiyon arasındaki ilişkinin silikozisten bağımsız olabileceği düşünülmektedir

(116). Histopatolojik ve deneysel çalışmalar, silika tozunun KOAH gelişimine yol açabilecek patolojik değişikliklere neden olma potansiyelini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Silikaya maruz kalan işçiler arasında öksürük ve balgam üretimi yaygındır. Sigara ile silika maruziyeti birlikteliğinde, amfizem ve kronik bronşit riskinin arttığı gösterilmiştir (117). Silika partiküllerinin, hava yollarında toksik ve inflamatuvar süreçleri başlatması ile oksidan, sitokin, kemokin ve elastaz üretimine yol açan mediyatörlerin salınması gerçekleşmektedir. Bu durumun alveolar doku yapısının bozulmasına, hava yolu inflamasyonuna ve amfizeme neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca silika partiküllerinin küçük hava yollarının duvarlarından penetrasyonunu kolaylaştıran ve lokalize fibrozise neden olan epitel hücre hasarına neden olduğu iddia edilmektedir. Kollajen ve fibroblast büyüme faktörlerinin üretimi sonucu alveolar duvarlarda fibrozis ve silikotik nodüllerin oluşumu, kısıtlayıcı hava yolu hastalığının ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Maruz kalma şekline ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak, pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkiler obstrüktif ya da restriktif değişiklikler şeklinde ortaya çıkmaktadır.

2.4. Silikanın Kimyasal ve Fiziksel Yapısı

Silisyum (Si) dünyada oksijenden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Doğada serbest halde veya oksijen ile oluşturduğu silikat adı verilen bileşikler halinde bulunmaktadır. Si'nin oksijene afinitesi çok yüksek olup, çok güçlü silisyum-oksijen bağları oluşturmaktadır. Silikatların çoğunda, silisyum (silikon) atomu, merkezi bir Si atomunu çevreleyen dört oksijen atomu ile tetrahedral (SiO_4) yapı gösterir. En yaygın örnek kuvars polimorflarında görülmektedir. Her bir silisyum atomunun 4 oksijen atomuna dört yüzlü bir şekilde kovalent olarak bağlandığı 3 boyutlu bir ağ yapısıdır. Silika (silisyum dioksit) yeryüzünde en yaygın bulunan mineraldir. Silika hem kristal (polimorf) hem de amorf formlarda bulunur. Aynı zamanda bu formlar sentetik olarak da elde edilebilmektedir. Camsı silika ve tarih öncesi deniz organizmalarının iskeletlerinden oluşan diatomit de dahil olmak üzere amorf formlar, inhalasyon ile temasda fazla toksik değildir (118).

Kristal yapıda silika solunmasının bir dizi akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kristal silika polimorftur, yani aynı kimyasal bileşime sahip birbirinden tamamen farklı birkaç kristal formu vardır. Sıralı, düzenli, tekrar eden üç

boyutlu yapısı, dört yüzlü ve kristal simetrisindeki varyasyonları sayesinde farklı polimorfları oluşmaktadır. Kuvars, en yaygın kristal yapıdaki silika türü olup, dünyadaki en yaygın ikinci mineraldir (119). Diğer kristal silika formları tridimit ve kristobalittir olup, daha az yaygın olan formları ise keatit, koezit, stishovit, ametist ve moganittir. Normal koşullar altında tek kararlı form, kristal yapı silikalar içinde alfa kuvarsdır. Kristobalit ve tridimit, kuvarsdan daha düşük yoğunluğa ve kırılma indekslerine sahiptir. Birçok maddede olduğu gibi, sıcaklık ne kadar yüksek olursa, artan titreşim enerjisi nedeniyle atomlar o kadar uzaklaşır. Böylece, çeşitli silika formları, ısıtma ve basınç değişiklikleri ile bir formdan diğerine dönüştürülebilmektedir. Kayaların önemli bileşenleri; granit, arduvaz ve kumtaşıdır. Granitin yaklaşık %30'u ve arduvazın yaklaşık %40'ı serbest silika içerirken, kumtaşı neredeyse saf silikadır. Kristobalit ve tridimit lavda doğal olarak bulunur ve çok yüksek sıcaklıklara maruz kaldığında kuvars veya amorf silika oluşur. Serbest kristal silika, diğer minerallere bağlı değildir. Silikatlar olarak adlandırılan formları ise, silikanın diğer minerallere bağlı olduğu bileşikleridir. Silikatların yapısında bulunan safsızlıklar arasında alüminyum, demir, titanyum, lityum, sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonları yer alır (120).

Genel olarak, silikanın suda çok az çözünür olduğu ve çevrede kimyasal olarak inert olduğu kabul edilir. Silikanın sudaki çözünürlüğü, eser metal safsızlıklarındaki ve hidrasyondaki farklılıklar nedeniyle bazı farklılıklar gösterir. Kristal silika polimorfları için çözünürlük, amorf silikaya göre daha düşüktür. Yüksek sıcaklıklar ve pH gibi koşullar, silikanın suda çözünürlüğünü artırır. Kırılma ile açığa çıkan silika yüzeyleri oldukça reaktiftir ve yüzey radikalleri üretme eğilimindedir; bununla birlikte yüzey, hidratlandığında inaktive olur. Parçacık boyutunun da çözünürlük oranını etkilediği bulunmuştur. Silika parçacıklı yüzey alanları ve boyutları, kaynaklarına göre ayırt edilebilmektedir (121).

2.4.1. Silikaya Maruz Kalım Yolları

2.4.1.1. Çevresel Maruz Kalım

Genel popülasyon; hava, kapalı alan tozu, yiyecek, su, toprak ve çeşitli tüketici ürünleri yoluyla silikaya maruz kalmaktadır. Hem kristal hem de amorf

silikaya birçok ticari ürünle (örneğin, tuğla, harç, alçı, kalafat, granit ve tasarlanmış taş mutfak tezgahı, çatı kaplama granülleri, duvar panosu, beton temizleyiciler, cilt bakım ürünleri ve sabunları, sanat killeri ve sırlar, talk pudrası gibi) ve birçok kaynak ile maruziyet söz konusu olabilmektedir.

Kristal silika doğada yaygın olarak bulunur ve yer kabuğunun %95'inden fazlası silika içeren mineraller ve kristal silikadan oluşmuştur. Bunların içinde de en yaygın form kuvarstır. Kristal silika, yerleşik bir hava kirleticidir. Yerel meteorolojik koşullar, özellikle volkanik patlamalar, maden çöplükleri ve çöllerin (örneğin, kum fırtınaları) çevresindeki alanlarda silis içeren toz, bireysel maruziyetlere yol açabilir. Toprak silika içeriğinin yüksek olduğu ve toz fırtınalarının yaygın olduğu bölgelerde çevresel maruziyetlerden sonra nadiren olsa kronik silikozis vakaları bildirilmiştir (122). Taş ocaklarının, kum, çakıl veya hidrolik kırma operasyonlarının yakınında yaşayan insanlar solunabilir kristal silikaya maruz kalabilir. Ayrıca günlük hayatta solunabilir kristal silikaya maruziyet; aşındırıcılar, zımpara kağıdı, deterjan, harç ve beton kullanımıyla mümkündür. Diatomlu toprak, sulandırılmış tütün tabakalarında dolgu maddesi olarak kullanılır ve tütün ürünlerinin yanması sonucu yüksek sıcaklıklarda kristobalite dönüşebilmektedir. Böylece kristal silika, hava emisyonları (endüstriyel taş ocağı ve madencilik, metalurjik üretim, enerji santrali emisyonları gibi) veya su filtrasyonunda (kuvars kumu) kullanımı şeklinde kayaların ve minerallerin ayrışması ve silikanın antropojenik salınımları yoluyla doğal olarak çevresel ortama girer. Ayrıca kristal silika, partikül emisyonlarının fraksiyonel bir bileşeni olarak atmosferik taşınmaya uğrar, suda hemen hemen çözünmez ve genellikle tortuya yerleşir ve toprakta değişmeden kalır. Havada ve suda bulunur; bu nedenle, genel popülasyonda ortam havasının solunması ve suyun yutulmasıyla silika maruziyeti oluşmaktadır. Kuvarsa dermal ve oral maruz kalım; temizleyiciler, cilt bakım ürünleri ve sabunları, sanat killeri ve sırları, evcil hayvan kumu, talk pudrası, kalafat, farmasötikler, macun, boya ve harç dahil olmak üzere tüketici ve ticari ürünlerin kullanımı yoluyla meydana gelebilir (123). Nicel veriler bulunmamakla birlikte, kuvars parçacıkları içeren içme suyunun tüketilmesi genel popülasyon için potansiyel bir maruz kalım kaynağıdır (124).

Amorf silika, genellikle çeşitli miktarlarda kristal silika (diatomit, kalsine, biyojenik silika lifleri, opal, camı silika) içeren doğal formlarda ve kristal silika ile kirlenmemiş sentetik formlarda (pirojenik, çökeltilmiş, jel, koloidal gibi) bulunur. Vitroz silika üretilebildiği gibi, belirli endüstriyel işlemler sırasında yan ürün olarak amorf silika dumanı ile ortaya çıkabilir. Amorf silika, çok çeşitli endüstriyel işlemlerde ve tüketici ürünlerinde (emiciler, dolgu maddeleri, kıvam arttırıcılar, pestisitler, gıda katkı maddeleri, gıda ambalajları, farmasötikler, temizlik ürünleri, kozmetik ve kişisel hijyen ürünleri, vb.) kullanılır.

Doğal amorf silika, çevresel ortama öncelikle biyojenik kaynaklar (diatomlar) yoluyla girer. Hem doğal hem de sentetik amorf silikalar, hava emisyonları (endüstriyel taş ocaklığı ve madencilik, metalürjik üretim, enerji santrali emisyonları), su filtrasyonunda kullanım (diatomlu toprak), endüstriyel atık sular (sentetik amorf-silika) veya pestisit olarak kullanımı şeklinde antropojenik silika salınımı yoluyla çevresel ortama girer. Partikül emisyonlarının fraksiyonel bir bileşeni olarak atmosferik taşınmaya uğrar. Su ve kara bitkileri, sırasıyla tortudan ve topraktan biyolojik olarak kullanılabilir amorf silika formlarını alırlar. Amorf silika havada ve suda bulunur; bu nedenle, genel popülasyon ortam havasının solunması ve suyun yutulması yoluyla maruz kalabilmektedir. Sentetik amorf silisyum dioksit olarak da bilinen sentetik amorf silika (SAS), onlarca yıldır doğrudan gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Hem FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives-JECFA) hem de Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (The European Food Safety Authority -EFSA) silisyum dioksiti bir gıda katkı maddesi olarak değerlendirmiş (E551, INS 551) ve silisyum dioksiti genellikle çok düşük toksisiteye sahip maddeler için kullanılan kabul edilebilir günlük alım (Acceptable Daily Intake-ADI) "belirtilmemiş" olarak belirlemiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda SAS'ın nanoyapılı bir malzeme olarak da tanımlanması, gıda katkı maddesi olarak güvenliği ile ilgili endişeleri artırmış olup, güvenlik ve risk değerlendirmeleri yönünden yeni araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. Buna göre SAS'ın sistemik dolaşıma geçişi çok düşük olduğu, tekrarlanan oral dozların doğurganlık ve gelişimsel toksisite çalışmalarında herhangi bir olumsuz lokal veya sistemik etkiye neden olmadığı gösterilmiştir, ayrıca invivo mutajenik ve genotoksik etkisine de rastlanmamıştır (125).

2.4.1.2. Mesleki Maruz Kalım

İnhalasyon yolu ile maruz kalım, çalışma ortamlarında silika bileşiklerine maruz kalmanın en önemli yoludur. Yerkabuğunun yapısını bozan, silika içeren kaya ve cevherlerin işlenmesini veya kullanılmasını içeren herhangi bir iş kolu potansiyel silika ilişkili hastalıklar açısından risk taşımaktadır. Çalışanın mesleki silika maruziyetinin silikozise neden olmak için yeterli olup olmadığını belirlemek genellikle zordur. Silikaya mesleki maruz kalım süresi, istihdam türü, çalışılan endüstri, yapılan işin özellikleri, ortam toz ölçümleri ve etkili solunum korumasının kullanımı gibi pek çok faktör hastalık gelişiminde rol oynamaktadır. Silikozis, madencilik, taş ocakçılığı, kumlama, duvarcılık, taş kesme, döküm işleri ve seramik gibi birçok sektörde ve çalışma ortamında ortaya çıkabilmektedir. Kuvars içeren malzemelerin ezilmesi veya öğütülmesini içeren meslekler de tehlikelidir. Silikozis gelişimi için riskli endüstriler ve bu alanda yapılan işler Tablo 2’de özetlenmiştir. Ancak bu tabloda belirtilen iş kolları dışında da çok sayıda iş kolu, silika maruz kalımı ile ilişkilendirilmekte ve riskin daha önce değerlendirilmediği yerlerde bile birçok tozlu ortamda silikozis meydana gelebilmektedir.

Madencilik ve özellikle yer altı madenciliği, yüksek silika içeriğine sahip kayalarda tünel açma veya raylar üzerinde sürtünme malzemesi olarak kum kullanılması gibi durumlar silikozise neden olabilmektedir (126, 127). Toza maruziyet seviyeleri genellikle yüzey madenciliğinde daha düşük olmasına rağmen, bu ortamlarda özellikle sondajcılar ve yardımcılarında da silikozis görülebilmektedir (128).

Kum püskürtme ve kumlama, solunabilir silika aerosolleri oluşumuna neden olan bir işlem olup silikozis riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (129). Kum püskürtme ile ilişkili işlerde riskin yüksek olmasının nedeni, daha toksik özellikte olan yeni kırılmış silika partiküllerinin inhalasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (130). Ülkemizden yapılan çalışmalarda, kum püskürtmek için silika kullanılan işlerde yüksek silikozis oranları tanımlanmıştır (131). Birleşik Krallık 1949’da silika içeren aşındırıcıların kullanımını kısıtlamış ve diğer Avrupa ülkeleri 1960’larda kumlamayı bırakmıştır. Buna karşılık, ABD’de yeraltı maden ortamı dışında, aşındırıcı patlatma için kum kullanımına ilişkin özel bir kısıtlama bulunmamaktadır.

Dökümhane çalışanları aerosol haline getirilmiş silikaya önemli ölçüde maruz kalabilmektedir. Dökümhanelerde metal dökümler, erimiş metalin kalıplara dökülmesi ile yapılır. Bu kalıplar genellikle ince öğütülmüş kuvars kumları içerir ve solunabilir kristal silikaya maruziyet, kalıp dökümden çıkarıldığında ve döküm temizlendiğinde veya cilalandığında meydana gelir. Bu aerosoller, genellikle kalıpların üretilmesiyle ilişkili yoğun ısıнын bir sonucu olarak oluşan ve özellikle toksik olan kristobalit içerir (132).

Doğal ve yapay taş kesme işlemleri ve tezgahların imalatında kullanılan doğal ve suni taş (aynı zamanda tasarlanmış veya yeniden yapılandırılmış taş olarak da adlandırılır) kesme ve taşlama işlemleri, solunabilir düzeyde kristal silika oluşumuna neden olmaktadır. Yapay taşdaki silika içeriği %90'dan fazladır ve potansiyel olarak çalışanları daha yüksek miktarlarda silis tozuna maruz bırakır. Maruziyetler genellikle yoğun olup şiddetli silikozis formlarına yol açar. İşlenmiş taş tezgahların giderek daha popüler hale gelmesi nedeniyle dünya çapında taş imalat işçilerinde silikozis salgınları bildirilmiştir (94, 133-135).

Toprağın bozulduğu tarım, otoyol onarımı, inşaat işleri gibi meslekler de havadaki ve topraktaki solunabilir silikaya önemli ölçüde maruz kalmaya neden olabilir (136-138). Duvar ustalığı, silika unu, kum, beton üretimi ve silika bazlı seramik üretimi de artan silikozis riski ile ilişkilidir (139, 140).

Tablo 2.2. Silikozis gelişimi için riskli endüstriler ve bu alanda yapılan iş veya işlemler

Sektör veya Endüstri	İşlem ve iş tanımları
Madencilik (Metal, metal dışı, kömür) Gaz ve petrol kuyularının hidrolik kırılması	Yeraltı madenciliği Yerüstü madenciliği Sert kaya madenciliği
Tünel ve yol yapımı	Delme, patlatma, tünel ve yol yapım Asfalt yenileme işleri Demiryolu hattı döşenmesi
Taş ocakçılığı, taş kesme ve öğütme işlemleri	Taş kırma, kesme, kum ve çakıl işleme, kum püskürtme
Çimento ve beton üretimi	Harç yapımı
Seramik üretimi	Hammadde hazırlama, döküm, sırlama ve emaye püskürtme, ısıtma, şekillendirme, kumlama
Döküm işi ve Çelikhaneler	Hammadde işleme, kalıp, döküm, kalıp kırma, çapak giderme, fırın montaj ve onarım
Diş teknisyenliği ve kot kumlama dahil tüm kumlama faaliyetleri	Kum püskürtme
İnşaat	Kentsel dönüşüm, yıkım işlemleri, kumlama, hafriyat ve kazma, duvar ve beton işleri, yıkım, darbeli matkap, çekiç kullanımı, pas veya boya, giderme, zımparalama
Silika unu üretimi veya kullanımı	Tüketici ürünlerinin üretimi sırasında kullanım
Cam üretimi	Hammadde işleme, ısıya dirençli malzeme montaj ve onarımı

2.4.2. Silikanın Toksikokinetik Özellikleri

2.4.2.1. Emilimi

Silika vücuda solunum, gastrointestinal ve dermal yollarla girer. Silika bileşiklerinin solunum yolundan absorpsiyonu en çok gözlenen yoldur ancak solunum yolundan silika bileşiklerinin absorpsiyonuna ilişkin nicel bir tahmin bulunmamaktadır. Maruz kalan işçilerin idrarında bulunan silika, kristal silikanın inhalasyon ile absorpsiyonu göstermektedir. Solunan partiküllerin absorpsiyonuna

birkaç mekanizma katkıda bulunur: parçalanma veya yüzey modifikasyonu dahil olmak üzere akciğerde biriken partiküllerin fiziksel dönüşümü, parçacıkların çözünmesi ve parçacıkların makrofajlar tarafından fagositozu. Bu mekanizmaların göreceli katkıları, solunan aerosolün parçacık boyutu, suda çözünürlüğü ve yüzey özellikleri gibi faktörlere bağlı görünmektedir (141).

Makrofaj fagositozu ve göç, solunum yolunun pulmoner bölgesinden silika partiküllerinin absorpsiyonu için ana mekanizmadır. Silika partiküllerinin fagositozuna, hücre zarı reseptörleri ile etkileşimler aracılık eder (141). Alımın ardından silika partikülleri, sitotoksisite ve apoptozu tetikleyerek partikül klerensinin bozulmasına neden olur. Solunan silika partikülleri; pulmoner bölgeden öncelikle lenf drenajı, makrofaj fagositozu, migrasyon ve yukarı doğru mukosilyer akış ile temizlenir. Amorf silika bileşikler suda daha iyi çözünmesi nedeniyle akciğerlerden önemli ölçüde emilebilir. Solunan kristal silika bileşikler, maruziyetin kesilmesinden sonra yıllarca akciğerlerde tutulabilir. Bu durum maruziyetin kesilmesine rağmen bazı olgularda silikozisin gerilememesi ve hatta ilerlemesi durumunu açıklamaktadır (141, 142).

Üst solunum yollarında (ekstratorasik, trakeobronşiyal alan) $>5 \mu\text{m}$ çapa sahip partiküller birikir ve mukosilyer yolla solunum yolundan gastrointestinal sisteme geçebilir (141). Daha küçük partiküller ($\leq 5 \mu\text{m}$) esas olarak pulmoner bölgede (terminal bronşoller ve alveoller) birikmektedir. Bazı partikül türlerinin uzaklaştırılmasına katkıda bulunan çözünme özelliği, kristal silika partiküllerinin düşük çözünürlüğü nedeniyle ihmal edilebilir düzeydedir. Çözünme, amorf silikanın uzaklaştırılmasında öneme sahiptir, böylece kristal silikaya kıyasla daha hızlı pulmoner klerense neden olduğu düşünülmektedir (143). Kristal silikanın toksisitesi, kristal silika yüzeylerinin sulu ortam ile etkileşime girmesi, oksijen radikalleri oluşturması ve alveolar makrofajlar gibi hedef pulmoner hücrelere zarar verme özelliğinden kaynaklanabilmektedir. Hedef hücreler tarafından inflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) beta gibi) salınımı, inflamatuvar hücreler ve yerleşik pulmoner hücreler arasında sitokin ağının oluşmasına yol açarak inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanır (144).

Hayvan çalışmalarından elde edilen az sayıdaki çalışma, silika bileşiklerinin oral yoldan ihmal edilebilir düzeyde emildiğini göstermektedir. Cilt yoluyla absorpsiyonun da ihmal edilebilir düzeyde olacağı tahmin edilmesine rağmen, silika bileşiklerinin dermal absorpsiyonunu inceleyen herhangi bir çalışma tanımlanmamıştır (145). İnsan ince bağırsağından türetilmiş farklılaşmış bir hücre hattı olan Caco-2 hücre kültüründe yapılan çalışmada, mide bağırsak sıvılarında 50–200 nm çapında amorf silika partiküllerinin bulunduğu gösterilmiştir (146).

2.4.2.2. Dağılım

Solunum yolu dışında silisin dağılımına ilişkin az sayıda çalışma bildirilmiştir (147). Kristal silika tozlarına maruz kalma ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkilere dair kanıtlar, kristal silika partiküllerinin böbrekte dağılabileceğini göstermektedir. Kristal silika partiküllerinin suda çözünürlüğünün olmamasına rağmen, in vitro çalışmalar, arduvaz tozundan, çözünen silika partiküllerinin serum albüminine bağlanabileceğini göstermiştir. Kristal silikaya maruz kalan seramik fabrikası işçilerinin idrarında silika tespit edilmiştir, bu da inhalasyon maruziyetini takiben insanlarda sistemik dağılım olabileceğini düşündürmektedir (148). Inhalasyon yoluyla maruz kalım sonrası, sıçanlarda kristal silika esas olarak mediastinal lenf düğümlerine ve timusa dağılım gösterir; kanda, böbrekte, karaciğerde ve dalakta önemsiz miktarlarda silika parçacıkları bulunmuştur (149).

2.4.2.3. Metabolizma ve Atılım

Absorbe edilen silika metabolize olmamakta ve idrarla atılmaktadır. Ancak oral ve dermal absorpsiyonu takiben silika atılımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

2.5. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Oksidatif stres; astım, KOAH, akut akciğer hasarı (ALI), pulmoner fibrozis ve akciğer kanseri gibi çeşitli akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (150, 151).

Oksidatif stres, oksidanların lehine oksidan/antioksidan dengesizliğinden kaynaklanan bir durumdur. Serbest radikaller, atomik veya moleküler orbitallerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren molekül veya moleküler fragmanlar olarak tanımlanmaktadır. Bu eşleşmemiş elektronlar genellikle serbest radikale önemli derecede reaktivite sağlar. Reaktif oksijen türleri (ROT), oksijenden türemiş radikaller olup, canlı sistemlerde üretilen en önemli radikal bileşikleridir. ROT'un, mitokondriyal elektron taşıma zincirinden veya nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'nin uyarılmasından kaynaklanan aşırı üretimi, membranlar, lipidler, proteinler ve DNA dahil olmak üzere hücre yapılarına hasar verebilen oksidatif strese neden olabilir. Ayrıca bu yapıların oksidasyonuna ve ikincil metabolik ROT oluşumu yoluyla çeşitli hücresel yanıtların indüklenmesine neden olur (152).

Biyolojik sistemler; metabolik reaksiyonlar tarafından endojen olarak üretilen veya hava kirletici maddeler, sigara dumanı, ağır metal iyonları, iyonize radyasyon gibi eksojen kaynaklardan, ayrıca inflamasyon, kimyasal maddeler, ilaçlar, yüksek parsiyel oksijen basıncına maruziyet gibi durumlarda ROT'ların üretimi uyarılarak, hücrenin redoks (indirgenme ve oksidasyonun düzenlenmesi) durumuna katkıda bulunur ve üretilen oksidanlara maruz kalmaktadır (153). Akciğer, fizyolojik olarak yüksek düzeylerde oksijene maruz kalır. Yetişkin insan akciğeri, solunan havaya 140 m²'lik bir oksijen yüzeyi sağlar. Bu durum, akciğeri oksidatif hasarı indüklemeye potansiyeli olan çok çeşitli toksik maddelere (çevresel ve mesleki) ve enfeksiyöz etkenlere karşı savunmasız hale getirir (153). Toksik kirleticilerin ve mikroorganizmaların solunması, akciğer hasarına ve ROT'ların oluşumuna neden olarak, proinflamatuvar biyogöstergelerin üretimini tetikler (154).

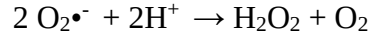
Reaktif oksijen türleri, eşleşmemiş bir veya birden fazla serbest elektrona sahip oksijen içeren reaktif, diğer moleküllerle kolaylıkla reaksiyona girebilen, kararsız moleküllerdir (155). Serbest radikaller katyonik (pozitif yüklü), anyonik (negatif yüklü) veya elektriksel olarak olabilirler. Moleküler oksijen (dioksijen) benzersiz bir elektronik konfigürasyona sahip bir radikaldir. Süperoksit (O₂•⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hipokloröz asit (HOCl), lipid peroksitler (ROOH), ozon (O₃) ve hidroksil radikali (•OH) canlı sistemlerdeki ROT'lardan bazılarıdır. ROT hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilir. Potansiyel endojen kaynaklar

arasında; mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar ve inflamatuvar hücre aktivasyonu yer almaktadır (12).

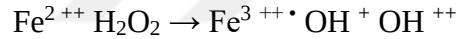
Karmaşık ROT zincirinin ilk adımı, aerobik hücrelerde süperoksit radikali ($O_2^{\bullet}$) üretimine yol açan moleküler oksijenin bir elektron indirgenmesidir. Dioksijen'e bir elektron eklenmesi yoluyla oluşur. $O_2^{\bullet}$ oluşumu elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen konsantrasyonuna bağlıdır. Bu özelliğinden dolayı olduğu yerden uzak yerlere difüzyonla yayılabilir. Metabolik süreçler yoluyla veya fiziksel radyasyon ile oksijen aktivasyonunu takiben ortaya çıkan $O_2^{\bullet}$, birincil ROT olarak kabul edilir, doğrudan veya yaygın olarak enzim veya metal katalizli işlemlerle ikincil ROT oluşturmak için diğer moleküllerle etkileşime girebilir. $O_2^{\bullet}$ üretimi çoğunlukla hücrelerin mitokondrilerinde meydana gelir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, memeli hücresindeki adenozin trifosfat (ATP)'nin ana kaynağıdır ve bu nedenle yaşam için gereklidir. $O_2^{\bullet}$ oluşumunda ksantin oksidaz gibi flavoenzimler, lipooksijenaz ve siklooksijenaz tarafından endojen olarak üretilir. Fagositik hücrelerde NADPH bağımlı oksidasyonda da üretim söz konusudur. $O_2^{\bullet}$ kararsızdır ancak çok reaktif değildir ve kendi başına hücrede hasara yol açamaz. Ancak Haber-Weiss reaksiyonları gibi bir dizi reaksiyon sonucunda oksidatif hasara yol açarak DNA'da önemli hasarlara neden olabilir (156, 157).

Hidrojen peroksit, serbest oksijen bileşiği olmamasına rağmen biyolojik membranlara geçme özelliğinden dolayı önemlidir. Mitokondrinin önemli miktarlarda H_2O_2 ürettiği uzun zamandır bilinmektedir. Mitokondride $O_2^{\bullet}$, normal hücresel aerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak elektron transfer zincirinde, oksidatif fosforilasyon sırasında enzimatik olarak üretilebilir ve solunum hızı ROT oluşum hızından sorumludur (104). Hızlı bir şekilde H_2O_2 'ye ya kendiliğinden ya da çok daha hızlı bir şekilde mitokondriyal SOD ile katalize edilen reaksiyon ile indirgenir. H_2O_2 nispeten kararlıdır ve kaynak bölgesinden göç edebilir; bu nedenle, büyük ölçekli önemli hücresel molekülleri etkileyebilir. Biyolojik sistemlerde H_2O_2 'nin asıl kaynağı, SOD enzimi tarafından katalizlenen, iki süperoksit molekülünün (süperoksidin dismutasyonu sırasında) 2 proton alarak H_2O_2 ile

moleküler O₂ oluşumu basamağıdır. Bu aşamadan sonra hidroksil radikali sentez sürecine katılır.



Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en reaktif ROT'tur. H₂O₂'den serbest demir ile katalize edilen Fenton reaksiyonu ile yüksek derecede reaktif ·OH radikali oluşmaktadır. DNA ve RNA başta olmak üzere tüm hücresel makro moleküllerle reaksiyona girebilir. Kısa yarı ömrü ve sınırlı difüzyon yeteneği nedeniyle, in vivo üretildiğinde ·OH oluşum bölgesine yakın reaksiyona girer. Hücrenin redoks durumu; büyük ölçüde bir demir veya bakır redoks çiftine bağlıdır ve fizyolojik sınırlar içinde korunur. Demir düzenlenmesinin, hücre içi demirin serbest kalmasını sağladığı ileri sürülmüştür; ancak in vivo stres koşullarında aşırı O₂^{•-} oluşumu demir içeren moleküllerden serbest demiri açığa çıkarır. Vücuttaki demir regülasyonunun serbest demir bulunmasına engel olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte oksidatif stres durumunda O₂^{•-} serbest demir salınmasına neden olur ve serbest kalan demir, ·OH radikali üreten Fenton reaksiyonuna katılabilir (158).



Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur.

ROT oluşumu, her hücrede meydana gelen normal fizyolojik metabolik bir süreçtir; bununla birlikte, artan ROT düzeyleri çeşitli hastalıklara ve bazı patofizyolojik bozukluklara neden olan mekanizmaları başlatabilir. Astım ve silikozis gibi solunum hastalıklarının fizyopatolojisinde, ROT oluşumunun ve etkisinin rolü önemlidir. ROT üretimi, birçok fizyolojik reaksiyonda gerekli olan çeşitli enzimatik yollar veya kimyasal süreçler yoluyla gerçekleşir. ROT, solunum sistemi hastalıklarında; mitokondri, mikrozomlar ve fagositlerde endojen olarak üretilebilirken, üretimin eksojen kaynakları arasında asbest, ozon, kömür, dizel yakıtlar ve sigara dumanına maruziyet yer almaktadır (159, 160). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması, sigara içimi ve diğer zararlı çevresel uyaranlarla ortaya çıkana benzer hasara neden olur (161). Silika

tozuna maruz kalmanın, bağışıklık sisteminin işlevini önemli ölçüde değiştiren ve süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve indüklenabilir enzim nitrik oksit sentaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini değiştiren reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artan üretimine neden olduğu bilinmektedir (162). Çalışmalar; hasarlı DNA, lipidler, proteinler ve karbonhidratların aşırı ROT üretimi ile ilişkili olduğunu ve sonuçta astımda görüldüğü gibi solunum yollarında gelişmiş bir inflamatuvar yanıtı yol açtığını göstermiştir (163).

2.5.1. Oksidatif hasar ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

Yüksek konsantrasyonlarda ROT, hücresel yapılara, nükleik asitlere, lipitlere ve proteinlere zarar verebilen önemli mediatörlerdir. $\cdot\text{OH}$ radikalının, DNA molekülünün tüm bileşenleri ile reaksiyona girerek hem pürin hem de pirimidin bazlarına ve ayrıca deoksiriboz omurgasına zarar verdiği bilinmektedir (164). 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ROT'ların DNA'da yapmış olduğu 20 oksidatif baz hasarından biri olup, en kapsamlı incelenen DNA lezyonudur. Bu oksidatif hasar olaylarından kaynaklanan genetik materyalin kalıcı modifikasyonu, mutagenез, karsinogenез ve yaşlanma gibi olaylarda yer alan ilk adımı temsil etmektedir. Silika maruz kalımının olduğu seramik işçilerinde yapılan bir çalışmada, kan 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla işçi grubunda arttığı gösterilmiştir (165). Önemli düzeyde silika maruz kalımı olan madenciler, taş ustaları ve dökümhane işçilerinin dahil edildiği bir çalışmada, silikoz tanısı olmayan işçiler ile silikozisli işçi 8-OHdG seviyeleri yönünden değerlendirilmiş ve gruplar arasında 8-OHdG seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca, 8-OHdG düzeyleri ile maruz kalma süresi, sigara içme veya yaş arasında bir ilişki bulunamamıştır (166).

Metal kaynaklı ROT oluşumunun sadece DNA'ya değil, aynı zamanda oksidasyona aşırı duyarlı fosfolipidlerin çoklu doymamış yağ asidi kalıntılarını içeren diğer hücresel bileşenlere de saldırdığı gösterilmiştir. Oluştuktan sonra, peroksil radikalleri ($\text{ROO}\cdot$), peroksidasyon işleminin nihai ürünü malondialdehit (MDA) olacak şekilde endoperoksitlere (malondialdehit öncülleri) bir siklizasyon reaksiyonu yoluyla yeniden düzenlenebilir (10). Lipid peroksidasyonunun doğal bir ürünü olan MDA, ekzosiklik DNA eklentileri oluşturmak için DNA ile etkileşime

girebilen bir aldehittir. İtalya’da yapılan ve taş ocağı, çanak çömlek, seramik ve mermer üretiminde çalışan 135 işçinin ve 118 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada nazal epitel hücrelerinde MDA seviyelerini kütle spektrometrisi ile yapılan incelemesinde, sigara içenlerde MDA katım ürünü düzeylerinin sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (167).

MDA dışındaki lipid peroksidasyonunun başlıca aldehit ürünü 4-hidroksi-trans 2-nonenal (HNE)’dir. MDA, bakteri ve memeli hücrelerinde mutajen ve sıçanlarda kanserojendir. HNE zayıf bir mutajeniktir ancak lipid peroksidasyonunun başlıca toksik ürünü gibi görünmektedir.

Reaktif oksijen türleri tarafından proteinlerin oksidasyonunda rol oynayan mekanizmalar, iyonize radyasyona maruz kalım ile ilişkili çalışmalarla aydınlatılmıştır (168). Proteinlerin tüm amino asit kalıntılarının yan zincirleri, özellikle proteinlerin sistein ve metiyonin kalıntıları, ROT etkisiyle oksidasyona duyarlıdır (168). Sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları (-SH) ve düşük moleküler ağırlıklı tiyoller, özellikle GSH arasında tersine çevrilebilir karışık disülfid oluşumuna yol açabilir. Birçok farklı mekanizma tarafından üretilen karbonil gruplarının düzeyi, ROT aracılı protein oksidasyonunun iyi bir ölçüsüdür. Protein karbonil gruplarının analizi için bir dizi duyarlı yöntem geliştirilmiştir (169).

Oksidatif stres, proteinlerdeki serbest amino gruplarına saldıran, kovalent modifikasyonlarına neden olan, gelişmiş lipoksidasyon ve glikasyon son ürünlerinin meydana gelmesine neden olan reaktif bileşiklerin oluşumuna yol açan lipid peroksidasyonu ve glikoksidasyon reaksiyonlarını indükler. Gelişmiş glikasyon son ürünleri (Advanced glycation end products-AGEs), karmaşık ürünlerden oluşan bir sınıftır. Karbonhidratlar ve serbest amino grubu proteinler arasındaki reaksiyonun sonucudur. Ara ürünler; Amadori, Schiff Base ve Maillard ürünleri olarak bilinir ve bu ürünleri ilk tanımlayan araştırmacıların adlarını almıştır. (170). AGE'lerin analiz edilmesi zordur. İnsanlarda bulunan en iyi kimyasal olarak karakterize edilmiş AGE bileşikleri pentosidin ve karboksil metil lizin (CML)’dir (171).

2.5.2. Antioksidan Savunma Sistemi

Serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları temelde 4 grupta toplanmaktadır; 1) önleyici mekanizmalar, 2) onarım mekanizmaları, 3) fiziksel savunmalar, 4) antioksidan savunmalar. Enzimatik antioksidan savunmalar arasında; SOD, GPx, katalaz (KAT) bulunur. Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında glutatyon (GSH), askorbik asit (Vitamin C), α -tocopherol (Vitamin E), karotenoidler, flavonoidler ve diğer antioksidanlar bulunmaktadır. ROT'un uzaklaştırılmasında rol alan endojen enzimlere ek olarak, ürik asit, kreatinin, bilirubin ve albümin dahil çeşitli proteinler olmak üzere bir dizi endojen antioksidanlar vardır. Normal koşullar altında, bu antioksidanların hem aktiviteleri hem de hücre içi düzeyleri arasında bir denge vardır. Organizmaların hayatta kalması ve sağlığı için bu denge gereklidir (172, 173).

Hücresinin en önemli antioksidan ve redoks tamponu glutatyon (GSH)'dur. Karaciğerde oluşan kükürt içeren tripeptid yapıda suda çözünebilen bir hücresel antioksidan ve bir enzim kofaktörüdür (171). İndirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş formda (GSSG) bulunur. Bu iki formun oranı hücre içindeki redoks durumunun iyi bir belirteci olarak bilinir. Dinlenme koşulları altında, bu yaklaşık 100:1'dir (174). GSH, serbest radikal yok etmenin yanı sıra, C/E vitamininin yenilenmesi, faz II enzimatik reaksiyonlar için gerekli hücre metabolizmasının çok önemli bir unsuru olarak kabul edilir (175). GSSG glutatyon redüktaz ile GSH'ye geri indirgenir (176). Glutatyon, sitozol (1-11 mM), çekirdek (3-15 mM) ve mitokondri (5-11 mM) içinde oldukça bol miktarda bulunan çözünür bir antioksidandır. GSH, sitozolde glutamat-sistein ligaz ve glutatyon sentetazın ardışık reaksiyonları ile sentezlenir. Mitokondride yer alabilmesi için iç membrandan taşınmasını gerekmektedir. Çekirdekteki GSH, DNA onarımı ve ekspresyonu için gerekli protein sülfidrillerin redoks durumunu korur. Okside glutatyon (GSSG), hücrelerin içinde birikir ve GSH/GSSG oranı, organizmanın oksidatif stresinin iyi bir ölçüsüdür (177). Çok yüksek GSSG konsantrasyonu, birçok enzime oksidatif olarak zarar verebilir (176, 177).

Glutasyon, oksidatif strese karşı görev yapan GPx, glutasyon transferaz gibi çeşitli detoksifiye edici enzimlerin bir kofaktörüdür. GSH, plazma membranı boyunca amino asit taşınmasına katılır, hidroksil radikalini ve tekli oksijeni doğrudan temizler. Ayrıca GPx'in katalitik etkisiyle hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri detoksifiye eder. Glutasyonun önemli antioksidanları yeniden oluşturma kapasitesi, glutasyon disülfid-glutasyon çiftinin (GSSG/2GSH) redoks durumu ile bağlantılıdır (171).

Enzimatik antioksidanların başlıcaları SOD, KAT, GPx'dir. SOD'un ana işlevi, süperoksit radikal anyonunu H_2O_2 'ye dönüştürmektir. Bu nedenle, SOD, süperoksit radikallerine karşı ilk savunma hattı olarak değerlendirilmektedir (178). İnsanlarda SOD, sitoplazmada (SOD1, çözülebilir form, kofaktör olarak Cu ve Zn gerektirir), mitokondride (SOD2, Mn gerektirir) ve hücre dışı boşlukta (SOD3, Cu veya Zn gerektirir) bulunan üç izoformda bulunur. İkincisi daha kolay erişilebilir olduğundan, en sık ölçülen bu izoformdur.

Hidrojen peroksit ilk reaksiyondan sonra KAT, GPx veya peroksiredoksinler tarafından suya indirgenir ve oksijen üretilir. KAT aktivitesi, daha fazla H_2O_2 konsantrasyonlarının üretildiği yerlerde yüksek bulunmuştur. KAT'ın karaciğer, kırmızı kan hücreleri, böbrek ve yağ dokusunda aktivitesi yüksek bulunmuştur, diğer dokularda daha düşük aktivite gösterir. Demire bağımlı bir enzim olan KAT, genellikle peroksizomlarda ve hücre içinde bulunur (179).

Glutasyon peroksidaz enzimi çeşitli izoformlarda bulunur. GPx1 izoformu peroksizomlar, mitokondri ve sitozolde, GPx2 ise sitozol ve çekirdekte, GPx3 salgılanan bir proteindir ve sitozolde bulunur. GPx4 zarlara bağlı olarak, çekirdekte, sitozolde, mitokondride yer alır. GPx ve peroksiredoksinlerin farklı izoformları farklı hücrelerde bulunur. Ayrıca memelilerde tanımlanan diğer iki izozim, GPx5 ve GPx6, GPx3 ile yakından ilişkilidir. Ancak GPx5, aktif bölgede selenosisteinden yoksundur ve epididimde salgılanır. GPx-6 insanlarda ve domuzlarda tanımlanmıştır ve koku alma epitelinde bulunan selenyum bağımlı bir GPx'tir (180, 181).

2.6. İnflamasyon Biyogöstergeleri

Pekçok hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde inflamasyon biyogöstergelerinin önemi uzun yıllardır çalışmalara konu olmuştur. İnflamasyon biyogöstergeleri için çeşitli sınıflamalar tanımlanmıştır. En yaygın kullanılan yaklaşım altı ana sınıfa ayırarak yapılan değerlendirmedir; sitokinler/kemokinler [proinflamatuvar (IL1a, IL1b, IL2, IL6, IL8, IL12, TNFa, IFN γ) veya anti-inflamatuvar (IL4, IL5, IL10, TGF β)], akut faz proteinleri [C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA)], reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), prostaglandinler ve siklooksijenaz (COX) ile ilgili faktörler ve transkripsiyon faktörleri ve büyüme faktörleri gibi araçlar

Silikozisin patogenezindeki moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, doğrudan hücresel toksisite, oksidatif stres enzimlerinde dengenin bozulması, inflamatuvar ve fibrotik sitokinlerin salınımı gibi mekanizmaların önemli olduğu gösterilmiştir (182, 183). İnflamatuvar yanıt hem insan çalışmalarında hem de deneysel hayvan modellerinde silikozis patogenezinde önemli bir basamak olarak tanımlanmıştır. Makrofaj ve nötrofillerin, akciğer parankiminde özellikle NALP-3 inflamazomunda aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimine yol açmaktadır. Kaspaz-1, kollajen lif katmanları oluşturmak için fibroblastlara bağlanan IL-1 β ve IL-18'i aktive eder ve IL-6, IL-8, dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi inflamatuvar kaskadı tetikleyen sitokinlerin salınımını uyarır (184, 185). Bu durum kollajen ve elastin birikimi ile akciğerin yeniden şekillenmesi ile sonuçlanan lokal doku hasarını teşvik etmektedir (186-188).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, silikaya maruz kalan ve silikozis tanısı alan çalışanların, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek IL2R, IL-6 ve IL-8 düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (189). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda, silikozis patogenezinde IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-10, TNF reseptörü olan sTNFR1 ve sTNFR2, TGF- β ve kemokinler CCL3 ve CCL24 'ün rolü olabileceği bulunmuştur (190-192). IL-17 diğer sitokinlerin yanı sıra nötrofillerin alınması ve aktive edilmesi yoluyla akciğer hastalıklarının ve fibrozisin immünopatogenezinde

önemli rol oynar (193). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17'nin, A, B, C, D, E ve F olmak üzere altı üyesi bulunmaktadır; bunlardan IL-17A ve IL-17F, Th17 hücreleri ile ilişkili klasik sitokinlerdir. IL-17A alt birimi silikanın indüklediği inflamasyon ve pulmoner fibrozisin patogeneğinde rolü olabileceğini gösteren yayınlar olsa da (194, 195), katkısı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (185).

Astım çeşitli fenotiplere ve endotiplere sahip heterojen bir hastalıktır. Astımda inflamasyonun merkezinde Th2 aktivasyonu yer alır (196). İmmünolojik yanıtı göre Tip 2-yüksek ve Tip 2-düşük olmak iki alt tipi tanımlanmıştır (197). Her iki alt tip için önemli olan inflamatuvar hücreler ve biyogöstergeler farklılık göstermektedir. Tip 2-yüksek astımda, eozinofiller, Th2, B hücreleri ve mast hücreleri gibi bir dizi bağışıklık hücresi artmıştır, inflamasyon göstergelerinden IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 düzeylerinde artma görülür (198). Tip 2-düşük astımda ise önde gelen hücreler nötrofiller, Th1, Th17 hücreleri ve sitokinler IL-17, IL-22 ve TNF- α 'dır (199). İşle ilişkili astımda klinik önemi olan biyogöstergelere ilişkin literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır (200). Bu çalışmalar, eksalasyon havasında nitrik oksit (NO) ölçümü, balgam, serum ve idrarda ölçülen diğer bazı inflamatuvar göstergelerden oluşmaktadır. Serum eozinofil katyonik protein (ECP), MA için aday bir biyogösterge olarak önerilmiştir (201). Diğer olası biyogöstergeler için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.7. Genotoksik Hasarın Belirlenmesinin Önemi

Genotoksisite, hücre DNA'sında veya kromozomların yapısında meydana gelen herhangi bir hasarı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu hasarlar; kromozom sayısındaki değişiklikleri, yapısal anormallikleri ve nükleotid değişikliklerinden kaynaklanan gen mutasyonlarını içerir. Mutajenite ise kalıtsal yapıda meydana gelen mutasyonları tanımlar. Mutajenite ve genotoksisiteye neden olan kimyasal maddeler, mutajenik veya genotoksik maddeler olarak adlandırılır. Genotoksisitenin anlamı daha geniştir. Kimyasal maddelerin bazıları doğrudan, bazıları da metabolitleriyle mutajenik etkilerini gösterirler. Genotoksik veya mutajenik etkenler, DNA'da çeşitli anormalliklerle sonuçlanabilecek değişikliklere neden olabilirler, bu anormalliklerin başında kanser gelmektedir (202, 203). Günümüzde bir kimyasal maddenin genotoksik olup olmadığını belirlemek için;

Sister Chromatid Exchange (SCE) (kardeş kromatid değişimi), kromozom aberasyonu ve mikroçekirdek (MÇ), tek hücre jel elektroforezi gibi yöntemler kullanılmaktadır (21, 204, 205).

2.7.1. Mikroçekirdek Yöntemi

Mikroçekirdek (MÇ), hücre bölünmesi sırasında bir kromozom veya kromozomun bir parçası, yavru çekirdeklerden birine dahil edilmediğinde oluşan küçük bir çekirdektir. Ana çekirdeğin dışında bulunur ve kromozomal veya kromatid kırıklarından dolayı telofazda oluşur. Ayrıca, telofaz sırasında anafazın (anafaz köprüsü) gerisinde kalan bir veya birkaç kromozom veya kromatitten de oluşabilir. Ayrıca çok kutuplu anafaz ve telofaz MÇ oluşumuna neden olabilir (206). MÇ oluşumuna yol açabilecek kromozom kaybı veya kromozomların ayrılmaması, kanser ve yaşlanmada gözlenen önemli olaylardan biridir. Bu durumun aks aparatındaki ve sentromerdeki bozulmanın veya metafazdan önce kromozomların yoğunlaşmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Böylece mitozun metafaz-anafaz geçişi sırasında, oluşan iki hücreye katılamayan asentrik fragmanlardan veya tam kromozomdan meydana gelir (207, 208). Hem klastojenik hem de anöjenik etkilere MÇ testi ile belirlenebilir. MÇ sayısındaki artış, toksik maddelerin veya hastalık durumlarının hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin dolaylı göstergesi olarak değerlendirilmektedir (209, 210). Önceki çalışmalarda, kanser hastalarının periferik kan lenfositlerinde MÇ sıklığındaki artışın, hedeflenen kanser dokusundaki MÇ sıklığı kadar olduğu bulunmuştur (211).

Yapılan çalışmalar, ROT'lara maruz kalım sonucu gelişen DNA lezyonlarının; artmış DNA çift zincir kırıklarını (DSB'ler), nokta mutasyonlarını ve büyük ölçekli genomik yeniden düzenlemeler de dahil olmak üzere bir dizi zararlı fenotipi teşvik edebileceğini göstermiştir (212). DNA çift iplik kırıkları, genotoksik hasarın en ciddi şekillerinden biridir. Çift iplik kırıklarının hızlı ve doğru onarımı, genom stabilitesinde kilit rol oynar. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada astımlı farelerin hava yolunda oksidatif DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiştir (213).

In vitro ve in vivo MÇ yöntemi, genotoksisite testlerinde önemli yer tutmaktadır ve birçok ürünün güvenlik değerlendirmesinde dünya çapında önerilen

geçerli bir yöntemdir. Bu yöntem kromozom hasarını ve mitoz bozukluğu nedeniyle görülen kromozom bozukluklarını belirlemede sıklıkla kullanılır (214). MÇ yöntemi, kemik iliği, yanak epitel hücreleri ve periferik kan lenfositlerine uygulanan en önemli sitogenetik yöntemlerden biridir. Ayrıca karaciğer, akciğer, solungaç, böbrek, bağırsak, embriyo, ağız, üriner epitel hücreleri, deri fibroblastları ve yumurtalık hücreleri gibi birçok hücreye de uygulandığı gözlenmiştir (214, 215).

Yanak epitel hücrelerinin toplanması nispeten basit ve daha az invaziv bir yöntemdir. Bu nedenle yanak epitel hücrelerinde MÇ yöntemi, dünya çapında genotoksik hasarın izlenmesinde sıkça kullanılan bir yöntem olmuştur. Bukkal mukoza tıpkı deri gibi çok katlı skuamöz epitel yapısına sahiptir. Temelde bazal, ara, yüzeysel hücreler olmak üzere üç tip hücre yapısından oluşur. Daha yüzeysel tabakalarda bulunan hücreleri oluşturmak üzere yüzeye doğru ilerleyebilen bazal tabaka, kendi kendini yenileyebilen kök hücrelerinden meydana gelir. En dışta işe doğru katmanlar stratum korneum, stratum granülozum ve stratum spinosum şeklinde sıralanır. En alt kısımda yer alan stratum germinativumda ise bazal hücreler bulunmaktadır. Epitelin bazal hücrelerinde meydana gelen kromozomal hasar sonucu MÇ oluşur. MÇ, etrafı membran ile çevrili olan ve hücre bölünmesi sonucunda sitoplazmada hücre çekirdeğinden ayrı olarak yeralan bu yapı, daha sonra olgunlaşıp atılır. Bukkal mukoza MÇ testinin, lenfositlerde yapılan MÇ testine göre bazı avantajları bulunmaktadır. Örneğin; lenfositlerin mitoz bölünme için uyarılması gerekirken, epitel hücrelerinin uyarılmasına gerek yoktur. Ayrıca kısa süreli sitogenetik etkiler ile uzun süreli karsinojenik etkiler arasındaki ilişki, epitel hücrelerde daha iyi incelenebilmektedir (207)

Mikroçekirdek testi; kromozomal hasarın araştırılması, çeşitli mesleki maruziyetler, sigara içilmesi, pestisitlere maruz kalım, hava kirliliği veya çeşitli ilaçların etkisini araştıran in vivo çalışmalar da dahil olmak üzere çok sayıda çalışmada kullanılmış yaygın bir yöntemdir (216, 217). Ancak astım ve silikozisde MÇ ölçümü üzerine yapılmış az sayıda çalışma varken (218), İİA ile ilgili ise çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında, spesifik etken ve mesleklere yönelik yapılan çalışmalar olduğu görülmüştür (219-221). Bu alanda yapılan az sayıdaki çalışma, astım tanılı hastalardan gelmektedir. Astımlı hastalarla ilgili yapılan

Çalışmalarda, B-lenfositlerde M sıklıklarının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (222). Benzer şekilde silikanın genotoksik etkileri ile ilgili araştırmalar çoğunlukla hayvanlarda ve hücre kültürlerinde yapılmıştır (223).

Bu alanda işçiler ile yapılan epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır. Gül Anlar ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada, seramik alışanlarında M düzeyinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ve çalışan grubunda silikozis oranlarının %50 olduğu gösterilmiştir (165). Hindistan'da silika maruz kalımının fazla olduğu maden ve taş ocağı alışanlarında yapılan çalışmada, kan ve bukkal mukoza hücrelerinde hem comet ile hem de M yöntemi ile yapılan değerdendirilmede, DNA hasarı, kontrol grubuna kıyasla işçilerde önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (224). Ülkemizden yapılan bir çalışmada cam, kumlama, taş kırma gibi farklı seramik endüstrilerinde çalışan işçilerde mesleki silika maruz kalımına bağılı genotoksik etkiler, kan ve nazal epitel hücrelerinde M yöntemi ile değerdendirilmiştir. Kandaki M sıklığının işçilerde kontrol grubuna göre 2 kat, nazal epitel hücrelerindeki M sıklığının ise kontrol grubuna göre işçilerde 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (225).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubunun Seçimi ve Biyolojik Örneklerin Alınması

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik uygunluk belgesi alınmıştır (02.07.2019-2019/17-29-GO 19/594) (Bkz. EK 1).

Araştırma grubunda yer alan bireyler, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne periyodik sağlık muayenesi için başvuran, Ankara ve çevre illerde, ağırlıklı olarak seramik, mobilya, tekstil sektörlerinde çalışan işle ilişkili astım ve/veya silikozis şüphesi ile sevk edilen çalışanlar ile herhangi bir kronik hastalığı olmayan, kimyasal ve toz maruz kalımı olmayan sağlıklı kontrol grubu gönüllülerinden oluşturulmuştur. Uygun kriterlere sahip 38 sağlıklı ofis çalışanı olan gönüllü ile 27 maruziyet öyküsü olup hastalığı olmayan, 24 işle ilişkili astım tanısı olan, 23 silikozis tanılı birey araştırmaya dahil edilmiştir. Bütün bireylere gönüllü onam formları, çalışma hakkında bilgilendirme ve açıklama yapılarak imzalatılmıştır. Bireylerden yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, sigara, alkol ve ilaç kullanımları, geçirilen hastalıklar, kronik hastalık ve iş öyküsü, koruyucu ekipman (gözlük, maske, eldiven ve özel elbise) kullanımı, çalışma süreleri, solunumsal semptomların varlığı ile ilgili soruları içeren anket formlarını yüz yüze görüşme ile doldurmaları istenmiştir.

Çalışmada yer alan işçilerden işle ilişkili astım ve silikozis tanısı konulan gruplarda, en az 1 yıl süreyle aynı işte çalışmış olma şartı aranmış, bu süreden daha kısa sürede çalışan işçiler, 18 yaşından küçük, kronik hastalığı bulunan, kemoterapi/radyoterapi tedavisi almış, viral enfeksiyon geçirmiş ve silika tozuna maruz kalmamış bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu, silika dahil herhangi toz ya da kimyasal maruz kalımı bulunmayan ofis çalışanlarından yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından işçi grubuna benzer şekilde, eşleştirilmiş ofis çalışanları arasından seçilmeye çalışılmıştır.

Maruziyet grubu aynı işyerlerinde benzer koşullarda çalışan, yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından işçi grubuna benzer şekilde eşleştirilmiş, silikozis ve İİA tanısı bulunmayan 38 kişiden oluşmuştur.

Bu araştırma kapsamında, işle ilişkili astım ve silikozis tanılı çalışanlar ve kontrol grubundaki katılımcılardan kan örnekleri ile bukkal epitel sürüntüleri alınmıştır. Serum örneklerinde oksidatif stres biyogöstergeleri olan KAT, SOD, GPx enzim aktiviteleri ile GSH, MDA düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca inflamasyon ile ilişkili immün biyogöstergelerdeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla serum örneklerinde IL-17, IL-23 ve IL-27 düzeyleri tayin edilmiştir. Genetik materyalde olası hasarın belirlenmesi amacıyla mikroçekirdek (MÇ) sıklığı ve 8-OHdG düzeyleri değerlendirilmiştir. 8-OHdG düzeyindeki değişiklikler serum örneklerinde ölçülmüştür. MÇ değerlendirmesi için tahta bir spatül yardımıyla yanak içi bölgesinde hafif kazımak şeklinde alınan bukkal epitel sürüntü örneklerinden yararlanılmıştır.

Her bir gönüllüden biyolojik örnek olarak, kan ve yanak epitel sürüntüsü kullanılmıştır. Tüm örneklerin alım işlemleri uzman hekim gözetiminde Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmıştır. Yanak epitel sürüntüleri ıslak lamlara alınmıştır. Toplanan kan ve yanak epitel sürüntü örnekleri, gerekli işlemlerin yapılabilmesi için en kısa zamanda soğuk zincir ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'na getirilmiştir. Kanlar, silikon kaplı tüplere alınarak, 20 dakika bekletilip, santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri -20°C'de dondurulmuştur ve soğuk taşıma kabında ve ışıktan korunarak 24 saat içinde Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır. Analiz gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Deney günü oda sıcaklığında bekletilen serum örnekleri, oksidatif stres ve immün parametrelerin (SOD, CAT, GPx, MDA, 8-OHdG, IL-17, IL-23, IL-27) çalışılması için kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

8-OHdG Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
Akridin Turuncusu	Sigma-Aldrich
Aktif Kömür	Merck
Dimetil Sülfoksit (DMSO)	Sigma-Aldrich
Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA)	Sigma
Etidiyum Bromür (EtBr)	Sigma-Aldrich
Etil Alkol (Etanol)	Sigma-Aldrich
Etilendiamin Tetraasetik Asit (EDTA)	Sigma-Aldrich
Fast Green	Sigma-Aldrich
Ficoll (Histopaque-1077)	Sigma
Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik (PBS) Tablet	Sigma
Glutasyon Peroksidaz Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
Hidroklorik Asit (HCl) (1 N)	Merck
IL-17 Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
IL-23 Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
IL-27 Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
Katalaz Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
Ksilen	Sigma
Malondialdehit Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
Metil Alkol (Metanol)	Sigma-Aldrich
N-Lauril Sarkosinat Sodyum Tuzu	Sigma-Aldrich
Normal Erime Noktalı Agar (NMPA)	Sigma

Pararosanilin Hidroklorür	Sigma
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Sigma-Aldrich
Sodyum Klorür (NaCl)	Sigma-Aldrich
Sodyum Bisülfid (NaHSO ₃)	Sigma
Süperoksit Dismutaz Ölçüm Kiti	Bioassay Technology Laboratory
Tripan Mavisi	Sigma-Aldrich
Tris	Sigma
Triton X-100	Merck

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

Buz Kırma Makinesi	Scotsman
Buzdolabı	Beko
Deiyonize Su Cihazı	Barnstead
Derin Dondurucu (-20°C)	Ariston
Derin Dondurucu (-80°C)	Revco
Distile Su Cihazı	Mes
Etüv	Dedeoğlu
Hassas Terazı	Toledo Mettler
Inverted Mikroskop 1X71	Leica
Lam (26x76 mm)	Marienfild
Mikropipetler (1-10 µl, 0,5-40 µl, 40-200 µl, 200-1000 µl, 1-5 ml)	Gilson, Biohit, Eppendorf
Mikrosantrifüj	Hettich
Santrifüj	TD3 Centrifuge, Janetzki T30
Spektrofotometre/Spektroflorometre	Molecular Device, SpectraMax M2
Steril enjektör (2 ve 10 ml'lik)	Set inject
Su Banyosu	Termal Laboratuvar Aletleri

Terazi	Schimadzu Libror EB-330D
Termometre	İsolab
Ultrasonik Banyo	Transsonic 460/H
Vorteks	Heidolph Reax 2000
Yatay Çalkalayıcı	Edmund Bühler

3.4. Hazırlanan Çözeltiler

3.4.1. Katalaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözelti: 400 KU/L standart stok çözeltisi oluşturmak için 120 µl standart (800 KU/L), 120µl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 200 KU/L, 100 KU/L, 50 KU/L ve 25 KU/L çözeltiler hazırlamak için, standart stok çözeltisini (400 KU/L) 1:2 standart seyreltici ile seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 KU/L) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.2. Süperoksit Dismutaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözelti: 96 ng/ml standart stok çözeltisini oluşturmak için 120µl standart (192 ng/ml), 120µl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 48 ng/ml, 24 ng/ml, 12 ng/ml ve 6 ng/ml çözeltiler hazırlamak için standart stok çözeltisini (96 ng/ml) 1:2 standart seyreltici ile seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/ml) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.3. Glutasyon Peroksidaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözeltisi: 480 $\mu\text{U/mL}$ standart stok çözeltisini oluşturmak için 120 μl standart (960 $\mu\text{U/mL}$), 120 μl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 240 $\mu\text{U/mL}$, 120 $\mu\text{U/mL}$, 60 $\mu\text{U/mL}$ ve 30 $\mu\text{U/mL}$ çözeltiler hazırlamak için standart stok solüsyonunu (480 $\mu\text{U/mL}$) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 $\mu\text{U/mL}$) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.4. IL-17 Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözeltisi: 320 ng/L standart stok çözeltisi oluşturmak için 120 μl standart (640 ng/L), 120 μl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L ve 20 ng/L çözeltileri hazırlamak için standart stok çözeltisi (320 ng/L) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/L) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.5. IL-23 Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözeltisi: 480 ng/L standart stok çözeltisi oluşturmak için 120 μl standart (960 ng/L), 120 μl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 240 ng/L, 120 ng/L, 60 ng/L ve 30 ng/L çözeltiler hazırlamak için standart stok çözeltisi (480 ng/L) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/L) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.6. IL-27 Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözelti: 1200 ng/L standart stok çözeltisini oluşturmak için 120 µl standart (2400 ng/L), 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 600 ng/L, 300 ng/L, 150 ng/L ve 75 ng/L çözeltiler hazırlamak için standart stok çözeltisi (1200 ng/L) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/L) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.7. Malondialdehit Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözeltisi: 40 nmol/ml standart stok çözeltisini oluşturmak için 120 µl standart (80 nmol/ml), 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 20 nmol/ml, 10 nmol/ml, 5 nmol/ml ve 2.5 nmol/ml çözeltiler hazırlamak için standart stok çözeltisi (40 nmol/ml) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 nmol/ml) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.8. Serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Standart Çözelti: 64 ng/ml standart stok çözeltisini oluşturmak için 120 µl standart (128 ng/ml), 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilir. 32 ng/ml, 16 ng/ml, 8 ng/ml ve 4 ng/ml çözeltiler hazırlamak için standart stok çözeltisi (64 ng/ml) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek çift standart çözeltiler hazırlanır. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/ml) olarak belirlenir.

Yıkama Tamponu: 500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış su içinde seyreltilir.

3.4.9. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

Metanol Çözeltisi (%80): %99,8'lik metanol çözeltisinden, 80,16 ml alınır, distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak iyice karışması sağlanır.

Fast Green Boya Çözeltisi: 0,5 g Fast Green boyası 100 ml %99,8'lik etanolde çözülür. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı bir şişede oda ısısında saklanır.

Feulgen Reaktifi: Alüminyum folyo ile kaplanmış erlen içinde 1 g pararosanilin 100 ml kaynar distile suda çözülür. Sıcaklığın 60°C'ye inmesi beklendikten sonra çözelti filtre kağıdından süzülerek, 20 ml 1 N HCl ve 2 g sodyum bisülfite eklenir. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı bir şişeye alınarak ağzı kapatılır ve oda ısısında karanlıkta bekletilir. 24 saat sonra 300 mg aktif kömür ilave edilerek 1 dk iyice çalkalanır. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı bir şişeye filtre kağıdından süzülerek aktarılır. Kapağı sıkıca kapatılan çözelti gerektiğinde kullanılmak üzere 4°C'de saklanır.

1 N HCl Çözeltisi: 83 ml %37'lik HCl distile suyla 1 lt'ye tamamlanır.

3.5. Oksidatif Stres ve İmmün Parametrelerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Deneysel İşlemler ve Yöntemler

Çalışmamızda oksidatif stres biyogöstergeleri olan Katalaz (KAT), Süperoksit Dismutaz (SOD) Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri ile inflamatuvar biyogöstergelerden IL-17, IL-23, IL-27 ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri ve DNA hasarının göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), bölüm 3.2'de Kullanılan Kimyasallar bölümünde belirtilen kit üreticisinin talimatları doğrultusunda ölçülmüştür.

3.5.1. Katalaz (KAT) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

Katalaz ölçüm kiti, bir Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). İnsan KAT antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan KAT antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 2KU/L-600KU/L, Hassasiyet: 1.12KU/L).

Yönteminin Uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti-KAT antikoru, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD-Optic Density) 450 nm' de ölçüldü.

Katalaz aktivitesinin hesaplanması

Standart ve örneklere ait ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. 0 µM konsantrasyondaki standartın ortalama absorbans değeri, kendisinden ve diğer standartlardan çıkarılmıştır. Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşılık olarak çizerek standart bir eğri

oluşturulmuştur. Elde edilen değerler grafiğe geçirilerek bir standart eğri ve denklemi ($y=ax+b$) elde edilmiştir.

3.5.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

Süperoksit Dismutaz ölçüm kiti, bir ELISA testidir. İnsan SOD antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan SOD antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 0,5ng/ml-180ng/ml, Hassasiyet: 0.24ng/ml).

Yönteminin Uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti-SOD antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

Süperoksit Dismutaz aktivitesinin hesaplanması

Standart ve örneklerle ait ortalama absorbens değerleri hesaplanmıştır. 0 μ M konsantrasyondaki standartın ortalama absorbens değeri, kendisinden ve diğer standartlardan çıkarılmıştır. Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşılık olarak çizerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Elde edilen değerler grafiğe geçirilerek bir standart eğri ve denklemi ($y=ax+b$) elde edilmiştir

3.5.3. Glutasyon Peroksidaz (GPX) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

Glutasyon Peroksidaz ölçüm kiti, bir ELISA testidir. İnsan GPX antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan GPX antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 3 μ U/mL-900 μ U/mL, Hassasiyet: 1.44 μ U/mL)

Yöntemin Uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50 μ l standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 μ l numune ve takiben 10 μ l anti- GPX antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 μ l streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50 μ l substrat A çözeltisi ve ardından 50 μ l substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50 μ l Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.

7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

Glutasyon Peroksidaz aktivitesinin hesaplanması

Standart ve örneklere ait ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. 0 µM konsantrasyondaki standartın ortalama absorbans değeri, kendisinden ve diğer standartlardan çıkarılmıştır. Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşılık olarak çizerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Elde edilen değerler grafiğe geçirilerek bir standart eğri ve denklemi ($y=ax+b$) elde edilmiştir

3.5.4. IL-17 Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

IL-17 ölçüm kiti bir ELISA testidir. İnsan IL-17 antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan IL-17 antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 2ng/L-600ng/L, Hassasiyet: 1.06ng/L).

Yöntemin uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti- IL-17 antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.

5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

IL-17 aktivitesinin hesaplanması

Standart ve örnekler için ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. 0 µM konsantrasyondaki standart için ortalama absorbans değeri, kendisinden ve diğer standartlardan çıkarılmıştır. Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşılık olarak çizerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Elde edilen değerler grafiğe geçirilerek bir standart eğri ve denklemi ($y=ax+b$) elde edilmiştir

3.5.5. IL-23 Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

IL-23 ölçüm kiti bir ELISA testidir. İnsan IL-23 antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan IL-23 antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 3ng/L-900ng/L,Hassasiyet: 1.52ng/L).

Yöntemin uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti- IL-23 antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl

streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

IL-23 aktivitesinin hesaplanması

Standart ve örneklerle ait ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. 0 µM konsantrasyondaki standartın ortalama absorbans değeri, kendisinden ve diğer standartlardan çıkarılmıştır. Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşılık olarak çizerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Elde edilen değerler grafiğe geçirilerek bir standart eğri ve denklemi ($y=ax+b$) elde edilmiştir

3.5.6. IL-27 Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

IL-27 ölçüm kiti bir ELISA testidir. İnsan IL-27 antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan IL-27 antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 5ng/L-2000ng/L, Hassasiyet: 2.57ng/L).

Yöntemin uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti- IL-27 antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

IL-27 aktivitesinin hesaplanması

Standart ve örneklere ait ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. 0 µM konsantrasyondaki standartın ortalama absorbans değeri, kendisinden ve diğer standartlardan çıkarılmıştır. Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşılık olarak çizerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Elde edilen değerler grafiğe geçirilerek bir standart eğri ve denklemi ($y=ax+b$) elde edilmiştir

3.5.7. Malondialdehit (MDA) Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Yöntemin esası

Malondialdehit ölçüm kiti bir ELISA testidir. İnsan MDA antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan MDA antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de

ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 0.2nmol/ml-70nmol/ml, Hassasiyet: 0.14nmol/ml).

Yöntemin uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti- MDA antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

Malondialdehit aktivitesinin hesaplanması

Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalar aracılığıyla en eğrisi çizdirildi. Bu hesaplamalar için bilgisayar tabanlı eğri oluşturma yazılımı ve regresyon analizi ile belirlendi.

3.5.8. Serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümünde

Kullanılan Yöntemler

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin ölçüm kiti bir ELISA testidir. İnsan 8-OHdG antikoru ile önceden kaplanmış plaka üzerine eklenen numuneye, sırasıyla biyotinlenmiş insan 8-OHdG antikoru, Streptavidin-HRP ve substrat solüsyonunun

eklenmesi sonucu renkli bir bileşik oluşturması ve oluşan renk şiddetinin kolorimetrik olarak 450 nm'de ölçölmesi esasına dayanmaktadır (Standart Eğri Aralığı: 0,5ng/ml-100ng/ml, Hassasiyet: 0.25ng/ml).

Yöntemin uygulanışı

1. Tüm reaktifler, standart çözelti ve örnekler talimatlara göre hazırlanıp, kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyuya 50µl standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve takiben 10 µl anti- 8-OHdG antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP konuldu (kör kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. Plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ısıtıldı. Her yıkamadan sonra plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı.
5. Her kuyuya 50µl substrat A çözeltisi ve ardından 50µl substrat B çözeltisi eklendi. Plaka kapalı olarak 37 ° C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
6. Her kuyuya 50µl Stop çözeltisi eklenerek, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
7. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde her kuyucuğun optik yoğunluğu 450 nm' de ölçüldü.

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin aktivitesinin hesaplanması

Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalar aracılığıyla en eğrisi çizdirildi. Bu hesaplamalar için bilgisayar tabanlı eğri oluşturma yazılımı ve regresyon analizi ile belirlendi.

3.6.Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek Yöntemi

1. Islak tahta spatül yardımıyla, ağzını su ile çalkalamış bireylerden 2'şer adet yanak epiteli sürüntü şeklinde alındı. Sürüntü alınmadan önce, keratinize dokunun temizlenmesi amacıyla tahta spatül ile temizleme yapıldı.

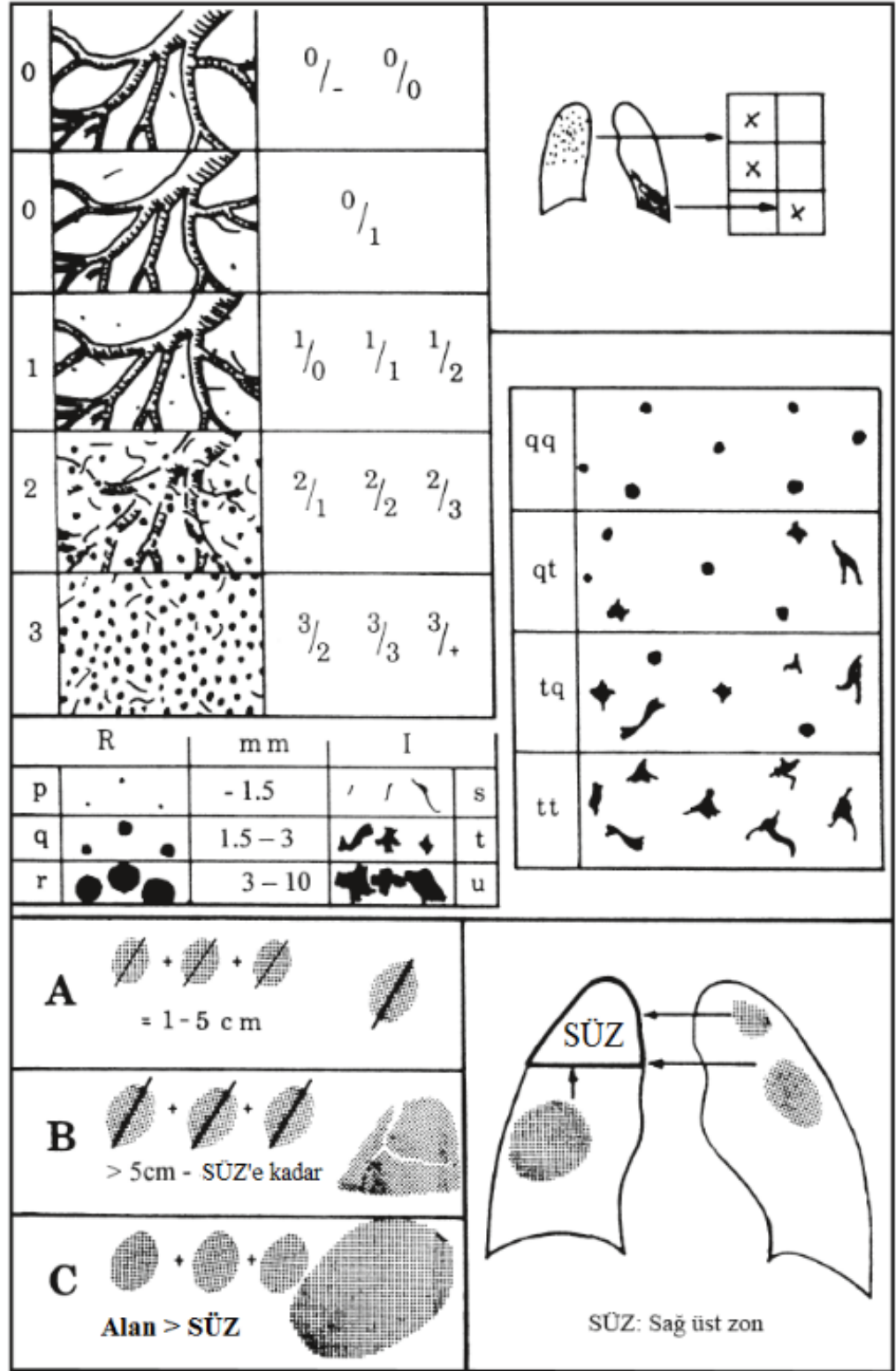
2. Alınan sürüntü distile su ile ıslatılmış lamalar üzerine yayılarak, oda sıcaklığında kuruması sağlandı. Lamlar %80 metanol içerisinde 10 dakika bekletilip, tekrar kurutularak sabitleme işlemi yapıldı.
3. Lamlar oda sıcaklığında 1 N HCl içerisinde 2 dakika tutuldu. Daha sonra su banyosunda, önceden 60°C'ye ayarlanmış 1 N HCl içerisinde 10 dakika bekletildi.
4. Lamlar oda sıcaklığında 10 dakika soğumaya bırakıldı.
5. Tekrar oda sıcaklığındaki 1 N HCl'de 2 dakika bekletildi, sonra distile su ile yıkandı.
6. Suyun süzülmesi ve lamaların kuruması için 10 dakika beklenildi.
7. Tamamen kurutulan lamalar, alüminyum folyo kaplı, kuru şalelerin içerisinde 90 dakika Feulgen boyasında, karanlıkta, oda sıcaklığında bekletilerek boyandı.
8. Boyama işlemi sonrasında lamalar distile su içerisinde 5 dakika bekletilerek yıkandı, sonra kurutuldu.
9. Kurutulan lamalar Fast Green boya çözeltisinde 5-10 saniye tutuldu.
10. Daha sonra iki ayrı şalede yer alan saf etanolden geçirilerek Fast Green boyası uzaklaştırıldı.
11. Boyama işlemi sonrasında lamalar iyice kurutuldu. Kuru lamalar çeker ocak altında ksilen içerisinde 10 dakika bekletilerek boya sabitlendi.
12. Sabitleme işlemi sonrasında lamalar iyice kurutuldu.
13. Boyanan preparatlarda her birey için 2000 hücrede MÇ sıklıkları ve diğer anomaliler ışık mikroskobu altında, Tolbert ve ark. (221) kriterlerine göre değerlendirildi. Sonuçlar sıklık cinsinden ifade edilmiştir.

3.7. İşçi ve Aynı İşyerinden Alınan Maruziyet Gruplarının Akciğer Grafileri

Çalışmaya dahil edilen silikozis, İİA ve aynı işyerlerinden alınan kontrol gruplarının ILO standartlarında ve uygun teknikle çekilen akciğer grafileri ILO radyografi okuma eğitim sertifikalı bağımsız 2 uzman tarafından değerlendirilmiştir. Buna göre normal grafiye sahip kişiler içinden İİA tanısı olmayanlar kontrol

grubuna, İİA tanılı, akciğer grafilerinin normal sınırlarda olan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. İkinci bir kontrol grubunda ise maruz kalım öyküsü olmaması nedeniyle okuma yapılamamıştır.

Radyolojik opasiteler, ILO standartlarına göre öncelikle küçük veya büyük opasiteler olarak değerlendirilmektedir. Küçük opasiteler yuvarlak veya düzensiz opasiteler şeklinde olup, büyüklükleri 10 mm'den küçüktür. Küçük-yuvarlak opasiteler çaplarına göre p opasite 1,5 mm'den küçük, q opasite 1,5-3 mm, r opasite 3-10 mm boyuttaki opasiteleri tanımlamaktadır. Benzer şekilde düzensiz opasitelerde ise s opasite 1,5 mm'den küçük, t opasite 1,5-3 mm, u opasite 3-10 mm boyuttaki opasiteleri tanımlamaktadır. Büyük opasiteler 1 cm'den büyük olup, A, B, C sembolleri ile gösterilir. A sembolü büyüklüğü 1-5 cm arasındaki opasiteleri, B sembolü birden fazla opasitenin akciğerlerde kapladığı toplam alan bir akciğer alanının 1/3'ünden az yer kaplıyorsa, C sembolü daha geniş alan kaplayan opasiteler için kullanılmaktadır. Opasiteler, büyüklüklerinin yanı sıra akciğer alanlarındaki yaygınlığı (profüzyon) açısından da değerlendirilmektedir. Bu sınıflandırmada 4 ana profüzyon kategorisi ve 12 alt kategori tanımlanmıştır. Kategori 0'da normal bulgular ya da yok denecek kadar düşük yoğunlukta opasiteler bulunmaktadır (0/-, 0/0, 0/1), kategori 1'de her iki akciğer alanının üçte birinden daha az alana yayılmış opasiteleri (1/0, 1/1, 1/2), kategori 2'de her iki akciğer alanında daha yaygın görünümüne neden olan opasiteleri (2/1, 2/2, 2/3), kategori 3'de akciğer alanlarının tamamına yayılmış olan görünüme neden olan opasiteleri (3/2, 3/3, 3/+) göstermektedir (226) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. ILO sınıflandırmasında radyografik bulguların şematize edilmesi (227).

3.8. İşçi ve Kontrol Grubunun Spirometrik İncelemesi

Spirometri diğer adıyla solunum fonksiyon testi, solunum fonksiyonlarının ölçümü için kullanılan testlerden en yaygın olanıdır. Akciğer fonksiyonunu, kişinin her bir soluma ile akciğerine aldığı ve dışarı verdiği havanın miktarını (hacim) ve/veya hızını (akışını) ölçer. Çoğu spirometre ile spirogram adı verilen grafikler elde edilir, bunlar Y eksenini boyunca hacmi (litre) ve X eksenini boyunca zamanı (saniye) gösteren bir hacim-zaman eğrisi ile Y eksenindeki hava akış hızını ve X ekseninde solunan veya solunan toplam hacmi grafiksel olarak gösteren bir akım hacmi eğrisidir. Uluslararası ATS/ERS Spirometri Standardizasyonu kriterlerine uygun şekilde yapılmaktadır (228). Spirometride ölçülen en yaygın parametreler vital kapasite (VC), temel zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinin sonunda atılan hacim 1,0 (FEV1), zorlu ekspiratuvar akış %25-75 (FEF 25-75). İşçi grubu ve kontrol grubunun SFT ölçümleri uygun standartlarda Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi SFT Laboratuvarında yapılmıştır. SFT değerlerine göre obstrüksiyon bulgusu saptanan hastalara reversibilite testi uygulanmıştır. Hava akımı sınırlaması $FEV1/FVC < \%70$ (229) olarak ve reversibilite 400 µg salbutamol uygulamasından sonra FEV1'de %12 ve 200 mL artış olarak tanımlanmıştır. Reversibl hava akımı sınırlaması olmayan ancak semptomları astımla uyumlu olan hastalara Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi uygulanmıştır. Standart metakolin dozları ile FEV1'de başlangıca göre %20'lik düşüş olması durumunda test pozitif olarak tanımlanmıştır (16 mg/mL negatif, 4-16 mg/mL sınırda, 1-4 mg/mL hafif, <1 mg/mL orta ve şiddetli bronş hiperreaktivitesi) (230).

3.9. İşle İlişkili Astım Tanılı Hastalarda Pefmetre İzlemi

Spirometri ile astım tanısı konulan hastalarda astımın işle ilişkisini ortaya koymak üzere uyumlu hastalara Peak Ekspiratuvar Flowmetre (PEFmetre) kullanma eğitimi verildi. Sonrasında hastalardan her uygulama sırasında üç kez ve günde dört defa elde ettiği PEF ölçümü yapmasını ve elde ettiği değerler içinden en iyi ölçümü bir çizelgeye 15 gün istirahatte ve 20 gün iş yerinde olacak şekilde kaydetmesi istendi. Çizelgeleri elde edilen hastaların hesaplanan PEF değerlerinden ve çalışma günleri ile istirahat dönemi arasında en az 2/3'ünde %20'den fazla PEF değişkenliği ve çalışma süreleri boyunca PEF değerlerinin kötüleşmesi İİA olarak kabul

edilmiştir. Ayrıca PEFmetre izlemine kabul etmeyen, uygun teknikle ölçüm elde edilemeyen veya çalışma koşulları nedeniyle yeterli istirahat süresi sağlanamayan hastalarda, işyeri maruz kalımları ile astımın ilişkisi detaylı olarak değerlendirildi. Çalışma ve semptomların süresini ve iş ile astım semptomları arasındaki ilişkiyi, işyerindeki maruz kalımları içeren eksiksiz mesleki anamnez alındı. Astım tanısı çalışmaya başlamadan önce mevcut değilse ve işyeri maruz kalımları ile ortaya çıktıysa, bu hastalar MA olarak gruplandı. İşe başlamadan önce astımı olup, işyeri maruz kalımları ile semptomlarında artma olanlarda İAA ön planda düşünüldü.



Şekil 3.2. PEFmetre ile PEF değerlerinin ölçümü ve izlemi

3.10. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi, SPSS for Windows 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ve kesikli sayı değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testiyle, varyansların homojenliğiyle Levene testiyle araştırılmıştır. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde, parametrik-olmayan veriler ortalama $\pm$ standart hata (error of the mean (SEM) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) biçiminde gösterilmiştir. Normal dağılım gösteren gruplar arasındaki farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi, ikiden çok grup olduğunda ise ANOVA testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen gruplar arasında farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup olduğunda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için varyanslar homojen olduğunda post-hoc LSD testi, varyanslar homojen olmadığında

ise post-hoc Tamhane's T2 testi kullanılmıştır. $p<0,05$ için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Bu çalışma Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Bilim Dalı birlikte yürütülmüştür. Araştırma grubunda yer alan bireyler, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne periyodik sağlık muayenesi için başvuran, Ankara ve çevre illerde faaliyet gösteren işyerlerinde çalışanlar ile herhangi bir kronik hastalığı ve kimyasal maruz kalım öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrol grubu gönüllülerinden oluşturulmuştur. Buna göre 24 İİA tanılı hasta ve 23 silikozis tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Aynı işyerlerinde çalışan İİA veya silikozis tanısı bulunmayan 27 kişi maruziyet grubu ve büro çalışanı olup işyerinde herhangi bir maruz kalım öyküsü bulunmayan 38 kişi kontrol grubu olarak belirlenmiştir. İşçi ve kontrol gruplarındaki bireylerin temel demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması $41,41 \pm 40,47$ yıldır. Gruplardaki yaş dağılımına bakıldığında; kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $43,76 \pm 14,7$, maruziyet grubundaki bireylerin yaş ortalaması $39,53 \pm 7,65$, İİA tanılı çalışanların yaş ortalaması $41,29 \pm 7,39$ ve silikozis tanılı çalışanların yaş ortalaması $39,9 \pm 6,66$ olarak bulunmuştur. Yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0,68$). Çalışmada yer alan katılımcıların cinsiyet dağılımına bakıldığında; kontrol grubunun %84,2'si, maruziyet grubunun %92,6'sı, İİA grubunun %95,8'i, silikozis grubunda %100'ü erkek olup, cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,15$). Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında bireyler arasında az sayıda kadın bulunması nedeniyle cinsiyetin, değerlendirilen parametrelere etkisi bulunmamıştır. Ancak genotoksik hasar değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu olmak üzere 2 grup üzerinden çalışıldığı için cinsiyet ve genotoksik hasar arasındaki ilişki bu çalışmanın bu bölümünde ek olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada yer alan katılımcıların sigara içme yüzdelere bakıldığında; kontrol grubunda %39,5, maruziyet grubunda %77,8, İİA grubunda %50, silikozis grubunda %73,9 olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel bir fark olduğu

görülmüş olup, bu farkın kontrol grubunda sigara içme oranlarının daha düşük olması ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,005$). Kontrol grubunda sigara içme oranları genel toplum ile benzer olmasına rağmen, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında bu oranların belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Sigara kullanım miktarı paket-yıl olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubunda $5,58\pm9,8$, maruziyet grubunda $10,56\pm10,32$, İİA grubunda $11,3\pm10,68$, silikozis grubunda $12,4\pm9,62$ olduğu ve silikozis grubunda en fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$).

Çalışmada yer alan bireylerin VKİ değerlerinin ortancası $26,4\pm3,74$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun VKİ ortalaması $26,5\pm3,26$, maruziyet grubunun VKİ ortalaması $27,21\pm83$, İİA grubunun VKİ ortalaması $25,74\pm3,33$, silikozis grubunun VKİ ortalaması $25,02\pm5,11$ olarak bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel fark olduğu görülmüştür ($p=0,006$). Bu farkın, maruziyet grubundaki bireylerin VKİ değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olmasından kaynaklandığı bulunmuştur. Katılımcıların meslek öykülerine bakıldığında kontrol grubunun tamamı herhangi bir maruziyeti olmayan ofis çalışanı ve memurlardan oluşmaktadır. Maruziyet grubunda; 13 kişi seramik, 4 kişi boya sektörü, 3 kişi kaynak, 3 kişi döküm, 2 kişi beton-çimento üretimi, 1 kişi maden, 1 kişi cam üretiminde çalışmaktaydı. İİA grubunda; 5 kişi kaynakçı, 5 kişi boyacı, 5 kişi temizlik işçisi, 3 kişi dökümcü, 2 kişi seramik sektöründe, 2 kişi tuğla-kiremit üretiminde, 2 kişi madenci olarak ve silikozis grubunda; 16 kişi seramik sektöründe, 3 kişi kaynakçı, 1 kişi dökümcü, 1 kişi maden işçisi, 1 kişi tuğla-kiremit, 1 kişi temizlik işlerinde çalışmaktaydı.

Kontrol grubu dışında kalan işçi grubunda ortalama çalışma süresi 1,5-46,5 yıl arası değişmekte olup ortalama çalışma süresi $13,7 \pm 8,7$ yıl olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bireyler çalışma süresine göre sınıflandırıldığında; İİA grubunda 1-5 yıl arası çalışan sayısı 3 (%12,5), 6-10 yıl arası çalışan sayısı 4 (%16,7), 11-15 yıl arası çalışan 9 (%37,5), 16 yıl ve üzeri çalışan sayısı 8 (%33,3) olarak bulunmuştur. Silikozis grubunda ise aynı sürelerde çalışan sayıları sırasıyla 2 (%8,7), 6 (%26,1), 4 (%17,4), 11 (%47,8), maruziyet grubunda ise sırasıyla 8 (%29,6), 6 (%22,2), 5 (%18,5), 8 (%29,6) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu dışında kalan işçi grubunda çalışma süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmada ayrıca çalışanların kişisel koruyucu donanım kullanımları da değerlendirilmiştir. Maske kullanmama yüzdelerine bakıldığında; Maruziyet, İİA, silikozis gruplarında sırasıyla %25,9, %33,3, %30,4 olduğu görülmüştür, bu yüzdelerin kalan kısımlarında nadiren, sıklıkla ya da her zaman maske kullandıklarını ifade etmişlerdir. Benzer şekilde eldiven kullanmama oranları sırasıyla; %18,5, %12,5, %4,3 olduğu görülmüştür. İşyerinde yeterli havalandırma bulunmama durumu ise sırasıyla; %59,6, %75, %47,8 gibi yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Gruplar arasında maske, eldiven, gözlük kullanımı ve yeterli havalandırma açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.

Çalışanların semptom sorgulamasında; öksürük şikayeti olanların sıklığı maruziyet grubunda %74,1 (n=20), İİA grubunda %54,3 (n=13) ve silikozis grubunda %69,6 (n=16) olarak bulunmuştur. Nefes darlığı şikayeti olanların sıklığı sırasıyla %88,9 (n=24), %87,5 (n=21), %82,6 (n=19), balgam çıkarma şikayeti olanların sıklığı sırasıyla; %66,7 (n=18), %50 (n=12), %69,6 (n=16) olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireyler herhangi bir solunumsal şikayet belirtmemişlerdir.

Tablo 4.1. Kontrol, maruziyet, İİA, silikozis gruplarındaki bireylerin demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
Yaş (yıl)*	43,76±14,7	39,53±7,65	41,29±7,39	39,9±6,66
Cinsiyet				
Kadın	6 (%15,8)	2 (%22,2)	1 (%4,2)	0
Erkek	32 (%84,2)	25 (%92,6)	23 (%95,8)	23 (%100)
VKİ (kg/m²)*	26,5±3,26	27,21±83	25,74±3,33	25,02±5,11
Sigara Öyküsü				
Var	15 (%39,5)	21 (%77,8)	12 (%50)	17 (%73,9)
Yok	23 (%60,5)	6 (%22,2)	12 (%50)	6 (%26,1)
Sigara süresi* (paket-yıl)	5,58±9,8	10,56±10,32	11,3±10,68	12,4±9,62
Maruziyet süresi (yıl)				
1-5		8 (%29,6)	3 (%12,5)	2 (%8,7)
6-10		6 (%22,2)	4 (%16,7)	6 (%26,1)
11-15		5 (%18,5)	9 (%37,5)	4 (%17,4)
≥16		8 (%29,6)	8 (%33,3)	11 (%47,8)
KKD Kullanımı				
Maske				
Hiçbir zaman		7 (%25,9)	8 (%33,3)	4 (%17,4)
Nadiren		3 (%11,1)	1 (%4,2)	5 (%21,7)
Sıklıkla		11 (%40,7)	9 (%37,5)	7 (%30,4)
Her zaman		6 (%22,2)	6 (%25)	7 (%30,4)
Eldiven				
Hiçbir zaman		5 (%18,5)	3 (%12,5)	1 (%4,3)
Nadiren		0	2 (%8,3)	1 (%8,7)
Sıklıkla		13 (%48,1)	10 (%41,7)	13 (%56,5)
Her zaman		9 (%33,3)	9 (%37,5)	7 (%30,4)
Gözlük				
Hiçbir zaman		10 (%37)	7 (%29,2)	7 (%30,4)
Nadiren		2 (%7,4)	1 (%4,2)	3 (%13)
Sıklıkla		11 (%40,7)	8 (%33,3)	11 (%47,8)
Her zaman		4 (%14,8)	8 (%33,3)	2 (%8,7)
Yeterli havalandırma				
Hiçbir zaman		16 (%59,3)	18 (%75)	11 (%60)
Nadiren		0	2 (%8,3)	3 (%6,7)
Sıklıkla		6 (%22,2)	2 (%8,3)	4 (%16)
Her zaman		5 (%18,5)	2 (%8,3)	5 (%17,3)

*Sonn  lar Ortalama Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

4.2.Solunum Fonksiyon Testi İnceleme Sonuçları

Çalışmaya katılan çalışanların akciğer fonksiyon parametrelerini değerlendirmek amacıyla SFT ile FEV1/FVC, FEV1, FVC değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca endikasyonu olan hastalara Karbon Monoksit Difüzyon Testi (DLCO) yapılmıştır. FEV1/FVC oranının %70 ve daha düşük bulunması hava yolu daralmasını (obstrüksiyon) göstermektedir (274). Astım düşünülen hastalarda SFT’de obstrüksiyonu varsa reversibilite testi yapılmıştır. SFT normal olan hastalarda ise BPT uygulanmıştır. Ayrıca hastalığın işle ilişkisini daha net ortaya koyabilmek için işte ve evde PEFmetre ölçümleri yapılmıştır. Tüm çalışma grubunun FEV1/FVC ortalama değeri %82 (54-94), FEV1 ortalaması $85,5 \pm 14,7$, FVC ortalaması $88,3 \pm 13,2$, DLCO ortalaması $106,6 \pm 20,2$ olarak bulunmuştur. Maruziyet, İİA, silikozis gruplarına ait spirometrik inceleme sonuçları Tablo 4.2 ‘de özetlenmiştir.

Maruziyet, İİA ve silikozis grubundaki bireylerin SFT bulguları değerlendirildiğinde; maruziyet grubunda %11,1’inin, İİA grubunda %29,2’sinin, silikozis grubunda ise %9,2’sinin FEV1/FVC oranlarının %70 ve daha düşük olduğu bulunmuştur. FEV1 değerlerine göre ise; maruziyet grubunun %33,3’ünün, İİA grubunun %50,0sinin, silikozis grubunun %34,6’sının FEV1 değeri %80 ve daha düşük olduğu bulunmuştur.

FEV1/FVC maruziyet grubunda %83 (54-94), İİA grubunda %76,5 (62-91), silikozis grubunda %82 (63-92) olduğu görülmüş olup, FEV1/FVC yüzdesine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,045$). Bu farkın İİA grubundan kaynaklandığı görülmüştür. FEV1 değerleri arasında ise anlamlılık düzeyine yakın bir fark elde edilmiş olup ($p=0,054$), İİA grubunda beklendiği üzere FEV1/FVC ve FEV1 değerleri diğer gruplara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu da astımda havayolu obstrüksiyonun sık karşılaşılan bir bulgu olması ile açıklanmıştır. FVC ve DLCO değerleri için 3 grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sigara içme ve içmeme durumları ile FEV1/FVC değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Solunum fonksiyon testinde, hava yolu obstrüksiyon bulgusu saptanan astım grubundaki 16 hastanın, silikozis grubundaki 2 hastanın reversibilitesi pozitif saptanmış olup, astım grubundaki hastalardan 8 tanesinin bronşprovokasyon testi pozitif saptanmıştır.

Tablo 4.2. Kontrol, maruziyet, İİA, silikozis gruplarındaki bireylerin SFT değerleri

Değişkenler	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
FEV1/FVC*(%)		81,73±7,26	76,7±8,45	80,42±7,66
FEV1 * (%)		89,6±15,9	78,9±12,9	86,3±14
FVC * (%)		91,7±14,7	85,3±12,6	87,1±12,1
DLCO* (%)		104,9±15,5	101,3±24,5	106,6±20,2
Reversibilite				
Pozitif		0	16 (%69,6)	2 (%9,1)
Negatif		3 (%11,1)	0	3 (%13,6)
Yapılmadı		24 (88,9)	7 (%30,4)	17 (%77,3)
Bronş Provokasyon Testi				
Pozitif		0	8 (%33,3)	0
Negatif		19 (%70,4)	1 (%4,2)	17 (%77,3)
Yapılmadı		8 (%29,6)	15 (%62,5)	4 (%18,2)

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

4.3.Radyolojik bulguların değerlendirme sonuçları

4.3.1. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) Sınıflamasına Göre Akciğer Filmlerinin Değerlendirilmesi

Maruziyet, İİA ve silikozis grubundaki hastalarının tümünün akciğer grafileri, ILO okuma sertifikası olan iki okuyucu tarafından yorumlanmıştır. Buna göre 23 silikozis tanılı hastadan 19 (82,6) tanesi kategori 1, 2 (%8,7) tanesi kategori 2, 1 (%4,3) tanesi kategori 3 olarak değerlendirilmiştir. Kategori 3 olan hastada aynı zamanda PMF ile uyumlu C opasite saptanmıştır. Bu işçinin tuğla-kiremit fabrikasında çalıştığı öğrenilmiştir. Bir hastada ise akciğer grafisi normal okunmakla birlikte YRBT bulgusu saptanmıştır. Predominant opasite tipi %73,9 ile p opasite olup, opasitelerin yaygınlığına göre kategori 1 (1/1 %45,5, 1/0 %31,8) en fazla

görülen tutulum şekli olmuştur. Zonal dağılıma bakıldığında %71,0 üst zon, %16,1 tüm zonlarda tutulum görülmüştür.

4.3.2. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

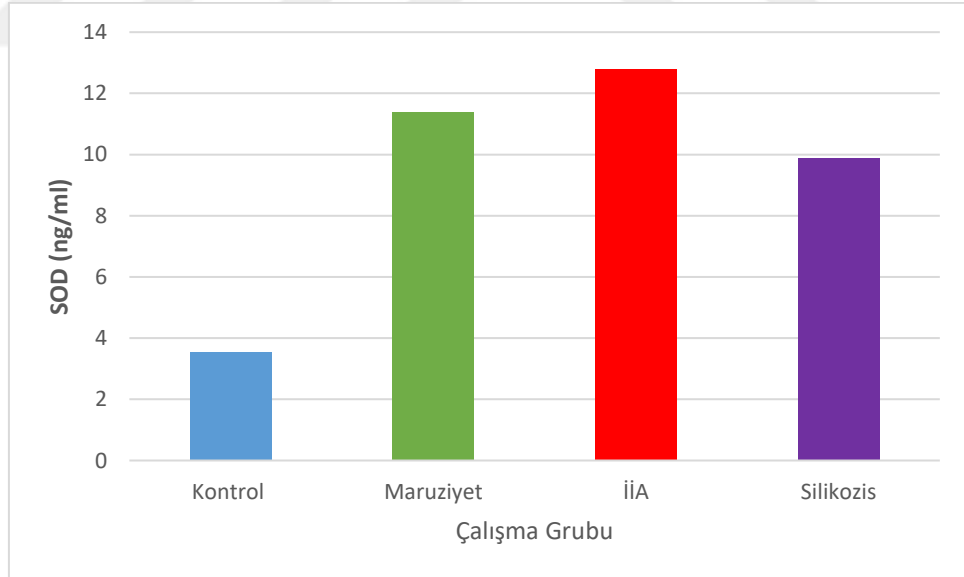
Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grupları içinde 65 kişiye akciğer grafisinde izlenen bulguları nedeniyle YRBT istenmiştir. Buna göre; 24 kişide silikozis ile uyumlu mikronodüller, 18 hastada fibrotik değişiklikler, 10 hastada amfizem, 9 hastada bronşektazi, 8 kişide mediastinal LAP, 7 kişide hava kisti, 5 kişide hiler lenfadenopati (LAP), 4 kişide buzlu cam alanları, 4 kişide peribronşiyal kalınlaşma, 3 hastada kalsifiye nodül, 1 hastada konglomere nodül-PMF bulguları görülmüştür.

4.4.Oksidatif Stres Göstergelerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

4.4.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının SOD düzeyleri Şekil 4.1 ve Tablo 4.3’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin SOD düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin SOD düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve maruziyet, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının SOD düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p >0,05$).



*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Şekil 4.1. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında SOD enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.3. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında SOD enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

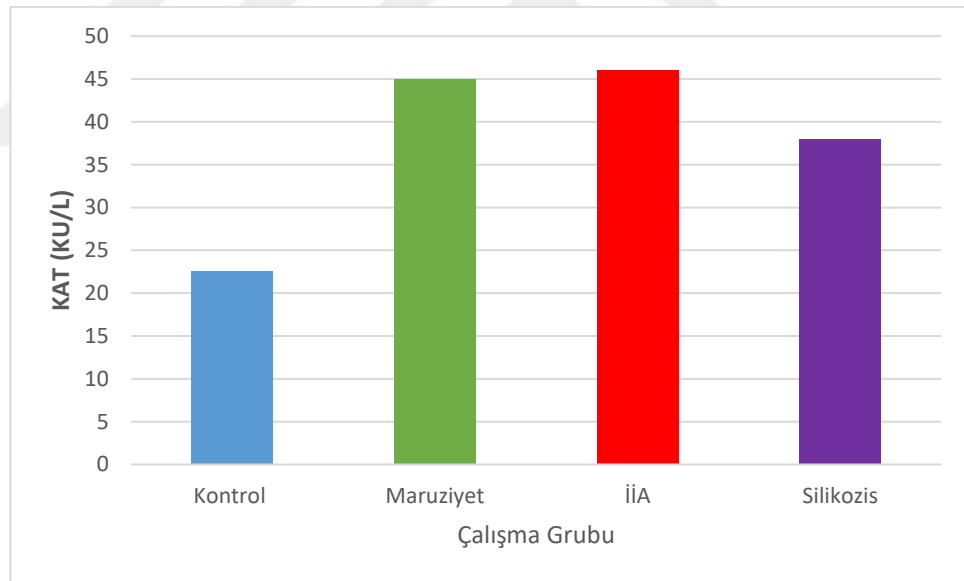
Değişkenler	SOD (ng/ml)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	3,54±3,25	11,38±4,62	12,8 ±10,28 [#]	9,89 ±1,61
Yaş grupları ^φ				
18-39	3,15±2,64	11,81±5,67	10,97±1,96	10,45±1,61
≥40	3,84±3,67	10,99±3,55	14,13±13,42	9,46±1,54
Sigara Öyküsü ^φ				
Yok	3,13±3,57	9,98±1,48	11,06±1,84	10,08±1,75
Var	4,19±2,69	11,79±5,14	14,57±14,53	9,82±1,61
Maruziyet süresi (yıl) ^φ				
1-5		10,93±2,99	9,73±0,54	10,45±2,36
6-10		12,8±8,61	22,4±25,05	10,57±1,78
11-15		13,28±3,54	10,87±2,27	10,35±1,65
≥16		9,6±1,35	11,37±3,01	9,25±1,38
Maske Kullanımı ^φ				
Hayır		9,26±0,59	10,23±1,12	11,07±1,28
Evet		12,13±5,18	14,11±12,5	11,79±7,48

*Sonnular Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin SOD düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin SOD düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının SOD düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür (p >0,05).

4.4.2. Katalaz Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının KAT düzeyleri Şekil 4.2 ve Tablo 4.4’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin KAT düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin KAT düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve maruziyet, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının KAT düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p >0,05$).



*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Şekil 4.2. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında KAT enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.4. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında KAT enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

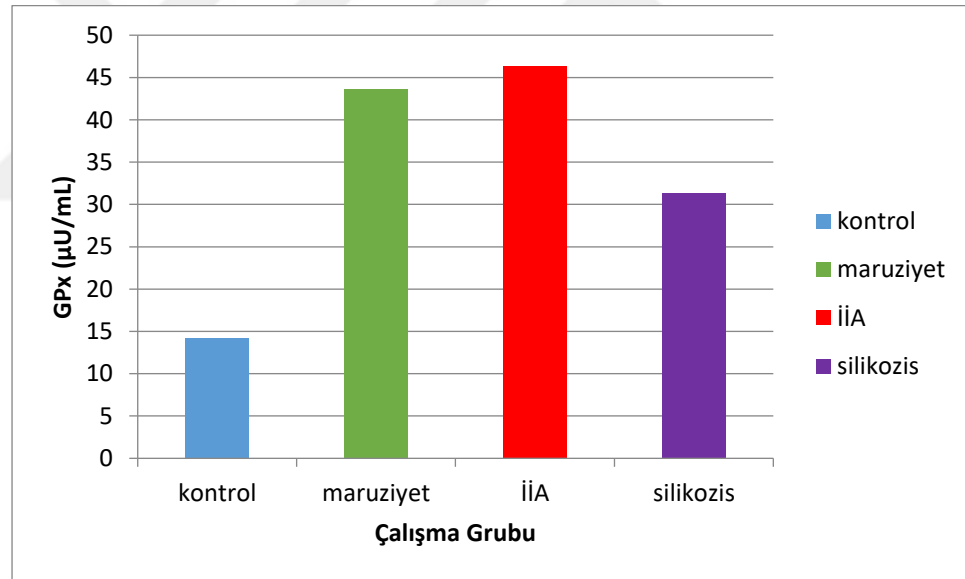
Değişkenler	KAT (KU/L)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	22,58±13,66	44,98±19,31	46±19,37 [#]	37,99 ±7,56
Yaş grupları ^φ 18-39 ≥40	21,35±10,34 23,47±15,83	47,05±26,71 43,06±8,87	40,99±10,73 49,58±23,47	38,87±8,65 37,33±6,90
Sigara Öyküsü ^φ Yok Var	20,99±15,47 25,01±10,32	46,19±10,62 44,63±21,35	44,44±8,03 47,57±26,73	37,96±11,9 38,01±5,86
Maruziyet süresi (yıl) ^φ 1-5 6-10 11-15 ≥16		36,76±9,05 54,9±38,15 43,57±13,16 43,64±6,73	39,55±6,53 60,92±42,91 41,59±12,36 45,94±12,36	39,25±1,90 38,69±5,72 43,22±10,45 35,49±7,63
Maske Kullanımı ^φ Hayır Evet		41,57±5,85 46,17±22,22	43,55±4,79 47,23±23,66	39,86±11,62 37,61±6,82

*Sonuçlar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. [#] Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin KAT düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin KAT düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının KAT düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür (p >0,05).

4.4.3. Glutasyon Peroksidaz Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının GPx düzeyleri Şekil 4.3 ve Tablo 4.5’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin GPx düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin GPx düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve maruziyet, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının GPx düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).



* Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Şekil 4.3. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında GPx enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.5. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında GPx enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

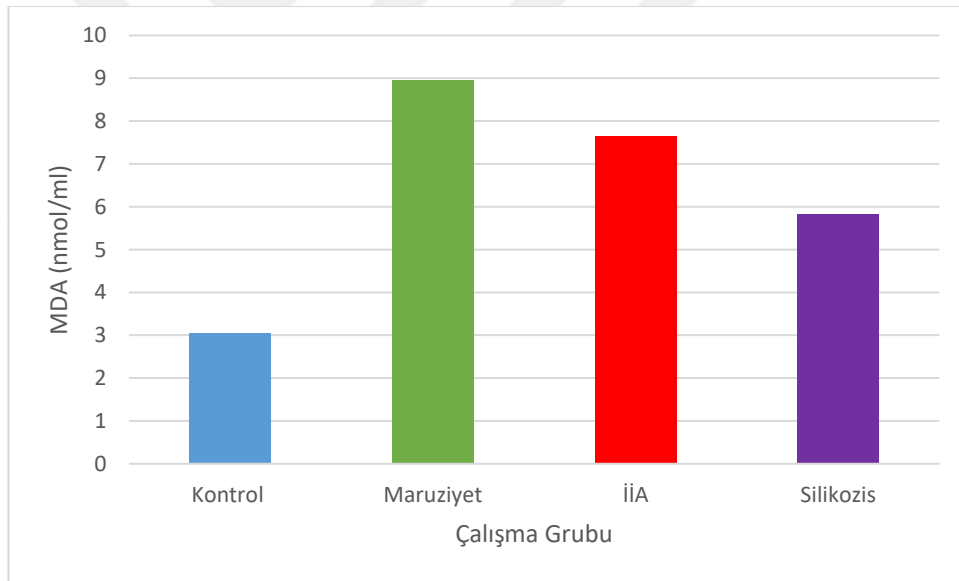
Değişkenler	GPx (μU/mL)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	14,15±13,75	43,68±47,86	46,40±43,74 [#]	31,32 ±9,24
Yaş grupları ^φ				
18-39	13,63±13,12	51,89±67,81	37,81±18,75	32,41±10,56
≥40	14,53±14,48	36,04±14,36	52,55±55,17	30,49±8,43
Sigara Öyküsü ^φ				
Yok	11,73±14,83	34,81±16,19	39,6±18,45	33,74±11,92
Var	17,86±11,39	46,21±53,68	53,22±59,66	30,47±8,37
Maruziyet süresi (yıl) ^φ				
1-5		37,26±13,96	35,05±2,71	30,83±2,84
6-10		67,02±102,7	78,96±102,2	32,10±6,94
11-15		36,89±12,3	38,46±22,07	40,81±10,95
≥16		36,83±10,16	43,33±22,39	27,54±8,64
Maske Kullanımı ^φ				
Hayır		31,73±9,76	35,40±10,50	34,11±13,33
Evet		47,86±55,07	51,90±52,78	30,73±8,52

*Sonn  lar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. [#] Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin GPx d  zeyleri, kontrol grubundaki bireylerin GPx d  zeylerine g  re istatistiksel olarak anlamlı şekilde y  ksek bulunmuştur (p<0,001). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet s  releri, maske kullanımlarının GPx d  zeyinde anlamlı bir farka yol a  madığı g  r  lm  şt  r (p >0,05).

4.4.4. Malondialdehit Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının MDA düzeyleri Şekil 4.4 ve Tablo 4.6’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin MDA düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin MDA düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının MDA düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).



*Sonnçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Şekil 4.4. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında MDA enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.6. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında MDA enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

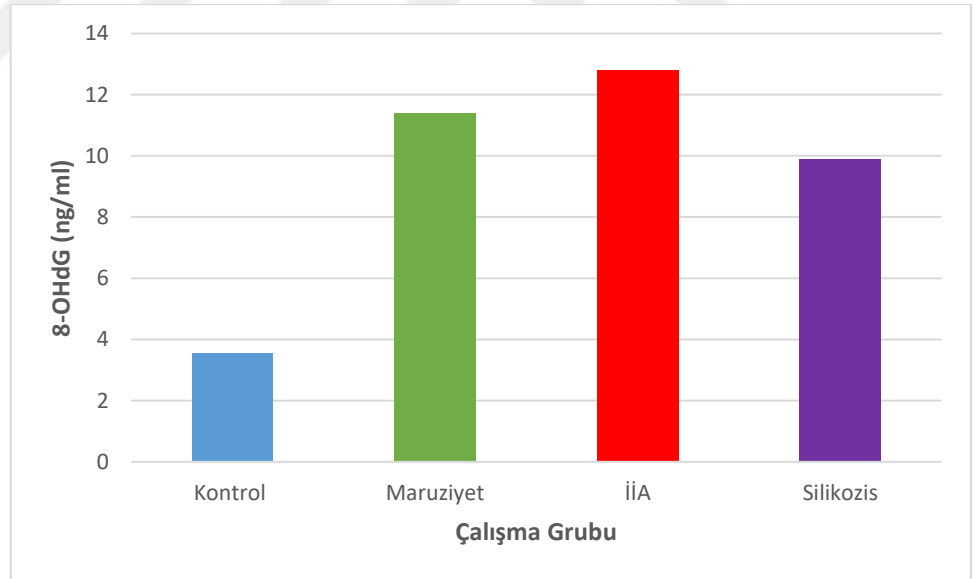
Değişkenler	MDA (nmol/ml)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	3,05±4,28	8,96±10,89 #	7,64±7,36	5,83±1,42
Yaş grupları ^φ				
18-39	2,26±1,73	9,20±13,99	6,82±4,32	5,82±1,74
≥40	3,63±5,42	8,65±7,49	8,23±9,06	5,84±1,18
Sigara Öyküsü ^φ				
Yok	3,26±5,30	5,36±1,91	7,39±3,89	5,91±1,88
Var	2,73±2,02	9,99±12,17	7,90±9,9	5,8±1,28
Maruziyet süresi (yıl) ^φ				
1-5		6,45±4,42	5,53±1,87	5,47±2,11
6-10		14,1±20,41	5,04±1,76	5,47±1,11
11-15		10,5±12,05	7,24±4,43	6,42±2,55
≥16		6,65±1,66	10,19±11,82	5,88±1,08
Maske Kullanımı ^φ				
Hayır		5,75±1,31	5,72±1,29	6,24±2,39
Evet		10,08±12,51	8,61±8,91	5,75±1,2

*Sonuçlar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin MDA düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin MDA düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının MDA düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p >0,05$).

4.4.5. Serumda 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının 8-OHdG düzeyleri Şekil 4.5 ve Tablo 4.7’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin 8-OHdG düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin 8-OHdG düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının 8-OHdG düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).



*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Şekil 4.5. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında 8-OHdG enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.7. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında 8-OHdG enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Değişkenler	8-OHdG (ng/ml)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	3,81±3,08	9,87±11,32	12±18,13 #	6,99±1,18
Yaş grupları ^φ				
18-39	4,01±2,97	12,06±16,2	8,95±2,28	8,95±2,28
≥40	3,67±3,21	7,83±2,22	14,19±23,79	14,19±23,79
Sigara Öyküsü ^φ				
Yok	3,41±3,11	7,41±1,75	8,11±2,62	7,28±0,75
Var	4,43±3,03	10,57±12,79	15,91±25,45	6,88±1,3
Maruziyet süresi (yıl) ^φ				
1-5		7,79±1,58	8,41±0,89	6,34±1,7
6-10		16,51±24,22	29,76±44,57	7,51±0,91
11-15		9,53±1,05	9,01±2,52	7,48±1,38
≥16		7,17±1,81	7,87±2,2	6,64±1,14
Maske Kullanımı ^φ				
Hayır		7±1,32	7,99±1,7	6,47±0,91
Evet		10,87±13,07	14,02±22,13	7,1±1,22

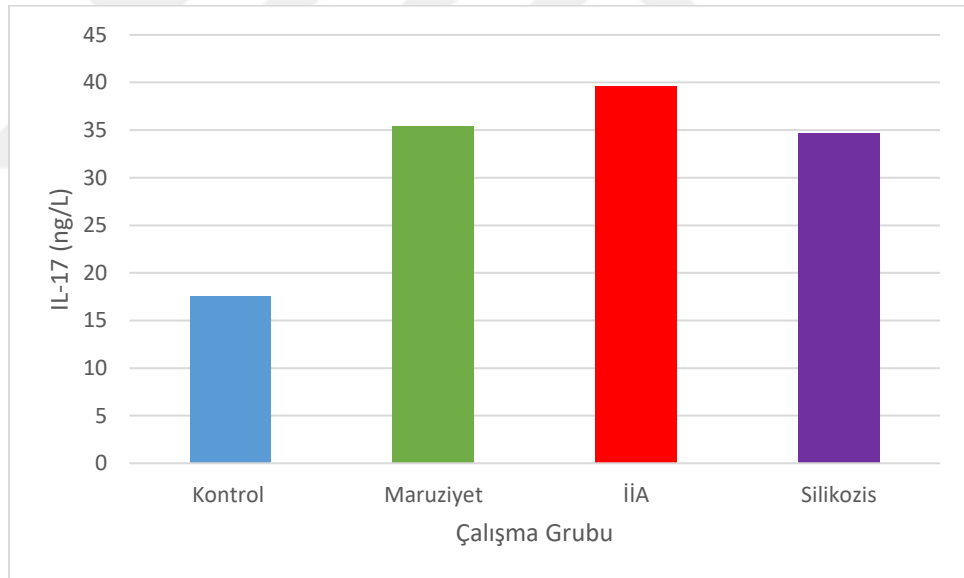
*Sonuçlar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin 8-OHdG düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin 8-OHdG düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının 8-OHdG düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p >0,05$).

4.5.İnflamatuvar Biyogöstergerlerin Değerlendirilmesi

4.5.1. IL-17 Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının IL-17 düzeyleri Şekil 4.6 ve Tablo 4.8’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin IL-17 düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin IL-17 düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının IL-17 düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).



*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Şekil 4.6. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-17 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.8. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-17 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

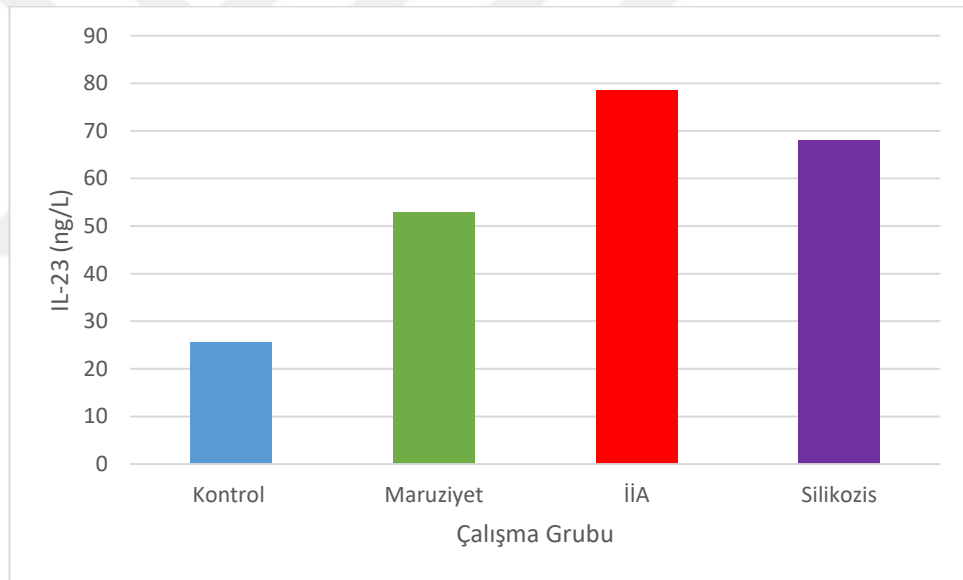
Değişkenler	IL-17 (ng/L)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	17,54±16,98	35,44±18,88	39,65±33,87 [#]	34,68±15,44
Yaş grupları ^φ				
18-39	19,09±22,28	39,73±26	30,78±5,19	40,55±22,09
≥40	16,41±12,26	31,45±7,28	45,99±43,67	30,16±4,2
Sigara Öyküsü ^φ				
Yok	14,8±11,61	32,23±8,48	36,02±10,13	44,34±26,12
Var	21,74±22,79	36,35±21,01	43,29±47,61	31,27±8,08
Maruziyet süresi (yıl) ^φ				
1-5		34,43±6,34	26,39±3,10	36,17±9,94
6-10		44,05±39,34	68,42±84,54	39,42±26,95
11-15		33,36±7,41	32,33±6,06	41,15±14,79
≥16		31,29±7,7	38,47±10,69	29,47±4,71
Maske Kullanımı ^φ				
Hayır		29,64±5,06	35,57±10,82	50,52±16,64
Evet		37,47±21,51	41,69±41,12	31,35±7,86

*Sonn lar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin IL-17 düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin IL-17 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001).   Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının IL-17 düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür (p >0,05).

4.5.2. IL-23 Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının IL-23 düzeyleri Şekil 4.7 ve Tablo 4.9’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin IL-23 düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin IL-23 düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının IL-23 düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).



*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Şekil 4.7. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-23 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.9. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-23 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

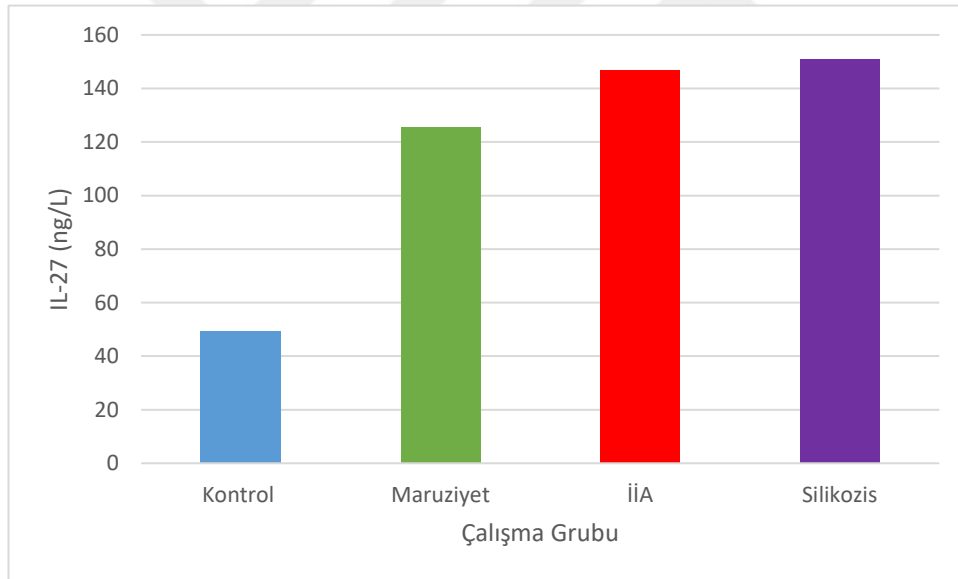
Değişkenler	IL-23 (ng/L)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	25,58±45,04	52,83±26,24	78,48±69,21 [#]	67,93±40,4
Yaş grupları ^φ 18-39 ≥40	17,14±20,81 31,72±56,31	58,55±31,21 47,51±20,38	70,37±39,13 84,28±85,6	61,02±24,07 73,24±49,88
Sigara Öyküsü ^φ Yok Var	26,99±52,5 23,41±31,95	47,65±18,85 54,31±28,22	54,62±21,23 102,33±91,22	67,58±56,4 68,05±35,35
Maruziyet süresi (yıl) ^φ 1-5 6-10 11-15 ≥16		59,97±31,33 39,23±18,26 50,8±21,25 57,15±28,96	65,59±11,39 47,5±20,34 80,49±38,39 96,55±113,32	110,58±82,59 39,81±23,69 79,99±9,35 71,12±41,16
Maske Kullanımı ^φ Hayır Evet		50,46±31,57 53,65±24,99	58,8±30,36 88,33±81,27	33,64±25,98 75,14±39,57

*Sonuçlar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. [#] Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin IL-23 düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin IL-23 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının IL-23 düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür (p >0,05).

4.5.3. IL-27 Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarının IL-27 düzeyleri Şekil 4.8 ve Tablo 4.10’de sunulmuştur. Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin IL-27 düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin IL-27 düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. İkili analizlerde bu farkın, kontrol ve İİA ile kontrol ve silikozis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, ancak maruziyet ve İİA ile maruziyet ve silikozis gruplarında anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve maruziyet grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maske kullanımlarının IL-27 düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı ($p >0,05$) ancak maruziyet süresinin IL-27 düzeyinde anlamlı bir farka yol açtığı görülmüştür ($p<0,001$).



*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir. Maruziyet, İİA ve silikozis grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Şekil 4.8. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-27 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.10. Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında IL-27 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Değişkenler	IL-27 (ng/L)*			
	Kontrol (n=38)	Maruziyet (n=27)	İİA (n=24)	Silikozis (n=23)
	49,2±41,43	125,48±13,14	146,99±39,98	150,85±97,99 [#]
Yaş grupları ^φ				
18-39	43,55±23,58	126,89±11,36	144,87±27,01	171,93±140,01
≥40	53,3±50,85	124,18±14,91	148,52±48,13	134,63±47,42
Sigara Öyküsü ^φ				
Yok	45,72±44,43	123,25±12,13	132,73±22,41	121,03±12,8
Var	54,53±37,2	126,12±13,63	161,27±48,93	161,38±112,7
Maruziyet süresi (yıl) ^φ				
1-5		123,58±8,59	128,65±7,67	428±198,8
6-10		126,63±13,42	183,05±77,51	121,63±10,42
11-15		127,63±15,5	138,03±23,87	134,55±16,92
≥16		125,18±17,11	145,94±31,88	122,33±12,63
Maske Kullanımı ^φ				
Hayır		128,87±20,49	126,73±4,51	119,74±18,57
Evet		124,3±9,9	157,13±45,96	157,4±106,9

*Sonn lar Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Maruziyet, İİA ve silikozis gruplarındaki bireylerin IL-27 düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerin IL-27 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). ^φ Kontrol, maruziyet, İİA ve silikozis gruplarında yaş, sigara kullanımı, maske kullanımlarının IL-27 düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı (p >0,05) ancak maruziyet süresinin IL-27 düzeyinde anlamlı bir farka yol açtığı görülmüştür (p<0,001).

4.6.Mikroçekirdek Yöntemine İlişkin Bulgular

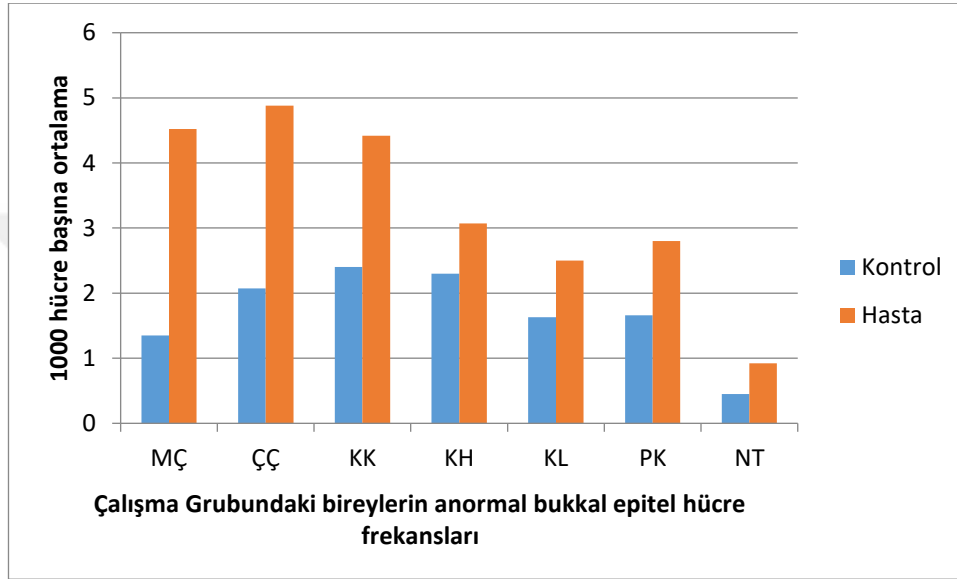
Bukkal mukoza örneği vermeyi kabul eden gönüllülerden alınan örnekler kontrol grubu (n=42) ve İİA ve silikozis grubundaki çalışanlardan oluşan hasta grubu (n=42) olmak üzere iki gruba ayrılarak analizler yapılmıştır. İki grubun demografik özellikleri Tablo 4.11’de özetlenmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu eşit sayıda, yaş ve cinsiyet yönünden benzer bireylerden oluşmaktadır.

Tablo 4.11. Kontrol ve hasta gruplarındaki bireylerin genel özellikleri demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol grubu (n=42)	Hasta grubu (n=42)
Yaş*	40,42±6,23	41,30±7,32
18-39	20	18
≥40	22	24
Cinsiyet		
Erkek	37	37
Kadın	5	5
Sigara Öyküsü		
Yok	30	21
Var	12	21
Tanı		
Astım	-	24
Silikozis	-	18
Normal	42	-

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

Hasta grubunun bukkal hücrelerindeki mikroçekirdek (MÇ), çift çekirdekli (ÇÇ), kondanse kromatin (KK), piknotik (PK), nükleer tomurcuk (NT) olan hücre frekansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun bukkal hücrelerindeki karyohektik (KH) ve karyolitik (KL) hücre frekansları kontrol grubuna göre yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (Şekil 4.9 ve Tablo 4.12).



*1000 hücre başına ortalama olarak verilmiştir, MÇ: Mikro çekirdek, ÇÇ: çift çekirdekli KK: kondanse kromatin, KH: karyohektik, KL: karyolitik, PK: piknotik NT: nükleer tomurcuk.

Şekil 4.9. Kontrol ve hasta gruplarındaki anormal bukkal epitel hücre frekanslarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular.

Tablo 4.12. Kontrol ve hasta gruplarındaki anormal bukkal epitel hücre frekansları

Değişkenler*	Kontrol grubu (n=42)	Hasta grubu (n=42)	p
MÇ	1,35±1,33	4,52±3,63	0,00*
ÇÇ	2,07±1,52	4,88±3,36	0,00*
KK	2,40±2,19	4,42±3,32	0,02*
KH	2,30±2,86	3,07±2,21	0,22
KL	1,63±1,69	2,50±1,88	0,16
PK	1,66±1,76	2,80±2,34	0,01*
NT	0,45±0,63	0,92±1,11	0,02*

*1000 hücre başına ortalama±SD olarak verilmiştir, MÇ: Mikro çekirdek, ÇÇ: çift çekirdekli KK: kondanse kromatin, KH: karyohektik, KL: karyolitik, PK: piknotik NT: nükleer tomurcuk

Hasta grubundaki 20-40 yaş arası bireylerin bukkal MÇ frekansı, kontrol grubundaki 20-40 yaş arası bireylerin bukkal MÇ frekansından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubundaki 41 yaş ve üzeri bireylerin bukkal MÇ frekansı, kontrol grubundaki 41 yaş ve üzeri bireylerin bukkal MÇ frekansından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubundaki erkek bireylerin bukkal MÇ frekansı, kontrol grubundaki erkek bireylerin bukkal MÇ frekansından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubundaki kadın bireylerin bukkal MÇ frekansı, kontrol grubundaki kadın bireylerin bukkal MÇ frekansından yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubundaki sigara içen bireylerin bukkal MÇ frekansı, kontrol grubundaki sigara içen bireylerin bukkal MÇ frekansından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubundaki sigara içmeyen bireylerin bukkal MÇ frekansı, kontrol grubundaki sigara içmeyen bireylerin bukkal MÇ frekansından yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kontrol ve hasta gruplarındaki Bukkal MÇ frekansları

Değişkenler*	Kontrol grubu (n=42)	Hasta grubu (n=42)	p
Yaş			
18-39	1.16±1.15	3.44±1.94	0.00*
≥40	1.50±1.47	5.33±4.37	0.00*
Cinsiyet			
Erkek	1.17±1.20	4.35±3.32	0.00*
Kadın	2.60± 1.67	5.80±5.76	0.26
Sigara Öyküsü			
Yok	1.25±1.29	5.08±3.76	0.00*
Var	1.44±1.58	3.84±3.43	0.33
Tanı			
Astım	-	4.95±4.16	
Silikozis	-	3.94±2.77	
Normal	1.35±1.33	-	

*1000 hücre başına ortalama±SD) olarak verilmiştir,

Hasta grubunda yaş artışı ile birlikte bukkal MÇ frekansı artmaktadır. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.06). Hasta grubunda erkek bireylerin bukkal MÇ sıklığı, kadın bireylerden yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.40). Hasta grubunda sigara içen bireylerin bukkal MÇ sıklığı, sigara içmeyen hasta bireylerin bukkal MÇ sıklığından yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.25). Hasta grubundaki astım hastası olan

bireylerin bukkal MÇ sıklığı silikozis hastası olan bireylerden yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.37$).



5. TARTIŞMA

İşle ilişkili astım gelişmiş ülkeler, silikozis ise gelişmekte olan ülkeler için ilk sırada gelen mesleksel akciğer hastalıklarıdır. Solunum sistemi, fizyolojik olarak vücutta üretilen oksidanların yanı sıra çevresel faktörler nedeniyle artan oksidatif stres riski altındadır. Bu nedenle KOAH, astım, akut akciğer hasarı (ALI), pulmoner fibrozis ve akciğer kanseri gibi çeşitli akciğer hastalıklarının patogenezinde oksidatif stresin önemini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (150, 151). Oksidatif stres; inflamasyona neden olan oksitleyici bileşiklerin artan üretimi ve/veya antioksidan kapasitede azalma ile ilişkili durumdur, bu da oksidan aracılı hücre hasar ve hücre ölümü ile sonuçlanabilen bir dizi olayı tetikleyebilmektedir. SOD, hücredeki ilk detoksifikasyon enzimi ve en güçlü antioksidandır. ROT'lara karşı birinci basamak savunma sisteminin bir bileşeni olarak görev yapan, önemli bir endojen antioksidan enzimdir. İki molekül süperoksit anyonunun, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu katalize eder ve sonuç olarak potansiyel olarak zararlı süperoksit anyonunu daha az toksik hale getirir. KAT, oksijeni kullanan hemen hemen tüm canlı dokularda yaygın olarak bulunan, bir antioksidan enzimdir. Kofaktör olarak ya demir ya da mangan kullanır ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) su ve moleküler oksijene indirgenmesini katalize eder ve sonuç olarak SOD tarafından sürdürülen detoksifikasyon sürecini tamamlar (231). GPx, H_2O_2 'yi suya ve lipid peroksitleri de karşılık gelen alkollerine parçalayan esas olarak mitokondride ve sitozolde görevli önemli bir hücre içi enzimdir.

Literatürde işle ilişkili astımda oksidatif stres parametrelerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Eldeki bilgiler, astımda oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesine yönelik yayınlardan gelmektedir. Yapılan çalışmalarda da astımlı hastalardaki antioksidan düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar elde edilmiştir. Astımlı hastalarda antioksidanlarda yetersizlik olduğu ve bunun sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres yükünün pulmoner disfonksiyona yol açtığını öne süren az sayıda yayın bulunmaktadır (20, 232, 233). Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda antioksidan düzeylerindeki yetersizlik net olarak gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda antioksidan enzimlerden olan SOD, KAT, GPx ile lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA ve bir DNA baz hasarı olan 8-OHdG

düzeylerinin İİA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol, maruziyet ve İİA gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının bu parametrelerin düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür. Bishopp ve ark. (234) daha önce yayınlanmış ve astımın şiddeti ile negatif korelasyon bildiren çalışma bulgularından farklı olarak, şiddetli astım hastalarında antioksidan vitaminlerin veya eser elementlerin eksik olmadığını vurgulamışlardır. Yang ve ark. (235)'nin yaptığı çalışmada ise, her ikisi de bir antioksidan enzim olduğu halde astımlı hastalarda kanda SOD enzim düzeyinin azaldığı, bizim bulgularımız ile benzer şekilde KAT enzim düzeyinin ise artmış olduğunu gösterilmiştir Jacobson ve ark. (236)'nin yaptığı çalışmada ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bir antioksidan olan GPx'in ve oksidan hasarın bir göstergesi olan MDA düzeylerinin ağır astımlı hastalarda arttığını göstermişlerdir. Bu farklı sonuçların en önemli nedenleri arasında, astımda bozulmuş oksidatif stres savunmasının doz-yanıt ile açıklanabilecek ölçüde basit olmadığını ve antioksidanlardaki eksiklikle açıklanamayacağını düşündürmektedir. Antioksidanlardaki yükselmenin sebepleri arasında, oksidatif strese karşı koruma sağlamak için antioksidanların upregüle edilmesi üzerinde de durulmaktadır. Bu nedenle üzerinde çalışılması gereken konular arasında, antioksidanların seviyelerinin korunduğu hatta arttığı durumlarda, antioksidanların kullanımı ve işlevini etkileyen faktörlerin araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen bir başka önemli bulgu, SOD, KAT, GPx antioksidan enzimlerinin, MDA ve 8-OHDG düzeylerinin maruziyet grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek oldukları da görülmüştür. Bu durum henüz hastalık oluşmadan erken dönemde, işyeri ortam faktörlerine maruz kalıma yanıt olarak, antioksidanların düzeyinin organizmada arttığını düşündürmektedir. Yapılan analizlerde yaş, cinsiyet, sigara içme, çalışma süresi ve maske kullanımı gibi durumların kontrol grubu ile diğer gruplar arasında fark olmaması bu karıştırıcı faktörlerin etkisini ortadan kaldırmıştır. SOD, KAT, GPx ve 8-OHDG düzeylerinin İİA grubunda en yüksek, ikinci sırada maruziyet ve üçüncü sırada silikozis grubunda yüksek olduğu görülmüştür. Silikozis grubunda maruziyet grubundan bir miktar düşük bulunmasının sebepleri arasında, daha kronik bir etkilenim olması ve fibrotik sürecin antioksidanları tekrar tüketim nedeniyle azaltmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda; IL-17, IL-23 ve IL-27 düzeyleri, İİA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kontrol, maruziyet ve İİA gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımlarının IL'lerin düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür. İnflamatuvar belirteçlerden olan IL-17'nin astımda önemine dair birkaç çalışma bulunmaktadır (237, 238). Nötrofilik inflamasyonda IL-17, önemli bir aracı olduğundan, şiddetli astımda IL-17 ile kronik hava yolu inflamasyonu ve akciğerde yapısal yeniden şekillenme süreçleri arasında doğrudan bir bağlantı kurulmuştur (239). Aktive makrofajlar ve periferik kandaki dendritik hücreler önemli miktarda bir başka inflamatuvar biyobelirteç olan IL-23'ü üretmektedir (240). Astım patogeneğinde, IL-23'ün önemini araştıran çalışmalarda, IL-23'ün farklılaşmış Th17 hücrelerini aktive ederek, IL-17 üretimini sürdürdüğü gösterilmiştir (241). Astımda IL-27 düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda hem kanda hem de balgamda IL-27 düzeyinin yüksek bulunduğuna dair veriler elde edilmiştir (242). Ancak başka bir çalışmada IL-27 düzeyi düşük olan astımlılarda astım semptomlarında kötüleşmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (243). Literatürde İİA ile bu üç interlökinin birlikte ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanamamıştır.

Mikroçekirdek yöntemi, hücrelerde oluşmuş MÇ sayısının belirlenmesi esasına dayanan, genotoksik etkilerin belirlenmesinde yararlanılan ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. İİA'da MÇ yöntemi ile genotoksik hasarın değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Astımda ise, MÇ yöntemi ile genotoksik hasarı inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Astım, dünya çapında milyonlarca bireyi etkileyen hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlı yaygın heterojen bir hastalıktır. Yapılan bir hayvan çalışmasında, astımda en önemli sitokinlerden biri olan IL-13'ün oksidatif DNA hasarı, tek ve çift DNA zincir kırılmaları, mikronükleus oluşumu ve protein nitrasyonu gibi genotoksik parametrelerin indüklenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (244). Rossnerova ve ark. (216)'nın yaptığı çalışmada; astımı olan sigara içen çocuklarda MÇ sıklığı, sigara içmeyen çocuklara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Stabil astımlı hastaların bukkal epitel hücrelerinde MÇ düzeylerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da, alerjik olmayan astımlılarda MÇ oranları, alerjik astımlılardan önemli ölçüde daha yüksek

bulunmuştur. Bununla birlikte, astımlı hastaların hücrelerindeki yüksek MÇ frekanslarının, astım fenotipine ve şiddetine bağlı olduğu da görülmüştür (245).

Gelişmekte olan ülkelerde çalışma hayatının en önemli maruz kalım etkenlerinden biri olan silika, çeşitli ve yeni iş kollarında çalışan sağlığını etkilemeye devam etmektedir. Dünya çapında en az 2-3 milyon işçinin mesleki olarak her yıl kristal silikaya maruz kaldığı tahmin edilmektedir (246). Mesleki silika maruz kalımı, akciğer hastalığının bilinen en eski nedenlerinden biri olmasına ve tarihsel olarak madencilerin bir hastalığı gibi görülmesine rağmen silika ile ilişkili hastalık yükü halen önemli düzeyde görülmeye devam etmektedir. Bunun yanında silika maruz kalımına bağlı gelişen progresif bir hastalık olan silikozisin tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle işyerlerinde alınacak önlemlerin silikaya bağlı gelişecek hastalıkları önlemede önemli bir rolü bulunmaktadır. Ancak bu önlemler ya uygulanmamakta ya da her zaman yeterli ve etkin olamamaktadır.

Silika parçacıklarının biyolojik olarak aktif olması için, distal hava yollarına ve alveollere ulaşacak 5µm'den küçük boyutlarda olmaları gerekir. Bu partiküllere solunabilir kristal silika denir. Özellikle kesme, ezme veya öğütme gibi endüstriyel işlemler sırasında silika içeren malzemelere basınç ve diğer işlemler uygulandığında bu düzeyde solunabilir silika miktarı artmaktadır. Boyutunun yanında, silika parçacıklarının yaşı potansiyel toksisitelerini etkiler (144). Silikanın parçalanması, hidroksil radikalini ($\cdot\text{OH}$) üretmek için su ile reaksiyona giren Si- ve SiO- radikalleri ile yeni bölünme yüzeylerinin oluşmasına neden olur (247). Silika parçacıkları piezoelektrik özellikler gösterir; yani uygulanan basınç altında kristaller elektrik polaritesi kazanır (248). Bu, partiküller yerleşik hücrelerle reaksiyona girdiği ve hücre zarlarının lipid peroksidasyonuna neden olduğu için doğrudan sitotoksik etkiye yol açmaktadır. Bu etki; silikanın başta akciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalıkla ilişkisini açıklayan ve en çok çalışılan mekanizmadır. Silikanın en sık görülen organ tutulumu akciğerlerde ortaya çıkan silikozisdir. Bu fibrotik sürecin gelişmesi solunan kristal silika miktarına bağlı olarak genellikle 15-20 yıl sürmektedir (249, 250). Genellikle akciğerlerde fibrotik nodüllerin radyolojik saptanması ve/veya solunum fonksiyon kaybının gösterilmesi ile hastalığın tanısı

konulmaktadır. Ancak ilerleyici bir hastalık olduğu için işçiyi maruz kalımdan uzaklaştırmak hastalığın ilerlemesini durdurmaya yeterli olmamaktadır. Ayrıca etkili tedaviler henüz mevcut değildir. Silikozisli bireyler çalışamaz hale gelmekte, hastalık ilerledikçe basit günlük aktivitelerinde zorlanmakta ve akciğer nakli sürecine kadar ilerleyebilen vakalar görülebilmektedir (249, 251). Tüm bu nedenlerle, erken tanı, maruz kalım ve etkilenme sürecinin ortaya konması, çalışanın erken dönemde uzaklaştırılması önemli katkılar sağlayacaktır. Ancak bu erken dönemi saptamaya yardımcı olabilecek, kristal silika için doğrulanmış maruz kalım biyogöstergeleri bulunmamaktadır (252).

Literatürde silikozisde oksidatif stres parametrelerinin arttığı, azaldığı veya değişmediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda; SOD, KAT, GPx antioksidan enzim düzeyleri ile MDA değerlerinin, silikozis grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ancak silikozis ve maruziyet grupları arasında ise önemli farklılık göstermediği bulunmuştur. Kontrol, maruziyet ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımları değerlerinin bu parametrelerin düzeyinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür. Scalia Carneiro AP ve ark. (253) kristal ustalarında yaptıkları çalışmada silikaya maruz kalan çalışanlarda ve komplike silikozu olanlarda, maruz kalmayanlarla karşılaştırıldığında, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak düşük SOD seviyeleri saptamışlardır. Kot kumlama işçilerinde yapılan bir çalışmada, hasta grubundaki SOD aktivitesi, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde maruz kalmayan gruba göre 1,4 kat daha yüksek bulunmuş; artan SOD aktivitesinin, silika maruziyetinin etkisinin erken bir göstergesi olarak kabul edilebileceği ve silikozisin neden olduğu artan ROS üretimine yanıt olarak telafi edici bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır (254). Aynı çalışmada kontrol ve silikozis grupları arasında KAT enzim aktivitesi açısından fark bulunmamıştır. Çok sayıda çalışmada, kristal silika maruziyeti ile lipid peroksidasyonunun göstergesi olan plazmada MDA miktar tayinini değerlendirilmiştir (255-257). Anlar ve ark., kristal silikaya maruz kalan seramik alanında çalışanların SOD, KAT, GSH, GPX seviyelerinde azalma ile Glutatyon Redüktaz ve MDA plazma seviyelerinde bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, maruz kalmayan bireylere kıyasla önemli bir artış gözlemlemişlerdir (255).

Aynı çalışmada işçilerde, plazma 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat artmış olduğu ve bu düzeylerin silikozis hastası olan ve olmayan işçilerde anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Silika maruziyetinin olduğu seramik işçilerinde yapılan bir çalışmada, kan 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla işçi grubunda arttığı gösterilmiştir (165). Madenciler, taş ustaları ve dökümhane işçilerinin dahil edildiği bir çalışmada, silikoz tanısı olmayan işçiler ile silikozisli işçiler arasında 8-OHdG seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (166). Çalışmamızda, serum 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna göre maruziyet grubunda yaklaşık 3 kat, silikozis grubunda 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir.

Silikozisin gelişiminde inflamatuvar belirteçlerin önemi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Hassani ve ark. (258) yaptığı bir çalışmada, IL-17'nin silika maruziyetine sekonder akciğer fibrozisinin gelişimindeki önemi gösterilmiştir. Son zamanlarda, IL-23/IL-17 ekseninin akciğer inflamasyonu ve pulmoner fibrozisde önemli bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (259, 260). Slavov ve ark. (261) pulmoner parankimdeki fibrotik değişikliklerin artışına paralel olarak silikozis hastalarında IL-23'ün yükselme eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, IL-17, IL-23 ve IL-27 düzeylerinde maruziyet ve silikozis gruplarında kontrol grubuna kıyasla belirgin artış olduğu bulunmuştur. Kontrol, maruziyet ve silikozis gruplarında sırasıyla yaş, sigara kullanımı, maruziyet süreleri, maske kullanımları değerlerinin IL düzeylerinde anlamlı bir farka yol açmadığı görülmüştür.

Silikozisdeki genotoksik hasarın önemi üzerine son zamanlarda yapılmış birkaç önemli çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmının az sayıda çalışan ile yapıldığı görülmüştür. Anlar ve ark. silikaya maruz kalan işçilerde lenfositlerde DNA hasarının ve bukkal epitel hücrelerinde MÇ sıklığının, kontrole göre yaklaşık 3 kat, KH sıklığının 4 kat ve PK sıklığının ise 2 kat artmış olduğunu göstermişlerdir (165). Hindistan'da maden ve taş ocağı çalışanlarında yapılan çalışmada, silika maruziyeti olan işçilerde kontrol grubuna kıyasla, comet yöntemi ile kan lenfositlerinden elde edilen DNA hasarı göstergelerinin ve bukkal mukoza MÇ sıklığının arttığı gösterilmiştir (224). Yakın zamanda yapılan bir derlemede, silikaya da maruziyetleri olduğu bilinen madencilerde kontrol grubu ile kıyaslandığında çeşitli düzeylerde MÇ sıklığında artış gösterilmiştir (262). 52 kömür madencisi ve 42

kontrol ile yaptığımız çalışmada da benzer şekilde MÇ, ÇÇ, KH, NT sıklığının kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bulduk. Burada işçi grubunda 2 işçide pnömokonyoz tanısı ve 3 işçide şüphe diğerlerinde normal radyolojik bulgular mevcuttu (263). Tünel işçileriyle yapılan bir çalışmada, işçi grubunda kontrol grubuna kıyasla MÇ sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu işçi grubunda yapılan bir çalışmada, işçi grubunda kontrol grubuna kıyasla MÇ sıklığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (264). Çalışmamızda hasta grubunun bukkal epitel hücrelerindeki MÇ, ÇÇ, KK, PK, NT hücre frekansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun bukkal hücrelerindeki KH ve KL hücre frekansları kontrol grubuna göre yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Hasta grubundaki İİA hastası olan bireylerin bukkal MÇ sıklığı silikozis hastası olan bireylerden yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İşle ilişkili astım ve silikozis halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli iki sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Bu hastalıklar hem önemli düzeyde iş gücü kayıplarına hem de sağlık maliyetlerine sebep olmaktadır. Bu maliyet ile ilgili konular dışında, en önemli konu da çalışanların sağlığını kaybetmesidir. Bu yüzden erken tanı ve hastalık oluşmadan önlemeye yönelik alınacak tedbirler ve yöntemler değer kazanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı ülkemiz için iki önemli meslek hastalığı olan silikozis ve İİA tanılı hastalarda olası oksidatif stres parametrelerini, inflamatuvar biyogöstergeleri ve genotoksik etkileri değerlendirmektir. Özellikle İİA tanısı konulan hastalarda yapılan bu çalışma, incelenecek parametreler ve oluşabilecek istenmeyen etkilerin daha önceden çalışılmamış ve silikozis tanılı hastalarda ise az sayıda insan çalışması ile değerlendirilmiş olması nedeniyle ilk olacaktır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum SOD, KAT, GPx, MDA 8-OHdG değerlerinin maruziyet, İİA, silikozis gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda oksidatif stres parametrelerinin azalması yönünde veriler elde edilse de, bizim çalışmamızda standardize edilmiş ve uygun eşleştirilmiş bir kontrol grubu ile çalışmamız elde ettiğimiz sonuçlar ile ilgili farklı yorumlanması gerektiği fikrini doğurmaktadır. Burada antioksidanlardaki yükselmenin sebepleri arasında, oksidatif strese karşı koruma sağlamak için antioksidanların upregüle edildiği düşünülmüştür. Erken dönemde bu upregülasyon durumu nedeniyle, çalışmamızda kontrol grubu ile henüz hastalık gelişmemiş maruziyet grubu arasında da istatistiksel fark saptanmasının bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple oksidatif stres parametrelerinde hastalık oluşmadan maruziyet döneminde yükselme olması, etkilenen kişilerin erken dönemde etkenden uzaklaştırılması, işyerine ait kaynakta kontrol ve mühendislik önlemlerinin uygulanması veya KKD kullanımlarına yönelik eğitimlere ağırlık verilmesi gibi erken tedbirler ile hastalığın oluşumunun önlenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Benzer şekilde inflamatuvar parametrelerden IL-17, IL-23, IL27 çalışmamızda yüksek bulunmuştur. Bu bulgular literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur. İnflamasyonun devam ettiğinin bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında fibrozis durumunda özellikle IL-23 düzeylerinin yüksekliği geri dönüşlü olmayan bu sürece geçilmeden işçinin etkenden uzaklaştırılması açısından yararlı olabileceği düşünülmüştür.

İşle ilişkili astım silikozis hastalarından elde edilen hasta grubu ile kontrol ve maruziyet gruplarından elde edilen kontrol gruplarının karşılaştırılmasında hasta grubunun bukkal epitel hücrelerindeki MÇ, ÇÇ, KK, PK, NT hücre frekansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da hasta grubunda genotoksik hasarın başladığını göstermektedir. İİA hastası olan bireylerin bukkal MÇ sıklığı silikozis hastası olan bireylerden yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda araştırdığımız parametrelerin meslek hastalıklarının erken tanısında değerlendirilmesine yönelik, katılımcı sayısının daha fazla olduğu randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmesi bu alana önemli katkılar sunacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
2. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo J-L. Definition and classification of asthma in the workplace. *Asthma in the workplace*. 2006;3:1-8.
3. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):640-9.
4. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2005;62(5):290-9.
5. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):519-28; quiz 29-30.
6. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):531-42; quiz 43-4.
7. Cullinan P, Munoz X, Suojalehto H, Agius R, Jindal S, Sigsgaard T, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):445-55.
8. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49(2):3-8.
9. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
10. Marnett LJ. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1999;424(1-2):83-95.
11. Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, De Andrade M, Li D. Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde-DNA adducts in human breast tissues. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1996;5(9):705-10.
12. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park A-M, Kira Y, Imada I, et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current medicinal chemistry*. 2003;10(23):2495-505.
13. Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Mitochondrial oxidative phosphorylation*. 2012:145-69.
14. Riedl MA, Nel AE. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8(1):49-56.

15. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45-56.
16. Ho WE, Cheng C, Peh HY, Xu F, Tannenbaum SR, Ong CN, et al. Antimalarial drug artesunate ameliorates oxidative lung damage in experimental allergic asthma. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012;53(3):498-507.
17. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(5):2622-7.
18. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(6):409-20.
19. Comhair SA, Erzurum SC. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. 2010;12(1):93-124.
20. Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci Ö. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(8):789-800.
21. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000;455(1-2):81-95.
22. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12:204.
23. Mazurek JM, Syamlal G. Prevalence of Asthma, Asthma Attacks, and Emergency Department Visits for Asthma Among Working Adults - National Health Interview Survey, 2011-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(13):377-86.
24. The Global Burden of Disease. The Global Asthma Report 2018: Asthma Mortality. [Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/mortality.php>]
25. Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Angino A, Simoni M, et al. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respiratory medicine*. 2016;110:58-65.
26. Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A, et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016- results from three population surveys. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2017;47(11):1426-35.
27. de Korte-de Boer D, Mommers M, Gielkens-Sijstermans CM, Creemers HM, Mujakovic S, Feron FJ, et al. Stabilizing prevalence trends of eczema, asthma and rhinoconjunctivitis in Dutch schoolchildren (2001-2010). *Allergy*. 2015;70(12):1669-73.
28. Kim BK, Kim JY, Kang MK, Yang MS, Park HW, Min KU, et al. Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2016;65(2):186-91.

29. Weiss KB, Wagener DK. Asthma surveillance in the United States. A review of current trends and knowledge gaps. *Chest*. 1990;98(5 Suppl):179s-84s.
30. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-7.
31. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2020. Available from: www.ginasthma.org.
32. Virchow JC, Barnes PJ. Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(6):577.
33. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo J-L. Definition and classification of asthma in the workplace. *Asthma in the Workplace*: CRC Press; 2006. p. 27-34.
34. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368-78.
35. Malo JL C-YM, Bernstein DI. *Asthma in the Workplace*. 4th ed. Boca Raton, London, New York: Taylor & Francis Group; 2013.
36. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):545-50.
37. Brooks SM, Bernstein IL. Irritant-induced airway disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(4):747-68, vi.
38. Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):140-4.
39. Brooks SM. Reactive airways dysfunction syndrome and considerations of irritant-induced Asthma. *J Occup Environ Med*. 2013;55(9):1118-20.
40. Collaborators GOCRRE. Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occupational and environmental medicine*. 2020;77(3):142-50.
41. Lau A, Tarlo SM. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy, asthma & immunology research*. 2019;11(2):188.
42. Gotzev S, Lipszyc JC, Connor D, Tarlo SM. Trends in Occupations and Work Sectors Among Patients With Work-Related Asthma at a Canadian Tertiary Care Clinic. *Chest*. 2016;150(4):811-8.
43. Lau A, Tarlo SM. Update on the Management of Occupational Asthma and Work-Exacerbated Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):188-200.
44. Mazurek JM, Weissman DN. Occupational Respiratory Allergic Diseases in Healthcare Workers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(11):77.
45. Lipinska-Ojrzanowska A, Walusiak-Skorupa J, Nowakowska-Swirta E, Wiszniewska M. Predicting occupational allergy in culinary and hairdressing apprentices. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(1):68-71.

46. Merget R, Pham N, Schmidtke M, Casjens S, van Kampen V, Sander I, et al. Medical surveillance and long-term prognosis of occupational allergy due to platinum salts. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017;90(1):73-81.
47. Kurt OK, Ergun D, Basaran N. Can the ceramic industry be a new and hazardous sector for work-related asthma? *Respiratory medicine*. 2018;137:176-80.
48. Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, Folletti I, Lipinska-Ojrzanowska A, Lopata AL, et al. Food processing and occupational respiratory allergy- An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1852-71.
49. World Allergy Organization. Sensitizing agents inducers of occupational asthma, hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic bronchitis: World Allergy Organization; 2019 July [Available from: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/sensitizing-agents-inducers-of-occupational-asthma>].
50. The Association of Occupational and Environmental Clinics. Exposure Code List [Available from: <http://www.aoecdata.org/ExpCodeLookup.aspx>].
51. Kurt OK, Basaran N. Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(8):38.
52. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(2):364-73.
53. Hur GY, Koh DH, Kim HA, Park HJ, Ye YM, Kim KS, et al. Prevalence of work-related symptoms and serum-specific antibodies to wheat flour in exposed workers in the bakery industry. *Respiratory medicine*. 2008;102(4):548-55.
54. Kim YK, Son JW, Kim HY, Park HS, Lee MH, Cho SH, et al. New occupational allergen in citrus farmers: citrus red mite (*Panonychus citri*). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(2):223-8.
55. Piirila PL, Nordman H, Keskinen HM, Luukkonen R, Salo SP, Tuomi TO, et al. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):516-22.
56. Welinder H, Nielsen J, Rylander L, Stahlbom B. A prospective study of the relationship between exposure and specific antibodies in workers exposed to organic acid anhydrides. *Allergy*. 2001;56(6):506-11.
57. Bernstein DI, Cartier A, Cote J, Malo JL, Boulet LP, Wanner M, et al. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):445-50.
58. Bernstein IL, Bernstein JA, Miller M, Tierzieva S, Bernstein DI, Lummus Z, et al. Immune responses in farm workers after exposure to *Bacillus thuringiensis* pesticides. *Environ Health Perspect*. 1999;107(7):575-82.
59. Park JW, Kim CW, Kim KS, Choi SY, Kang DB, Ko SH, et al. Role of skin prick test and serological measurement of specific IgE in the diagnosis of occupational asthma resulting from exposure to vinyl sulphone reactive dyes. *Occup Environ Med*. 2001;58(6):411-6.

60. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1351-8.
61. Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, Salmikangas P, et al. Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science*. 2004;304(5668):300-4.
62. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211-21.
63. Walters GI, Soundy A, Robertson AS, Burge PS, Ayres JG. Understanding health beliefs and behaviour in workers with suspected occupational asthma. *Respiratory medicine*. 2015;109(3):379-88.
64. Ellis PR, Walters GI. Missed opportunities to identify occupational asthma in acute secondary care. *Occup Med (Lond)*. 2018;68(1):56-9.
65. Yildiz AN, Piskin TM, Alaguney ME, Kurt OK, Ozlu A, Basarali MK. Attitudes and behaviors of family physicians regarding occupational diseases. *Archives of environmental & occupational health*. 2019;74(1-2):85-92.
66. Mazurek JM, White GE, Moorman JE, Storey E. Patient-physician communication about work-related asthma: what we do and do not know. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):97-102.
67. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(3):388-407.
68. North CM, Ezendam J, Hotchkiss JA, Maier C, Aoyama K, Enoch S, et al. Developing a framework for assessing chemical respiratory sensitization: A workshop report. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;80:295-309.
69. Daniels RD. Occupational asthma risk from exposures to toluene diisocyanate: A review and risk assessment. *Am J Ind Med*. 2018;61(4):282-92.
70. Banks DE. The health effects of silica and coal dust exposures. *Interstitial Lung Disease*, 5th, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House, Shelton, CT. 2011:499.
71. Lynch J, McCune W. Adverse effects of crystalline silica exposure. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:761-8.
72. Medicine TLR. The world is failing on silicosis. 2019.
73. Hobson J. To die for? The health and safety of fast fashion. Oxford University Press UK; 2013.
74. Akgun M, Mirici A, Ucar EY, Kantarci M, Araz O, Gorguner M. Silicosis in Turkish denim sandblasters. *Occupational medicine*. 2006;56(8):554-8.
75. Blackley DJ, Crum JB, Halldin CN, Storey E, Laney AS. Resurgence of Progressive Massive Fibrosis in Coal Miners - Eastern Kentucky, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(49):1385-9.

76. SGK istatistik yıllıkları 2019: T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu; 2019 [Available from: http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari].
77. Huaux F. New developments in the understanding of immunology in silicosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(2):168-73.
78. Thakur SA, Hamilton R, Jr., Pikkarainen T, Holian A. Differential binding of inorganic particles to MARCO. *Toxicol Sci*. 2009;107(1):238-46.
79. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012;379(9830):2008-18.
80. Duchange L, Brichet A, Lamblin C, Tillie I, Tonnel AB, Wallaert B. [Acute silicosis. Clinical, radiologic, functional, and cytologic characteristics of the broncho-alveolar fluids. Observations of 6 cases]. *Rev Mal Respir*. 1998;15(4):527-34.
81. Goodman GB, Kaplan PD, Stachura I, Castranova V, Pailles WH, Lapp NL. Acute silicosis responding to corticosteroid therapy. *Chest*. 1992;101(2):366-70.
82. Xipell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute silicoproteinosis. *Thorax*. 1977;32(1):104-11.
83. Rose C, Heinzerling A, Patel K, Sack C, Wolff J, Zell-Baran L, et al. Severe Silicosis in Engineered Stone Fabrication Workers - California, Colorado, Texas, and Washington, 2017-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(38):813-8.
84. Marchiori E, Ferreira A, Müller NL. Silicoproteinosis: high-resolution CT and histologic findings. *J Thorac Imaging*. 2001;16(2):127-9.
85. Souza CA, Marchiori E, Gonçalves LP, Meirelles GS, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Comparative study of clinical, pathological and HRCT findings of primary alveolar proteinosis and silicoproteinosis. *Eur J Radiol*. 2012;81(2):371-8.
86. Marchiori E, Souza CA, Barbassa TG, Escuissato DL, Gasparetto EL, Souza AS, Jr. Silicoproteinosis: high-resolution CT findings in 13 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1402-6.
87. Stafford M, Cappa A, Weyant M, Lara A, Ellis J, Jr., Weitzel NS, et al. Treatment of acute silicoproteinosis by whole-lung lavage. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;17(2):152-9.
88. Kreiss K, Zhen B. Risk of silicosis in a Colorado mining community. *Am J Ind Med*. 1996;30(5):529-39.
89. Munakata M, Homma Y, Matsuzaki M, Ogasawara H, Sasaki Y, Kawakami Y. Rales in silicosis. A correlative study with physiological and radiological abnormalities. *Respiration*. 1985;48(2):140-4.
90. Wang XR, Christiani DC. Respiratory symptoms and functional status in workers exposed to silica, asbestos, and coal mine dusts. *J Occup Environ Med*. 2000;42(11):1076-84.
91. Hertzberg VS, Rosenman KD, Reilly MJ, Rice CH. Effect of occupational silica exposure on pulmonary function. *Chest*. 2002;122(2):721-8.

92. Choi EK, Park HL, Yoo IR, Kim SJ, Kim YK. The clinical value of F-18 FDG PET/CT in differentiating malignant from benign lesions in pneumoconiosis patients. *Eur Radiol*. 2020;30(1):442-51.
93. Singer JP, Chen H, Phelan T, Kukreja J, Golden JA, Blanc PD. Survival following lung transplantation for silicosis and other occupational lung diseases. *Occup Med (Lond)*. 2012;62(2):134-7.
94. Leso V, Fontana L, Romano R, Gervetti P, Iavicoli I. Artificial Stone Associated Silicosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4).
95. Akgun M, Araz O, Ucar EY, Karaman A, Alper F, Gorguner M, et al. Silicosis Appears Inevitable Among Former Denim Sandblasters: A 4-Year Follow-up Study. *Chest*. 2015;148(3):647-54.
96. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):453-4.
97. IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS: International Agency for Research on Cancer (IARC); [Available from: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>].
98. Wang D, Yang M, Liu Y, Ma J, Shi T, Chen W. Association of Silica Dust Exposure and Cigarette Smoking With Mortality Among Mine and Pottery Workers in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202787.
99. Attfield MD, Costello J. Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers. *Am J Ind Med*. 2004;45(2):129-38.
100. Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: a 44-year cohort study of 34,018 workers. *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1424-33.
101. Güngen AC, Aydemir Y, Çoban H, Düzenli H, Tasdemir C. Lung cancer in patients diagnosed with silicosis should be investigated. *Respir Med Case Rep*. 2016;18:93-5.
102. Castranova V. Signaling pathways controlling the production of inflammatory mediators in response to crystalline silica exposure: role of reactive oxygen/nitrogen species. *Free radical biology and medicine*. 2004;37(7):916-25.
103. Lee S, Hayashi H, Mastuzaki H, Kumagai-Takei N, Otsuki T. Silicosis and autoimmunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):78-84.
104. McCarthy JL, Green W, Sohal R. Crowding stress and adrenal mitochondrial 11 β -hydroxylation in vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1976;153(3):528-31.
105. Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice—Which to Use Regarding Disease Outcomes? *Antioxidants*. 2021;10(3):414.

106. Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985-2006)-a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med*. 2011;54(4):255-62.
107. Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, Fridel L, Fuks L, Fireman E, et al. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. *Occup Med (Lond)*. 2015;65(6):444-50.
108. Koeger AC, Alcaix D, Gutmann L, Rozenberg S, Arnaud J, Camus JP. [Silica, silicones and connectivitis. 20 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1991;58(2):113-20.
109. Koeger AC, Nguyen JM, Fleurette F. Epidemiology of scleroderma among women: assessment of risk from exposure to silicone and silica. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1853-5.
110. Ghahramani N. Silica nephropathy. *Int J Occup Environ Med*. 2010;1(3):108-15.
111. Millerick-May ML, Schrauben S, Reilly MJ, Rosenman KD. Silicosis and chronic renal disease. *Am J Ind Med*. 2015;58(7):730-6.
112. Calvert GM, Steenland K, Palu S. End-stage renal disease among silica-exposed gold miners. A new method for assessing incidence among epidemiologic cohorts. *Jama*. 1997;277(15):1219-23.
113. Steenland NK, Thun MJ, Ferguson CW, Port FK. Occupational and other exposures associated with male end-stage renal disease: a case/control study. *Am J Public Health*. 1990;80(2):153-7.
114. Möhner M, Pohrt A, Gellissen J. Occupational exposure to respirable crystalline silica and chronic non-malignant renal disease: systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017;90(7):555-74.
115. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med*. 2003;60(4):237-43.
116. Wiles FJ, Baskind E, Hessel PA, Bezuidenhout B, Hnizdo E. Lung function in silicosis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;63(6):387-91.
117. Hnizdo E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. *Br J Ind Med*. 1992;49(7):472-9.
118. Merget R, Bauer T, Küpper H, Philippou S, Bauer H, Breitstadt R, et al. Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Archives of toxicology*. 2002;75(11-12):625-34.
119. Interior UDot, Mines UBo, US Geological Survey s, Minerals BoI. Crystalline Silica Primer. Special Publication. 1992.
120. Lapp NL. Lung disease secondary to inhalation of nonfibrous minerals. *Clinics in chest medicine*. 1981;2(2):219-33.

121. Fubini B, Bolis V, Cavenago A, Volante M. Physicochemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological responses. *Scand J Work Environ Health*. 1995;21 Suppl 2:9-14.
122. Norboo T, Angchuk PT, Yahya M, Kamat SR, Pooley FD, Corrin B, et al. Silicosis in a Himalayan village population: role of environmental dust. *Thorax*. 1991;46(5):341-3.
123. Drechsel DA, Barlow CA, Bare JL, Jacobs NF, Henshaw JL. Historical evolution of regulatory standards for occupational and consumer exposures to industrial talc. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018;92:251-67.
124. Humans IWGotEoCRt. Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts: International Agency for Research on Cancer; 2012.
125. Fruijtier-Polloth C. The safety of nanostructured synthetic amorphous silica (SAS) as a food additive (E 551). *Arch Toxicol*. 2016;90(12):2885-916.
126. Wade WA, Petsonk EL, Young B, Mogri I. Severe occupational pneumoconiosis among West Virginian coal miners: one hundred thirty-eight cases of progressive massive fibrosis compensated between 2000 and 2009. *Chest*. 2011;139(6):1458-62.
127. Cohen RA, Petsonk EL, Rose C, Young B, Regier M, Najmuddin A, et al. Lung Pathology in U.S. Coal Workers with Rapidly Progressive Pneumoconiosis Implicates Silica and Silicates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(6):673-80.
128. Silicosis screening in surface coal miners--Pennsylvania, 1996-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49(27):612-5.
129. Akgun M, Araz O, Akkurt I, Eroglu A, Alper F, Saglam L, et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1295-303.
130. Vallyathan V, Shi XL, Dalal NS, Irr W, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(5):1213-9.
131. Bakan ND, Özkan G, Çamsari G, Gür A, Bayram M, Açıkmeşe B, et al. Silicosis in denim sandblasters. *Chest*. 2011;140(5):1300-4.
132. Zhang M, Zheng YD, Du XY, Lu Y, Li WJ, Qi C, et al. Silicosis in automobile foundry workers: a 29-year cohort study. *Biomed Environ Sci*. 2010;23(2):121-9.
133. Hoy RF, Baird T, Hammerschlag G, Hart D, Johnson AR, King P, et al. Artificial stone-associated silicosis: a rapidly emerging occupational lung disease. *Occup Environ Med*. 2018;75(1):3-5.
134. Pérez-Alonso A, Córdoba-Doña JA, Millares-Lorenzo JL, Figueroa-Murillo E, García-Vadillo C, Romero-Morillos J. Outbreak of silicosis in Spanish quartz conglomerate workers. *Int J Occup Environ Health*. 2014;20(1):26-32.
135. Heinzerling A, Cummings KJ, Flattery J, Weinberg JL, Materna B, Harrison R. Radiographic Screening Reveals High Burden of Silicosis among Workers at an

Engineered Stone Countertop Fabrication Facility in California. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(6):764-6.

136. Valiante DJ, Schill DP, Rosenman KD, Socie E. Highway repair: a new silicosis threat. *Am J Public Health*. 2004;94(5):876-80.

137. Linch KD. Respirable concrete dust--silicosis hazard in the construction industry. *Appl Occup Environ Hyg*. 2002;17(3):209-21.

138. Swanepoel AJ, Rees D, Renton K, Swanepoel C, Kromhout H, Gardiner K. Quartz exposure in agriculture: literature review and South African survey. *Ann Occup Hyg*. 2010;54(3):281-92.

139. Johnson WM, Busnardo MS. Silicosis following employment in the manufacture of silica flour and industrial sand. *J Occup Med*. 1993;35(7):716-9.

140. Birk T, Mundt KA, Guldner K, Parsons W, Luippold RS. Mortality in the German porcelain industry 1985-2005: first results of an epidemiological cohort study. *J Occup Environ Med*. 2009;51(3):373-85.

141. Bailey M, Ansoborlo E, Guilmette R, Paquet F. Updating the ICRP human respiratory tract model. *Radiation protection dosimetry*. 2007;127(1-4):31-4.

142. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nature immunology*. 2008;9(8):847.

143. Kelley D, Lee K. Pulmonary response to Ludox colloidal silica inhalation exposure in rats. *Toxicologist*. 1990;10:202A.

144. Rimal B, Greenberg AK, Rom WN. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2005;11(2):169-73.

145. Roney N, Faroon O, Williams M, Jones DG, Klotzbach JM, Kawa M, et al. Toxicological profile for silica. 2019.

146. Sakai-Kato K, Hidaka M, Un K, Kawanishi T, Okuda H. Physicochemical properties and in vitro intestinal permeability properties and intestinal cell toxicity of silica particles, performed in simulated gastrointestinal fluids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2014;1840(3):1171-80.

147. Absher MP, Hemenway DR, Leslie KO, Trombley L, Vacek P. Intrathoracic distribution and transport of aerosolized silica in the rat. *Experimental lung research*. 1992;18(5):743-57.

148. Ibrahim KS, Ahmed SB, Amer NM. Study of kidney dysfunction in non-silicotic Egyptian workers. *International Journal of hygiene and environmental Health*. 2011;214(1):53-8.

149. Vacek PM, Hemenway DR, Absher MP, Goodwin GD. The translocation of inhaled silicon dioxide: an empirically derived compartmental model. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1991;17(3):614-26.

150. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2001;14(6):409-21.

151. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European journal of pharmacology*. 2001;429(1-3):195-207.
152. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;899(1):136-47.
153. Nohl H, Kozlov A, Gille L, Staniek K. Cell respiration and formation of reactive oxygen species: facts and artefacts. *Biochemical Society Transactions*. 2003;31(6):1308-11.
154. Emmendoerffer A, Hecht M, Boeker T, Mueller M, Heinrich U. Role of inflammation in chemical-induced lung cancer. *Toxicology letters*. 2000;112:185-91.
155. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
156. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
157. Laitonjam WS. Natural antioxidants (NAO) of plants acting as scavengers of free radicals. *Studies in natural products chemistry*. 37: Elsevier; 2012. p. 259-75.
158. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
159. Zuo L, Clanton TL. Reactive oxygen species formation in the transition to hypoxia in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289(1):C207-16.
160. Zuo L, Youtz DJ, Wold LE. Particulate matter exposure exacerbates high glucose-induced cardiomyocyte dysfunction through ROS generation. *PLoS One*. 2011;6(8):e23116.
161. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res*. 2016;17(1):150.
162. Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(12):1507-16.
163. Suski JM, Lebiezinska M, Bonora M, Pinton P, Duszynski J, Wieckowski MR. Relation between mitochondrial membrane potential and ROS formation. *Methods Mol Biol*. 2012;810:183-205.
164. Siems WG, Grune T, Esterbauer H. 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small intestine. *Life sciences*. 1995;57(8):785-9.
165. Anlar HG, Taner G, Bacanlı M, Iritas S, Kurt T, Tutkun E, et al. Assessment of DNA damage in ceramic workers. *Mutagenesis*. 2018;33(1):97-104.
166. Pilger A, Germadnik D, Schaffer A, Theiler A, Pils P, Sluka F, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine in leukocyte DNA and urine of quartz-exposed workers and patients with silicosis. *International archives of occupational and environmental health*. 2000;73(5):305-10.

167. Peluso ME, Munnia A, Giese RW, Chellini E, Ceppi M, Capacci F. Oxidatively damaged DNA in the nasal epithelium of workers occupationally exposed to silica dust in Tuscany region, Italy. *Mutagenesis*. 2015;30(4):519-25.
168. Stadtman ER. Role of oxidant species in aging. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(9):1105-12.
169. Weber D, Davies MJ, Grune T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: Focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biol*. 2015;5:367-80.
170. Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, et al. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass spectrometry reviews*. 2005;24(1):55-99.
171. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2005;16(10):577-86.
172. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*. 1997;6(4):391-7.
173. Quan W, Huang Y, Zhang X, Weng Y, Li Y. Serum antioxidant status of bilirubin, albumin, uric acid, and creatinine in patients with meningitis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*. 2020;13(2):857-65.
174. Zitka O, Skalickova S, Gumulec J, Masarik M, Adam V, Hubalek J, et al. Redox status expressed as GSH: GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients. *Oncology letters*. 2012;4(6):1247-53.
175. Pizzorno J. Glutathione! Integrative Medicine: A Clinician's Journal. 2014;13(1):8.
176. Ithayaraja CM. Mini-review: Metabolic functions and molecular structure of glutathione reductase. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;9:104-15.
177. Nogueira CW, Zeni G, Rocha JB. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chemical reviews*. 2004;104(12):6255-86.
178. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(6):1583-606.
179. Goyal MM, Basak A. Human catalase: looking for complete identity. *Protein & cell*. 2010;1(10):888-97.
180. Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis-Pinheiro M. Glutathione peroxidase family—an evolutionary overview. *The FEBS journal*. 2008;275(15):3959-70.
181. Thisse C, Degraeve A, Kryukov GV, Gladyshev VN, Obrecht-Pflumio S, Krol A, et al. Spatial and temporal expression patterns of selenoprotein genes during embryogenesis in zebrafish. *Gene Expr Patterns*. 2003;3(4):525-32.

182. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, Castranova V, Donaldson K, Nelson G, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006;9(5):357-95.
183. Kawasaki H. A mechanistic review of silica-induced inhalation toxicity. *Inhal Toxicol.* 2015;27(8):363-77.
184. Sayan M, Mossman BT. The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases. *Particle and fibre toxicology.* 2015;13(1):1-15.
185. Kawasaki H. A mechanistic review of silica-induced inhalation toxicity. *Inhalation toxicology.* 2015;27(8):363-77.
186. Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, Sadler JJ, Colegio OR, Tephly LA, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(26):9035-40.
187. Hari A, Zhang Y, Tu Z, Detampel P, Stenner M, Ganguly A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci Rep.* 2014;4:7281.
188. Hegde B, Bodduluri SR, Satpathy SR, Alghsham RS, Jala VR, Uriarte SM, et al. Inflammasome-Independent Leukotriene B4 Production Drives Crystalline Silica-Induced Sterile Inflammation. *J Immunol.* 2018;200(10):3556-67.
189. Blanco-Pérez JJ, Blanco-Dorado S, Rodríguez-García J, Gonzalez-Bello ME, Salgado-Barreira Á, Caldera-Díaz AC, et al. Serum levels of inflammatory mediators as prognostic biomarker in silica exposed workers. *Sci Rep.* 2021;11(1):13348.
190. Lee JS, Shin JH, Lee JO, Lee KM, Kim JH, Choi BS. Serum Levels of Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Coal Workers' Pneumoconiosis: One-year Follow-up Study. *Saf Health Work.* 2010;1(1):69-79.
191. Chen Y, Li C, Lu Y, Zhuang H, Gu W, Liu B, et al. IL-10-Producing CD1d(hi)CD5(+) Regulatory B Cells May Play a Critical Role in Modulating Immune Homeostasis in Silicosis Patients. *Front Immunol.* 2017;8:110.
192. Braz NF, Carneiro AP, Amorim MR, de Oliveira Ferreira F, Lacerda AC, Silva de Miranda A, et al. Association between inflammatory biomarkers in plasma, radiological severity, and duration of exposure in patients with silicosis. *J Occup Environ Med.* 2014;56(5):493-7.
193. Pridgeon C, Bugeon L, Donnelly L, Straschil U, Tudhope SJ, Fenwick P, et al. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(12):515-24.
194. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2011;208(7):1339-50.
195. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004;21(4):467-76.

196. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *The Journal of clinical investigation*. 2019;129(4):1493-503.
197. Muraro A, Lemanske Jr RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(5):1347-58.
198. Li S, Morita H, Sokolowska M, Tan G, Boonpiyathad T, Opitz L, et al. Gene expression signatures of circulating human type 1, 2, and 3 innate lymphoid cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(6):2321.
199. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75(2):311-25.
200. Quirce S, Campo P, Dominguez-Ortega J, Fernandez-Nieto M, Gomez-Torrijos E, Martinez-Arcediano A, et al. New developments in work-related asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):271-81.
201. Raulf-Heimsoth M, Liebig R, Marczynski B, Borowitzki G, Bernard S, Freundt S, et al. Implementation of non-invasive methods in the diagnosis of diisocyanate-induced asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:293-300.
202. Etebari M, Sajjadi SE, Jafarian-Dehkordi A, Nazmakanipour S. Genotoxicity evaluation of hydroalcoholic and aqueous extracts of *Dorema aucheri* by the comet assay. *Advanced biomedical research*. 2016;5.
203. Yavuz-Kocaman A, Rencuzogullari E, Ila HB, Topaktas M. The genotoxic effect of potassium metabisulfite using chromosome aberration, sister chromatid exchange, micronucleus tests in human lymphocytes and chromosome aberration test in bone marrow cells of rats. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2008;49(4):276-82.
204. Tucker JD, Auletta A, Cimino MC, Dearfield KL, Jacobson-Kram D, Tice RR, et al. Sister-chromatid exchange: second report of the Gene-Tox Program. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1993;297(2):101-80.
205. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen I-L, Heim S, Högstedt B, Knudsen L, et al. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer research*. 1994;54(11):2919-22.
206. Topaktas M, Rencuzogullari E. *Sitogenetik (Cytogenetic)*. Ankara, Turkey. Nobel Press; 2010.
207. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*. 2009;4(6):825-37.
208. Kirsch-Volders M, Plas G, Elhajouji A, Lukamowicz M, Gonzalez L, Vande Loock K, et al. The in vitro MN assay in 2011: origin and fate, biological significance, protocols, high throughput methodologies and toxicological relevance. *Arch Toxicol*. 2011;85(8):873-99.

209. Karahalil B, Karakaya AE, Burgaz S. The micronucleus assay in exfoliated buccal cells: application to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res.* 1999;442(1):29-35.
210. Sagari SG, Babannavar R, Lohra A, Kodgi A, Bapure S, Rao Y, et al. Micronuclei frequencies and nuclear abnormalities in oral exfoliated cells of nuclear power plant workers. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):ZC15-7.
211. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis.* 2007;28(3):625-31.
212. Mutamba JT, Svilar D, Prasongtanakij S, Wang XH, Lin YC, Dedon PC, et al. XRCC1 and base excision repair balance in response to nitric oxide. *DNA Repair (Amst).* 2011;10(12):1282-93.
213. Wang Y, Lin J, Shu J, Li H, Ren Z. Oxidative damage and DNA damage in lungs of an ovalbumin-induced asthmatic murine model. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4819-30.
214. Krishna G, Hayashi M. In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutat Res.* 2000;455(1-2):155-66.
215. Şekeroğlu V, Atlı-Şekeroğlu Z. Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2011;68(4):241-52.
216. Rossnerova A, Spatova M, Rossner P, Jr., Novakova Z, Solansky I, Sram RJ. Factors affecting the frequency of micronuclei in asthmatic and healthy children from Ostrava. *Mutat Res.* 2011;708(1-2):44-9.
217. Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. *Arch Toxicol.* 2013;87(1):73-98.
218. Saini M, Yadav AS. Elevation of Micronuclei and other nuclear anomalies in the Exfoliated Buccal Mucosa in Asthmatic Subjects. *Research Reports.* 2019;3.
219. Koutsoumplias D, Damati A, Thanasias E, Vlastos D, Halkos G, Matthopoulos D, et al. Evaluation of the genetic damage to workers in a Greek shipyard. *Ind Health.* 2021.
220. Sycheva LP, Kiselev SM, Shandala NK. Cytogenetic analysis (buccal micronucleus cytome assay) of radioactive waste management workers. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2021;870-871:503403.
221. Aslanturk OS, Askin Celik T. Genotoxic risk assessment in professionals working hairdressers area using buccal micronucleus assay, in Aydin City, Turkey. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(17):14700-5.
222. Herrstrom P, Bratt I, Holmen A, Hogstedt B. Micronuclei in lymphocyte subsets in relation to immune proteins and allergic disease. *Mutat Res.* 1998;405(1):35-40.
223. Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y, Rong Y, Chen W. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC public health.* 2016;16(1):1-17.

224. Halder A, De M. Increase in DNA damage in lymphocytes and micronucleus frequency in buccal cells in silica-exposed workers. *Indian J Occup Environ Med.* 2012;16(1):34-7.
225. Demircigil GC, Coskun E, Vidinli N, Erbay Y, Yilmaz M, Cimrin A, et al. Increased micronucleus frequencies in surrogate and target cells from workers exposed to crystalline silica-containing dust. *Mutagenesis.* 2010;25(2):163-9.
226. (ILO) ILO. Guidelines for the Use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Geneva: ILO; 2011.
227. (ILO) ILO. Pnömokonyoz Radyografilerinin ILO Uluslararası Sınıflandırması Kullanım Rehberi. Geneva; 2011.
228. MacIntyre N. Series “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing”. Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi. Number 4 in this Series Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26:720-35.
229. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respiratory Soc;* 2012.
230. Borak J, Lefkowitz R. Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine.* 2016;66(2):95-105.
231. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.* 2004;61(2):192-208.
232. Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J.* 2005;35(4):240-6.
233. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2003;112(2):271-82.
234. Bishopp A, Sathiyamurthy R, Manney S, Webster C, Krishna MT, Mansur AH. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: a prospective case-control study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2017;118(4):445-51.
235. Yang L-L, Huang M-S, Huang C-C, Wang T-H, Lin M-C, Wu C-C, et al. The association between adult asthma and superoxide dismutase and catalase gene activity. *International archives of allergy and immunology.* 2011;156(4):373-80.
236. Jacobson GA, Yee KC, Ng CH. Elevated plasma glutathione peroxidase concentration in acute severe asthma: comparison with plasma glutathione peroxidase activity, selenium and malondialdehyde. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(4):423-30.
237. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Page N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(3):430-8.
238. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemièrè C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1185-7.

239. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert review of respiratory medicine*. 2019;13(11):1057-68.
240. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13(5):715-25.
241. McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity*. 2008;28(4):445-53.
242. Xie M, Mustovich AT, Jiang Y, Trudeau JB, Ray A, Ray P, et al. IL-27 and type 2 immunity in asthmatic patients: association with severity, CXCL9, and signal transducer and activator of transcription signaling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):386-94. e5.
243. Qin L, Li Z, Fan Y, Fang X, Zhang C, Yue J, et al. Exploration of plasma interleukin-27 levels in asthma patients and the correlation with lung function. *Respiratory medicine*. 2020;175:106208.
244. Chapman AM, Malkin DJ, Camacho J, Schiestl RH. IL-13 overexpression in mouse lungs triggers systemic genotoxicity in peripheral blood. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2014;769:100-7.
245. Lintsov A, Pleskach N, Spivak I, Slizhov P, Shevelev S, Uslontsev B, et al. Analysis of micronuclei in buccal epithelial cells from asthmatic patients. *Eur Respiratory Soc*; 2019.
246. Sellamuthu R, Umbright C, Roberts JR, Cumpston A, McKinney W, Chen BT, et al. Molecular insights into the progression of crystalline silica-induced pulmonary toxicity in rats. *Journal of Applied Toxicology*. 2013;33(4):301-12.
247. Vallyathan V, Shi X, Dalal N, Irr W, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(5):1213-19.
248. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Disease-a-Month*. 2007;53(8):394-416.
249. Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(12):1507-16.
250. Baron PA, Rice FL, Key-Schwartz R, Bartley D, Schlecht P. Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. 2002.
251. Mao W-j, Chen J-y, Zheng M-f, Ye S-g, Liu F, He Y-j, et al. Lung transplantation for end-stage silicosis. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2011;53(8):845-9.
252. Gulumian M, Borm P, Vallyathan V, Castranova V, Donaldson K, Nelson G, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2006;9(5):357-95.
253. Scalia Carneiro AP, Algranti E, Chérot-Kornobis N, Silva Bezerra F, Tibiriça Bon AM, Felicidade Tomaz Braz N, et al. Inflammatory and oxidative stress

biomarkers induced by silica exposure in crystal craftsmen. *American journal of industrial medicine*. 2020;63(4):337-47.

254. Palabiyik SS, Girgin G, Tutkun E, Yilmaz OH, Baydar T. Immunomodulation and oxidative stress in denim sandblasting workers: changes caused by silica exposure. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(3):431-7.

255. Anlar HG, Bacanli M, İritaş S, Bal C, Kurt T, Tutkun E, et al. Effects of occupational silica exposure on oxidative stress and immune system parameters in ceramic workers in Turkey. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2017;80(13-15):688-96.

256. Azari MR, Ramazani B, Mosavian MA, Movahadi M, Salehpour S. Serum malondialdehyde and urinary neopterin levels in glass sandblasters exposed to crystalline silica aerosols. *International Journal of Occupational Hygiene*. 2011:29-32.

257. Nardi J, Nascimento S, Göethel G, Gauer B, Sauer E, Fão N, et al. Inflammatory and oxidative stress parameters as potential early biomarkers for silicosis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;484:305-13.

258. Hassani E, Bagheri M, Rad IA, Mohebbi I. Association between SNPs at IL-17A and IL-17F and susceptibility to accelerated silicosis. *Toxicol Ind Health*. 2017;33(9):673-80.

259. Dubin PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2007;292(2):L519-L28.

260. Komura K, Fujimoto M, Hasegawa M, Ogawa F, Hara T, Muroi E, et al. Increased serum interleukin 23 in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(1):120-5.

261. Slavov E, Miteva L, Prakova G, Gidikova P, Stanilova S. Correlation between TNF-alpha and IL-12p40-containing cytokines in silicosis. *Toxicol Ind Health*. 2010;26(8):479-86.

262. da Silva FMRJ, Tavella RA, Fernandes CLF, Dos Santos M. Genetic damage in coal and uranium miners. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021;866:503348.

263. Anlar HG, Bacanli M, Kurt Ö K, Eraydin C. DNA damage assessment with buccal micronucleus cytome assay in Turkish coal miners. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2019;70(4):283-9.

264. Villarini M, Moretti M, Fatigoni C, Agea E, Dominici L, Mattioli A, et al. Evaluation of primary DNA damage, cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms for CYP1A1 and GSTM1 in road tunnel construction workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2008;71(21):1430-9.

EK 1. Etik Kurul İzin Belgesi



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1561

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 02 TEMMUZ 2019 SALI
Toplantı No : 2019/17
Proje No : GO 19/594 (Değerlendirme Tarihi: 28.05.2019)
Karar No : 2019/17-29

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Merve BACANLI, Dr. Öğr. Üyesi Dilek ERGÜN, Uzm. Dr. Mevlüt KARATAŞ ile birlikte çalışacakları ve Doç. Dr. Özlem Kar KURT'un doktora tezi olan, GO 19/594 kayıt numaralı, **"İşle İlişkili Astım ve Silikozis Tanılı Hastalarda Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Genotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 03 Temmuz 2019-03 Temmuz 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--------|---------------------------------|--------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU | ☐ | Başkan | 9 Doç. Dr. Gözde GİRGİN | ☐ | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU | ☐ | (Üye) | 10 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR | ☐ | (Üye) |
| İZİNLİ | | | İZİNLİ | | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA | ☐ | (Üye) | 11. Doç. Dr. Can Ebru KURT | ☐ | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. N. AM | ☐ | (Üye) | 12. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL | ☐ | |
| 5. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN | ☐ | (Üye) | 13. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ | ☐ | (Üye) |
| İZİNLİ | | | İZİNLİ | | |
| 6. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | ☐ | (Üye) | 14. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | ☐ | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU | ☐ | (Üye) | 15. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL | ☐ | |
| İZİNLİ | | | | | |
| 8. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK | ☐ | (Üye) | 16. Av. Meltem ONURLU | ☐ | (Üye) |



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Özlem Kar Kurt
Ödev başlığı: İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI HASTALARDA OKSİDA...
Gönderi Başlığı: İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI HASTALARDA OKSİDA...
Dosya adı: em_KAR_KURT_Farmaso_tik_Toksikoloji-Doktora_Tezi_-_BENZE...
Dosya boyutu: 945.11K
Sayfa sayısı: 100
Kelime sayısı: 23,707
Karakter sayısı: 152,693
Gönderim Tarihi: 16-Ara-2021 02:49ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1731939117

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI
HASTALARDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN VE
GENOTOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Özlem KAR KURT

Farmasötik Toksikoloji Doktora Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2021

İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI HASTALARDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN VE GENOTOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Özlem Kar Kurt

Gönderim Tarihi: 16-Ara-2021 02:49PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1731939117

Dosya adı: em_KAR_KURT_Farmaso_tik_Toksikoloji-Doktora_Tezi_-_BENZERL_K.pdf (945.11K)

Kelime sayısı: 23707

Karakter sayısı: 152693

İŞLE İLİŞKİLİ ASTIM VE SİLİKOZİS TANILI HASTALARDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN VE GENOTOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

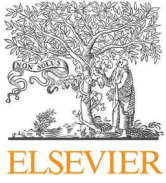
ORJİNALLİK RAPORU

%19	%19	%3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%9
2	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
3	turkish.elisatest-kit.com İnternet Kaynağı	%2
4	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.solunum.org.tr İnternet Kaynağı	%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
7	www.hisam.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1

www.ssyv.org.tr



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Clinical Trial Paper

Can the ceramic industry be a new and hazardous sector for work-related asthma?

Ozlem Kar Kurt^{a,*}, Dilek Ergun^b, Nursen Basaran^c^a Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Occupational Medicine, Ankara, Turkey^b Occupational and Environmental Diseases Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey^c Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords:

Work-related asthma
Occupational asthma
Ceramic sector
Metal industry

ABSTRACT

Background: Work-related asthma (WRA) constitutes a significant proportion of all asthma cases and continues to be reported from different industries. The aim of the study was to identify the occupations that can be related to WRA and diagnostic steps used in suspected WRA patients.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical records of WRA suspected patients who were referred to Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Turkey from January 2015 to January 2017. Detailed occupational history, the diagnostic steps such as pulmonary function testing (PFT), peak expiratory flow (PEF) monitoring and nonspecific bronchial provocation tests (NSBPT) were recorded.

Results: Among 160 patients, 148 were male and 12 were female. Only 2 of them were diagnosed as work-exacerbated asthma (WEA). Diagnosis of asthma was based on using reversible airflow limitation 28.8% (n = 46) or NSBPT 31.9% (n = 51). Toxicological analysis showed that 28 patients had heavy metal poisoning, 9 patients had solvent poisoning, 4 patients had both. According to occupations, 32 of them were ceramic workers (20.0%) and 27 of them were metal workers (16.9%). Plastic workers (4 ± 2.8 years), cleaners (6.2 ± 5.7 years), metal workers (7.4 ± 5.4 years), painters (10 ± 5.2 years), ceramic workers (10.8 ± 5.9 years) had the shortest exposure durations for development of occupational asthma (OA). An analysis of variance showed that the effect of heavy metal and solvent poisoning on mean time for onset of OA was not significant.

Conclusions: The results demonstrate that besides the sectors known to cause WRA, ceramic and metal industries can be related to important exposures related to WRA. Medical surveillance of employees in this sector is important in early detection.

1. Introduction

Asthma is a common respiratory condition characterized by variable pulmonary symptoms and variable expiratory airflow limitation [1]. Approximately 5–20% of newly diagnosed adult onset asthma cases are considered to be associated with occupational exposures [2]. When occupational exposures cause or exacerbate asthma, it is called work-related asthma (WRA) [3]. One of the subgroup of WRA is called work-exacerbated asthma (WEA), has been defined as pre-existing or coincident asthma that is worsened by workplace conditions not caused by workplace exposures. The second subgroup of WRA is called occupational asthma (OA) which is primarily caused by occupational exposures [4]. OA is mainly divided into two categories according to causative agents; allergic OA, also called sensitizer-induced OA, and non-allergic OA, also called irritant-induced OA [5]. Subgroups of WRA have similar clinical characteristics and can cause impairment/

disability due to work. Differential diagnosis among the types of WRA is important because there are some differences according to diagnosis, prognosis, and prevention [3].

The initial step in diagnosis of WRA is suspicion that a person's respiratory symptoms may be related to WRA. In the second step, confirmation of diagnosis of asthma is required both clinical and occupational history and objective measures of reversible airway obstruction. There is no simple test that would allow for diagnosing WRA with a sufficiently high level of confidence. It must be demonstrated that if there is a reversible airflow obstruction or a positive nonspecific bronchial provocation tests (NSBPT) by pulmonary function testing [2,3,5,6]. Positive NSBPT has a low specificity (48–64%) and accordingly a low positive predictive value (PPV) for diagnosing OA [7,8]. The next step is assessment of the association between asthma and workplace exposures. Approaches to this evaluation are serial peak expiratory flow (PEF) or forced expiratory volume in the first second

* Corresponding author. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Occupational Medicine, 06100, Sıhhiye, Ankara, Turkey.
E-mail address: okarkurt@gmail.com (O.K. Kurt).

(FEV1) measurements, serial testing of NSBPT, and if available, specific inhalation challenge (SIC) testing in the laboratory or in the workplace [8,9]. Although current guidelines for OA state that the most reliable method for diagnosis is the SIC testing [10–12]; it is not available in clinical settings in many countries and centers. The last step is differentiating types of WRA. Positive SIC test results generally can categorize the patient to a diagnosis of OA. If SIC testing is not available, differentiation of OA and WEA relies on the onset of asthma symptoms in relation to onset of the occupational exposure that is exacerbating the asthma. Where SIC testing is not clinically available, it has been suggested that alternatively combining serial measurements of NSBPT and/or PEF monitoring at work and away from work, immunologic tests can be used [9,13]. Two major problems in these diagnostic serial tests are that firstly the patients may be referred to clinics after quitting their jobs and secondly it is difficult to perform serial tests in the non-working period due to problems getting permission for time off work.

Recently, new cases of WRA due to workplace exposures in many sectors have been reported. The exposures related to WRA can vary from country to country in the same sectors. And also diagnostic steps used in WRA patients can vary according to possibilities for applying tests. Through this knowledge, we hoped to identify the occupations and sectors that can be related to suspected WRA in an Occupational Diseases Hospital. Additionally, we aimed to assess the distribution of OA and WEA patients and diagnostic steps used in suspected WRA patients.

2. Methods

2.1. Patients selection

We retrospectively reviewed the clinical records of 160 WRA suspected patients who were referred to Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital, Turkey from January 2015 to January 2017. Demographic characteristics, detailed occupational history, physical examination, results of pulmonary function testing, skin prick tests (SPTs), chest X-ray, and if available, NSBPT, serial PEF measurements, and high resolution computed tomography (HRCT) results were recorded. This study was approved by Hacettepe University Clinical Research Ethical Committee (Date and Number: 10/10/2017, GO-17/768-14). Demographic characteristics of patients are shown in Table 1. Records of 160 patients were reviewed, of whom 148 were male and 12 were female. Of them, 42.2% (n = 68) were diagnosed as having asthma before admission to our clinic and 57.8% (n = 92) of patients were referred to our clinic as suspected asthma.

2.2. Evaluation of asthma and WRA

The patients who were referred by occupational/workplace physicians from different workplaces having respiratory symptoms such as dyspnea, cough, wheezing and chest tightness were included in the study. For the first step evaluation and for diagnosing asthma, we demonstrated that there is a reversible airflow obstruction or positive NSBPT by pulmonary function testing (PFT). Airflow limitation was defined as FEV1/FVC < 70% [1,14] and reversibility was defined as an increase in FEV1 12% and 200 mL after administration of 400 µg salbutamol. After finding no reversible airflow limitation, patients underwent NSBPT. Positive test was defined as 20% fall in FEV1 from baseline of ≥20% with standard doses of methacholine (PC20 > 16 mg/mL as negative, 4–16 mg/mL as borderline BHR, 1–4 mg/mL as mild BHR, < 1 mg/mL as moderate to severe BHR) [1,15].

In the second step, patients were assessed for the relation of asthma with workplace exposures. Complete occupational anamnesis including duration of work, duration of symptoms and relationship between work and asthma symptoms, exposures in the workplace. If asthma were not present before working and occurred by workplace exposures, those patients were grouped as having suspected OA.

Table 1
Some demographic characteristics of patients.

Characteristics	
Mean Age (years)	42.6 ± 8
Gender	
Female	7.5% (n = 12)
Male	92.5% (n = 148)
Smoking status	
Never	21.3% (n = 34)
Current-smoker	46.9% (n = 75)
Ex-smoker	26.9% (n = 43)
Cigarette Pack-years	10.0 (1–45)
Mean working period (years)	13.2 ± 6.6
Mean time to onset of asthma (years)	9.6 ± 6.9
Working status	
working in the same job	60% (n = 96)
working in a different job	14.4% (n = 23)
quit their job	11.3% (n = 18)
has retired	9.4% (n = 15)
has been fired	4.4% (n = 7)
PFT results	
Mean value of FEV1	79.7 ± 16.5%
Mean value of FVC	88.6 ± 16.2%
Mean value of FEV1/FVC	74.8 ± 8.8%
Diagnosis of Asthma	
Reversible airflow obstruction	28.8% (n = 46)
Nonspecific bronchial hyperresponsiveness	31.9% (n = 51)
Chest X-ray	
Normal	71.3% (n = 114)
Reticulonodular opacities	20.0% (n = 32)
Air trapping	3.1% (n = 5)
HRCT	
reticulonodular	36.9% (n = 59)
normal	30.0% (n = 48)
nodular	7.5% (n = 12)
emphysema	1.9% (n = 3)
air trapping	1.3% (n = 2)

PFT: Pulmonary function testing, HRCT: High resolution computed tomography, FEV1: Forced expiratory volume in the first second, FVC: Forced vital capacity.

In the next step, after training to use PEFmeter, patients were asked to measure PEF rates three times per each practice and four times per day by writing the best measurement for each on a chart for 15 days at rest and 20 days at work. More than 20% PEF variability in at least 2/3 of working days and worsening of PEF values during work periods were suggestive OA. Skin prick test was performed only with a common panel of aeroallergens for evaluating atopy.

After these steps, patients were classified into three groups; non asthma, WRA and suspected but unconfirmed WRA that have workplace exposures related to asthma. Patients were also classified according to the sectors/occupations, exposures and processing fields.

2.3. Statistical analysis

Analysis of data was performed using the computer program IBM SPSS Statistics Version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov–Smirnov test/Shapiro–Wilk's test. Values were presented as mean ± standard deviations or, in the case of nonnormally distributed data, as median with data range (minimum to maximum). The Chi-square test was used for the comparison of two independent groups for categorical data. The difference among the groups with normal distribution were evaluated by Student's t-test. The importance of the difference according to the means between groups was examined using analysis of variance. A P-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

3. Results

The mean working period was 13.2 ± 6.6 years, and the mean time to onset of symptoms after starting work was 9.6 ± 6.9 years. Only 2 of



Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases

Ozlem Kar Kurt^{1,2} • Nursen Basaran²

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Purpose of Review Occupational allergic diseases (OAD) such as occupational contact dermatitis (OCD), occupational asthma (OA), and occupational rhinitis (OR) are the most prevalent occupational diseases in industrialized countries. The purpose of this review is to provide an update about the main occupational metal and solvent exposures related to allergy and airway diseases and to discuss newly defined causative agents and industries in this field.

Recent Findings Currently for over 400 causative agents for OA and OCD, several hundreds of agents for OR have been identified. Although many studies have reported an overall decline in OAD related to known agents after implementation of efficient and effective workplace preventive measures, the constant development of new products continuously introduces to the market potential unknown respiratory hazards. Workplace allergens are often high molecular weight (HMW) agents that are > 10 kDa molecular weight and capable of eliciting IgE sensitization. Sensitizing low molecular weight (LMW) agents are often reactive chemicals. Metals and solvents are two large causative agent groups related to OADs that mainly behave as LMW (< 10 kDa) sensitizers and/or irritants.

Summary Avoidance of causative exposures through control strategies is the primary prevention approach for OADs. These strategies must be applied and covered for all known and newly defined causative agents. This review aims to summarize current status of known occupational metal and solvent exposures related to allergy and airway diseases and to discuss newly defined causative agents and industries in this field.

Keywords Occupational allergic diseases · Occupational contact dermatitis · Occupational asthma · Occupational rhinitis · Metals · Solvents

Introduction

Occupational allergic diseases (OADs) are one of the most common illnesses among workers especially in industrialized countries. Despite many studies have shown a total reduction in the numbers of new cases diagnosed as occupational diseases due to adoption of occupational safety and health measures over recent years [1], new causative agents and sectors

related to OADs continue to be found [2–5]. And also recent studies have revealed that OADs were increasingly diagnosed in some occupations such as cleaning staff [5, 6, 7•], healthcare workers [8], hairdressers [9], metal industry workers [10], automotive industry workers, and food-related workers [11].

Many epidemiologic studies have revealed that approximately 15–25% of adult onset asthma was attributable to occupational exposures and nearly 20% of all work-related skin disorders was attributable to workplace exposures [4, 12, 13]. The association between asthma and rhinitis has been demonstrated for many years according to their pathophysiological mechanisms and called as united airways disease hypothesis [14]. The prevalence of asthma in patients with rhinitis varies from 10 to 40%, and work-related rhinitis tends to occur before the development of work-related asthma [15]. There is a potential association between OR and OA, and taken together the presence of OR, may serve as a predictor for the future

This article is part of the Topical Collection on *Asthma*

✉ Ozlem Kar Kurt
okarkurt@gmail.com

¹ Department of Pulmonology and Occupational Medicine, Zonguldak Atatürk State Hospital, Zonguldak, Turkey

² Department of Pharmaceutical Toxicology, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

development of OA [16]. In many industries, some skin sensitizing exposures such as epoxy resin, nickel, cobalt chloride, potassium dichromate, formaldehyde, and glutaraldehyde can cause both skin disease and respiratory disease as well [17].

Occupational allergens can cause hypersensitivity of the immune system that may occur in two phases. On the first phase, after exposure to the allergen, the immune system acquires a sensitization. At each subsequent exposure to the same allergen, an abnormally increased strong immune response occurs resulting elicitation of an allergic reaction, which can cause allergic skin diseases such as occupational contact dermatitis (OCD) or allergic airway diseases such as occupational asthma (OA) and occupational rhinitis (OR). In some instances, non-allergic irritant reactions may occur and develop symptoms immediately after a chemical exposure and require no latency period. Currently over 400 causative agents for OA [7•], over 400 causative agents for OCD, and several hundreds of agents for OR have been identified [18]. These causative agents related to OADs can be divided into two major groups according to their molecular weight: high molecular weight (HMW) allergens, low molecular weight (LMW) allergens and the others; irritants. OADs mainly result from LMW (< 10 kDa) sensitizers and irritants such as metals and solvents that behave as haptens.

The occupational allergies and occupational diseases may result in forcing workers to avoid their professions or quit their jobs. As a result of this issue called healthy worker effect, the real impact of OADs has remained difficult to estimate [19]. The primary goal should be the prevention of the disease, and avoidance of exposure to causative agents is the primary prevention approach for OADs. Preventive measures to control exposure caused by substances should be taken at source such as substitution, reduction of exposure and technical measures, organizational measures, and the use of personal protective equipment.

In this review, we aim to provide an update about main occupational metal and solvent exposures related to allergy and airway diseases. In addition, this review also covers recent advances and newly defined metal and solvent exposures in industrial settings causing OADs.

Metals

Metals have long been known to be an important cause of allergic diseases including OA, OCD, and OR and occupational hypersensitivity pneumonitis [20–22, 23•]. The World Allergy Organization publishes a list of sensitizing agents inducers of OA, hypersensitivity pneumonitis, and eosinophilic bronchitis on their website, and the list was last updated in July 2019 [24]. The current list consists of a total of 475 agents, and 21 agents are located in the metals section. The Association of Occupational and Environmental Clinics

(AOEC) which is an organization up of approximately 60 occupational and environmental clinics from the USA also publishes a list of substances that meets specified criteria for causing work-related asthma by sensitization or acute irritant-induced asthma on an active website, which is regularly updated [25•]. This list is the largest and most comprehensive one which contains 567 occupationally related asthmagens. Rosenman et al. has reported the first ten OA causing agents from AOEC list; these substances are aluminum (Al) compounds, Al chloride, Al oxide, corundum, chromium (Cr) NOS, Cr metal, Cr hexavalent, Cr non-hexavalent, cobalt (Co), and Co compounds [26]. And also, there are some reports from different countries such as Australia and China. Crewe et al. reported a comprehensive list of asthmagens from Australia containing 25 agents in the metals group [27]. Huang et al. reported that the prevalence of adult asthma was positively associated with urinary Cr, copper (Cu), selenium (Se), molybdenum (Mo), cadmium (Cd), and uranium (U) in an industrialized city from China [28]. Some of the metals were reported to play an important role in the allergic pathway through the release of inflammatory cytokines and/or synthesis of reactive oxygen species (ROS). But little is known about the exact immunologic mechanisms that underly metal-induced allergic diseases. Experimental and epidemiological studies have been carried out to investigate the mechanisms of possible toxic effects of metals on the adaptive and innate immune system [29, 30]. Exposure to pure metals is rare in occupational settings; in fact exposure to metal salts such as oxides, hydrides, sulfides, carbides, and chlorides is quite common. Table 1 shows the main metals and their salts which may cause OADs.

Metals are one of the main causes of both irritant and allergic OCD. Common metals related to OCD are nickel (Ni), Co, titanium (Ti), iridium (Ir), indium (In), mercury (Hg), palladium (Pd), and potassium (K) dichromate, and irritant metals are sodium (Na), K, lithium (Li), phosphorus (P), bromine (Br), iodine (I), and Al chloride [17]. The most common sensitizers include Ni, Co, and Cr, and the less common ones are platinum (Pt), In, Hg, Ir, and Ti. Some of the airborne metal exposures such as Ni, Co, and Cr can cause both dermal and respiratory sensitization, so it should be kept in mind that some skin sensitizing exposures can lead to respiratory diseases as well [17]. On the other hand, it is difficult to distinguish both irritant and allergenic effects of metals on the respiratory system. Besides, there is exposure to a wide mixture of metals in many occupational settings. Therefore, it is sometimes difficult to find the causative agent because of these issues, and OA due to metals may also be underestimated. In recent years, there has been an increasing number of reports that some sectors are more likely to develop Ni, Co, and Cr cosensitization such as Ni sensitization was associated with metal and cleaning work and Co sensitization was associated with textile and leather work; the textile and leather workers,

9. ÖZGEÇMİŞ

