

Patoloji Laborantlarında Ksililen Solumanın Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri

Kadir Batcıoğlu*, İ.Çetin Öztürk**, Metin Genç***, Nurettin Aydoğdu****,
Aysun Bay Karabulut*, A.Alev Karagözler*****

* İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya AD, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Malatya

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Malatya

**** Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD, Edirne

***** Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Aydın

Günümüzde pek çok alanda çözücü olarak kullanılan organik bileşikler insan sağlığını ciddi boyutlarda tehdit etmektedir. Bu çalışmada patoloji laboratuvarlarında hemotoksilen boyama ve doku takibi işlemleri sırasında ksililen ve ksilol kullanan laborantların antioksidan sistemleri araştırıldı. Çalışmada 7'si erkek 5'i kadın toplam 12 laborant ve 12 sağlıklı bireyden alınan kanlar kullanıldı. Bu amaçla söz konusu laborantların serum ALP, AST, ALT ve NO_x düzeyleri ile eritrosit içi SOD, CAT ve MDA düzeyleri ölçüldü. Tüm ölçümler fotometrik yöntemlerle gerçekleştirildi ve sonuç olarak serum ALP(135 ±14 U/L), AST(21±4 U/L) ve ALT(19±3 U/L) değerleri normal sınırlar içerisinde bulunurken NO_x düzeyi 44,6±12,0 µmol/L (kontrol: 26,1±2,8µmol/L) olarak bulundu. Eritrosit içi ölçümlerde ise sırasıyla MDA, SOD ve CAT düzeyleri 282,7 ±32,4 nmol/ml, 1667,7±161,8 U/gHb, 99,7±14,3 K/gHb olarak bulunurken bu parametreler kontrol için yine aynı sıra ile 145,3 ±17,2 nmol/ml, 2359,4±223,6 U/gHb ve 221,0±12,3 K/gHb şeklinde tespit edilip yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda NO_x ve MDA düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı bir şekilde artmış (p<0,05); SOD ve CAT aktivitelerinde ise yine kontrole kıyasla anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir (p<0,05). Çalışma bulgularımız patoloji laborantlarının antioksidan savunma sistemlerinin zayıfladığı yönündedir.

Anahtar kelimeler: Ksililen, Ksilol, Oksidatif Hasar, Antioksidan Sistem, Patoloji Laborantları.

The Effects Of Xylene Inhalation On The Antioxidant System Of Pathology Lab Workers

Organic compounds, which are used as solvents in many areas, threaten human health. In this study, the antioxidant system of pathology lab workers who use xylene and xylol during hematoxyline dyeing and tissue pursuit processes were investigated. The bloods from 12 lab workers (7 men and 5 women) and 12 healthy volunteers (7 men and 5 women) were used for this study. For this purpose, SOD, CAT activities and MDA levels in the RBC and NO_x levels, ALP, AST, ALT activities were measured in the serum of each individual. All of the analyses were done using photometric methods. Results were as follows; serum ALP (135 ±14 U/L), AST (21±4 U/L) and ALT (19±3 U/L) levels of lab workers were found in the normal range and NO_x levels were found 44,6±12,0 µmol/L (control: 26,1±2,8 µmol/L). SOD, CAT activities, MDA levels in the RBC were 1667,7±161,8 U/gHb (control: 2359,4±223,6 U/gHb); 99,7±14,3 k/gHb (control: 221,0±12,3 k/gHb); 282,7±32,4 nmol/ml (control: 145,3±17,2 nmol/ml) respectively. SOD and CAT activities were lower than controls (p<0.05). MDA and NO_x levels were significantly higher than controls (p<0.05) and ALT, AST, ALP activities were within the normal ranges. Our results indicate that antioxidant defense systems of pathology lab workers have decreased.

Keywords: Xylene, Xylol, Oxidative Damage, Antioxidant System, Pathology Lab Workers.

Benzen ve türevleri, aromatik hidrokarbonlar ailesine ait bileşikler olup canlı organ izmaları için yüksek toksisiteye sahiptirler.¹ Bunlardan toluen, ksililen ve ksilol günümüzde birçok endüstriyel alanda ve patoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Bu alanlarda çalışan insanlar yeterli koruyucu koşullar sağlanmamışsa her iş günü bu toksik maddelere belirli ölçüde maruz kalmaktadırlar. Aromatik hidrokarbonlar organizmada monooksijenaz enzim sistemleri tarafından metabolize edilirler ve metabolizmaları sonucu reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilen oldukça

aktif oksijen radikallerinin konsantrasyonlarının artmasına neden olurlar.² Ayrıca bu bileşiklerin bir kısım metabolitleri de karbokasyon yapılı radikaller olup biyomoleküllerle doğrudan etkileşebilirler. Ancak aromatik hidrokarbon yapısındaki bileşiklerin en etkin toksisitesini metabolize olmaları sonucu oluşan *epoksi* yapılar oluşturur.

Bu yapılar DNA bünyesindeki bazlara, özellikle guanine hidroksil katılmasına neden olup yapının 8-hidroksi deoksi guanozin formuna dönüşmesine neden olur.³ Guanin üzerindeki bu yapısal dönüşüm ciddi bir DNA mutasyonudur.

Organizmanın toksik kimyasal maddelere maruz kalması sonucu konsantrasyonları artan reaktif oksijen radikalleri hücre membranında lipit peroksidasyonundan, hücre çekirdeğinde DNA hasarına kadar tüm subzellüler organellere etki etmek suretiyle antioksidan savunma sistemini zayıflatmakta, hücre ölümü, beraberinde erken yaşlanma ve birçok hastalığa (kanser, diabet, ateroskleroz, vb.) zemin hazırlamaktadırlar.⁴

Reaktif oksijen türlerinin meydana getirebileceği hasarlar antioksidan enzimlerle (SOD, CAT, GSH-Px) önlenirken, enzim olmayan antioksidanlar (A, E, C Vitaminleri, melatonin, glutatyon vb.) bu hasarları sınırlandırmaya çalışırlar. Katalaz ve Glutatyon Peroksidaz gibi enzimler oldukça reaktif yapıdaki hidroksil radikallerinin öncülü olan hidrojen peroksidi temizleyerek direk bir savunma sağlayabilirler. Süperoksit Dismutaz ise yine çok reaktif bir radikal olan süperoksiti dismute ederken enzim olmayan düşük molekül ağırlıklı radikal temizleyiciler de bu türlerle reaksiyona girerek onları kararlı ve daha az zararlı türlerine dönüştürebilirler.^{5,6}

Hücre içinde oluşan serbest oksijen radikallerinin ilk hedefi hücre membranlarındaki unsature lipitlerdir. Oksidatif stres süresince hücre membranında lipit peroksidasyonu gerçekleşmekte ve lipit peroksidasyonunun bir ara ürünü olan malondialdehit (MDA) konsantrasyonu artmaktadır. Yapılan bir çalışmada hiperoksiye maruz kalan ratlarda membran permabilitesinin arttığı ve tiyo barbutirik asit reaktif maddesi (TBARS) düzeyinin sinaptik plazma membranında yükselme gösterdiği rapor edilmiştir.⁷

Oksidatif stresin, konsantrasyonunun artmasına neden olduğu reaktif oksijen radikallerinden bir tanesi de nitrik oksittir. Sinirsel iletimde oynadığı rol ve damar endotelü üzerine olan etkileri açısından hayati öneme sahip olan bu molekülün artan konsantrasyo-

nu radikalik hasara neden olmakta, özellikle de süperoksit radikali varlığında oksidatif hasar oluşturma kapasitesi çok yüksek olan peroksinitrite dönüşmesi, nitrik oksitin toksik potansiyeli yüksek moleküller arasında sayılmasına neden olmuştur.⁸

Bu çalışma patoloji laboratuvarında çalışan ve kullandıkları teknik gereği ksilen kullanan, dolayısıyla ksilene maruz kalan laborantlarda ksilenin etkisini incelemek amacıyla planlandı. Bu amaçla patoloji laborantlarında karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT, ALP ve nitrik oksit düzeyinin dolaylı bir göstergesi olan total nitrat düzeyleri serumda, lipit peroksidasyonunun ara ürünü olan MDA ve antioksidan enzim sisteminin birer parçası olan SOD ve CAT düzeyleri eritrosit homojenatında ölçüldü.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada yaşları 26 ile 34 arasında değişen 7'si erkek 5'i kadın olmak üzere 3 yılı aşkın süredir patoloji laboratuvarında görev yapan ve hemen her iş günü ksilene maruz kalan toplam 12 gönüllü laboranttan alınan kanlar kullanıldı. Benzer şekilde oluşturulan kontrol grubunda da 7 erkek ve 5 kadın bulunmakta ve yaşları 26 ile 34 arasında değişmektedir. Çalışma grubundaki sigara içen sayısı ile kontrol grubundaki sigara içen denek sayısı eşit tutularak sigaradan kaynaklanabilecek sapmalar elimine edilmeye çalışılmıştır.

Her iki gurubu oluşturan kişilerden standart bir açlık süresinden sonra 5 ml kan alındı. Alınan kanlardan bir miktar örnek derhal sitratlı tüpe alındı ve Coulter STKS marka kan sayım cihazında cihaza ait orijinal hemoglobın kiti kullanılarak hemoglobın düzeyleri ölçüldü. Geriye kalan kanların derhal gerekli işlemleri yapılarak serumları ayrıldı. Ayrılan serumlarda AST, ALT ve ALP düzeyleri OLYMPUS A600 marka biyokimya otoanalizörü ile cihazın orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü. Yine aynı serumlarda Cortas N.K. ve Wakid W.N. yöntemi uyarınca total nitrat düzeyleri ölçüldü.⁹

Serumları ayrılmış olan kanlardan eritrosit dışındaki tüm hücreler uzaklaştırıldı ve yıkanmış olan eritrositler 1/10 (v/v) oranında soğuk distile su ile parçalanarak MDA, SOD, CAT ölçümlerinin yapılacağı eritrosit homojenatı elde edildi.

Elde edilen eritrosit homojenatlarında, buge J.A. ve Aust S.D. yöntemi uyarınca MDA düzeyleri¹⁰, Luck H. yöntemi uyarınca CAT aktivitesi¹¹ ve Fridovich I. Yöntemi uyarınca da SOD aktivitesi¹² tayin edildi.

Patoloji Laborantlarında Ksilen Solumanın Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri

Tablo 1. Sonuçların guruplar arası karşılaştırılması ve p değerleri.

	CAT (K/gHb)	SOD (U/gHb)	MDA (nmol/ml)	NO _x (µmol/ml)
Patoloji Laborant	99,7+/-14,3	1667,7+/-161,8	282,7+/-32,4	44,6+/-12,0
Kontrol	221,0+/-12,3	2359,4+/-223,6	145,3+/-17,2	26,1+/-2,8
P	0,000	0,000	0,000	0,000

Tablo 2. Patoloji laborantları karaciğer fonksiyon testleri ve normal sınırları.

	Patoloji Laborantları(Ortalama)	Normal Değerler
ALP	135+/-14 U/L	64-300 U/L
AST	21+/-4 U/L	0-34 U/L
ALT	19+/-3 U/L	5-30 U/L

SONUÇLAR

Elde edilen bulgular SPSS for Windows programına girildi ve aritmetik ortalamalar standart hata ile birlikte ifade edildi. Grupların SOD, MDA, CAT ve NO_x değerleri normal dağılıma uygunluk gösterdiği için ikili grup karşılaştırılmasında SPSS 9.0 programında parametrik testlerden "independent samples t" testi uygulandı. Tüm parametreler için çalışma gurubu ile kontrol gurubu sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup p<0,05'tir. Sonuçlar Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Ksilen ve ksilol patoloji laboratuvarlarında doku örneklerinin takip ve boyanması aşamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin serbest radikal oluşumunu artırdığı rapor edilmiştir.¹³ Bu noktada soluma yolu ile alınan ksilen, ksilol, toluen ve benzer yapılı aromatik benzen türevlerinin metabolizma üzerindeki etkisi oldukça fazladır. Bu bileşikler öncelikle lipit peroksidasyonunu artırmaktadır. Artmış lipit peroksidasyonu, artmış MDA konsantrasyonu olarak ölçülebilmektedir. Bulgularımız ile bu konuda yapılmış olan çalışmalar arasında paralellik bulunmaktadır.¹⁴ Bu konudaki çalışmalar bir başka noktaya; Vitamin E'nin lipit peroksidasyonunu önlediği ve membran stabilitesine katkıda bulunduğuna dikkat çekmekte olup, bu doğrultuda patoloji laborantlarına vitamin E'ce zengin diyetler önerilebilir.

Aerob organizmalarda gerek normal metabolik yolların işleyişi sırasında, gerekse doğal yollar dışında vücutta alınan bazı kimyasalların metabolizmaları sırasında kuvvetli aktif bileşikler olan serbest radikaller ve elektrofilik maddeler oluşabilmektedir. Bu tip moleküller özellikle kimyasal karsinogenezin çeşitli basamaklarında etkili olabilmekte, tümör promotörlerinin biyolojik etkilerini taklit edebilmektedirler.¹⁵ Aşırı reaktif olan bu moleküller bir taraftan organizmanın sağ-

lıklı işleyişi için gerekli fonksiyonlar gösterirken bir taraftan da hücrel organellere zarar vermemesi için SOD, CAT, GSH-Px gibi antioksidan enzimler tarafından detoksifiye edilirler. Canlı organizmada iki ucu keskin kılıca benzeyen bu denge sağlıklı yaşamın gerek koşullarından biridir. Ancak vücuda dışarıdan giren yabancı kimyasal maddeler (ki bunlar arasında aromatik hidrokarbonlar önemli bir yer tutmaktadır) bu dengenin serbest radikaller lehine kaymasına neden olurlar. Bozulan oksidan-antioksidan denge oluşturduğu oksidatif stresin süresine ve şiddetine de bağlı olmak koşulu ile kanserden diyabete pek çok hastalığın temelini oluşturmaktadır.

Bu durumda, yaşam koşulları ya da çalışma şartları gereği birtakım toksik kimyasal maddelere maruz kalan insanların antioksidan savunma kapasitelerinin yeterli olup olmadığının önemine daha fazla dikkat çekilmesi gerekmektedir.

Organizmamızdaki temel antioksidanları; tokoferoller, askorbik asit, beta karoten, redükte glutatyon gibi direkt radikal yakalayıcılar ve SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz, tiyol transferaz, metalotiyoneinler şeklinde indirek radikal süpürücüler diye sıralayabiliriz. Vücuda giren kimyasalların metabolize edilmeleri sonucu konsantrasyonu artmış olan süperoksit radikallerinin dismutasyonu sürecinde, SOD ile oluşan hidrojen peroksit yüksek toksisitedeki hidroksil radikale dönüşebildiği için GSH-Px ve CAT, SOD ile oluşan hidrojen peroksidi metabolize etmede önemlidir. Uzun süreli oksidatif stres karşısında antioksidan kapasite zayıflamakta, antioksidan enzimlerin aktiviteleri azalmakta ve bu sirkülasyon daha yavaş işlemektedir.¹⁶ Zayıflamış olan antioksidan sistemin ortamdan yeterince uzaklaştıramadığı reaktif oksijen molekülleri lipit peroksidasyonunu artmasına ve analiz edilen örneklerde MDA düzeylerinin yüksek bulunmasına neden olacaktır. Nitekim patoloji laborantlarında da bu yaklaşıma paralel olarak antioksidan enzim aktiviteleri sağlıklı insanlardan oluşan kontrol gurubuna kıyasla

düşük ve MDA düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Paralel bir çalışmada Mattia J. ve arkadaşları benzer molekül yapısına sahip aromatik hidrokarbonlar ailesinin bir üyesi olan toluenin antioksidan enzim sistemini zayıflattığını ve MDA düzeyinde belirgin artışlara neden olduğunu rapor etmişlerdir.² Yine Halifeoğlu ve arkadaşları tiner kullanan boyacılar da yapmış oldukları bir çalışmada tiner solumanın plazma MDA düzeyinin anlamlı bir şekilde artmasına neden olduğunu kaydetmişlerdir.¹⁷

Ortamda konsantrasyonu artan reaktif oksijen moleküllerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun sonucu olarak MDA düzeylerinin yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Ancak antioksidan enzimlerin aktivite kaybının hangi sebeplerden kaynaklandığı henüz tüm çıplaklığıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Radikal yapısındaki substratını detoksifiye eden enzimin yüksek substrat konsantrasyonunda gittikçe azalan turnover zamanla aktivite kaybını doğurabilir. Ayrıca yine oksidatif stres sonucu yüksek konsantrasyonlara ulaşmış olan bu radikaller tüm biyomoleküllere olduğu gibi protein yapısındaki enzime de saldıracaklar ve özellikle aktif merkezde yer alan aminoasitlerde meydana getirebilecekleri muhtemel oksidatif hasarlar enzim aktivitesinde kayıp olarak karşımıza çıkabilecektir. Bunların dışında bu radikaller ilgili enzimin sentezinden sorumlu gen düzeyinde de nükleik asitlerle etkileşebilir ve özellikle singlet oksijen, süperoksit ve hidroksil radikallerinin etkimesi sonucu 8-okzodeoksiguanozin yapısına dönüşen guaninin bünyesindeki bu değişim ciddi bir mutasyon olup ilgili enzimlerin sentezinin gen düzeyinde aksamasına ya da hatalı sentezlenmesine neden olabilir.¹⁸

Farklı bir bakış açısı da şöyle ifade edilebilir ki; artan oksidatif stresle birlikte sentezinin azaldığı ileri sürülen ve antioksidan kapasitesinin öneminden söz edilen melatonin¹⁹, patoloji laborantlarında solunan ksilen ve ksilolün metabolize olmaları sonucu oluşan oksidatif strese bağlı olarak daha az sentez edilmiş olabilir. Antolin ve arkadaşları²⁰ melatoninin süperoksit anyon radikalının dismutasyonundan sorumlu olan SOD-mRNA düzeyini artırdığını ifade etmişlerdir. Bu noktada oksidatif strese bağlı olarak melatonin sentezinin azalmasının, paralel şekilde SOD-mRNA düzeyinin azalmasına ve sentez edilen SOD enziminin yetersiz olabileceği sonucuna varmaktayız. Yapmış olduğumuz çalışmayı bir sonraki aşamada melatonin ve SOD-mRNA düzeylerini de ölçerek genişletmeyi amaçlıyoruz.

Ölçmüş olduğumuz parametrelerden biri de nitrik oksit radikal oluşumunun indirekt bir göstergesi olan to-

tal nitrat (NO_x) düzeyidir. Patoloji laborantlarında serum total nitrat düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı ölçüde artmış bulunmuştur. Nitrik oksit pozitif (vazodilatasyon etkisi) ve negatif (sitotoksitenin mediyatörü olarak) etkiler gösterebilen bir serbest radikaldir. Nitrik oksit ile süperoksitten oluşan peroksinitrit önemli ölçüde sitotoksiktir. Bu radikal membran lipid peroksidasyonunu başlatabilir, oksidize sülfhidrilleri, akonitaz gibi kritik enzimleri inaktive edebilir. Peroksinitrit bilinen en toksik serbest oksijen radikaldir.

Andrian ve arkadaşları yapmış oldukları araştırma sonucu patoloji laboratuvarlarında çalışan laborantların sağlıklarını tehdit eden kimyasal ve biyolojik faktörleri sıralarken major kimyasal zararlıların başında ksilenin bulunduğunu rapor etmişlerdir.²¹

Sonuç olarak aromatik hidrokarbon yapılı kimyasalların solunması sonucu oluşan oksidatif stres sırasında antioksidan defans mekanizmalarının bozulmasının nedeni; serbest oksijen radikallerinin konsantrasyonlarının artması, detoksifikasyon sistemlerinin inaktivasyonu, antioksidanların daha hızlı tüketilmesi ve oksidatif stresin yoğunlaştığı bölgelerde antioksidanların yeterince yenilenememesidir.

Bu noktada antioksidan savunma sistemleri zayıflamış olan patoloji laborantları oksidatif hasar sonucu oluşabilecek pek çok hastalık için risk gurubudur, diye düşünmekteyiz. Hastane yönetimleri bu konuda bazı önlemler almalıdır. Öncelikle havadan ağır olan bu çözümler ortamda çökeceğinden patoloji laboratuvarlarının havalandırmaları yere yakın yerlerde olmalıdır. Çalışma bençlerinin üzerinde mutlaka çeker ocak bulunmalıdır. Gerekliğinde kullanabilecekleri maskeler bulundurulmalıdır. Bu kişiler antioksidan sistemlerini destekleyecek gıdalara öncelik vermelidirler. Her şeyden önemlisi patoloji laborantları bu konuda bilgilendirilmeli ve daha bilinçli olmaları sağlanarak yaşam şekillerini ve beslenme alışkanlıklarını bu doğrultuda düzenlemelidirler.

KAYNAKLAR

- 1- Aldashev AA, Igumnova TV, Servetnik-Chalara GK. Effect of benzene and its homologues on body ascorbic acid allowance under prolonged C. Vitaminization. *Vopr.Pitan.* 1980;1:38-41.
- 2- Mattia CJ, Lebel CP, Bondy SC. Effect of toluene and its metabolites on cerebral reactive oxygen species generation *Biochem. Pharmacol.* 1991;42:879-82.
- 3- Toshio K ; Huberman E. ; Marguardt H. Binding of K-region epoxides and other derivatives of PAH to DNA, RNA and proteins of transformable cells. *Chem. Biol. Int.* 1972;4:389-97
- 4- Norman JT. Antioxidants and diseases: More questions than answers. *Nutrition Res.* 2000;20:449-51.
- 5- Pierrepiche G, Laberit H. Oxygen free radicals, melatonin and aging. *Exp. Gerontology* 1995;30:213-27.
- 6- Gonzales A, Avclair C, Viosin E, Gautero H. SOD, CAT and GSH-Px in RBC triom patients with malignant disease. *Cancer Res.* 1984;44:4137-40.
- 7- Urano S, Sato Y, Makabe S. The influence of Vitamin C and E or β -carotene on peroxidative processes in persons with myocardial ischemia *Pol. Merkurizus Lec.* 1998;4:12-25.

Patoloji Laborantlarında Ksilen Solumanın Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri

- 8- Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Cell Physiol.* 1996;271:40:1424-37.
- 9- Cortas NK, Wakis WN. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium reduction method. *Clin.Chem.* 1990;36:1440-4.
- 10- Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation *Methods in Enzymol.* 1978;12:302-10.
- 11- Luck H. *Methods of enzymatic analysis 2nd Edt.* Verlag Chemie. Acad.Press. 885-888
- 12- Fridovich I. Antioxidant defences in the lung *Ann.Rev.Physiol.* 1986;48:693-702.
- 13- Mattia CJ, Ali SF, Bondy SC. Toluene-induced oxidative stress in several brain region and other organs *Mol. Chem.Neuropathol.* 1993;18:313-18.
- 14- Ulakoğlu EZ, Saygi A, Gümiştaş MK. Alterations in superoxide dismutase activities, lipid peroxidations, and glutation levels in thinner inhaled rat lung:relationship between histopathological properties *Pharmacol Res.* 1998; 38:209-14.
- 15- Di Guiseppi. The toxicology of moleculer oxygen specieses *CRC Crit.Rev.Toxicology* 1984;12:315-42.
- 16- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts *Arch.Biochem.Biophys.* 1996;246:501-14.
- 17- Halifeoglu I, Canatan H, Ustundag B, İlhan I, İnanç F. Effect of thinner inhalation on lipid peroxidation enzymes of people working with paint thinner *Cell Biochem. And Func.*2000;275:263-7.
- 18- Ravant JJ, Di Mascio P, Martinez GR, Cadet J. Singlet oxygen induces oxidation of cellular DNA *The J. of Biol.Chem.* 2000;275:40601-4.
- 19- Pierrefiche G, Laborit H. Oxygen free radicals, melatonin and aging *Exp.Gerantology* 1995;30:213-27.
- 20- Antolin I, Rodriguez C, Sainz RM, Mayo JC. Neurohormone melatonin prevents cell damage effect on gene expression for antioxidant enzymes *FASEB J.* 1996;10:882-90.
- 21- Andrian A, Pira E. What's new in managing health hazards in pathology departments *Pathol Res.Pract.* 1994;190:1214-23.

Yazışma Adresi:

Kadir Batıoğlu
İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya AD,
MALATYA