



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**SÜREKLİ GÜRÜLTÜYE MARUZ KALINAN BAZI İŞ KOLLARINDA
ÇALIŞAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİALİK ASİT, KSANTİN OKSİDAZ,
MALONDİALDEHİT, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ VE ORNİTİN DEĞERLERİ**

NESLİHAN BALCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KAHRAMANMARAŞ
Şubat-2007**



**T.C.
KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**SÜREKLİ GÜRÜLTÜYE MARUZ KALINAN BAZI İŞ KOLLARINDA
ÇALIŞAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİALİK ASİT, KSANTİN OKSİDAZ,
MALONDİALDEHİT, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ VE ORNİTİN DEĞERLERİ**

NESLİHAN BALCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KAHRAMANMARAS
Şubat-2007**

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**SÜREKLİ GÜRÜLTÜYE MARUZ KALINAN BAZI İŞ KOLLARINDA
ÇALIŞAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİALİK ASİT, KSANTİN OKSİDAZ,
MALONDİALDEHİT, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ VE ORNİTİN DEĞERLERİ**

NESLİHAN BALCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kod No :

**Bu Tez 07/02/2007 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oy Birliği ile Kabul Edilmiştir.**

.....
Yrd. Doç. Dr.
Naciye KURTUL
DANIŞMAN

.....
Yrd. Doç. Dr.
Muhsin EZER
ÜYE

.....
Doç. Dr.
Şana Sungur
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Özden GÖRÜCÜ
Enstitü Müdürü

**Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma Projeleri
Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.**
Proje No: 2006 / 2 – 16

**Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin,
çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak göstermeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir
ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.**

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET	III
ABSTRACT.....	V
ÖNSÖZ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
GİRİŞ.....	1
1.1. Gürültü Hakkında Genel Bilgi.....	1
1.1.1. Gürültünün İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri.....	2
1.2. Serbest Radikaller.....	5
1.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı, Oluşumu ve Etkileri.....	5
1.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Partikülleri.....	7
1.2.3. Reaktif Oksijen Partikülleri Kaynakları.....	7
1.2.4. Süperoksit Radikali ($O_2 \cdot$).....	9
1.2.5. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	10
1.2.6. Singlet Oksijen ($^1O_2$).....	10
1.2.7. Hidrojen Peroksit(H_2O_2).....	11
1.3. Lipid Peroksidasyonu Hakkında Genel Bilgi.....	11
1.3.1. Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu ve Etki Mekanizması.....	11
1.3.2. Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri.....	14
1.4. Nitrik Oksit Hakkında Genel Bilgi.....	14
1.5. Ksantin Oksidaz Hakkında Genel Bilgi.....	16
1.6. Arginaz ve Ornitin Hakkında Genel Bilgi.....	18
1.7. Sialik Asit Hakkında Genel Bilgi.....	21
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	23
3. MATERYAL VE METOT.....	25
3.1. Materyal.....	25
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	26
3.1.3. Kullanılan Çözeltiler.....	26
3.2. Metot	27
3.2.1. Serum Ayırma.....	27
3.2.2. Total Sialik Asit Tayini.....	27
3.2.3. Lipid Peroksidasyonu Tayini.....	28
3.2.4. Ksantin Oksidaz Tayini.....	29
3.2.5. Arginaz Aktivitesinin Tayini.....	29
3.2.6. Ornitin Tayini.....	31
3.2.7. Nitrik Oksit Tayini.....	31
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	33
4.1. Gruplardaki Yaş, Çalışma Süreleri, Sistolik ve Diastolik Kan Basıncıları ile Serum Total Sialik Asit, Ksantin Oksidaz, Malondialdehit, Arginaz, Ornitin ve Nitrik Oksit Değerleri	33

4.2. Gruplardaki Total Sialik Asit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	35
4.3. Gruplardaki XO Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	36
4.4. Gruplardaki Malondialdehit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	38
4.5. Gruplardaki Arginaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması	39
4.6. Gruplardaki Ornitin Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması	40
4.7. Gruplardaki Nitrik Oksit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	41
4.8. Gruplardaki Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.....	42
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	60

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZET

**SÜREKLİ GÜRÜLTÜYE MARUZ KALINAN BAZI İŞ KOLLARINDA
ÇALIŞAN KİŞİLERDE SERUM TOTAL SİYALİK ASİT, KSANTİN OKSİDAZ,
MALONDİYALDEHİT, NİTRİK OKSİT, ARGİNAZ VE ORNİTİN DEĞERLERİ**

NESLİHAN BALCI

DANIŞMAN : Yrd. Doç. Dr. Naciye KURTUL

Yıl : 2007 Sayfa : 60

Jüri : Yrd. Doç. Dr. Naciye KURTUL
: Yrd. Doç. Dr. Muhsin EZER
: Doç. Dr. Şana SUNGUR

Bu çalışma, sürekli gürültüye maruz kalınan bazı iş kollarında çalışan kişilerin serum total sialik asit (TSA), ksantin oksidaz (XO), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), arginaz ve ornitin düzeylerini değerlendirmek amacıyla yapılmış olup; 19 tornacıyı, 14 marangozu, 12 telefon santral görevlisini, 16 tekstil fabrikası işçisini ve kontrol grubu olarak sağlıklı 19 kişiyi kapsamıştır.

Her bir gürültü grubundaki TSA değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

XO değerleri gürültü gruplarında kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, sadece tornacılarda istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

MDA değerleri, telefon santrali görevlileri dışında kontrol grubundan yüksek olup, aradaki fark sadece tekstil fabrikası işçilerinde önemli bulunmuştur ($p<0.01$).

Arginaz ve ornitin değerlerinin gruplar arasında değişmediği tespit edilmiştir.

NO değeri, kontrol grubuna göre tornacılarda düşük, diğer gruplarda ise yüksek bulunmuştur. Ancak aradaki fark sadece tekstil fabrikası işçilerinde istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuçta gürültünün bu çalışmada ölçülen bazı parametrelerin serum düzeylerini etkilediği görülmüştür. Ancak bu verilerin gürültünün insan sağlığına

olan etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilmesi için ilgili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gürültü, Sialik Asit, Ksantin Oksidaz, Nitrik Oksit, MDA, Arginaz, Ornitin.

**T.C.
UNIVERSITY OF KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

MSc THESIS

ABSTRACT

**TOTAL SIALIC ACID, XANTHINE OXIDASE, MALONDIALDEHYDE,
NITRIC OXIDE, ARGINASE AND ORNITHINE LEVELS AT PERSONS
RECIEVING CONTINUAL NOISE AT VARIOUS OCCUPATIONS**

NESLİHAN BALCI

SUPERVISOR : Asst. Prof. Dr. Naciye KURTUL

Year: 2007 Pages: 60

**Jury : Asst. Prof. Dr. Naciye KURTUL
: Asst: Prof. Dr. Muhsin EZER
: Assoc. Prof. Dr. Şana SUNGUR**

This research was carried out to determine total sialic acid (TSA), xanthine oxidase (XO), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), arginase and ornithine levels at persons recieving continual noise at various occupations. This work included 19 turners, 14 carpenters, 12 phone central officials, 16 textile fabric workers, and a control group containing 19 healthy persons.

Even though every noise group had TSA values higher than that of control group's, this differance wasn't statistically important ($p>0.05$).

XO values among the noise groups were higher than that of control group's, but significant statistical difference was found only at turner group ($p<0.05$).

MDA values were higher at all groups except phone central workers compared to that of control group's, but difference was statistically important only at textile fabric workers group ($p<0.01$).

Arginase and ornithine values did not show any variation among all the groups.

NO values were lower for turners group and higher for all the other groups compared to that of control group's. However the difference was statistically important only at textile fabric workers ($p<0.05$).

As a result it was observed that noise had effect on the levels of some parameters measured in serum. However in order to determine how noise effect

human health the data obtained from this study needs to be supported by further studies.

Key words: Noise, Total Sialic Acid, Xanthine Oxidase, Nitric Oxide, Malondialdehyde, Arginase, Ornithine.

ÖNSÖZ

Gürültü hoş olmayan ve istenmeyen ses olarak tanımlanır. İnsanda rahatsızlık hissi uyandırarak, kişinin zihinsel görevlerinin, beceri ve kabiliyetlerinin uygulanımını engeller; hayatının niteliğini bozarak, sağlığını tehdit eder. Bu bağlamda gürültüye maruz kalma süresi ve şiddetine de bağlı olmak üzere gürültünün insana vereceği zararlı etkilerle ilgili olarak geçici veya sürekli işitme bozuklukları, kan basıncının artması, solunumda hızlanma, kalp atışlarında yavaşlama, ani refleks, bazı davranış bozuklukları, aşırı sinirlilik ve stres, iş veriminin düşmesi, konsantrasyon bozukluğu, hareketlerin yavaşlaması gibi olumsuz etkilerden söz etmek mümkündür. Bu olumsuz etkiler nedeni ile de gürültünün neden olabileceği çeşitli hastalıklar ya da sağlık problemleri ile karşılaşmak kaçınılmazdır.

Bu tez çalışmasında, ilimizde ilk defa yapılacak bir çalışma olmak üzere, sürekli gürültünün insan sağlığına olan zararlı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için sürekli gürültüye maruziyetin söz konusu olduğu iş kolları olan tekstil fabrikalarının dokuma ünitesi, torna, marangoz-kereste atölyesi çalışanları ve telefon santrali görevlilerinde serum total sialik asit, ksantin oksidaz, malondialdehit, nitrik oksit, arginaz ve ornitin düzeyleri ölçülmüştür.

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın yönlendirilmesinde ve devam etmesinde her türlü desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Naciye KURTUL hanımefendiye en içten saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm Kimya Anabilim Dalı öğretim elemanlarına, Yrd. Doç. Dr. Yaşar Çil'e, deney aşamasında kullanılacak numuneler için gönüllü olarak kan vermek suretiyle bu çalışmaya iştirak eden kişilere, yüksek lisans eğitimim boyunca manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme ve çalışmamın değişik aşamalarında bana yardım eden herkese teşekkür ederim.

KAHRAMANMARAŞ
Şubat, 2007

Neslihan BALCI

ÇİZELGELER DİZİNİ

	SAYFA
Çizelge 1.1. Bazı gürültü türlerinin desibel dereceleri ve psikolojik etkileri.....	3
Çizelge 1.2. Gürültü düzeyleri ve günlük en çok çalışma süreleri.....	4
Çizelge 1.3. Reaktif oksijen partikülleri.....	7
Çizelge 1.4. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları.....	8
Çizelge 3.1. Ksantin oksidaz ölçümünde işlem basamakları.....	29
Çizelge 4.1. Gruplardaki yaş, ÇS, SKB ve DKB ile serum TSA, XO, MDA, arginaz, ornitin ve NO değerleri.....	33
Çizelge 4.2. Gruplardaki yaş, ÇS, SKB ve DKB ile serum TSA, XO, MDA, arginaz, ornitin ve NO'nin istatistiksel sonuçları.....	34
Çizelge 4.3. Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	35
Çizelge 4.4. Gruplardaki XO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	36
Çizelge 4.5. Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	38
Çizelge 4.6. Gruplardaki arginaz değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	39
Çizelge 4.7. Gruplardaki ornitin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	40
Çizelge 4.8. Gruplardaki NO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	41
Çizelge 4.9. Gruplardaki SKB değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	42
Çizelge 4.10. Gruplardaki DKB değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1.1. Gürültülü ortamda sağırlaşma olasılığı.....	4
Şekil 1.2. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu.....	9
Şekil 1.3. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları.....	12
Şekil 1.4. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu.....	13
Şekil 1.5. Nitrik oksit oluşumundaki kimyasal reaksiyon.....	15
Şekil 1.6. Pürin nükleozidlerin yıkımı ile ürik asit oluşumu.....	17
Şekil 1.7. Argininin ornitin ve üreye dönüşüm reaksiyonu.....	18
Şekil 1.8. Arginazın protein sentezine katılımı.....	20
Şekil 1.9. Ornitin metabolizması.....	20
Şekil 1.10. Sialik asitin lineer form molekül yapısı.....	21
Şekil 1.11. Sialik asitin piranoz form molekül yapısı.....	22
Şekil 3.1. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı.....	28

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μmol	: Mikromol
mmol	: Milimol
M	: Molar
μg	: Mikrogram
mg	: Miligram
g	: Gram
kg	: Kilogram
nm	: Nanometre
cm	: Santimetre
m	: Metre
μL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
dL	: Desilitre
L	: Litre
cal	: Kalori
°C	: Santigrad Derece
Hb	: Hemoglobin
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
NANA	: N-Asetilnöraminik Asit
CTP	: Sitozin Trifosfat
CMP	: Sitozin Monofosfat
Gly	: Glisin
ROOH	: Lipid Hidroperoksit
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
FAD	: Adenin Dinükleotid
FMN	: Flavın mononükleotid
cCMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
dB	: Desibel

1. GİRİŞ

İnsanlar üzerinde olumsuz etki yapan ve hoşla gitmeyen seslere gürültü denir. Özellikle büyük kentlerimizde gürültü düzeyi oldukça yüksek seviyede olup, Dünya Sağlık Örgütü'nce belirlenen ölçülerin üzerindedir. Kent gürültüsünü artıran sebeplerin başında trafiğin yoğun olması, sürücülerin yersiz ve zamansız klakson çalmaları ve endüstri bölgelerinden çıkan gürültüler gelmektedir. Bunların yanı sıra bazı iş kollarında işin gereği olarak sürekli gürültüye maruziyet söz konusudur. Meskenlerde ise televizyon ve müzik aletlerinden çıkan yüksek sesler, zamansız yapılan bakım ve onarımlar ile bazı işyerlerinden kaynaklanan gürültüler insanların işitme sağlığını ve algılamasını olumsuz yönde etkilemekte, fizyolojik ve psikolojik dengesini bozmakta, iş verimini azaltmaktadır (Anonim, 2006; Güler ve Çobanoğlu, 1994).

Gürültünün insan üzerinde fiziksel, fizyolojik, psikolojik ve performans etkileri bulunmaktadır. Bu bağlamda gürültüye maruz kalma süresi ve şiddetine de bağlı olmak üzere gürültünün insana vereceği zararlı etkilerle ilgili olarak geçici veya sürekli işitme bozuklukları, kan basıncının artması, solunumda hızlanma, kalp atışlarında değişme, ani refleks, bazı davranış bozuklukları, aşırı sinirlilik ve stres, iş veriminin düşmesi, konsantrasyon bozukluğu, hareketlerin yavaşlaması gibi olumsuz etkilerden söz etmek mümkündür. Bu olumsuz etkiler nedeni ile de gürültünün neden olabileceği çeşitli hastalıklar ya da sağlık problemleri ile karşılaşmak kaçınılmazdır (Anonim, 2006; Dalgıç, 1992).

Değişik araştırmacılar tarafından gürültünün sağlık üzerine etkileri araştırılmaktadır. Gürültünün neden olduğu hastalıklar arasında işitme kayıpları, endokrin ve metabolik bozukluklar, dolaşım ve kalp hastalıkları ve özellikle miyokard infarktüsü riski dikkati çekmektedir (Davies ve ark., 2005; Ising ve ark., 1999). Bunlardan başka gürültüye bağlı stresin lipid peroksidasyonunu artırdığı, plazma ve doku antioksidan düzeyini azalttığı bildirilmektedir (Srikumar ve ark., 2006; Manikandan ve ark., 2005).

Bu tez çalışmasında, gürültünün neden olduğu sağlık problemlerinin değerlendirilmesinde yararlı olacağı düşünülerek ve ilimizde bu konuda ilk defa yapılan bir araştırma da olmak üzere, sürekli gürültüye maruziyetin söz konusu olduğu iş kolları olan tekstil fabrikalarının dokuma ünitesi, torna, marangoz-kereste atölyesi çalışanları ve telefon santrali görevlilerinde serum total sialik asit (TSA), ksantin oksidaz (XO), malondialdehid (MDA), nitrik oksit (NO), arginaz ve ornitin düzeylerindeki değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Gürültü Hakkında Genel Bilgi

Gürültü genel olarak istenmeyen rahatsız edici ses olarak tanımlanır. Endüstrideki gürültü ise işyerlerinde çalışanların işitme sağlığını ve algılamasını olumsuz yönde etkileyen, fizyolojik ve psikolojik etkiler bırakan ve iş verimini olumsuz yönde etkileyen sesler olarak tanımlanmaktadır (Güvercin ve Aybek, 2003).

Gürültünün insan beden ve ruh sağlığına olumsuz etkidiği bilinmektedir (Fleischer ve Laerm, 1990).

1.1.1. Gürültünün İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

1. İşitme duyusu ve yollarında zararlara yol açar.
2. Gürültünün kişilerde huzursuzluk, uykusuzluk, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu gibi etkileri vardır.
3. Çalışma etkinliğini azaltır, düşünmeyi engelleyebilir. Bellekle ilgili çalışmalar, sözcük öğrenme amacıyla yapılan çalışmalar gürültüden etkilenmektedir. Öğrenme yaşantılarının olumsuz etkilenmesi özellikle okullarda belirgindir. Gürültü bölgelere yakın olan okullarda öğrenme etkinliğini azaltıcı etki yapmaktadır. Okuma, anlama, öğrenme düzeyini azalttığından okul sağlığı açısından da önemli olabilir.
4. Karakter değişikliklerine neden olabilir. Eğilimi olanlarda sorunların ve bunaltıların ağırlaşmasına yol açar. Çabuk sinirlenme ve kızgınlığa yol açar.
5. Aralıklı ve ani gürültü kişide ani adrenalin deşarjı yaratarak kalp atış oranını, solunum sayısını, kan basıncını artırmakta, dikkat azalması, uyku düzeninde bozulmalara neden olabilmektedir. Ani gürültüde kalp hızı artmakta, gözbebeklerinde dilatasyon olmaktadır (Güner, 2000).

Gürültünün insan sağlığı üzerine etkisi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Çalışma ortamına yayılan ve şiddeti 60 dB(A)'nın üzerinde olan sesler, çalışanları çeşitli şekillerde rahatsız etmektedir. Sesin şiddeti arttıkça, çalışanların sağlıkları üzerindeki olumsuz etkileri de artmaktadır. Bu etkilerin dışı vurum süreci uzun zaman aldığından, işletmeler gürültü konusunu pek önemsememektedirler. Bu nedenle ülkemiz endüstrisinde en çok rastlanılan meslek hastalıklarının başında gürültü kaynaklı meslek hastalıkları gelmektedir. Uzun süre şiddetli gürültü (90 dB(A)'nın üzerinde) etkisinde bulunan kişilerde geçici veya kalıcı işitme kayıpları olabilmektedir. Geçici işitme kayıpları belli bir süre gürültülü ortamda bulunmaktan kaynaklanır. Gürültünün insan üzerindeki olumsuz etkisi belli bir süre dinlendikten sonra kaybolur. Ancak söz konusu süre oldukça uzundur. Örneğin 90 dB(A)'nın üstündeki gürültülü bir ortamda 100 dakika çalışan bir insanda meydana gelen 18-20 dB(A) şiddetindeki geçici işitme kaybının giderilmesi için kişinin bu ortamdan 1000 dakika uzak kalması gerekmektedir. Yani geçici işitme kayıplarının önlenmesi için gerekli süre gürültülü ortamda geçirilen sürenin 10 katı kadardır. Ayrıca gürültü düzeyi arttıkça işitme kayıpları da artmaktadır. Bu durumda iyileşme için daha fazla süreye ihtiyaç duyulmaktadır (Sabuncu, 1998). İnsan kulağının duyarlılığının frekansa göre değişmesi sebebi ile gürültü ölçümünde dBA birimi kullanılır. A ses değerleri işitme kaybı veya rahatsızlıklarını tek bir sayısal değer olarak verir (Uslu, 1991).

Gürültüye bağlı olarak işitmeyi etkileyen faktörler sıralanmıştır (Bayer, 1983):

- Sesin şiddeti
- Sesin frekansı
- Gürültü süresi ve bu sürenin devamlı veya aralıklı olması
- Kişisel hassasiyet ve yaş

Yapılan araştırmalar, yüksek frekanslı seslerin aynı şiddetteki düşük frekanslı seslere oranla daha zararlı olduklarını göstermiştir (İncir, 1979).

Bazı gürültü türlerinin dB değerleri ve etkileri Çizelge 1.1’de verilmiştir. Endüstri yapılarından küçük fabrikalar için (gündüz) ses basıncı düzeyi 70 dBA, büyük fabrikalar için ise 80 dBA olarak belirtilmiştir (Anonim, 2006).

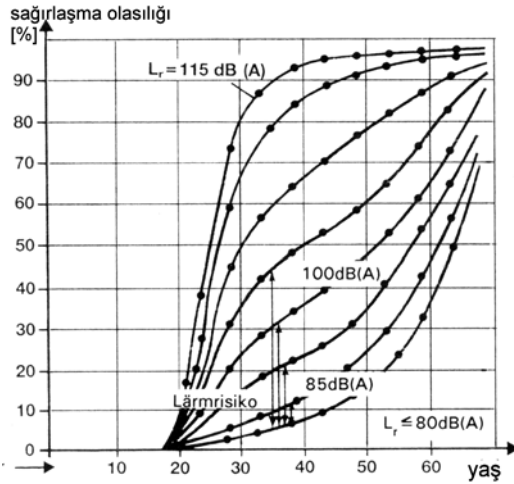
Çizelge 1.1. Bazı gürültü türlerinin desibel dereceleri ve psikolojik etkileri (Anonim, 2006)

Gürültü Türü	Db Derecesi	Psikolojik Etkisi
Uzay Roketleri	170	Kulak ağrısı, sinir hücrelerinin bozulması
Canavar Düdükleri	150	Kulak ağrısı, sinir hücrelerinin bozulması
Kulak dayanma sınırı	140	Kulak ağrısı, sinir hücrelerinin bozulması
Makineli delici	120	Sinirsel ve psikolojik bozukluklar (III.Basamak)
Motosiklet	110	Sinirsel ve psikolojik bozukluklar (III.Basamak)
Kabare Müziği	100	Sinirsel ve psikolojik bozukluklar (III.Basamak)
Metro gürültüsü	90	Psikolojik belirtiler (II.Basamak)
Tehlikeli bölge	85	Psikolojik belirtiler (II.Basamak)
Torna tezgahı	85	Psikolojik belirtiler (II.Basamak)
Çalar Saat	80	Psikolojik belirtiler (II.Basamak)
Telefon zili	70	Psikolojik belirtiler (II.Basamak)
İnsan sesi	60	Psikolojik belirtiler (I.Basamak)
Uyku gürültüsü	30	Psikolojik belirtiler (I.Basamak)

İşitmeye zarar verecek ses şiddeti genelde 80 dB olarak bildirilmiştir. Sesin şiddeti 80 dB’i aşınca izin verilen gürültü altında çalışma süresi kısalmaktadır. Sesin şiddeti arttıkça işitme kaybı için geçen süre kısalmaktadır. Bir yıl 100 dB, 2 yıl 97 dB, 10 yıl 90 dB, 40 yıl 84 dB sesten etkilenmeye eşittir (Burns, 1973). İş yaşamına başlama yaşı olarak 18 alındığında, çalışma ortamının gürültü düzeyinin 80 dB(A) ile 115 dB(A) arasında değiştiği ortamlarda çalışan işçilerden yüzde olarak ne kadarının ileriki yaşlarında duyma yeteneğini kaybedeceklerini tahmin eden diyagram Şekil 1.1’de görülmektedir (Babalık, 2003).

Uluslararası Standartlar Enstitüsü (ISO) ile iş güvenliği ve Sağlık Yönetimi (OSHA) izin verilebilir gürültü seviyesini günlük 8 saat çalışmada 90 dB olarak bildirmektedir. ISO artan her 3 dB için, OSHA ise her 5 dB için sürenin yarıya indirilmesi gerektiğini önermişlerdir (Akan, 2002).

Gürültünün insan sağlığına olumsuz etkilerini ortaya koyan bilimsel veriler dikkate alınarak, bu etkilerin ortadan kaldırılmasına yönelik yasal düzenlemeler yapılmıştır. Bu amaçla yapılan yasal düzenlemelerden biri de Gürültü Kontrol Yönetmeliği’dir. Söz konusu yönetmelikte, gürültünün şiddeti yanında, gürültülü ortamda çalışılan sürenin de insan sağlığını etkilediği belirtilerek, çalışma saatlerinin ortamın gürültü düzeyine göre belirlenmesinin gerektiği vurgulanmıştır (Güvercin ve Aybek, 2003).



Şekil 1.1. Gürültülü ortamda sağırlaşma olasılığı (Babalık, 2003)

Yapılan araştırmalar, yüksek frekanslı seslerin aynı şiddetteki düşük frekanslı seslere oranla daha zararlı olduklarını göstermiştir (İncir, 1979).

Gürültülü ortamda ne kadar çok kalınırsa gürültünün zararlı etkileri de o kadar çok olur. Bu nedenle gürültü şiddeti arttıkça çalışma süresinin kısaltılması gerekir. Aynı zamanda gürültünün aralıklı ve devamlı olması da önemlidir. Örneğin 1 dakika aralıklarla verilen 400 Hz.'lık bir gürültü, aynı gürültünün devamlı olması halinde meydana getirebileceği TTS'nin (Temporary Threshold Shift: Geçici Eşik Kayması) ancak yarısı kadar bir TTS'ye sebep olur (İncir, 1979).

Buna karşın, çalışma yaşamında dinlenme süresi en çok çalışılan süresinin iki katı kadar olabilmektedir. Gürültü düzeyleri ve günlük en çok çalışma süreleri Çizelge 1.2'de görülmektedir. Bu nedenle çalışanlarda oluşan geçici işitme kayıpları zamanla yığılmakta ve sonuçta sürekli işitme kaybı şekline dönüşmektedir. 90 dB(A)'nın üzerindeki seslerin oluşturduğu işitme kayıpları kalıcı olup, kesinlikle iyileşmezler. Araştırmalar basit önlemlerin alınması durumunda 80 dB (A) düzeyine kadar olan gürültünün insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenebileceğini göstermektedir. Bu amaçla iş yeri koşullarında 8 saatlik çalışma süresi boyunca dayanılabilecek en yüksek ses düzeyi 80 dB (A) olarak saptanmıştır. Ses hoş gitse dahi 90 dB (A)'nın üzerinde gürültünün bulunduğu bir ortamda çalışanların sağlığının korunması güçleşmektedir (Haksal, 1997).

Çizelge 1.2. Gürültü düzeyleri ve günlük en çok çalışma süreleri (Güvercin ve Aybek, 2003)

En yüksek gürültü düzeyi (dB (A))	80	90	95	100	105	110	115
Çalışma süresi (Saat/Gün)	7.5	4	2	1	0.50	0.25	1/8

Gürültüden etkilenme şekli kişiden kişiye çok farklı sonuçlar gösterir (Erkan, 1984). Yaşlılar gençlere göre gürültüye daha duyarlıdır. İşitme kaybının tespiti için yaşın dikkate alınması şarttır (Orhun, 1983). Genellikle 40 yaşından sonra başlayan gittikçe artan ve yayılan bir işitme kaybı göze çarpar (Sabuncu, 1976).

İnsan duyma yeteneğini yaşlandıkça doğal olarak bir ölçüde kaybeder. 80 dB(A) ortamında çalışan kişinin duyma kaybı, sağırlaşması daha ziyade yaşlılıktan ileri gelmektedir. Ancak gürültü değerlendirme düzeyi arttıkça, sağırlaşma oranı artmaktadır. Örneğin 15 yıl 85 dB(A) gürültü düzeyine sahip işçiler, 33 yaşlarına geldiklerinde her on işçiden biri (% 10) sağırlaşma riski taşırken, 100 dB(A) ortamında çalışanlarda 15 yıllık iş hayatı sonrası sağırlaşma riski ile karşı karşıya kalanların oranı % 42'dir (Burck, 1981; Babalık, 2003).

Uzun süreli gürültüye maruziyet sonucunda kohlear yapılarda doğrudan mekanik hasar ve aşırı stimülasyona bağlı olarak metabolik değişiklikler oluşmaktadır. Doğrudan mekanik hasar kohleada bulunan Corti organındaki silyalı hücreleri etkiler ve bu etkiler geri dönüşümsüzdür. Kohlear, içi sıvı dolu, salyangoz biçimli iç kulak organıdır; ses dalgalarını beyne iletilecek elektrik sinyallerine dönüştürür (Güner, 2000; Anonim, 2007).

Sanıldığı gibi sadece yüksek frekanslı sesler değil, düşük frekanstaki sürekli devam eden ve stres yapıcı sesler de gürültü sınıfına girer. Gürültü şiddeti arttıkça ve gürültülü ortamda bulunma süresi uzadıkça endokrin, kardiovasküler, gastrointestinal ve sinir sistemi gibi sistemler üzerinde etkiler görülmeye başlar (Akyıldız, 1980).

Gürültünün toplumsal etkilerinden en önemlilerinden biri de kronik hastalıkların oluşum mekanizmasındaki yeridir. Gürültü etkisi altında kalındığında çok sayıda hipofiz hormonunun salgılandığı belirlenmiştir. Gürültünün vücut işlevleri üzerindeki etkisi otonom sinir sistemi tarafından yönlendirilmektedir. Kan basıncı üzerindeki etkisi genellikle 90 dB'in altında görülmemektedir. İnsanda gürültü etkisine bağlı olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) artmaktadır. Buna bağlı olarak adrenal kodeksten kortizol salınımı yükselirken bunun sonucunda kan şeker seviyesinde yükselme, vücut bağışıklık sisteminde değişiklikler, vasküler sistem üzerinde adrenal ve noradrenalin etkisinde artım gözlenmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1994).

Yapılan çalışmalarda 8 saat süre ile 90 dB (A) ve 24 saat süre ile 84 dB(A) gürültüye bağlı olarak kortizol düzeyinde belirgin artım ortaya çıkmıştır. Otonom sinir sistemi üzerindeki etkisi gürültünün şiddeti ile artarken zaman etkisinin karmaşık bir mekanizmayla daha büyük oranda etken olduğu belirtilmektedir. Yüksek gürültülü ortamda çalışmakta olan kişilerin periferik dolaşım sistemi sorunlarıyla daha büyük oranda karşılaştığı belirlenmiştir. Birçok hipofiz hormonunun gürültüden etkilenmesine bağlı olarak gürültü kan basıncını artırıcı etki yapar (Güler ve Çobanoğlu, 1994).

1.2. Serbest Radikaller

1.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı, Oluşumu ve Etkileri

Serbest radikal dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere kolayca aktarılarak oksidasyona yol açar. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir (Liau ve ark., 1997). Serbest radikallerin aşırı artışı, antioksidan sistemlerin yetersiz kalmasına ve hücre ölümüne neden olur (Barut ve ark., 1993; Liau ve ark., 1997).

Serbest radikaller; nükleik asitler, serbest amino asitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek bunlar üzerinde geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedirler (Laurent ve Ardaillou, 1986; Nath ve Norby, 2000; Paller ve ark., 1984).

Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir. Pozitif ve negatif yüklü veya yüksüz olarak bulunabilmekte, hem oksidan hem de redüktan olarak görev yapabilmektedirler (Cheeseman, 1993). Yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır (Sakamoto, 1991).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır (Wu ve Cederbaum, 2003):

a. Kovalent bağların hemolitik kırılması ile: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır ise, her iki atom üzerinde paylaşılmamış elektron kalır ve iki adet yüksek reaktiviteli serbest radikal oluşur.

b. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Askorbik asit, glutatyon ve tokoferoller gibi hücresele antioksidanlar radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

c. Normal bir moleküle elektron transferi ile: Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna sebep olabilir. Moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidin ($O_2 \cdot^-$) oluşumuna neden olur.

Oksijen ve nitrojen molekülleri serbest radikal kaynaklarıdır. Oksijen molekülünün kısmi indirgenmesinden reaktif oksijen türleri (ROS) olan hidroksil ($OH\cdot$) radikali ve $O_2 \cdot^-$ oluşmaktadır. Ayrıca singlet oksijen ($^1O_2$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülleri radikal olmayan reaktif oksijen türevleridir. Bu radikallerin oluşum şeması Şekil 1.2’de gösterilmiştir. Oksijen kaynaklı olmayan diğer serbest radikaller ise $NO\cdot$, peroksinitrit ($ONOO\cdot$), lipidlerin peroksidasyonu sırasında oluşan peroksi ($ROO\cdot$), ve karaciğerdeki karbon tetraklorür (CCl_4) metabolizması sırasında meydana gelen triklorometil ($CCl_3\cdot$) radikali (Halliwell, 1984; Södergren, 2000).

Serbest radikaller $OH\cdot$, $O_2 \cdot^-$, NO ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, $O_2 \cdot^-$ grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan $O_2 \cdot^-$ grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla H_2O_2 ve oksijene çevrilir. Dietilditiyokarbamat gibi SOD’nin etkinliğini engelleyen maddeler, $O_2 \cdot^-$ gruplarının zararsız hale getirilmesini sınırlandırırken, lipid peroksidasyonu hızlandırırlar (Mercan, 2004).

Serbest radikallerin artması veya antioksidanların azalması sonucu serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif stres ve oksidatif hasarın inflamasyon, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenez, mutagenez, immünolojik, nörolojik, ürolojik hastalıklar ve sindirim sistemi, göz, deri, akciğer ve karaciğer hastalıklarının patogenezinde ve ilerlemesinde rolü olduğu kanıtlanmıştır (Kargın ve Fidancı, 2001).

1.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Partikülleri

Serbest radikal atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri" de denmektedir (Halliwell, 1991). Organizmada pek çok türde reaktif oksijen partikülleri oluşabilir (Çizelge 1.3). Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur (Kour ve Perkins, 1991).

Çizelge 1.3. Reaktif oksijen partikülleri (Kour ve Perkins, 1991)

1 - Radikaller	Süperoksit radikal ($O_2^{\cdot-}$)
	Hidroksil radikal ($\cdot OH$)
	Alkoksil radikal ($LO^{\cdot-}$)
	Peroksil radikal ($LOO^{\cdot-}$)
2 - Radikal olmayanlar	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
	Hipoklorik asit ($HOCl$)
3 - Singlet oksijen	($^1O_2$)

1.2.3. Reaktif Oksijen Partikülleri Kaynakları

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada reaktif oksijen partikülleri oluşur. Bunların in vivo ortamdaki kaynakları Çizelge 1.4'de görülmektedir (Carroll ve Cross, 1987).

Serbest radikallerin en iyi bilinen zararlı etkisi; hücre membranı yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırması ve lipid peroksidasyonu olarak bilinen bir zincir reaksiyonunu

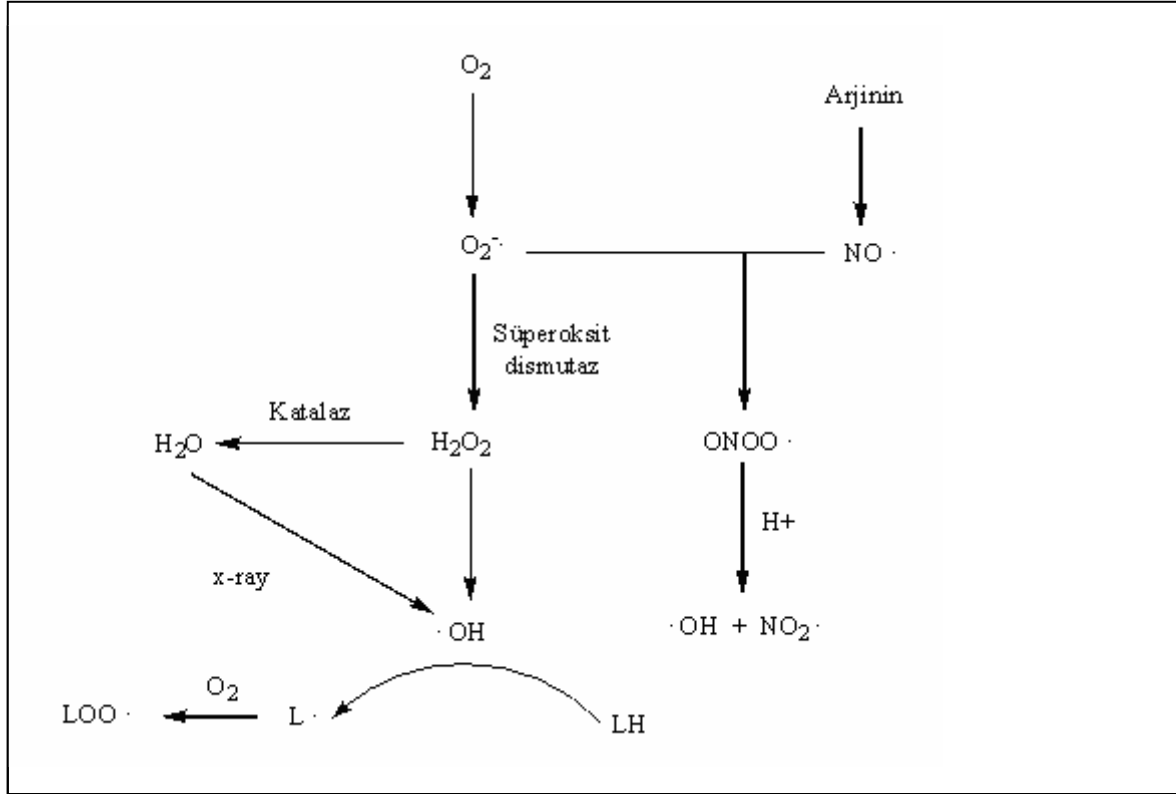
başlatmalarıdır. Lipid peroksidasyonunun ürünleri ileriki aşamalarda membran proteinlerinde hasara yol açarak yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (Wu ve Cederbaum, 2003).

Çizelge 1.4. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları (Carroll ve Cross, 1987)

I-Normal biyolojik işlemler	1 - Oksijenli solunum	
	2 - Katabolik ve anabolik işlemler	
II-Oksidatif stres yapıcı durumlar	1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite - intoksikasyon	
	2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi	a. İn hale edilenler
		b. Alışkanlık yapan maddeler
		c. İlaçlar
	3 - Oksidan enzimler	a. Ksantin oksidaz
		b. İndolamin dioksigenaz
		c. Triptofan dioksigenaz
		d. Galaktoz oksidaz
		e. Siklooksigenaz
		f. Lipooksigenaz
		g. Monoamino oksidaz
	4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu	
	5- Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)	
	6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar	
	7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara	
III-Yaşlanma süreci		

Serbest oksijen radikalleri, stresin oluşturduğu doku hasarının patogeneğinde önemli rol oynarlar. Stres esnasında serbest oksijen radikallerinin dolaşımdaki düzeylerinin arttığı, bunun efektif volumu azaltıp, vasküler geçirgenliği arttırarak gastrik mukozada hasara neden olduğu gösterilmiştir (Hirota ve ark., 1990).

Bu reaktif maddeler bazı biyolojik molekülleri hasara uğratabilirler. Etraflarındaki moleküller ile reaksiyona girerek onlardan elektron alıp kararlı hale gelirler (Frei, 1994; Battal ve ark., 1995; Yanbeyi, 1999).



Şekil 1.2. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu (Stahl ve Sies, 2002)

1.2.4. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

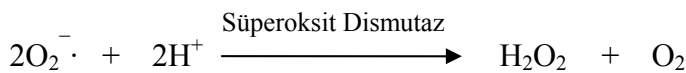
Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır (Halliwell, 1991). Serbest radikal olduğu halde çok hasar verici bir tür değildir. Çoğunlukla doğada redüktif olarak bulunur. Temel önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının redüktanı oluşudur (Hinder ve Stein, 1991).

Elektronların elektron transport zincirinden kaçıp moleküler oksijenle direkt olarak reaksiyona girmesi $O_2^{\cdot-}$ radikalini oluşturur.



Hasara uğramış sinir sisteminde, travmadan birkaç dakika veya saatler sonra birçok sebepten dolayı $O_2^{\cdot-}$ radikali oluşur. Bu mekanizmalar; araşidonik asit kaskadı, biyojenik amin nörotransmitterlerin otoenzimatik otooksidasyonu, mitokondrial XO aktivasyonu ve ekstravaze hemoglobin oksidasyonudur. (Barut ve ark., 1993).

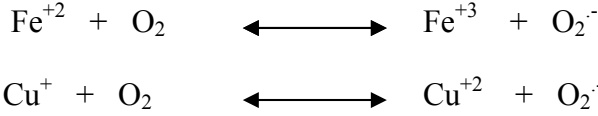
SOD enzimi ile de H_2O_2 'ye çevrilir, bu ise katalaz yardımı ile H_2O ve O_2 'ye dönüştürülür (Cheeseman, 1993; Del Maestro, 1980).



$O_2^{\cdot-}$, fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile karşılaştığı zaman hızla reaksiyona girerek bir ara basamak ürünü $ONOO^{\cdot-}$ 'i oluşturur. $ONOO^{\cdot-}$ güçlü oksidan özelliği ile

birçok biyolojik molekülde hasar meydana getirir (Gutteridge, 1975). Bu reaksiyonun hızı SOD ile olan reaksiyonun hızının üç katıdır (David ve Harrison, 1997).

İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu da $O_2^{\cdot-}$ meydana getirebilir (Uzan, 2000).

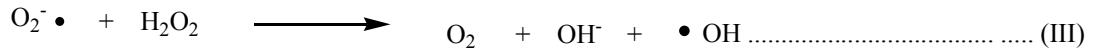
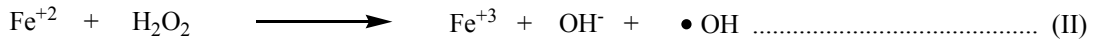
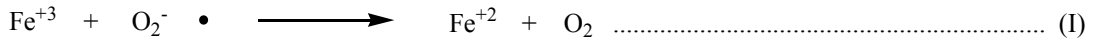


1.2.5. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

Bilinen en güçlü oksidan radikaldır, küçük miktarlarda bile bulunduğu yerde aşırı hasar yapabilir (Cheeseman, 1993).

$\cdot OH$, H_2O_2 'in geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile (Fenton reaksiyonu) oluşan son derece reaktif bir radikaldır. Ayrıca H_2O_2 'in $O_2^{\cdot-}$ radikali ile reaksiyonu sonucunda da (Haber-Weiss reaksiyonu) meydana gelir.

Bu reaksiyon katalizör varlığında veya katalizörsüz olabilir. Bu reaksiyon katalizörsüz çok yavaş olduğu halde demir katalizörlüğünde çok hızlı oluşur (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995; Dikici, 1999). Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{+3}), $O_2^{\cdot-}$ tarafından ferro demire (Fe^{+2}) indirgenir. Sonra bu ferro Fe^{+2} kullanılarak H_2O_2 'ten OH^- ve $\cdot OH$ üretir (I ve II Fenton Reaksiyonu, III Haber- Weiss Reaksiyonu)



$\cdot OH$ 'nin sebep olduğu en önemli hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Hücre zarı su içermediğinden $\cdot OH$ 'ın başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilir (Nishiyama ve ark., 1998).

1.2.6. Singlet Oksijen ($^1O_2$)

$O_2^{\cdot-}$ gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu $^1O_2$, hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturur (Mercan, 2004).

$^1O_2$ molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (Halliwell, 1991).

1.2.7. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

H₂O₂ serbest radikal biyokimyası için önemli bir bileşiktir. H₂O₂ membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Biyolojik sistemlerde asıl üretimi O₂^{-•}'in dismutasyonu ile olur. Bu dismutasyon spontandır veya SOD enzimi tarafından katalizlenir. Metal katalizi yardımı ile O₂^{-•}'le reaksiyona girerek, reaktif ve toksik •OH oluşturur (Akkuş, 1995).



H₂O₂ genellikle iki O₂^{-•} radikalinin birbiriyle reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Zayıf oksidan ve zayıf redüktandır. Elektronları çiftlenmiş olduğu için serbest radikal olarak kabul edilmez (Cheeseman, 1993; Del Maestro, 1980).

Enerji tüketiminin temel ilkesi oksidasyondur. Oksidasyon sırasında H₂O₂ gibi oksijen ve türevlerinin oldukça aktif şekilleri üretilmektedir. Radikaller membrandaki doymamış (poliansature) yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olmakta, membran geçirgenliğini bozmakta ve hücre hasarı ortaya çıkmaktadır. Özellikle akut ve ağır egzersiz oksidatif hasarı tetikleyebilmektedir (Dinçer ve Kayserilioglu, 1995).

H₂O₂ gibi ROS ürünleri ve NO, membran lipoproteinlerine ve doymamış yağ asitlerine karşı gösterdikleri etkiler sonucunda hücre hasara yol açmaktadırlar (Herken ve ark., 2001; Fadilloğlu ve ark., 2000).

1.3. Lipid Peroksidasyonu Hakkında Genel Bilgi

1.3.1. Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu ve Etki Mekanizması

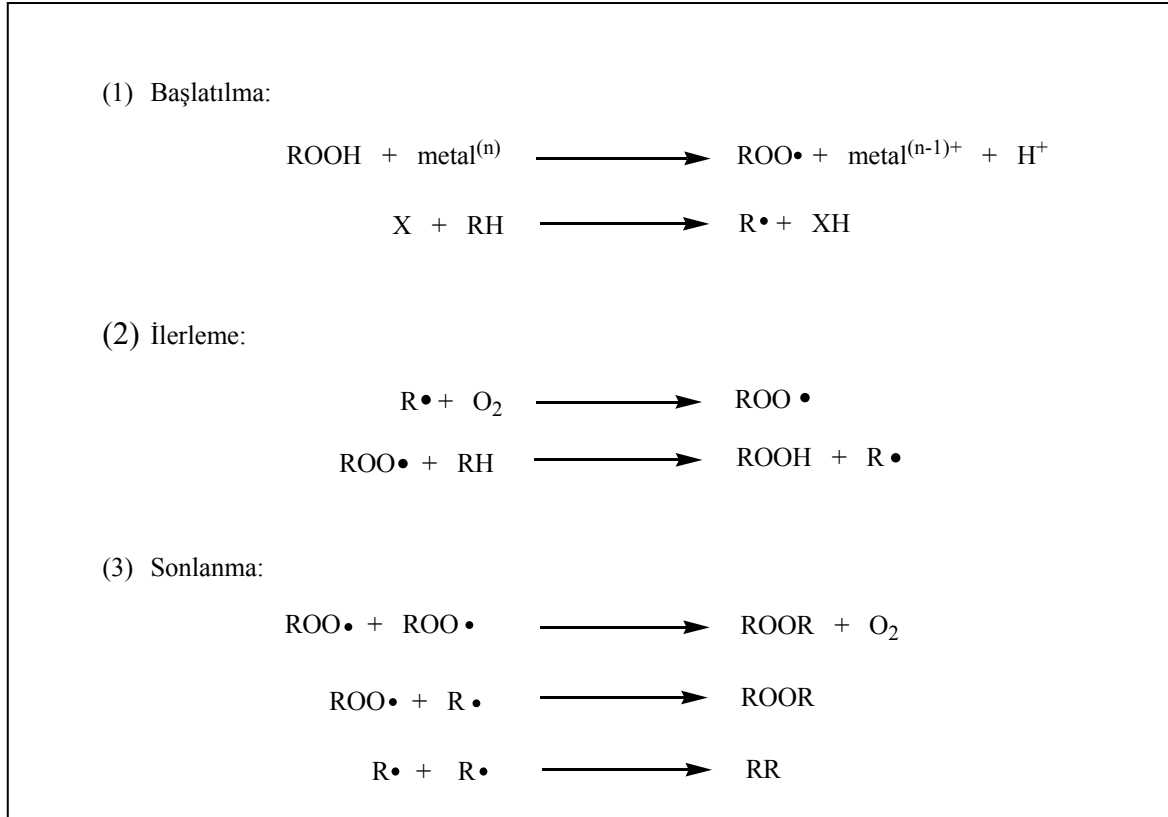
Lipid peroksidasyonu, zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece zar lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır (Thomas, 1999).

Beyinde reaktif oksijen türleri arttığında veya antioksidan sistem azaldığında, olayın büyüklüğüne göre hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşur, membran bütünlüğü bozulur (Özben, 1998). Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleriyle etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak; membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradientinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir (Li ve Jackson, 2002).

Poliansature yağ asitleri, içerdikleri çift bağlar nedeniyle oksidasyona oldukça duyarlıdırlar. Bu sebeple hücre membranları lipid peroksidasyonundan en fazla zarar gören yapıların başında gelir (Freeman ve Crapo, 1982).

Lipid peroksidasyonu kimyasal bir proses olup serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile yani poliansature yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucu, yağ asidi zinciri bir lipid radikali özelliği kazanır (Buege ve Aust, 1985). Lipid peroksidasyonu bir zincir tepkimesi şeklinde başlayıp, daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için kesintisiz bir kaynak

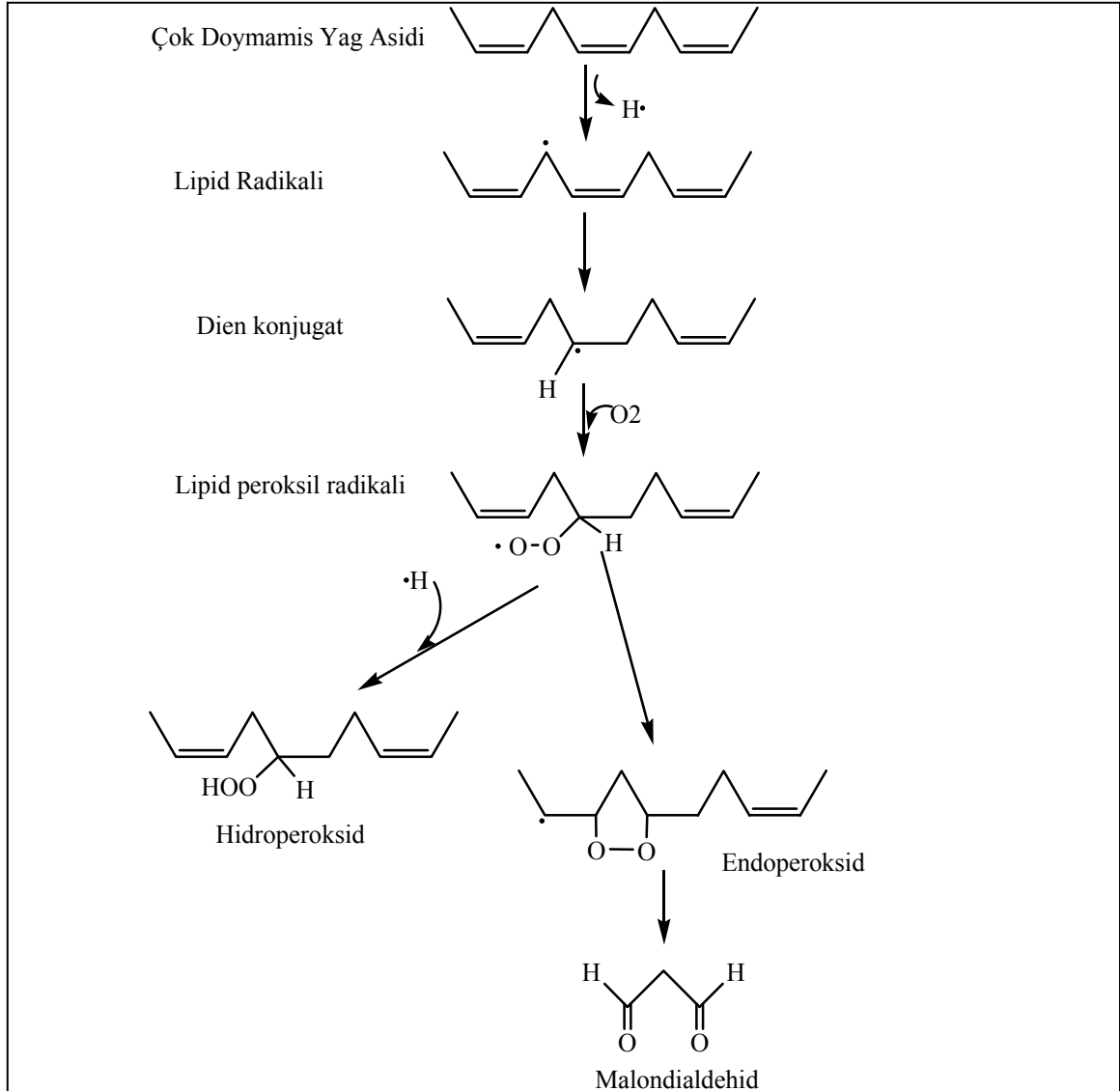
oluşturur. Kendi kendini devam ettiren bu zincir reaksiyonların hücre membranına hasarı geri dönüşümsüzdür. Zincir reaksiyonlarının tamamı Şekil 1.3'te özetlenmiştir (Murray ve ark., 1996).



Şekil 1.3. Lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları (Murray ve ark., 1996)

Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (Kour ve Perkins, 1991).

Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir ve lipid peroksidasyonu son bulur. Bunlar lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşikler ile etan, pentan gibi uçucu gazlardır (Thomas, 1999). Bunlardan başka bilinen ürün aldehid grubundan MDA molekülüdür (Çavdar ve ark., 1997).



Şekil 1.4. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Murray ve ark., 1996)

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. MDA'nın oluşum yolu Şekil 1.4'de gösterilmiştir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar bu da iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin ve diğer membran özelliklerinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Kalender ve ark., 2002; Niki, 1987; Porter, 1984; Akkuş, 1995).

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrol edilememesi halinde oluşan zincir reaksiyon ile hücre ölümünün yayılması ortaya çıkar (Uzan, 2000).

1.3.2. Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri

Lipid peroksidasyonu tepkimeleri sonucunda başta aldehitler olmak üzere çok sayıda ürün oluşmaktadır. Oluşan bu aldehidler oksidatif hasarı artırmaktadır. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyomoleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır (Rio ve ark., 2005). Bunun yanı sıra membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve diğer membran özelliklerini değiştirir (Odeleye ve ark., 1990; Akkuş, 1995).

Dokularda MDA seviyesinin artması koroner arter hastalığına (El-Yassin ve ark., 2005), akciğer kanseri ile diğer akciğer hastalıklarına, DNA'ya bağlanarak mutasyonlara ve iltihaplanmalara yol açtığı bildirilmektedir (Uzun ve ark., 2000).

Ayrıca oluşan lipid peroksidasyonu ile birlikte mikrovasküler endotel hasarı oluşarak kan beyin bariyerinin bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Liau ve ark., 1997).

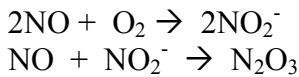
1.4. Nitrik Oksit Hakkında Genel Bilgi

Serbest oksijen radikal bileşiklerinden biri olan NO; nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ile argininden üretilmekte ve organizmada çift yönlü etki gösterdiği bildirilmektedir. Hem birçok fizyolojik fonksiyonun gerçekleşmesi için gerekli olduğu ve antioksidan savunmaya katkıda bulunduğu, hem de aşırı üretim durumunda radikal etki gösterdiği ve ONOO⁻ gibi daha güçlü radikal bileşiklerin oluşmasına yol açtığı vurgulanmaktadır (Cheeseman, 1993).

NO'nin hipertansiyon, astım, septik şoka kadar değişken bir dizi hastalıkların patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır (Gökbulut, 2000).

Vazodilatatör etkili NO, ilk kez endotel kökenli gevşetici faktör olarak elde edilmiş ve yüksek difüzyon kabiliyeti olan bir gazdır (Lally, 1996).

NO eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. NO'nin bu özelliği onu eşsiz bir mesajcı yapar. Yani yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer, eşleşmemiş bir elektrona sahip olması nedeni ile hızlı reaksiyona girer. Yarı ömrü 20-30 sn'dir (Akçakoyun, 2004). Biyolojik sistemlerde hızla nitrit ve nitrata parçalanır. NO çok kısa yarı ömrü ve reaktivitesi nedeniyle lokal bir mesajcı olarak etki eder (Vallance ve Collier, 1994). Gaz fazında NO, oksijen ile reaksiyona girer NO₂⁻ ve dinitrojen trioksit (N₂O₃) oluşturur (Henry ve ark., 1991).



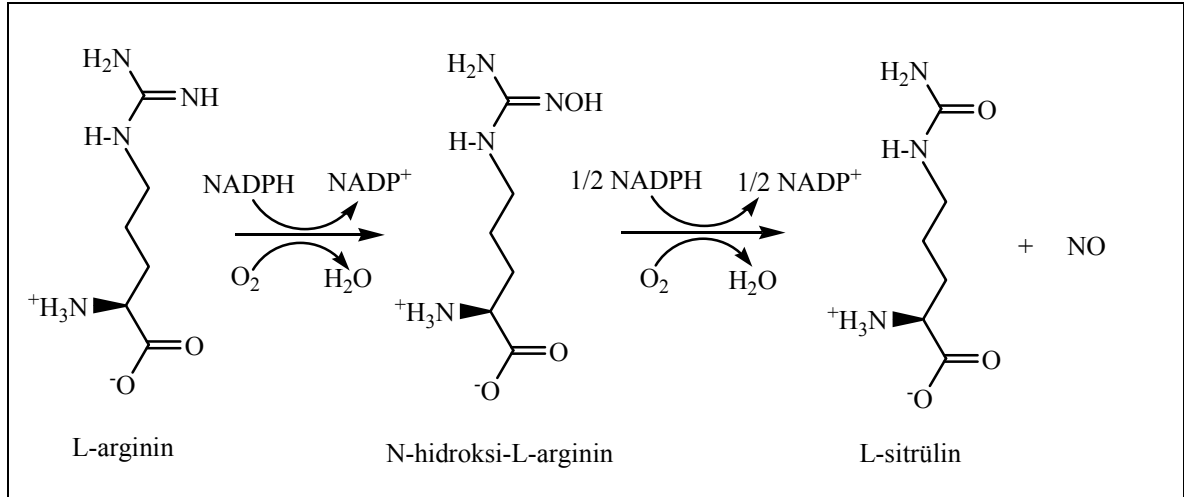
Endotelial gevşetici faktör varlığı ilk olarak Furchgott ve Zawadzki tarafından 1980 yılında tavşan aort halkasında sağlam bir endotel varlığında asetilkoline gevşeme şeklinde yanıt verilmesiyle fark edilmiştir (Akçakoyun, 2004).

Biyolojik sistemlerde NO , oksihemoproteinlerle NO_3^- 'e (Ingbarro ve ark., 1993) ve $\text{O}_2 \cdot$ anyonu eşliğinde ONOO^- 'e dönüşür (Beckman, ve ark., 1990).

Memelilerde NO sentezleyen üç değişik NOS enzimi vardır. Tip 1 NOS (nöronal-nNOS) ve Tip 3 NOS (endotelial-eNOS) genel olarak belirli hücrelerden konstitütif tarzda salgılanmaktadır. Bu NOS izoformları hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonlarında artışa yol açan fizyolojik uyarılara ve agonistlere bir cevap olarak daha az miktarda NO oluşumuna yol açarlar. Üçüncü izoform olan Tip 2 NOS (inducible-iNOS) genel olarak istirahat halindeki hücrelerde bulunmamaktadır. Fakat birçok sitokin veya lipopolisakkarit gibi bakteriyel ürünler tarafından uyarılma sonrasında, hücrelerden Tip 2 NOS salgılanmaktadır. Bu, enzim salgılanmasının hemen sonrasında başlayan ve uzun zaman süresi boyunca kalsiyuma bağlı bir tarzda devam eden, büyük miktarlarda NO üretimine yol açmaktadır (Gökbulut, 2000).

Hücre içi ve hücre dışı birçok molekül NO 'i stabilize eder veya kimyasal olarak yıkar. NOS'ın hücre içi yerleşiminin labil bir molekül olan NO 'in etkileri ve kimyasal kaderini etkileyebileceği düşünülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. NO 'in hücre çekirdeğinde guanilat sentaz genini de içeren birçok genin transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmesine rağmen NOS hücre çekirdeğinde saptanamamıştır. NOS'ın mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinde bulunduğu gösterilmiş, fakat fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır. NOS'ın hücre iskelet molekülleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Akçakoyun, 2004).

NOS, NO sentezinde substrat olarak L-arginin, ko-substrat olarak NADPH ve koenzim olarak da FAD, FMN, tetrahidrobiyopterin, indirgenmiş tiyol ve hem molekülünü kullanır. Bu kofaktörler elektron taşınmasında redoks grubu olarak görev alırlar. Sonuçta oksijen molekülünden bir oksijen atomu argininin terminal guanidin nitrojen grubuna aktarılır ve ortaya çıkan bileşikten L-sitrülin ve NO (Şekil 1.5) oluşur (Akçakoyun, 2004).



Şekil 1.5. Nitrik oksit oluşumundaki kimyasal reaksiyon (Burgner ve ark., 1999)

NO normal şartlarda sürekli olarak salınırken, çeşitli fizyolojik agonistler ve farmakolojik ajanlar da eNOS (Endotelial nitrik oksit sentetaz) enzimini stimüle ederek NO sentezini artırırlar. Endotel kaynaklı NO kardiovasküler sistemde çeşitli etkilere sahiptir (Loscalzo ve Welch, 1995).

NO ve O_2^- serbest radikaldirler (en dış yörüngede eşleşmemiş elektron taşırlar). O_2^- iyonu NO ile karşılaştığında hızla reaksiyona girer ve nitrojen oksit (NOO^-) oluşur. Reaktif oksijen türlerinin insanda NO düzeyini azalttığına dair kanıtlar vardır (Akçakoyun, 2004).

NO, biyolojik aktivitesini temel olarak 2 mekanizma ile gösterir. Yapılan çalışmalar NO'nin birçok biyolojik aktivitesinde her iki mekanizmayı da kullandığını göstermektedir (Ward ve ark., 1995). Bu mekanizmalar:

- 1- NO aracılı siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı,
- 2- cGMP bağımsız mekanizmadır.

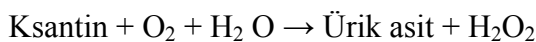
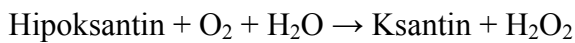
Bunlara ek olarak NO, guanilat siklaz ve cGMP'den bağımsız olarak da bazı etkilere aracılık eder. iNOS ile salıverilen yüksek konsantrasyondaki NO tümör hücreleri üzerinde immün efektör molekül olarak bir etkiye sahiptir (Hibbs ve ark., 1988).

NO molekülü pikomolar düzeylerde cNSO ile fizyolojik ve koruyucu etki gösterir. NO, fizyolojik şartlarda mukus salgısını ve epitel hücrelerde sıvı sekresyonunu artırarak mikroplara, toksinlere ve safra tuzları gibi iritan maddelere karşı koruyucu etki gösterir. Endotel kaynaklı NO farklı organlarda kan basıncı, kan akımı ve vasküler tonusun fizyolojik olarak düzenlenmesinde rol oynar. NO salınımı farklı reseptör bağımlı (asetilkolin, bradikinin, histamin, adenin nükleotidler ve serotonin) ve bağımsız (serbest yağ asitleri) agonistlerce uyarılabilir. Endotel hücreleri dolaşımdaki kan tarafından endotele oluşturulan fiziksel bası kuvvetini biyokimyasal sinyallere dönüştürür (Gross ve Wolin, 1995).

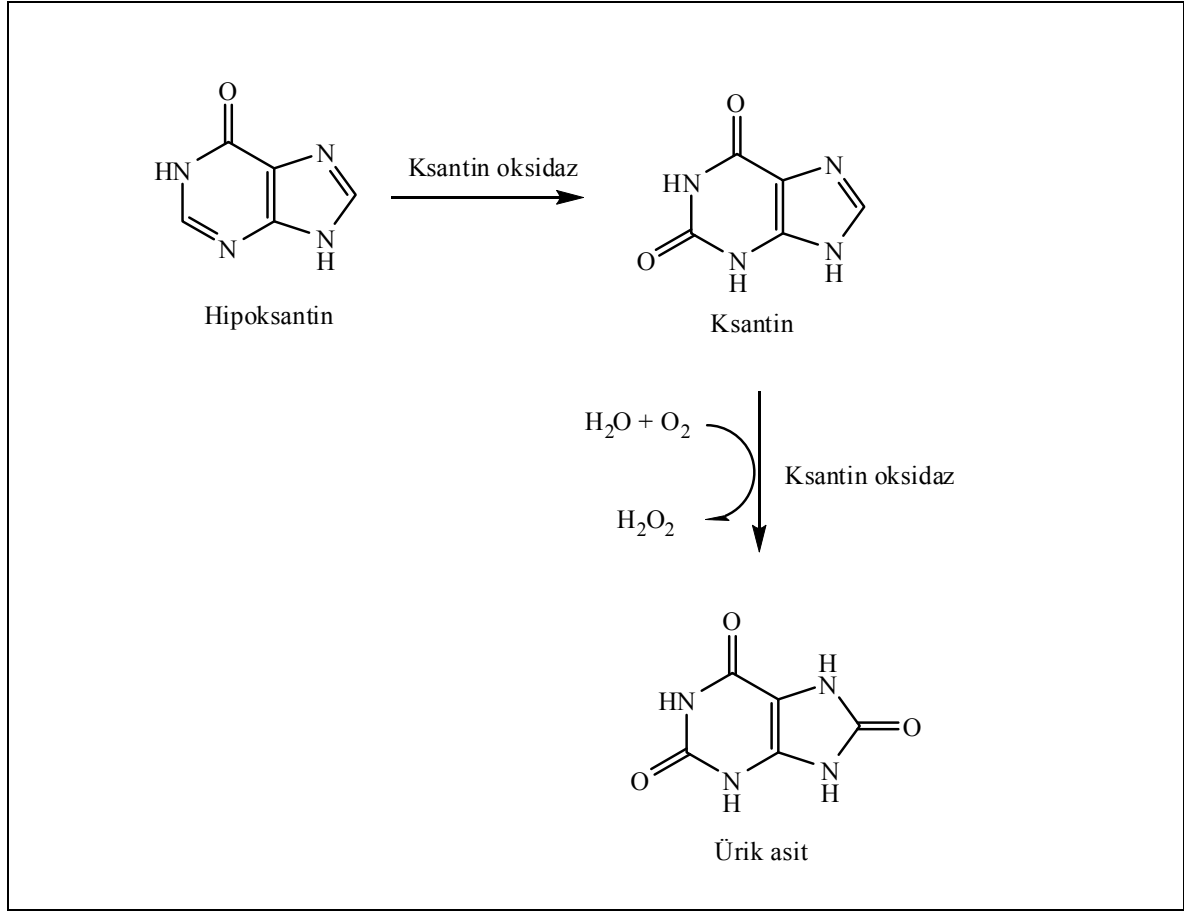
NO'nin DNA hasarını arttırıcı etkisi vardır. Ayrıca NO demirsülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirir, mitokondrial solunumu bozucu zararlı etkiler gösterir (Gross ve Wolin, 1995).

1.5. Ksantin Oksidaz Hakkında Genel Bilgi

Ksantin oksidoredüktaz, ksantin dehidrogenaz ve XO olarak birbirine dönüşebilir iki formda bulunur (Cai ve Herrison, 2000). Ksantin dehidrogenaz, hem NAD^+ 'ı hem de oksijeni indirgerken, XO ise sadece O_2 'yi indirger ve bunun sonucunda da O_2^- ve H_2O_2 oluşturur. Her iki enzim de hipoksantin ve ksantine ve ksantin de ürik aside dönüşümünü (Şekil 1.6) katalizler (Berry ve Hare, 2004). Ürik asit, insanlarda pürin yıkımının son ürünüdür (Champe ve Harvey, 1997a).



Ksantin oksidaz enzimi (E.C.1.1.3.22) oksidoredüktazlar sınıfına giren ve Mo içeren bir flavoproteindir (Çete ve ark., 2005).

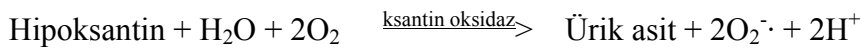


Şekil 1.6. Pürin nükleozidlerin yıkımı ile ürik asit oluşumu (Champe ve Harvey, 1997a)

Hipoksantin analogu olan allopürinol kuvvetli bir ksantin oksidaz dehidrogenaz inhibitörüdür. XO'ı inhibe ederek hipoksantin ve ksantin birikimine yol açar fakat bunlar ürik aside kıyasla daha kolay çözünür maddelerdir (Öksüz, 2003; Champe ve Harvey, 1997a).

XO enziminin çok araştırıldığı konulardan biri iskemi–reperfüzyon (iskemik dokunun yeniden kanlanması) hasarıdır. Dokular oksijensiz kaldığında hasara uğrar ve belli bir periyottan sonra hasar geri dönüşümsüz hale gelir. İskemi nedeniyle ortamın asitleşmesi, hasarlı hücrelerden demir iyonlarının salınımı, mitokondrial solunum zincirlerindeki aksamalar, ksantin oksidaz enziminin etkisi ile dokularda reaktif oksijen partiküllerinin sentezi uyarılır. Kan akımı tekrar sağlandığında ortama oksijenin ulaşmasıyla hasar daha da artar (Çavdar ve ark., 1997).

Reperfüzyon ile moleküler oksijenin ani ve fazla miktarda dokuya girmesi sonucu ksantin oksidaz reaksiyonu ile ürik asit, yan ürün olarak da süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşmaktadır. Oluşan süperoksit radikali H_2O_2 ve $\cdot OH$ ni oluşturmaktadır (İşlekel ve ark., 2000).



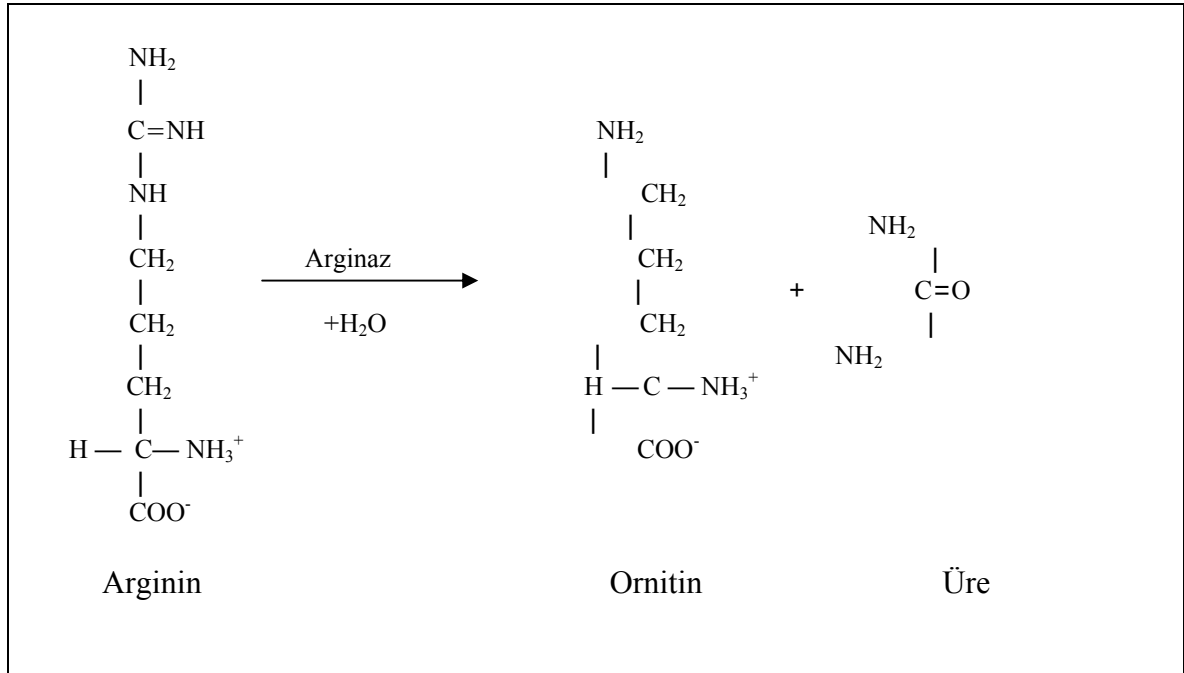
Organizmada oksidatif mekanizmalar sonucu oluşan SOR aşırı üretim veya vücuttaki oksidan/antioksidan dengenin bozulması durumunda, protein, lipid, karbonhidrat ve

nükleotid gibi biyomolekülleri etkileyerek zararlı etki göstermeye başlar (Kurtuluş ve ark., 2003).

1.6. Arginaz ve Ornitin Hakkında Genel Bilgi

Arginaz (L-arginin üre hidrolaz veya amidinohidrolaz; EC 3.5.3.1) arginini, üre ve ornitine çeviren hidrolitik bir enzimdir. Reaksiyon mekanizması Şekil 1.7’de gösterilmiştir. Güçlü bir immün sistem inhibitörüdür (Leu ve Wang, 1992; Jenkinson ve ark., 1996). Varlığı ilk defa 1904 yılında Kossel ve Dakin tarafından keşfedilen arginaz sitoplazmik bir enzimdir (Nikumb ve ark., 1987).

Arginaz enzimi yalnız üreotelik canlılarda bulunmaz; bazı ürikotelik canlılarda da enzimin varlığına rastlanmıştır (Colombo ve Konarska, 1984; Mallerup, 1967). Enzimin esas yeri karaciğer dokusudur. Karaciğer dokusu dışındaki dokularda da rastlanmıştır. Bu dokuların başlıcaları kan hücrelerinden eritrosit, lökosit, trombosit; iskelet ve kalp kası; böbrek; meme; plasenta; testisler vb. birçok dokuda varlığı ispatlanmıştır (Nadolska ve ark., 1990; Bellin ve Yankus, 1968; King, 1965).



Şekil 1.7. Argininin ornitin ve üreye dönüşüm reaksiyonu (Champe ve Harvey, 1997b)

Serum ve lenfositte de arginaz aktivitesi tespit edilmiştir. Fakat düzeyi çok düşüktür (Ozan ve ark., 1999). Eritrosit arginaz aktivitesi serumun yaklaşık 200 katıdır. Tükürük arginaz aktivitesi ise eritrositin 1/6’sı kadardır (Konarska ve Tomaszewski, 1986; Konarska ve ark., 1985; Spector ve ark., 1982).

Enzimin maksimum aktiviteye ulaşabilmesi için kofaktör olarak Mn^{++} iyonlarına ihtiyaç vardır. Diğer iki değerlikli metal iyonları ile aynı düzeyde aktiviteye erişilmemektedir (İkemoto ve ark., 1989; Kang ve Cho, 1990). Bu da enzimin tetramerik yapıya sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Mn^{++} katyonları, arginaz enzimine

bağlanarak enzimi dayanıklı hale getirmektedir (Bellin ve Yankus, 1968). Mn^{++} iyonlarının uzaklaştırılması enzimin ısıya dayanıklılığını ve katalitik fonksiyonunu azaltır (Scolnick ve ark., 1997). Colombo ve Konarska, Mn^{++} iyonları ile aktivasyonun karaciğer arginaz aktivitesinde 4-5 kat, eritrosit aktivitesinde 2-6 kat artışa neden olduğunu bildirmiştir (Colombo ve Konarska, 1984).

Yapılan çalışmalar, memelilerde arginaz-I (A-I) ve II (A-II) olmak üzere en az iki farklı formu olduğunu göstermiştir. Bunlardan A-I sitoplazmik kökenli ve ağırlıklı olarak karaciğerde bulunurken, A-II, böbrek, beyin, ince barsak, meme dokusu ve makrofaj gibi ekstrahepatik dokularda bulunmakta ve mitokondriler içinde yerleşim göstermektedir (Jenkinson ve ark., 1996).

Üre döngüsü her hücrede bulunmamakla birlikte arginaz genellikle birçok hücrede bulunmaktadır (Ratner, 1976). Eritrosit her ne kadar üre döngüsüne sahip değilse de belli bir düzeyde arginaz aktivitesi gösterirler (Ikemoto ve ark., 1989; Muboinska ve ark., 1988).

Arginazın optimal pH'sı 9.4 ile 9.8 arasındadır (Aminlari, 1992). Enzim aktivitesi pH 7.4'te % 10-30 oranında azalmakta, pH 7'nin altında ise enzimin aktivitesi kaybolmaktadır (Schimke, 1962). Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda *F. Hepatica*'nın arginaz enzim aktivitesinin optimal pH'sını 10.5 olarak bulurken, sığır tükürük arginazının optimal pH'sını 9.2-9.3 arasında saptamışlardır (Ozan ve Gülen, 1987; Ozan ve Gülen, 1989).

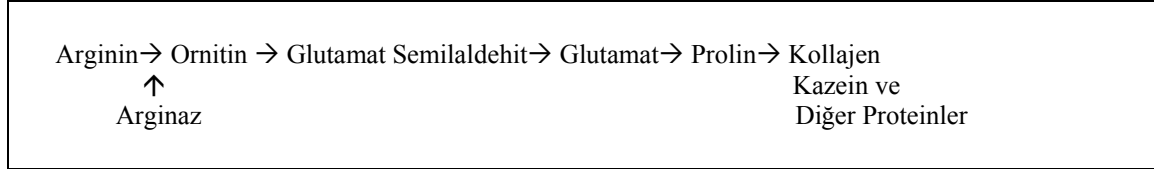
Arginaz enzimi hormonal etkiye bağlı olarak değişim göstermektedir. Östrojen, kortikosteroidler, glukagon ve troid hormonunun arginaz ve diğer üre döngüsü enzimlerini indükledikleri bildirilmiştir. Ayrıca arginaz protein ve poliaminlerin sentezinde de görev almaktadır (Ozan ve ark., 1999).

İnsanda azotun dışa atılımının başlıca yolu karaciğerde sentezlenen daha sonra kana salınan ve böbrekler tarafından kandan temizlenen üredir (Murray ve ark., 1993a). Üre suda kolayca çözünen ve toksik olmayan bir maddedir. Üreotelik bir canlı olan insanda üre sentezi, Krebs-Henseleit üre döngüsü ile karaciğerde yapılır (Holmes, 1980; Burtis ve Ashwood, 1994).

Arginaz enziminin varlığı bakteriden insana kadar geniş bir dağılım gösterir (Ozan ve ark., 1993). Yapılan çalışmalarda arginazın, tam bir üre döngüsüne sahip olmayan canlılarda ve dokularda da bulunduğu ancak enzimin bu dokulardaki biyolojik öneminin ne olduğunun kesin olarak bilinmediği açıklanmıştır (Jackson ve ark., 1986; Gülen ve Özgen, 1978; Kang ve Cho, 1990).

Arginaz enziminin sentezi için kromozomlarda iki farklı gen lokusunun bulunduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir ve çeşitli dokulardaki arginaz enziminin, değişik oranlarda bu iki farklı gen tarafından kontrol edildiği ileri sürülmüştür (Luboiniska ve ark., 1988; Spector ve ark., 1983). Bu gen lokuslarından birinin üre sentezi, diğerinin de poliaminlerin ve prolinin sentezi için gerekli olan ornitin sentezinin kontrolü ve denetlenmesi ile hücresel dağılımının düzenlenmesinde rol oynadıkları belirtilmektedir (Luboiniska ve ark., 1988; Spector ve ark., 1985).

Arginazın protein sentezine katılımı arginin ile başlamaktadır ve ilk reaksiyon üre döngüsünün son basamağı ile aynıdır. Oluşan ornitin, transaminasyon reaksiyonları ile önce glutamat semialdehite, sonra da glutamat ve proline dönüşmekte; prolinin hidroksilasyonu ile de hidroksiprolin oluşmaktadır (Murray ve ark., 1993b). Prolin ve hidroksiprolin ise kollajenin yapı taşıdır. Oluşum sırası Şekil 1.8’de gösterilmiştir.

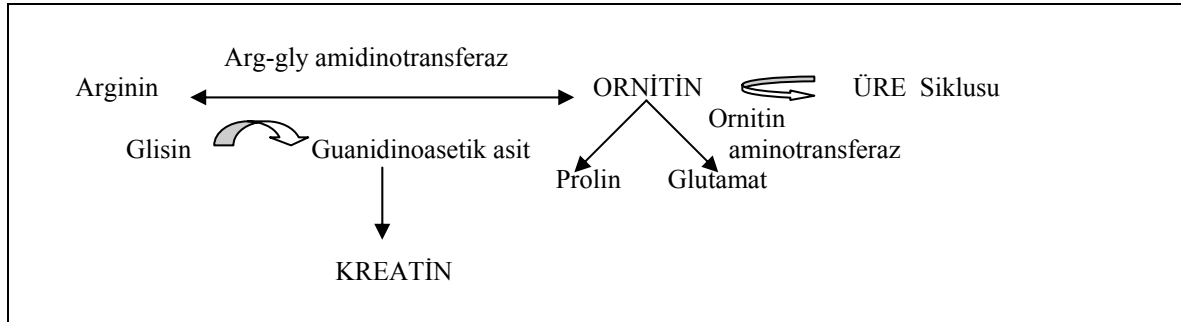


Şekil 1.8. Arginazın protein sentezine katılımı (Murray ve ark., 1993b)

Arginaz aktivitesinin beslenme ve hormonal etki ile değişiklik gösterdiği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Beslenme ile arginazın ilişkisi incelendiğinde, protein alımının enzim aktivitesini arttırdığı, bunu enzim kinetiğinde değişime yol açmadan enzimin protein sentezini arttırarak yaptığı gösterilmiştir (Nikumb ve ark., 1987).

Arginazın katalizlediği reaksiyon sonucu oluşan ornitin, tekrar mitokondriye girer ve üre döngüsünü tamamlamış olur. Ornitin protein yapısına katılmayan bir amino asittir. Üre döngüsünden başka, hücre proliferasyonunda ve gelişiminde rol oynayan poliaminlerin ve kollajen yapısında yer alan prolin amino asidinin sentezinde de öncül madde olarak görev yapar (Murray ve ark., 1993a; Nakamura ve ark., 1990; Remesar ve ark., 1984).

Ornitin, üre siklusunda yer alan nonesansiyel bir amino asittir. Argininden sentezlenmekte ve piridoksal fosfat (vitamin B6) bağımlı bir enzim olan ornitin aminotransferaz (OAT) enziminin glutamat ve proline dönüştürülmektedir (Şekil 1.9) (Takki ve Simell, 1974).

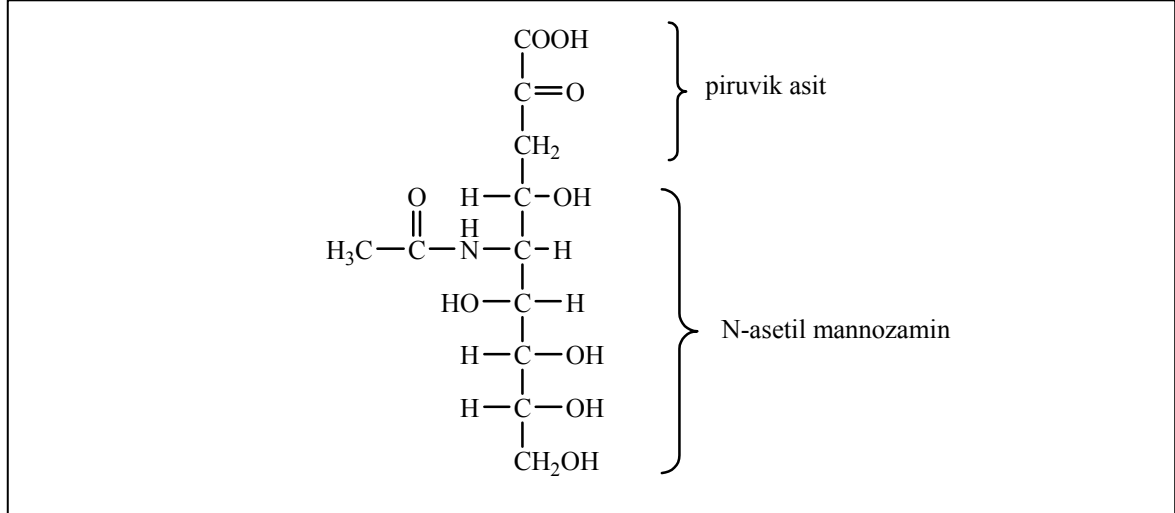


Şekil 1.9. Ornitin metabolizması (Takki ve Simell, 1974)

Poliamin sentez yolunda argininden arginaz enzimi etkisiyle oluşan ornitin, ornitin dekarboksilaz enzimi vasıtasıyla putressine dönüşmekte ve ara kademelerden geçerek spermin ve spermidini oluşturmaktadır. Ornitin dekarboksilaz; uyarılabilen, yaklaşık yarı ömrü 10 dakika olan ve poliamin biyosentezinde hız kısıtlayıcı rol oynayan bir enzimdir (Murray ve ark., 1993a; Konarska ve ark., 1986; Shimke, 1964). Poliaminler (putressin, spermin, spermidin) özellikle hücrelerin büyümesi ve gelişmesi için önemli biyomoleküllerdir (Konarska ve Tomaszewski, 1986).

1.7. Sialik Asit Hakkında Genel Bilgi

Doku ve hücrelerin çözünebilir ve çözünemez komponentlerinin yapısal bileşenleri olan SA'ler, protein ve lipide bağlı oligosakkaridlerde terminal olarak bulunan, mannozamin ve piruvattan türeyen (Şekil 1.10) dokuz karbonlu şeker nöraminik asidin asetilenmiş türevleridirler (Ng ve Dain, 1976; Murray ve ark., 1996). Ayrıca glikolipidlere ve glikoproteinlere antijenik özellik kazandırır ve glukokonjugatların makromoleküler yapısını etkileyebilirler ve glukokonjugatların yıkılmasını önlemek için çeşitli biyolojik fonksiyonları vardır (Schauer, 1985).



Şekil 1.10. Sialik asidin lineer form molekül yapısı (Champe ve ark., 1997c)

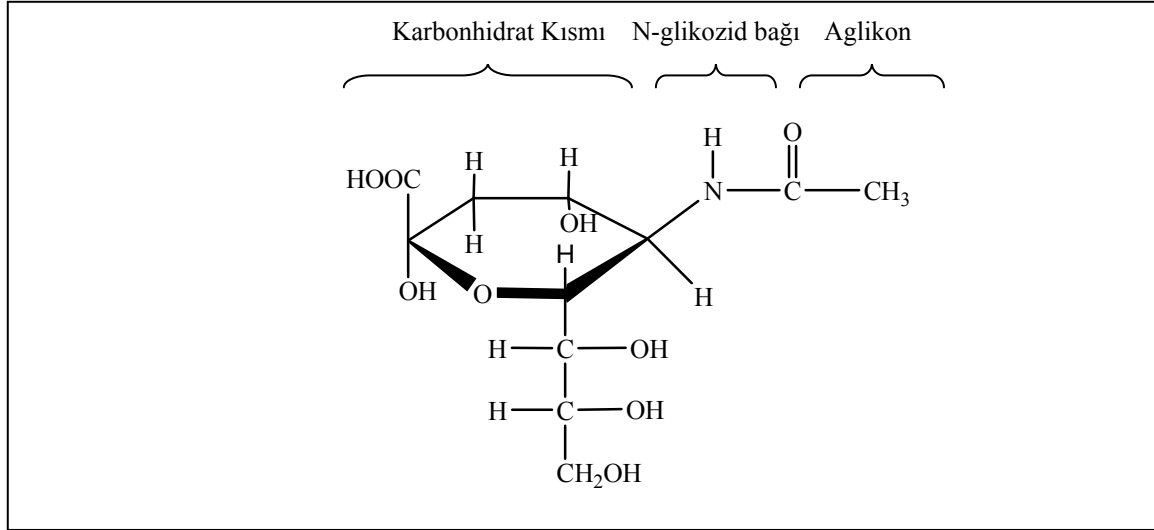
SA'ler oligosakkarid, polisakkarid ve glukokonjugatlara α -glikozidik bağ ile bağlıdır (De Luca ve ark., 1980). İnsan dokularında bulunan temel SA N-asetilnöraminik asittir (NANA) (Schauer, 1982). SA'ler yapılarındaki karboksil gruplarından dolayı hücre yüzeyine negatif yük kazandırır bu nedenle trombosit, eritrosit ve kanser hücrelerinde görülen elektrostatik itmeden sorumludur. Bunun yanında makromoleküler yapılarda ve reseptör bileşeni olarak da bulunurlar (Güngör ve ark., 2004; Schauer, 1982; Jeanloz ve Codington, 1976).

SA kalıntılarının asialoglikoproteinlere transferinden sorumlu olan sialiltransferazlar, düz endoplazmik retikulum membranlarında, mitokondri membranlarında ve birkaç hücrenin plazma membranında yer almaktadır. Trombosit agrega edici bir bileşik olan kolşisin tarafından sialiltransferaz aktivitesinin uyarılabildiği gösterilmiştir (Güngör ve ark., 2004).

Karbonhidratlar, karbonhidrat olmayan yapılarla glikozid bağıyla birleşerek kompleks karbonhidratları oluştururlar. Karbonhidrat olmayan kısma aglikon, tüm yapıya glikozid adı verilmektedir (Şekil 1.11). Aglikon ile nöraminik asit, N-glikozid bağı ile bağlanarak N-asetilnöraminik asidi oluşturur (Champe ve ark., 1997c).

SA fizyolojik pH'ta tamamen iyonlaşabilen ve pKa değeri 2.6 olan nispeten kuvvetli bir asit olup, bu özellik moleküle elektronegatif bir yük kazandırır. İn vitro tümör hücresinin anyonik kısımların dağılımıyla bir korelasyon gösterdiğinden bu iyonlaşma

önemlidir. Neoplastik dönüşümlere hücre yüzeyinin ana yapısal elemanları olan hücre membranı glikoproteinlerin bileşimindeki değişiklikler eşlik etmektedir (Uslu ve ark., 2000).



Şekil 1.11. Sialik asidin piranoz form molekül yapısı (Champe ve ark., 1997c)

TSA'nın büyük bir kısmı glikoproteinlerdir. Bunlar bazı enzimler, globulinler, lipoproteinler, hormonlar ve pıhtılaşma faktörleridir. Pek çok akut faz reaktantı da SA grubu içermektedir (Paula ve ark., 1992).

Serum SA düzeylerinin yükselmesinin kardiovasküler kaynaklı ölümün bir habercisi olabileceği de ileri sürülmüştür (Lindberg ve ark., 1991).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Manninen ve Aro (1979), yaptıkları çalışmada uzun süre gürültüye maruz kalan yaşlılarda, gençlere göre SKB ve DKB'nın arttığını bildirmişlerdir.

Ising (1980), yaptığı bir çalışmada 85 dB trafik gürültüsünün (aralıklı gürültü) insanlarda hipertansiyona neden olduğunu rapor etmiştir.

Andren (1982), yaptığı bir çalışmada erkeklerde kısa süreli yüksek sesin (95 dBA veya 100 dBA) hem sağlıklı hem de yüksek tansiyonlu kişilerde kan basıncının artmasına neden olduğunu belirtmiştir.

Andren ve ark. (1982), 95 dBA'lık gürültüye maruz bırakılan sağlıklı kişilerde DKB'nın arttığını, ancak, bu artışın 10 dakikalık dinlenme sonrasında normale döndüğünü rapor etmişlerdir.

Andren ve ark. (1983), yaş ortalaması 44 olan yüksek tansiyona sahip 21-59 yaş arası 13 hasta üzerinde çalışmışlardır. Bu hastaları, seviyesi 100 dBA olan sese 10 dakika süresince maruz bırakmışlar. Bu kişilerin sistolik ve diastolik kan basınçlarında ve ortalama atar damar basınçlarında önemli derecede artma olduğunu belirtmişlerdir.

Nakazono ve ark. (1991), tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif ratlarda plazma ürik asit düzeylerinin yükseldiği, güçlü bir XO inhibitörü olan oksipurinol ile kan basıncının düştüğü, fakat oksipurinolün normal ratlarda aynı etkiyi yapmadığı belirtilmiştir.

Melkonian (1993), ses seviyesi 90 dB'den fazla olan ortamda çalışan dokuma işçilerinin gürültü nedeniyle tedavi olmak için aldıkları bir vitamini incelemiştir. Bu vitaminin (alpha- tocopherol acetate), yüksek sesten dolayı artmış olan lipid peroksidasyonunda düzenleyici etki yaptığını söylemiştir.

Kurra ve Özsoy (1996), gürültünün hipertansiyona, hızlı kalp atışına ve solunumun hızlanmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Smith ve ark. (1997), gürültüye maruz kalan bireylerde kardiovasküler fonksiyonun olumsuz etkilendiğini belirtmişlerdir.

Ising ve ark. (1999), yaptıkları bir çalışmada gürültünün dolaşım ve kalp hastalığı, özellikle miyokard infarktüsü için bir risk faktörü olarak önemini vurgulamışlardır.

Meister ve Donatelle (2000), yaptıkları bir çalışmada uçak gürültüsüne maruziyetin kronik kardiovasküler rahatsızlıklara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Passchier ve ark. (2000), yaptıkları bir çalışmada, gürültüye maruziyetin işitme kaybının yanı sıra hipertansiyon ve iskemik kalp rahatsızlığı gibi problemlere yol açtığını belirtmişlerdir.

Madrigal ve ark. (2001), stres uyguladıkları ratlarda beyin MDA seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda stres süresi arttıkça, MDA seviyelerinde de artış olduğunu görmüşlerdir.

Maxwell ve Bruinsma (2001), kardiovasküler hastalıklarda ürik asit yüksekliğinin, vasküler NO aktivitesinin bozulmasının sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Değişen NO düzeylerinin XO aktivitesini etkileyerek ürik asit üretimini ayarladığını öne sürmüşlerdir.

Bilici ve ark. (2001), yaptıkları bir çalışmada majör depresyonlu bireylerde lipid peroksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Sinir sisteminin depresyonlu bireylerde etkilendiğini ve bu etkilenmede lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.

Fadıllıoğlu ve ark. (2001), depresyonlu ve normal kişilerle yaptıkları bir çalışmada XO enzim aktivitesinin depresyon grubunda egzersiz ile artarken kontrol grubunda azaldığını tespit etmişlerdir. Bu bilgi ile depresyonlu bireylerde oksidan sistemin daha aktif olabileceğini bundan dolayı egzersizin etkisinin XO enzim aktivitesini arttırmış olabileceğini düşündüklerini söylemişlerdir.

Van Campen ve ark. (2002), yüksek sese maruz kalan ratlarda yaptıkları bir çalışmada, şiddetli sesin sonrasında kohlearda oksidatif DNA hasarının oluştuğunu saptamışlardır. Aynı zamanda lipid peroksidasyon düzeyinde de bir artış gözlemlemişlerdir.

Shi ve Nuttall (2003), 2 gün süre ile ve günde 3 saat olmak üzere fareleri 120 dBA seviyesindeki sese maruz bırakmışlardır. Gürültüye maruz bırakılmayan normal hayvanlarla kıyaslandığında, gürültüye maruz bırakılan hayvanlarda iç kulaktaki stria vasculariste NO üretiminin ve reaktif oksijen türlerinin arttığını rapor etmişlerdir. Gürültüye cevaben NO üretimindeki ve reaktif oksijen türlerindeki artışın kan damarları duvarında hasara neden olarak, kohlear mikrosirkulasyon disfonksiyonuna ve hücre patolojisine yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Fadıllıoğlu ve ark. (2003), NO sentaz inhibitörleri ile deneysel olarak hipertansiyon oluşturulan ratlarda karaciğer dokusunda XO ve adenzin deaminaz (AD) aktivitelerinin arttığını bildirmişler; böyle bir hipertansiyon durumunda pürin katabolizmasının artabileceğini ve buna bağlı olarak XO ve AD aktivitelerinin artacağını belirtmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (2004), yaptıkları bir çalışmada tavşanları gürültüye maruz bırakmışlar ve gürültü sonrasında plazma MDA seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir.

Manikandan ve ark. (2005), gürültünün lipid peroksidasyonunu artırdığını bildirmişlerdir.

Davies ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada kronik olarak gürültüye maruz kalınması sonucu akut miyokard infarktüsü nedeni ile ölüm riskinin arttığını bildirmişlerdir.

Srikumar ve ark. (2006), gürültüye bağlı stresin ratlarda lipid peroksidasyonunu artırdığı, plazma ve doku antioksidan düzeyini azalttığını bildirmişlerdir.

3. MATERYAL VE METOT**3.1. Materyal**

Bu çalışma, sürekli gürültüye maruz kalan insanlarda serum SA, XO, NO, lipid peroksidasyonu, arginaz ve ornitin düzeylerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bunun için günlük çalışma ortamlarında devamlı surette gürültüye maruz kalan insanlardan toplanan kan örnekleri kullanılmıştır. Sürekli gürültüye maruziyeti söz konusu olmayan sağlıklı, gönüllü kişiler de kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmada yer alan tüm bireyler erkek olup; bu kişilerin bilinen ve tedavi gördükleri bir hastalıklarının olmamasına, bunun yanı sıra sigara, Maraş otu ve alkol gibi alışkanlıklarının bulunmamasına dikkat edilmiştir. Çalışmada yer alan bireyler şu şekilde gruplandırılmıştır:

Grup I	: Kontrol Grubu
Grup II	: Tornacılar
Grup III	: Marangozlar
Grup IV	: Telefon Santral Görevlileri
Grup V	: Tekstil Fabrikası İşçileri

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Periyodik asit (Merck)
- Sodyum tiyosülfat pentahidrat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)
- Tiyobarbitirik asit (TBA) (Merck)
- Bütan-1-ol (Carlo Erba)
- Hidroklorik asit (HCl) (Carlo Erba)
- N-asetilnöraminik asit (Sigma)
- Sodyum hidroksit (NaOH) (Merck)
- Trikloroasetik asit (TCA) (Sigma)
- Ksantin (Sigma)
- Disodyum fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck)
- Potasyum difosfat (KH_2PO_4) (Sigma)
- Disodyum etilendiamin tetra asetik asit (Na_2EDTA)
- Ürik asit (Merck)
- L-Arginin(Merck)
- Sodyum karbonat (Na_2CO_3) (Merck)
- Sodyum bikarbonat (NaHCO_3) (Merck)
- Mangan II klorür dihidrat ($\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck)
- Demir III klorür (FeCl_3)
- Fosforik asit (H_3PO_4) (Sigma)
- Tiosemikarbazid (TSC) (Merck)
- Diasetilmonoksim (DAM) (Merck)
- Üre (Merck)
- Benzoik asit (Merck)
- Ninhidrin (Merck)
- Glasiyel asetik asit (Merck)
- Ornitin (Merck)
- Nitrik Oksit Kiti (Assay Designs)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Spektrofotometre (UV-160-A, Shimadzu)
- Elektronik terazi (HR120, AND)
- Vorteks (NM 110, Nüvefuge)
- Santrifüj (Nüvefuge)
- Derin dondurucu (Arçelik)
- Otomatik pipetler (5 mL, 1 mL, 100µL, 20 µL)
- Spektrofotometre (Plus 384, Microplate)

3.1.3. Kullanılan Çözeltiler

TSA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 0.025 mol/L periyodik asit 0.25 mol/L HCl içinde çözülerek hazırlandı.
- 5 g/dL Na₂S₂O₃.5H₂O çözeltisi,
- 0.1 mol/L TBA pH = 5.5-7.0 olacak şekilde NaOH ile ayarlandı.
- 12 mol/L HCl bütan-1-ol içinde hazırlandı.
- SA Standardı: Distile su kullanılarak 1 mg/mL N-asetil nöraminik asit çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan bu çözelti distile su ile seyreltilerek belli konsantrasyonlardaki standart çözeltiler elde edildi.

MDA Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- % 10'luk TCA çözeltisi,
- % 0.675'lik TBA çözeltisi.

Ksantin Oksidaz Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 4 mM Xanthine: 6 mg ksantin distile su ile 10 mL'ye tamamlandı (birkaç damla 1 M NaOH kullanılarak).
- Fosfat Tamponu pH 7.5, 50 mM, 0.5 mM EDTA'lı: 3.78 g Na₂HPO₄.2H₂O, 0.51 g KH₂PO₄, 93 mg Na₂EDTA 500 mL distile suda çözülerek hazırlandı.
- Ürik Asit Stok Standardı (10 mM): 16.8 mg ürik asit distile su ile 10 mL'ye tamamlandı (birkaç damla 1 M NaOH kullanılarak).
- Standart (500 µM ürik asit): 0.5 mL stok çözeltiliden alınıp distile su ile 10 mL'ye tamamlandı.
- % 100'lük TCA çözeltisi.

Arginaz Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- 50 mM Arginin Çözeltisi: 0.87 g L-Arginin bir miktar suda çözüldü. 0.1 M HCl ile pH'sı 9.7'ye getirildi, üzeri 100 mL'ye tamamlandı.
- Karbonat Tamponu (pH 9.7, 100 mM CO₃²⁻/HCO₃⁻): 1.06 g Na₂CO₃ bir miktar suda çözülerek 100 mL'ye tamamlandı. 0.84 g NaHCO₃ bir miktar suda çözülerek 100 mL'ye tamamlandı. 100 mL 0.1 M NaHCO₃ üzerine 0.1 M Na₂CO₃ ilave edilerek pH 9.7'ye getirildi.

-MnCl₂ Çözeltisi (9 mM): 1.456 g MnCl₂.2H₂O bir miktar distile su ile çözülerek 1000 mL'ye tamamlandı.

-Asit Karışımı:

a) 0.12 M FeCl₃ / %56.7 H₃PO₄: 3.24 g FeCl₃.6H₂O bir miktar distile su ile çözüldü, üzerine % 85'lik H₃PO₄'ten 66.7 mL eklendi. Üzeri distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

b) Yukarıda hazırlanan çözeltiden 1.0 mL alındı ve üzerine 999 mL %20'lik (V/V) H₂SO₄'ten ilave edildi. Deney sırasında asit karışımı olarak bu çözelti kullanıldı.

- Renk Ayırıcı (0.0036 M TSC + 0.0617 M DAM): 6.238 g DAM ile 0.328 g TSC karıştırılarak bir miktar distile suyla çözüldü. Daha sonra üzeri 1000 mL'ye tamamlandı.

- Üre Standardı (0.1 µ mol üre/mL): 3 mg üre, 100 mL 0.016 M benzoik asit içinde çözüldü. Stok olarak kullanılan bu çözelti, deney esnasında 1/5 oranında sulandırılarak 0.1 µmol üre/mL'lik üre standardı elde edilmiş oldu.

Ornitin Tayininde Kullanılan Çözeltiler:

- % 10'luk TCA çözeltisi

- Ninhidrin Ayırıcı: 2.5 g ninhidrin, 40 mL 6 N H₃PO₄ ve 60 mL glasiyel asetik asitin içinde çözüldü.

- Glasiyel Asetik Asit: Deney tüpü sayısına göre glasiyel asetik asitten bir miktar alındı.

-Ornitin Standartı: 0.12 µM ornitin standartı hazırlandı.

3.2. Metot

3.2.1. Serum Ayırma

Kan örnekleri santrifüj (4500 x g) edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar -20°C'de çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklandı.

3.2.2. Total Sialik Asit Tayini

Prensib

Bu yöntemle serbest TSA ölçülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda serum örneklerinde total sialik asit düzeylerini ölçmek için, örnekler önce H₂SO₄ ile hidroliz işlemine tabi tutulmuş, daha sonra TSA ölçümüne geçilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız, Periyodik-tiyobarbitirik asit (TBA) yönteminde, asitli ortamda önce N-Asetil nöraminik asitin oksidasyona uğraması ile β-formil pirüvik asit oluşur. Reaksiyon, sodyum tiyosülfat tarafından durdurulur. Bunu takiben TBA ile olan reaksiyon sonucu 549 nm'de maksimum absorbans veren pembe renkli kromofor meydana gelir. Oluşan bu renkli ürünün absorbansı TSA miktarı ile doğru orantılıdır (Denny ve ark., 1983).

Metot

Numune önce H₂SO₄ çözeltisi ile 80°C'de bir saat hidroliz edildi ve sonra 0.025 mol/L periyodat çözeltisi eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Periyodik asit çözeltisinin fazlası sodyum tiyosülfat çözeltisi ile indirgenerek tüp içeriği kahverengi renk kaybolana kadar karıştırıldı. Reaksiyon karışımına TBA çözeltisi ilave edilerek kaynar su

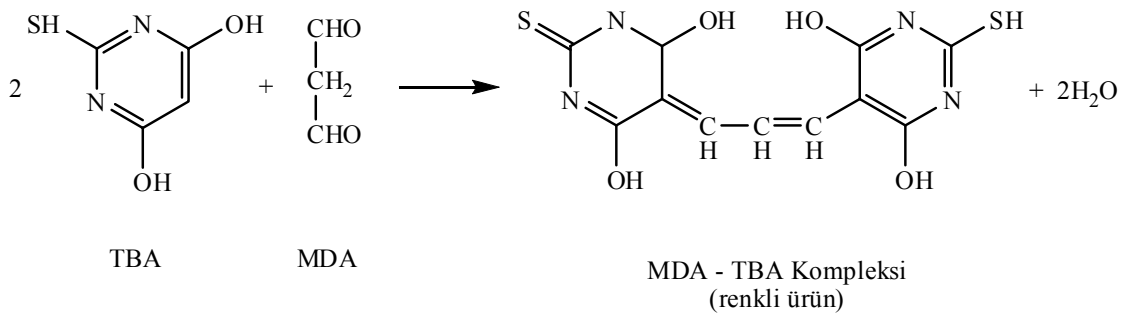
banyosunda 15 dakika bekletildi. Tüpler musluk suyu altında oda sıcaklığında soğutulduktan sonra bütanol çözeltisi eklenerek vorteks ile karıştırıldı. 3000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek alkol fazının üstte kalması sağlandı. Üstteki faz 549 nm’de n-bütanola karşı spektrofotometrede okundu. Kör tüpüne numune yerine distile su, standart tüpüne ise numune yerine N-asetilnöraminik asit standart çözeltisi konularak numune gibi çalışıldı (Denny ve ark., 1983).

Hesaplama; körün absorbansı numune ve standartın absorbansından çıkartılarak net absorbanslar bulundu. Standartın konsantrasyonundan yararlanılarak numunelerin serum TSA değerleri $\mu\text{g/mL}$ cinsinden hesaplandı.

3.2.3. Lipid Peroksidasyonu Tayini

Prensib

Lipid peroksidasyonundaki bu yöntem çift kaynatma esasına dayanır. Birinci ısıtmada bağlı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülür, ikinci ısıtmada ise total MDA, TBA ile sıcak ve asidik ortamda renkli kompleks oluşturacak şekilde reaksiyona girer. TBA-MDA’nın oluşturduğu (Şekil 3.1) renkli kompleksin 532 nm’de verdiği absorbansıyla doğru orantılı olarak MDA’nın konsantrasyonu hesaplanmış olur (Drapper ve Hadley, 1990; Hammode ve ark. 1995).



Şekil 3.1. MDA’nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı

Metot

Kontrol ve numune tüplerine 2.5 mL TCA (%10) kondu. Numune tüpüne 0.5 mL serum, kontrol tüpüne ise 0.5 mL distile su eklendi. Tüplerin ağızları sıkıca kapatılarak önceden 90°C’ye kadar ısıtılmış su banyosu içinde 15 dakika bekletildi. Bekleme süresi sonunda tüpler su banyosundan çıkarılarak akan musluk suyu altında soğutuldu. 3.000 rpm. de 10 dakika çevrildi. Üstteki süpernatanttan 2’şer mL başka boş tüplere aktarıldı. Bu tüplerin üzerine 1 mL TBA çözeltisi (% 0.675) eklendi ve aynı şekilde ağızları sıkıca kapatılarak 90°C’lik su banyosunda 15 dakika bekletildi. Süre sonunda su banyosundan çıkarılan tüpler akan musluk suyunda soğutuldu. Spektrofotometrede 532 nm’de köre karşı numunenin absorbansı ölçüldü.

Hesaplama; körün absorbansı numunenin absorbansından çıkartılarak net absorbanslar bulundu. TBA-MDA kompleksinin 532 nm’deki molar ekstinksiyon katsayısı

olan $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'den faydalanılarak ve dilüsyon faktörü de dikkate alınarak nmol/mL cinsinden MDA konsantrasyonları hesaplandı.

3.2.4. Ksantin Oksidaz Tayini

Prensib

Numunenin ksantin içeren bir tamponla 30 dakikalık inkübasyonu ile ksantinden ürik asit oluşturulur. Bu şekilde oluşturulan ürik asit miktarı %100'lük TCA eklenmesi ile reaksiyon durdurularak sabitlenir. 293 nm dalga boyunda absorbanans değeri ölçülür (Çizelge 3.1). Bu değer XO aktivitesi ile doğru orantılıdır (Bergmeyer, 1974).

Metot

Numune ve diğer tüpler Çizelge 3.1'de belirtildiği gibi hazırlanarak işlemler sırasıyla yapıldı. İşlemin sonunda tüpler $6000 \times g$ 'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatantların absorbanansları 293 nm dalga boyunda okundu.

Çizelge 3.1. Ksantin oksidaz ölçümünde işlem basamakları

	Numune Körü	Numune	Standart Körü	Standart
Tampon (pH 7.5, 50 mM)	2.80 mL	2.80 mL	2.85 mL	2.80 mL
Xanthine (4 mM)	50µL	50µL	50µL	50µL
Numune	-	50µL	-	-
Standart (500 µM)	-	-	-	50µL
37 °C de 30 dakika inkübasyon				
Numune	50µL	-	-	-
TCA (% 100)	100µL	100µL	100µL	100µL

Hesaplama; 1 ünite XO, 37°C'de pH 7.5'ta 1 dakikada oluşan ürik asit olarak tarif edildi ve U/mL olarak hesaplandı.

3.2.5. Arginaz Aktivitesinin Tayini

Prensib

Aktivite ölçümü; substrat olarak kullanılan arginin, arginazla hidrolizi sonucu oluşan ürünün miktarının TMDU (Tiyosemikarbazid Diasetil Monoksim Üre) yöntemi ile spektrofotometrik olarak saptanması ile gerçekleştirilmiştir. TMDU spektrofotometrik olarak üre düzeyini ölçen bir yöntemdir (Geyer ve Dabich, 1986) ve Schimke metodundan (Schimke, 1962) daha hassastır. DAM, üre ile direkt olarak reaksiyona giremez.

İlk önce asitli ortamda ısıtmanın etkisi ile diasetil ve hidroksilamine hidrolize olur. Diasetil, asit solüsyonda üre ile kondanase olarak sarı rengi stabilize etmek için TSC ve Fe^{++} iyonları kullanılır (Kaplan, 1989). Ortamdaki üre miktarı $0.3 \mu\text{mol/mL}$ 'yi aştığı zaman doğrusallığını kaybetmesi ve Beer-Lambert kanunundan sapmalar olması bu yöntemin olumsuz bir yönüdür. Ancak, bu olumsuzluk yüksek absorbanans değeri veren örneklerin sulandırıldıktan sonra ölçülmesi ile önlenabilir.

Metot

Enzim aktivitesi tayini amacıyla iki deney düzeneği kuruldu. Birinci düzeneğe numaralanmış deney tüpleri, ikinci düzeneğe ise kör (blank), standart ve sıfır zaman (zero time blank) tüpleri konuldu. Sıfır zaman tüplerini hazırlamaktaki amacımız, enzim kaynağındaki endojen ürenin arginaz aktivitesinin hesaplanması esnasında göz ardı edilebilmesidir.

Enzim kaynağı olarak kullanılan homojenattan sağlanan süpernatant 9 mM MnCl₂ ile 1/10 oranında dilüe edildi ve bu dilüe süpernatanta 55°C'lik su banyosunda 20 dakika preinkübasyon uygulandı.

Kör ve standart dışında kalan tüm tüplere (deney ve sıfır zaman), 0.4 mL 50 mM'lık arginin çözeltisi ve 0.4 mL 100 mM karbonat tamponu konuldu. Kör tüpüne 1 mL distile su ilave edildi. Standart tüpüne 0.1 µmol/mL'lik üre standardından 1 mL konuldu. Aynı zamanda, oda ısısında tutulan sıfır zaman tüplerinde de enzimatik reaksiyonu engellemek amacı ile 3'er mL asit karışımı konduktan sonra 0.2 mL enzim kaynağından ilave edildi ve vortex karıştırıcı ile iyice karıştırıldı. Standart ve kör tüplerine de 3 mL asit karışımı konuldu.

Bu süre sonunda; enzim kaynağı ve deney tüplerinin bulunduğu düzenekler 37°C'lik metabolik su banyosunda 3 dakika bekletilerek aynı ısıya gelmeleri sağlandı.

Daha sonra 37°C'ye gelen enzim kaynağından, deney tüplerinin 0.2 mL kondu, vortex karıştırıcı ile iyice karıştırıldı ve enzimatik reaksiyonun oluşması için sallantılı metabolik su banyosunda 37°C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyonda 15 dakika bekleyen deney düzeneğine sürenin sonunda, hemen 3'er mL asit karışımı ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

Her iki düzenekteki tüplere 2'er mL renk ayırıcı ilave edildi, vortex karıştırıcı ile karıştırıldı, tüm tüplerin ağızları kapatıldı ve tüpler 10 dakika kaynar su banyosunda bırakılarak renk oluşumu sağlandı. Deney sonunda tüpler soğuk su içinde soğutularak 520 nm dalga boyunda köre karşı absorbensleri okundu.

Hesaplama; her deney tüpünün absorbensinden, kendi sıfır zaman (zero time blank) absorbensı çıkartılarak net absorbens elde edildi. Böylece enzim kaynağındaki endojen ürenin absorbensı hesabın dışında bırakılmış oldu.

Standart absorbensı, standarttaki üre miktarı ve sulandırma katsayılarından ortak bir faktör bulundu. Faktör hesaplanması şu şekilde yapıldı:

$$\frac{(0.1 \mu\text{mol üre /mL}) \times 10 \times 5 \times 4}{0.1 \mu\text{mol üre/mL'nin Absorbansı}} = \text{Faktör}$$

Serum için enzim aktivitesi; ünite olarak tanımlanmıştır. Bir ünite enzim aktivitesi, 1 saatte, 37°C'de, substrat olarak kullanılan L-Arginin'den 1 µmol üre oluşturan enzim

aktivitesinin mg protein cinsinden ifadesidir. Enzim aktivitesinin hesaplanmasında net örnek absorbansları faktör ile çarpıldı. $\mu\text{mol üre/mL/saat}$ olarak enzim aktiviteleri bulundu ve ünite olarak tanımlandı.

$$\text{Ünite} = \mu\text{mol üre/mL/saat}$$

3.2.6. Ornitin Tayini

Prensib

Bu yöntem ornitin ninhidrin ile oluşturduğu mor renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır (Chinard, 1952).

Metot

Çalışılacak serum önce su ile 1/1 oranında daha sonra %10'luk TCA ile de 1/1 oranında muamele edildi. Daha sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant alındı.

Numune ve kör olmak üzere iki grup halinde numaralandırılmış deney tüpleri hazırlandı. Deney tüplerinden 3'er adet, kör tüpünden ise 2'ser adet hazırlandı.

Önce numune tüpüne 0.5 mL süpernatant ve kör tüpüne 0.5 mL distile su kondu.

Daha sonra numune ve kör tüplerine sırasıyla 1.25 mL glasiyel asetik asit ve ninhidrin ayırıcından da 0.125'ser mL kondu.

Tüm tüpler vortex karıştırıcı ile iyice karıştırıldıktan sonra 30 dakika kaynar su banyosunda tutuldu.

Süre sonunda tüpler hızla soğutulurak 515 nm'de absorbansları ölçüldü.

Hesaplama:

Ornitin miktarının hesaplanması için de şu formül kullanıldı:

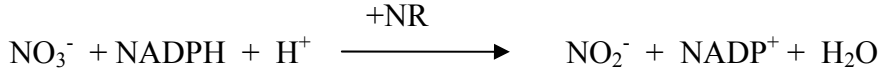
$$\text{Ornitin } (\mu\text{mol/L}) = \frac{\text{Deney Absorbansı} \times 2 \times \text{Standart Konsantrasyonu}}{\text{Standart Ornitinin Absorbans Değeri}}$$

3.2.7. Nitrik Oksit Tayini

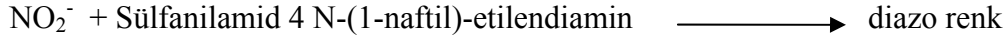
Prensib

Birçok çalışmada vücutta endojen olarak üretilen NO konsantrasyonu total nitrit ve nitrat cinsinden hesaplanır. Çünkü üretilen NO çok hızlı bir şekilde önce nitrite (NO_2^-) sonra da nitrata (NO_3^-) dönüşür. Bu nedenle NO belirlenirken NO_2^- ve NO_3^- miktarı ölçülmektedir. Özellikle NO_2^- 'nin Griess reaktifiyle etkileşmesi sonucunda oluşan rengin

absorbansının belirlenmesi oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Mevcut NO_3^- 'te ya kadmiyum kolonu, ya da nitrat redüktazla (NR) NO_2^- 'e indirgendikten sonra ölçülmektedir. Numunede mevcut nitrat NO_3^- , NR' in varlığında $\text{NADPH} + \text{H}^+$ la NO_2^- 'e indirgenir.



Oluşan NO_2^- , sülfanilamid, N-(1-naftil)-etilendiamin dihidroklorid (Griess Reaktifi) ile reaksiyona girerek kırmızı-menekşe renkli diazo boyası oluşturur.



Diazo boyasının 540 nm'deki absorbası ölçülerek NO konsantrasyonu tespit edilir.

Metot

Deproteinizasyon işlemi için 500 µL numune üzerine 2 mL ZnSO_4 eklendi ve vortekslendi. 2.5 mL NaOH çözeltisinden ilave edilip tekrar vortekslendi. 3500 x g hızda 10 dakika santrifüj yapıldı ve süpernatant numune olarak kullanıldı.

Nitrik oksit (nitrit + nitrat), serumdaki nitratın nitrat redüktaz enzimi ile nitrite dönüştürülmesi sonucu total nitrit olarak Assay Designs (Catalag No: 917-010) kit prosedürüne göre yapıldı. Sonuçlar standarta göre değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulgular istatistiki olarak değerlendirilerek, aritmetik ortalamaları (X) ve standart sapmaları (SD) bulundu. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılmasında ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi yapıldı. İkili grupların kendi aralarında karşılaştırılması için de POST HOC testlerden Tukey HSD kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Bu istatistiki işlemler SPSS paket programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada sürekli gürültüye maruz kalan bazı iş kollarında çalışan kişilerden alınan kan örneklerinde serum TSA, XO, arginaz, ornitin ve NO ile lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak da MDA düzeyleri ölçülerek, elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

4.1. Gruplardaki Yaş, Çalışma Süreleri, Sistolik ve Diastolik Kan Basıncıları ile Serum Total Sialik Asit, Ksantin Oksidaz, Malondialdehit, Arginaz, Ornitin ve Nitrik Oksit Değerleri

Gruplardaki yaş, çalışma süreleri (ÇS), sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) ile serum TSA, XO, MDA, arginaz, ornitin ve NO değerleri Çizelge 4.1’de ve bu parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar da Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplardaki yaş, ÇS, SKB ve DKB ile serum TSA, XO, MDA, arginaz, ornitin ve NO değerleri ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	GRUPLAR				
	Grup I (Kontrol Grubu)	Grup II (Tornacılar)	Grup III (Marangozlar)	Grup IV (Telefon Santral Görevlileri)	Grup V (Tekstil Fabrikası İşçileri)
n	19	18	14	12	16
Yaş (yıl)	31.94 $\pm$ 5.50	30.44 $\pm$ 7.53	29.61 $\pm$ 7.54	34.91 $\pm$ 6.45	31.37 $\pm$ 7.95
ÇS (yıl)	-	14.44 $\pm$ 10.06	11.69 $\pm$ 7.33	8.58 $\pm$ 5.61	9.61 $\pm$ 9.91
SKB (mm Hg)	102.94 $\pm$ 14.76	125.00 $\pm$ 24.79	123.07 $\pm$ 16.52	119.00 $\pm$ 18.52	103.57 $\pm$ 16.45
DKB (mmHg)	65.88 $\pm$ 10.03	77.22 $\pm$ 14.06	76.92 $\pm$ 11.09	80.00 $\pm$ 16.99	67.14 $\pm$ 12.04
TSA (μ g/mL)	472.64 $\pm$ 58.75	538.27 $\pm$ 103.51	490.04 $\pm$ 123.35	476.31 $\pm$ 137.22	492.52 $\pm$ 123.53
XO (IU/mL)	0.029 $\pm$ 0.014	0.047 $\pm$ 0.018	0.038 $\pm$ 0.013	0.037 $\pm$ 0.015	0.037 $\pm$ 0.018
MDA (nmol/mL)	3.37 $\pm$ 0.51	4.04 $\pm$ 0.97	4.02 $\pm$ 0.63	3.37 $\pm$ 0.42	5.18 $\pm$ 1.31
Arginaz (μ molüre/mL/saat)	1.77 $\pm$ 1.27	2.61 $\pm$ 1.68	1.59 $\pm$ 1.42	1.98 $\pm$ 1.55	1.29 $\pm$ 0.59
Ornitin (μ mol/L)	0.43 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.11	0.48 $\pm$ 0.09	0.46 $\pm$ 0.06	0.49 $\pm$ 0.07
NO (μ mol/L)	26.50 $\pm$ 8.59	15.48 $\pm$ 5.60	32.10 $\pm$ 11.25	34.12 $\pm$ 7.41	40.46 $\pm$ 12.83

Çalışmada yer alan kişilerin ortalama yaş değerleri kontrol grubunda 31.94 $\pm$ 5.50, tornacılar 30.44 $\pm$ 7.53, marangozlarda 29.61 $\pm$ 7.54, telefon santral görevlilerinde 34.91 $\pm$ 6.45 ve tekstil fabrika işçilerinde 31.37 $\pm$ 7.95 yıl olup; gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemsizdir ($p > 0.05$). Benzer şekilde gruplardaki kişilerin çalışma süreleri arasındaki fark da önemsizdir ($p > 0.05$).

Çizelge 4.2. Gruplardaki yaş, ÇS, SKB, DKB ile serum TSA, XO, MDA, arginaz, ornitin ve NO'nun istatistiksel karşılaştırılması (p-değerleri)

Gruplar	TSA	XO	MDA	Arginaz	Ornitin	NO	SKB	DKB	ÇS	Yaş
I-II	0.375	0.018	0.138	0.360	0.894	0.093	0.008	0.077	0.002	0.966
I-III	0.990	0.540	0.206	0.995	0.512	0.689	0.038	0.144	0.104	0.887
I-IV	1.000	0.681	1.000	0.995	0.903	0.400	0.214	0.054	0.690	0.781
I-V	0.984	0.672	0.000	0.851	0.383	0.014	1.000	0.999	0.429	0.999
II-III	0.731	0.573	1.000	0.231	0.943	0.003	0.999	1.000	0.848	0.998
II-IV	0.667	0.514	0.243	0.766	1.000	0.001	0.927	0.981	0.228	0.435
II-V	0.767	0.409	0.002	0.057	0.889	0.000	0.017	0.187	0.394	0.995
III-IV	0.998	1.000	0.318	0.955	0.971	0.990	0.986	0.979	0.835	0.335
III-V	1.000	0.999	0.003	0.977	1.000	0.285	0.066	0.283	0.954	0.962
IV-V	0.997	1.000	0.000	0.727	0.942	0.559	0.286	0.120	0.997	0.680

4.2. Gruplardaki Total Sialik Asit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Gruplardaki TSA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	GRUPLAR				
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
n	19	18	14	12	16
TSA ($\mu\text{g/mL}$)	472.64 $\pm$ 58.75	538.27 $\pm$ 103.51	490.04 $\pm$ 123.35	476.31 $\pm$ 137.22	492.52 $\pm$ 123.53
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri					
Grup I – Grup II	Grup I – Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV
Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V		
0.375	0.990	1.000	0.984	0.731	0.667
				0.767	0.998
					1.000
					0.997

Her bir gruptaki TSA değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$). Gürültü gruplarındaki en yüksek ortalama TSA değeri gürültü seviyesinin 85 dB civarında olduğu tornacı grubunda, en düşük ortalama TSA değeri ise telefon santral görevlilerinde olup; bu gruptaki gürültü seviyesi ortalama 70 dB'dir. Çalışmamızda gürültü seviyesinin daha yüksek olduğu grupta serum TSA değerinin de daha yüksek olduğu görülmüştür.

Ising ve ark., gürültünün dolaşım ve kalp hastalığı özellikle miyokard infarktüsü (kalp krizi) için bir risk faktörü olarak önemini vurgulamışlardır (Ising ve ark. 1999). Meister ve Donatelle, yaptıkları bir çalışmada uçak gürültüsüne maruziyetin kronik kardiovasküler rahatsızlıklara neden olduğunu bildirmişlerdir (Meister ve Donatelle, 2000). Başka bir çalışmada da Smith ve ark., gürültüye maruz kalan bireylerde kardiovasküler fonksiyonun olumsuz etkilendiğini belirtmişlerdir (Smith ve ark., 1997).

Çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynayan SA, son zamanlarda kardiovasküler risk faktörü olarak gösterilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda serum TSA konsantrasyonları ile kardiovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Lindberg ve ark., 1991).

Yaptığımız literatür araştırmasında gürültüye maruz kalan kişilerde serum TSA değerlerindeki değişimin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle karşılaştıramadık. Bizim bulduğumuz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı

olmasa da gürültü gruplarındaki TSA değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasının gürültünün kardiovasküler sisteme olan olumsuz etkisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

4.3. Gruplardaki XO Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki XO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.4'te, gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Gruplardaki XO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

		GRUPLAR							
		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V			
n		19	18	14	12	16			
XO (IU/mL)		0.029±0.014	0.047±0.018	0.038±0.013	0.037±0.015	0.037±0.018			
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri									
Grup I – Grup II	Grup I – Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV	Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V
0.018	0.540	0.681	0.672	0.573	0.514	0.409	1.000	0.999	1.000

Her bir gruptaki XO değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, sadece kontrol grubuyla tornacılar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$). Ayrıca, III., IV. ve V. gruplardaki ortalama değerler de birbirlerine çok yakın bulunmuştur.

XO pürin metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir. Pürin katabolizmasının en son iki reaksiyonunu katalizleyerek, ürik asit oluşumunu sağlar (Champe ve Harvey, 1997a). XO'nun serbest radikal metabolizmasında da rolü vardır. Bazı özel durumlarda fazla miktarda O_2^- üretir (Akyol, 2004).

Yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonda XO'nun arttığı rapor edilmiştir. Fadılloğlu ve ark., NO sentaz inhibitörleri ile deneysel olarak hipertansiyon oluşturulan ratlarda karaciğer dokusunda XO ve adenosin deaminaz (AD) aktivitelerinin arttığını bildirmişler; böyle bir hipertansiyon durumunda pürin katabolizmasının artabileceğini ve buna bağlı olarak XO ve AD aktivitelerinin artacağını belirtmişlerdir (Fadılloğlu ve ark., 2003).

Vücutta süperoksit anyonu üretim yollarından biri XO reaksiyonudur. Literatürde, hipertansif ratlarda yapılan çalışmalar dikkate alınarak XO reaksiyonu ile oluşan süperoksit

anyonunun NO biyoyararlanımını değiştirebileceği öne sürülmüştür (Cai ve Harrison, 2000). Süperoksit anyonu NO ile reaksiyona girerek ONOO^- oluşturmaktadır ki, bu da güçlü bir oksidandır (Berry ve Hare, 2004).

XO reaksiyonunun son ürünü ürik asittir. Nakazono ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif ratlarda plazma ürik asit düzeylerinin yükseldiği, güçlü bir XO inhibitörü olan oksipurinol ile kan basıncının düştüğü, fakat oksipurinolün normal ratlarda aynı etkiyi yapmadığı belirtilmiştir (Nakazono ve ark., 1991).

Başka çalışmalarda da hiperüriseminin hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla görülen bir durum olduğu bildirilmektedir (Buğdaycı ve Serin, 2006, Nakazono ve ark., 1991). Bir XO inhibitörü olan allopurinolün bu hastalarda kan basıncını düşürdüğü belirtilerek, süperoksit radikalleri ve ilgili metabolitlerin insanlarda bazı hipertansiyon tiplerinin patogenezi ile ilgili olabileceği vurgulanmaktadır (Nakazono ve ark., 1991). Çalışmamızda da gürültü gruplarında hem XO aktivitesi hem de kan basınçları yüksek bulunmuştur.

Diğer taraftan literatürde serum ürik asit düzeyi artışı ve kardiovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Buğdaycı ve Serin, 2006). Maxwell ve Bruinsma, kardiovasküler hastalıklarda ürik asit yüksekliğinin, vasküler NO aktivitesinin bozulmasının sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Değişen NO düzeylerinin XO aktivitesini etkileyerek ürik asit üretimini ayarlayabileceğini öne sürmüşlerdir (Buğdaycı ve Serin, 2006; Maxwell ve Bruinsma, 2001). Bu bilgiler ve çalışmamızda gürültü gruplarındaki ortalama XO aktivite değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, gürültünün kardiovasküler sisteme olan olumsuz etkisinin XO ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak elde ettiğimiz verilerle bu konuda kesin bir şey söylememiz mümkün değildir. Ayrıca, literatürde gürültünün XO aktivitesine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadığından, XO aktivitesi ile ilgili bulgularımızın literatürle karşılaştırılması mümkün olmamıştır.

4.4. Gruplardaki Malondialdehit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.5’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Gruplardaki MDA değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	GRUPLAR				
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
N	19	18	14	12	16
MDA (nmol/mL)	3.37 $\pm$ 0.51	4.04 $\pm$ 0.97	4.02 $\pm$ 0.63	3.37 $\pm$ 0.42	5.18 $\pm$ 1.31
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri					
Grup I – Grup II	Grup I – Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV
Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V		
0.138	0.206	1.000	0.000	1.000	0.243
				0.002	0.318
					0.003
					0.000

MDA değerleri grup IV’de kontrol grubuna göre değişmezken, diğer gruplarda daha yüksek bulunmuştur. En yüksek ortalama MDA değeri grup V’te elde edilmiş olup, bu grupla diğer grupların ortalama MDA değerleri arasındaki fark istatistiki olarak da önemlidir ($p < 0.01$). Bulgularımız, grup IV dışında gürültüye maruziyetin lipid peroksidasyonunu artırıcı bir etki yaptığını göstermektedir.

Srikumar ve ark., gürültüye bağlı stresin ratlarda lipid peroksidasyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir (Srikumar ve ark., 2006). Aynı zamanda Manikandan ve ark. da gürültünün lipid peroksidasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir (Manikandan ve ark., 2005).

Yılmaz ve ark., yaptıkları bir çalışmada tavşanları gürültüye maruz bırakmışlar ve gürültü sonrasında plazma MDA seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir (Yılmaz ve ark., 2004).

Bilici ve ark., yaptıkları bir çalışmada majör depresyonlu bireylerde lipid peroksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Sinir sisteminin depresyonlu bireylerde etkilenmesinde lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığını bildirmişlerdir (Bilici ve ark., 2001).

Madrigal ve ark., stres uyguladıkları ratlarda beyin MDA seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda stres süresi arttıkça, MDA seviyelerinde de artış olduğunu görmüşlerdir (Madrigal ve ark., 2001).

Gürültünün stres oluşturarak sinir sistemine olan olumsuz etkileri dikkate alındığında bulduğumuz sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

4.5. Gruplardaki Arginaz Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki arginaz değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.6’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Gruplardaki arginaz değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

		GRUPLAR							
		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V			
N		19	18	14	12	16			
Arginaz (μmolüre/mL/saat)		1.77±1.27	2.61±1.68	1.59±1.42	1.98±1.55	1.29±0.59			
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri									
Grup I – Grup II	Grup I – Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV	Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V
0.360	0.995	0.995	0.851	1.231	0.766	0.057	0.955	0.977	0.727

Çalışmamızda grup II’de en yüksek, grupV’te de en düşük ortalama arginaz değerleri elde edilmiş olmasına rağmen gruplar arasında düzenli bir değişim olmadığı gibi, bu değerler arasındaki fark istatistiki olarak da önemli değildir ($p > 0.05$).

Arginaz üre döngüsünün son enzimi olup, arginini üre ve ornitine parçalar (Powears ve Meister 1982). Arginazın bazı kanser türlerinde ve infarktüs gibi bazı hastalık gruplarında arttığı bildirilmiştir (Temel ve ark., 1994). Çeşitli çalışmalarda da gürültünün kalp krizi için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Ising ve ark. 1999). Buna ilaveten, arginazın immun sistem inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Leu ve Wang, 1992).

Gürültünün kronik hastalıkların oluşum mekanizmasındaki yeri nedeni ile sağlık üzerindeki etkisi çok önemlidir. Gürültü etkisinde çok sayıda hipofiz hormonunun salgılandığı belirlenmiştir. Gürültünün vücut işlevleri üzerindeki etkisi otonom sinir sistemi tarafından yönlendirilmektedir. İnsanda gürültü etkisine bağlı olarak ACTH artmaktadır. Buna bağlı olarak adrenal korteksten kortizol salınımı yükselirken bunun sonucunda kan şekeri seviyesinde yükselme, vücut bağışıklık sisteminde değişiklikler, vasküler sistem üzerinde adrenal ve noradrenalin etkisinde artım gözlenmektedir (Güler

ve Çobanoğlu, 1994; Borg, 1977, Osguthorpe ve Mills, 1982; Welch, 1970; Adrinkin, 1961).

Çalışmamızda grup II ve grup IV'teki ortalama arginaz değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Literatürde arginazın hormonal etkiye bağlı olarak değişim gösterdiği; östrojen, kortikosteroidler, glukagon ve tiroid hormonunun arginaz ve diğer üre döngüsü enzimlerini indükledikleri bildirilmiştir (Ozan ve ark., 1999). Yapılan çalışmalarda 8 saat süre ile 90 dB (A) ve 24 saat süre ile 84 dB(A) gürültüye bağlı olarak kortizol düzeyinin belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir (Güler ve Çobanoğlu, 1994; Osguthorpe ve Mills, 1982). Çalışmamızda grup II ve grup IV'teki arginaz değerlerindeki yükselmenin bu bilgilerle bağlantılı olabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda kesin bir şey söylememiz mümkün değildir. Verilerimizin yeni çalışmalarla desteklenmesi yararlı olacaktır.

4.6. Gruplardaki Ornitin Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki ornitin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Gruplardaki ornitin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

		GRUPLAR							
		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V			
N		19	18	14	12	16			
Ornitin (μmol/L)		0.43±0.08	0.46±0.11	0.48±0.09	0.46±0.06	0.49±0.07			
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri									
Grup I – Grup II	Grup I– Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV	Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V
0.894	0.512	0.903	0.383	0.943	1.000	0.889	0.971	1.000	0.942

Gruplardaki ortalama ornitin değerleri birbirine çok yakın olup, gürültü gruplarında kontrol grubuna göre minör bir yükselme görülmüş olmasına rağmen değerler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu durumda çalışmamızda gürültünün serum ornitin değerlerine etkisi olmadığı söylenebilir. Ornitin, arginazın katalizlediği reaksiyonun ürünüdür. Zaten, çalışmamızda arginaz değerlerindeki değişim istatistiki olarak önemli düzeyde değildir.

Diğer taraftan yaptığımız literatür araştırmasında gürültünün gerek arginaz, gerekse ornitin düzeylerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulgularımızı literatürle tartışmamız mümkün olmamıştır.

4.7. Gruplardaki Nitrik Oksit Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki NO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Gruplardaki NO değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması (X±SD; Ortalama±Standart Sapma)

	GRUPLAR				
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
n	19	18	14	12	16
NO (μmol/L)	26.50±8.59	15.48±5.60	32.10±11.25	34.12±7.41	40.46±12.83
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri					
Grup I – Grup II	Grup I – Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV
Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V		
0.093	0.689	0.400	0.014	0.003	0.001
0.000	0.990	0.285	0.559		

Gruplardaki ortalama NO değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre grup II’de daha düşük, diğer gruplarda ise yüksek bulunmuştur. Aradaki fark yalnızca grup V için istatistiki olarak önemli düzeydedir (p<0.05). Gürültü gruplarındaki en yüksek ortalama NO değeri de grup V’tedir.

Shi ve Nuttall, 2 gün süre ile ve günde 3 saat olmak üzere fareleri 120 dBA seviyesindeki sese maruz bırakmışlardır. Gürültüye maruz bırakılmayan normal hayvanlarla kıyaslandığında, gürültüye maruz bırakılan hayvanlarda iç kulaktaki stria vasculariste NO üretiminin ve reaktif oksijen türlerinin arttığını rapor etmişlerdir. Gürültüye cevaben NO üretimindeki ve reaktif oksijen türlerindeki artışın kan damarları duvarında hasara neden olarak, kohlear mikrosirkulasyon disfonksiyonuna ve hücre patolojisine yol açabileceğini bildirmişlerdir (Shi ve Nuttall, 2003).

Diğer taraftan uzun süreli gürültüye maruziyet sonucunda kohlear yapılarda mekanik hasar ve aşırı stimülasyona bağlı olarak metabolik değişiklikler oluşmaktadır. Metabolik değişiklikleri açıklamak üzere ileri sürülen çeşitli mekanizmalar arasında NO salınımının artması ve serbest oksijen radikalleri de yer almaktadır (Güner, 2000).

NO ve NO son ürünlerinin stres etkisinde fazla üretildiği rapor edilmiştir (Eskiocak ve ark. 2006).

NO, NOS'la L-argininden sentezlenirken, arginin arginaz için de substrattır. Literatürde bu iki enzimin arginini tüketmek için birbiriyle yarıştığı vurgulanmaktadır (Erbaş ve ark., 2006; Blantz ve ark., 2000; Metin, 2000). Buna ilaveten literatürde arginazın NO son ürünü olan nitrit tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (Eskiocak ve ark., 2006, Hrabak ve ark., 1996). Çalışmamızda en yüksek ortalama NO değeri grup V'te olup, bu gruptaki arginaz aktivitesi diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra NO'nın en düşük olduğu grup II'de en yüksek arginaz aktivitesi saptanmıştır.

Çalışmamızda, grup II dışında, bulgularımızın gürültü etkisinde NO üretiminin arttığının ifade edildiği literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Ancak, bu konunun yapılacak başka araştırma sonuçları ile desteklenmesi gerekmektedir.

4.8. Gruplardaki Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplardaki SKB değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.9'da, DKB değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Çizelge 4.10'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9 Gruplardaki SKB değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

		GRUPLAR							
		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V			
N		19	18	14	12	16			
SKB (mmHg)		102.94±14.76	125.00±24.79	123.07±16.52	119.00±18.52	103.57±16.45			
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri									
Grup I – Grup II	Grup I– Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV	Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V
0.008	0.033	0.214	1.000	0.999	0.927	0.017	0.986	0.066	0.286

Her bir gürültü grubundaki sistolik kan basıncı değerleri, kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen sadece kontrol grubu ile grup II ($p < 0.01$) ve grup III ($p < 0.05$) arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

Literatürde gürültünün bir stres faktörü gibi etki edip, periferde vazokonstriksiyon yaparak, SKB ve nabızda bir artışa neden olduğu belirtilmektedir (Dalgıç, 1992).

Kurra ve Özsoy, gürültünün hipertansiyona, hızlı kalp atışına ve solunumun hızlanmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir (Kurra ve Özsoy, 1996).

Ising ve ark., yaptıkları bir çalışmada 85 dB trafik gürültüsünün (aralıklı gürültü) insanlarda hipertansiyona neden olduğunu rapor etmişlerdir (Ising ve ark., 1980).

Smith ve ark., çalışmalarında gürültüye maruz kalan bireylerde kardiovasküler fonksiyonun olumsuz etkilendiğini ve kan basıncında artma olduğunu belirtmişlerdir (Smith ve ark., 1997).

Çizelge 4.10 Gruplardaki DKB değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ($X \pm SD$; Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	GRUPLAR								
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V				
N	19	18	14	12	16				
DKB (mmHg)	65.88±10.03	77.22±14.06	76.92±11.09	80.00±16.99	67.14±12.04				
Karşılaştırılan Gruplar ve p Değerleri									
Grup I – Grup II	Grup I – Grup III	Grup I – Grup IV	Grup I – Grup V	Grup II – Grup III	Grup II – Grup IV	Grup II – Grup V	Grup III – Grup IV	Grup III – Grup V	Grup IV – Grup V
0.077	0.144	0.054	0.999	1.000	0.981	0.187	0.979	0.283	0.120

Her bir gürültü grubundaki DKB değerleri, kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Andren, yaptığı bir çalışmada erkeklerde kısa süreli yüksek sesin (95 dBA veya 100 dBA) hem sağlıklı hem de yüksek tansiyonlu kişilerde kan basıncının artmasına neden olduğunu belirtmiştir (Andren, 1982).

Başka bir çalışmada Andren ve ark., 95 dBA'lık gürültüye maruz bırakılan sağlıklı kişilerde DKB'nın arttığını, ancak, bu artışın 10 dakikalık dinlenme sonrasında normale döndüğünü rapor etmişlerdir (Andren ve ark., 1982).

Meister ve Donatelle, yaptıkları çalışmada uçak gürültüsüne maruziyetin, kronik kardiovasküler rahatsızlıklara ve kan basıncı yükselmesine sebep olduğunu saptamışlardır (Meister ve Donatelle, 2000).

Manninen ve Aro'nun çalışmaları, uzun süre gürültüye maruz kalan yaşlılarda, gençlere göre SKB ve DKB'nın arttığını göstermiştir (Manninen ve Aro, 1979).

Passchier ve ark. da yaptıkları bir çalışmada, gürültüye maruziyetin işitme kaybının yanı sıra hipertansiyon ve iskemik kalp rahatsızlığı gibi problemlere yol açtığını belirtmişlerdir (Passchier ve ark., 2000).

Çalışmamızda gürültüye maruz kalan kişilerde hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarının arttığı saptanmış olup; bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görölmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gürültünün insan sağlığına olan etkilerini araştırmak amacıyla ve ilimizde bu konuda yapılmış ilk çalışma olmak üzere tornacı, marangoz, telefon santral görevlileri ve tekstil fabrikası işçilerinden alınan kan örneklerinde serum TSA, XO, MDA, arginaz, ornitin ve NO düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçlarının değerlendirildiği bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışma kapsamında toplam 79 kişiden kan örneği alınmıştır. Bu kişilerden 18'i tornacı (Grup II), 14'ü marangoz (Grup III), 12'si telefon santral görevlisi (Grup IV), 16'sı tekstil fabrikası işçisi (Grup V) ve 19'u kontrol grubunu (Grup I) oluşturmaktadır. Çalışmada yer alan kişilerin hepsi erkek olup, yaş ortalamaları grup I'de 31.94 ± 5.50 , grup II'de 30.44 ± 7.53 , grup III'te 29.61 ± 7.54 , grup IV'te 34.91 ± 6.45 ve grup V'te 31.37 ± 7.95 yıldır. Ortalama çalışma süreleri grup II'de 14.44 ± 10.06 , grup III'te 11.69 ± 7.33 , grup IV'te 9.61 ± 9.91 yıl olarak belirlenmiştir. Gruplardaki kişilerin yaşları ve kişilerin çalışma süreleri arasında istatistiki olarak bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

2. Serum TSA değerleri grup I'de 472.64 ± 58.75 $\mu\text{g/mL}$, grup II'de 538.27 ± 103.51 $\mu\text{g/mL}$, grup III'te 490.04 ± 123.35 $\mu\text{g/mL}$, grup IV'te 476.31 ± 137.22 $\mu\text{g/mL}$, grup V'de 492.52 ± 123.53 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Her bir gruptaki TSA değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

3. Serum XO değerleri grup I'de 0.029 ± 0.014 IU/mL, grup II'de 0.047 ± 0.018 IU/mL, grup III'te 0.038 ± 0.013 IU/mL, grup IV'te 0.037 ± 0.015 IU/mL, grup V'de 0.037 ± 0.018 IU/mL olarak bulunmuştur. Her bir gruptaki XO değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, sadece kontrol grubuyla tornacılar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$). Ayrıca, III., IV. ve V. gruplardaki ortalama değerler de birbirlerine çok yakın bulunmuştur.

4. Serum MDA değerleri grup I'de 3.37 ± 0.51 nmol/mL, grup II'de 4.04 ± 0.97 nmol/mL, grup III'te 4.02 ± 0.63 nmol/mL, grup IV'te 3.37 ± 0.42 nmol/mL, grup V'de 5.18 ± 1.31 nmol/mL olarak bulunmuştur. MDA değerleri grup IV'de kontrol grubuna göre değişmezken, diğer gruplarda daha yüksek bulunmuştur. En yüksek ortalama MDA değeri grup V'te elde edilmiş olup, bu grupla hem kontrol grubu hem de diğer grupların ortalama MDA değerleri arasındaki fark istatistiki olarak da önemlidir ($p < 0.01$). Ancak, diğer gürültü grupları ile kontrol grubu arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p > 0.05$).

5. Serum arginaz değerleri grup I'de 1.77 ± 1.27 $\mu\text{mol/L/saat}$, grup II'de 2.61 ± 1.68 $\mu\text{mol/L/saat}$, grup III'te 1.59 ± 1.42 $\mu\text{mol/L/saat}$, grup IV'te 1.98 ± 1.55 $\mu\text{mol/L/saat}$, grup V'de 1.29 ± 0.59 $\mu\text{mol/L/saat}$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda grup II'de en yüksek, grup V'te de en düşük ortalama arginaz değerleri elde edilmiş olmasına rağmen gruplar arasında düzenli bir değişim olmadığı gibi, bu değerler arasındaki fark istatistiki olarak da önemli değildir ($p > 0.05$).

6. Serum ornitin değerleri grup I'de 0.43 ± 0.08 $\mu\text{mol/L}$, grup II'de 0.46 ± 0.11 $\mu\text{mol/L}$, grup III'te 0.48 ± 0.09 $\mu\text{mol/L}$, grup IV'te 0.46 ± 0.06 $\mu\text{mol/L}$, grup V'de 0.49 ± 0.07 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Gruplardaki ortalama ornitin değerleri birbirine çok yakın olup,

gürültü gruplarında kontrol grubuna göre minör bir yükselme görülmüş olmasına rağmen, değerler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

7. Serum NO değerleri grup I'de 26.50 ± 8.59 $\mu\text{mol/L}$, grup II'de 15.48 ± 5.60 $\mu\text{mol/L}$, grup III'te 32.10 ± 11.25 $\mu\text{mol/L}$, grup IV'te 34.12 ± 7.41 $\mu\text{mol/L}$, grup V'de 40.46 ± 12.83 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Gruplardaki NO değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre grup II'de daha düşük, diğer gruplarda ise daha yüksektir. Aradaki fark yalnızca grup V için istatistiki olarak önemlidir ($p<0.05$).

8. Sistolik kan basınçları grup I'de 102.94 ± 14.76 mmHg, grup II'de 125.00 ± 24.79 mmHg, grup III'te 123.07 ± 16.52 mmHg, grup IV'te 119.00 ± 18.52 mmHg, grup V'de 103.57 ± 16.45 mmHg'dır. Her bir gürültü grubundaki sistolik kan basıncı değerleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen sadece grup II ($p<0.01$) ve grup III ($p<0.05$)'le kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

9. Diastolik kan basıncı değerleri grup I'de 65.88 ± 10.03 mmHg, grup II'de 77.22 ± 14.06 mmHg, grup III'te 76.92 ± 11.09 mmHg, grup IV'te 80.00 ± 16.99 mmHg, grup V'de 67.14 ± 12.04 mmHg olarak bulunmuştur. Her bir gürültü grubundaki diastolik kan basıncı değerleri, kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamız, ilimizde bu konuda yapılan ilk çalışma olmasının yanı sıra, ölçülen bazı parametreler açısından da bu konuda yapılan ilk araştırma niteliğindedir.

Sonuç olarak; gürültünün bu çalışmada ölçülen bazı parametrelerin serum düzeylerini etkilediğini gösteren veriler elde edilmiştir. Ancak, bunların gürültünün insan sağlığına olan etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilmesi için ilgili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Yapılacak çalışmalarda gruplardaki örnek sayısının daha fazla olması yararlı olacaktır. Hatta her bir gürültü grubunun ayrı bir çalışma ile değerlendirilmesi de düşünülebilir.

Giderek artan sanayileşme ve kentleşme sonucunda gürültü önemli bir çevresel kirlilik etkeni haline gelmiştir. Gürültünün insan sağlığını pek çok yönüyle olumsuz etkilediği görülmeye rağmen, toplumumuzda halen bir risk olarak algılanmamaktadır. Çoğu işletmelerde gürültü düzeyinin çalışanların sağlıklarını bozabilecek üst sınır gürültü değerinde veya değeri aştığı, buna karşılık işveren ve çalışanların konuyu yeteri kadar önemsemedikleri ve gerekli önlemleri almadıkları söylenebilir. Hem işveren hem de iş gören bu konuda bilinçli bir şekilde eğitilmeli ve bilinçlendirilmelidir.

Gürültü düzeyi yüksek yerlerde çalışanlarda zamana bağlı olarak kalıcı işitme kayıplarının oluşmaması ve diğer sağlık problemlerinin de daha aza indirgenebilmesi için işçilerin çalışma alanları değiştirilebilir. Bu kişilerin işe başlamadan önce işitme fonksiyonları ölçülebilir ve periyodik kontrolleri yapılabilir. Çalışanların sağlıklarının korunması için ses düzeyi tehlikeli sınırı aşıyorsa tıkaç, kulaklık gibi koruyucular kullanılabilir. Gürültülü çalışan makinelere yalıtım uygulanabilir veya farklı bölmelere alınabilir.

KAYNAKLAR

- AKAN, Z. 2002. Van Hava Alanında Oluşan Gürültü Kirliliğinin Çalışanlar Üzerindeki Etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Van, 86s.
- AKÇAKOYUN, M. 2004. Koroner Arter Hastalığı Olgularında Koroner Risk Faktörleri ile Endotel Fonksiyonları Arasındaki İlişki. Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 58s.
- AKKUŞ, İ. 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular Ofset, Konya, 106-111.
- AKYILDIZ, N. 1980. Kulak Hastalıkları ve Mikroşirurjisi. Cilt: 1. Ongun Kardeşler Matbaası, Ankara, 587-598.
- AKYOL, Ö. 2004. Şizofrenide Oksidatif Stres. Kocatepe Tıp Dergisi, 5:15-25.
- AMINLARI, M., 1992. A Novel Colorimetric Method for Assaying Arginase Activity. Clin Biochem, 25(6):431-436.
- ADRINKIN, A.A. 1961. Influence of Sound Stimulation on Development of Hypertension. Clinical and Experimental Results, Cor Vasa, (Prague) (summary) 3, 285-293.
- ANDREN, L. 1982. Cardiovascular Effects of Noise. Acta Med Scand Suppl., 657:1-45.
- ANDREN L, HANSSON L, EGGERTSEN R, HEDNER T, KARLBERG B.E. 1983. Circulatory Effects of Noise. Acta Med Scand, 213;(1):31-35.
- ANDREN, L., LINDSTEDT, G., BJORKMAN, M., BORG, K.O., HANSSON, L. 1982. Effects of Noise on Blood Pressure and Stress Hormones. Clinical Science, 62:137-141.
- ANONİM, 2006. Gürültü ve Gürültü Kirliliği. www.cevreorman.gov.tr/gurultu00.htm (25.01.2006)
- ANONİM, 2007. Beyne Ses Göndermek. <http://www.engelliler.biz/bilgibankasi/beynesesgondermek.htm> (27.02.2007)
- BABALIK, F. 2003. İş Yerinde Gürültü ve Sağlıklı Olasılığı. Mühendis ve Makine Dergisi, 520.
- BARUT, Ş., CANBOLAT, A., BILGE, T., AYDIN, Y., ÇOKNEŞELİ, B., KAYA, U. 1993. Lipid Peroxidation in Experimental Spinal Cord Injury: Time-Level Relationship. Neurosurgery Rev, 16:53-59.
- BATTAL, A., BAYKAL, Y., ERİKÇİ, S., SAĞLAM, K., ÜNAL, T., KOCABALKAN, F., AYDIN, A., İŞŞİMER, A. 1995. Serbest Radikal Temizleyici Süperoksit Dismutaz

- Enziminin ve Serum, Bakır, Çinko, Selenyum Düzeylerinin Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları ile İlişkisi. GATA Bülteni, 37:218-222.
- BAYER, R.Ş. 1983. Gürültüye Bağlı İşitme Kayıplarının Yaş ve Orta Kulak Patolojileri ile İlişkisi ve İşitmenin Konservasyonu. Uzmanlık tezi, C.Ü. Tıp Fak. KBB Anabilim Dalı, Sivas.
- BECKMAN, J.S., BECKMAN, T.W., CHEN, J., MARSHALL, P.A., FREEMAN, B.A. 1990. Apparent Hydrxyl Radical Ppruduction by Peroxynitrite: Implications for Endothelial Injury From Nitric Oxide and Superoxide. Proc Nati Acad Sci USA, 87(4):1620-1624.
- BELLIN, J.S., YANKUS, A. 1968. Influence of Dye Binding on the Sensitized Photooxidation of Amino Acids. Arch. Biochem. Biophys, 123:18-28.
- BERGMAYER, H.U. 1974. Methods of Enzymatic Analysis, 644.
- BERRY, C.E., HARE, J.M. 2004. Xanthine Oxidoreductase and Cardiovascular Disease: Molecular Mechanisms and Pathophysiologic Implications. J Physiol, 555(3):589-606.
- BILICI, M., EFE, H., KOROĞLU, M.A., UYDU, H.A., BEKAROĞLU, M., DEĞER, O. 2001. Antioxidative Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in Major Depression: Alteration by Antidepressant Treatments. J Affect Disord, 64:43-51.
- BLANTZ, R.C., SATRIANO, J., GABBAI, F., KELLY, C. 2000. Biological Effects of Arjinine Metabolites. Acta Physiol Scand., 168(1):21-25.
- BORG, E. 1977. Tail Artery Response to Sound in Unanesthetized Ratb Açta Physiio Sand, 100:1229-1238.
- BUEGE, J.A., AUST, S.D. 1985. Microsomal Lipid Peroxidation. Methods of Enzymology, 5:302-310.
- BUĞDAYCI, G., SERIN, E. 2006. Yaşlı Olgularda Hiperürisemi ile Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki. Nobel Medicus, 2(3):28-30.
- BURCK, W.L., 1981. Messung, Bewertung und Wirkungen auf den Menschen. Lehrbuch der Ergonomie, München.
- BURGNER, D., ROCKETT, K., KWIATKOWSKI, D. 1999. Nitric Oxide and Infectious Diseases. Arch Dis Child, 81:185-188.
- BURTIS, C.A., ASHWOOD, E.R. 1994. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philladelphia, U.S.A. Chap. 32. Liver Function, 1985-87.
- CAI, H., HARRISON, DG. 2000. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stres. American Heart Association, Inc. Circ Res., 87:840-844.

- CANORUC, N., CICEK, R., ATAMER, A., DURSUN, M., TURGUT, C., GUNELI, E., CANORUÇ, F. 2001. Protective Effects of Vitamin E Selenium and Allopurinol Against Stres-Induced Ulcer Formation in Rats. Turk J med Sci, 31:199-203.
- CARROLL, E., CROSS, 1987. Oxygen Radicals and Human Disease. Ann Intern Med, 107:526-545.
- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. 1997a. Pürin Nükleotidlerinin Yıkımı.(A. TOKULLUGİL, M. DİRİCAN, E. ULUKAYA editörler.) Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 348-351.
- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. 1997b. Üre Döngüsü. (A. TOKULLUGİL, M. DİRİCAN, E. ULUKAYA editörler.) Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 236-239.
- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. 1997c. Glikozaminoglikanlar. A. TOKULLUGİL, M. DİRİCAN, E. ULUKAYA. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 147-156.
- CHEESEMAN, KH. 1993. Mechanisms and Effects of Lipid Peroxidation. Mol Aspects Med, 14(3):191-197.
- CHEESEMAN, K.H., SALTER, T.F. 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. Brit. Med Bul, 49:481-493.
- CHINARD, F.P. 1952. Photometric Estimation of Proline and Ornithine. J Bil Chem, 199:91-95.
- COLOMBO, J.P., KONARSKA, L. 1984. Arginase. In Bergmayer H.U. ed. Methods of Enzymatic Analysis. 3rd. ed. Winheim: Verlag Chemie, 285-295.
- ÇAVDAR, C., SİFİL, A., ÇAMSARI, T. 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3-4:92-95.
- ÇETE, S., ARSLAN, F., YAŞAR, A. 2005. Aloe Vera ve Nerium Olfander'in Bazı Mikroorganizmalara Karşı Antiyomikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması ve Bu Bitkilerin Siklosporinli Karaciğer Dokusundaki Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesine Etkilerinin İncelenmesi. G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi, 18(3):375-380.
- DALGIÇ, N. 1992. Gürültü ve Sağlık. Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi, 3:5-7.
- DAVID, G., HARRISON. 1997. Perspective Series: Nitric Oxide and Nitric Oxide Syntheses. Cellular and Molecular Mechanisms of Endothelial Cell Dysfunction. J. Clin. Invest, 100:2153-2157.

- DAVIES, H.W., TESCHKE, K., KENNEDY, S.M., HODGSON, M.R., HERTZMAN, C., DEMERS, P.A. 2005. Occupational Exposure to Noise and Mortality From Acute Myocardial Infarction. *Epidemiology*, 16(1):25-32.
- DEL MAESTRO, F.R. 1980, An Aproch to Free Radicals in Medicine. *Acta Physiol Scand*, 492:153-168.
- DE LUCA, S., LOHMANDER, L.S., NILSSON, B., HASCALL, V.C., CAPLAN, A.I. 1980. Proteoglycans From Chick Limb Bud Chondrocyte Cultures. Keratan sulfate and Oligosaccharides Which Contain Mannose and Sialic Acid. *J. Biol. Chem*, 255:6077-6083.
- DENNY, P.C., DENNY, P.A., ALLERTON, S.E. 1983. Determination Of Sialic Acid Using 2-thiobarbituric Acid in the Absence of Hazardous Sodium Arsenite. *Clin Chim Acta*, 333-336.
- DİKİCİ, İ. 1999. Akut Viral Hepatitlerle Interferon Tedavisi Görmüş Kronik Viral Hepatitlerde Oksidatif Stresin Araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 73s (yayınlanmamış).
- DİNÇER, C., KAYSERİLİOĞLU, A. 1995. Egzersizde Oluşan Lipid Peroksidasyonu ve E Vitaminin Koruyucu Etkisi. *Spor ve Tıp*, 7:20-23.
- DRAPER, H.H., HADLEY, M. 1990. Malondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology*, 186:421-430.
- ERBAŞ, H., ERTEN, O., DAĞLAR, A., İRFANOĞLU, M.E. 2006. Meme Kist Sıvısı Arginaz Aktivitesi, Ornitin ve Üre Düzeyleri, *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(3);129–134.
- ERKAN, N. 1984. İşçi Sağlığı ve Meslek Hastalıkları, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
- ERKAN, N. 1995. Ergonomi. Verimlilik, Sağlık ve Güvenlik İçin İnsan Faktörü Mühendisliği. MPM Yayınları, Genişletilmiş İkinci Basım, Mert Matbaası, Ankara, 373.
- ESKİOCAK, S., GOZEN, A.S., TASKIRAN, A., KILIC, A.S., ESKİOCAK, M., GULEN, S. 2006. Effect of Psychological Stress on the L-Arginine-Nitric Oxide Pathway and Semen Quality. *Braz J Med Biol Res*, 39: 581-588.
- FADILLIOĞLU, E., ERDOĞAN, H., EMRE, M.H. 2003. Nitrik Oksit İnhibisyonu ile Hipertansiyon İndüklenen Sıçanların Karaciğerde Pürin Nükleotidlerinin Katabolizması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 8(1)13-16.
- FADILLIOĞLU, E., KAYA, B., ERDOĞAN, H., EMRE, M.H., ÜNAL, S. 2001. Depresyonda Plazma ksantin Oksidaz glutatyon Peroksidaz Aktiviteleri ve Plazma Nitrik Oksit Seviyesi Üzerine Etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2(2):99-105.

- FADILLIOGLU, E., KAYA, B., UZ, E., EMRE, M.H., UNAL, S. 2000. Effects of Moderate Exercise on Mild Depressive Mood, Antioxidants and Lipid Peroxidation. *Bull Clin Psychopharmacol*, 10:194-200.
- FLEISCHER, G., LAERM. 1990. *Der Taegliche Terror*, Georg Thime Verlag.
- FREI, B. 1994. Reactive Oxgen Species and Antioxidant Vitamins. Mechanisms of Action., *The American Journal of Medicine*, 97(Suppl 3A),26,3A-5S-3A-12S.
- FREEMAN, B.A., CRAPO, T.D. 1982. Biology of Disease Free Radicals and Tissue Injury. *Laboratory Invest*, 47:412-425.
- GEYER, J.W, DABICH, D. 1986. Rapid Method for Determination of Arginase Activity in Tissue Homogenates. *Analitic Biochem*, 39:412-17.
- GÖKBULUT, İ. 2000. Çeşitli Göğüs Hastalıklarında Bronşial Lavaj Sıvısı ve Plazmada Ksantin Oksidaz ve Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ile Nitrik Oksit ve Malondialdehit Seviyeleri. Yüksek Lisans Tezi, Malatya, 47.
- GROSS, S.S., WOLIN, MS. 1995. Nitric Oxide: Pathophysiological Mechanisms. *Annu. Rev. Physiol*, 57:737-769.
- GUTTERIDGE, J.M.C. 1975. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem*, 41(12):1819-1828.
- GÜLEN, Ş., ÖZGEN, H. 1978. Koyunlarda Gebelik öncesi, Gebelik ve Laktasyon Dönemlerinde İdrar, Kan ve Sütte Orotik Asit, Üre ve Amonyak Miktarlarının Belirlenmesi Üzerine Araştırmalar. *A.Ü. Vet. Fak. Der*, 25-25.
- GÜLER, Ç., ÇOBANOĞLU, Z. 1994. Gürültü. Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi, Birinci Baskı, No:19.
- GÜNER, Ç. 2000. Gürültünün Sağlık Üzerine Etkileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, (9)7:251-253.
- GÜNGÖR, O., SUNAR, B., ÖZÇELİK, F., AKTAŞ, Z., GÖKMEN, S.S. 2004. Akut Miyokard İnfarktüsünde Sialik Asit Düzeyleri ve Seruloplazmin ile İlişkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 29(3); 226-231.
- GÜVERCİN, Ö., AYBEK, A. 2003. Taş Kırma ve Eleme Tesislerinde Gürültü Sorunu. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 6(2):101-107.
- HALLIWELL, B. 1984. Oxygen Radicals: A Commonsense Look at Their Nature and Medical Importance. *Medical Biology*, 62:71-77.
- HALLIWELL, 1991. Drug antioxidant effects. *Drugs.*, 42(4):569-605.

- HAKSAL, V., 1997. Gürültü ile Oluşan İşitme Kayıpları ve Korunma Yolları. Mühendis ve Makine TMMOB Makine Mühendisleri Odası Aylık Yayını, (451):28-29.
- HAMMODE, R.M.A., KHALIL, M.M.M., SALEM, A. 1995. Lipid Peroxidation Products in Pleural Fluid for Separation of Transudates and Exudates. Clin Chem., 41(9):1324-1315.
- HENRY, Y., DUCROCA, C., DRAPIER, JC., SERVENT, D., PELLAT, C., GUISSANI, A. 1991. Nitric Oxide, a Biological Effector. Electron Paramagnetic Resonance Detection of Nitrosyl-Iron-Protein Complexes in Whole Cells. Eur Biophys J, 20(1):1-15.
- HERKEN, H., UZ, E., OZYURT, H., SOGUT, S., VIRIT, O. 2001 Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and increased in different forms of schizophrenia. Mol Psychiatry, 6:66-73.
- HIBBS, JB., TAINTOR, RR., VAVRIN, Z., RACHLIN, EM. 1988. Nitric Oxide: A Cytotoxic Activated Macrop Hages Effector Molecule. Biochem Biochem Biophys Res Commun,157:87-94.
- HINDER, R.A., STEIN, H.J., 1991. Oxygen Derived Free Radicals. Arch Surg, 126:104-106.
- HIROTA, M., INOUE, M., ANDO, Y. ET AL. 1990. Inhibition of Stress Induced Gastric Mucosal Injury by a Long Acting Superoxide Dismutase That Circulates Bound to Albumin. Arch Biochem Biophys, 280: 269-273.
- HOLMES, F.L. 1980. Hans Krebs and the Discovery of the Ornithine Cycle. Federation Proceedings, 3(2):216-25.
- HRABAK, A., BAJOR, T., TEMESI, A., ET AL. 1996. The Inhibitory Effect of Nitrite, a Stable Product of Nitric Oxide (NO) Formation, on Arginase. FEBS Letters, 390: 203-206.
- IGNARRO, LJ., FUKUTO, JM., GRISCAVAGE, JM., ROGERS. NE., BYMS, RE. 1993. Oxidation of Nitric Oxide in Aqueous Solution to Nitrite But not Nitrate: Comparison with Enzymatically Formed Nitric Oxide From L-arginine. Proc Nati Acad Sci USA, 90(17):8103-8107.
- IKEMOTO, M., TABATA, M., MURACHI, T. 1989. Purification and Properties of Human Erythrocyte Arginase. Ann Clin Biochem, 26: 547-553.
- ISING, H., BABISCH, W., KRUPPA, B. 1999. Noise-Induced Endocrine Effects and Cardiovascular Risk.Noise Health, 1(4):37-48.
- ISING H, DIENEL D, GUNTHER T, MARKERT B. 1980. Health Effects of Traffic Noise, Int Arch Occup Environ Healt, 47(2):179-190.

- İNCİR, 1979. Endüstriyel İşyerinde Çevre Koşullarının Etkileri, Milli Prodüktivite Merkezi Yayınları, Ankara.
- ISLEKEL, H., ISLEKEL, S., GUNER, G. 2000. Biochemical Mechanism and Tissue Injury of Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Journal of Neurological (Turkish)*, 17:2.
- JACKSON, J.M., BEAUDET, L.A., O'BRIEN, E.W. 1986. Mammalian Urea Cycle Enzymes. *Ann. Rev. Genet*, 20: 431-464.
- JEANLOZ, R.W., CODINGTON, J.F. 1976. The Biological Role of Sialic Acid at the Surface of the Cell. (ROSENBERG, A., SCHENGRUND, C.L. editörler.) *Biological Roles of Sialic Acid*. New York: Plenum Pres, p. 201-38.
- JENKINSON, C.P., GRODY, W.W., CEDERBAUM, S.D. 1996. Comparative properties of arginases. *Comp Biochem. Physiol*, 114B(1):107-32.
- KALENDER, S., KALENDER, Y., OGUTCU, A., UZUNHISARCIKLI, M., DURAK, D., ACIKGOZ, F. 2002. Endosulfan-Induced Cardiotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats: The Protective Effect of Vitamin E. *Toxicology*, 202:227-235.
- KANG, J.H., CHO, Y.D. 1990. Purification and Properties of Arginase from Soybean, Glycine Max Axes. *Plant Physiol*, 93:1230-1234.
- KAPLAN, L.A. 1989. Urea. In: Pesce A.J, Editors. *Methods in Clinical Chemistry*. St. Louis, Washington D.C., TORONTO: Mosby Company, 357-58.
- KARGIN, F., FİDANCI, U.R. 2001. Böbrek Hastalıklı Köpeklerde Antioksidatif Metabolizma. *Turk J Vet Anim Sci*, 25:607-613.
- KING, J. 1965. *Practical Clinical Enzymology*. D. Von Nostrand Company London, 220-225.
- KONARSKA, L., TOMASZEWSKI, L. 1986. Studies on L-Arginase in Developing Rat Small İntestine, Brain and Kidney. II. Effect of Hydrocortisone and Thyroxine. *Biochem. Med. and Med. Biol*, 35(2):170-78.
- KONARSKA, L., TOMASZEWSKI, L., ROLCZYK U. 1986. Studies on L-Arginase in Developing Rat Small İntestine, Brain and Kidney. I. Ontogenic Evolution of Arginase Isoenzymes, *Biochem. Med. And Met.Biol*, 35:156-169.
- KONARSKA, L., TOMASZEWSKI, L., COLOMBO, J.P.,TERHEGGEN, H.G. 1985. Human Salivary Arginase and Its Deficiency in Argininaemia. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol.23*, pp: 337-342.
- KOUR, H., PERKINS, MJ. 1991. The Free Radical Chemistry of Food Additives, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. *Free Radicals and Food Additives*, New York.

- KURTULUŞ, H., ESKİÖCAK, S., TÜTÜNCÜLER, F., BAŞARAN, Ü.N., GÜLEN, Ş. 2003. Deneysel Sistemik Hipoksi Geliştirilmiş Yenidoğan Ratlarda N–Asetilsistein Uygulamasının Etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*; 28 (2); 40-44.
- KURRA, S., ÖZSOY, B. 1996. Gürültü Kirliliğinin Önlenmesi Taslak Raporu Koordinatör DPT Müsteşarlığı Sosyal Planlama Genel Müdürlüğü. Nisan.
- LALLY, K.P. 1996. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars in Pediatric Surgery*, 5:249-255.
- LAURENT, B., ARDAILLOU, R. 1986. Reactive Oxygen Species: Production and Role in the Kidney. *Am J Physiol*, 251: F765-F776.
- LEU, S.Y., WANG, S.R. 1992. Clinical Significance of Arginase in Colorectal Cancer. *Cancer*, 70(4):733–736.
- LI, C., JACKSON, R.M. 2002. Reactive Species Mechanisms of Cellular Hypoxia-Reoxygenation Injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*, 282(2),C227-24.
- LIAU, L.M., BERGSNEIDER, M., BECKER, DP. IN YOUmans JR (ED), 1997. *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co.4 th ed.
- LINDBERG, G., EKLUND, G.A., GULLBERG, B. 1991. Serum Sialic Acid Concentration and Cardiovascular Mortality. *BMJ*, 302:143-146.
- LOSCALZO, J., WELCH, G. 1995. Nitric Oxide and Its Role in the Cardiovascular System. *Prog Cardiovasc Dis*, 38:87.
- LUBOINSKA, M.K., ZAMECKE, E., POREMBSKA, Z., 1988. The Isolation and Immunological Properties of Two Arginase Forms from Human Erythrocytes. *Biochem. Med. and Met. Biol*, 39:247-257.
- MADRIGAL, J.L.M., OLIVENZA, R., MORO, M.A., LIZASOAIN, I., LORENZO, P., RODRIGO, J, LEZAJC. 2001. Glutathione Depletion Lipid Peroxidation and Mitochondrial Dysfunction are Induced by Chronic Stress in Rat Brain. *Neuropsychopharmacology*, 24(4):420-429.
- MALLERUP, B. 1967. Colorimetric Method for Rapid Determination of Serum Arginase. *Clinical Chemistry*, 13:10-900-908.
- MANIKANDAN S, SRIKUMAR R, JEYA PARTHASARATHY N, SHEELA DEVI R. 2005. Protective Effect of Acorus Calamus LINN on Free Radical Scavengers and Lipid Peroxidation in Discrete Regions of Brain Against Noise Stress Exposed rat. *Biol Pharm Bull.*, 28(12):2327-30.
- MANNINEN, O., ARO, S. 1979. Noise-Induced Hearing Loss and Blood Pressure. *Int Arch Occup Environ Health*, 42, 251-256.

- MAXWELL, A.J., BRUINSMA, K.A. 2001. Uric Acid is Closely Linked to Vascular Nitric Oxide Activity. Evidence for Mechanism of Association With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. Dec., 38(7):1850-1858.
- MEISTER EA, DONATELLE RJ. 2000. The Impact of Commercial Aircraft Noise on Human Health: A Neighborhood Study in Metropolitan Minnesota, 63 (4): 9- 20.
- MELKONIAN, M.M. 1993. Regulation of Lipid Metabolism in Blood of Weaving Shop Workers (Noise Level of About 90 dB A) BY Alpha-tocopherol Acetate. *Vopr Med Khim*. Nov-Dec., 39(6):60-62.
- MERCAN, U. 2004. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*, 15(1-2): 91-96.
- METİN, S. 2000. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Arginaz Aktivitesi ve Ornitin Düzeyindeki Değişiklikler. Ankara Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 108s.
- MUBOINSKA, M.K., ZAMECKA, E., POREMBSKA, Z. 1988. The Isolation and Immunological Properties of Two Arginase Forms from Human Erythrocytes. *Biochem. Med. and Metab. Biol.*, 39:247-257.
- MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, R.A., RODWELL, V.W. 1996. Fizyolojik öneme sahip lipidler. N. DİKMEN, T. ÖZGÜNEN. Harper'ın Biyokimyası, Yirmidördüncü baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.
- MURRAY, R.K. MAYES, P.A., GRANNER, D.K. ve RODVELL, V.W. 1993a. Proteinlerin ve Aminoasit Azotunun Katabolizması. MENTEŞ G., ESÖZ B. Harper'ın Biyokimyası, A Lange Medical Book. 22. Baskı. Barış Kitabevi, İzmir, 382-394.
- MURRAY, R.K. MAYES, P.A., GRANNER, D.K. ve RODVELL, V.W. 1993b. Proteinlerin ve Aminoasit Azotunun Katabolizması. MENTEŞ G., ESÖZ B. Harper'ın Biyokimyası, A Lange Medical Book. 22. Baskı. Barış Kitabevi, İzmir, 340-353.
- NADOLSKA-LUTYK, J., GRABON, W., POREMBSKA, Z. 1990. Arginase in Bull Testis. *Acta Bioch. Polonica*, 37: 377-384.
- NAKAMURA, H., SAHEKİ, T., NAKAGAWA, S. 1990. Differential Cellular Localization of Enzymes of L-Arginin Metabolism in the Rat Brain. *Brain Res*, 530:108-112
- NAKAZONO, K., WATANABE, N., MATSUNO, K., SASAKI, J., SATO, T., INOUE, M. 1991. Does Superoxide Underlie the Pathogenesis of Hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 88, pp. 10045-10048.

- NATH, K.A., NORBY, S.M. 2000. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med*, 109: 655-678.
- NG, S.S., DAIN, A. 1976. Biological Roles of Sialic Acid (In: Rosenberg A and Schengrund CL, editors.) New York: Plenum, 59- 102.
- NIKI, E. 1987. Antioxidant in Relation to Lipid Peroxidation. *Chem. Phy. Lipids*, 44:227-253.
- NIKUMB, S.K., SANTHAMAN, K., RAMA, K., RAO, M.V. 1987. Hepatic and Serum Arginase and Ornithine Transcarbamylase Activities of Rats Maintained on Diets of Different Protein Quality. *Ann. Nut. Metab*, 31: 387-394.
- NISHIYAMA, Y., IKEDA, H., HARAMAKI, N. 1998. Oxidative Stress is Related to Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure. *Am Heart J*, 135:115.
- ODELEYE, O.E., WATSON, R.R., ESKELSON, C.D., MUFTI, S.I. 1990. Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Promote Peroxidation and Possible Role in the Promotion of Cancer In "Reactive Intermediates IV", Plenum Press, New York, 789-791.
- ORHUN, H.: 2006 İşyerinde Gürültü Sorunu ve Gürültünün İnsan Üzerindeki Etkileri, Mühendis ve Makine Dergisi, Ankara.
- OSGUTHORPE, J.D., MILLS, J.H. 1982. Nonauditory Effects of Low Frequency Exposure in Humans, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 90:367-370.
- OZAN, S.T., YARALIOĞLU, S., İLERİ, T., HALİFEOĞLU, İ. 1999. Akkaraman ve İvesi Koyunlarında, Gebelikte ve Doğumdan Sonra Eritrosit, Tükürük ve Serum Arginaz Aktiviteleri ile Serum Üre ve Östrogen Düzeyleri. *Tr. J. Veterinary and Animal Sciences*, 23:345-350.
- OZAN, S., GÜLEN, Ş. 1987. Fasciola Hepatica Enfeksiyonu Sonucu Oluşan Sirotik Sığır Karaciğer ve Plazmalarında Bazı Aminoasit Metabolizması Enzim Düzeyleri Üzerinde Çalışmalar. *Fırat Üniversitesi Dergisi (Sağlık Bilimleri)* 1, (1-A): 113-126.
- OZAN, S., GÜLEN, Ş. 1989. Sığır Tükürüğünde Arginaz Enzimi ve Özelliklerinin Tükürük Bezleri, Eritrosit ve Karaciğer Arginazları ile Karşılaştırılması. *Doğa TU Vet ve Hay Der.*, Cilt 13-2.
- OZAN, S., GÜRSU, M.F., GÜLEN, Ş. 1993. Kısmen Arıtılmış Moniezia Expanse Arginazının Bazı Özellikleri. *Doğa-Tr J of Veterinary and Animal Sciences*, 17:245-250.
- OZBEN, T. 1998. Pathophysiology of Cerebral Ischemia. Mechanisms Involved in Neuronal Damage. In: "Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants". (ÖZBEN T., editör.), Plenum Press, New York, pp, 163-187.

- ÖKSÜZ, M.C., SAMANCI, N. 2003. Kristal Artropatilerinden Gut. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 12(8):303-306.
- PALLER, M.S., HOİDAL, J.R., FERRIS, T.F. 1984. Oxygen Free Radicals in Ischemic Acute Renal Failure in Rat. J Clin Invest, 74:1156-1164.
- PASSCHIER, V.W., PASSCHIER, W.F. 2000. Noise Exposure and Public Health. Environ Health Perspect, 108(1):123-31.
- PAULA, J., WATER, S., LEWRY, E., PENNOCK, C. 1992. Ann Clin Biochem, 29: 625-637.
- PORTER, NA. 1984. Chemistry of Lipid peroxidation. Methods Enzymol, 105: 273-283.
- POWEARS, S.G, MEISTER, T. 1982. Urea Synthesis and Ammonia Metabolism. (I. ARIAS, I., POPPER, H., SCHACHTER, D., SHAFRITS, D.A. Editors). The Liver: Biology and Pathobiology. Newyork: Raven Press, 251-263.
- REMESAR, W., AROLA, L., PALOU, A., ALEMANY, M. 1984. Arginase Aktivity During Pregnancy and Lactation. Horm Met Res, 16: 468-470.
- RIO, D.D., STEWART, A.J., PELLEGRINI, N. 2005. A Review of Recent Studies on Malondialdehyde as Toxic Molecule and Biological Marker of Oxidative Stress. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease, 15:316-328.
- SABUNCU, H. 1976. Türkiye’de Değişik Endüstri Kollarında Gürültü Problemleri. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.
- SABUNCU, H. 1998. Fiziksel Etkilere Bağlı Meslek Hastalıkları. İşyeri Hekimliği Ders Notları, Türk Tabipler Birliği Yayını, Ankara, 207-226.
- SAKAMOTO, A., OHNISHI, ST., OHNISHI, T. ET AL. 1991. Relationship Between Free Radikal Production and Lipid Peroxidation During Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat Brain. Brain Res, 554:186-192.
- SCHAUER, R. 1982. Chemistry, Metabolism and Biological Functions of Sialic Acids. (STUART, T., HORTON, D. editörler.) Advances in Carbonhydrate Chemistry and Biochemistry. vol. 40. New York; Academic Press Inc, p131-134.
- SCHAUER, R. 1985. Sialic Acids and Their Role as Biological Masks. Trends Biochem Sci, 10:357-60.
- SCHIMKE, R.T. 1962. Adaptive Characteristics of Urea Cycle Enzymes in the Rat. J Biol Chem., 237(2): 459-467.
- SCOLNICK, L.R., KANYO, Z.F., CAVALLI, R.C., ASH, D.E., CHRISTIANSON, D.W. 1997. Altering the Binuclear Manganase Cluster of Arginase Diminishes Thermostability and Catalytic Function. Biochemistry, 36:10558-10565.

- SHIMKE, R.T. 1964. The Importance of Both Synthesis and Degredation in the Control of Arginase Levels in Rat Liver.j. Biol. Chem., 239:3808.
- SHI, X., NUTTALL, A.L. 2003. Upregulated İNOS and Oxidative Damage to the Cochlear Stria Vascularis Due to Noise Stres. Brain Res., 28;967(1-2):1-10.
- SMITH, A., WHITNEY, H., THOMAS, M., ET AL. 1997. Effects of Caffeine and Noise on Mood, Performance and Cardiyovascular Functioning. Hum Psychopharm, 12 (1): 27- 33.
- SODERGEN, E. 2000. Lipid peroxidation in vivo. Uppsala University. Uppsala, 61s (yayınlanmamış).
- SOMOGYI, M. 1930. A Method For the Preparation of Blood Filtrates for the Determination of Sugar. J Biol Chem, 86:655–663.
- SPECTOR, E.B., RICE, S.C.H., MOEDJONO, S., BERNARD, B., CEDERBAUM, S.D. 1982. Biochemical Properties of Arginase in Human Adult and Fetal Tissues. Biochem. Med, 28: 165-175.
- SPECTOR, E.B., RICE, S.C.H., CEDERBAUM, S.D. 1983. Immunologic Studies of Arginase in Tissues of Normal Human Adult and Arginase-Deficient Patients. Pediat. Res., 17: 941-944.
- SPECTOR, E.B., RICE S.C.H., KERN, M.R. 1985. Comparison of Arginase Avtivity in Red Cell of Lower Mammals, Primate and Evolution to High Activity in Primates. Am J. Hum, Genet.37:1138-45.
- SRIKUMAR, R., PARTHASARATHY, N.J., MANIKANDAN, S., NARAYANAN, G.S., SHEELADEVI, R. 2006. Effect of. Triphala on Oxidative Stress and on Cell-Mediated İmmune Response Against Noise Stress in Rats. Mol Cell Biochem. 283(1-2):67-74.
- STAHL, W., SIES, H. 2002. Introduction: Reactive Oxygen Species. Research Monographs, 1-2.
- TAKKI, K., SIMELL, O. 1974. Genetic Aspects in Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina with Hyperornithinameia. Br J Ophthalmol, 58: 907-16.
- TEMEL, İ., İLHAN, N., EMRE, H., ÇİĞLİ, A., YOLOĞLU, S., KARAKAŞ, S. 1994. Aflatoksin B1'İN Tavşan Eritrosit Karaciğer Böbrek Arginaz Aktiviteleri ile Serum ALP AST ALT Düzeylerine Etkisi. Journal of Turgut Özal Medical Center, 1(2):88-92.
- THOMAS, J.A. 1999. Including Glutathione, a Peptide for Cellular Defense Against Oxidative Stres.
- USLU, O. 1991. Çevresel Etki Değerlendirmesi, Uygulamadan Örnekler. T.Ç.S.V. Ankara, 187s.

- USLU, E., BELCE, E., SEYMEN, P., KÖKOĞLU, E. 2000. Kolorektal Kanserde Metastazın Serum Total Siyalik Asit Düzeyleri üzerine etkisi. Cerrahpaşa J Med, 31; 231-234.
- UZAN, M. 2000. Medulla Spinalis Yaralanmalarında Fizyopatoloji, In Hancı M; Medulla Spinalis Yaralanmaları, pp 152-161.
- VALLANCE, P., COLLIER, J. 1994. Biology and Clinical Relevance of Nitric Oxide. British Medical Journal, 13:453-462.
- VAN CAMPEN, L.E., MURPHY, W.J., FRANKS, J.R., MATHIAS P.I., TORAASON, M.A. 2002. Oxidative DNA Damage is Associated With Intense Exposure in the Rat. Hear Res. Feb, 164(1-2):29-38.
- WARD, J.K., BAMES, P.J., TADJKARIMI, S., YACOUB, M.H., BELVISI, M.G. 1995. Evidence for the Involvement of cGMP in Neural Bronchodilator Responses in Human Trachea. J Physiol, 483:525-536.
- WELCH, B. L., 1970. Physiological Effects of Noise, (Welch, A. S. ed), Plenum Press, Newyork.
- WU, D., CEDERBAUM, A.I. 2003. Alcohol, Oksidative Stres and Free Radical Damage. Alcohol Research & Health, 27(4):277-284.
- YANBEYİ, S. 1999. Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 88s (yayınlanmamış).
- YILMAZ, M.D., KOKEN, T., DEREKOY, S., KAHRAMAN, A., ALTUNTAŞ, A., DUMAN, K., ÖZEL, O. 2004. Trimetazidin'nin Oksidatif Sistem ve Teoae'ler Üzerine Olası Koruyucu Etkisinin Gürültüye Maruz Bırakılan Tavşanlarda Araştırılması, Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 3(4).

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Antalya'nın Elmalı ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi 1990 yılında Kahramanmaraş ilinin Fatih İlköğretim Okulu'nda, ortaöğrenimimi 1993 yılında Gazi İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi 1996 yılında İbrahim Çalık Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında kazandığım Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği'nden 2001 yılında mezun oldum. 2003 yılında Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Yüksek Lisansa başladım. Halen Yüksek Lisans eğitimime devam etmekteyim.