

99820

t
111

Abadeis Oalventhal
Verken Kämpfene

T.C.
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve
Tüberküloz Bilim Dalı

ASBESTOSİSLİLERDE E-ROZET YAPAN T LENFOSİTLERİ,
IgG, IgM, IgA ve C₃, C₄ KOMPLEMAN KOMPONENTLERİNİN
İNCELENMESİ

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

DOÇENTLİK TEZİ

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

DR. M. NECLÂ ÖZDEMİR

1982

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Enstitüsü tarafından 58. proje olarak desteklenmiştir.

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 6
GENEL BİLGİLER	7 -36
GEREÇ VE YÖNTEM	37-45
BULGULAR	46-90
TARTIŞMA	91-118
SONUÇ	119-123
ÖZET	124
KAYNAKLAR	125- 139

KISALTMALAR

Ab: Antikor

Ag: Antijen

ANA: Antinuklear Antikor

BT: (Blastojenik faktör): T hücrelerine etki edip lenfoblastik transformasyonu sağlar.

cAMP: Cyclic-Adenosine- Monophosphate

CT: (Sitotoksik faktör)

E : Rozet: Spontan rozet

EA : Rozet: Aktif rozet

EAC : Rozet: C₃ komponenti ile işlem yapılmış koyun eritrositleri ile rozet testi (B lenfositleri için)

G ve H: Reaksiyon: Immün yetmezlikli kişilerde yabancı immunokompetan hücrelerin yaptığı klinik ve patolojik tablo.

HLA : Doku uygunsuzluk (Histokompatibilite)antijenleri.

Hapten: Bir proteinle birleşince antijenik karakter alan maddelerdir. Karbonhidrat, lipidler v.s.

Hücresel Mediatörler: T lenfoblastları tarafından serbest bırakılan ve suda eriyen faktörler.

Immunokompetan:Ag' ike uyarıyı tanıyabilen ve uygun yanıtı verebilen

Kemotaksi: Kompleman etkisi ile Makrofajların zarar gören dokuya yönelmesi.

MIF (Migrasyon inhibisyon faktörü): Monosit ve makrofajların antijenin bulunduğu yerde toplanmalarını sağlar.

RES: Retikulo - Endotelial sistem

RF : Romatoid Faktör

TF (Transfer faktör): Diğer T hücrelerinin aynı antijene karşı cevap verir duruma gelmelerini sağlar.

G İ R İ Ő VE A M A Ç

Organizmanın en önemli biyolojik ve yaşamsal işlevlerinden biri olan solunum olayının geçtiğı ve atmosfere açık geniş solunum yüzeyleri bulunan akciğerlerin birçok savunma yetenekleri vardır. Ancak bu savunma barajlarının çeşitli nedenlerle ortadan kalkması veya yetersiz kalması sonucu atmosferde bulunan organik veya inorganik tozlar akciğerlerde patolojik değişmelere yol açarlar ve genel olarak "Pnömkonyozis" denilen hastalık tablosunu oluştururlar.

Endüstrideki gelişme ve işlenen minerallerin aygıtlarla 5µ dan küçük tozcuklara dönüştürülmesi, bu tozların bronşiol ve alveollere kadar ulaşabilmesine ve zararlı olmalarına yol açmaktadır. Ayrıca küçük tozlar havada uzun süre kalabildiklerinden solunumla fazla miktarda alınmaktadırlar. Bu nedenle pnömokonyozlar güngeçtikçe sık rastlanan bir hastalık grubu olarak daha çok dikkati çekmekte ve önem kazanmaktadırlar.

Lif şeklindeki silikatlardan olup içinde magnesium, kalsium, demir, nikel ve alüminyumdan bir veya birkaçı bulunan Asbest minerali (Amiant)nin tozları da inhalasyonla solunum yoluna girerler. Birkaç yıllık bir latent dönemden sonra "Asbestosis" diye tanımlanan ve diffüz interstisyel bronkopulmoner fibrosis ile özellik gösteren ve pnömokonyozlardan biri olan hastalık tablosunu oluştururlar 4,29, 40.

Kimyasal yapıları ve atomik özellikleri bakımından asbest mineralleri genel olarak Serpantin (Pyroxene) ve Amfibol olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Beyaz renkte ve elyaf şeklinde olan birinci grupta Krizotil, gri, açık yeşilimtrak ve maviye çalan renkleri olan ikinci grupta ise Krokidolit, Amosit, Tremolit, Aktinolit ve Antofillit türleri bulunur ^{5,119}.

Arkeolojik bulgulara dayanarak 3 bin yıldanberi Finlandiya'da seramik işlerinde asbest kullanıldığı bildirilmiştir. Son 60 yılda dünyadaki üretimi 1000 katı kadar artış göstermiş ve "Yirminci asrın madeni" "Sihirli maden" gibi isimlerle anılmağa başlanmıştır.

20 nci asrın başından itibaren endüstrinin çeşitli kollarında kullanım alanı bulan asbestin sağlığa zararlı etkisi 1930 lardan itibaren gözlenmiş ve 20 sene evvel de en korkulan Kanserojen maddelerden biri olduğu anlaşılmıştır.

Krizotil asbest sanayide ençok yeğlenen türdür ve dünyadaki asbest üretiminin % 93 ü bu türdendir.

Liflerinin esnekliği, uzunluğu, örgü yapısı, gerilme kuvveti ve aşırı bükülebilme yeteneği yanında aşınma, yüksek ısı, asit ve alkaliye de dirençli olan Asbest minerali, modern insanın konforunu soğlayan birçok kullanım gerecinin (Dokuma, çimento, kâğıt, muşamba, plastik, otomobil fren ve debriyaj balataları, yer döşemeleri, borular, elektrik teli izolasyonu, otomobil boya gibi) yapısına giren önemli bir endüstri

maddesidir. Kullanıldığı 1000 kadar sanayi dalı saptanmış olup gün geçtikçe bu mineral ve tozlarını soluyanların sayısı artışı göstermektedir. Ayrıca asbestli gereç yapan fabrikaların bir kilometre yakınında yaşayanlarda ve bu fabrikalarda çalışan işçilerin elbiseleri ile taşınan tozlarla aile bireylerinde de Asbestosis'in olduğu belirtilmiştir^{29,53}. Yine içilen sular ve yiyeceklerle de Asbest liflerinin taşınıp insanlarda akciğer ve akciğer dışı yerleşimlerle çeşitli hastalık tabloları oluşturabildikleri gösterilmiştir^{6,13, 27, 65}. Akciğerlerle ilgili olarak fibrosis dışında akciğer kanseri, plevral kalınlaşmalar, plevra kalsifikasyonları ve plevral mezotelyoma diğer organlarla ilgili olarak da peritoneal mezotelyoma, üst solunum yolu kanseri, gastro-intestinal ve genito-üriner sistem ile sinir sisteminde de tümörlere yol açabilmektedirler^{6,11, 12, 84, 113, 119, 122}.

Asbest tozları az miktarlarda ve kısa bir süre solunsalar bile hastalık oluşturabildiklerinden Asbestli eşyaların kullanılma veya zedelenmesi sırasında açığa çıkan tozlar da zararlı olabilmektedirler.

Ülkemizde bu önemli çevresel sağlık sorununun varlığına ilk dikkati çeken Prof. Dr. S. Yazıcıoğlu olmuştur. Onu izleyen Prof.Dr. İ. Barış, M.Özesmi ve M. Artvinli gibi Yazıcıoğlu da

birçok bildirileri ile asbestosis konusunun prevalensi, plevra kalsifikasyonu, plevral effüzyon, plevra ve periton mezotelyoması ile bronş ve akciğer kanseri yapma sıklığı üzerinde durmuşlardır 5,11,12,13,111,112,113,114,115, 120 .

Yazıcıoğlu, Diyarbakır-Çermik ilçesi ve çevresinde Tremolit ve Krizotil, Barış ise Eskişehir-Mihalıççık ilçesi ve çevresinde yine Tremolit ve az oranda Krizotil türü Asbest mineralinin sanayide kullanılmak üzere hazırlanması yanında yöre halkı tarafından zararlı olduğu bilinmeden evlerde "Beyaz badana" olarak sıva işlerinde ve çömlek kaplamada yaygın olarak kullanıldığını vurgulamışlardır (Non-occupational veya Environmental Asbestosis).

Sanayileşme sürecinde bulunan ülkemizde Asbest'in halk sağlığı yönünden yaratacağı sakıncalar ancak bu bildirilerden sonra birazcık da olsa gereken ilgiyi uyandırabilmiştir. Ancak diğerlerinden farklı olarak ülkemizde bazı yörelerde Asbestin halen evlerde sıva olarak kullanılması, vurgulanması gereken ayrı bir toplumsal sorundur. Ayrıca ülkemizde Asbest içeren kayalar sıklıkla toprak yüzeyinde bulunmaktadır. Kastamonu (Tremolit), Kars, Çankırı (Krizotil), Karaköse (Krizotil), Sivas (Tremolit), İzmir-Urla (Krizotil), Aydın, Diyarbakır-Çermik ve özellikle Mihalıççık ilçe ve çevresindeki köylerde (Tremolit ve derinde Krizotil tipi) önemli Asbest yatakları

olarak MTA Enstitüsü tarafından saptanmıştır.

Özellikle kurak iklimli yörelerde yazın şiddetli güneş altında bu kayalardaki kristal molekülünde bulunan su kaybolarak Asbest liflere dönüşür ve etrafa toz şeklinde saçılır. Çevredeki tarlalarda çalışanlar ve çobanlar böylece asbest tozlarını soluyabilirler. Ayrıca asbest fabrikalarının bir kilometre çevresinde zararlarının görülebileceği saptandığına göre aynı şekilde bu kayaların çevresinde yaşayanların da aynı zararlara uğrayacakları beklenebilir²⁸.

Yüksek canlı organizmaların kendilerine yabancı maddelerin zararlandırıcı etkileri ile savaşımalarında etkin biyolojik sistem immun sistemdir.

20. yüzyıl başlarında enfeksiyon hastalıklarına karşı konakçı direnç mekanizmalarının tanımlanmaya başlanması immunolojinin yeni bir bilim dalı olarak doğmasına yol açmıştır. Son yıllarda çok hızlı bir gelişim gösteren immunolojik bilgiler, enfeksiyon direncinin çok ötesine taşmış ve organizmada hemen tüm sistemleri ilgilendiren bir aşamaya gelmiştir. Bugün bu bilim dalı, yalnız her türlü enfeksiyon ajanına karşı organizmayı koruyan bir sistem değil, aynı zamanda neoplastik süreçlerde, organ transplantasyonlarında, allerjik ve otoimmun durumlarda oldukça önemi olan hücresel ve humoral ilişkiler ağını incelemektedir. Giderek immun yetmezlik ve kanser

arasındaki ilişkilere yönelik klinik ve laboratuvar bulguları belirgin bir artış göstermektedir. Keza primer immun eksikliği olanlarda malignitenin daha sık görüldüğünün anlaşılması üzerine, bunun etyolojisinde immun bozukluğun bulunup bulunmadığı sorusunu yanıtlamak amacıyla da araştırmalar yoğunlaşmaktadır.

Kömür işçisi pnömokonyozunda olduğu gibi Asbestosis olanlarda da immunité durumu ve özellikle otoimmunité üzerinde durulmaktadır. Ancak asbestosiste immunolojik çalışmalar literatürde oldukça az sayıdadır. Ülkemizde de bu konuya ilişkin ayrıntılı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Bu çalışmada Mihaliççık ve yöre halkından bilateral plevra kalsifikasyonu saptadıklarımızda Immunoglobulinlerden IgG, IgM, IgA düzeyini, T-lenfositlerinin sayısal durumunu, ayrıca non-spesifik immunitédeki kompleman sisteminin kilit noktasını oluşturan C_3 ve C_4 komponentlerinin serum değerlerini araştırmayı ve asbest tozlarını soluyanlarda bu faktörlerdeki değişmelerin tanıda veya asbest etkileşiminde anlamlı olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Böylece Asbest tozlarının solunması bireylerde immun sistemin dengesini değiştirdiyse hangi yönde bir etkinlik oluşturduğunu saptayıp elde ettiğimiz sonuçları literatür bilgileri ışında tartışmayı plânladık.

GENEL BİLGİLER

Organizmanın immun sisteminin gittikçe daha yakından tanınması bize bu sistemin savunma mekanizması ile sıkı ilişkisini daha iyi anlama olanağını vermiştir. Bilindiği gibi organizmanın mikroorganizmalar ve yabancı ajanlara karşı ilk savunma basamağını deri ve mukozalar gibi yüzeysel elemanlar oluşturur. Birinci engeli aşmayı başaran ajanlar, lokal reaksiyonlar diyebileceğimiz ikinci bir savunma sistemi ile karşılaşır. Bu dönemi ise mikroorganizmanın kendi partiküllerinin, solubl substanslarının veya öldürülme ve fagositozu sırasında ortaya çıkan maddelerin organizmanın immun sistemi ile tanışması ve bu sistemi uyarması dönemi izler. Bu mekanizmayı ve evrelerini kısaca özetleyerek açıklamayı ve Asbest tozlarının organizmada ve özellikle akciğerlerde oluşturduğu değişikliklere değinmeyi yararlı gördüm.

ASBESTOSİS :

Pnömokonyozlardan biri olan Asbestosis, Asbest tozlarının solunması ile oluşmaktadır. Asbest lifleri 30-100 mikron uzunluğunda ve 0,5-3 mikron kalınlığındadırlar.

Asbestosis terimi ilk kez 1927 yılında Cooke tarafından İngiltere'de bir asbest dokuma fabrikasında 20 yıl sürekli çalışmış bir kadın işçinin saptanması ile tıp literatürüne geçmiştir¹¹². Bunun üzerine Asbest ile ilgili iş yerlerinde geniş

araştırmalar yapılmış ve asbestosisin birçok ülkede varlığı gsterilmeğe başlanmıştır.

Inhale edilen liflerin çoğu nazo-farinks ve bronş salgıları ile dışarı atılırken 5-50 mikron boyundakiler ise bronşiol ve alveollerde yerleşirler. Buraya kadar gelen liflerin geri atılımı olanağı kalmaz, ancak fagositoz olayı akciğerleri bu tozlardan temizlemeye uğraşır. Dış etkenlere olduğu gibi biyolojik etkenlere ve enzimlere de dayanıklılıkları nedeniyle bronşiol ve alveollerde uzun süre kalabilen partiküller yanında, makrofajın boyunu aşıp fagosite edilemeyen sivri uğlu lifler plevraya ulaşabilme yeteneğindedirler. Plevrada kesif yapışmalara, effüzyon, mezotelyoma, kalınlaşma veya kalsifikasyonlara yol açarlar. Bir kısmı da diafragmayı geçerek peritonea ulaşabilirler.

Bronşiol ve alveollerdeki lifler, alveol duvarından geçerek kandan alveole gelen monositlerden differensiye olan makrofajların toplanmasına neden olurlar ve bunların birkaçı lifin etrafında bir araya toplanarak bazen dev hücreler şeklini alabilirler.

Lifleri fagosite etmiş olan makrofajlar liflerce eritilir ve parçalanırlar. Hücre artıkları ve lifler doku arasındaki lenfatik damarlara geçer ve burada konjesyon oluştururlar. Ayrıca plasma hücreleri toplanır. Böylece alveol duvarı, kapiller, venül ve bronşiollerin çevresinde reaksiyonel fibrotik

bir doku oluşmağa başlar (Peribronşial fibrosis). Bu dönemdeki biolojik olaylar fibrosit ve fibroblast reaksiyonu şeklinde olur. Fibrosis, hiluslar ve plevraya doğru lenf kanallarını izliyerek interstisiüma yayılır. Bu nedenle Asbest fibrosisi diffüz ve özellikle alt loblarda belirgindir.

Liflerin direkt mekanik irritasyonu yanında yavaş dekompozisyonları ile açığa çıkan Silisik asidin oluşabilecek pulmoner fibrozisin gelişmesinde rol oynadığı ileri sürölmektedir⁴.

Akciğer dokusundaki Asbest lifleri erken dönemde protein bir örtü ile kaplanırlar ve lifin her iki ucu kalınlaşarak bir topuz görünümü oluşur. Buna "Asbestos cisimciğı" denir. Makrofajlar bu erken dönemde hemoglobini hemosiderine çevirir ve bu pigment de proteinle birlikte Asbest cisimciğini kapladığından cisimcik eşmer-sarı renkte görünür. Bu örtünün Asbest lifinin zararlı etkisini azalttığına inanılmaktadır.

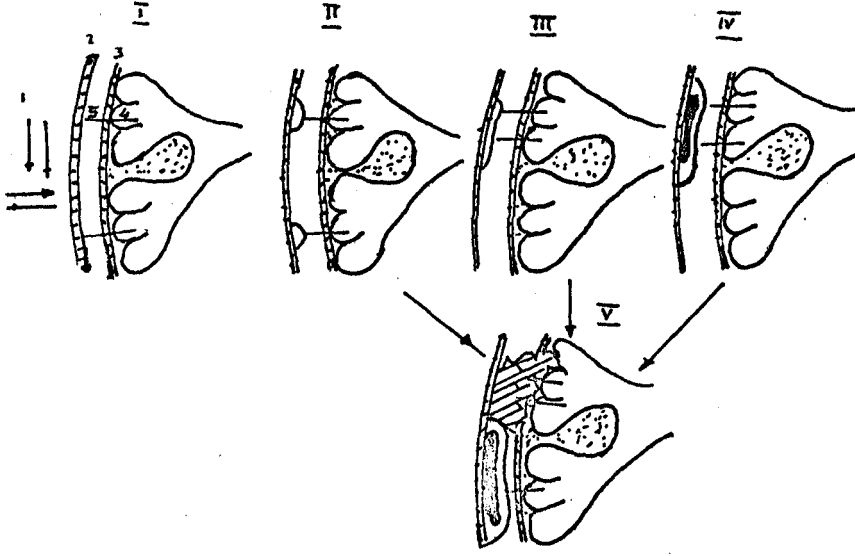
Protein örtüsü ve fibrosis, bir Antijen-Antikor reaksiyonu ile oluşan immün kompleksin dokuya olan etkisine bağlanmaktadır⁴.

Asbestosis oluşmasında Asbest liflerinin inhalasyonu kadar, şahsın önceden bir solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi, bronş temizleme mekanizmasının bozulmuş olması ve konstitusyonel yapı özelliğı de önemlidir. En çok kronik bronşit, uzun süre sigara içme, geçirilmiş herhangi bir solunum yolu hastalığının

sekeli, yaşlanma ile kronik bronşit ve amfizemin yerleşmeye başlaması gibi olaylar Asbestosisin oluşmasına zemin hazırlarlar 4,9, 112.

Plevradaki değişikliklerin Asbest liflerinin visseral plevrayı penetre ederek parietal plevrayı irrite etmesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir 4,113. (Şekil-1).

Lifin irrite ettiği yerde önce hemoraji, konjesyon, nekroz ve belirgin bir şekilde bazofilik özellikte fibrin birikmesi sonucu geniş asellüler alanlar yer alır. Fibrinin kesif bazofilik özellikte oluşu kalsium tuzlarının erkenden birikmesi ile açıklanabilir. Sonra bu bazofilik alanlarda makrofaj reaksiyonu ile birlikte enfeksiyöz hücresel infiltrasyon yer alır. Bazofilik fibrin alanları ve granulasyon dokusu, progressif olarak kalsium birikmesi gösterir ve geniş hiyalen kalsifiye plâkların oluşması ile sonuçlanır. Akciğerlerle plevradaki değişiklikler Yazıcıoğlu'nun tavşanlarda yaptığı deneylerle de gösterilmiştir 111,112. Araştırmacı sterilize edilmiş Asbest tozunun plevra boşluğuna zerkin-den 72 saat sonra yaptığı otopside akut değişikliklerin oluştuğunu ve Asbest liflerinin doku içine yayıldığını görmüştür. 20 gün sonra otopsisi yapılan tavşanlarda lezyon yerinde daha çok kronik enfeksiyon hücreleri olan fibrosit ve fibroblastlarla dev hücrelerin bulunduğunu saptamıştır.



Şekil- 1:

Pariyetal plevrada hiyalen kalsifiye plakların teşekkülünün ve bunun herhangi bir devrinde karsinogenesin gelişmesinin şematik açıklaması.

- I- 1. Plevranın hareketleri. 2. pariyetal plevra. 3. Visseral plevra. 4. Alveol. 5. Asbest.
- II- Asbest cisimciği pariyetal plevrada irritasyon ve nekroz yapar. Fibrin birikmesi, makrofaj reaksiyonu, dev hücre ve hemosiderin pigmenti oluşur.
- III- Nekrotik doku içinde kalsium birikir.
- IV- Hiyalen kalsifiye plâklar oluşur.
- V- Asbestosisin devirlerinin herhangi birinde kişisel faktörlere göre karsinogenesin erken veya geç gelişmesi mümkündür.

Asbest tozlarının solutulduğu tavşanların 30 gün sonra yapılan otopsilerinde; akciğerlerde konjesyon bulguları, lenfatik kanallarda hiperplazi, bronşit bulguları, bazı alveollerde

eksuda ile birlikte makrofajlarda aktivasyon ve lezyonlu yerlerde kesif kalsium birikintileri görülmüş, aynı granulomatöz doku, bronş mukozası ve lenf ganglionlarında da izlenmiştir. Yine aynı deneylere göre Asbest liflerinin kalserjen bir madde oldukları belirtilmiştir. Yani herhangi bir sansibilizasyona gereksinme olmaksızın Asbest tozları hiperkalsemi ve lokal kalsifikasyon oluşturmaktadırlar.

Davies³¹ (1965) yaptığı elektron mikroskopik incelemede makrofajlar tarafından fagosite edilmeyen liflerin akciğerde gözlenen doku bozukluklarına yol açtıklarını bildirmiştir.

Fazla magnezyumlu olan Krizotil türü Asbest, akciğerlerde en zor eriyen tip olduğundan dokusal lezyonu diğer türlere kıyasla daha çok olmaktadır^{5,53}. Wilson ve arkadaşları¹⁰⁵, (1977) krizotil Asbest liflerinin ayrıca alveolar makrofajlara direkt sitolitik etki de gösterdiklerini ve bu etkinin de diğer türlere göre en fazla olduğuna değinmişlerdir.

Kemotaktik faktör oluşturma yönünden ise türler arasında belirgin bir ayrıcalık olmadığı belirtilmiştir.

Gerek fibrosis ve gerekse plevra kalsifikasyonlarının oluşabilmesi için bir latent dönemin geçmesi gerekmektedir. Selikoff'un 1969 yılında ve 1100 asbestos işçisinde yaptığı araştırmada,

Asbest tozunu 10 yıldan az bir süre soluyanların %44ünde, 20-30 yıl geçen işçilerin % 72 ve 30 yılı geçenlerin % 90 ında akciğer grafilerinde görünür değişmelere rastlandığı belirtilmiştir⁸⁹.

Plevra kalsifikasyonuna ilişkin bilgiler 1930 lu yıllara rastlarsa da Asbestosisteki sıklığı ve Asbest tozlarını solumuş olmanın radyolojik bir kriteri olarak önemi Jacob ve Bohling'in 1955 yılında Dresden'deki Asbest işçilerinde % 5 oranında bu kalsifikasyonları göstermeleri ile ancak ayrıntılı olarak anlaşılabilmektedir²⁹.

Özesmi ve arkadaşları⁷⁸, (1974) Mihaliççık ve köylerinde yaptıkları taramada plevral kalsifikasyonu % 3,4 oranında bulmuşlar ve yaş ortalamasının 57 olduğunu vurgulamışlardır. Hastaların en genci 35, en yaşlısı ise 75 yaşındadır.

Artvinli ve arkadaşları⁵ (1974) yine Mihaliççık'ta yaptıkları çalışmada madende çalışma süresi 0-9 yıl olanlarda % 21, 10-19 yıl olanlarda % 55, 20 yıldan fazla çalışmış olanlarda ise bu oranı % 71,4 bulmuşlardır.

Yazıcıoğlu ve arkadaşları¹²⁰ (1980) tarafından Çermik'te yapılan taramada Asbestli bölgede plevra kalsifikasyonu % 6,5, akciğer fibrosisi % 1,47 oranında bildirilmiştir. 161 plevra kalsifikasyonlu olgunun 103 ünde akciğer fibrosisi de beraberdir.

Asbest tozlarını inhale edenlerde interstisiyel fibrosis ve plevra kalsifikasyonundan daha önemlisi, asbestosis ile neoplazmlar arasındaki ilişkinin son yıllardaki birçok çalışma ile belirtilmiş olmasıdır ^{11,12,13, 84, 113,119, 120}.

Asbestosis ile birlikte akciğer kanseri ilk kez Lynch ve Smith tarafından 1935 yılında bildirilmiştir ⁷⁰. Yazıcıoğlu ve arkadaşları ¹¹³, (1975) 162 Asbestosisli hastadan 21 inde pleural mezotelioma, 24 ünde ise bronş kanseri sapta-
diklarını belirtmişlerdir.

Asbestosis ve kanser beraberliğine ilişkin olarak Barış ve arkadaşları ^{11,12}, (1975) tarafından da bildirimlerde bulunulmuştur.

Son yıllarda tüm dünyada bronş kanserinin sık görülmesinde dış etkenlerden sayılan hava kirliliği ve sigaranın çok içilmesi yanında Asbest mineralinin çeşitli sanayi dallarında her geçen gün çok fazla kullanılmasının da önemine değinilmektedir ⁹. Ancak Asbestin hangi mekanizma ile kanser oluşturduğu konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Selikoff'a göre Asbest işçileri arasında akciğer kanseri olasılığı benzer yaş grubundaki şahıslarda, beklenenden 6-10 kez daha fazladır. Asbest tozlarını soluyanlarda başlıca şu neoplazm tiplerine rastlanabileceği bildirilmektedir ^{6, 14, 84} (Görüş sıklıklarına göre):

Plevral Mezotelioma

Akciğer kanseri

Adenokarsinom

Yulaf hücreli

Skuamoz

Peritoneal Mezotelioma

Laringeal kanser (Genellikle sigara içenlerde)

Mide-kolon-retkum kanserleri

Dalak ve karaciğerin kapsüler hiyalen sklerozu

Hemotapoietik sistem kanseri

Meme kanseri

Over kanseri

Renal kanser

Sinir sistemi kanseri

Auerbach ve arkadaşları⁶, (1980) akciğerlerinde Asbest cisimciği bulunan ve Krizotil tozlarını soluyan Asbestosisli-
lerin otopsilerinde aynı cisimciğin % 38 olgunun böbreğinde,
% 36 sinin kalbinde, % 46 sinin karaciğerinde, % 62 sinin da-
lağında, % 48 inin surrenallerinde, % 47 sinin pankreasında,
% 23 ünün beyinde, % 43 ünün Prostatında ve % 100 ünün tiroi-
dinde de rastlandığını bildirmişlerdir.

Akciğer dışındaki organlarda Asbestosis cisimciğinin
bulunuşu şu olasılıklara bağlanmıştır:

1- Asbest cisimleri akciğerlerde oluştuktan sonra bir kısmı diğer organlara göç etmektedir,

2- Asbest lifleri diğer organlara göç etmekte ve orada demirli proteinle (Hemosiderin) çevrilmektedirler.

Bu olasılıklardan özellikle ikincisi daha çok benimsenmiştir.

Akciğer fibrosisi ile oluşan korpulmonale ve kalp yetersizliğinden ölüm, Asbest tozlarına maruz kalındıktan 25,7 yıl geçtikten sonra görülürken, kanser nedeniyle olan ölümlerde ise ilk inhalasyondan 30,7 yılın geçtiği bildirilmektedir ²⁹.

Son yıllardaki çalışmalarda Asbestosisli hastalarda kanserin daha sık oluşmasında sigara içmenin önemli yardımcı bir faktör olduğuna dikkat çekilmiştir ⁹⁰.

Asbest liflerinin fibrojenik ve karsinojenik etkilerinde bu faktörlerden çok özellikle immun savunma mekanizmasının daha önemli bir rol oynadığı vurgulanmakta ve onkojenезisin erken dönemindeki immun sistemin homeostatik rolü üzerinde durulmaktadır ^{4,61}.

Pernis ve arkadaşlarının 1965 yılında Asbest işçilerinde humoral immunité bozukluğuna dikkati çekmelerinden sonra Turner-Warwick ⁹⁹ (1970), Antinuklear Antikorların (ANA) ve hiperimmunoglobulineminin varlığına dikkati çekmişler,

Caldwell ve arkadaşları ise 1978 yılında Idiopatik interstisel fibrosis tanısı almışlarda da aynı immunolojik bozukluklar bulunduğunu belirtmişlerdir⁶⁸. Bundan sonra Asbest tozlarının immunolojik mekanizmayı tetikleyici etki gösterip akciğer fibrosisi ve kalsifikasyonlara yol açtığı benimsenir olmuştur.

Asbestosiste plevranın yıllarca süren mekanik irritasyonu veya bugüne değin henüz açıklanamayan nedenlerin eklenmesiyle, metaplazik mezotelyal papiller proliferasyona, daha sonra da mezotelyomaya yol açmaktadır (Şekil-1). Aynı şekilde terminal bronşiollerde ve seyrek olarak da bronşlarda yerleşen Asbest lifi yukarıdaki biolojik ve histopatolojik reaksiyonlara yol açarak genellikle periferik bir bronş kanserinin gelişmesine yol açabilir.

Özetlemek gerekirse Asbest tozlarının solunması sonucu:

- 1- Asbest lifleri alveollerde birikir,
- 2- Makrofajlara direkt sitotoksik etki oluşur,
- 3- Lokal ve genel immunolojik bozukluk gelişir ve
- 4- Karsinogenesis belirebilir.

İMMÜNİTE VE İMMUNOLOJİK SİSTEM

Eski Yunanca'da askerlik ve vergi gibi bazı halk görevlerinden bağışlanan kişiler için kullanılan Immunitas kelimesinden gelen Immunité terimi, önceleri enfeksiyon etkenlerine ve

zehirli maddelere karşı organizmanın dirençliliği için kullanılırdı. Bugün bu terimden anlaşılan "Organizmanın kendisine yabancı tüm materyelleri etken olarak tanıma, kendi dokuları yarar veya zararına nötralize etme, elimine etme ya da metabolize etme kapasitesini sağlayan tüm fizyolojik mekanizmadır¹¹⁰.

Kendisine özgül immun yanıt oluşturan maddelere antijen denir. Örneğin proteinler, kan grubu antijenleri, doku uygunluk antijenleri (HLA), polisakkaridler, proteinlerle birleşmiş olarak lipidler ve nukleik asidler antijenik özellikte maddelerdir. Antijenlere karşı immun sistemin yanıtı,immunité (Bağışıklık) ve/veya aşırı duyarlılık (Hipersansibilite)şekillerinde gerçekleşir. Klinikte patolojik olaylara yol açan bunlardan hipersansibilitedir.

Bazı antijenler oldukça zayıf bir antijenik özelliktedirler ve ancak bazı maddelerle birlikte olduklarında organizmada kuvvetli bir immun yanıt oluşturlar. Zayıf antijenle birlikte immun yanıtı arttırıcı ve özgül olmayan bu maddelere "Adjuvant" adı verilir. Silika tozları, Fitohemaglutinin (PHA), endotoksinler ve BCG birkaç örnektir.Adjuvant maddelerin etkilerinde şu görüşler ileri sürülmüştür:

- Adjuvant maddenin lipo filik ve hidrofilik etkisi ile antijen,bir emülsiyon halinde kalır ve emilimi ile antijenik uyarımın uzun sürmesine neden olur.

- Adjuvant madde makrofajların fagositoz etkilerini arttırarak, antijenin immun yanıt için işleme girmesini hızlandırır.

- Yerel enfeksiyöz yanıtı arttırır.

- Sellüler immun yanıtın ana elemanları olan T lenfositlerinin helper, gecikmiş aşırı duyarlık ve otoimmuniteye ilişkin olan hastalıkların oluş hızını arttırır. Örneğin insanda BCG,T ve B lenfositlerinin işlerliğini arttıran kuvvetli bir uyarıcı,Levamisol ise gecikmiş duyarlılığı arttırıcı etki gösterir⁸⁷.

Immun sistemin 3 ana fonksiyonu vardır:

1- Savunma: Savunma fonksiyonu enfeksiyon etkenlerine karşı dirençte rol oynar. Burada lenfositler görev alırlar. Bu görev başarı ile yapıldığında bağışıklık, hiperaktivitelerinde aşırı duyarlık veya allerji, hipoaktifliklerinde ise immun yetmezlik bozukluklarında olduğu gibi tekrarlayan enfeksiyonlar gelişir.

2- Homeostaz: Organizmanın kendi yıkım ürünlerinin ve artıklarının kaldırılmasında rol oynar. Bu görevin hiperaktif olduğu durumlarda otoimmun hastalıklar belirir, hipofonksiyonda ise ne olduğu henüz bilinmemektedir.

3- Denetim: Bu fonksiyon mutant hücrelerin tanınma ve eliminasyonunda önemlidir. Yetersizliğinde tümörün oluştuğu ileri sürülmektedir.

IMMUN YANITIN OLUŞMASI:

Antijen organizmaya girince önce dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümlerince, daha sonra kan dolaşımına geçerek RES hücreleri tarafından tutulur ve fagosit edilir. Antijenin organizmaya girişi ile başlamak üzere birbirini izleyen birçok biyolojik olay olur. İşte bu olaylar zincirine ilişkin olmak üzere organizmanın bu özelliği immunité (Bağışıklık) diye tanımlanır.

Büyük çoğunluğu hayvan deneylerinden, sağlıklı ve doğuştan immun yetmezlikli insanlarda yapılan in vivo çalışmalardan kaynaklanan bilgilerin ışığında immun sistem ikiye ayrılarak incelenmektedir:

I- Nonspesifik (Doğal-Özgöl olmayan) immunité

II- Spesifik (Edinsel-Özgöl) immunité

a) Humoral (Sıvısal)

b) Sellüler (Hücreşel)

Böyle bir ayırım gerçekte yapaydır. Çünkü hertürlü immun süreçte birçok hücreşel ve sıvısal faktörün yoğun ve karmaşık ilişkileri sözkonusudur, bu iki reaksiyon birbirini tamamlayıcı niteliktedir.

Nonspesifik immunité canlı türüne özgü, dış çevrede konakçının yaşamını tehdit eden ajanların çoğunluğunu etkisiz-

leştiren, fagositoz ve enfeksiyöz yanıt gibi son derece önemli ve aktif mekanizmaları içeren, herhangi bir özel uyarıya gereksinme duyulmadan organizmada doğal olarak bulunan elemanlarla sağlanan, kısaca antijenlerin RES sistemine ulaşmaya kadar karşılaştığı olaylar dizisini kapsayan bir immun yanıt yeteneğidir. Organizmanın antijenik madde ile ilk karşılaştığında gösterdiği direnç kudretidir . Burada başlıca genetik faktörler, anatomik bariyer ve salgıları, doku ve organizma sıvılarındaki koruyucu faktörler (Kompleman sistemi, lizozim, properdin vs.), sellüler faktörler (PMN hücreler, makrofajlar) ve fagositoz işlevi ile ilgili faktörler (Kemotaksi, opsonizasyon vs.) rol oynar.

Bakteriler ve diğer mikroorganizmalarla zararlı partiküllerin PMN'ler tarafından fagosit edilmeleri, serumda bulunan ve opsonin olarak tanımlanan birçok faktörün yardımı ile gerçekleşir. Bunlar başlıca IgG ve IgM sınıfı antikorlar, kompleman komponentleri, bazik polipeptidler ve poliaminoasitlerdir.

Organizmaya giren antijenin RES hücreleri tarafından fagosit edilmelerine kadar olan işlemler nonspesifik immunitiyi oluştururken, spesifik immunité ise birinci karşılaşma sonucu organizmada oluşan bağışıklık olaylarıdır ve sellüler ile humoral faktörlere bağlıdır. Bu immunité lenfosit ve makrofaj sisteminde reaksiyon değişikliği ile ilgilidir ve orga-

nizmada aşırı duyarlık olayları ile birlikte seyreder. Spesifik immunité, aşırı duyarlık olayları ve bu olayların bir tipi olarak kabul edilen otoimmün reaksiyonlar antijen-antikor birleşmesine dayanan olaylardır. İki kategoride incelenecek olan spesifik immün yanıt, antijene özgül edinsel bir immün yanıttır ve humoral ile hücrel immün yanıtın birlikte etkili olduğu bir olaydır.

Spesifik immün yanıtta gerek humoral antikor sentezi, gerekse sellüler yanıtla ilgili olan hücreler lenfositler ve makrofajlardır. İmmün işlevde özellikle kinetik fonksiyon ve yüzey özellikleri yönünden birbirinden farklı ve birbirleri üzerine etkili iki lenfosit tipi (B ve T) etkili olmaktadır ve bu iki tip hücrenin immunitéde birbirinden çok farklı sorumlulukları vardır¹⁰¹.

Kemik iliğinden kana geçen ana lenfositlerin az bir kısmı öncü B lenfositleri diye tanımlanır ve humoral immunitéden, dolayısıyla kanda ve diğer organizma sıvılarında dolaşan serbest antikorların sentezinden sorumlu olmak üzere kuşlarda Fabrisius Bursa kesesinde farklılaşarak aktif B lenfositleri şeklinde tekrar kana geçerler veya lenfoid dokularda saklanırlar. Salt lenfosit sayısının (kandaki) % 15-30 unu bu hücreler oluştururlar. Aktif lenfosit toplumunun geliştirilmesinden sorumlu olan Bursa kesesinin memelilerde benzerinin gastro-intestinal sistemdeki submukozal lenf dokusu (Peyer plaklar); apendiks ve tonsillalar olduğu belirtilmiştir.

Antijene karşı özgül antikor olarak serum proteinlerinin gamma globulin bölümünde oluşan moleküller (Immunoglobulinler), antijenle uyarı sonucu B lenfositlerinden farklılaşarak çoğalan plazma hücrelerince oluşturulurlar. Bu antikorlar daha sonra kendilerine karşı oluşmuş oldukları antijenlerle (Ag) özgül olarak birleşirler.

Plazma hücreleri B lenfositlerinin aynı olan klonlar şeklinde bulunurlar. Herbir klon, yalnız bir tip Ag.e karşı spesifik tek bir Ab.u oluşturur. Bu durum sadece tek bir kilide uyan bir anahtara benzetilmiştir.

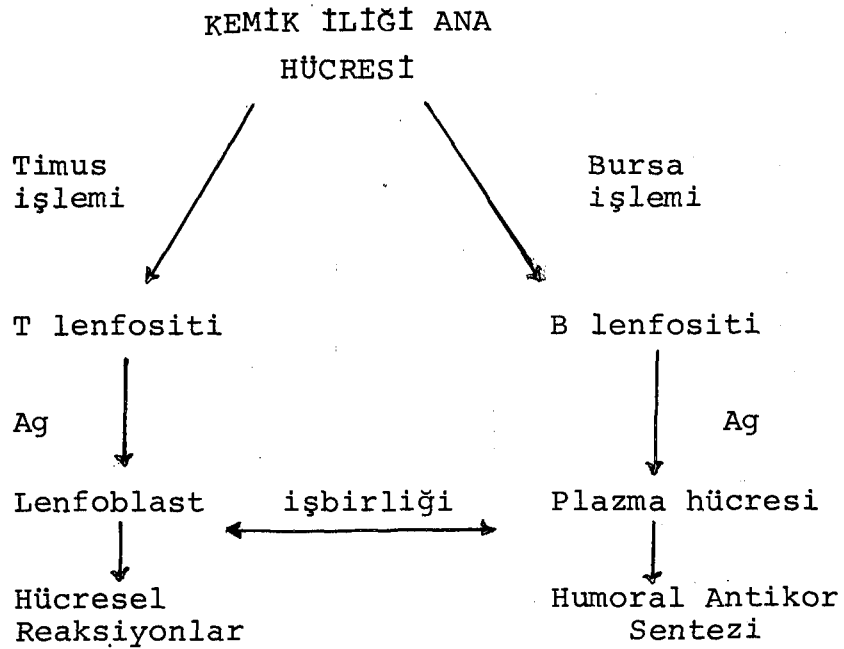
Plazma hücrelerinde, protein sentezi yaparak dışarıya salgılayan diğer hücrelerde olduğu gibi iyi gelişmiş, kaba yüzeyli bir endoplazmik retikulum bulunur.

B lenfositlerinin yüzeylerinde Ig ve Kompleman reseptörleri bulunur. Antijenik uyarım ile immun yetenekli olan B lenfositleri hemen plazma hücrelerine dönüşerek Ab. salgılamaya başlarlar.

Kemik iliği ana hücrelerinden diğer çoğu ise öncü T lenfositleri olarak Timus'a gelir ve bunun etkisi ile aktif T lenfositlerine dönüşerek tekrar kana geçerler veya lenfoid dokularda saklanırlar. Immun yetenek kazanmış olan bu aktif hücrelerin elektron mikroskobunda hemen hemen hiç kaba yüzeyli endoplazmik retikulum göstermediği, buna karşılık bol sayıda serbest ribozomlar içerdiği görülmüştür. Bu hücreler,

kendilerine özgü salgılar yapabildikleri halde dışarıya serbest Ab. salgılamazlar.

Fabrisius Bursa ile Timus'ta hücrelerin farklılaşmaları antijenik uyarım olmadan sürekli gerçekleşen bir işlemdir. Ve bu hücreler immun yetenekli aktif B ve T lenfositleri halinde lenfoid dokularda (Lenf düğümü, dalak, kemik iliği ve organların lenf dokuları) saklanırlar. T hücreleri lenf ganglionlarının parakortikal bölgeleri ile dalağın kırmızı pulpasına yerleşirken, B lenfositleri ganglionların korteksi ile meduller kordonlarına, dalağın beyaz pulpasına, folliküller ve germinatif merkezlere yerleşirler¹. Buralarda antijen uyarısı ile karşılaşınca B lenfositleri plazma hücrelerine, T lenfositleri ise lenfoblastlara dönüşürler ve kana geçip tüm organizmaya dağılırlar.



Şekil-2: T ve B lenfositlerinin gelişmesi ve fonksiyonel değişimleri.

Bursa ve Timus, lenfositlerin olgun ve fonksiyonel olması için gerekli sinyalleri vermekten sorumludurlar⁹².

Bu organlarda B ve T lenfositlerinin gelişmesi, spesifik hücre yüzeyi oluşmasına yol açan bir süreçtir. Kazanılan veya değişen yüzey özellikleri, T hücrelerinde fonksiyon gören genleri yansıtır¹²¹.

Kemik iliğinden kana geçen öncü T lenfositleri Timus veya Timik hormon varlığında yüzeylerinde HTLA (İnsan T lenfosit yüzey antijeni) ve koyun eritrositleri ile spontan rozeti sağlayan E reseptörlerini kazanırlar. B lenfositleri ise Bursa etkisi ile yüzey immunoglobulini ve C₃ reseptörlerini edinirler⁹⁸.

İşaret	B	T	Test
Yüzey immunoglobulini	+	-	Immunofloresan
E reseptörü	-	+	E Rozet
C ₃ "	+	-	EAC Rozet
HTLA	-	+	Sitotoksinite, immun floresan
Fc reseptörü	+	+	E A Rozet
β_2 - mikroglobulin	+	(T _G , T _M) +	Monolaye Tekniği Immunofloresan

TABLO. 1: B ve T lenfositlerinin yüzey işaretleri ve bunları gösteren testler.

B ve T lenfositlerinin Timus ve Bursa etkisi ile farklılaşması, diğer hücre farklılaşmalarında olduğu gibi spesifik bir reseptörle etkileşimi sonucu gerçekleşir. Bu molekülün ise cAMP olabileceği ileri sürülmüştür⁹³.

Antijen uyarımı olmadan Timus'ta farklılaşan (Günde 3-4 kez) lenfositlerin çoğu Timus'ta iken ölür, az bir kısmı 3-5 günlük diğer bir kısmı ise 1 yıl kadar yaşam sürdürürler. Böylece dolaşan kandaki lenfositlerin çoğunluğunu bu T lenfositleri oluştururlar.

B lenfositlerinin fonksiyonları, antijenik uyarım sonucunda immunoglobulinlerin yapımıdır. T lenfositlerinin fonksiyonları ise iki ana gruba ayrılmaktadır. İlki olan Effektör fonksiyon, lenfokin denilen salgısal faktörlerin etkisi ile geç tip aşırı duyarlık reaksiyonu, yabancı doku ve hücrelerin vücuttan atılması, malign oluşumun baskı altında tutulması, graft reddi, antijenik hafıza, değişik fonksiyonları bulunan çözünür mediatörlerin (Lenfokin) salgılanması, viral veya neoplastik nedenlerle transforme olmuş hücrelerin öldürülmesi ile ilişkilidir. Belli antijenlere Ab. ve hücre sel yanıt verilmesine yardımcı etki veya aynı yanıtların baskılanması ise regülatör fonksiyonlarıdır^{42,43}.

TABLO - 2 : B ve T lenfositlerinin fonksiyonları:

I. B lenfositleri

Spesifik antikor yapımı (IgG, M, A, D, E)

II. T lenfositleri:

A- Effektör fonksiyon

1. Geç tip aşırı duyarlık
2. Deri transplantlarının atılımı
3. Graft Versus Host Reaksiyonu (GvH)
4. Çözünür Mediatörlerin salgılanması (Lenfokin)
 - MİF Migrasyon inhibitör faktör
 - M.A.F (Makrofaj aktive edici faktör)
 - Interferon
 - Transfer faktör
 - Kemotaktik faktör
 - Ab yapımını etkileyici faktör
 - Lenfotoksin (Sitotoksik faktör- Viral veya neoplastik süreçlerde transforme olmuş hücrelere)
 - Doku faktörü
 - Proliferasyon inhibitör faktörü
 - Osteoklast aktive edici faktör
 - Koloni uyarıcı faktör
 - " inhibe edici faktör
 - Mitojenik faktör

B- Regulator fonksiyon

- 1- Helper (Yardımcı) etki
- 2- Suppressor (Baskılayıcı) etki

Antijen ile karşılaştıkları zaman T lenfositleri bu görevleri görmek üzere lenfoblastik transformasyona girerler ve 4 değişik yönde hücreler oluşur:

- 1- Sellüler mediatörleri yapan hücreler,
- 2- Neoplastik hücreleri veya doku transplantasyonlarını öldüren sitotoksik hücreler,
- 3- Antijen hafızasını saklayan küçük T lenfositleri (Memory cell)
- 4- B lenfositlerini uyarıp spesifik Ab. yapımını başlattıran hücreler.

İnsan T lenfositleri, koyun eritrositleri ile spontan olarak rozet yaparlar (E-rozet). Yani yalnız T lenfositleri, yüzeylerinde bulunan bir reseptör aracılığıyla koyun eritrositlerini bağliıyabilmektedirler^{10,11}. Böylece T lenfositleri sayısal olarak E-rozet yöntemiyle belirlenebilmekte ve bu test hücressel immunit~~eyi~~ araştırmada önemli bir test olmaktadır¹⁰⁷.

Rozet oluşum testi olarak belirtilen bu testin kan lenfositlerinin sınıflandırılması, fonksiyonlarının değerlendirilmesi, bazı hastalıklardaki lenfosit anomalilerinin anlaşılması ve sellüler immunit~~e~~ ile ilgili ilâç etkilerinin açıklanmasında büyük bir yarar sağladığı belirlenmiştir⁸². Rozet oluşum testi birçok deneysel şartlarda incelenmiş olmasına karşılık rozet fenomeni oluşumunun biyolojik önemi,

eritrositlerle lenfositler arasındaki yapışmayı (Adherence) oluşturan reseptörlerin molekül karakterleri ve oluşumdan sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Mikromorfolojik araştırmalar, eritrositlerle T lenfositleri arasındaki kontakt için Lenfosit yüzey mikroflamentlerinin normal fonksiyon görmeleri gerektiğini göstermiştir²⁵.

Rozet yapan tüm T lenfositlerinin koyun eritrositlerini bağlama kapasitesi aynı değildir. Bir grup T lenfosit koyun eritrositlerine yüksek affinite gösterir ve suboptimal koşullarda da rozet yapabilirler. Bu tür rozet yapımına "Aktif rozet" denir ve bu lenfositlerin ayrı bir subpopulasyon mu, yoksa fizyolojik bir durumu mu yansıttığı halen tartışmalıdır⁴¹.

E reseptörlerinden başka T lenfositlerine özgü ikinci yüzey işareti HTLA (İnsan T lenfosit yüzey antijeni)dir. Diğer reseptörler T hücrelerine özgü değildirler. Örneğin F_c reseptörü B lenfositleri, PMN ve monositlerde bulunur. Beta₂-mikroglobulin reseptörü ise B ve T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan, protein yapısında bir reseptördür⁸³. (Tablo-1).

Tlenfositleri heterojen bir topluluktur ve immun yanıtta rol alan çeşitli hücrelerin fonksiyonel aktivitelerinin düzenlenmesinde merkezi rol oynarlar. Bu hücrelere ilişkin her bir efektör fonksiyondan ve immunoregulasyondan, farklı subpopulasyonlar sorumludur.

Bu bağlam içinde de T lenfositlerinin çoğunluğunun efektör değil, regülatör hücreler olduğu bildirilmiştir²².

T lenfositlerinin Ig'lerin F_c parçasına karşı reseptör taşıyan fraksiyonları immunoregulasyondan sorumlu tutulmaktadır. IgG'nin F_c parçasına karşı reseptör taşıyanları T_{Gamma} , IgM'nin F_c parçasına karşı reseptör taşıyanlarına ise T_{M} adı verilmektedir. F_c reseptörü taşımayan ve spontan rozet yapmayan T lenfositleri "Null" hücreleri diye tanımlanır. T_G hücreleri Helper (Yardımcı), T_M hücreleri ise suppressor (Baskılayıcı) etkilidirler. Helper etki, belli Ag.lere Ab. ve sellüler yanıt verilmesine yardımcı etki, suppressor etki ise Ab ve sellüler yanıtın inhibe edilmesini sağlayan etkidir (Feed back effect)⁷³.

Immunoregulasyon sistemi içindeki dengenin suppresyon aleyhine bozulması otoimmun hastalıkların, helper etki aleyhine bozulması ise immun yetmezlik ve bazı viral veya bakteriel enfeksiyonların kronikleşmesine yol açabilir⁷⁴.

Ab yanıtı veren hücreler B lenfositleri olmasına karşılık birçok Ag e karşı Ab sentezlenebilmesi T lenfositlerinin varlığını gerektirir. Organizmaya giren yabancı bir madde özellikle makrofajlarla karşılaşınca antiijenik özelliği hemen helper T lenfositlerine iletilir ve enaz iki tip helper hücresi uyarılmış olur. Bunlar da başlıca:

- B lenfositlerinin olgunlaşıp plazma hücresine farklılaşmasına,
- Makrofaj ve monositlerin geç tip aşırı duyarlık reaksiyonu oluşturmalarına ve

- Sitotoksik öncül hücrelerin sitotoksik hücrelere dönüşmesine yol açarlar ^{10,24, 35}.

Makrofajlarla helper T lenfositleri uyarılırken (Helper Ampification), ayrıca suppressör hücreler de uyarılır. Suppressor hücreler bu uyarım ile intermediate Null hücreleri ile etkileşime girerek hem kendi aktivitelerini arttırmaları (Suppressor ampification), hem de helper hücrelerinin aktivitesini azaltarak immun yanıtın sonlanmasını sağlarlar (Feedback suppression). Böylece de Ab yapımı inhibe edilip düzenlenmiş olur ^{23,85}.

Sonuç olarak suppressor hücreler:

a) Fizyolojik durumlarda Ab yanıt fazlalığını, çok az Ag varlığında bile önleyerek organizmanın aşırı Ab un zararından korunması,

b) Organizmada kendi Ag lerine tolerans oluşması gibi iki önemli biyolojik rolü üstlenmişlerdir ¹⁵.

HÜCRESEL IMMUN YANITIN ÖLÇÜLMESİNDE KULLANILAN DİĞER YÖNTEMLER:

- 1- Makrofaj göçünü önleme testi
- 2- Lenfoblastik transformasyon testi
- 3- Periferik lökositlerle yapılan göç önleme testi
- 4- T lenfositlerinin salgısal durumu
- 5- Deri testleri: Pozitif deri testi her zaman tanıya

yardımcı olmaz. Pozitif test, Ag ile daha önceden karşılaşıldığını ve T lenfositlerinin uyarıya yanıt verme kapasitesini gösterir. Ayrıca Sarkoidoz, Hodgkin ve kızamık gibi enfeksiyonlarla çok miktarda steroid alanlarda deri testleri genellikle negatiftir ve hücrel immun mekanizmanın yetmezliğini gösterir. Deri testleri için PPD, PHA, kabakulak antijeni, streptodornas (SD) - streptokinas (SK), Kandida antijeni, Dinitroklorobenzen (DNCB) gibi kimyasal maddeler kullanılmaktadır.

I M M U N O G L O B U L İ N L E R

Immunoglobulin terimi Ab aktivitesi olan proteinleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Ab.lar, mikroorganizma veya Ag.lerin makrofajlara yapışmalarını sağlarlar ⁸¹.

Son yıllarda purifikasyon yöntemlerindeki gelişmeler, Multiple Miyelom' Ig.lerinin elde edilmesi ve proteinlerin kesin ölçülmeğe başlanması Ig yapı ve metabolizmasına ilişkin aydınlatıcı bilgiler sağlamıştır.

Konağın kendinden olanı, kendinden olmayandan ayırmaya yarıyan immun sistemin spesifik humoral elemanlarının oluşturan Ig.lerle ilgili bilgiler, Emil Von Behring'in 19. yüzyılın ikinci yarısındaki çalışmalarına kadar uzanır. Ig.lerin yapılarına ilişkin ilk bilgilerimiz ise Theodor ve Arne Tiselius adında iki İsveç'li kimyacının çalışmalarına dayanmaktadır ⁵⁹.

Serum proteinlerinin gamma bölgesinde yer alan Ig.ler (Gamma globulinler) elektroforetik bir alanda pH-8,6 da anoda

doğru en yavaş giden ayrı bir grup proteindirler.

Ig'ler The World Health Organisation Committee tarafından 5 ana gruba ayrılmışlardır: IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE. Ayrıca organizmanın dış salgılarında bulunan, glikoprotein yapısında salgısal parça (T.Transport komponent) içeren ve IgA'dan farklı olan " Sekretuar IgA" da bulunmaktadır ^{2,19,58,59,77}.

K O M P L E M A N S İ S T E M İ

Tamamlayıcı anlamına gelen kompleman ile, serumda bulunan enzimatik kompleks bir protein sistemi kastedilmektedir.

Kompleman ilk kez 1894 yılında Buchner tarafından tanımlanmıştır. Aynı yıl Pfeiffer ve Bordet, komplemanın hücre ve bakterilerin erimesindeki yerini saptadılar. 1935 yılında Kellet, hipokomplementeminin dokularda oluşan Ag-Ab reaksiyonu sonucu olduğu hipotezini ortaya attı. 1950 yılında Schwab ve arkadaşları tavşanda, deneysel olarak Ag-Ab reaksiyonu ile fikse olan komplemanın renal hücresel bozukluklarda aktif rol oynadığını gösterdiler⁹⁷. Serum globulinlerinin % 10 unu oluşturan bu sistemde 13 ayrı protein bulunduğu kabul edilmekte ve bunlara kompleman komponentleri denilmektedir. Komplemanın komponentlerinin mol ağırlıkları, serumdaki düzeyleri ve kimyasal yapıları farklıdır. 1968 yılında toplanan uluslararası terminoloji komisyonunca komponentler başlıca C_{1q} , C_{1r} , C_{1s} , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 ve C_9 simgeleriyle gösterilmiştir. Bu numaralama, komponentlerin keşif sırasına göre yapılmıştır. Serumda en fazla bulunan komponentler sıra ile C_3 , C_4 , C_{1q} ve C_{1s} dir ^{47,88}.

Komponentlerin herbiri ayrı ayrı hücrelerde sentez edilmekle birlikte C_{1q} daha çok makrofaj ve lenfoid dokular-
da, C_3 kemik iliği, lenfoid doku ve makrofajlarda, diğer kom-
ponentler ise karaciğer, dalak, akciğer, fibroblast ve kemik
iliğinde sentez edilmektedir. Normalde komponentler dolaşım-
da tek tek inaktif prokürsörler şeklinde bulunurlar.

Kompleman sistemi insan ve diğer memelilerde humoral
immun yanıt ile paralellik gösterir. Dolayısıyla insanda
rastlanan humoral immun yetmezlik durumlarında, paralel bir
şekilde komponentlerde de yetmezliklere rastlanmaktadır^{47,88}.

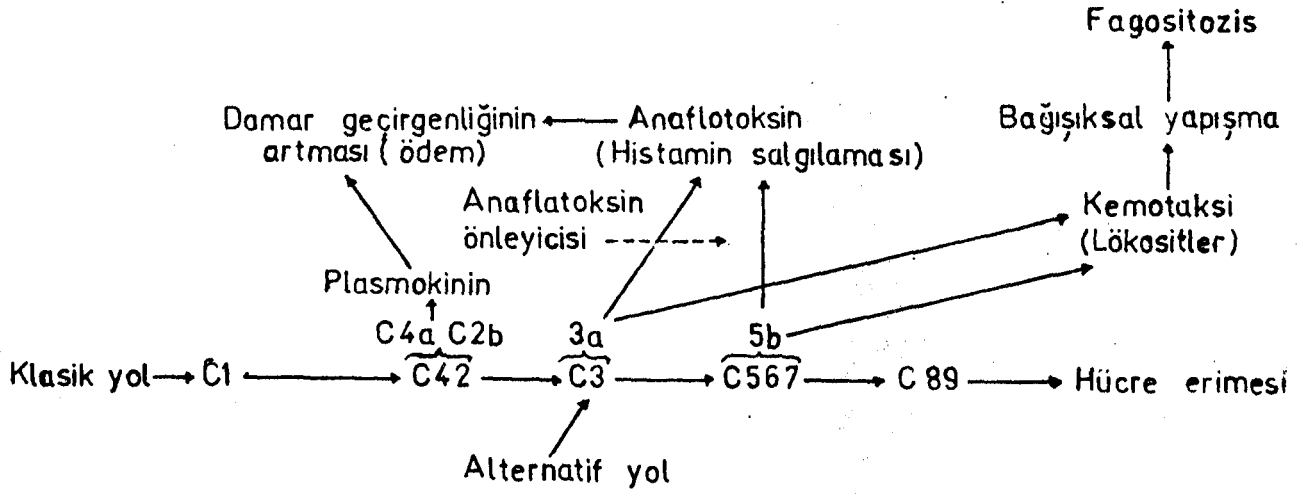
Kompleman sistemi, komponentlerinin aktivasyonu ile
immun yanıtın fagositik, sitoloitik ve sitotoksik işlevle-
rinin gerçekleşmesinde önemli bir rol oynar. Aktivasyon baş-
lıca iki yolla olmaktadır:

1- Klâsik Yol:

Ag-Ab birleşmesi sonucu Ab molekülünün Fc kısmında
oluşan biyolojik etkinlik, kompleman komponentlerini bu klâ-
sik yolda sıra ile aktive edici faktördür ve burada kompleman
Ab ile direkt olarak reaksiyona girer. Kompleman komponent-
lerinin bu aktivasyonu, herbiri kendinden sonra gelen mole-
külü aktive ederek büyüyen bir çağlayan gibidir (Şekil-4).

C_{1qrs} 'in aktivasyonu ile C_1 , esteras gibi etki ederek
 C_4 komponentini aktive eder. C_4 , C_2 komponentini aktive eder,
 $C_{1,4,2}$ kompleksi de enzimatik özellik kazanarak C_3 ü aktive
eder ve onu 3 fragmana ayırır. Birinci fragman mast hücrelerinden

histaminin serbestleşmesini sağlayan Anafilatoksin, diğeri kemotaktik faktör, üçüncüsü ise C_5 komponentini aktive eden C_3 proteazdır.



ŞEKİL-3: Kompleman sisteminin aktivasyon basamakları.

Bu basamaktan sonra aktivasyon sıra ile C_9 a kadar sürer. Böylece de hücre membranında delinmeler (Lizis) başlamış olur. Gerek bakteri, gerekse diğer tüm hücrelerde (Eritrosit, lenfosit, tümör hücreleri vs) Ag-Ab kompleksinin aktive ettiği bu yolun etkisi ile membran ve hücre erimesi oluşacaktır.

Ig.ler arasında en fazla kompleman bağlama yeteneği IgG ve IgM sınıfında bulunmaktadır. Ig.ler bir taraflarındaki Ag bağlama yerleri ile Ag ne, diğer taraflarındaki kompleman bağlama yerleri ile de komplemana tutunarak tüm kompleman sisteminin aktive ederler.

2- Klâsik olmayan-Alternatif Yol:

Bu yolda komplemanın aktivasyonu doğrudan doğruya C_3 komponentinin aktivasyonu basamağından başlamaktadır. Bu aktivasyonu maya zimosanı, polisakkaridler, bakteriyel endotoksinler, lipopolisakkaridler, IgA, IgE ve IgG gibi bazı Ig. lerle properdin'in B ve D faktörleri başlatılabilmektedir.

Gerek klasik yoldaki Ag-Ab kompleksinin etkisi, gerekse alternatif yolla kompleman aktivasyonu sonucu lökosit kemotaksisi ile PMN lerin toplanması oluşur. Böylece enfeksiyon etkeni yerel olarak tutulup yok edilir. Bu sırada başlayan lizozomal enzim salgılaması sonucunda ise birçok doku zararları oluşabilir. Yine Ag-Ab kompleksinin C_3 ve C_5 komponentlerini aktive edip bağlaması ile opsonize olan, yani Ab ile birleşen antijenik özellikteki hücreler, makrofajlara yapışır ve sonunda fagositoz işlemi hızlanır.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Bu çalışma yaş ortalamaları 56,7 (40-78) olan 10 kadın, 30 u erkek toplam 40 hasta ve yaş ortalamaları 54,8 (40-70) olan 5 i kadın 8 i erkek 13 kontrol grubunda yapıldı.

Eskişehir-Mihalıççık ilçesi ve belirli birçok köyünde yaygın Asbestos yatakları bulunmaktadır^x. Asbestoslu toprak, ilçenin girişindeki bir fabrikada sanayide kullanılmak üzere hazırlandığı ve tozları tüm ilçeye yayıldığı gibi, aynı toprak halk tarafından ilçe ve köylerde "Beyaz badana" olarak, ayrıca çömlek kaplama maddesi diye de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Hasta grubunu, Asbestos tozlarını inhale edip (Maden- de işçi ve/veya beyaz badanalı evde yaşayan, çömlek kaplama ile bizzat uğraşan, toprak kazıyıp taşıyan) tarafımda izlenip özel dosyamda bulundurduğum hastalar ile, Asbestos mineralinin yoğun bulunduğu köylere, beyaz badanalı evlere, toprağın işlendiği maden yatakları ile fabrikaya bizzat gidip yerinde izlediğim bilateral plevral (bir kısmında birlikte perikardiyal ve/veya diafragmatik) kalsifikasyonlu olgular oluşturmuştur.

X Mihalıççık MTA Raporu No:2655: Alınan nümune toz halinde öğütülebilen, beyazdan yeşilimsi renge kadar kısa lifi bir yapıdan müteşekkildir. Cisim derinden satha çıkan suların tesiri altında derinlerde Piroksen (Krizotil) veya Amfibolit (Tremolit ve Aktinolit) alterasyonu neticesinde hasıl olmuştur.

Akciğer ve plevranın tüberküloza ilişkin kalsifikasyonları ile plörezi, ampiyem ve travmatik hemotorakslardan sonra oluşabileceği kuşkuilanılan tek taraflı kalsifikasyonlu 3 olgu inceleme dışı bırakılmıştır.

Her hasta için bir inceleme formu hazırlandı ve anamnezleri bu forma göre alındı, sistematik muayeneleri yapıldı.

Kontrol grubu olarak akciğer PA grafileri normal bulunan sağlıklı kişiler (Kan bankası donörleri, sağlıklı gönüllü personel ve yakınlarımız) kullanıldı.

Kontrol olgular ve plevral kalsifikasyonlu tüm olgularda başlıca şu incelemeler yapıldı:

1- PPD (Tüberkülin) Deri Testi: Bunun için 5 Ü/0,1 ml dozda tüberkülin deri içine enjekte edildi. Gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonu 48-72 sonra okundu. 9 mm ve üzerindeki endürasyonlar pozitif olarak değerlendirildi.

2- Lökosit sayımı: Işık mikroskopu ve Thoma sayım kamerası kullanıldı. Aynı anda alınan periferik yayma, Wright boyası ile boyandı ve formülde 500 hücre sayılıp lenfosit yüzdesi saptanarak mm^3 teki salt lenfosit sayısı bulundu.

3- Rozet Oluşum Testi (E-Rozet) ve salt T lenfositleri sayımı:

Çevresel kandan mononükleer hücreler olan lenfosit-

lerin ayırımı Böyum yöntemine göre yapıldı¹⁷. Eritrosit rozet yöntemi ile T lenfositlerinin gösterilmesi Brain ve ark.nın yöntemine göre gerçekleştirildi¹⁸.

Alınan 0.1 ml Heparinli kan örneğinden 5 ml lik miktar 1/1 PBS (Phosphate Buffered Saline) ile sulandırıldı.

PBS: NaCl 8 gr, KCl 0.2 gr, Na₂HPO₄ 1.15 gr,
KH₂PO₄ 0.2 gr Add. bidistile, pH 7.4.

Pastör pipetiyle bu sulandırılmış kandan 6-9 ml kadarı 3 ml Histopaque 1077 (Ficoll type 400-5,7 gr/100 ml, Sodium Diatrizoate 9 gr/100 ml) üzerine dikkatlice yayıldı. 30 dk 1650 devir/dk hızla ve 20 derece sıcak ortamda sant-rifüj edildi. PBS-Serum sütunu ile Histopaque arasında kalan (Interface) lenfositler pastör pipetiyle başka tüplere aktarıldı. Bazı örneklerden ince yayma yapılarak Wright boyası ile boyayıp sayma yapıldı. Bunlardan lenfosit sayısı 4×10^6 dan az olanlar incelemenden çıkarıldı ve deney b aşarısız kabul edildi. Uygun bulunanların hücre örnekleri 3 kez 4 er ml yıkama solüsyonu (PBS + %2 lik FCS) ile yıkandı. (10 dk 1000 devir/dk). Hücreler Thoma lamında sayılarak PBS ile 5×10^6 /ml konsantrasyona ayarlandı. Tripan mavisi ile canlılık kontrol edildi.

YIKAMA SOLÜSYONU:

580 mg FCS (Fötal Calf Serum), 10 ml Distile suda çözdürülür ve %100 lük FCS solüsyonu hazırlanmış olur.

2 ml %100 lük FCS, 98 ml PBS ile karıştırılır ve pH 7,4 e ayarlanır. Bu solüsyon %2 FCS li yıkama solüsyonudur.

KOYUN ERİTROSİTLERİNİN HAZIRLANMASI

Eskişehir mezbahasında Veteriner kontrolundan geçmiş koyunlardan kesim sırasında ve steril koşullarda, içinde 50 ml Alsever solüsyonu bulunan steril şişeye 25 ml kan konup karıştırıldı. Karışım +4 derecede saklandı. Stok eritrosit süspansiyonu ençok 10 gün içinde kullanıldı. Sonraki her grup çalışmada bu işlemler tekrarlandı.

Alsever Solüsyonu:

Glukoz (Anhidroz) 24,6 gr, Trisodiumsitrat 2 gr,
H₂O 9.6 gr, Sodium Klorür 5.4 gr, Add. bidistile
1200 ml, pH 6,1 (Sitrik asid ekleyerek ayarlandı).

Deney sırasında koyun eritrositi stokundan 5 ml alınarak 10 dk (1000 devir/dk) santrifüj edildi. Supernatan atıldı ve PBS ile 2 kez yıkama işlemi yapıldı (10 dk, 1000 devir/dk). Elde edilen eritrosit pelletinden 0.1 ml lik miktar, 9,9 ml FCS-PBS li yıkama solüsyonu içinde resüspande edilerek %1 lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı.

Eritrosit sayımında, sayı 160×10^6 /ml olarak ayarlanan konsantrasyon total rozet deneylerinde kullanıldı.

Rozet sayımında Jondal ve ark.nın yöntemi modifiye edilerek uygulandı ⁶⁰. 0.25 ml koyun eritrositli solüsyon, ayrı tüplerde bulunan 0,25 ml hasta ve kontrola ait lenfosit süspansiyonu ile yavaşça resüspande edildi. 5 dk 37 derecelik Benmari'de enkübasyon sağlandı. Akabinde 5 dk (1000 devir/dk) santrifüj edildi, Beher içindeki buz arasında yerleştirilip +4 derecede 1,5 saat bekletildi. Çıkarılan tüplerdeki karışım yavaş hareketlerle resüspande edildi ve bundan bir damla lam üzerine konup lamel ile kapatıldı. Lenfosit etrafında en az 3 eritrosit bulunanlar rozet olarak kabul edilip sayım yapıldı. Her sayımda 200 lenfosit sayılıp % rozet oluşum oranı saptandı.

Hasta ve kontrollarda tüm rozet deneyleri çift olarak yapıldı ve 2-4 olguluk hasta grubunda mutlaka kontrol kullanıldı. Sayımlar iki kişi tarafından yapıldı.

Salt lenfosit sayısı:

Periferik lökosit sayısı x % lenfosit (Periferik yaymadan)

100

% Rozet oranı: $\frac{\text{Sayılan Rozet}}{\text{Sayılan Lenfosit}} \times 100$

Salt T lenfosit sayısı : $\frac{\text{Salt lenfosit s.X \% Rozet}}{100}$

4- Immunoglobulinler (IgG, IgM, IgA) ve Kompleman
Komponentleri (C_3 ve C_4) :

Hasta ve sağlıklı kimselerin kol veninden sabah aç karna alınan ve oda sıcaklığında ilk yarım saat içerisinde santrifüj edilen kan örneklerinin serumu -20 derecede dondurularak saklandı. Ig'ler ve kompleman komponentlerinin serum düzeyi değerlendirmeleri bir hafta veya engeç 3 hafta içinde yapıldı.

Çalışmamızda Agar'da tek yönlü immunodiffüzyon tekniği kullanıldı. Bunun için gerekli olan immun diffüzyon plakları ve standart serumları BEHRINGWERKE firmasından alındı.

Tri-partigen	IgG - 59156
"	" IgM - 59588
"	" IgA - 59380
M- Partigen	C_{3c} - 51616
"	" C_4 - 51778

Kompleman komponentleri için standart olarak "protein-
Standart Serum B, No: 12971 kullanıldı.

Standart, hasta ve sağlıklı insan serumlarından hazırlanan uygun dilüsyonlar, mikropipetle plaklara ekildi. Gerek Ig'ler gerekse kompleman komponentleri için 4 derecede plaklar diffüzyona bırakıldı. Dilüe edilmiş standartların konsantrasyon değerleri grafik kağıdına geçirilerek standart eğriler çizildi. Hasta ve sağlıklı serumların oluşturduğu presipitasyon halkalarının yarı çapları ölçüldü ve standart eğrilerden karşılığındaki konsantrasyonlar kaydedildi. Sonuçlar % mg/dl olarak belirlendi.

5- Her hasta ve kontrolda ayrıca Eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar, serum Albumin ve globulin değerleri, EKG çekimi ile serum SGOT ve SGPT düzeyleri incelenip sonuçları kaydedildi.

6- Klinik ve laboratuvar incelemeleri yanında tüm olgularda PA akciğer grafiği Fakültemiz Radyoloji Biriminde yenilendi.

Radyolojik kalsifikasyonlar (Plevra-Diafragma-Perikard), ILO/UC (International Labor Office)' in 1971 yılında yaptığı klasifikasyona göre gruplandırıldı ⁸⁴.

Grade 1: Bir veya birçok alandaki kalsifikasyonların toplam miktarı 2 cm ye kadar olanlar.

Grade 2: Toplam kalsifikasyon miktarı 2-10 cm arası olanlar,

Grade 3: Toplam kalsifikasyon miktarı 10 cm den fazla olanlar.

Ölçüm sırasında yanılmalara yol açmamak amacıyla kompas kullanıldı.

Olgular, yaş grupları, cins, sigara içip içmeme, madende çalışıp çalışmama, fibrozisin plevra kalsifikasyonları ile birlikte bulunup bulunmaması ve plevra kalsifikasyonlarının derecelerine göre gruplandırıldı. Elde edilen sonuçlar bu gruplandırmalara göre değerlendirildi.

İkili gruplardaki değerlerin farkları için varyans analizi yapıldı (One-way classification) ve Fisher-Snedecor F testi uygulandı. Tek bir parametrede ise (Madende çalışıp, çalışmama) t testi kullanıldı.

Sıraya konmuş ve gruplandırılmış ortalamaların çoklu karşılaştırması için Tukey w testi uygulandı.

n değeri düşük sayılar bulunan tablolar, alt gruplar arasına parçalandı ve χ^2 (Fisher) testi uygulandı.

Rozet oluşum testinin yüzde rakamları, Arc $\sin\sqrt{\%}$ transformasyonu kullanılarak BLISS tablosuna göre sayısal değerlere dönüştürülüp istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen sonuçlar tekrar yüzde rakamlara dönüştürül-müş olarak tablolara yerleştirildi.^{36,74}

ASBESTOSİS ARAŞTIRMA FORMU

SOYADI, ADI:

Yaş :

Yakınmalar :

Alışkanlıklar: Sigara () , Alkol ()

Öz Geçmişi :

BCG nedbesi:

Soy Geçmişi:

Solunum Sistemi:

Fizik bulgular ve Çomak parmak

PA Akciğer grafisi:

Diğer sistemler:

Laboratuvar Bulguları:

1) PPD

2) Immunoglobulinler: IgG , IgM , IgA

3) Periferik lökosit formül

Salt lenfosit sayısı (mm³)

E-Rozet (%)

Salt T lenfosit sayısı

4)Kompleman komponentleri: C₃ , C₄

5)EKG

6)Diğer: Serum SGOT

" SGPT

" Albumin ve Globulin

Eritrosit sedimentasyon hızı

Tam idrar

B U L G U L A R

Toplam 13 kontrol olgunun 5 i (% 38) kadın, 8 i (% 62) erkektir. Yaş ortalamaları 54,8 olup bunlardan 3 ü (% 23) 40-49 yaş grubunda, 6 sı (% 46) 50-59, 4 ü ise (% 30,7) 60 sonrası yaş grubunda bulunmaktadır.

Asbestosisli 40 hasta grubundaki olguların 10 u (% 25) kadın, 30 u (% 75) erkektir. Bunlardan 9 u (% 22,5) 40-49 yaş grubunda, 16 sı (% 40) 50-59 yaş grubunda, 15 i ise (% 37,5) 60 sonrasında bulunmaktadır (Tablo-3).

C İ N S	K O N T R O L			TOPLAM		A S B E S T O S İ S			TOPLAM	
	40-49	50-59	60<	Sayı	%	40-49	50-59	60<	Sayı	%
KADIN	1	1	3	5	38	-	3	7	10	25
ERKEK	2	5	1	8	62	9	13	8	30	75
TOPLAM	Sayı	3	6	4	13	9	16	15	40	
	%	23	46	30,7		22,5	40	37,5		

TABLO- 3. Asbestosis ve Kontrol Olgularının cins ve yaş Gruplarına göre dağılımı.

Kontrol olguların 6 sı (% 46) sigara kullanmakta, 7 si ise (% 54) hiç sigara kullanmamıştır.

Asbestosisli olguların 21 i (% 52,5) sigara kullandığı halde, 19 olgu ise hiç kullanmamıştır (Tablo-4).

	K O N T R O L	A S B E S T O S İ S
Sigara içen	6 (% 46)	21 (% 52,5)
Sigara içmeyen	7 (% 54)	19 (% 47,5)

Tablo-4. Olguların Sigara Kullanım Durumu.

Asbestosis'e ilişkin belirgin kalsifikasyon yanında olguların 14 ünde (% 35) belirgin fibrosis bulunurken 20, (% 50) olguda fibrosis yoktu. 6 olguda ise Grade-3 plevra kalsifikasyonu nedeniyle fibrosis olup olmadığı izlenemiyordu (% 15).

Bazı olgularda yalnız plevrada kalsifikasyon bulunurken, bir kısmında plevra ve diafragma ve/veya perikard'da da dikkati çekmiştir.

Kalsifikasyonlar toplam miktarlarına göre derecelendirildiğinde olguların 9 u (% 22,5) Grade-1, 23 ü (% 57,5) Grade-2 ve 8 i (% 20) Grade-3 olarak bulundu.

Grade-1'deki 9 olgunun 7 si (% 77,7) fibrosisli, 2 si ise (% 22,3) fibrosissizdi.

Grade-2'deki 23 olgunun 7 si (% 30,4) fibrosisli, 16 sı da (% 69,6) fibrosissizdi.

Grade-3'teki 8 olgunun 2 sinde (% 25) fibrosis gözlenmezken, 6 sında ise (% 75) fazla kalsifikasyon nedeniyle fibrosis olup olmadığı belli olmuyordu (Tablo-5).

		K A L S İ F İ K A S Y O N				
		GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	TOPLAM	
					Sayı	%
FİBROSİS	+	7 (% 77,7)	7 (% 30,4)	-	14	35
	-	2 (% 22,3)	16 (% 69,6)	2 (% 25)	20	50
	Belirlenemi- yen.	-	-	6 (% 75)	6	15
		9 (% 22,5)	23 (57,5)	8 (% 20)	40	
		$\chi^2 = 10,55$	SD = 2	P < 0,01		

TABLO.5 : Plevra Kalsifikasyonlarının Akciğer Fibrozisine göre dağılımı.

Kalsifikasyonlar derecelendirilip birbirleri ile kıyaslandığında Grade-2'nin istatistiksel anlamda önemli bir fazlalık gösterdiği görülmüştür ($\chi^2 - 10,55$ $P < 0,01$).

PERİFERİK LÖKOSİT, SALT LENFOSİT, ROZET OLUŞUM ORANI
VE SALT T LENFOSİTLERİNİN SONUÇLARI

1) Periferik lökosit sayısı, kontrol olgularında ortalama 6032 ± 893 , Asbestosis (Asbs)li olgularda ise 5800 ± 1475 olarak bulundu (Tablo-6). İki grup arasında istatistiksel anlamda periferik lökosit ortalama değerleri arasında bir anlamlılık görülmedi ($P > 0.05$) (Şekil-4)

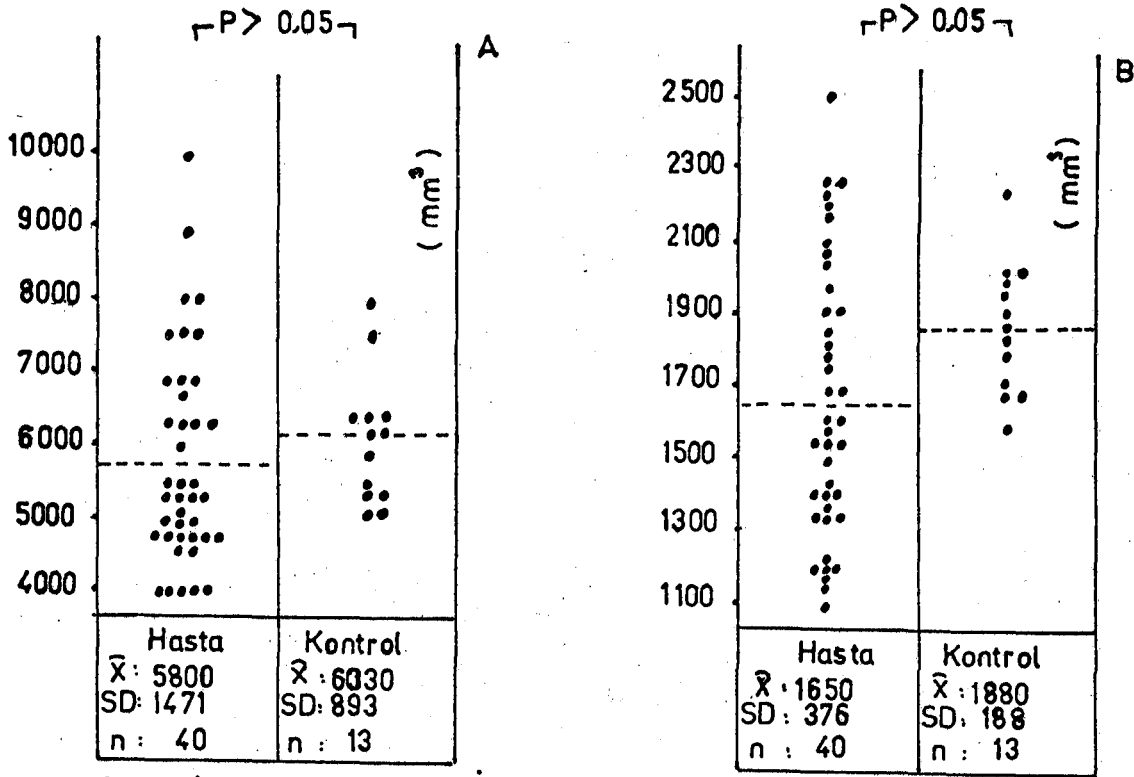
SIRA	YAŞ	CİNS	SİGARA	PERİFERİK	SALT	E-ROZET	SALT T	İMMUNOGLOBULİNLER			KOMPLEMAN KOMPONENT	
				LÖKOSİT	LENFOSİT	ORANI	LENFOSİT	(Mg/dl)			(Mg/dl)	
				SAYISI	SAYISI	(%)	SAYISI	IgG	IgM	IgA	C ₃	C ₄
1	60	K	-	6000	1680	66	1110	1230	184	225	117	36.6
2	64	K	-	5600	1680	70	966	1230	215	130	117	35.4
3	50	K	+	6200	1700	62.5	1356	1550	215	219	122	35.4
4	40	K	+	5800	1624	57.5	933	1230	215	240	97	25.7
5	54	E	-	8000	2000	65.5	1110	1550	120	240	122	40
6	70	E	-	6200	2046	75	1110	1230	184	130	97	30
7	50	E	+	5000	1800	63	1134	1500	219	210	97	40
8	58	E	-	6000	1860	61	960	1400	215	170	122	24.8
9	55	E	+	5400	1944	60	1166	1500	255	210	87	29.8
10	65	K	-	5000	2070	67	1020	1300	120	130	122	47.2
11	40	E	+	7600	1900	58	1102	1500	255	210	97	35.4
12	58	E	-	5400	2280	64.5	988	1230	184	170	122	34.4
13	43	E	+	6200	1860	61	1134	1230	220	170	85	43.1
54.8 5 K				6030	1880	64.5	1085	1360	200	189	110.6	35.2
(35-70) 8 E				7893	188	74.8	1113	1140	142	141	114	16.5
				(5000-8000)	(1625-2280)	(57.5-75)	(933-1356)	(1230-1550)	(120-255)	(130-240)	(85-122)	(24.8-47.2)

TABLO - 6: KONTROL OLGULARIN TOPLU SONUÇLARI

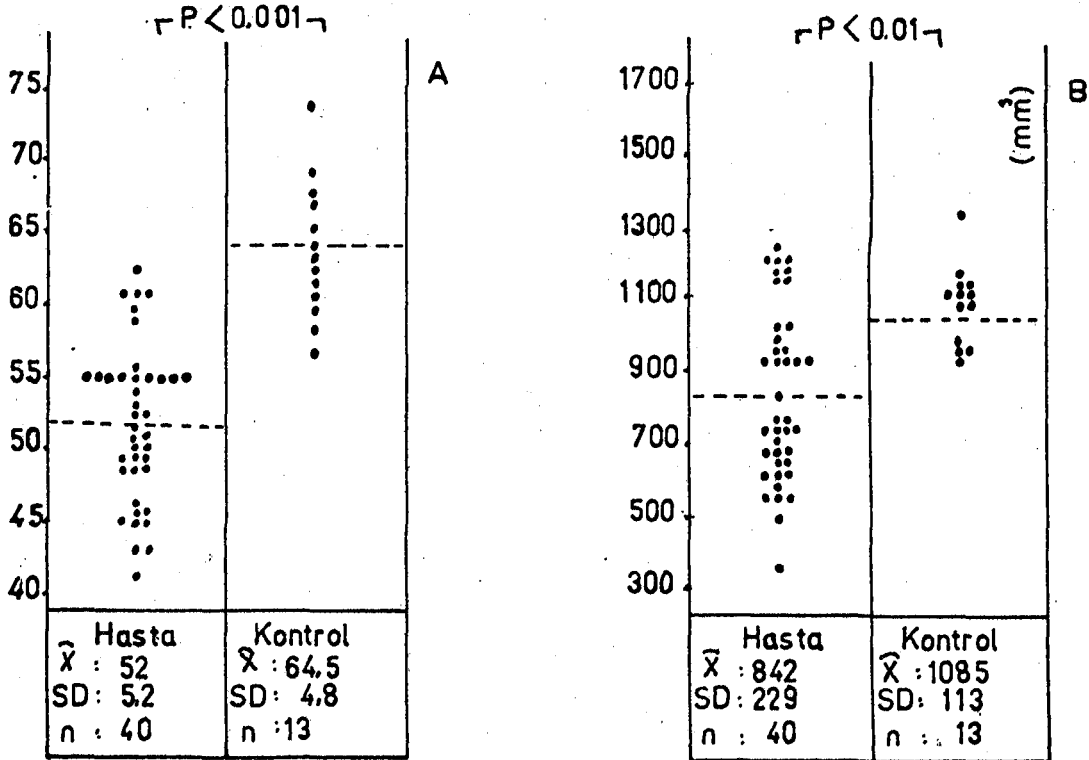
No	Adı-Soyadı Dosya No.	Yaş	Cins	Sigara	Madende çalışma	Lökosit sayısı	Salt Lenf. sayısı	Rozet oranı %	Salt T Lenf. sayısı	IMMUNOGLOBULİNLER (mg/dl)			KOMPLEMAN KOMP. (Mg/dl)		KALSİFİKASYON (Grade)	Fibrozi
										G	M	A	C ₃	C ₄		
1	M.Y. 101997	46	E	+	-	10.000	2500	46	1150	1830	460	496	80	28	1 (Plevral	+
2	H.T. 100384	53	E	-	+	5.600	1904	61	1161	1500	130	286	101	34.4	1 (Pl.)	+
3	İ.K. 103246	45	E	-	+	6.000	2180	55	1199	1350	219	340	80	32.4	2 (Pl.)	+
4	A.Ç. 103002	57	E	+	+	5.200	1716	53	909	2160	255	386	92	27.8	2 (Pl.)	-
5	A.D. 103003	54	E	+	-	5.400	1512	49.5	748	850	130	314	60	36.6	2 (Pl.)	+
6	H.İ.Ç. 101012	57	E	+	-	9.000	1430	46.5	665	2070	270	200	97	36.6	2 (Pl.+Diafr.)	-
7	E.Y. 103248	53	E	-	-	4.600	1380	52.5	725	1350	255	170	122	40	2 (Pl.+Diafr.)	-
8	Ö.E. 103250	44	E	-	+	6.200	2170	55	1193	1350	270	210	70	29.8	2 (Pl.+Diafr.)	+
9	H.A. 103251	54	E	+	-	5.100	2016	45	745	850	276	330	70	28	1 (Pl.+Diafr.)	+
10	F.D. 103245	53	E	+	+	4.600	1182	48	375	1500	184	170	92	35.4	1 (Pl.)	+
11	U.M. 103252	65	K	+	-	4.000	1160	54.5	632	2550	250	256	97	34.4	2 (Pl.+Di.+Per.)	-
12	H.E. 103253	42	E	-	+	4.000	1368	49	670	1110	170	210	97	40	3 (Pl.+Diafr.)	-
13	M.C. 100363	45	E	+	-	7.600	2280	45	1026	1640	233	560	87	27.8	2 (Pl.)	-
14	M.A. 100922	52	E	+	+	5.400	1620	46	745	1700	233	314	101	36.6	2 (Pl.+Diafr.)	-
15	K.Ö. 16067	60	E	-	-	4.600	1932	55	1062	1550	276	130	92	29.8	2 (Pl.+Diafr.)	-
16	M.P. 103260	44	E	-	-	6.800	1224	51	624	1700	120	142	97	34.4	2 (Pl.+Diafr.)	-
17	N.A 54648	57	E	-	-	5.400	1188	52.5	623	1350	184	210	122	27.8	2 (Pl.)	+
18	E.Ö. 100287	66	E	+	+	5.000	1100	62.5	590	1550	215	354	70	34.4	1 (Pl.)	+
19	S.D. 103249	75	E	-	-	7.000	1820	50	910	1950	215	210	101	34.4	3 (Pl.+Diafr.)	?
20	Z.Y. 101005	50	E	+	+	7.000	2100	43.5	913	1640	310	340	87	34.4	1 (Pl.)	+

21	Z.G. 103001	46	K	-	-	4.000	1360	55	748	1700	276	210	117	36.6	2 (Pl.)	+
22	F.A. 09653	70	K	-	-	4.400	1320	49.5	653	1400	230	354	97	32.4	3 (Pl.+Diafr.)	?
23	A.T. 103254	62	E	+	-	4.400	1144	60	686	1550	182	460	80	30.2	2 (Pl.+Diafr.)	-
24	H.Ö. 101387	61	K	-	-	4.000	1320	45	594	1500	276	298	122	39.8	3 (Pl.+Diafr.)	-
25	A.Ö. 103255	78	E	-	-	4.600	1518	56	698	1550	233	170	106	36.6	2 (Pl.)	-
26	A.O.S. 101845	40	E	-	+	4.000	1680	55	924	1900	265	286	97	27.8	2 (Pl.)	-
27	F.A. 79080	67	K	+	-	8.000	1840	55	1265	1900	120	386	128	27.8	3 (Pl.+Diafr.)	?
28	Z.C. 102595	72	K	-	-	6.400	1536	51	783	1550	215	314	112	34.4	2 (Pl.)	-
29	H.K. 103247	67	E	+	+	7.600	2280	42	957	1350	276	354	97	33.4	3 (Pl.+D.+Per.)	?
30	F.Ö. 102198	57	K	+	-	8.000	2080	59	1227	2000	130	440	122	29.8	1 (Diafr.)	-
31	I.Y. 99619	53	E	+	+	5.600	1904	61	1161	1700	340	370	92	32.4	1 (Pl.)	+
32	R.K. 103251	44	E	+	-	4.600	1620	52	842	1500	130	210	97	35.4	1 (Pl.) (Mezotelyoma)	-
33	R.D. 102592	56	E	-	-	7.600	1600	48	768	1700	184	170	87	36.6	2 (Pl.+Diafr.)	-
34	A.V. 91883	48	E	+	+	5.400	1782	55	980	1950	340	330	70	28	2 (Pl.) (Larinks Ca)	+
35	B.K. 96215	52	K	+	-	6.200	1680	55	924	1700	220	256	97	34.4	2 (Pl.)	-
36	M.P. 96213	65	E	-	+	6.800	2170	55	1193	1350	276	170	80	29.8	2 (Pl.)	-
37	S.G. 00407	59	E	+	-	5.000	1200	48	576	1640	184	286	80	34.4	2 (Pl.) (Mezotelyoma)	+
38	O.A. 36569	64	E	+	+	6.200	1330	43.5	578	1950	255	370	80	33.4	2 (Pl.+Diafr.)	-
39	G.E. 36565	67	K	-	-	5.000	1368	50.8	695	1830	215	354	128	32.4	3 (Pl.+Diafr.)	?
40	A.Ö. 10111	70	K	-	-	4.800	1500	60.6	910	2160	230	354	97	29.8	3 (Pl.+D.+Per.)	?
56.7 10 K 21 + 15+ 5.800 1650 52 842 1636 230 296 96 32.4 1 = 9 + =14 (40-78) 30 E 19 - 25 - ± 1.471 ± 370 (42-62.5) ± 229 ± 336 ± 68 ± 100 ± 717.4 ± 3.6 2 = 23 - = 20 (4000-10000) (1144- (315- (850- (100- (130- (60- (27,8- 3 = 8 ? = 6 2500) 1265) 2550) 460) 560) 128) 40)																

TABLO - 7: ASBESTOSİSLİ OLGULARIN TOPLU SONUÇLARI



Şekil-4: Hasta ve kontrol gruplarında periferik lökosit (A) ve salt lenfosit (B) sayıları.



Şekil-5: Hasta ve kontrol gruplarında E.Rozet araları (A) ile salt T lenfosit (B) sayıları.

Salt lenfosit sayısı, kontrol olgularında ortalama 1880, Asbestosisli olgularda ise 1650 olarak daha düşük sayısal bir değerde bulundu. Ancak bu sayısal düşüklük istatistiksel yönden anlamlı değildi ($P > 0,05$)

E-rozet oluşumu, kontrol grubunda ortalama % 64,5 oranında bulunurken, Asbestosislilerde bu oran ortalama % 52 olarak saptandı. İstatistiksel anlamda bu farklılık oldukça önemlidir ($P < 0,001$)

BULGU	KONTROL n:13	ASBESTOSİS n:40	-
Lökosit sayısı	6030±893(5000-8000)	5800±1475(4000-10.000)	$F_{2,04} P > .005$
Salt lenfosit sayısı	1880±188(1625-2280)	1650±376(1144-2500)	$F=2,23 P > .005$
E-Rozet oranı %	64,5±4,8(57,5-75)	52±5,2(42-62,5)	$F=24,49 P < 0,001$
Salt T lenfosit sayısı	1085±113(960-1336)	842±229(375-1265)	$F=0,39 P < 0,01$

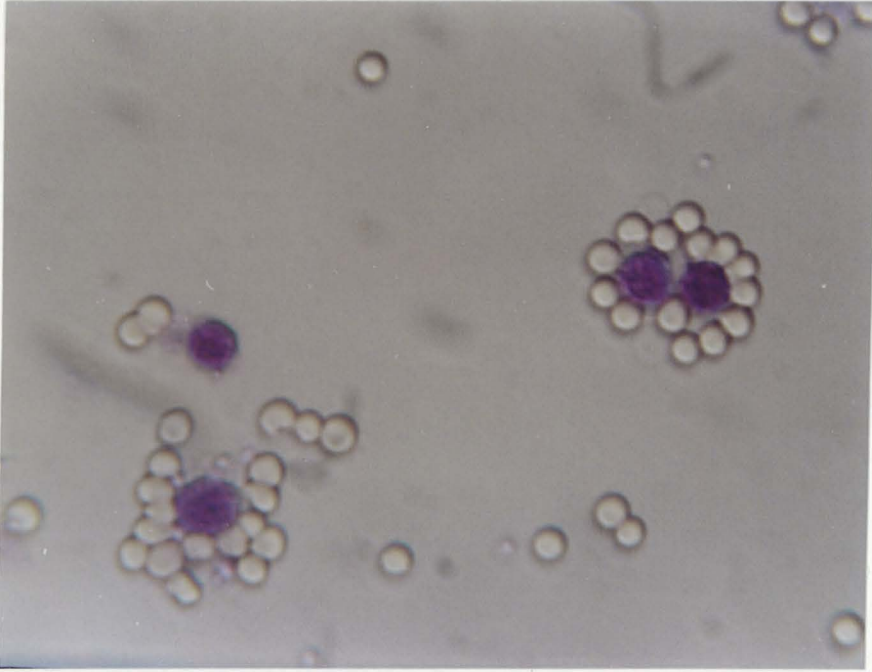
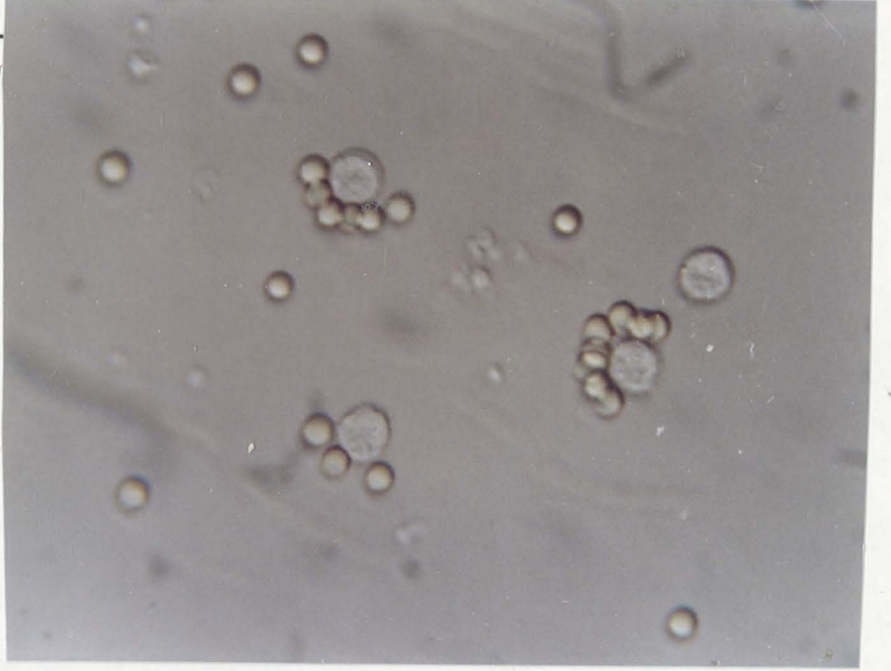
TABLO - 3

Salt T lenfosit sayısı, kontrol grubunda ortalama 1085, Asbestosisli grupta 842 olarak saptandı. Bu fark, istatistiksel yönden de anlamlı bulundu ($P < 0,01$) (Şekil-5) (Şekil-6-7),

2) Kontrol ve Asbestosisli olguların Kadın/Erkek olarak yapılan cinse ilişkin alt gruplamalarında (Tablo-9):

a- Periferik lökosit sayısı, kadın kontrol olgularda 5720, erkeklerde 6225 olarak sayısal bir farklılıkta bulunmuş ve bu farklılık istatistikî anlamda da önemli görülmüştür ($P < 0,01$).

Şekil-6: Bir olguda koyun
eritrositleri
ile T lenfosit-
lerinin rozet
oluşturması.



Şekil-7: Diğer bir
olguda
rozet
oluşumu.

Asbestosisli kadın olgularda periferik lökosit ortalama değeri 5480, erkeklerde 5893 olarak saptandı. İstatistiksel yönden bu farklılık anlamsızdı ($P > 0,05$).

	KONTROL		ASBESTOSİS		
	Kadın n=5	Erkek n=8	Kadın n=10	Erkek n=30	
Lökosit sayısı	5720	6225	5480	5893,3	$F_{1,49}=16,84$ $P<0,01$
Salt lenfosit sayısı	1770	1888	1516	1659	$F_{1,49}=1,84$ $P>0,05$
E-Rozet oranı	65,8	63,25	52,9	53,5	$F_{1,49}=0,97$ $P>0,05$
Salt T lenfosit sayısı	1117	1195	843	868	$F_{1,49}=0,394$ $P>0,50$

Tablo - 9

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapıları karşılaştırmalarında (Tukey w testi):

GRUPLAR	n	$\bar{X}$	SH s_x	Gruplandırma
1- Kontrol Kadın	5	5720	205,9	A
2- Kontrol Erkek	8	6225	376,9	B
3- Asbestosisli Kadın	10	5480	499,9	A
4- Asbestosisli Erkek	30	5893	263,9	AB

1,3 ve 4 üncü gruplar birbirinden farksız

2 inci grup 1 ve 3 ten farksız

4 üncü grup 1,2 ve 3 ten farksız sonuçlar elde edilmiştir.

İstatistiksel anlamda önemli bir farklılık bulunmamasına karşın

n= Olgu sayısı,

$\bar{x}$ = Ortalama değer

SH_x = Standart hata

Asbestosisli olgularda, kontrollara kıyasla belirgin sayısal bir düşüş olduğu görülmektedir.

b- Salt lenfosit sayısı, kadın kontrol olgularda ortalama 1770, erkeklerde 1888, kadın Asbestosisli olgularda 1516, erkeklerde ise 1659 olarak bulundu. Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında, gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir ($P > 0,05$).

c- Rozet oluşum (E-Rozet) oranı, kadın kontrol olgularda 65,8, erkeklerde 63,25, Asbestosisli kadın olgularda 52,9, erkeklerde ise 53,5 olarak saptandı.

Sıraya konmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH_x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol Kadın	5	65,8	5,6	A
2-Kontrol Erkek	8	63,25	5,4	A
3-Asbestosisli Kadın	10	52,9	1	B
4-Asbestosisli Erkek	30	53,5	2,6	B

1 ve 2. gruplar 3 ve 4 ten farklı ($F_{1,49} = 24,49$ $P < 0,001$)

1 ve 2. gruplar birbirinden farksız ($P > 0,05$)

3 ve 4. gruplar birbirinden farksız bulundu.

d- Salt T lenfosit sayısı, kadın kontrol olgularda 1117, erkeklerde 1195, Asbestosisli kadınlarda 843, erkeklerde ise 868 olarak bulundu.

Sıraya konmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1- Kontrol Kadın	5	1117	67	A
2- Kontrol Erkek	8	1195	75	A
3- Asbestosisli Kadın	10	843	75,6	B
4- Asbestosisli Erkek	30	868	47,5	B

1 ve 2. gruplar kendi aralarında farksız ($P > 0,05$)

3 ve 4. " " " "

1 ve 2. gruplar, 3 ve 4. gruplardan önemli düzeyde farklı görülmüştür ($F_{2,49} = 7,645$, $P < 0,01$).

3) Kontrol ve Asbestosisli olguların yaş dilimlerine göre yapılan alt gruplamalarında (Tablo.10).

	KONTROL		ASBESTOSIS			
	40-59 n=g	60< n=4	40-49 n=10	50-59 n=15	60< n=15	
Lökosit sayısı	6177	5700	5860	6013	5520	$F_{3,48}=0.44$ $P > 0,50$
Salt Lenfosit s.	1873	1776	1816	1634	1555	$F_{3,48}=1.22$ $P > 0,05$
E.Rozet(%)	64	64,8	54,2	51,8	52,2	$F_{3,48}=0,37$ $P < 0,50$
Salt T lenfosit	1168	1157	993	829	807	$F_{3,48}=1,387$ $P < 0,01$

Tablo - 10

a- Kontrol olguların 40-49 ve 50-59 dilimlerinin n değerleri 5 ten küçük olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılabilmesi için iki dilim birleştirilmiştir.

Periferik lökosit sayısı, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde 6177,60 sonrası olgularda 5700, Asbestosisli olguların 40-49 yaş diliminde bulunanlarında 5860, 50-59 yaş diliminde 6013,60 sonrasındakilerde ise 5520 olarak saptandı.

Tüm grupların istatistiksel anlamda önemli düzeyde fark göstermedikleri görüldü ($F_{3,48}=0,44$, $P>0,05$).

b- Salt lenfosit sayısı, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde ortalama 1873,60 sonrası dilimde 1776, Asbestosisli olguların 40-49 yaş diliminde 1816, 50-59 diliminde 1634 ve 60 sonrası yaştaki olgularda 1555 olarak saptandı.

Kontrol ve Asbestosisli olguların yaş dilimleri arasında istatistiksel anlamda önemli farklılık görülmedi. Ancak ortalama salt lenfosit sayıları gözönünde bulundurulduğunda, yaşlanma ile paralel olmak üzere, gerek kontrol, gerekse Asbestosisli olgularda bir düşüşün varlığı dikkati çekmektedir.

c- Rozet oluşum oranı, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde ortalama % 64,60 sonrası diliminde % 64,8, Asbestosisli olgulardan 40-59 yaş diliminde bulunanlarda % 54,2, 50-59 dilimindekilerde % 51,8 ve 60 sonrasındakilerde % 52,7 olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol 40-59	9	64	0,69	A
2- " 60<	4	64,8	2,37	A
3-Asbestosis 40-49	10	54,2	0,5	B
4- " 50-59	15	518	0,8	B
5- " 60 <	15	52,7	0,9	B

X 1 ve 2. gruplar 3,4 ve 5 ten farklı ($F_{3,48}=45,56, P<0,001$)

1 ve 2. gruplar birbirinden farksız ($P>0,50$) X

3,4 ve 5. gruplar birbirinden farksız düzeyde bulundu.

Böylece, yaş gruplarına bakılmaksızın Asbestosisli olguların tümünde E-Rozet oranının düştüğü görülmektedir.

d- Salt T lenfositleri sayısı, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde ortalama 1168,60 sonrasında 1157, Asbestosisli olguların 40-49 yaş diliminde 993, 50-59 diliminde 829 ve 60 sonrası dilimde 807 olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol 40-59	9	1168	72,4	A
2-Kontrol 60 <	4	1157	128	A
3-Asbs. 40-49	10	993	89,6	AB
4- " 50-59	15	829	60,7	B
5- " 60 <	15	807	59,9	B

1,2 ve 3. gruplar birbirinden farksız ($P>0,05$)

3,4 ve 5. gruplar " "

1,2 gruplar ile 3,4. gruplar anlamlı düzeyde birbirlerinden farklı bulundu ($F_{3,48} = 16,14, p < 0,01$). X

Görülüyor ki, Asbest tozlarını soluyanlarda özellikle son iki yaş diliminde çok daha belirgin bir salt T lenfosit düşüşü olmaktadır.

4) Kontrol ve Asbestosisli olguların sigara içip içmediklerine göre yapılan alt gruplandırmalarında (Tablo-12).

a) Periferik lökosit sayısı, sigara içmeyen kontrol olgularda ortalama 6028, içenlerde 6033, Asbestosisli olguların sigara içmeyenlerinde 5473, sigara içenlerinde 5942 olarak saptandı.

Tüm gruplarda periferik lökosit ortalama değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P > 0,05$).

b- Salt lenfosit sayısı, sigara içmeyen kontrol olgularda ortalama 1945, içenlerde 1708, Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde 1615, içenlerinde ise 1671 olarak saptandı.

Tüm gruplar arasında salt lenfosit ortalama değerleri, istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($P > 0,05$).

c- Rozet oluşum oranı, sigara içmeyen kontrol olgularda ortalama % 65,5, içenlerde % 60,4, Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde % 53,5, içenlerinde ise % 50,9 olarak saptandı.

Tablo-11

	KONTROL		ASBESTOSIS		
	Sigara (-) n=7	Sigara (+) n=6	Sigara (-) n=19	Sigara (+) n=21	
Lökosit sayısı	6028	6033	5473	5942	$F_{1,49}=1,12$ $P>0,05$
Salt Lenfosit sayısı	1945	1708	1615	1671	$F_{1,49}=1,70$ $P>0,05$
E-Rozet (%)	05,5	60,4	53,5	50,9	$F_{1,49}=3,6$ $P>0,05$ $P<0,001$
Salt T lenfosit sayısı	1063	1113	877	811	$F_{1,49}=1,16$ $P>0,05$ $P<0,01$

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında.

GRUPLAR	n	x	SH_x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol sigara(-)	7	65,5	1,1	A
2- " " (+)	6	60,4	0,54	A
3-Asbs. " (-)	19	53,5	0,54	B
4- " " (+)	21	50,9	0,73	B

1,2. gruplar 3,4. gruplardan anlamlı düzeyde farklı ($P<0,001$)

1 ve 2.gruplar birbirinden farksız ($P>0,05$)

3 ve 4. gruplar birbirinden farksız bulunmuşlardır.

Gerek kontrol grubunda, gerekse Asbestosisli gruptaki rozet oluşum oranlarına baktığımızda, istatistiksel yönden anlamlı düzeyde bir farklılık görülmemesine karşın, sayısal olarak gözle görülür derecede sigara içenlerde, içmeyenlere göre bir düşüş gözlenmektedir.

d- Salt T lenfosit sayısı, sigara içmeyen kontrol olgularında ortalama 1063, içenlerde 1113, Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde 877, içenlerinde ise 811 olarak bulundu.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol Sigara (-)	7	1063		AB
2- " " (+)	6	1113		B
3-Asbs. " (-)	19	877		AC
4- " " (+)	21	811		C

1. Grup 2 ve 3 ten farksız, 4 ten farklı ($F_{1,49} = 6,72, P < 0,01$)
2. " 3 ve 4 ten farklı, 1 den farksız
3. " 1 ve 4 ten farksız, 2 den farklı,
4. " 1 ve 2 den farklı, 3 ten farksız ($P > 0,05$) olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda sigara içip içmeme, salt T lenfosit sayısını etkilememektedir. Aynı şekilde Asbestosisli olgularda da istatistiksel anlamda önemli bir etkileşim olmamaktadır. Ancak sigara içen Asbestosislilerdeki ortalama salt T lenfosit sayısı, içmeyenlere kıyasla genelde bir azalma göstermektedir.

İstatistiksel yönden, sigara içmeyen kontrol olguları ile sigara içmeyen Asbestosisli olguların Salt T lenfosit değerleri anlamlılık göstermemişlerse de, Asbestosislilerde

belirgin sayısal bir azalma dikkati çekmektedir. Buna karşılık sigara içen kontrol ile içmeyen Asbestosisli olgulardaki değer düşüşünün istatistiksel yönden de anlamlılık gösteren bir düzeyde görülmesi, vurgulanması gereken noktalardan biridir ($P < 0,01$).

5) Asbestosisli olguların madende çalışmış olup olmadıklarına göre yapılan alt gruplandırımlarında (Tablo-12):

	MADENDE ÇALIŞMIŞ n=15	MADENDE ÇALIŞMAMIŞ n=25	
Lökosit sayısı	5640	5880	$t=0,58$ $P>0,50$
Salt Lenfosit S.	1766	1581	$t=1,504$ $P>0,10$
E.Rozet (%)	52,85	52,74	$t=0,104$ $P>0,50$
Salt T.Lenfosit s	905	834	$t=0,83$ $P>0,20$

Tablo - 12

a- Periferik lökosit sayısı, maden ocağında işçi olarak çalışmış olgularda 5640, çalışmamışlarda 5880 olarak bulunmuş ve yapılan t testinde istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($t=0,58$, $P>0,50$).

b- Salt lenfosit sayısı, maden işçisinde 1766, olmayan- da 1581 olarak bulunmuş ve yapılan istatistiksel değerlendirme- de anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı görülmüştür ($t=1,50$, $P>0,10$).

c- Rozet oluşum oranları, maden işçisinde % 52,85), olmayanlarda % 52,74 olarak bulunmuş ve yapılan istatistiksel değerlendirmede, anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı görülmüştür ($t=0,104, P>0,50$).

d- Salt T lenfosit sayısı, madende çalışmış olgularda 905, çalışmamışlarda 834 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadı ($t=0,83 P>0,20$).

6- Asbestosisli olguların, radyolojik kalsifikasyonlarının Grade'lerine göre yapılan alt gruplandırmalarında (Tablo-13)

	GRADE 1 n=9	GRADE 2 n =23	GRADE 3 n=8	
Lökosit sayısı	6155	5713	5600	$F_{2,37}=0,364 P>0,50$
Salt Lenfosit s.	1732	1635	1602	$F_{2,35}=0,280 P>0,50$
E-Rozet (%)	53,5	51,8	50	$F_{2,37}=0,63 P>0,50$
Salt T Lenfosit s.	880	836	831	$F_{2,37}=0,13 P>0,50$

TABLO- 13

a- Periferik lökosit sayısı Grade-1 olgularda 6155, Grade-2 de 5713 ve Grade-3 kalsifikasyonlularda 5600 olarak saptandı ve yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadı ($F_{2,37}=0,36 P>0,50$).

b- Salt lenfosit sayısı, Grade-1 olgularda 1732, Grade-2 de 1635 ve Grade-3 te 1602 olarak bulundu ve yapılan istatistiksel değerlendirmede önemli bir farklılık görülmedi ($F_{2,37}=0,28$ $P>0,50$).

c- Rozet oluşum oranı, Grade-1 olgularda % 53,5, Grade-2 de % 51,8 ve Grade-3 te % 50 olarak saptandı ve yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($F_{2,37} 0,63$ $P>0,50$).

d- Salt Tlenfosit sayısı, Grade-1 olgularda 880, Grade-2 de 836 ve Grade-3 te 831 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık görülmedi ($F_{2,37} 0,13$ $P>0,50$).

7- Asbestosisli olguların kalsifikasyonla birlikte fibrosis bulunması, bulunmaması ve aşırı kalsifikasyon nedeniyle belli olmayışına göre yapılan alt gruplandırmalarda (Tablo-14):

	Fibrosis Yok n=20	Fibrosis var n=14	Fibrosis $\bar{x}$ n=6	
Lökosit sayısı	5345	5700	6133	$F_{2,37}=0,62$ $P>0,50$
Salt Lenfosit sayısı	1603	1701	1688	$F_{2,37}=0,3$ $P>0,50$
E.Rozet (%)	52	52	51	$F_{2,37}=0,04$ $P>0,50$
Salt T lenfosit sayısı	851	862	898	$F_{2,37}=0,077$ $P>0,50$

Tablo-14

a- Periferik lökosit sayısı, fibrozisi bulunmayan olgularda 5345, fibrosislielerde 5700, fibrosisi belirlenemeyenlerde ise 6133 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı ($F_{2,37}=0,623$ $P>0,50$).

b- Salt lenfosit sayısı, fibrosisi bulunmayan olgularda 1603, fibrosislielerde 1701, fibrosisi belirlenemeyenlerde ise 1688 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($F_{2,37}=0,3$ $P>0,50$).

c- Rozet oluşum oranları, fibrosisi bulunmayan olgularda % 52, fibrosislielerde % 52, fibrosisi belli olmayanlarda ise % 51 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık bulunmadı ($F_{2,37}=0,04$ $P>0,50$).

d- Salt T lenfosit sayısı, fibrosisi bulunmayan olgularda 851, fibrosislielerde 862, fibrosisi belli olmayanlarda ise 898 olarak saptandı. İstatistiksel değerlendirmede anlamlı bir farklılık görülmedi ($F_{2,37}=0,077$ $P>0,50$).

İMMUNOGLOBULİNLER (IgG, IgM ve IgA) ve C₃, C₄ KOMPLEMAN

KOMPONENTLERİ

1) Kontrol olgularda IgG ortalama serum düzeyi 1360mg/dl, Asbestosisli olgularda ise 1636 mg/dl olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmede Asbestosisli olguların IgG düzeylerinde anlamlı düzeyde artmış bir farklılık görüldü ($F_{2,49}=7,69$ $P<0,01$).

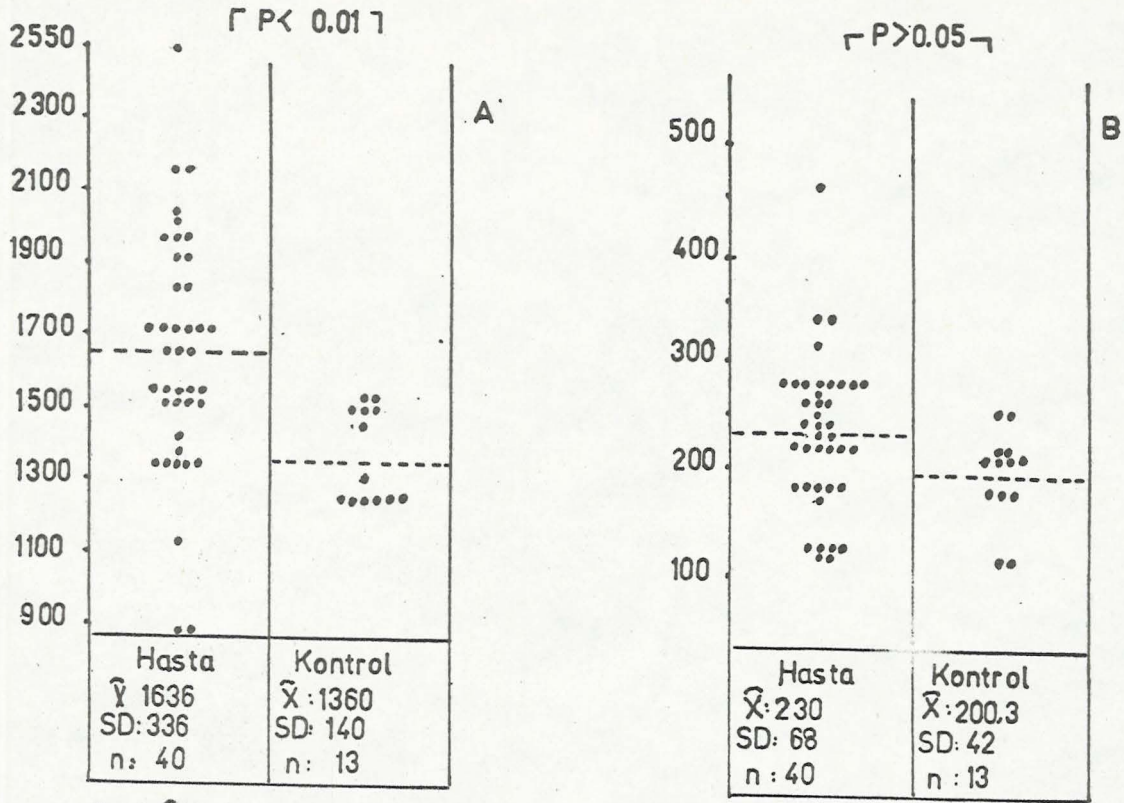
IgM ortalama serum düzeyi, kontrol olgularda 200 mg/dl, Asbestosislilerde ise 230 mg/dl olarak saptandı. İstatistiksel yönden iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($F_{2,49}=1,68$ $P<0,05$). Ancak Asbestosisli olgularda sayısal bir IgM artışı dikkati çekmiştir (Tablo-15). (Şekil-3)

	KONTROL	ASBESTOSİS	
I _G G (Mg/dl)	1360±140 (1230-1550)	1630±336 (850-2550)	$F_{1,49}=7,69$ $P<0,01$
I _G M (Mg/dl)	200±42 (120-255)	230±68 (100-460)	$F_{1,49}=1,68$ $P>0,05$
I _G A (Mg/dl)	189±41 (130-240)	296±100 (130-560)	$F_{1,49}=6,2$ $P<0,05$
C ₃ (Mg/dl)	110,6±14 (85-122)	96±17 (60-128)	$F_{1,49}=4,47$ $P<0,05$
C ₄ (Mg/dl)	35,2±6,5 (24,8-47,2)	32,4±3,6 (27,8-40)	$F_{1,49}=1,16$ $P>0,05$

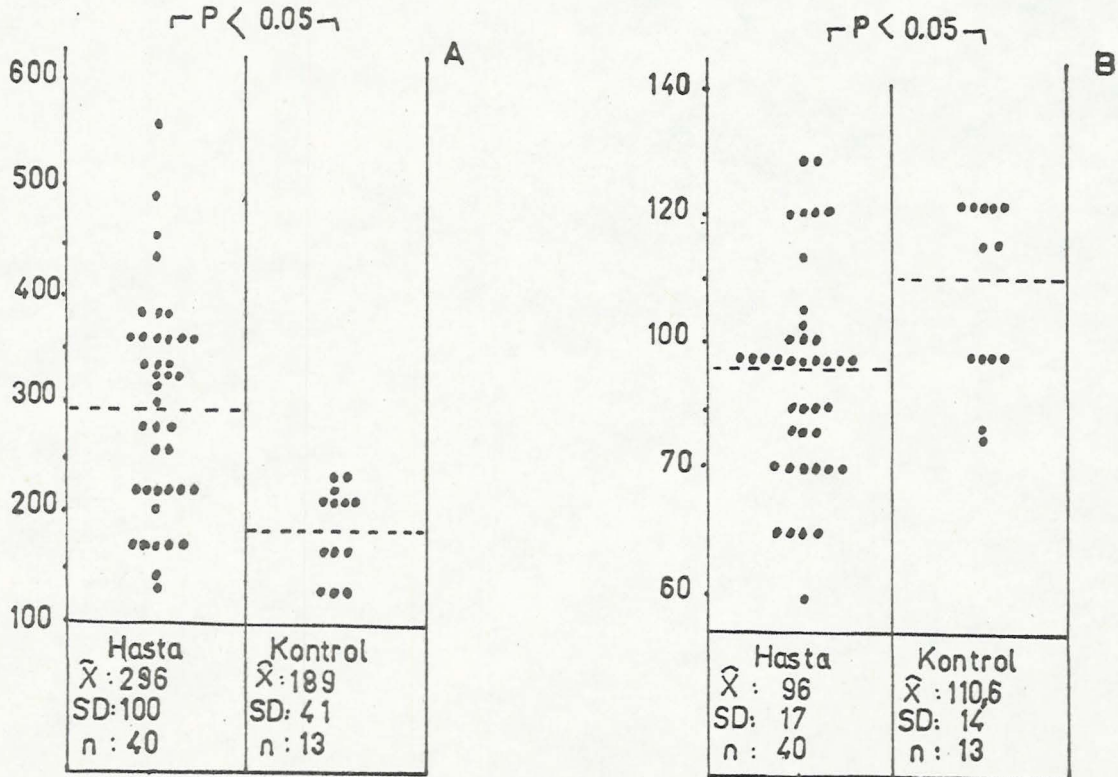
Tablo-15: Kontrol ve Asbestosislilerde Ig'ler, C₃ ve C₄ Komponentlerinin ortalama serum düzeyleri.

IgA ortalama serum düzeyi, kontrol olgularda 189 mg/dl, Asbestosislilerde 296 mg/dl olarak bulundu. İstatistiksel yönden Asbestosisli olgularda anlamlı bir yükselme olduğu izlendi ($F_{2,49}=6,2$ $P<0,05$). (Şekil-9).

Kompleman komponentlerinden C₃ ün ortalama serum düzeyi, kontrol olgularda 110,6 mg/dl, Asbestosislilerde ise 96 mg/dl olarak saptandı. İstatistiksel yönden yapılan değerlendirmede, Asbestosisli olgularda anlamlı bir düşme görüldü ($F_{2,49}=4,47$ $P<0,05$).

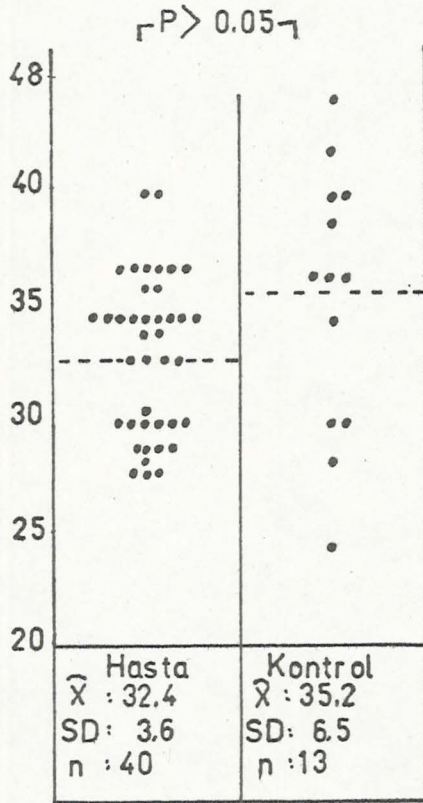


Şekil 8 Hasta ve kontrol gruplarında Ig G(A) ve Ig M (B) serum düzeyleri



Şekil 9 Hasta ve kontrol gruplarında Ig A(A) ve C₃ komponenti (B) serum düzeyleri

C₄komponentinin serum düzeyi, kontrol.olgularda 35,2 mg/dl. Asbestosislilerde ise 32,4 mg/dl olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($F_{2,49}=1,16$ $P>0,05$) (Şekil-10).



Sekil 10 Hasta ve kontrol gruplarında C₄ komponentinin serum düzeyleri

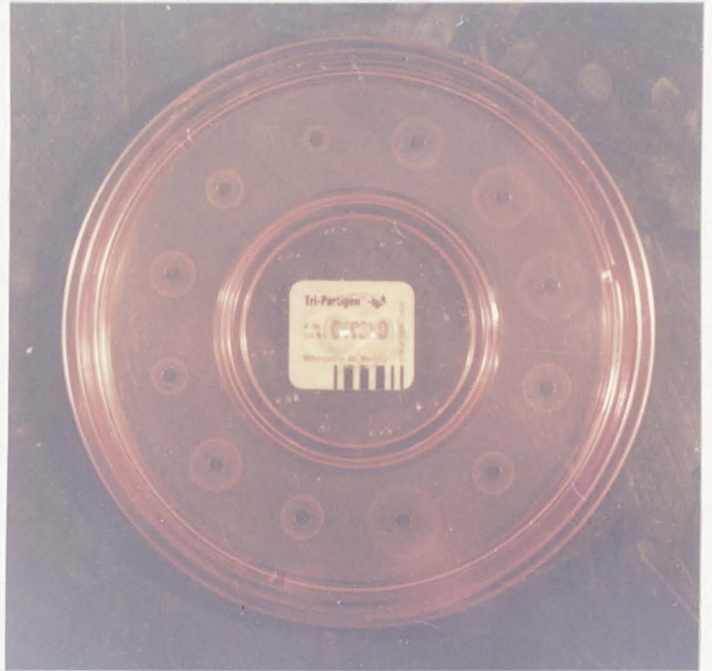
Şekil-11: I_g plakında immüdiffüzyon oluşumu





Şekil-12: IgM plakında
immunodiffüzyon
oluşumu.

Şekil-13 :IgA plakında
immunodiffüzyon
oluşumu.



Şekil-14: C₃komponenti
plakında immuno-
diffüzyon oluşumu.



şekil-15: C₄ komponenti
plakında immüno-
diffüzyon oluşumu



2) Kontrol ve Asbestosisli olguların Kadın/Erkek olarak yapılan cinse ilişkin alt gruplamalarında (Tablo-16).

	K O N T R O L		A S B E S T O S I S		
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
IgG	1308	1397	1653	1630	$F_{1,49}=0,133 \quad P>0,50$ $F_{2,49}=7,68 \quad P<0,01$
IgM	189,8	206,5	216	230	$F_{1,49}=0,28 \quad P>0,50$
IgA	215,8	178,7	322,2	285,4	$F_{1,49}=1,76 \quad P>0,05$ $F_{2,49}=6,2 \quad P<0,05$
C ₃	115	107,8	107,5	91,4	$F_{1,49}=8,29 \quad P<0,01$ $F_{2,49}=4,47 \quad P<0,05$
C ₄	36	34,8	33,2	32,9	$F_{1,49}=0,28 \quad P>0,50$

Tablo-16: Ortalama Serum Düzeylerinin Cinse Göre Dağılımı.

a- IgG'nin ortalama serum düzeyi, kontrol kadın olgularında 1308 mg/dl erkeklerde 1397,5 mg/dl, Asbestosislilerin kadın olgularında 1653 mg/dl, erkeklerde ise 1630 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _X	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol Kadın	5	1308	56,6	A
2- " Erkek	8	1397,5	49,7	A
3-Asbs. Kadın	10	1653	135	B
4- " Erkek	30	1630	57,7	B

1,2. gruplara 3,4. gruplar arasında önemli farklılık var

($F_{2,49}=7,69$ $P<0,01$).

1 ve 2. gruplar birbirinden farksız ($P>0,50$),

3 ve 4. gruplar " " " olarak değerlendirildi.

b- IgM'in ortalama serum düzeyi, kontrol kadın olgularında 189,9 mg/dl erkeklerde 206,5 mg/dl, Asbestosislilerin kadın olgularında 216 mg/dl, erkeklerinde ise 230 mg/dl olarak saptandı.

IgM serum düzeyleri yönünden tüm alt gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($F_{1,49}=0,288$ $P>0,50$).

c- IgA'nın ortalama serum düzeyi, kontrol kadın olgularında 215,8 mg/dl, erkeklerde 178,7 mg/dl, Asbestosislilerin kadın olgularında 322,2 mg/dl, erkeklerinde ise 285,4 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol Kadın	5	215,8	11,96	A
2- " Erkek	8	178,7	13,81	A
3-Asbs. Kadın	10	322,2	21,85	B
4- " Erkek	30	285,4	19,9	B

1 ve 2. gruplar, 3 ve 4 ten önemli düzeyde farklı ($F_{2,49}=6,2$ $P<0,05$).

1 ve 2. gruplar birbirinden farksız ($F_{1,49}=1,76$ $P>0,05$),
3 ve 4. gruplar " " olarak değerlendirildi.

d-C₃ komponentinin ortalama serum düzeyi, kontrol kadın olgularda 115 mg/dl, erkeklerde 107,8 mg/dl,Asbestosis-
lilerin kadın olgularında 107,5 mg/dl, erkeklerinde ise 91,4
mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol kadın	5	115	4,64	B
2- " Erkek	8	107,8	6,52	A B
3-Asbestosis Kadın	10	107,5	5,12	A B
4- " Erkek	30	91,4	2,87	A

1,2 ve 3. gruplar birbirinden farksız.

1. grup 4 ten anlamlı düzeyde farklı olarak değerlendirildi.

($F_{2,49}=4,47$ $P<0,05$).

Daha önce yapılan kontrol ve Asbestosisli iki ana grubun istatistiksel değerlendirilmesinde Asbestosisli olgular-
da anlamlı bir düşme görüldüğü belirtilmiştir.

e- C_4 komponentinin ortalama serum düzeyi, kontrol ka-
dın olgularda 36 mg/dl, erkeklerde 34,7 mg/dl, Asbestosisli-
lerin kadın olgularında 33,2 mg/dl, erkeklerinde ise 32,9 mg/dl
olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapı-
lan karşılaştırılmalarında; gruplar arasında istatistiksel
anlamda bir farklılık bulunmadığı anlaşılmıştır ($F_{1,49} = 0,28$
 $P > 0,50$).

3) Kontrol ve Asbestosisli olguların yaş dilimlerine göre
yapılan alt gruplamalarında (Tablo-17):

	K O N T R O L		A S B E S T O S I S			
	40-59	60 <	40-49	50-59	60 <	
IgG	1357,7	1445	1507	1567	1712,6	$F_{3,48} = 1,023$ $P > 0,05$
IgM	192,4	200,5	205	221	253,6	$F_{3,48} = 0,95$ $P > 0,50$
IgA	195,4	218	224,8	282	343	$F_{3,48} = 4,862$ $P < 0,01$
C_3	111,8	107,7	90,2	95,7	100,8	$F_{3,48} = 0,84$ $P > 0,50$
C_4	34,2	37,3	32	33,4	32,1	$F_{3,48} = 0,126$ $P > 0,50$

Tablo- 17: Yaş Gruplarına Göre Ortalama Değerler

a- IgG'nin ortalama serum düzeyi, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde 1357,7 mg/dl, 60 sonrası olgularda 1445 mg/dl, Asbestosisli olguların 40-49 yaş diliminde bulunanlarında 1507 mg/dl, 50-59 yaş diliminde 1567 mg/dl ve 60 sonrasında 1712,6 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol 40-59	9	1357,7	78,6	A
2- " 60 <	4	1445	72,6	A B
3- Asbs 40-49	10	1507	108,4	AB
4- " 50-59	15	1567	97,3	A B
5- " 60 <	15	1712,6	87,3	B

1 ve 5. gruplar birbirinden farklı ($P < 0,05$),

2,3,4 ve 5. gruplar birbirinden farksız ($P > 0,05$).

1,2,3 ve 4. " " " " olarak

değerlendirilmiştir.

Kontrol grubun 59 yaş öncesi olguları ile Asbestosisli ve 60 sonrası olguları arasında istatistiksel önemde bir farklılık vardır ve bu farklılık Asbestosisli yaşlı olguların IgG serum düzeyinin yüksekliği şeklindedir. ($P < 0,05$)

Kontrol olgularda, sayısal değerlere bakıldığında yaşla paralel bir artış gözlenmektedir. Aynı şekilde Asbestosisli olgulardaki değer artışı kontroldakine göre daha fazla olmuştur.

b- IgM'in ortalama serum düzeyi, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde 192,4 mg/dl, 60 sonrasında 200,5 mg/dl, Asbestosisli olguların 40-49 yaş diliminde bulunanlarında 205 mg/dl, 50-59 yaş diliminde 221 mg/dl ve 60 yaşın üstündekilerde 253 mg/dl olarak saptandı.

IgM serum düzeyleri yönünden tüm gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sayısal değerlere bakıldığında, kontrollara kıyasla Asbestosisli olgularda genelde bir değer artışı göze çarpmaktadır. Özellikle 60 yaş sonrası dilimdekilerde bu artış daha belirgin olmuştur.

c- IgA'nın ortalama serum düzeyi, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde 195,4 mg/dl, 60 yaş sonrasında 218 mg/dl, Asbestosislilerin 40-49 dilimdekilerinde 224,8 mg/dl, 50-59 yaş diliminde 282 mg/dl ve 60 sonrası yaştakilerde 343 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların karşılaştırılmasında

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol 40-49	9	195,4	12,46	A
2- " 60 <	4	218	17,7	A
3-Asbs 40-49	10	224,8	23,5	A
4- " 50-59	15	282	21,8	A B
5- " 60 <	15	343	24,1	B

1,2 ve 3. gruplar, 5 ten farklı ($F_{3,48}=4,86$ $P<0,01$)

1,2,3 ve 4. gruplar birbirinden farksız

4 ve 5. gruplar birbirinden farksız olarak değerlendirildi.

Böylece kontrol grubunda, yaşla paralel sayısal bir IgA artışı, Asbestosisli olgularda ise yaşla birlikte, istatistiksel yönden anlamlı bir artış bulunduğu görülmektedir. Ve yaşla birlikte gözlenen bu değer artışı Asbestosisli olgularda, kontrol grubundaki artış değerine kıyasla çok daha fazla olmuştur ($P < 0,01$).

d- Kompleman komponentlerinden C_3 'ün serum düzeyi, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde 111,8 mg/dl, 60 sonrası dilimde 107,7 mg/dl. Asbestosislilerin 40-49 yaş diliminde 90,2 mg/dl, 50-59 diliminde 95,7 mg/dl ve 60 sonrasındakilerde 100,8 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH_x	GRUPLANDIRMA
1-Kontrol 40-59	9	111,8	8,4	B
2- " 60 <	4	107,7	10,9	A B
3-Asbs. 40-49	10	90,2	4,2	A
4- " 50-59	15	95,7	4,6	A B
5- " 60 <	15	100,8	4,8	A B

1. Grup 3 ten anlamlı derecede farklı ($F_{1,48}=6,98$ $P<0,05$).

1,2,4 ve 5. gruplar birbirinden farksız

2,3,4 ve 5. " " " ($P>0,05$)

Görüldüğü gibi C_3 değerleri özellikle 60 yaş öncesi dönemlerde daha belirgin olmak üzere Asbestosisli olgularda bir azalma göstermektedir.

e- Kompleman komponentlerinden C_4 'ün serum düzeyi, kontrol olguların 40-59 yaş diliminde 34,2 mg/dl, 60 sonrasında 37,3 mg/dl, Asbestosisli olguların 40-49 yaş diliminde 32 mg/dl, 50-59 diliminde 33,4 mg/dl ve 60 yaşın üzerindekielerde 32,1 mg/dl olarak saptandı.

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($F_{3,48}=0,126$ $P>0,50$).

4) Kontrol ve Asbestosisli olguların sigara içip içmediklerine göre yapılan alt gruplamalarında (Tablo 18):

	K O N T R O L		A S B E S T O S İ S		
	Sigara içmeyen	Sigara içen	Sigara içmeyen	Sigara içen	
IgG	1310	1418	1465	1790	$F_{1,49}=7,25$ $P<0,01$
IgM	174,5	229,8	212,3	247,4	$F_{1,49}=5,97$ $P<0,05$
IgA	170,7	209,8	264,9	324,7	$F_{1,49}=5,21$ $P<0,01$
C_3	117	99,8	108,4	84,9	$F_{1,49}=46,48$ $P<0,001$
C_4	35,6	34,9	32,6	37,2	$F_{1,49}=0,12$ $P>0,50$

Tablo-18: Sigara Kullanımına göre Ig'ler, C_3 ve C_4 Ortalama Serum Düzeyleri.

a- IgG serum düzeyi, kontrol olguların sigara içmeyenlerinde 1310 mg/dl, içenlerinde 1418 mg/dl, Asbestosisli olguların içmeyenlerinde 1465 mg/dl, içenlerinde ise 1790 mg/dl olarak bulundu.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH_x	GRUPLANDIRMA
1- Kontrol Sigara (-)	7	1310	46,6	A
2- " " (+)	6	1418	60	A
3- Asbs " ()	19	1465	68	A
4- " " (+)	21	1790	67,3	B

1,2 ve 3. gruplar birbirlerinden farksız, 4 ten anlamlı düzeyde farklı ($F_{1,49}=7,25$) $P<0,01$).

Sigara içmeyen Asbestosisli grupta, kontrol grubuna kıyasla sayısal bir artış görülmektedir. Ancak sigara içen Asbestosislerdeki artış değeri, çok daha fazla olmuş ve istatistiksel yönden de anlamlı bulunmuştur.

b- IgM'in ortalama serum düzeyi, sigara içmeyen kontrol olgularda 174,5 mg/dl, içenlerde 229,8 mg/dl, Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde 212,3 mg/dl, içenlerinde ise 247,4 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1- Kontrol Sigara (-)	7	174,5	15	A
2- " " (+)	6	229,8	8	A B
3- Asbs " (-)	19	212,3	11,7	A B
4- " " (+)	21	247,4	16,55	B

1. Grup 2 ve 3 ten farksız, 4 ten önemli düzeyde farklı ($P < 0,05$),

2. ve 3. gruplar 1 ve 4 ten farksız ($P < 0,05$) olarak değerlendirildi.

Görüldüğü gibi kontrol grubunda sigara içimi ile IgM düzeyi sayısal bir artış göstermektedir. Aynı şekilde Asbestosisli olgularda da sigara içenlerde sayısal bir artış gözlenmekte, ancak sigara içen ve Asbest tozlarını soluyan olgularda bu değer artışı sigara içmeyen kontrollara göre istatistiksel yönden de anlamlı olacak düzeyde gerçekleşmiştir. ($P < 0,05$).

c- IgA'nın ortalama serum düzeyi, kontrol olguların sigara içmeyenlerinde 170,7 mg/dl, içenlerinde ise 324,7 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH _x	GRUPLANDIRMA
1- Kontrol Sigara (-)	7	170,7	17,4	A
2- " " (+)	6	209,8	9,27	A B
3- Asbestosis" (-)	19	264	21	B C
4- " " (+)	21	324,7	22,6	C

1. grup 3 ve 4 ten farksız,
2. " 4 ten anlamlı düzeyde farklı ($F_{1,49}=5,21$ $P<0,01$)
3. " 1 den " " "
4. " 1 ve 2. gruplardan anlamlı düzeyde farklı olarak değerlendirildi.

Görüldüğü gibi IgA ortalama serum düzeyi, sigara içen kontrol olgularda, içmeyenlere kıyasla sayısal bir yükselme göstermekte, aynı şekilde Asbestosislilerin sigara içenlerinde de sayısal bir artış oluşmaktadır.

Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde, kontroldakine kıyasla istatistiksel anlamda da önemli olan bir artış izlenmekte, yine istatistiksel yönden anlamlı olmak üzere Asbestosislilerin sigara içenlerinde kontroldaki sigara içenlere kıyasla oldukça belirgin bir artış dikkati çekmektedir.

d- C_3' ortalama serum düzeyi, kontrol olguların sigara içmeyenlerinde 117 mg/dl, içenlerinde 95,8 mg/dl, Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde 108,4 mg/dl, içenlerinde ise 84,9 mg/dl olarak bulundu.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların yapılan karşılaştırmalarında:

GRUPLAR	n	x	SH_x	GRUPLANDIRMA
1- Kontrol Sigara (-)	7	117	3,45	A
2- " " (+)	6	95,8	3,9	B C
3- Asbestosis " (-)	19	108,4	3,2	A B
4- " " (+)	21	84,9	2,56	C

1. grup 2 ve 4. gruplardan anlamlı düzeyde farklı ($P < 0,001$)

2. " 1. gruptan farklı

3. " 4. " "

4. " 1 ve 3. gruplardan anlamlı düzeyde farklı bulunmuş-

tur.

Böylece gerek kontrol, gerekse Asbestosisli olgularda sigara içme, C_3 değerlerinde istatistiksel yönden de anlamlı olan düzeyde bir azalmaya yol açmaktadır.

Asbestosisli sigara içmeyen olgular, kontrollara göre sayısal bir değer düşüklüğü göstermiş, bunun gibi sigara içen Asbestosisli olgulardaki değer düşüklüğü, kontroldakine kıyasla daha fazla olmuştur ve C_3 'ün en düşük değeri bu grup olgularda görülmüştür.

e- C_4 'ün ortalama serum düzeyi, kontrol olguların sigara içmeyenlerinde 35,6 mg/dl, içenlerinde 34,9 mg/dl, Asbestosislilerin içmeyenlerinde 32,6 mg/dl, içenlerinde ise 37,2 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık görülmemiştir ($P > 0,50$). Ancak sayısal olarak, sigara içen Asbestosisli olgularda C_4 serum düzeyi daha yüksek olarak saptandı.

5) Asbestosisli olguların madende çalışmış olup olmadıklarına göre yapılan alt gruplandırmalarında (Tablo- 19):

MADEN İŞÇİSİ n:15		MADEN İŞÇİSİ DEĞİL n: 25		
IgG	1543	1600	t=1,30	P>0,10
IgM	206,5	236,7	t=1,31	P>0,10
IgA	284	300	t=0,50	P>0,50
C ₃	88,7	100,3	t=2,24	P<0,05
C ₄	32,6	32,3	t=0,13	P>0,50

Tablo- 19 Madende çalışmış ve çalışmamış olguların ortalama değerleri.

a- IgG ortalama serum düzeyi, maden ocağında işçi olarak çalışmış olgularda 1543 mg/dl, çalışmamışlarda 1600 mg/dl, değerlerde bulundu. Yapılan t testinde istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmadı (t=1,3 P>0,10).

b- IgM ortalama serum düzeyi, maden ocağında çalışmış olgularda 206,5 mg/dl, çalışmamışlarda 236,7 mg/dl değerlerde saptandı.

Yapılan t testinde istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı görüldü (t=1,31 P>0,10). Ancak sayısal bakımdan madende çalışmamış olgularda, çalışmış olanlara kıyasla bir yükseklik dikkati çekmiştir.

c- IgA ortalama serum düzeyi, maden ocağında çalışmış olgularda 284 mg/dl, çalışmamışlarda 300 mg/dl değerlerdedir. Yapılan t testinde iki grup arasında anlamlı düzeyde bir fark olmadığı anlaşıldı (t=0,50 P>0,50).

d-C₃ ortalama serum düzeyi, maden ocağında çalışmış olgularda 88,7 mg/dl çalışmamışlarda ise 100 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan t testinde, istatistiksel anlamda bir fark olmadığı saptandı ($t=2,24$ $P>0,50$).

e-C₄ ortalama serum düzeyi, madende çalışmış olgularda 32,6 mg/dl, çalışmamışlarda ise 32,8 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan t testinde, istatistiksel anlamda bir farklılık olmadığı görüldü ($t=0,13$ $P>0,50$).

6- Asbestosisli olguların radyolojik kalsifikasyonlarının Grade'lerine göre yapılan alt gruplandırmalarında (Tablo-20):

	K A L S İ F İ K A S Y O N			
	GRADE-1	GRADE-2	GRADE-3	
IgG	1546	1627	1712	$F_{2,37}=0,836$ $P>0,05$
IgM	231	235	216	$F_{2,37}=0,215$ $P>0,50$
IgA	275,7	291,6	309,3	$F_{2,37}=0,2$ $P>0,50$
C ₃	92,2	92,8	106	$F_{2,37}=2,49$ $P>0,05$
C ₄	33,17	32,64	33,75	$F_{2,37}=0,275$ $P>0,50$

Tablo- 20 : Kalsifikasyon Derecelerine göre Ortalama Değerler.

a- IgG ortalama serum düzeyi, Grade-1 olgularda 1546 mg/dl. Grade-2 de 1627 mg/dl ve Grade-3 te 1712 mg/dl değerlerde saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($F_{2,37}=0,836$ $P>0,05$).

b- IgM ortalama serum düzeyi, Grade-1 olgularda 231 mg/dl, Grade-2 de 235 mg/dl ve Grade-3 te 216,5mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($F_{2,37}=0,21$ $P > 0,50$).

c- IgA ortalama serum düzeyi, Grade-1 olgularda 275,7 mg/dl, Grade-2 de 291,6 mg/dl ve Grade-3 te 309,3 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($F_{2,37}=0,2$ $P > 0,50$).

Ancak Grade-3 olgularda, Grade-1 deki değerlere kıyasla sayısal bir artma olduğu dikkati çekmiştir.

d- C_3 ortalama serum düzeyi, Grade -1 olgularda 92,2 mg/dl, Grade-2 de 92,8 mg/dl ve Grade-3 te 106 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı anlaşıldı ($F_{2,37}=2,49$ $P > 0,05$).

e- C_4 ortalama serum düzeyi, Grade-1 olgularda 33,17 mg/dl, Grade-2 de 32,64mg/dl ve Grade-3 te 33,75 mg/dl değerlerde saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($F_{2,37}=0,27$ $P > 0,50$).

7- Asbestosisli olguların kalsifikasyonla birlikte fibrosis bulunması, bulunmaması ve aşırı kalsifikasyon nedeniyle belli olmayışına göre yapılan alt gruplandırmalarda (Tablo-21):

a- IgG ortalama serum düzeyi, fibrosisi bulunmayan olgularda 1569 mg/dl, fibrosislielerde 1647,8 mg/dl ve fibrosisi belirlenemiyenlerde 1765 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmadı ($P > 0,05$). Fibrosisi belirlenemiyen olguların 6/8 i Grade-3 te

bulunmaktadır. Fibrosisi belirlenemeyen olgular gibi Grade-3 teki olguların da IgG ortalamaları, sayısal olarak diğer gruplardandaha yüksek olarak dikkati çekmektedir. Fibrosislilerde de sayısal değer, fibrosisi olmayanlara göre daha yüksektir.

	FIBROSIS				
	+	-	?		
	n: 14	n: 20	n: 6		
IgG	1647,8	1569	1765	$F_{2,37}=0,816$	$P>0,05$
IgM	239	216	214	$F_{2,37}=0,4$	$P>0,50$
IgA	269,4	292,8	359,3	$F_{2,37}=1,73$	$P>0,05$
C ₃	83	99,6	112	$F_{2,37}=8,69$	$P<0,01$
C ₄	32,5	33,6	31,7	$F_{2,37}=0,77$	$P>0,50$

Tablo-21 : Olguların Fibrosis Durumuna Göre Ortalama Değerler.

b- IgM ortalama serum düzeyi, fibrosisi bulunmayan olgularda 216 mg/dl, fibrosislilerde 239 mg/dl, fibrosisi belirlenemiyenlerde ise 214 mg/dl olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede önemli bir farklılık bulunmadı ($P>0,50$). Ancak fibrosisli olgularda sayısal bir yükseklik dikkati çekmiştir.

c- IgA ortalama serum düzeyi, fibrosisi bulunmayan olgularda 292 mg/dl, fibrosislilerde 269,4 mg/dl, fibrosisi belirlenemiyenlerde ise 359 mg/dl değerlerde bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$). Ancak çoğunluğu Grade-3 olan fibrosisi belirlenemiyen olgularda sayısal bir yükseklik izlenmiştir.

d- C_3 ortalama serum düzeyi, fibrosis bulunmayanlarda 99,6 mg/dl fibrosislielerde 83 mg/dl, fibrosisi belirlenemiyenlerde ise 112 mg/dl olarak saptandı.

Sıraya konulmuş ve gruplandırılmış ortalamaların karşılaştırılmasında:

GRUPLAR	n	$\bar{x}$	$\frac{SH}{x}$	GRUPLANDIRMA
1- Fibrosis (-)	20	99,6	3,13	A
2- " (+)	14	83	4,26	B
3- " (?)	6	112	6,2	A

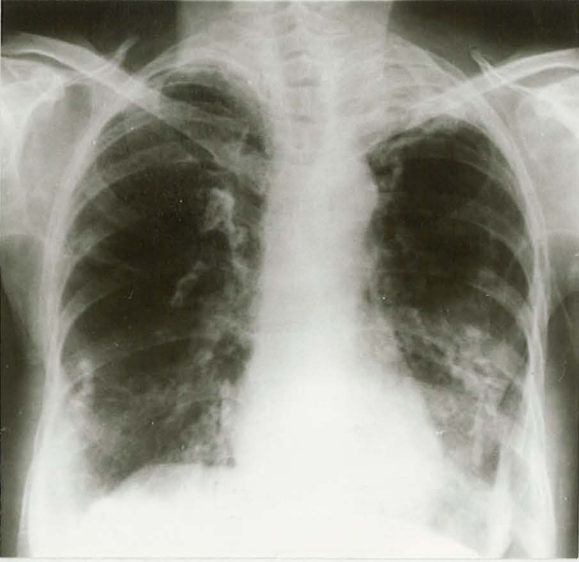
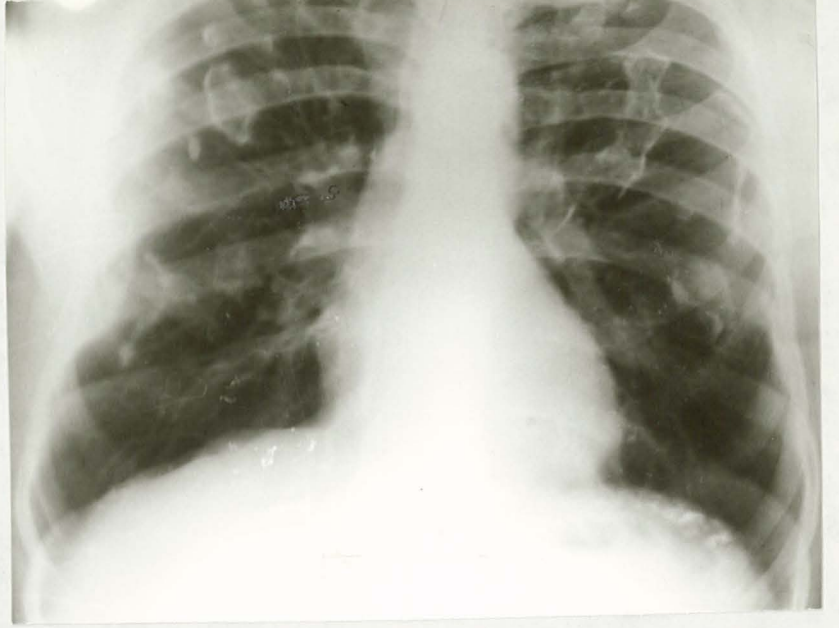
1 ve 3. gruplar birbirinden farksız,

2. grup 1 ve 3. gruplardan anlamlı derecede farklılık göstermiştir. ($F_{2,37}=8,69$ $P<0,01$).

Böylece, fibrosisli olgularda C_3 serum düzeyinin anlamlı derecede düşük olarak saptandığı görülmektedir.

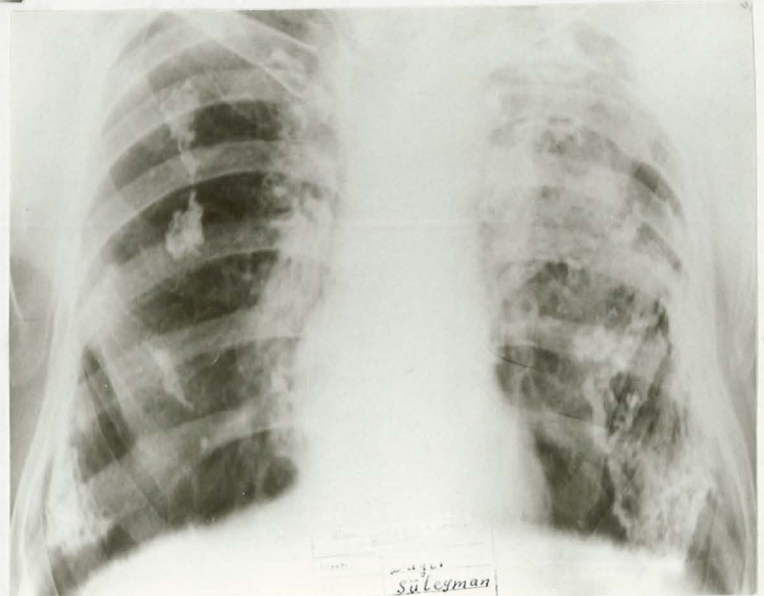
e- C_4 ortalama serum düzeyi, fibrosisi bulunmayan olgularda 33,6 mg/dl, fibrosislielerde 32,5 mg/dl, fibrosisi belirlenemiyenlerde ise 31,7 mg/dl olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tüm gruplarda anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadığı görüldü ($P>0,50$).

Şekil-16: H.İ.B.(6) (101012)
nin direkt PA gra-
fisi.



Şekil-17: H.E.(12) (103253)
nin PA akciğer
grafisi.

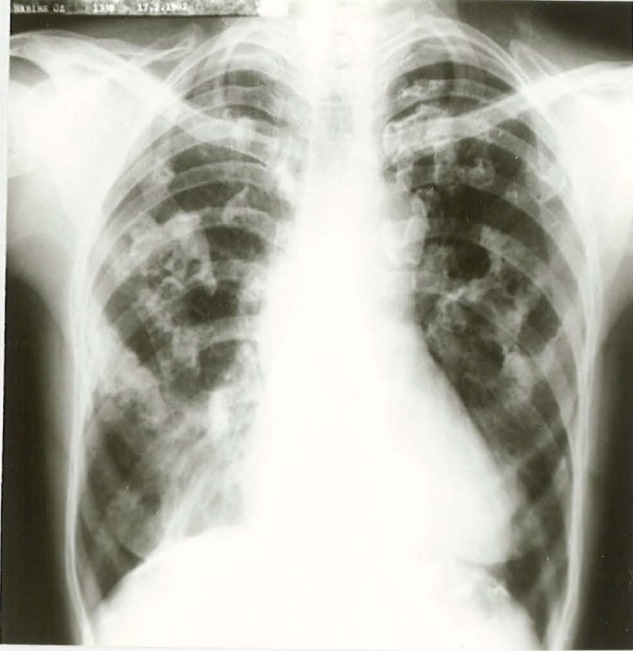
Şekil-18: S.D.(19) (103249)
nin PA akciğer
grafisi.



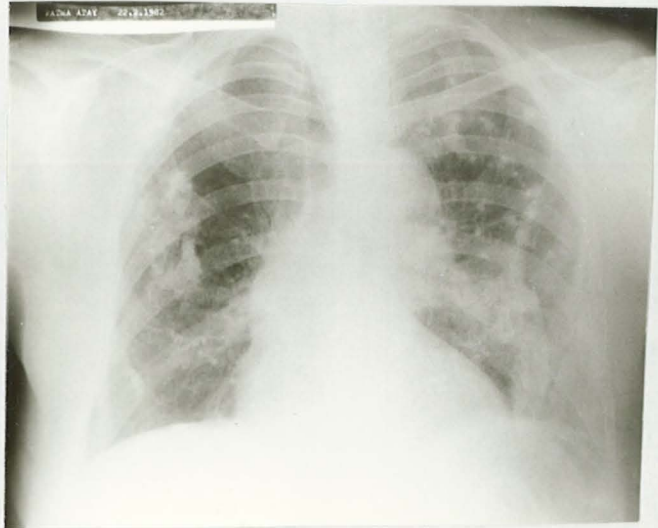
Şekil-19:F.A (22)09653)'nın
PA akciğer grafisi.

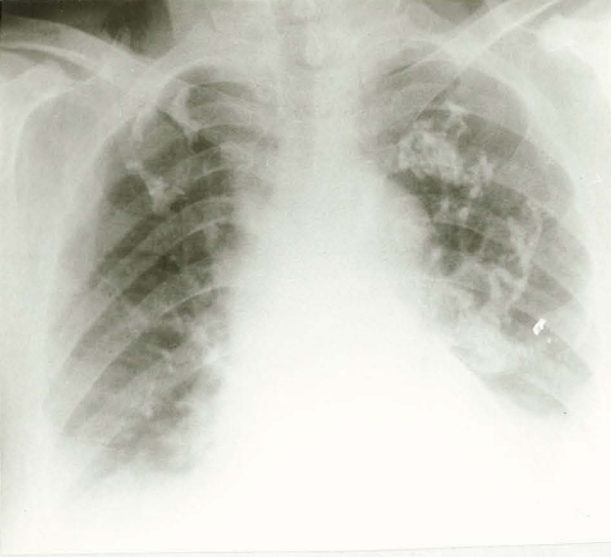


Şekil-20:H.Ö.(24)(101387)nin
PA akciğer grafisi



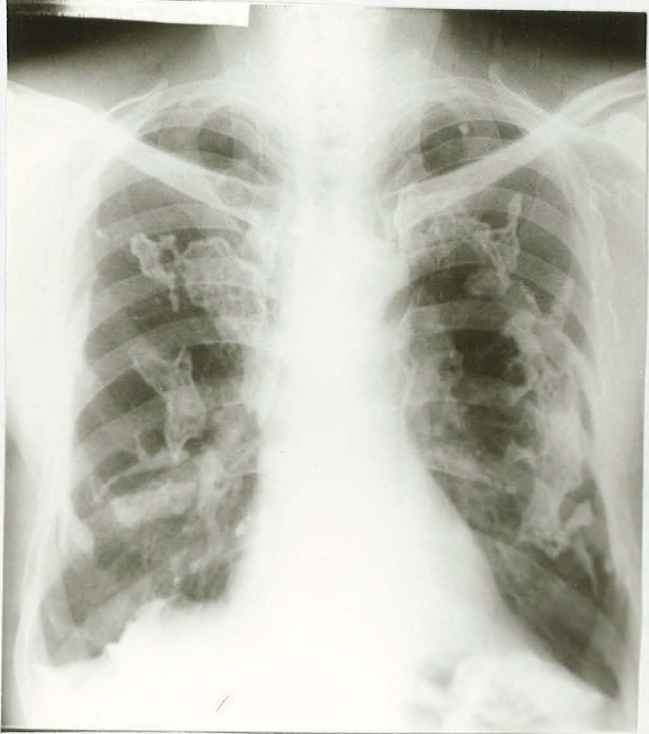
Şekil-21: F.A (27)(79080)'nın
PA akciğer grafisi.



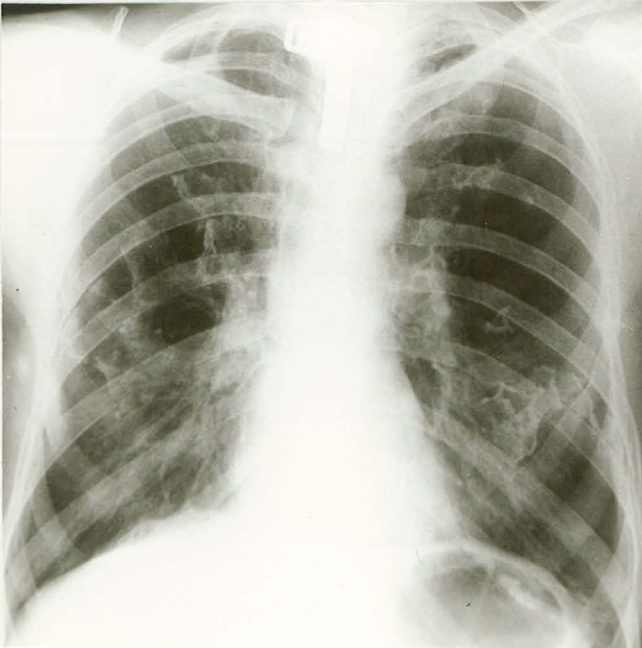


Şekil-22: Z.C. (28) 102595) 'nin
PA akciğer grafisi

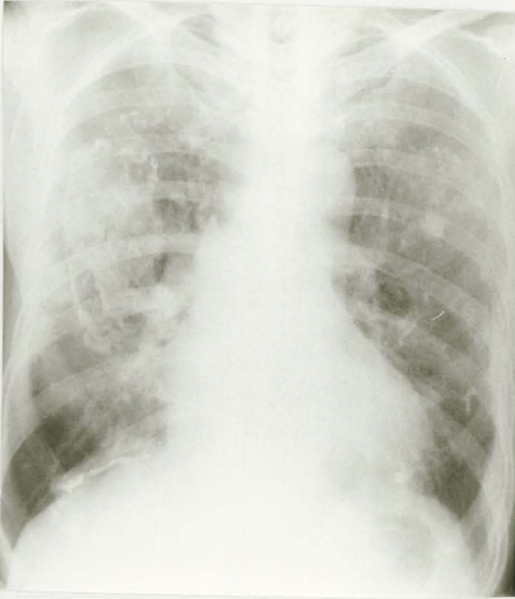
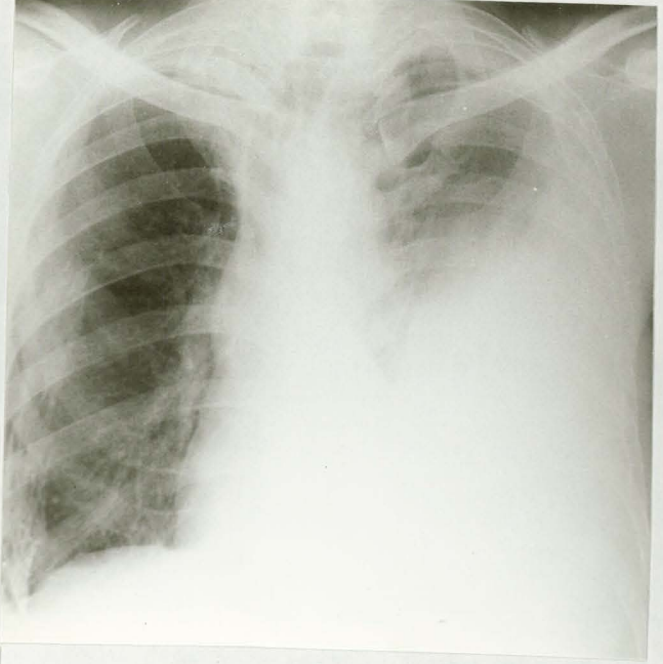
Şekil-23: H.K. (29) (103247) 'nin
PA akciğer grafisi



Şekil-24: A.V. (34) (91883) 'nin
PA akciğer grafisi.

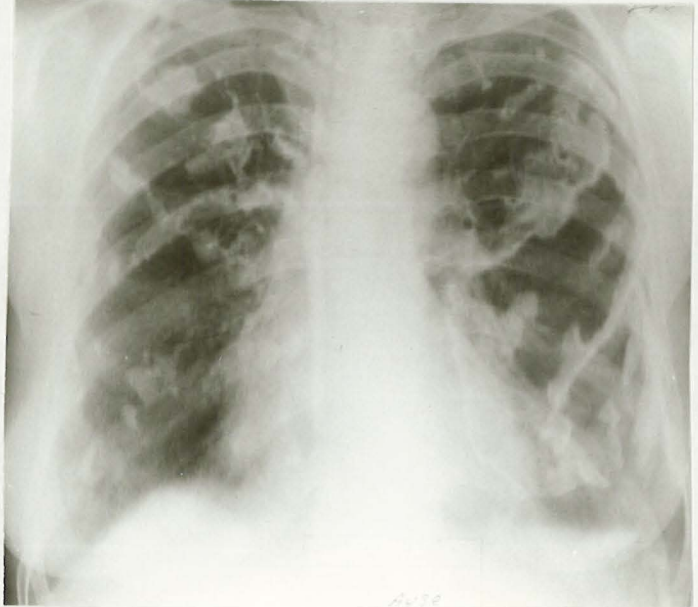


Şekil-25: S.G (37) (99407) 'nin
PA akciğer grafisi



Şekil-26: G.E (39) (36565) 'ın
PA akciğer grafisi

Şekil-27: A.Ö. (40) (10111) 'nin
PA akciğer grafisi.



T A R T I Ş M A

Bu bölümde Asbestosis'e ilişkin radyolojik plevral ve/veya diafragmatik-perikardial kalsifikasyon gösteren olgularda periferik lökosit ve salt lenfosit sayısı, koyun eritrositleri ile rozet oluşturan T lenfosit oran ve salt sayıları, Immunoglobulinlerden IgG, IgM ve IgA'nın, kompleman komponentlerinden C₃ ve C₄'ün serum düzeylerinin sonuçları literatür verileri ile tartışılacaktır.

Akciğer toz hastalıklarının oluşuna ilişkin immuno-biyolojik teori ilk kez 1958 yıllarında Vigliani ve Pernis tarafından ortaya atılmıştır. Daha sonra Kang ve ark. ⁶³ (1974) Asbestosisli, akciğer kanserli ve radyolojik bulgu vermeyen normal asbest işçilerinde hücrel immun mekanizmanın bozulmuş olduğunu ve bunun hastalık tablosunun oluşmasında etken olabileceğini vurguladılar.

Asbest tozlarını soluyan bireyler, aynı zaman süreci içinde ve aynı ortamda çalıştıkları halde akciğer ve plevra lezyonları ile oluş süreleri farklı olmaktadır. Birçok nedenleri olan bu farklılığın temelinde immun sistemin etkilenme durumu ve immun bir yetmezliğin olabileceği düşünülmektedir.

Akciğerler genellikle lenfoid birer organ değillerse de, intravenöz yolla yapılan bir immunizasyondan sonra, akciğer dokusunun da Antikor (Ab) sentezinde kemik iliği,

dalak ve lenf bezleri gibi görev yaptığı ve immunolojik yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu immun yanıtın akciğer parenkimasındaki lenfoid doku aracılığı ile mi, yoksa dolaşımla gelen lenfositlerin akciğerlerde toplanması ile mi ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemektedir ¹¹³. Örneğin: akciğerlerde lokal humoral mukoza immunitesinde, salgısal IgA ve virusları inaktive eden Interferonun önemli rolleri olduğu açıklanmıştır. Buna dayanarak bronş mukozasında immunolojik bir sistemin bulunduğu ileri sürülebilmektedir.

Denebilir ki, Asbest liflerinin solunması ilk kademede akciğerlerdeki bu lokal immun savunma mekanizmasını, daha sonra da genel immun mekanizmayı bozmaktadır. Bu görüş HILL ve Burrell'in ⁵² (1979) yaptıkları deneysel bir araştırma ile desteklenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmayı ada tavşanlarına insan serum albumini partikül veya eriyik halde vererek aerosol immunizasyon yaparak gerçekleştirmişlerdir.

Geniş anlamıyla immun yetmezlik, tüm Edinsel (Spesifik) ve Doğal (Nonspesifik) bağışıklığa ilişkin bozuklukları kapsar. Doğal bağışıklıkla ilgili yetmezliklere örnek olarak nötropeniler, fagositoz ve kompleman defektleri sayılabilir. Edinsel yetmezliklerde ise bozukluk, ya hücresel immunité hücresi olan T lenfositlerinde veya yalnız salgısal immunité elemanı olan B lenfositlerinde olabileceği gibi her iki lenfosit sistemini de tutabilmektedir.

I- Asbestosisli olgularımızda ilk kademede yaptığımız periferik lökosit sayısı ile salt lenfosit sayıları, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel yönden anlamlı olmayan sayısal bir düşüş göstermiştir ($P>0.05$).

Wagner ve ark.¹⁰² (1979) asbestosislilerde periferik lökosit ve salt lenfosit sayısında kontrollara kıyasla anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Kontrol grubumuzda T lenfositlerinin rozet oluşturma oranları ortalama % 64.5, Salt T lenfosit sayısı 1085 olarak saptanmıştır.

Periferik kan T lenfositlerinin rozet oluşturma yüzde oranları, literatürde çok değişik sonuçlarla bildirilmiştir. Wybran ve ark. %4-40 arasında değişen sonuçlarla %12 gibi bir ortalama değer vermişlerdir²⁵.

Steel ve ark.⁹⁴ (1974) % 58, Grupta ve ark.⁸ %26.6, Cohnen ve ark.²⁵ (1975) %63, Horowitz ve ark.⁵⁵ (1975) %58.4 (50-75%), Nelson ve ark.⁷⁶ (1974) ise %63.4 sonuçlar bildirmişlerdir.

Bu değişik sonuçlar, uygulanan tekniğe bağlanmışsa da inkubasyon süresinin, ortamda serum bulunmasının, kullanılan malzemenin, yaştan ve hatta günlük değişmelerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür⁷⁶.

Asbestosis'lilerde E-rozet oranı ve T lenfositlerinin salt sayısı, ilk olarak Kang ve ark.⁶³ (1974) tarafından incelenmiştir. 10 Asbestosisli olguda yaptıkları bu çalışmada E-rozet ve T lenfosit oranı, akciğer kanserli olgulardaki gibi düşük bulunmuştur.

Daha sonra Ramachandar ve ark. ile Kagan ve ark.⁶² (1977) 26 Asbestosisli olguda E-rozet ve T lenfosit oranını anlamlı düzeyde düşük bulduklarını, B lenfosit oranının ise herhangi bir fark göstermediğini bildirmişlerdir.

Wagner ve ark.¹⁰² (1979) fibrotik ve plevral değişiklikleri bulunan Asbestosislilerde E-rozet ve T lenfosit sayılarında kontrollara kıyasla anlamlı bir fark olmadığını açıklamışlardır.

Asbestosisli olgularımızda E-rozet oranı %52, salt lenfosit sayısı ise 842 olarak saptandı.

Görülüyor ki E-rozet ve T lenfositlerinin Asbestosisli olgularda azalma gösterdiğine ilişkin sonuçlarımız, Kang ve Kagan'ın bildirdikleri sonuçlarla paralellik göstermiştir.

Silverman ve ark., olguların yaşı ile birlikte (50 yaşın üstünde) lenfosit sayısı ve T lenfositleri salt sayısında bir düşüş görüldüğünü de değinmişlerdir⁸. Wagner ve ark.¹⁰² (1979) da yaş ve BK sayısı ile salt T lenfosit sayısı arasında anlamlı olmayan hafif bir azalmanın varlığına dikkati çekmişlerdir.

Periferik lökosit, salt lenfosit sayısı, E-rozet oranı ve salt T lenfosit sayısı yönünden yaptığımız karşılaştırmalarda kontrol ve Asbestosislilerin kadın/erkek olguları arasında olduğu gibi yaş dilimleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak ortalama lenfosit sayıları ve E-rozet oranları sayısal olarak kontrol ve Asbestosislilerin yaşlı olgularında düşük olarak saptandı. T lenfosit sayılarının ise kontrol grubunda yaş ile ilgili bir azalma göstermezken, Asbestosisli olgularda 50 nin üstündeki yaş dilimlerinde özellikle belirgin bir düşüş gösterdiği dikkati çekti. Bu bulgumuz daha önceki çalışmaların Asbestosisli olgularında incelenmemiştir.

Sigara tiryakilerinde, sigara dumanı inhalasyonunun bazı immunolojik fenomenleri etkilediği, solunum sisteminde enfeksiyon ve neoplazm gelişmesine olan eğilimi arttırdığı belirlenmiştir. Sigaranın özellikle hücre sel immünite üzerine olan bu değişik etkileri son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur^{54,104}.

HOLT ve ark.⁵⁴ (1973), farelerin immün sistem hücrelerinden özellikle periferik kan lenfositleri, peritoneal ve alveolar makrofajların doku kültürlerinde tütün dumanına karşı yaşama dirençlerinin, diğer epiteloid hücrelere oranla daha azalmış olduğunu göstermişlerdir.

Aydar ve ark.⁸ (1976) en az 8-10 yıldanberi günde 1.5-2 paket sigara içen 15 sağlam olguda yaptıkları çalışmada, T lenfositleri E-rozet oluşumunun sigara içmeyen kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma gösterdiğini saptamışlardır.

Buna karşılık Friedman ve ark. 1973 yılında yaptıkları bildiride, sigara içmeyenlerde T lenfositlerinde bir değişiklik olmadığı halde, içenlerde 50 yaşına kadar bir artma , bu yaştan sonra ise belirgin bir düşme oluştuğunu açıkladılar¹⁰². Silverman, 1975 yılında kronik sigara içenlerde akciğer kanseri oluşmadan önceki dönemde T lenfosit sayısı ve Fitohemaglutinin (PHA)'e lenfoblastik transformasyon yanıtının normal, hatta içmeyenlere kıyasla artmış olduğunu vurgulamıştır.

Kontrol grubu olgularımızda sigara içip içmeme E-rozet ve salt T lenfosit sayısını anlamlı bir şekilde etkilememiştir.

Asbestosisli olgularımızda da salt T lenfositleri sayısı ve E-rozet oluşum oranı, sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamıştır. Ancak sigara içenlerde sayısal bir azalma dikkati çekmiştir. Aynı sayısal azalma, sigara içmeyen kontrol olgularına kıyasla, sigara içmeyen Asbestosisli olgularda da görülmüş, buna karşılık sigara içen kontrol ile Asbestosisli olgular arasındaki düşüş, istatistiksel yönden de anlamlı düzeyde

olmuştur ($P < 0.01$). Bu da Asbest tozları ve sigara beraberliğinin daha fazla değer düşüşüne yol açtığını göstermektedir.

Selikoff ve ark.⁹⁰ (1968) tarafından 370 Asbestosisli olguda yapılan çalışmada, akciğer kanserinin oluşmasında sigara içmenin önemli yardımcı bir faktör olduğu belirtilmiştir.

Bu bilgilerin ışığında 1979 yılında yaptığı bir çalışma ile Wagner¹³⁰, sigara içen Asbestosislilerde, bizim sonuçlarımıza uymayan ve sigara içenlerde immun yanıtın daha fazla bozulduğuna ilişkin son bilgilerle de çelişecek olan bir T lenfosit sayı yüksekliği bulunduğunu bildirmiştir.

Keza Wegman ve ark. (1973), 57 Asbest işçisinde sigaranın Asbestosisi hazırlayıcı bir faktör olup olmadığını klinik, radyolojik ve laboratuvar deneyleriyle incelemişler ve sigaranın bireyleri daha dispoze ettiğini vurgulamışlardır¹¹².

Yazıcıoğlu ve ark.¹¹³ (1975) da Asbestli bölgede yaptıkları 45 plevra ve bronş kanserlilerin %57.5'inin sigara içtiğini bildirmişlerdir.

Weiss¹⁰³ (1971), fibrosisin sigara içen asbest işçilerinin %40'ında bulunduğunu, içmeyenlerde ise bu oranın %24 olduğunu açıklamıştır.

Olgularımızda fibrosis durumuna ilişkin yaptığımız değerlendirmede, sigara içen ve içmeyenlerdeki fibrosis durumunun dağılımında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptamadık ($P > 0,05$). Ancak fibrosisli olgu dağılımı sayısal olarak belirgin bir şekilde sigara içenlerde yığılma göstermiştir (4/10).

Asbestosisli olguların maden işçisi olup olmadıklarına göre yaptığımız karşılaştırmalarında periferik lökosit, salt lenfosit sayısı, E-rozet oluşum oranı ve salt T lenfosit sayısı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Literatürdeki çalışmaların hepsi yalnız Asbest işçilerinde yapılmış olduğundan bu sonuçlarımıza ilişkin bir bilgi bulamadık.

Asbestosisli olguların kalsifikasyonlarının Grade'lerine ve kalsifikasyonla birlikte fibrosis bulunup bulunmamasına göre yaptığımız karşılaştırmalarında periferik lökosit, salt lenfosit sayısı, E-rozet oluşum oranı ve salt T lenfosit sayısı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Kang ve ark.⁶³ ile Haslam ve ark.⁵⁰ (1978) da T lenfosit ve hücrel immunité bozukluğu ve fibrosis arasında bir paralellik bulunduğuna değinmişlerdir.

Kontrol olgularımızın 7 sinde PPD deri testi pozitif, 6 sinda negatif, Asbestosislilerin ise tümünde nega-

tif bulunmuştur. Kontrol ve Asbestosis olguları 40 yaşın üzerinde olduklarında BCG nedbeleri yoktu.

Barış ve ark.¹³ (1978) da Asbestosislilerde PPD gibi Streptokinaz-Streptodornaz (SK-SD) ve Kandida antijen deri testlerinin tüm olgularda negatif olduğunu belirtmişlerdir.

Kagan ve ark.ları, salt T lenfosit sayısında azalma olan Asbestosislilerde, deri testleri anejisi ve lenfoblastik transformasyon yetersizliğinin de bulunduğuna dikkati çekmişlerdir⁶².

Haslam ve ark., 28 Asbestosisli olguda PHA'ne lenfoblastik yanıtın %21 oranında yetersiz olduğunu gözlemişlerdir.

Barış ve Kagan gibi çalışmamızdaki Asbestosisli olgularda da deri testi enerjisi fazladır. Geç duyarlılık reaksiyonu olan deri testlerinde pozitif sonuçlar için, Antijene (Ag) immunolajik bellek, lenfosit-makrofaj ilişkisi, lenfosit proliferasyonu ve lenfokin yapım işlemlerinin sağlam olması gerekmektedir. Bu işlemler ise hücrel immunitayı, dolayısıyla da T lenfositlerinin fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır.

PPD'nin pozitif olabilmesi için bireylerin Asbest tozlarına maruz kalmadan önce, erken yaşlarda Tüberküloz baskını almış olmaları gereklidir. Hastalarımızın yaklaşık tümü doğduğu günden itibaren Asbest liflerine maruz kalıcı bir ortamda bulunmaktadır (Beyaz badanalı evlerde yaşama,

işçi olarak çalışan anne-babanın elbiselerindeki ve çevrede yaygın olan Asbest yataklarının tozları). Bu özellik, tüm olgularımızda PPD'nin negatif bulunmasında büyük bir olasılıkla etken olmaktadır. Böylece erken dönemde hücre sel immunité işlevinde bir bozukluk oluştuğu da söylenebilir kanısındayız.

Kanserli ve Sarkoidoz'lu hastalarda saptanan lenfoblastik yanıtı inhibe edici faktörler gibi, Asbestosisli olgular da da benzer inhibitör faktörlerin varlığına dikkat çekilmiştir⁶¹. Aynı şekilde Asbestosislilerde PHA'e karşı oluşmuş sitotoksik hücrelerin azalmış olarak saptanması da T, B ve Null hücreleri ile makrofajlar arasındaki ilişkilerin de bozulmuş olduğunu kanıtlamaktadır.

Haslam ve ark.nın Asbestosisli olgularda yaptığı çalışmada, deri testlerine anergi gibi PHA'ya yetersiz yanıt alınanlarda, Ig'lerden bir veya birkaçının paralel bir şekilde artmış olduğuna dikkati çektiler.

II- Asbestosislilerde IgG, IgM ve IgA'nın artış gösterdiğini ilk olarak 1971 yılında El-Sewefy vurgulamış¹¹⁸, 1974 te Lange⁶⁷ ve 1977 de Kagan⁶² da aynı paralelde sonuçlar elde etmişlerdir. Kagan ayrıca IgE'nin de artış gösterdiğini, en fazla artışın ise IgG ve IgA'da anlamlı olduğunu belirlemiştir.

Huuskonen ve ark.⁵⁶ (1978) kontrol grubunda:

IgG ortalama serum düzeyini -1350 mg/dl

IgM ortalama serum düzeyini - 89 mg/dl

IgA ortalama serum düzeyini-337 mg/dl

Asbs li olgularda ise:

IgG ortalama serum düzeyini-1465 mg/dl

IgM " " " - 166 mg/dl

IgA " " " - 409 mg/dl değerlerde bul-

duklarını ve bunların Asbestosisli olgularda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Aynı çalışmada IgA ve Alfa₁ antitripsin düzeylerinin fibrosisin radyolojik derece artışı ile paralel bir artış gösterdiğine de değinmişlerdir. Böylece, plevral değişiklikler nedeniyle belirlenemeyen akciğer fibrosisinin derecesi konusunda bu değişikliklerin düzeyine bakarak fikir edinilebileceğini vurgulamışlardır.

Kagan ve ark.⁶², fibrotik Asbestosislilerde yaptıkları çalışmada tükürükte salgısal IgA düzeyinin kontrol grubuna kıyasla yaşla anlamlı derecede yüksek olduğunu ayrı bir çalışmalarında da¹²⁵, fibrosisli olgularda hücre sel immünitenin daha fazla yetmezliğe girdiğini açıklamışlardır.

Çalışmamızdaki Asbestosisli olguların IgG ortalama serum düzeyi, kontrollara kıyasla anlamlı bir artış ($P<0,01$) IgM düzeyi istatistiksel olarak değil sayısal bir artış, IgA ise anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.05$) (Tablo-15).

Sonuçlarımız literatürdeki 4 bildiri verileri ile uygunluk göstermiştir.

Kontrol ve Asbestosisli olgularda her üç Ig'ne ilişkin

kadın/erkek cinslerine göre yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Literatürde bu karşılaştırmaya ilişkin bir bilgi saptanmadı.

Kontrol olguların yaş dilimlerine göre yapılan karşılaştırmalarında IgG de istatistiksel olmamakla birlikte, yaşla paralel sayısal bir artış gözlenmiştir (Tablo-17). IgM ve IgA'da da aynı şekilde bir artış bulunmuştur. Ancak Asbestosisli olgularımızda yaşla paralel IgG ve IgM'de sayısal, IgA'da ise istatistiksel yönden de anlamlı olan bir değer artışı saptanmıştır ($P < 0,01$).

İnsanlarda, B lenfositlerinde Ig yapımını inhibe eden suppressör T hücreleri yaş ile birlikte azalma göstermelerine karşın, helper T hücrelerinde böyle bir azalma olmamaktadır¹⁴⁶. Böylece, yaşlılarda lenfoblastik transformasyon testinde belirgin bir azalma dikkati çeker. Ayrıca yaşlılarda mitojenlere karşı azalmış bir yanıtılık, otoantikor artışı ve eksojen antijenlere karşı azalmış bir antikor yanıtı görülecektir. Oto antikorlar IgG ve/veya IgM sınıfından immunoglobulinler olduklarına göre de yaşlılarda, paralel bir şekilde IgG ve IgM artışı da saptanacaktır.

Bu bilgiler ışığında olgularımızda yaş ile birlikte Ig artışına ilişkin bulgularımız uygunluk göstermiştir. Asbestosisli yaşlı olgularda ise bu artışın daha belirgin olması, vurgulanması gerekli sonuçlarımızdan biri olmuştur.

Kontrol ve Asbestosisli olgularımızın sigara içip içmediklerine göre yaptığımız karşılaştırmalarında, IgG'nin

sigara içmeyen Asbestosisli olgularda, kontrol grubuna kıyasla sayısal bir artış gösterdiği, ancak sigara içen Asbestosislilerdeki artışın çok daha fazla ve anlamlı olduğu saptanmıştır ($P < 0,01$).

IgM'in ortalama serum düzeyi, kontrol grubunda sigara içimi ile sayısal, Asbestosisli olgularda da sayısal, ancak sigara içen ve Asbest tozlarını soluyan olgularda, sigara içmeyen kontrol grubuna göre istatistiksel yönden de anlamlı olan düzeyde bir artış göstermiştir ($P < 0,05$).

IgA'nın ortalama serum düzeyi, Asbestosislilerin sigara içmeyenlerinde kontroldakine kıyasla anlamlı bir artış göstermiş, yine önemli bir farklılıkla Asbestlilerin sigara içenlerinde, kontroldaki içen olgulara göre bir artış olduğu dikkati çekmiştir ($P < 0,01$).

Ig lere ilişkin böyle bir karşılaştırma literatürde saptanmamıştır.

Asbestosisli olgularda, maden işçisi olup olmadıklarına göre yaptığımız karşılaştırmada, her üç Ig'nin anlamlı bir farklılık göstermediği, ancak IgG ve IgM'in maden işçisi olmayan Environmental Asbestosislilerde sayısal bir artış gösterdikleri görülmüştür.

Literatürdeki çalışmalar ise sadece Asbest işçilerinde yapılmıştır.

Asbestosisli olgularımızın kalsifikasyonlarını derecelendirerek yaptığımız karşılaştırmalarda, her üç Ig'de

de anlamlı bir farklılık görülmedi, ancak IgA'da Grade-3 olgularda sayısal bir artış olduğu saptandı.

Daha önceki çalışmalarda Asbestosis kalsifikasyonlarının derecelerine göre böyle bir değerlendirme yapılmadığı görülmüştür.

Asbestosisli olgularda kalsifikasyonla birlikte fibrosis bulunması, bulunmaması ve aşırı kalsifikasyon nedeniyle belirlenememesine göre yaptığımız karşılaştırmada özellikle IgA düzeyinin fibrosisli olgularda artma gösterdiğine ilişkin sonucumuz, Huuskonen ve ark.larınca bildirilen sonuçla uygunluk göstermiştir.

KAGAN ve ark. sonuç olarak, Asbest tozları ile immun sistemin dengesinin bozulduğunu, hücresel immunitede Ig'leri arttırıcı yönde bir bozukluk oluştuğunu ve bunun T ve B lenfositleri arasındaki dengeli ilişkinin aksaması ile açıklanabileceğine değinmişlerdir⁶².

B lenfositleri üzerine Feedback kontrolu sağlayan hücrelerin suppressör T lenfositleri olduğu ve esas fonksiyonun bu hücrelerde aksadığı üzerinde durulmaktadır. Bu yetmezlik sonucunda da otoimmun hastalık tablolarının oluşabileceği daha önce bildirilmiştir.

Otoimmun hastalıkta humoral immunité mekanizması kadar, hücresel immunité mekanizması da önemlidir. Normalde değişik birçok tipteki Ag'e karşı gelişmiş olarak düşük kon-santrasyonlarda ve herhangi bir hastalığa yol açmadan Ab'lar

bulunmaktadır. Bunlar lense karşı veya Ig moleküllerinin antijenik determinantlarına karşı olabilecek şekilde geniş bir yayılım gösterirler. Normal bireylerde bulunan otoantikörlerin yaşla birlikte artma göstermesi ve 60 yaşın üzerindeki bir kişide aşağıdaki otoantikörlerden enaz birine rastlama şansı % 50'den fazladır. Bu antikörler ANA, RF, Antimitokondrial, Antiribozomal, Antisurrenal, Antitiroid veya mide parietal hücrelerine karşı gelişen antikörlerdir. Bunların çoğu IgG ve/veya IgM sınıfındandır ve dokuya veya türe özgü değildirler.

Bu Ab'lar, çoğunlukla kompleman sistemi aracılığı ile ciddi doku bozukluğuna yol açmaktadırlar.

Normalde organizmada bulunup az titrasyonda Ab oluşumuna da yol açan Ag'ler, ilgili oldukları lens, sinir dokusu, tiroid ve testis dokularında bulunurlar. Daha sonraki yaşam dönemlerindeki travma, enfeksiyon gibi etkenlerle bu otoantikörler lenforetiküler sisteme açılarak otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilirler. Bazı Ag'lere karşı edinsel immun yanıtlar, otosomal dominant genlerin kontrolü altındadır ve bu genler major histokompatibilite (HLA) lokusları ile ilgilidirler. Hücre zarında bulunan bu HLA antijenleri her bireyde 4 tanedir ve 2 si 1., 2 si de 2. lokusta bulunurlar. Bir çift anneden, bir çift de babadan gelir. Immun yanıtı kontrol eden ve "Immun Response-İr" genleri denenen genler, T hücre düzeyindeki yanıtları kont-

rol ederler. Bu Ir genlerinin bazı otoimmun hastalıklara genetik bir yatkınlıkla ilgili oldukları belirtilmektedir³².

Asbest tozlarının inhale ediliş dozları ve süresinin Asbestosisin oluşmasında önemli olmadığı anlaşıldıktan sonra kişisel faktörler üzerinde durulmağa başlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak Merchan ve ark⁷¹ (1975) Asbest işçilerinde HLA antiijenlerini araştırmışlar ve Asbestosis bulguları olanlarda HLA-B27 antiijenlerinin sıklığına değinmişlerdir.

Darke ve ark.³⁰ (1976) B-27 antiijeninin fibrosisli olgularda, fibrosisi bulunmayan işçilere kıyasla 2 kat daha sık olduğuna, hatta bu fenotipteki bireylerin Asbest tozlarına daha kısa bir süre maruz kalmalarına karşılık Asbestosis bulguları gösterdiklerine dikkati çekmişlerdir.

Evans ve ark.³⁷ (1977), Asbestosislilerde HLA-B27 antiijenlerinin istatistiksel anlamda (kontrola kıyasla) bir farklılık bulmadıklarını, özellikle fibrosisi bulunmayan işçilerde B5 antiijenlerinin daha sık rastlandığını vurgulamışlar ve bu antiijenin, bireyleri fibrosisten koruyucu bir etki gösterdiğine değinmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda Gregor⁴⁵ (1979) yine B27, Huuskonen⁵⁷ (1979) ise B18 sıklığına değinmişlerdir.

Otoimmun hastalıkların patogenezinde kesinlikle rol oynayan aşırı duyarlık reaksiyonları sitotoksik immunkompleks ve geç aşırı duyarlık reaksiyonu tipleridir.

Geç aşırı duyarlık reaksiyonları bakteriyel allerji,

kavitasyon, genel toksemi, granulomatoz lezyonlar, çiçek, kızamık döküntüleri, çeşitli mantar enfeksiyonları seyrinde gelişen lezyonlar, kontakt dermatit, homograft reaksiyonları, organizmada oluşmuş mutant hücrelerin eliminasyonu (Kanser inhibisyonu) ve otoantikor teşekkülünün baskılanmasından sorumludur.

Bilindiği gibi kronik, progressif seyirli, histolojik yapılarında lenforetiküler reaksiyon gösteren ve serumda gamma globulin fraksiyonunda genellikle artma görülen organ hastalıklarının son yıllarda açıklanmalarında otoimmün mekanizmaya dayanılmak istenmektedir. Aynı yöneliş toz hastalıklarında da görülmektedir⁴⁸.

Pnömokonyozlardan silikozisli 29 hastada yaptıkları çalışmada Buskarin ve ark.²¹ (1959) beta ve gamma globulin fraksiyonunda, Yazıcıoğlu¹¹⁸ (1979) ise 26 olguluk serisinde özellikle gamma globulinde belirgin bir artma oluştuğunu bildirmişlerdir.

Wilson ve ark.¹⁰⁵ (1977) ince yapılan in vitro çalışmada Asbest liflerinin silika tozlarından oldukça fazla sitolitik ve sitotoksik etkinlikte ve kemotaktik faktörü oluşturma özelliğinde olduklarına dikkati çekmişlerdir. Aynı bildiride Asbest lifleri arasında Krizotil tipinin en etkin olduğu da vurgulanmıştır. Dolayısıyla otoantijenlerin ve buna bağlı otoantikorların belirmesinde Asbest lifleri oldukça etkin olmaktadır.

Kagan'a göre Allison ve ark.ları, adjuvant etkili maddelerin T lenfositlerinin helper etkisini arttırıcı rol oynadıklarını açıklamıştır⁶². Lange ve ark.⁶⁷ (1974) da deneysel olarak Asbest kristalleri enjekte ettikleri hayvanlarda serum gamma globulin düzeyindeki artışı adjuvant etkiye bağlamışlardır. Bu açıklama, Kagan ve ark. tarafından Asbestosislilerin tükürük sekresyonlarında salgısal IgA düzeyindeki artışla da desteklenmiştir.

Pnöмокonyosis ile birlikte otoimmun hastalıklardan Romatoid Artrit, in görölmesi, bilindiği gibi Caplan Sendromu olarak tanımlanmaktadır. Bu sendromun silikosis dışında Asbestosis ile birlikte de bulunabileceği birçok kez bildirilmiştir⁷⁵. Bunun üzerine de Asbestosisin oluşmasındaki muhtemel immunolojik değişmelere ve otoantikör araştırmalarına yönelinmiştir.

Özesmi⁷⁹ (1980) de bir olgu bildirimi ile bu konuya değinmiştir.

Sezer⁹¹ (1980), kömür işçisi pnöмокonyozlu 58 olguda ANA ve Antimitokondrial antikor olumluluğunu % 69 oranında bulmuş ve RF gibi Antimitokondrial ve ANA'ların otoimmun hastalıkların nedeni olduklarına değinmiştir.

Burrel²⁰ (1967) pnöмокonyozlularda otoantikörlerin bulunduğunu ve bunların IgG ve IgM olduklarını vurgulamış, Turner-Warwick de 80 Asbest işçisinde yaptığı çalışmada RF ve ANA'nın % 27 pozitif olmasına karşılık, bu pozitif-

liğin normal popülasyonda % 5 oranında bulunduğunu saptamıştır. Ayrıca Asbestosislilerde bu pozitiflik durumunun tozlara maruz kalınan süre ile değil, radyolojik lezyonla paralel bir artış gösterdiğine ve fibrosislilerde bu artışın daha sık olduğuna değinmiştir¹⁰⁰.

RF gibi LE faktörünün de IgG sınıfından bir otoantikör olduğu ve DNA'ya karşı oluştuğu, dolayısıyla LE faktörünün de bir ANA olarak kabul edildiği belirtilmiştir.

Huuskonen ve ark.⁵⁶ (1978) Asbestosislilerde yaptıkları çalışmada Waaler-Rose (Wa-Ro), Lateks fiksasyon, AST-O ve ASTA titrasyonlarını yüksek bulduklarını, ANA pozitifliğinde ise bir fark saptamadıklarını vurgulamışlardır. Ancak ANA'nın kadın Asbestosislilerde daha sık olduğuna değinmişlerdir. Aynı hastalarda organ spesifik otoantikörlerden Tireoglobulin, Pariyetal hücre, glomerul, düz kas ve mitokondri antikörlerinin pozitifliğinin de yüksek olduğu saptanmıştır.

Lange⁶⁸ (1980) ANA'nın cinse bağlı kalmaksızın Asbestosislilerde ve özellikle yaşlı olgularda % 50 oranında rastlandığını bildirmiştir. Ayrıca ANA pozitifliğinin Asbest tozlarının dozuna bağlı olarak arttığını, tozlara maruz kalıp radyolojik bulgu vermeyen işçilerden kadınlarda, erkeklere kıyasla 2,7 kat fazla bir oranda rastlandığını ileri sürmüştür. Buna dayanarak nuklear Ag'lere olan immun yanıtın sekse bağlı bazı faktörlerle etkilendiğinin düşünülebileceğini belirtmiştir. Ancak Asbestosis bulgusu verenlerde cins

farkı bulunmamıştır. Bu sonuca göre, Asbestosislilerde ANA'ya neden olan faktörler, Asbestosis bulguları bulunmayan kadınlardaki gibi sekse bağlı faktörlerle fasilite olmamaktadır.

İleri sürüldüğüne göre otoantikörlerin oluşumunda etken olan, cinse bağlı faktörlerden çok belki de HLA antijen özellikleridir.

Daha önceki çalışmasında (1974) yine Lange, uzun süre tozları solumanın ANA pozitifliğinde önemli bir etken olduğunu ve Asbestosislilerdeki ANA'nın özellikle IgG sınıfında bulunduğunu vurgulamıştır.

Asbestosisli olgularımızda Ig'lere ilişkin bulgularımız, otoantikörlere ilişkin çalışmalarla bağdaşır bir görünüm vermiştir.

Asbestosislilerde otoantikörlerin oluşum mekanizmaları henüz kesin olarak bilinmemekte ve çeşitli görüşler ileri sürülmektedir:

1- Doku otoantijenlerine olan normal immun yanıt, Asbest tozları ile modifiye olmakta,

2- T hücre fonksiyonu, Asbest lifleri ile bozulmakta ve otoantikör oluşumundan sorumlu gözetim azalmaktadır. Böylece akciğer fibrosisi olmadan bile otoantikörlerin oluşumu gerçekleşebilmektedir.

Asbestosiste bu iki olasılıktan herhangibiri veya iki-

si birden belki de etkili olmaktadır.

Belirli otoimmün hastalıklar ve tümör oluşumunda T lenfosit fonksiyon bozukluğunun etken olduğu, T lenfositlerin B lenfositleri üzerindeki kontrolünün kalkması ile Ig'lerde ve otoantikörlerde artma olduğu belirlenmiştir⁶⁴.

İmmün sistemin bu gözetim işlevinin bozulması sonucu bazı edinsel ve doğal bağışıklık yetmezliği olan kişilerde otoimmün hastalıklar gibi neoplazmlar da normallere kıyasla daha sık olmaktadır².

Hücrel immünite, kanser oluşumunun baskı altında tutuluşu ile ilgilidir. Somatik mutasyonlar veya başka nedenlerle oluşan neoplastik hücrelerin yüzeysel Ag'leri tümör için özeldir ve neoplastik hücreyi, aynı dokunun normal hücresinden ayırır. Organizma içinde sürekli bir kontrol görevi yaparak bu neoplastik klon hücrelerini tahrip etme T hücrelerinin sitotoksik etkilerine ilişkin olan görevleridir¹⁰⁹.

Suppressor T lenfositlerinin geç duyarlık reaksiyonunu düzenleyici bir faktör salgıladığı anlaşıldığı gibi aynı suppressor T lenfositlerinin ayrıca tümör oluşumuna karşı da bir faktör salgıladığı belirtilmiştir⁶⁹.

Lynch ve Smith'in 1935 yılında ilk kez Asbestosis ile akciğer kanseri beraberliğini bildirmelerinden sonra birçok araştırmacının dikkati Asbestosis ve kanser üzerine çekilmiştir.

Yazıcıoğlu ve ark.¹¹³ (1980), solunum sistemi malign tümörlü 162 hasta dosyasının retrospektif incelemesini yapmış-

lar ve Asbestli bölgeden gelenlerde Plevral neoplazmin (Mezotelyoma), Asbestli olmayan bölgelerden gelenlere kıyasla 23 kez, aynı araştırmacıların daha sonra yaptıkları çalışmalarda ise 11,4 kez daha sık olduğu bildirilmiştir^{116,117}. Bronş kanserlerinin de Asbestosisli olgularda 2,5 kez daha fazla olduğunu görmüşlerdir.

Aynı yıl Barış ve ark.¹², Nevşehir'in Karain köyünde 1970-1974 yılları arasında vefat edenlerden 13'ünün plevral mezotelyomalı olduğuna dikkati çekmişlerdir.

Kang ve ark.⁶³ (1974), 10 akciğer kanserli olguda yaptıkları araştırmada salt lenfosit sayısı ile E-rozet oranını ve PHA'ne lenfoblastik transformasyonun düşük olduğunu saptamışlardır. Bu sonucu, hücrel immünite yetmezliğine bağlamışlar ve saptanan yetmezliğin akciğer kanserinin oluşmasını hazırlayan önemli bir faktör olduğuna değinmişlerdir.

Asbest liflerini inhale edenlerde, kanser riskinin immunolojik incelemelerle önceden saptanabileceği 1973 yılında toplanan Kanser komitesinin raporu ile belirlenmiştir⁸⁶.

Wagner ve ark.¹⁰² (1979) da mezotelyomalılarda periferik lökosit, E-rozet oranı ve salt T lenfosit sayılarında anlamlı bir azalma bulunduğunu açıklamışlardır.

40 olgumuzdan 2 sinde plevral mezotelyoma, 1 inde de Larinks kanseri vardır.

Sigara içen Asbest işçileri, benzer yaş grubundaki sigara içmeyen kontrol grubuna kıyasla 92 kez daha fazla akciğer

kanserinden ölmektedirler. Sigaranın Asbestosislilerdeki bu arttırıcı etkisi Selikoff tarafından şu şekilde açıklanmağa çalışılmıştır⁹⁰:

- Asbest liflerinin ileri derecede adsorbsiyon yeteneği vardır ve sigara dumanının içindeki karsinojen maddeleri adsorbe ederler. Böylece komşu oldukları doku hücrelerini daha yüksek konsantrasyonda karsinojen maddelerin etkisine maruz bırakarak karsinomların daha sık oluşmasına yol açabilir.

Asbestosisli olgularımızda genelde Ig'lerde artma yanında T lenfosit sayısında da belirgin bir azalma görülmesi, Asbestosisde otoimmün ve neoplazik süreçlere olan yatkınlığa ilişkin görüşlerle paralellik göstermiştir.

III- Kompleman sisteminin C_3 ve C_4 komponentlerinin Agar-da tek yönlü immunodiffüzyon yöntemi ile saptanması, kantitatif bir yöntemdir ve komponentlerin direkt aktif formlarını göstermez⁷. Ancak aktivasyon proçesi sonunda komplemanın reaksiyona giren komponentlerindeki azalma, ister katabolizmanın artması, ister üriner atım, isterse sentezin azalmasına bağlı olsun, sonuçta aktivasyon yolu hakkında fikir verir.

Araştırmamızda C_3 ve C_4 'ün birlikte çalışılmasında bu bilgilerden yararlanılmıştır.

Bilindiği gibi C_4 klâsik aktivasyon yolunun, C_3 ise klâsik ve alternatif aktivasyon yollarının temel elemanıdır

(Şekil-4). Böylece C_3 azalmalarının tek başına bulunuşu aktivasyonun alternatif yolla, C_4 ile birlikte oluşunun ise aktivasyonun klâsik yolla olduğunun kanıtlarıdır.

Commander ve ark.²⁶ (1972), 20 Lupus'lu hastada kompleman sisteminin klâsik yolla aktive olduğunu ve bunun sonucunda C_3 serum düzeyi yanında C_4 'ün de azaldığını, selektif olarak alternatif yolun aktive olduğu glomerulonefritlilerde ise yalnız C_3 'ün azalma gösterdiğini açıklamışlardır.

Çalışmamızda Commander ve ark.'nın bu açıklamalarına uygun olarak saptadığımız verilerimize ilişkin yaptığımız literatür taramasında Huuskonen ve ark.⁵⁶ nın 1978 yılında Asbestosislilerde gerçekleştirdikleri bir çalışmaya rastladık.

Araştırmacılar 132 Asbest işçisinde yaptıkları bu çalışmada C_3 teki değer düşüşüne ilişkin verimize karşın, belirgin (96 mg/dl den 147 mg/dl.ye), C_4 te ise çok az bir yükseklik saptadıklarını bildirmişlerdir (10-30 mg/dl'den 33 mg/dl.ye).

Aynı çalışmada C_3 düzeylerinin özellikle fibrosisin radyolojik kategorisi ile paralel bir artış gösterdiği ileri sürülmüştür.

Asbest ile ilgili hastalık tablolarının oluşmasında liflerin büyüklüğü yanında makrofajlarla fagosite edilebilmeleri ve hücrelerin veya lizozomların erimesi gibi birçok faktör ileri sürülmüştür. Ancak son yıllarda silika ve asbest gibi kristallerin özellikle Ig veya diğer proteinleri yüzelerine adsorbe ettikleri, ayrıca kompleman sisteminin aktivas-

yonunu da etkiledikleri üzerinde durulmağa başlanmıştır.

Hasselbacher⁵¹ (1979) bu amaçla Asbest çeşitlerinde yaptığı çalışmada Amfibol liflerinin hafif negatif yüzeyel şarj, Krizotil liflerinin ise aşırı bir pozitif şarj özelliği gösterdiklerini ve bu elektrostatik nitelikleriyle proteinleri adsorbe ettiklerini açıklamıştır. Krizotil lifler, bu aşırı pozitif şarjlı yüzeyleri ile Amfibol liflerden daha fazla IgG adsorbe etmektedirler. Adsorbe olmuş IgG, makrofajların fagositoz yeteneğini arttırdığı gibi liflerin oluşturacağı hücre zarı erimesini de engellemektedir. Ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açmaktadır.

Wilson ve ark.¹⁰⁶ (1977), Asbest liflerinin kompleman proteinlerini adsorbe ederek özellikle alternatif yolu, Hasselbacher ise alternatif yol yanında az da olsa klasik yolu da aktive ettiğini ileri sürmektedirler.

Asbest liflerinden Krizotil'in daha fazla Magnesium taşıdığı bilinmektedir. Son yıllarda alternatif yolun aktivasyonu için bu elementin gerekliliğine değinildiğine göre³⁹, Krizotil tipi liflerin bu özellikleriyle diğer liflere kıyasla daha çok alternatif yolu aktive ettikleri de ileri sürülebilir.

Kompleman sisteminin aktivasyonu ile de kemotaktik faktörler salgılanmakta ve alveolar makrofajların sayısı artmış olmaktadır. Makrofajlar, akciğerlerde enfeksiyöz yanıtın birer düzenleyicisi rolünü oynarlar. Ayrıca kemotaktik faktörlerin

etkisi ile bu hücrelerden Elastin, Kollajenoz, Lizozim, Fosfolipas gibi enzimler de açığa çıkar⁴⁶. Bu enzimler, özellikle kollajen ve elastin gibi parenkim ana proteinlerinin parçalanmasına yol açan enzimlerdir. Asbestosisteki fibrosis analogu olarak kabul edilen İdiopatik pulmoner fibrosislielerde bronş lavaj sıvısında aktif kollajenoz düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Asbestosisteki fibrosis de bu mekanizma ile oluştuğu kabul edilmektedir¹⁶.

Asbestosisli olgularımızda C_3 'ün anlamlı bir farklılıkla ($P < 0,05$) düşüş göstermesine karşılık C_4 'ün ancak sayısal hafif bir azalma göstermesi olgularımızda özellikle alternatif yoluna aktivasyona uğradığını, klasik yolun ise çok az etkilendiğini kanıtlamaktadır. Bu sonucumuz Hasselbacher'in Asbest liflerinin alternatif yol yanında az da olsa klasik yolu da aktive ettiklerine ilişkin açıklamaları ile uygunluk göstermiştir.

Asbestosislilerde kompleman komponentlerine ilişkin literatürde bir tek çalışma saptanabilmiş, olgularımızda aşağıda yaptığımız alt gruplandırmalar ve karşılaştırmalarından elde ettiğimiz sonuçları bu literatür çalışmasında bulamadık.

Kontrol ve Asbestosisli olgularımızın kadın/erkek olarak yapılan gruplandırmanın karşılaştırılmasında C_3 serum düzeyi Asbestosisli erkeklerde anlamlı bir farklılıkla kontrol kadınlardan düşük olarak saptandı ($P < 0,05$) (Tablo-16). Kontrol erkeğe göre ise sayısal bir düşüklük görüldü.

C₄ serum düzeyi kadın ve erkek Asbestosisli ve kontrol olgularda anlamlı bir fark göstermemiştir.

Kontrol ve Asbestosisli olguların yaş dilimlerine göre yapılan karşılaştırmalarında C₃ düzeyinde Asbestosisli olguların 40-59 yaş diliminde kontrole kıyasla anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($P < 0,05$).

Tüm olgularda C₄ serum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Kontrol ve Asbestosisli olguların sigara içip içmediklerine göre yapılan karşılaştırmalarında sigara içme gerek kontrol, gerekse Asbestosisli olgularda C₃ değerlerinde anlamlı bir azalmaya yol açmıştır ($P < 0,001$).

Asbestosisli ve sigara içmeyen olgularda kontrollara kıyasla sayısal bir değer düşüklüğü göstermiş, bunun gibi sigara içen Asbestosislilerdeki değer düşüklüğü, kontroldakine göre daha fazla olmuş ve C₃'ün en düşük değeri bu grup olgularda gözlenmiştir.

C₄'ün serum düzeyinde, tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Asbestosisli olguların, madende çalışıp çalışmadıklarına göre yapılan karşılaştırmalarında C₃ ve C₄'ün ortalama serum düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0,50$).

Asbestosisli olguların, radyolojik kalsifikasyonlarının Grade'lerine göre yaptığımız karşılaştırmalarında C₃ ve C₄ değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0,05$ ve $P > 0,50$).

Asbestosisli olguların kalsifikasyonla birlikte fibrosis bulunması, bulunmaması ve aşırı kalsifikasyon nedeniyle belirlenemeyişine göre yaptığımız karşılaştırmalarda C_3 düzeyi fibrosis olanlarda anlamlı derecede bir düşüklük göstermiş ($P < 0,01$), C_4 düzeylerinde ise böyle bir farklılık izlenmemiştir.

C_3 değerlerinde özellikle fibrosisli olgularda saptadığımız anlamlı düşüklük, Huuskonen ve ark.ları tarafından yapılan çalışmadaki artış sonucu ile uygunluk göstermemiştir. Ancak bu sonucumuz daha önce de belirttiğimiz gibi Hasselbacher'in Asbest liflerine ilişkin açıkladığı, özellikle alternatif yolun, çok az da olsa klasik yolun da aktive edildiği yolundaki sonuçları ile paralellik göstermiştir.

S O N U Ç L A R

Asbest tozlarının inhale edilmesi sonucu bilateral jeografik kalsifikasyon saptanan Asbestosis olgularında periferik lökosit, salt lenfosit, E-rozet oluşumu, salt T lenfosit, IgG, IgM, IgA immunoglobulinleri ile C_3 , C_4 kompleman komponentlerinin incelenmesine dayanan bu çalışmamızda başlıca şu sonuçlar elde edildi.

A.

1) Asbestosis'e ilişkin kalsifikasyon (Plevra ve/veya diafragma-perikard) göstermiş bulunan olgularımızın 9'u (% 22,5) Grade-1, 23'ü (% 57,5) Grade-2 ve 8'i (% 20) Grade-3 kalsifikasyon derecelerindedir. Olguların 14'ünde (% 35) belirgin fibrosis, 20'sinde (% 50) fibrosis yok, 6'sında ise (% 15) aşırı kalsifikasyon nedeniyle fibrosis belirgin olarak izlenmemektedir.

2) Asbestosisli olgularımızda periferik lökosit sayısı ile salt lenfosit sayıları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel yönden anlamlı olmayan sayısal bir düşüş gösterdi ($P > 0,05$).

3) Asbestosislilerde E-rozet oluşum oranı ($P < 0,001$) ile salt T lenfosit sayısı ($P < 0,01$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılıkla düşük bulundu.

4) Olgularda cinslere göre yaptığımız karşılaştırmada Periferik lökosit sayısı, kontrol kadın olgularda, kont-

rol erkeklere göre anlamlı bir düşüklük gösterdi ($P < 0,01$).

Asbestosisli kadın/erkek olgularda ise böyle bir farklılık saptanmadı. Salt lenfosit sayısı, E-rozet oranı ve salt T lenfosit sayıları yönünden kontrol kadın/erkek olguların kendi aralarındaki değerlerle, Asbestosislilerdeki kadın/erkek olguların yine kendi aralarındaki değerlerde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Salt lenfosit sayısı, E-rozet oranları ve salt T lenfositleri yönünden özellikle Asbestosislilerin yaşlı olgularında oldukça belirgin sayısal bir düşüklük gözlemlendi.

5) E-rozet oranı ve salt T lenfosit sayısı sigara içen kontrol ile Asbestosisli olgularda anlamlı düzeyde düşüş gösterdi ($P < 0,01$). Bu sonuç, Asbest tozları ve sigara beraberliğinin daha fazla bir değer düşüşüne yol açtığını belirlemiştir.

6) Asbestosisli olguların maden işçisi olup olmadıkları, kalsifikasyon dereceleri ve kalsifikasyonla birlikte fibrosis durumuna göre yaptığımız değerlendirmede periferik lökosit, salt lenfosit, E-rozet ve salt T lenfosit değerleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0,50$).

B:

1) Asbestosisli olgularda IgG serum düzeyi ($P < 0,01$) ile IgA-düzeyi anlamlı bir farklılıkla ($P < 0,05$) yüksek bulundu.

2) Kontrol ve Asbestosisli olgularda her üç Ig'ne ilişkin kadın/erkek cinslerine göre yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yaş dilimlerine göre kontrol olgularda IgG, IgM ve IgA'da yaşla birlikte sayısal bir artış, Asbestosislilerin yaşlı grubunda ise anlamlı bir artış dikkati çekti ($P < 0,05$).

3) Kontrol ve Asbestosisli olgularımızın sigara içip içmediklerine göre yaptığımız karşılaştırmada IgG düzeyi, kontrol grubuna kıyasla sigara içen Asbestlilerde anlamlı bir artış gösterdi ($P < 0,01$).

IgM düzeyi, kontrol ve Asbestosisli olgularda sigara içimi ile istatistiksel yönden değil sayısal düzeyde bir artış gösterdi ($P > 0,05$).

IgA düzeyinde, Asbestlilerin sigara içenlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi ($P < 0,01$).

4) Asbestosisli olgularda, maden işçisi olup olmamaya göre yaptığımız karşılaştırmada her üç Ig düzeyleri, anlamlı bir farklılık göstermedi ($P > 0,10$).

5) Asbestosislilerin kalsifikasyon derecelerine göre yapılan değerlendirmede her üç Ig'de anlamlı bir farklılık görülmedi, ancak Grade-3'teki olgularda sayısal bir artış olduğu saptandı.

6) IgG ve IgM düzeyi, fibrosisli olgularda sayısal bir artış, IgA ise fibrosisli belirgin olarak izlenemiyenlerde sayısal bir artış gösterdi.

C:

1) Asbestosisli olgularımızda C_3 kompleman komponenti serum düzeyi, kontrole kıyasla anlamlı bir düşüş ($P < 0,05$), C_4 ise ancak sayısal hafif bir azalma gösterdi. Bu sonuçlar, Asbest liflerinin özellikle alternatif kompleman aktivasyon

yolunu aktive ettiklerini, klâsik yolun ise çok az etkilen-
diğini vurguladı.

2) Kontrol ve Asbestosisli olgularımızın kadın/erkek gruplarında C_3 düzeyi Asbestosisli erkeklerde anlamlı bir farklılıkla kontrol kadınlardan düşük bulundu ($P < 0,05$). Kontrol erkeğe göre ise anlamlı bir fark görülmedi.

C_4 serum düzeyi kadın ve erkek Asbestosisli ve kontrol olgularda anlamlı bir fark göstermedi.

Yaş dilimlerine göre yapılan karşılaştırmada C_3 düzeyi, Asbestosislilerin 40-50 yaş diliminde kontrole kıyasla anlamlı bir azalma gösterdi ($P < 0,05$).

Tüm gruplar arasında C_4 serum düzeyi yönünden anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

3) Sigara içmenin gerek kontrol, gerekse Asbestosisli olgularda C_3 değerlerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı görüldü ($P < 0,001$).

Asbestosisli ve sigara içmeyen olgular, kontrollara kıyasla sayısal bir değer düşüklüğü göstermiş, bunun gibi sigara içen Asbestosislilerdeki değer düşüklüğü, sigara içen kontroldakine göre daha fazla olmuş ve C_3 'ün en düşük değeri bu grup olgularda gözlenmiştir.

Sigara içiminde C_4 'ün etkilenimi olmamıştır.

4) Olguların madende çalışıp çalışmamasına göre C_3 ve C_4 komponentlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0,50$).

Aynı şekilde kalsifikasyonların derecelerinde de anlamlı bir farklılık yoktu.

C₃ düzeyi fibrosisi de bulunan olgularda anlamlı derecede bir düşüklük göstermiş ($P < 0,01$), C₄ düzeylerinde ise böyle bir farklılık gözlenmemiştir.

Bu sonuçların ışığında araştırmamızla:

a- Asbest tozlarını inhale edenlerde immun sistemin dengesinin bozulduğu, hücresel immunitenin yetersiz duruma gelip, mitojenik hücreleri baskılayıcı ve yok edici fonksiyonunu yapmadığını, bu durumun da ilerde başta akciğer kanseri ve plevral mezotelyomayı başlatan bir etken olduğu,

b- Asbestosisteki fibrosisin, humoral immunitenin bozulması ve Ig'lerin artışı ile kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu oluştuğu,

c- Sigara içiminin ve ileri yaşın bu immun yetersizliği daha da arttırıcı bir etki gösterdiği vurgulanmaktadır.

Ö Z E T

Bu çalışma Asbestosis'e ilişkin bilateral plevral ve/veya diafragmatik-perikardial kalsifikasyonlu 40 hasta ve 13 kontrol grubunda gerçekleştirildi. Olgularda periferik lökosit sayısı, koyun eritrositleri ile rozet oluşturan T lenfosit oran ve salt sayıları, immunoglobulinlerden IgG, IgM ve IgA, kompleman komponentlerinden de C_3 ve C_4 'ün serum düzeyleri belirlendi.

Asbestosislilerde E-rozet oluşum oranı ($P < 0,001$) ve salt T lenfosit sayısı ($P < 0,01$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Bu azalma, Asbestosisli yaşlı olgularda belirgin sayısal bir düşüklük şeklindeydi. Sigara içen Asbestosislilerde, kontrol alt grubuna kıyasla, anlamlı azalma saptandı ($P < 0,01$). Fibrosis durumuna göre herhangi bir farklılık görülmedi.

Asbestosisli olgularda IgG ($P < 0,01$) ve IgA serum düzeyleri anlamlı bir farklılıkla ($P < 0,05$) yüksek bulundu. Her üç Ig'de değer artışı özellikle Asbestosislilerin yaşlı grubunda belirgindi ($P < 0,01$). Sigara içenlerinde IgG ve IgA değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi ($P < 0,01$). Fibrosisli olgularda IgA düzeyinde de anlamlı bir artış vardı.

Asbestosisli olgularda C_3 serum düzeyi, kontrole kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($P < 0,05$), C_4 ise farksızdı. C_3 'teki anlamlı düşüklük Asbestosislilerin 50-59 yaş diliminde de dikkati çekti ($P < 0,05$). Sigara içimi, kontrol ve Asbestosisli olgularda anlamlı bir azalmaya yol açtı ($P < 0,001$). Anlamlı C_3 düşüklüğü fibrozislilerde de gözlemlendi ($P < 0,01$).

Bu araştırmamızla, asbest tozlarını inhale edenlerde immun sistemin dengesinin bozulduğu, hücresel immünitenin yetersiz duruma geldiği, mitojenik hücreleri baskılayıcı veya yok edici fonksiyonun aksadığı, bu durumun da ilerde başta akciğer kanseri ve plevral mezotelyomayı başlatan bir etken olduğu, fibrosisin ise humoral immünitenin bozulması ve Ig'lerin artışı ile kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu olduğu, sigara içimi ve ileri yaşın bu immun yetersizliği daha da arttırıcı bir etki gösterdiği vurgulanmıştır.

K A Y N A K L A R

- 1- ABRAHAM GH and et all: Human triclonal anti IgG gammo-
pathy. I. Isoelectric focussing characteristic of the IgG
IgA and IgM anti IgG and their heavy and light chains.
Immunology 35:3, 437-445, 1978.
- 2- AKKAYNAK S : Immunopatoloji ve akciğer hastalıkları.
Tüb ve Tor. derg. Ek sayı 1, Ogun kardeşler Matbaası
Ankara, 1968.
- 3- AKKAYNAK S : Immunopatoloji ve akciğer hastalıkları. Tüb.
ve Tor. Ek Sayı 1, 1968.
- 4- AKKAYNAK S , AKYOL T , ENACAR N , MENEMENLİ N, ÖĞER O:
Göğüs Hastalıkları 2.baskı,Ogun Kardeşler Matbaacılık San.
Ankara, 1976, 183-198.
- 5- ARTVINLİ M , ÖZESMİ M, ve ark.: Türkiye'de asbestosis.
Tüb ve Tor. 22:2, 111-128, 1974.
- 6- AUERBACH O , CONSTON AS, et al: Presence of asbestos
bodies in organs other than the lung. Chest. 77:2, 133-
137, 1980.
- 7- AUSTEN KF: Inborn and acquized abnormalities of the
complement system of man. Hopkins Med J. 128:57-74,
1971.
- 8- AYDAR S , ÖGÜT A , GÜNDÜZ M.: Sigara içen kişilerde
Terozet oluşum testi. E.Ü.Tıp Fak.Der. 15:1, 49-57, 1976.

- 9- BALCI K: Göğüs Hastalıkları, Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1978, 201-204.
- 10- BALLIEUX RE, HEIJNEN CJ, UYTDEHAAG F: Regulation of B cell activity in man: Role of T cells Immunol. Rev. 45: 3, 1979.
- 11- BARIŞ YI: **P**leural mesotheliomas and asbestos pleuresis due to environmental asbestos exposure in Turkey. An analysis of 120 cases. Hacettepe Bull Med. Surg. 8:165-85, 1975.
- 12- BARIŞ Yİ, KOLAÇAN B, GÖKTEPELİ A: Nevşehir'in Karain köyünde mezotelyoma epidemisi ile ilgili araştırma. XII. Türk Tıp Kong. Elazığ, 1975, 470-73.
- 13- BARIŞ YI, ŞAHİN AA, ÖZESMİ M et al: An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleuresy in the village of Karain/Ürgüp in Anatolia. Thorax 33:2, 181-192, 1978.
- 14- BECKLAKE M: Asbestos-related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. Am Rev. Res. Dis 114: 187,227, 1976.
- 15- BENACERRAF B: Suppressor T cells and suppressor factor. Hospital practice. April, 65, 1978.
- 16- BERNARD JLG: Cellular mechanisms in occupational lung disease. Chest 78:2,384-87, Suppl. 1980.
- 17- BÖYÜM A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human peripheral blood. Scand J Clin Lab Invest 21: (Suppl.97), 87, 1968.

- 18- BRAIN P, GORDON J., WILLETS W A : Rosette formation by peripheral lymphocytes. Clin Exp Immunol 6:681, 1970.
- 19- BRAIN J D : Pulmonary macrophages. Chest 77: 2, suppl. 1980.
- 20- BURRELL R G, WALLACE J P and ANDREWS, C.E.: Lung antibodies in patients with pulmonary disease. Amer Rev. Resp. Dis. 89:697, 1967.
- 21- BUSCARINI L, NECROSIN F : Serum proteins and glycoproteins pulmonary silicosis. Med. Lavoro, 50:368, 1959.
- 22- CANTOR H, BOYSE E A : Regulation of cellular and humoral immunity by T cell subclasses. In Proc. 41st Cold spring harbor symp. Origin of lymphocyte diversity. New York, 1977, Vol XLI, 23.
- 23- CANTOR H, et al: Immunoregulatory circuits among T-cell sets. II. Physiologic role of feedback inhibition in vivo: Absence in N₂B mice. J. Exp. Med. 147:1116, 1978.
- 24- CANTOR H : Control of the immune system by inhibitor and inducer T lymphocytes. Ann Rev. Med. 30:269, 1979.
- 25- COHNEN G, FISCHER K, BRITTINGER G : Human T lymphocyte rosette formation. Immunology 29:337, 1975.
- 26- COMMANDER LG et al: Metabolism of third complement component (C₃) in nephritis. Involvement of the classic and alternate (Properdin) pathways for complement activation. New Eng J Med. 287: 17, 835-40, 1972.

- 27- CUNNINGHAM HM and PONTEFRAC R: Asbestos fibres in beverages and drinking water. Nature 232:332-33, 1971.
- 28- ÇELİKOĞLU S: Modern araştırmaların ışığında asbestosis problemi. Tüberküloz 23:1-2,77-87, 1969.
- 29- ÇELİKOĞLU S: Enfeksiyon dışı akciğer hastalıkları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul 1971, 35-52.
- 30- DARKE C, WAGNER MMF and GRANT McMILLAN GH: HLA-A and B antigen frequencies in an asbestos exposed population with normal and abnormal chest radiographs. Tissue Antigens 13: 228-232, 1979.
- 31- DAVIES JMG : Electron-microscope studies of asbestosis in man and animals. Ann NY Acad. Sci, 132: 98, 1965.
- 32- DİLŞEN N: Otoimmun hastalıklar. II. Ulusal İmmunoloji Kong. İst. 1975, 225-266.
- 33- DÜZGÜNEŞ O: Bilimsel araştırmalarda istatistik. E.Ü. Matbaası, İzmir 1963.
- 34- EL-SEVEFY AZ, HASAN F: Immuno-electrophoretic pattern changes in asbestosis. Ann Occup Hyg 14:25-28, 1971.
- 35- ERB P, FELDMANN M: Role of macrophages in the in vitro induction of T helper cells. Nature 254:352, 1975.
- 36- ETİZ S, ÖZDAMAR K: Biyoistatistik. D.Ü. Tıp Fak. Yayını No: 22, Diyarbakır, 1981.

- 37- EVANS CC, LWINSOHN HC and EVANS JM: Frequency of HLA antigens in asbestos workers with and without pulmonary fibrosis. Brit Med J: 1:603-605, 1977.
- 38- EZIO RFS: The gamma globulin. The structure and synthesis of the immunoglobulins. New Eng J Med. 275:480, 1966.
- 39- FUDENBERG HH, STITES OP, CALDWELL JL, WELLS JV: Basic and clinical immunology. Lange Med. Publ. California, 1976.
- 40- GAZİOĞLU K: Akciğer hastalıkları. Cilt 2. Tek Ofset Matbaası, İstanbul 1978, 755, 914.
- 41- GELFAND EW, SHORE A, GREEN B, LIN MT and DOSCH HM: The E-rosette assay: A cautionary note. Clin Immunol Immunopathol 12:119, 1979.
- 42- GERSHON RK, COHEN P, HENLIN R, LIEBHABER SA: Suppressor T cells. J. immunol 108:586, 1972.
- 43- GERSHON RK: T cell control of antibody production. In contemporary topics in immunobiology. Plenum press. New York, 1974, Vol.3, 1-40.
- 44- GRABNER W, BERGNER D, SAILER D, and BER G: Untersuchungen zur Zuverlässigkeit quantitativer immunoglobulin Bestimmungen (IgA, IgG, IgM) durch einfache radiale Immunodiffusion. Clinica Chimica Acta. 39:59-70, 1972.

- 45- GREGOR A, SINGH S, TURNER-WARWICK M: The role of histocompatibility (HLA) antigens in asbestosis. Brit. J Dis of the Chest 73:3, 253-59, 1979.
- 46- GRÖNHAGEN CR, KURPPA K, FYHRQUIST F and SELRDOS O: Angiotensin-converting enzyme and lysozyme in silicosis and asbestosis. Scand J Resp Dis 59:228-231, 1978.
- 47- GÜLMEZOĞLU E: Bağışıklığın temelleri. 2. Baskı H.Ü. Yay. A/16, Ankara 1979.
- 48- GÜRBÜZ L: Akciğer toz hastalıkları ile otoimmünite arasındaki ilişki. Tüb ve Tor 23:199-204, 1975.
- 49- HARRINGTON JS and ROE FJ: Studies of Carcinogenesis of Asbestos fibers and their natural oils. Ann NY Acad Sci. 132:439, 1965.
- 50- HASLAM PL, LUKOSZEK A, MERCHANT JA and TURNER-WARWICK M: Lymphocyte responses to phytohaemagglutinin in patients with asbestosis and pleural mesothelioma. Clin Exp Immunol 31:178-188, 1978.
- 51- HASSELBACHER P: Binding of immunoglobulin and activation of complement by asbestos fibers. J of Allergy and Clin immunol. 64:4, 294-298, 1979.
- 52- HILL JO and BURRELL R: Cell-mediated immunity to soluble and particulated inhaled antigens. Clin Exp Immunol. 38: 332-341, 1979.

- 53- HINSHAW C, MURRAY J: Diseases of the chest. Saunders Comp. London, 1980, 722-32.
- 54- HOLT RG, THOMAS WR, KEAST D: Smoking and immunity. Lancet 1: 316, 1973.
- 55- HOROWITZ S, GROSHONG T, ALBRECHT R and HONG R: The "active" rosette test in immunodeficiency diseases. Clin Immunol Immunopathol. 4:405, 1975.
- 56- HUUSKONEN MS, RASANEN JA, HUUSKONEN H and ASP S: Asbestos exposure as a cause of immunological stimulation. Scand J Resp Dis. 59:326-32, 1978.
- 57- HUUSKONEN MS, TIILIKAINEN A and ALANKO K: HLA-B 18 antigens and protection from pulmonary fibrosis in asbestos workers. Br J Dis Chest 73:3, 260-70, 1979.
- 58- ILTER Ö: Immunoglobulinler, II. Ulusal immunoloji Kongresi. Işık Matbaası, İstanbul 1975, 56-57.
- 59- ILTER Ö: Immunoglobulinler II. Ulusal Immunoloji Kongresi. İst. 1975, 45-66.
- 60- JONDAL M, HOLM G and WIGZELL H: Surface markers on human T and B lymphocytes: A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. J Exp Med. 136:207, 1972.

- 61- KAGAN E, SOLOMON A et al: Immunological studies of patients with asbestosis. I. studies of cell-mediated immunity. Clin Exp Immunol. 28:261-67, 1977.
- 62- KAGAN E, SOLOMON A et al: Immunological studies of patients with asbestosis. II. studies of circulating lymphoid cell numbers and humoral immunity. Clin. Exp. Immunol. 28:268-275, 1977.
- 63- KANG KY, SERA Y, OKOCHI T and YAMAMURA Y: T lymphocytes in asbestosis. New Eng J Med 291:735, 1974.
- 64- KARAGÜLLE S: Kömür madeni işçisi pnömokonyozunda sellüler immün yetmezlik. XIII. Türk Tüb Kong. İstanbul 1977, 577-79.
- 65- KAY GH: Asbestos in drinking water. J Amer Water Works. Ass 66: 9, 513-14, 1974.
- 66- KISHIMOTO S, TOMINO S, MITSUYA H and FUJIWARA H: Age-related changes in suppressor function of humans T cells. J immunol 123:4, 1586-93, 1979.
- 67- LANGE A, SMOLIK R, ZATONSKI W and SZYMANSKA J: Autoantibodies and serum immunoglobulin levels in asbestos workers. Int Arch Arbeits med 32:313, 1974.
- 68- LANGE A: An epidemiological survey of immunological abnormalities in asbestos workers. Nonorgan and organ specific autoantibodies. Environ Res. 22: 162-175, 1980.

- 69- LIEW FY and CHAN-LIEW WL: Regulation of delayed type hypersensitivity. II. specific suppressor factor for delayed-type- hypersensitivity to sheep erythrocytes in mice. Eur J Immunol 8:168-171, 1978.
- 70- LYNCH KM, SMITH WA: Polmonary Asbestosis. Carcinoma of the Lung in Asbesto-silicosis. Am J Cancer 24:56, 1935.
- 71- MERCHAND JA et al: The HLA system in asbestos workers. Brit Med J 1:189, 1975.
- 72- MILLER L, SMITH WME and BERLINER SW: Tests for effect of asbestos on Benzo-a-pyrene cassinogenesis in the respiratory tract. Ann NY Acad Sci. 132:489, 1965.
- 73- MORETTA L, WEBB SR, GROSSI CE, LYDYARD PM and COOPER MD: Functional analysis of two human T cell subpopulation: Help and suppression of B cell responses by T cells bearing receptor for IgM (T_{μ}) or IgG (T_{γ}) J Exp Med 146:184, 1977.
- 74- MORETTA L, et al: Imbalances in T cells subpopulations associated with immunodeficiency and autoimmune syndromes. Eur J Immunol 7:696, 1977.
- 75- MORGAN WKG: Rheumatoid pneumoconiosis: in association with asbestosis. Thorax 19:433, 1964.

- 76- NELSON FM, MIKI SS, ZULMA F: Combined detection of human T and B lymphocytes by rosette formation with sheep erythrocytes and zymosan C₃ complexes. J of immunol 113: 531, 1974.
- 77- ÖZDEMİR G: Immunoglobulin metabolizma bozukluğu ile müte-
rafık nörolojik hastalıklar. D.Ü. Tıp Fak. Derg. 4:1,
191-98, 1975.
- 78- ÖZESMİ M, ARTVINLİ M, BARIŞ Yİ, KOLAÇAN B, GÖKTEPELİ A:
Mihalıççık asbest bölgesindeki köylerde silikat tozlarıyla ilgili kalsifikasyon prevalansı. Tüb ve Tor. 22:6,
487, 496, 1974.
- 79- ÖZESMİ M: Asbestoziste Caplan Sendromu. Tüb ve Tor. 28:
1-2, 48-52, 1980.
- 80- ÖZYARDIMCI N: Kronik çok ilerlemiş aktif akciğer tüber-
külozlu olgularda kan serumunda IgA ortalama düzeyinin
kantitatif değişiklikleri. Bursa Ü. Tıp Fak. Suppl. 9,
1979.
- 81- PARK, HB, GOOD AR: Principles of modern immunology. Lea
and Febiger, Philadelphia, 1974.
- 8 2- PECK SL, HOELZL WDF: Surface modification of T lymphocytes
observed during rosetting. Science 184:1300, 1974.
- 83- POULIK MD, REISFELD RA: β_2 microglobulins. Curr. Top Mol
Immunol. 4: 157, 1976.

- 84- PREGER L, et al: Asbestos-related disease. Grune and Stratton, London, 1978.
- 85- PTAK W, ZEMBALA M, GERSHON RK: Intermediary role of macrophages in the passage of suppressor signals between T cell subsets. J Exp Med. 148:424, 1978.
- 86- Report of the advisory committee on asbestos cancers to the director of the international agency for research on Cancer. Biological effects of asbestos. Ann. Occup. Hyg 16:9, 1973.
- 87- ROITT IM: Essential immunology. 3th ed. Blackwell scientific Publ. Oxford, 1977.
- 88- RUDDY S et al: The complement system of man. New Eng. J Med 287:612, 1972.
- 89- SELIKOFF IJ, CHURG J and HAMMOND EC: The occurrence of asbestosis among insulation workers in the United States. Ann New York Acad Sc. 132:139, 1965.
- 90- SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, CHURG J: Asbestos exposure-smoking and neoplasia. JAMA 204:106, 1968.
- 91- SEZER AÖ: Kömür işçisi pnömokonyozunda immunflöresans yöntemiyle antimitokondrial ve antinükleer antikor izlenmesi. Doçentlik tezi. 1980.

- 92- SCHEID MP, et al: Differentiation of T cells induced by preparations from thymus and by nonthymic agents. J Exp. Med 138:1027, 1973.
- 93- SCHEID MP et al: Differentiation of T cells induced by preparation from thymus and by nonthymic agents. J Exp. Med 138:1027, 1973.
- 94- STEEL CM: The sheep cells rosette test on human peripheral blood lymphocytes and analysis of some variable factors in the technique. Br. J. Haemat 28:245, 1974.
- 95- STEWART S: Immunology, immunopathology and immunity. Row Publishers Hagerstown, London 1972, 39-43.
- 96- TANGÜN Y: Edinsel immün yetmezlikleri. II. Ulusal immuno-
noloji kongresi. Işık Matbaacılık, İstanbul, 1975, 165-
185.
- 97- TOKGÖZ G, APAYDIN Ü: Böbrek hastalıklarında kompleman
değerler. A.Ü. Tıp Fak. Mec. 31:4, 1291-1300, 1978.
- 98- TOURAINÉ JL, HADDEN JW, GOOD RA: Sequential stage of human
T lymphocyte differentiation. Proc Natl Acad Sci. 74:3414,
1977.
- 99- TURNER-WARWICK M and PARKES WR: Circulating Rheumatoid
and antinuclear factors in asbestos workers Brit Med J,
3:492, 1970.

- 100- TURNER-WARWICK M: HLA phenotypes in asbestos workers.
Brit J Dis of the Chest 73:3, 245-52, 1979.
- 101- VIDINEL I: Akciğer hastalıkları. E.Ü. Matbaası, İzmir
1981, 81-97.
- 102- WAGNER MMF, CAMPBELL MJ and EDWARDS RE: Sequential immunological studies on an asbestos-exposed population.
Factors affecting peripheral blood leucocytes and T lymphocytes. Clin Exp Immunol. 38:323-331, 1979.
- 103- WEISS W: Cigarette smoking, asbestosis and pulmonary fibrosis. Amer Rev Resp Dis. 104:223, 1971.
- 104- WHITEHEAD RH: Cellular immun responsiveness in cigarette smokers. Lancet 1:1232, 1974.
- 105- WILSON MR, RAUMER HR and ASALVARRIO JE: Activation of the alternative complement pathway and generation chemotactic factors by asbestos. J. Allergy Clin Immunol 66:4, 218-222 1977.
- 106- WILSON M, GAUMER HR, SALVAGGIO JE: Activation of the alternative complement pathway and generation of chemotactic factors by asbestos. J Allergy and Clin UImmunol 60: 218, 1977
- 107- WYBRAN J, FUDENBERG HH: Rosette formation a test for cellular immunity. Trans Assoc Ann Physicians 84: 239, 1971.
- 108- WYBRAN J, CARR MC, FUDENBERG HH: The human rosette forming cells as a marker for a population of Thymus derived cells. J. Clin Invest. 51; 2537, 1972.

- 109- WYBRAN J, FUDENBERG HH: Thymus derived rosette forming cells in various human disease states: Cancer, lymphoma, bacterial and viral infections and other diseases. J Clin Invest 52:1026, 1973.
- 110- YALÇINDAĞ Ş: İnsanda immunitenin gelişmesi. II. Ulusal Immunoloji Kongresi. Ist. 1975, 1-15
- 111- YAZICIOĞLU S: Çermik ve civarında sık görülen plevra kalsifikasyonlarının etyo-patogenezi üzerinde araştırma. Doçentlik tezi, 1973-74.
- 112- YAZICIOĞLU S: Asbestosis Araştırması (511 vaka). A.Ü. Diyarbakır Tıp Fak. Der. 3: 1 ve 2, 61-77 ve 239-252, 1974.
- 113- YAZICIOĞLU S, ÖKTEM K, İLCAYTO R, BALCI K, MUTLU T: Asbestosis ve solunum sisteminin primer malign tümörleri arasındaki ilişkiler üzerinde araştırma. Tüb ve Tor. 23: 3-4, 91-105, 1975.
- 114- YAZICIOĞLU S: Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. Chest 70:43-47, 1976.
- 115- YAZICIOĞLU S, İLCAYTO R, BALCI K, ÇELİK T, YORULMAZ B, KALFA AR: Asbestosisle meydana gelen selim plöreziler. D.Ü. Tıp Fak. Derg. 6:1, 1-12, 1977.

- 116- YAZICIOĞLU S, ÖKTEM K, İLCAYTO R, BALCI K, ŞAYLI BS:
Association between malignant tumors of the lungs and
pleurae and asbestosis. A retrospective study. Chest
73: 1, 52-56, 1978.
- 117- YAZICIOĞLU S, İLCAYTO R, BALCI K, ŞAYLI BS: A high in-
cidence of pleural calcification, pleural mesotheliomas
and bronchial carcinomas due to asbestosis in southern
Turkey, D.Ü. Tıp Fak. Derg. 8:1, Suppl. 1979.
- 118- YAZICIOĞLU S: Silvan köylerinde mağaralarda değirmen
taşı yontucularında silikozis araştırması. D.Ü. Tıp Fak.
Derg. 8:1, Suppl. 1979.
- 119- YAZICIOĞLU S, İLCAYTO R, BALCI K, ÖZDEMİR N, YORULMAZ B,
GELİK T, ÖZERCAN Y.: Güneydoğu Anadolu çevresel asbestosis
bağlı endemik olarak görülen plevra kalsifikasyonu ve mezo-
telioma vakaları. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg. 11:354-381.
1980.
- 120- YAZICIOĞLU S, İLCAYTO R, BALCI K, ŞAYLI AS, YORULMAZ B:
Pleural calcification pleural mesotheliomas and bronchial
cancers caused by tremolite dust. Thorax, 35: 564-69,
1980.
- 121- ZEILLER K, SCHINDLER RK, LIEBICH HG: The T lymphocyte sur-
face in development. Israel J Med Sci: 11:1242, 1975.

