



**GEBE HASTALARDA FLEBİT TEDAVİSİ İÇİN  
UYGULANAN KURŞUN ASETAT TOKSİTESİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Davut Serdar SAYILGAN**

**Analitik Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Alptuğ ATILA**

**Yüksek Lisans Tezi-2021**

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

**GEBE HASTALARDA FLEBİT TEDAVİSİ İÇİN  
UYGULANAN KURŞUN ASETAT TOKSİTESİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Davut Serdar SAYILGAN**

**Analitik Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Alptuğ ATILA**

**ERZURUM  
2021**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>8</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kurşun.....	3
2.1.1. Kurşunun Vücuda Alınma Yolları .....	4
2.1.2. Kurşunun Emilimi ve Metabolizması .....	6
2.1.3. Kurşunun Fetal Sağlık Üzerine Etkileri.....	8
2.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi (ICP-MS) .....	10
2.2.1. ICP-MS Cihazının Tarihçesi.....	10
2.2.2. ICP-MS Çalışma Prensibi .....	11
2.2.3. ICP-MS Genel Birleşenleri .....	12
2.2.3.1. Örnek Giriş Sistemi .....	12
2.2.3.2. Atomlaştırıcı (Plazma).....	13
2.2.3.3. Arayüz (Interface).....	13
2.2.3.4. İyon Optiği.....	13
2.2.3.5. Kütle Spektrometresi .....	14
2.2.3.6. Dedektör.....	13
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>16</b>

3.1. Hasta Grubu .....	16
3.2. Kan Örneklerin Hazırlanması .....	176
3.3. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler .....	177
3.4. Örneklerin Hazırlanması.....	178
3.5. Kalibrasyon Eğrisinin Türetilmesi.....	178
3.6. Kullanılan Cihazlar .....	178
3.6.1. ICP-MS Şartları .....	20
3.7. Yöntem Validasyonu .....	21
3.8. İstatiksel Analiz .....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>25</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>29</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>30</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>35</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>35</b>
<b>EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....</b>	<b>36</b>
<b>EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>37</b>

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Alptuğ ATILA'ya en derin saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında tam kan numunelerin alanmasında Dr. Öğr. Üyesi Gamze Nur CİMİLLİ ŐENOCAK'a (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum) alıŐmalarım sırasında ilgive desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen eŐime ve aileme teşekkür ederim.

**Davut Serdar SAYILGAN**

## ÖZET

### Gebe Hastalarda Flebit Tedavisi İçin Uygulanan Kurşun Asetat Toksikitesinin Belirlenmesi

**Amaç:** Düşük tehdidi ile yatan hastalarda doğum sancılarını kontrol etmek amacıyla intravenöz olarak uygulanan ritodrinin damarlarda oluşturmuş olduğu flebitin tedavisi için epidermal olarak uygulanan kurşun asetat çözeltisinin toksitesinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metot:** Ritodrin uygulaması yapılan hastalarda flebit tanısı konulduktan sonra 15 dakika süreyle topikal olarak % 1 kurşun asetat çözeltisi uygulandı. Topikal kurşun asetat uygulamasından önce ve 2 saat sonra, her gebe kadından 5 mL kan alındı. Analizler yapılana kadar numuneler -80 °C’de bekletildi. Mikrodalga ile asitlendirilerek yakma işlemi ile tam kan numuneleri hazırlandıktan sonra ICP-MS ile analizler yapıldı. Sonuçlar istatistiki olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Tam kan örnekleri, valide edilen ICP-MS yöntemi ile analiz edildi. Validasyon sonuçlarında % BSS ve % BH değerlerinin kabul edilebilir sınırlarda olması sonuçlarımızın yüksek kesinlik ve doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. LOD ve LOQ değerlerinin 0,0418 ve 0,1395 ppb gibi düşük seviyelerde olduğu için ICP-MS yönteminin hassasiyeti yüksektir. Korelasyon katsayımızın 1’e yakın olması kurşun seviyelerinin ICP-MS sonuçlarıyla korele olduğunu kanıtlamaktadır. İki farklı analist ve iki farklı derişimde kurşun çözeltisi ile hesaplanan yüzde geri kazanım değerleri (% 98-102) kabul edilebilir aralıktaydı. Ayrıca t-testi, kurşun asetat maruziyeti kaynaklanan tam kan kurşun seviyesindeki artışın anlamlı olduğu ortaya çıkarılmıştır.

**Sonuç:** Düşük gebelik riski taşıyan hastalara IV ritodrin uygulaması sonucu oluşan flebitin tedavisi için yapılan topikal kurşun asetat çözeltisinin uygulaması sonucunda deriden sistemik dolaşıma kurşun geçişi tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Flebit, kurşun asetat, ritodrin, topikal

## ABSTRACT

### **Determination of Lead Acetate Toxicity for Phlebitis Treatment in Pregnant Patients**

**Aim:** It is the study of the toxicity of lead acetate solution applied epidermally for the treatment of phlebitis caused by ritodrine administered intravenously to control the labor pains in hospitalized patients with the threat of miscarriage.

**Material and method:** % 1 lead acetate solution was applied topically for 15 minutes after the diagnosis of phlebitis in patients undergoing ritodrine administration. Before and 2 hours after topical lead acetate application, 5 mL of blood was drawn from each pregnant woman. Samples were kept at -80 °C until analysis. After preparing whole blood samples by burning process by acidification with microwave, analyzes were made by ICP-MS. Results were evaluated statistically.

**Results:** Whole blood samples were analyzed by the validated ICP-MS method. The fact that the % BSS and % BH values are within acceptable limits in the validation results shows that our results have high precision and accuracy. The sensitivity of the ICP-MS method is high because the LOD and LOQ values are at low levels such as 0.0418 and 0.1395 ppb. The fact that our correlation coefficient is close to 1 proves that the lead levels are correlated with the ICP-MS results. Percent recovery values (% 98-102) calculated with two different analysts and two different concentrations of lead solution were within the acceptable range. In addition, the t-test revealed that the increase in whole blood lead level resulting from lead acetate exposure was significant.

**Conclusion:** As a result of the application of topical lead acetate solution for the treatment of phlebitis caused by IV ritodrine administration in patients with low pregnancy risk, lead transmission from the skin to the systemic circulation was detected.

**Key Words:** Phlebitis, lead acetate, ritodrin, topical

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Ar</b>	:	Argon
<b>He</b>	:	Helyum
<b>HCl</b>	:	Hidroklorik asit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:	Hidrojen peroksit
<b>HNO<sub>3</sub></b>	:	Nitrik asit
<b>L</b>	:	Litre
<b>µG</b>	:	Mikrogram
<b>mL</b>	:	Mililitre
<b>µL</b>	:	Mikrolitre
<b>µM</b>	:	Mikrometre
<b>Pb</b>	:	Kurşun
<b>ppm</b>	:	Milyonda bir kısım
<b>ppb</b>	:	Milyarda bir kısım
<b>R<sup>2</sup></b>	:	Korelasyon katsayısı
<b>%</b>	:	Yüzde
<b>°C</b>	:	Derece santigrat
<b>BH</b>	:	Bağlı hata
<b>BSS</b>	:	Bağlı standart sapma
<b>GİS</b>	:	Gastrointestinal sistem
<b>ICP-MS</b>	:	İndüktif eşleşmiş plazma- Kütle spektrometresi
<b>IV</b>	:	İntravenöz
<b>LOD</b>	:	Teşhis sınırı
<b>LOQ</b>	:	Miktar tayin sınırı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. ICP-MS cihazının şematik görünümü .....	12
Şekil 2.2. Dört kutuplu bir kütle analizörünün görünümü.....	14
Şekil 2.3. Elektron transfer dedektörü .....	15
Şekil 4.1. Standart kurşun çözeltilisinin kalibrasyon eğrisi.....	23
Şekil 4.2. Paired samples t-testi ile yapılan istatistiksel analiz sonuçları.....	24



## TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 3.1.</b> Tam kan numunelerin hazırlanmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan kimyasallar ve çözücüler.....	17
<b>Tablo 3.2.</b> Tam kan numunelerin hazırlanmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan cihazlar .....	18
<b>Tablo 3.3.</b> Agilent 7800 Quadropole ICP-MS cihazının ayarları ve çalışma parametreleri .....	21



# 1. GİRİŞ

Hamilelik ve yenidoğan döneminde meydana gelen olaylar anne ve çocuk sağlığının temelini oluşturur. Bu iki kişinin sağlığı, halk sağlığını temsil eder. Yenidoğan ve perinatal ölüm hızı, toplumun sağlık düzeyinin gelişimini gösteren en güvenilir kriterdir. Bu oranı düşürmenin en önemli yolu bebek ölümlerinin nedenlerini belirlemek ve önlemektir.<sup>1,2</sup> Erken doğum eylemi (Preterm doğum), fetüs ve yenidoğan bebeklerin ölüm ve morbiditesinin ana nedenidir.<sup>3</sup>

Beta-adrenerjik agonistler preterm doğumu durdurmak için kullanılır. Beta-adrenerjik agonist ritodrin preterm uterin aktiviteyi inhibe ederek doğumu 24 ile 48 saat geciktirebilmektedir. Ritodrin, gebelere intravenöz (IV) olarak uygulanır.<sup>4,5</sup> IV ilaç uygulaması esnasında uygulamadan kaynaklı gebe kadınlarda flebit gelişir. Flebit önlenemezse, damarda enfeksiyona neden olabilir. Flebitin engellenmesi için ya ritodrin farklı bir damardan verilmelidir ya da enfeksiyonu ve ödemi önleyecek ajanlar kullanılmalıdır.<sup>6,7</sup>

Türkiye’de Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümleri’nde ritodrin uygulanan gebelerde, flebit, iltihaplanma ve ödem gelişmemesi için rutin olarak kurşun asetat çözeltisi kullanılır. Çözelti enjeksiyon bölgesine spanch vasıtasıyla tatbik edilmektedir. Kurşun asetat uygulaması flebit gelişimini önlemede başarılı sonuçlar vermektedir.<sup>8</sup> Ancak bu uygulama toksik etkileri nedeniyle ağır metallerden olan kurşunun annede ciddi komplikasyonlara ve erken doğuma sebep olmasının yanısıra, yenidoğanda da olumsuz sağlık sorunlarına yol açabilir.<sup>8,9</sup> Kurşunun fetüse veya bebeğe ulaşmasının tek yolu annenin kurşun maruziyetidir. Bu nedenle, fetal kurşun maruziyetini azaltmanın tek yolu, annenin kurşun maruziyetini en aza indirmektir.<sup>10,11</sup>

Kurşun farklı yollardan vücuda alınabilir. Topikal uygulanan organik ve inorganik kurşun türlerinin ciltte, karaciğer, dalak ve böbreklerde biriktiği belirlenmiştir. Organik

kurşun asetatın, inorganik kurşun nitrata oranla deride daha fazla biriktiği bildirilirken, sistemik dolaşıma geçişi ve toksisitesi hakkında kesin sonuçlar elde edilmemiştir.<sup>12-15</sup>

Kan, eser metallerin dokular arasında taşınmasından sorumlu olan biyolojik sıvıdır. Bu metallerin miktarı ve metabolizması hakkında en önemli bilgi kaynağıdır.<sup>16,17</sup> Eser metallerin analizleri için tam kan, serum ve plazma en sık kullanılan biyolojik matrislerdir.<sup>18-21</sup> Yapılan literatür taramalarında, gebe kadınlarda eser metal analizi için; tam kan,<sup>21-27</sup> plazma,<sup>19,21,28</sup> serum<sup>18,29</sup> ve idrar<sup>20,30</sup> numunelerinin kullanıldığı görülmüştür.

Topikal kurşun asetat uygulamasında, kurşunun sistemik dolaşıma karışması hakkında net bilgilerin olmaması flebit tedavisinde şüphelere yol açmaktadır. Bu çalışmada kurşun asetat uygulanan gebelerin kanına ağır metal olan kurşunun geçip geçmediğini araştırdık. Bu amaçla çalışmamızda, flebit oluşan hastalara % 1 kurşun asetat çözeltisi tedavi amaçlı 15 dakika boyunca topikal olarak uygulandı. Uygulamaya başlamadan önce (kontrol grubu) ve uygulamadan 2 saat sonra (kurşun grubu) gebe hastaların tam kan örnekleri alındı. Bu iki grubun tam kanlarında bulunan kurşun seviyeleri ICP-MS cihazıyla ölçüldü. Gruplara ait veriler birbiriyle istatistiki olarak karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kurşun

Kurşun, doğada bolca bulunabilen ve kolay işlenebilen bir metaldir. Bu yüzden kurşun endüstride oldukça fazla kullanılmaktadır. Bu sebeple gelişmiş endüstriyel ülkelerde insan sağlığını akut veya kronik zehirlenme ile tehdit eden bir ağır metaldir. Geniş kullanım ağı, kurşunun çok farklı kaynaklar vasıtası ile insana ulaşmasına sebep olur. Kurşun hem araç egzozları ve fabrika bacalarından havaya salınarak, hem de su, besin gibi temel ihtiyaçlar aracılığı ile her an karşımıza çıkabilen bir madde olmuştur.

Kurşun periyodik cetvelin 4-A grubunda yer almaktadır. Kurşunun atom numarası 82, atom ağırlığı 207.2 g/mol, yoğunluğu 11.34 g/cm, erime noktası 327.4 °C ve kaynama noktası 1744 °C dir. Kurşunun doğada, kütle numaraları 208, 206, 207 ve 204 olan 4 farklı izotopu vardır. Kurşun doğada organik ve inorganik formlarda bulunabilmektedir.<sup>31(s.4-17)</sup>

Organik kurşun bileşikleri; başlıca benzine katkı olarak kullanılan tetrametil kurşun, tetraetil kurşun ve plastik sanayide kullanılan kurşun stearattır. Kendine has kokulu, saydam sıvı maddeler olan organik kurşun bileşiklerinin kaynama noktaları çok düşük olduğundan (kurşun tetraetil 200 derece santigrat, kurşun tetrametil 100 derece santigrat) hemen buharlaşırlar ve uçuculuklarının diğer petrol bileşenlerinden daha fazla olması nedeni ile ilave edildiği yakıtın uçuculuğunu arttıırırlar. Benzin ürünlerinde yapılan düzenlemelerle 1976'dan itibaren kurşun çıkarılma işlemleri başlatılmıştır. O nedenle organik kurşun alımı mesleki maruziyet ile sınırlı kalmıştır. Organik kurşun kirliliğın küçük bir kısmından sorumlu olmasına rağmen inorganikten daha toksiktir, bunun sebebi ise vücudun kurşunu daha kolay absorbe etmesidir.

İnorganik kurşun bileşikleri; borular, saf metal olarak levha, tel, kablolar ve yapı kaplama malzemelerinde kullanılır. Alaşım olarak akümülatör üretiminde yeri vardır.

Bileşikleri kırmızı kurşun ( $Pb_3O_4$ , kurşun tetraoksit), kurşun monoksit ( $PbO$ ), kurşun silikat ( $PbSiO_3$ ), beyaz kurşun ( $PbCO_3$ , kurşun karbonat), kurşun kromat ( $PbCrO_4$ ) ve kurşun sülfürdür ( $PbS$ ). Kurşun nitrat ve asetat, ara ürün olarak ve özel uygulamalarda görev yapan çözüner tuzlardır.

Kurşun asetat ( $Pb(CH_3COO)_2$ ) tatlımsı tadı ile aynı zamanda kurşun (II) asetat, kurşun diasetat, plumbous asetat, kurşun şekeri, Satürn tuzu veya Goulard en toz olarak bilinen, beyaz, kristalize yapıda bir kimyasal bileşiği, Kurşun (II) oksidin asetik asit ile işlenmesiyle yapılır. Diğer kurşun bileşikleri gibi, toksik özellik gösterir. Kurşun asetat gliserin ve su içerisinde çözüner. Su ile trihidrat,  $(Pb(CH_3COO)_2) \cdot 3H_2O$ , monoklinik kristal madde oluşturur, aynı zamanda renksiz veya beyaz renklidir.<sup>31(s.4-18)</sup> Tatlımsı yapısından dolayı eskiden şarap yapımında kullanılıyordu. Kozmetikte, saç boyalarında, tekstil, içecek, tıp ve kimya sektörlerinde halen kullanılmaktadır. Batı ülkelerinde sağlığa zararı sebebiyle kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır.

### **2.1.1. Kurşunun Vücuda Alınma Yolları**

İnsan vücuduna giren kurşunun en önemli ve sık gözlemlenen giriş yolu sindirim ve solunum sistemleridir. Deri yoluyla da kurşun absorpsiyonu gerçekleşmektedir. Annenin akut ve kronik kurşun maruziyeti sebebiyle gebelikte kemiklerdeki kurşunun hareket etmesi sonucu anne kan düzeyinin yükselmesi ve kurşunun plasental transferiyle oluşur. Endüstriyel kurşun zehirlenmelerinde solunum sistemi ile olan etkileşimler daha önemli olmakla birlikte genel nüfus için sindirim sisteminin etkisi daha fazladır. Kurşunun sindirim ve solunum sistemleriyle vücuda girmesinde parçacık büyüklüğü, maddenin kimyasal ve fiziksel özellikleri, kişinin yaşı, fizyolojik durumu, yaşadığı bölge, beslenme ve hijyen alışkanlıkları gibi özelliklerinin vücuda alınmasında önemli rol oynarlar.

#### Plasenta Yoluyla;

Fetal gelişim sırasında (ve erken doğum sonrası yaşamda) kurşuna maruz kalan bir anneden çocuğunun vücuduna geçebilir. Hamilelik boyunca (gebe kaldığı andan itibaren) bir kadının kemiklerinde biriken kurşun kemiklerinden çıkarılır ve anneden çocuğa serbestçe geçer. Maternal ve fetal kan kurşun seviyeleri neredeyse aynıdır; Kurşun fetal dolaşıma girdiğinde, gelişmekte olan beyne olgunlaşmamış kan-beyin bariyerinden kolayca girer ve böylece çok sayıda zararlı sağlık etkisine neden olur.

#### Solunum Yoluyla;

Solunum, kurşuna maruz kalmanın ikinci ana yoludur; ancak, yutmanın aksine, solunan kurşunun neredeyse tamamı vücuda emilir (bu maruz kalma yolunu biraz daha ciddi hale getirir). Kurşun, özellikle 10 µm çapında veya daha küçük maddelerde bulunabilir, bu nedenle hava yollarının derinliklerine doğru ilerler ve maruz kalma oranını artırır. Çevresel kurşun sirkülasyonunun en önemli yolu havadır. Havadaki kurşunun önemli kaynakları endüstriyel işlemler sırasında oluşan parçacıklar, tozlar ve kurşun içeren yakıtların oluşturduğu duman tabakasıdır. İnsan ve hayvanlarca solunan bu materyal, havada yoğun olarak bulunmasına rağmen duyularımızla hissedilememektedir. Burun ve solunum yollarındaki mukoza bariyerlerine takılmadan alveoller ortama ulaşmasının sebebi çok küçük partiküler yapıda olmasıdır. Alveol yüzeyler, oksijene geçirgen olduğu gibi diğer kontaminantlara da geçirgen olması sebebiyle bir risk oluşturmaktadır.<sup>32</sup>

#### Sindirim Yoluyla;

Kurşun, vücuda genellikle kirlenmiş gıdalar, su, toz ve toprakla girmektedir. Kurşun, bitki ve toprak yapısına gübre, herbisit, böcek ilaçları, atık sular ve hava kaynaklı gazlar yoluyla katılmaktadır. Ağır sanayi aktivitelerinin yapıldığı ve trafiğin yoğun olduğu bölgelerde atmosferik kurşun, zamanla toprakta birikmekte, bitki köklerinde

biriken kurşun besin zincirine girmektedir. Bitki kökleri gövde ve yapraklardan daha fazla kurşun içermektedir. Eski evlerde kurşundan yapılmış su borularının varlığı, insanlar için kurşun maruziyetinde önemli bir kaynak olarak görülmektedir. Kurşunla kontamine olmuş suların yakalanan balıkların yenilmesi sonucu da kurşun maruziyeti olabilmektedir. Kurşun, laktasyon döneminde anne sütüyle az da olsa atılmakta ve bebekler emzirmeye bağlı olarak kurşuna maruz kalabilmektedirler. Çocuklar ve bebekler için bir diğer etkilenim yolu ise mamaların kurşunla kontamine olmuş sularla hazırlanmasıdır.<sup>33</sup>

#### Deri Yoluyla;

Deri ile kurşun emilimi daha çok organik kurşun bileşikleri için söz edilir. Boyalara katılan kurşun oksit ve kurşun bileşiklerinin çalışan kişilere temas yoluyla geçtiği ortaya çıkmıştır. Genellikle kozmetik ürünler ya da bazı cilt kremlerinde kurşun içerdiği tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalarda ruj, sürme ve toz göz farlarında yüksek düzeylerde kurşun bulunduğu bildirilmiştir.<sup>34</sup> Suudi Arabistan'da yenidoğanların göbek kordonunu iyileştirmek için de sürme kullanılmaktadır. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, düzenli olarak göz farı kullananların kan kurşun düzeyleri ( $17.65 \pm 2.29$   $\mu\text{g/dL}$ ), göz farı kullanmayanlara ( $0.9 \pm 0.43$   $\mu\text{g/dL}$ ) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>35</sup>

#### **2.1.2. Kurşunun Emilimi ve Metabolizması**

Kurşunun vücuda girmesi maruz kalma, soluma, yutma veya cilt teması gibi çeşitli yollarla gerçekleşir. Kurşun veya kurşun esaslı bileşiklerin ağız, burun, gözler ve cilt çatlakları yoluyla doğrudan teması da kurşun seviyelerini artırabilir. Yetişkinlerde, solunan kurşun tozunun yaklaşık % 35-40'ı akciğerlerde birikir ve yaklaşık % 95'i kan dolaşımına girer.<sup>36</sup> İnorganik kurşun yetişkin gastrointestinal sistemden (GİS) yaklaşık % 15 emilir, ancak bu değer çocuklarda, hamile kadınlarda ve kalsiyum, çinko veya demir

eksikliği olan kişilerde daha yüksektir.<sup>37</sup> Genellikle kemik, diş, saç veya tırnak gibi dokulara bağlı olan kurşunun belirli bir miktarı, diğer dokulara ulaşamadığı için toksik olmadığı kabul edilir. Kurşunun kemiklerde ve dişlerde emilme oranı yetişkinlerde neredeyse % 94 gibi yüksek, çocuklarda bu oran % 70 olup yumuşak dokuların daha fazla kurşunu emmesine ve dolayısıyla ciddi sağlık sorunlarına yol açmasına neden olmaktadır.<sup>38</sup> Bu tür dokulardaki kurşunun yarı ömrü, kurşunun ilk maruziyetten çok sonra kan dolaşımına indüklenmesine neden olur.<sup>39</sup> İnsanlarda kan kurşunun yarılanma ömrü yaklaşık 40 gündür. Bu, hamilelerde ve kemikleri gelişme aşamasında olan çocuklarda artar. Yeniden şekillenme geçiren çocuklarda gelişen kemikler, kurşunun kan dolaşımına sürekli olarak yeniden verilmesine izin verir.<sup>38</sup>

Yıllarca kurşuna uzun süre maruz kalması nedeniyle, çok daha yavaş bir temizleme gerçekleşir. Bu, uzun bir süre boyunca salınan kemiklerdeki uzun süreli kurşun birikiminden kaynaklanmaktadır.<sup>40</sup> Kemikler, dişler ve kanın yanı sıra diğer birçok doku vücutta, yani beyin, dalak, böbrekler, karaciğer ve akciğerlerde kurşun depolar.<sup>41</sup> Küçük miktarlarda kurşunun dışkı yoluyla ve küçük miktarlarda saç, tırnaklar ve ter yoluyla uzaklaştırıldığı bulunmuştur.<sup>42</sup> Yine de dahil edilmesi gereken ilginç nokta, kurşunun vücutta fizyolojik bir role sahip olmadığıdır<sup>42,43</sup> ve zararlı etkileri çok çeşitlidir. Kurşunun etkileri hücresel düzeyde de iyi çalışılmıştır. Kurşun dahil ağır metaller, DNA ve hücre zarı dahil olmak üzere hücre yapılarına zarar veren reaktif radikaller oluşturur.<sup>44</sup> Kurşun ayrıca D vitamini sentezine yardımcı olan enzimlere ve hücre zarının bütünlüğünü koruyan enzimlere müdahale eder. Kurşunun ayrıca DNA transkripsiyonuna müdahale ettiği bulunmuştur.

### 2.1.3. Kurşunun Fetal Sağlık Üzerine Etkileri

Endüstriyel kirlilik, çevresel koşullar ve doğal süreçler son yıllarda ağır metallere maruz kalma oranını arttırmıştır. Özellikle büyüme ve gelişme üzerine olumsuz etkileri bulunan ağır metaller, halk sağlığı açısından ciddi bir endişe kaynağı olmaktadır. Ağır metaller grubunda bulunan kurşun, hamilelik döneminde; annede ciddi komplikasyonlara, erken doğuma ve yenidoğan bebekler için olumsuz sonuçlara yol açabilir. Hamilelik döneminde özellikle fetüs üzerinde olumsuz sonuçları olan en önemli ağır metal kurşundur.

Kurşunun fetüs üzerinde ciddi toksik etkileri iyi bilinmektedir ve doğum öncesi maruz kalma çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin ana nedenlerinden biridir. Fetüs, yüksek hücre bölünmesi ve farklılaşma hızı nedeniyle ağır metallerin etkilerine karşı özellikle hassastır. Bu nedenle, anneye zarar vermeyen göreceli olarak düşük maruz kalma seviyelerinin, fetüsün gelişimi ve çocukluk döneminde büyümesi ve gelişmesi üzerinde derin bir etkisi olabilir.

Çocuklarda düşük seviyeli kurşun maruziyeti belirgin klinik semptomlara neden olmaz, ancak hamilelik döneminde anneden fetüse geçen kurşun; annede erken doğum ve düşük doğuma sebep olabilirken, çocuklar ve fetüslerde ise fetal gelişme geriliği, abortus ve ilerleyen dönemlerde büyüme, zeka, psikolojik, davranış ve nörolojik bozukluklara yol açmaktadır.

Çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin ana sebebi fetüs ve emzirme döneminde anneden kaynaklanan kurşun maruziyetidir. Yetişkin bir insanın vücudundaki kurşunun % 90'ından fazlası kemikte depolanır. Kalsiyum ile ilgili faktörler kurşun alımını ve depolanmasını belirlediğinden, kalsiyum ile ilgili düzenleyici faktörlerdeki değişikliklerin kurşun kompartmantasyonunu etkilemesi muhtemeldir. Kalsiyum metabolizması, hamilelik ve emzirme döneminde insanlarda önemli ölçüde değişir.

Hamilelik döneminde annede değişen kalsiyum oranı, annenin geçmiş kurşun maruziyetinden dolayı kemikte depolanan kurşunun kana geçerek plasenta yoluyla fetüse geçmesine sebep olmaktadır. Bir başka sebep ise, annenin maruz kaldığı kurşunun 'hamilelik döneminde' plasenta vasıtası ile fetüse, emzirme döneminde ise süt ile bebeğe geçmesidir. Görüldüğü üzere kurşunun fetüse veya bebeğe ulaşabilmesinin tek kaynağı annenin kurşuna maruz kalmasıdır. Fetal kurşun maruziyetini azaltmanın tek yolu annenin kurşun maruziyetini en aza indirmektir.<sup>11,45</sup>

Gelişmiş ülkelerdeki yaygın endüstriyel üretimden ve yoğun nüfustan dolayı fabrika ve taşıtlardan çıkan zehirli gazlar, düşük eğitim düzeyi, yoksulluk, düşük hematokrit, alkol ve sigara kullanımı gibi çevresel etmenlerden kaynaklanan kurşun kirliliği, zamana bağlı olarak akut zehirlenmeye yol açar. Akut zehirlenme (kan kurşun düzeyi 400-600 ng/mL) sonucunda öğrenme ve hafızada yavaşlama, konuşma ve işitme fonksiyonlarında bozukluk, myalji, genel halsizlik, baş ağrısı gibi semptomlar gözlenirken, kronik kurşun maruziyetinde ensefalopati, nöbet, koma ve ciddi abdominal kramplar görülebilir.

Kan-beyin bariyeri yeteri kadar gelişmeyen çocuklarda kan kurşun düzeyi 50 µg/L üzerinde olduğunda nörolojik dokular etkilenmeye davranış, hafıza, zeka ve büyüme fonksiyonlarında bozulmalar gözlenir. Vücudumuza gastrointestinal ve solunum yolu vasıtası ile günde yaklaşık 100–300 µg kurşun girebilmektedir. Erişkinlerde % 10'u çocuklarda % 40'ı absorbe olan kurşun, kan, kemik, karaciğer, akciğer, dalak, böbrekler, ve beyin gibi organlarda birikmeye başlar. Fazla miktarda biriken kurşun serbest radikal oluşumuna yol açarak hücre ve DNA'da oksidatif bozukluğa yol açar. Ayrıca DNA transkripsiyonunda, D vitamini sentezinde ve hücre membran bütünlüğünü sağlayan enzimlere ait fonksiyonlarda olumsuz sonuçlar doğurur.<sup>46</sup>

Amerika'da bulunan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin yaptığı araştırmalara göre kabul edilebilir kan kurşun düzeyi 50 ng/mL olarak belirlenmiştir. Kan kurşun düzeyi 50 ng/mL veya daha yüksek olan hamile kadınlar için kurşun maruziyeti kaynakları belirlenmeli ve daha fazla maruz kalmadan kurşun maruziyetinden kaçınma konusunda hamile kadınlar danışmanlık hizmeti almalıdır. Doğrulama ve takip kan kurşun testleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin önerilen programlarına uygun olarak yapılmalı ve doğumda anne veya göbek kordonu kan kurşun seviyeleri ölçülmelidir. Kan kurşun seviyesi 450 ng/mL veya daha fazla olan kadınlar, kurşun toksisitesi ve yüksek riskli hamilelik yönetimi konusunda deneyimli klinisyenler ile konsültasyonda tedavi edilmelidir.<sup>47</sup>

Görüldüğü üzere hayatımıza yaygın bir şekilde nüfuz etmiş ve yetişkin insan, bebek ve fetüs üzerinde ciddi metabolik, nörolojik ve psikolojik bozukluklara yol açan kurşunun maruziyetini en aza indirmek için ciddi çaba sarfedilmelidir. Bunun için kurşun maruziyetine yol açabilecek uygulamalar ve etkenler tespit edilip gerekli tedbirler alınmalıdır.

## **2.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi (ICP-MS)**

### **2.2.1. ICP-MS Cihazının Tarihçesi**

İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi sistemi 1980 yılında Houk ve ekibi tarafından geliştirilmiştir. ICP-MS cihazı daha önce varolan ICP-OES ve GC-MS sistemlerini esas alarak ortaya çıkmıştır. İlk üretilen cihazlarda birtakım aksaklıklar çıksada, yöntemin hassaslığı, hızlı olması ve çok düşük tayin limitlerine inebilmesi sayesinde hızla gelişen bir sistem olarak günümüzde yer bulmuştur. Daha sonraki yıllarda kütle spektrometresi olarak manyetik alan sektör veya uçuş zamanlı kütle spektrometreleri kullanılmasına rağmen, hiçbiri kuadropole kütle analizörleri kadar yaygın bir kullanıma sahip olamamıştır. İlk piyasaya çıkan ICP-MS sistemleri oldukça

büyük boyutlu, pahalı ve bir takım kısıtlı kullanıma sahip olmalarına rağmen, günümüzde çok daha küçük boyutlu cihazlar yeni teknolojik gelişmeler ile geniş bir doğrusal aralıkta çalışmaya imkân sunmaktadır.<sup>48</sup>

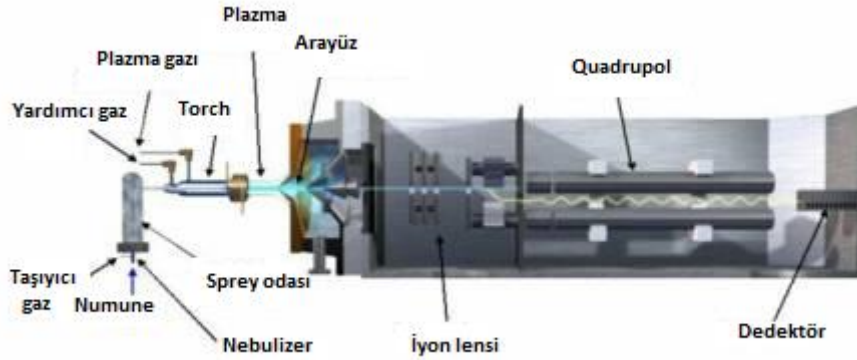
### **2.2.2. ICP-MS Çalışma Prensibi**

ICP-MS cihazının altı temel bölümü vardır. Bunlar örnek giriş sistemi, indüktif olarak bağlanmış plazma (ICP), arayüz, iyon optiği, kütle analizörü ve detektörden oluşmaktadır. ICP-MS cihazı diğer birçok kütle spektrometri cihazında olduğu gibi ayrı ayrı iki üniteden değil tek bir cihazdan oluşmuştur. Günümüzde ICP-MS cihazı diğer tekniklerle kombin şeklinde kullanılmaktadır. Örneğin GC, HPLC veya kapiler elektroforez bu bağlantılarda kullanılmaktadır. Yakın zamanda HPLC-ICP-MS bağlantısı özellikle düşük limitlerdeki türlendirme analizleri için sıklıkla tercih edilen bir uygulamadır. ICP-MS cihazında yapılan ölçümler kütle/yük oranına dayanmaktadır. Genel olarak cihazda ölçümü yapılan tek pozitifli yüklü iyonlardır. Çift yüklü iyonların oluşması zor olduğundan ve girişim risklerini arttırdığından dolayı çalışılması pek doğru bulunmamıştır. Çift yüklü iyonların oluşmasını engellemek amacıyla sistemde gerekli önlemler alınabilir. Örnek olarak plazmayı oluşturmak için uygulanan RF gücünün azaltılması çift yüklü iyonların oluşmasını engeller.

ICP-MS cihazına sıvı halde verilen numune ilk olarak numune yerleştirme sisteminde nebülize edilir ve daha sonra argon plazmasına aktarılan ince bir aerosol oluşturulur. Yüksek sıcaklıktaki (yaklaşık 8000-10000 K) plazma numuneyi atomize eder ve iyonlaştırır, iyonlar oluşturur ve bunlar daha sonra arayüz bölgesinden ve iyon optiği adı verilen bir dizi elektrostatik lense çıkarılır. İyon optiği odaklanır ve iyon demetini dört kutuplu kütle analizörüne yönlendirir. Kütle analizörü iyonları kütle yük oranlarına ( $m/z$ ) göre ayırır ve bu iyonlar dedektörde ölçülür.

### 2.2.3. ICP-MS Genel Birleşenleri

ICP-MS sistemine ait genel birleşenler Şekil 2.1. de gösterilmiştir.<sup>49</sup>



Şekil 2.1. ICP-MS cihazının şematik görünümü

#### 2.2.3.1. Örnek Giriş Sistemi

ICP-MS genel olarak sıvı analizi için kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla, numune, özellikle katı veya partikül malzemeler, pnömatik bir nebulizör tarafından bir aerosolün üretildiği bir çözeltiye dönüştürülmelidir. Aerosoller küçük damlacıkların plazmaya ulaşmasını ve plazmada tamamen parçalanamayan büyük damlacıkların da eş zamanlı olarak atılmasını sağlamaktadır. Plazmanın fazla yüklenmesini önleyerek, kararlı ve yüksek sıcakta plazma elde edilir. Genel olarak sıvı örnekler nebulizerde argon gazı yardımıyla sisleştirilip, aerosollerine dönüştürülerek küçük damlacıklar halinde atomlaştırıcıya gönderilir. Gazın akış hızı belirli aralıklarla optimize edilir. İçeriye fazla akışta numune yollandığında cihazda elde edilecek dedeksiyon limitleri aşağı çekilir, ancak sisteme giren su miktarı fazlaştığından oksit oluşumunda artar bu da girişimlerin daha fazla olmasına neden olur.

Nebulizer ile sisleştirilen numune sprej odasına gelir. Burada büyük damlacıklar ve küçük damlacıklar yani aerosoller bir arada bulunur. Sprej odasının yapısından dolayı büyük damlacıklar aşağı doğru yol alırken küçük damlacıklar itici gazın etkisi ile sisteme doğru ilerlerler.

### **2.2.3.2. Atomlaştırıcı (Plazma)**

Atomlaştırıcı pozitif yüklü iyonlar elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Torç, örnek çözeltilisinde bulunan analit atomların iyonlara dönüştürülmesini sağlayan ve ICP-MS'in iyon kaynağı olan Ar (argon) plazmasının oluşumunu sağlamaktadır. Genellikle kuvars malzemeden yapılan torç, üç farklı akıştaki gazın plazma bölgesine ulaşmasını sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Torçlardemonte şeklinde veya tek parça olarak bulunabilir. Demonte tasarımlarda en iç kısımdaki enjektör safir veya alumina gibi farklı malzemelerden yapılmış olabilir. Bu gazlar Ar, soğutucu (coolant) gaz ve zenginleştirici (auxiliarycarrier) gazdır. Argon gazının plazma haline gelmesiyle sıcaklık 6000-10000 Kelvin seviyelerine ulaşabilmektedir. Bu yüzden yüksek sıcaklık etkisiyle numunede bulunan elementler iyonize olmakta ve pozitif yüklü iyonları oluşmaktadır.

### **2.2.3.3. Arayüz (Interface)**

Atmosfer basıncı altında bulunan ICP iyon kaynağı ile yüksek vakumdaki kütle spektrometresi arasında basıncın dereceli olarak düşürülmesini sağlayan ara bölümdür. Plazmada oluşan iyonlar "sampler" kondan geçerek ara yüzeye sonrasında da "skimmer" kondan geçerek yüksek vakum bölgesine ulaşır. Ara yüzey bölümünde yer alan bu konlar hem vakumun dereceli olarak düşürülmesine hem de istenmeyen türlerin süzülmesini sağlar. Yüksek vakum girişinde bulunan ekstraksiyon lensi, pozitif iyon haline gelen analit atomlarının etkin şekilde yüksek vakumlu bölüme geçmesini sağlamaktadır. İyonlaşmamış olan atomlar, (-) yüklü iyonlar ve fotonlar büyük oranda tutularak yüksek vakum kısmına geçemezler.

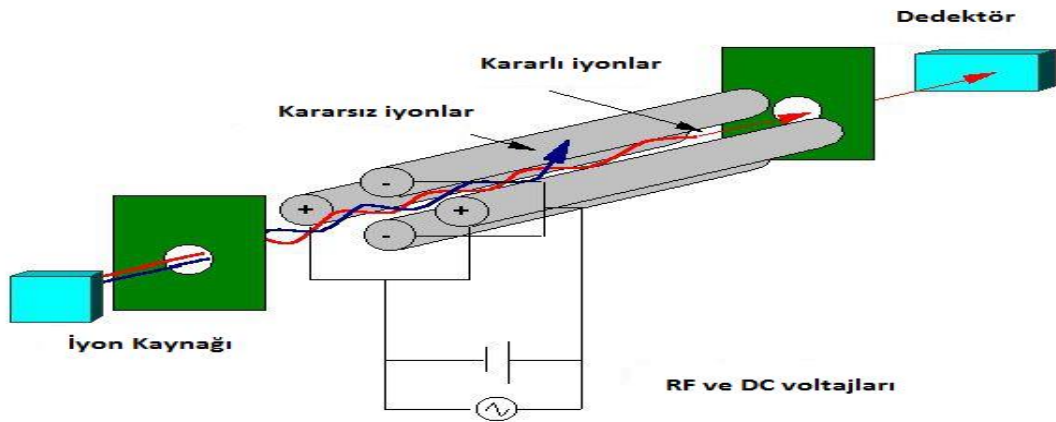
### **2.2.3.4. İyon Optiği**

İyonlar arayüz bölgesinden başarıyla çıkarıldıktan sonra, iyon optiği adı verilen bir dizi elektrostatik lens tarafından ana vakum odasına yönlendirilirler. Bu bölgedeki çalışma vakumu, bir türbomoleküler pompa ile yaklaşık 10<sup>-3</sup> torr'da tutulur. İyon optik

bölgesinin birçok farklı tasarımı vardır, ancak aynı işlevi görürler; bu, iyon ışını elektrostatik olarak kütle ayırma cihazına doğru odaklarken, fotonların, partiküllerin ve nötr türlerin detektöre ulaşmasını durdurur.<sup>50</sup>

### 2.2.3.5. Kütle Spektrometresi

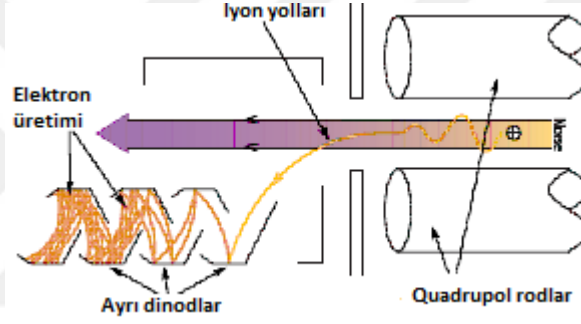
Hareketli iyonların kütle/yük ( $m/z$ ) oranlarına göre hızlı olarak ayrılmasını sağlayan bir cihazdır. Dört kutuplu (Kuadrapol), uçuş zamanlı, çift odaklamalı gibi farklı çeşitlerde kütle spektrometreleri mevcuttur. ICP-MS cihazlarındaki kullanım kolaylığı, sağlamlık, geniş kütle aralığı özelliklerinden dolayı genellikle dört kutuplu (kuadrapol) kütle spektrometreleri Şekil 2.2'deki gibi kullanılmaktadır.<sup>51</sup> Elektrot görevi gören dört paralel silindirik çubuktan oluşmaktadır. Karşılıklı çubuklar doğru akım (DC) kaynağının pozitif ve negatif Örnek kurutulur, buharlaştırılır, atomlaştırılır ve iyonlaştırılır. Yardımcı gaz Plazma gazı Torch RF İndüksiyon bobini Sıcaklık  $\sim 10000$  K Taşıyıcı gaz 15 taraflarına bağlıdır ve bu çubuk çiftlerine alternatif akım potansiyeli (AC) uygulanarak iyonların 5-10 V'luk potansiyelle çubuklar arasında hızlandırılması sağlanır. Radyo frekansı (RF) ve DC voltajları doğru seçildiğinde yalnızca istenen kütle/yük oranına sahip olan iyonlar çubuklar arasından geçerek güç çeviricisine (transdusere) ulaşır, diğer iyonlar çubuklara çarparak nötralize olarak kaybolurlar.



Şekil 2.2. Dört kutuplu bir kütle analizörünün görünümü

### 2.2.3.6. Dedektör

ICP-MS cihazlarında en çok elektron çoğaltıcı dedektörler kullanılmaktadır (Şekil 2.3).<sup>52</sup> Kullanılan dedektörlerin yüksek duyarlılıkta, geniş bir doğrusal aralığa sahip ve gürültü seviyesinin düşük olması istenmektedir. Dört kutuplu (Quadrupolu) kütle sistemini terk eden iyonlar dedektörün iç yüzeyine doğru çekilirler. Boynuz veya koni şeklindeki tüpe belirlenmek istenen iyonla zıt yüklenecek şekilde yüksek voltaj uygulanır. Bu iyonlar yüzeyde bulunan dinodlara çarptığında ikincil elektronlar yayımlanır ve tüpün içine doğru ilerledikçe yayımlanan ikincil elektronların sayısı gittikçe sayısı artar. Elektron demetleri cihazda kaydedilerek elektrik sinyallerine dönüştürülür.



Şekil 2.3. Elektron transfer dedektörü

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada uygulanan tüm prosedürler Helsinki Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu (WMADH) ile uyumludur. Çalışmaya Mart 2020 - Eylül 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 18-40 yaş arası 10 gebe katıldı. Gerekli tetkiklerden sonra düşük tanısı almış gebe hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra onamları alınarak çalışmaya dahil edildiler. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul Onay Tarihi: 07.11.2019, Karar No: 65).

Tüm hastalar kadın hastalıkları ve doğum servisinde erken doğum riskine karşı ritodrin tedavi edildi. Tüm kadınlara periyodik uterin ultrasonografi ve fetal kalp izleme dahil rutin yüksek riskli gebelik bakımı sağlandı.

#### 3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Enjeksiyon bölgesine yaklaşık 15 dakika süreyle topikal olarak % 1 kurşun asetat çözeltisi uygulandı. Topikal kurşun asetat uygulamasından önce (kontrol numunesi) ve 2 saat sonra, her hamile kadından 5 mL kan alındı. Tam kan örneklerinin hazırlanmasında temiz ve sterilize edilmiş şırıngalar kullanıldı. Numune hazırlamadan önce örnek homojenliği önemlidir çünkü bazı metallerin (örn. Pb) daha çok örnekteki kırmızı kan hücreleri ile ilişkilidir.<sup>11,38</sup> Bu sebeple tam kan numunesi 1 dakika boyunca vortekslendi. Pıhtılaşmanın önlenmesi ve homojenliğin sağlanması için 500 µL tam kan örneğine 4500 µL ultra saf su eklenerek tam kan örneği 1:10 oranında seyreltildi ve 1 dakika boyunca tekrar vortekslendi. Numuneler ICP-MS analizi için ayrı bir işlemle hazırlandı.

### 3.3. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Yüksek Lisans tez çalışması kapsamında malzemeler ile kimyasallar ve çözücüler analitik saflıkta olup Tablo 3.1’de verildi.

**Tablo 3.1.** Tam kan numunelerin hazırlanmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan kimyasallar ve çözücüler

Kimyasalın Adı	Menşei
Nitrik Asit	Merck
Hidrojen Peroksit	Sigma
Hidroklorik Asit	Merck
Ultra Saf Su	Millipore

Çalışmada kullanılan tüm çözeltileri hazırlamak için Millipore Direct Q 8UV saf su sistemi (Millipore, ABD) sistemi kullanılarak elde edilen saflaştırılmış ultra saf su kullanıldı. Cihazın günlük performansı bir Agilent marka tune solüsyonu ile kontrol edildi. İnternal standart ve Pb standart solüsyonu % 2 HNO<sub>3</sub> (Merck, ABD) çözeltisi ile hazırlandı. Sağlıklı insanlarda kurşun derişimleri 10 ile 250 µg/L arasındadır. Örnekleme, saklama ve belirleme sırasında küçük bir kirlenme bile sonuçların doğruluğunu ve kesinliğini etkileyebilir. Bu nedenle çalışmada kullanılan tüm ekipmanlar (tüp, cam şişe, mikropipet uçları) en az 12 saat % 10 HNO<sub>3</sub> solüsyonu ile temizlenmiş ve 8 kez deiyonize su ile durulanmıştır. 100 mg/L (100 ppm) derişimlerinde Pb elementi içeren Agilent® Multi element standart solution VII kullanılarak, 10 ppm stok çözelti elde edildi. Bu stok çözelti kalibrasyon eğrisini oluşturmak için kullanıldı. Bizmut da içeren 10 µg/mL derişimlerinde Internal standart Agilent Technologies Inc.'den (ABD) satın alındı. Bu çözelti 200 kat seyreltilerek kullanıldı. Kullanılan HNO<sub>3</sub>, eser metal bazında % 99.99 saftı.

### 3.4. Örneklerin Hazırlanması

Hazırlanan örneklerden 500 µL alınarak teflon kaplara aktarıldı. Örneklerin üzerine 8 mL HNO<sub>3</sub> ve 2 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu ilave edildi. Teflon kaplar kapatıldı ve mikrodalga sistemine yerleştirildi. Bozundurma işlemi için; Clinic sekmesi içerisinde yer alan blood yöntemi seçildi. Bu metod 15 dakika 200 °C (T1) sıcaklığı ve 15 dakika 200 °C (T2) sıcaklığını içermektedir (1800 MW (w)). Bozundurma sonrası numunelerin hacmi ultra saf su ile 15 mL'ye tamamlandı. Örnekler, 0.45 µM şırınga ucu ile filtre edildi. Hazırlanan örnekler ICP-MS ile 3 kez analiz edildi ve sonuçların ortalaması alındı.

Seyreltme faktörü = (son ağırlık veya hacim / numune miktarı veya hacim) \*  
seyreltme katsayısı

### 3.5. Kalibrasyon Eğrisinin Türetilmesi

Stok çözeltilerden hazırlanan kurşun standart çözeltiler (0, 10, 25, 50, 100, 250 ve 500 ppb) analiz edilerek kalibrasyon eğrileri kontrol edildi. Kalibrasyon eğrilerinin kontrolünden sonra otomatik örnekleyici ile cihaza verilen tam kan örnekleri de analiz edildi (50 ppb bizmut internal standart olarak kullanıldı). Her enjeksiyon sonrası otomatik örnekleyici ve tubing, % 2 HNO<sub>3</sub> ve ultra saf su ile ve probe kısmı % 1 HCl çözeltisi ile yıkanarak temizlendi ve bir sonraki enjeksiyon için hazır hale getirildi.

### 3.6. Kullanılan Cihazlar

Kan örneklerinin analizleri için kullanılan cihazlar Tablo 3.2'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** Tam Kan Numunelerin hazırlanmasında ve kimyasal analizlerinde kullanılan cihazlar

Cihazın Adı	Marka	Model
ICP-MS	Agilent	7800
Mikrodalga	Milestone	ETHOS UP
Etüv	Memmert	UN55

### 3.6.1. ICP-MS Şartları

Örnek hazırlama işlemi için atmosferik partikül kontaminasyonunu önlemek için kullanılan bir etüv, Unique High Matrix Introduction (HMI) teknolojisi, Milestone connect ETHOS UP mikrodalga ve Direct-Q 8 UV Ultrapure Water sistemleri kullanılmıştır. Veri toplama işlemi için döner pompalı Agilent 7800 ICP-MS (Agilent Technologies, Japonya) cihazı kullanıldı. Cihaz, ayrı örnekleme için Entegre Numune Giriş Sistemi (ISIS 3), SPS 4 oto örnekleme, cihaz kontrolü ve veri işleme yazılımı olan MassHunter 4.4 Workstation Software 7800 ICP-MS Top C.01.04 ile donatılmıştır. ICP-MS cihazı, örnekleri sisteme yüklemek için kullanılan bir cam Mikro Mist nebulizer (U serisi, Avustralya) ve bir kuvars spre chamber (çift geçişli, ABD) içerir. Plazma iki kısımdan oluşur. İlk kısım kuvars torch (2,5 mm, Japonya) inert numune giriş kitidir. İkinci kısım nikel (Ni) malzemedeki yapılmış sample cone ve skinner cone (x-lens için ABD) kısımlarıdır. ICP-MS'nin kantitatif modu için Ni örnekleme, Micro Mist cam konsantrik nebulizer ve kuvars spre chamber kullanıldı.

Analizden önce tüm kuvars ve nikel parçalar prosedüre göre temizlendi. Temizlik için kuvars ve cam parçalar % 5-10 HNO<sub>3</sub> solüsyonunda 24 saat bekletildikten, sonra ultra saf su ile iyice yıkandı ve etüvde kurutuldu. Sample ve skinnercone parçaları sırasıyla beş (5) dakika süreyle saf su, % 5-10 HNO<sub>3</sub> solüsyonu ve ultra saf su içerisinde ultrasonik banyoda tutuldu. Parçalarda kalan lekeler nitrik aside bandırılmış temiz pamuk çubuklarla iyice temizlendikten sonra bol ultra saf su ile durulandı ve etüvde kurutuldu. Kurutma işleminden sonra tüm parçalar cihaz üzerine monte edildi.

Cihaz etkinleştirildikten sonra; sırasıyla torç axis, resolution axis, EM, standart lenses tune, plazma correction, full spectrum ve performance report testleri yapıldı. Daha sonra cihazın kalibrasyonu tune solüsyonu (1 µg.mL<sup>-1</sup> Ce, Co, Li, Mg, Tl, Y) kullanılarak yapıldı. Tune işlemi sonucunda elde edilen değerler kontrol edilerek cihazda herhangi bir

sapma olup olmadığı tespit edildi. Tam kan örneklerinde kurşun analizi için helyum (He) çarpışma modu kullanıldı. Ayrıca analizlerde taşıyıcı gaz olarak argon (Ar) gazı kullanılmıştır. Analize başlamadan önce ICP-MS, 45 dakika süreyle helyum gazı ile saflaştırıldı. Yöntemde uygulanan cihazın ayarları ve çalışma parametreleri Tablo 3.3'de detaylandırıldı.

Stok çözeltilerden hazırlanan kurşun standart çözeltiler (0, 10, 25, 50, 100, 250 ve 500 ppb) analiz edilerek kalibrasyon eğrileri kontrol edildi. Kalibrasyon eğrilerinin kontrolünden sonra otomatik örnekleyici ile cihaza verilen tam kan örnekleri de analiz edildi (50 ppb bizmut internal standart olarak kullanıldı). Her enjeksiyon sonrası otomatik örnekleyici ve tubing, % 2 HNO<sub>3</sub> ve ultra saf su ile ve probe kısmı % 1 HCl çözeltisi ile yıkanarak temizlendi ve bir sonraki enjeksiyon için hazır hale getirildi.

**Tablo 3.3.** Agilent 7800 Quadropole ICP-MS cihazının ayarları ve çalışma parametreleri

<b>Parametre</b>	<b>Değerler</b>
İleri güç	1200 W
Plazma gaz akışı	15.0 L/dk
Taşıyıcı gaz akışı	1 L/dk
Taşıyıcı gaz basıncı	1.45 kPa
Seyreltme gaz akışı	1 L/dk
Helyum gaz akışı	4.5 mL/dk
QP bias	-15 V
Oct bias	-18 V
Hücre girişi	-40 V
Hücre çıkışı	60 V
Deflect	-0.8 V
Plate bias	-60 V
Nebulizatör pompa hızı	0.30 rps
Örnek alma oranı	1.5 mL/dk

### 3.7. Yöntem Validasyonu

Agilent® Trace Elements Level 1 ve 2 (ABD), ICP-MS yönteminin doğrulanması ve uygulanması sırasında referans ve kontrol numuneleri olarak kullanılmıştır. Laboratuvar kalite kontrol prosedürleri, üreticinin protokolüne göre analizden önce ve sonra Agilent sertifikalı referans malzemeleri kullanılarak günlük olarak gerçekleştirildi. Ölçümleri hesaplamak için MassHunter 4.4 Workstation Software 7800 ICP-MS Top C.01.04 yazılımı kullanıldı. Standart solüsyonlar ve tam kan numuneleri ultra saf su ile aynı oranda seyreltildi. Bu yazılımda toplam dilüsyon alt sekmesinin hesaplama

bölümüne son hacim, numune hacmi ve dilüsyon katsayısı gibi değerler girildi. Element derişimleri ppb olarak kaydedildi.

Referans çözeltileri analiz edildi. Elde edilen sonuçların doğrusal regresyon analizi ile kalibrasyon eğrisi, eğri denklemi ve korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) belirlendi. Yöntemin hassasiyeti teşhis sınırı (LOD) ve miktar tayin sınırı (LOQ) değerleri ile ifade edildi. LOD ve LOQ değerleri blank çözeltilerin on kez okutulması ile elde edilen count değerlerinin, standart çözeltilerin derişimi ve count değeri dikkate alınarak hesaplandı.

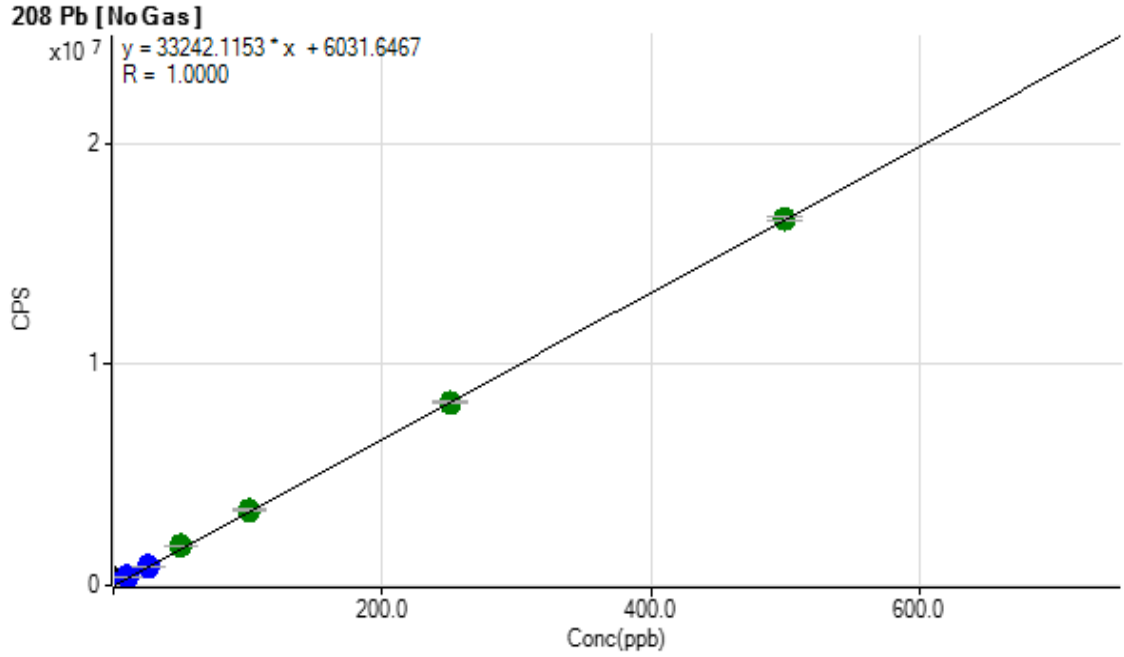
20 µL kurşun kalite kontrol örneklerinin her biri gün içi ve günler arası değerlendirme için üçer kez analiz edildi. Yöntemin doğruluğu ve kesinliği incelendi. Kontrol numunelerinin gün içi ve günler arası analiz sonuçlarının % bağıl hata (% BH) ve % bağıl standart sapma (% BSS) değerleri hesaplandı. Doğruluk % BH değeri ve kesinlik % BSS değerleri ile ifade edildi. Kabul kriterleri bu değerlerin % 20'den az olmasıdır. Kurşun yüzde geri kazanım değeri için kabul edilen sınırlar ise % 80-120 aralığındadır.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kurşun asetat uygulamasından önce ve sonra tam kan kurşun seviyelerinin ortalama ve standart sapma değerleri paired samples t-testi ile hesaplandı. Kontrol ve kurşun grupları arasındaki korelasyon da paired samples t-testi ile incelendi. Bu verileri, Şekil 4.1'de ortalama  $\pm$  standart hata (SE) olarak bildirdik. Paired samples t-testinde  $<0.05$  seviyesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Şekil 4.2).

## 4. BULGULAR

Analitik bir yöntemin geliştirilmesinin amacı; ilgili eser elementleri içeren örneklerin yüksek doğruluk ve kesinlikle miktar analizlerinin gerçekleştirileceği doğrusal aralığı belirlemektir. Çalışmamızda ICP-MS yöntem geliştirme aşamasında birkaç parametre dikkate alınmış ve değerlendirilmiştir. Gebelerden alınan tam kanlar seyreltildi ve örnekler ICP-MS yöntemi ile kurşun analizi için hazırlandı. Yöntem tam kan örneklerine başarıyla uygulandı. Agilent® Trace Elements Level 1 and 2 çözeltileri ile yapılan doğrusal regresyon analizinde kalibrasyon eğrisinin denklemi  $y = 33242.1153x + 6031.6467$  ve korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) ise 0.9999 olarak belirlendi (Şekil 4.1.). ICP-MS yönteminin doğrusal çalışma aralığı 1-500 ppb derişimleri arasındaydı. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0.0418 ve 0.1395 ppb'dir.



Şekil 4.1. Standart kurşun çözeltisinin kalibrasyon eğrisi

Kalite kontrol örneklerinin her biri gün içi ve günler arası değerlendirme için üçer kez analiz edildi. Analiz sonuçlarının % BSS ve % BH değerleri sırasıyla % 0.662 ve %

1.540 bulunduğu için, hasta tam kanlarına uygulanan ICP-MS yönteminden elde edilen sonuçlar yüksek doğruluk ve kesinliğe sahiptir.

Geri kazanım iki farklı analistle ve iki farklı derişimle (25 ve 100 ppb) hesaplandı. Elde edilen geri kazanım değerlerinin tümü % 98-102 kabul edilebilirlik aralığı içindeydi.

İnternal standartların eser element analizine dahil edilmesi zorunludur, çünkü internal standartlar numunedeki matris bileşenlerinden dolayı kaynaklanan analit duyarlılığındaki değışiklikleri düzeltmek için kullanılır. Çalışmamızda internal standart olarak her numunede 50 ppb derişimine sahip Bi bulunmaktaydı. Böylece nicel analizin kesinliği daha yüksek çıkmıştır.

Valide edilmiş olan ICP-MS yöntemimiz, iki farklı zamanda gebelerden alınan tam kan örneklerine başarıyla uygulandı. Ölçülen değerler, kantifikasyon aralığı içindeydi. ICP-MS analizlerine göre, gebelere % 1'lik kurşun asetat solüsyonu uygulandıktan sonra, tam kandaki kurşun seviyesinin zamana bağlı olarak değışimi değerlendirildi. Bu amaçla 0. ve 120. dakikalara ait tam kan kurşun seviyeleri karşılaştırıldı. 120. dakikada alınan tam kan kurşun seviyeleri 0. Dakikada alınan tam kan kurşun seviyelerine kıyasla artmıştır. Topikal % 1 kurşun asetat uygulaması ile görülen tam kan kurşun seviyesindeki bu artış paired samples t-testi ile yapılan istatistiksel analize göre, iki grup arasında anlamlı ve önemli bir farklılık meydana getirmiştir (Şekil 4.2,  $p < 0.05$ ).

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Control / Patients	-3,05950	2,71984	,86009	-5,00516	-1,11384	-3,557	9	,006

Şekil 4.2. Paired samples t-testi ile yapılan istatistiksel analiz sonuçları

## 5. TARTIŞMA

Anne, fetüs ve yenidoğan sağlığı verileri, bir ülkenin gelişmişlik seviyesini gösteren önemli kriterlerdendir. Gelişmiş ülkelerde, anne ve fetüs sağlığını, neonatal ve perinatal mortalite oranını etkileyen faktörlerden biri de erken doğumdur.<sup>53</sup> Erken doğumlar neonatal ölümlerin % 60-80'nin sebebidir.<sup>54</sup> Erken doğumun önlenmesi; sağlık harcamalarının % 35'ini oluşturan fetüs ve anne sağlığı için büyük önem arz etmektedir.<sup>55</sup> Erken doğum oranlarının azaltılması amacıyla yatak istirahati, çeşitli farmakolojik tedavileri, primer ve sekonder önleme yaklaşımları hamile hastalara uygulanmaktadır.<sup>56,57</sup> Erken doğumun birincil farmakolojik tedavi basamağı tokolitik ilaçlardır. Gebeliğin sürdürülmesi ve uterus kasılmasının azaltılması için, klinikte tokolitik  $\beta$ 2-agonistlerinden ritodrin IV yolla sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>56,57</sup>

İntravenöz (IV) yol, büyük miktarlarda sıvının ven içine verildiği ve hastaneye yatan hastalarda en sık tercih edilen tedavi prosedürüdür. Ancak IV tedavi ne kadar sık kullanılırsa, hastalarda flebit, tromboflebit, infiltrasyon, kanama, hematoma, tromboembolizm, enfeksiyon ve hava embolisi gibi birçok komplikasyon meydana getirebilmektedir.<sup>58</sup>

IV uygulamada kateter kullanılmaktadır. Bunun sonucunda kateterin boyutu, uygulama bölgesi, takma tekniği, kateterin sabitlenmesi, venlerin yapısı ve uygulanan ilacın pH'sı gibi birçok faktöre bağlı olarak hastanın kolunda ve bacaklarında flebit gelişmektedir. Hastada kateter giriş yerinde ağrı, damar boyunca hassasiyet, ödem, eritem, kızarıklık ve ısı artışı gibi fiziksel değişiklikler görülmektedir. Bu fiziksel rahatsızlıklar tedavinin idamesine engel olmaktadır.<sup>59-62</sup>

Klinikte kateterle IV ilaç uygulamasında flebitin önlenmesi için farklı miktarlarda kurşun asetat çözeltisi kateter çevresine topikal olarak uygulanmaktadır. Kurşun asetat kateter bölgesinde ödemin dağılmasını ve enfeksiyon oluşmasını engellemektedir.<sup>8,63</sup>

Kurşun insan yaşam alanında yaygın olarak bulunmakta olup bir ömür boyu insan vücudunda birikmektedir. Biriken kurşun; bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) dahil olmak üzere birçok temel elementin metabolizmasına müdahale etmektedir. Bu elementlerin vücuttaki emilimini, dağılımını ve biyoyararlanımını etkiler. Bunun sonucunda DNA onarımı, sağlıklı doku yapımı, enzim, hormon ve vitamin üretimi ve bunların işlevleri olumsuz etkilenmektedir.<sup>64</sup>

Kurşunun fetus üzerinde de ciddi toksik etkilere sahiptir. Doğum öncesi kurşun maruziyeti, çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin ana nedenlerinden biridir. Fetus, yüksek hücre bölünmesi ve farklılaşma sıklığı nedeniyle ağır metallerin etkilerine daha fazla duyarlıdır. Bu nedenle, anneye zarar vermeyen nispeten düşük kurşun seviyeleri, doğum öncesinde fetüsün büyümesi ve gelişimi üzerinde derin bir etkiye sahip olmaktadır.<sup>4</sup> Çocuklarda düşük kurşun maruziyeti belirgin klinik semptomlara neden olmazken hamilelik sırasında anneden fetüse geçen kurşun; prematüre doğum, ölü doğum, fetal gelişim geriliği, kürtaj, büyüme, psikolojik, davranışsal ve nörolojik bozukluklara neden olabilir.<sup>7</sup> Hamilelik sırasında annede kalsiyum oranının değişmesi, annenin kemiklerinde depolanan kurşunun kana karışmasına ve plasentadan fetüse geçmesine neden olurken, doğumdan sonra ise annedeki kurşunun emzirme ile bebeğe geçmesine neden olur. Görüldüğü üzere, fetüse veya bebeğe ulaşabilen tek kurşun kaynağı annenin kurşuna maruz kalmasıdır. Bu sebeple fetal kurşun maruziyetini azaltmanın tek yolu ise annenin kurşun maruziyetini en aza indirmektir.<sup>4,7</sup>

Organik kurşun bileşikleri deride bulunan ter bezi kanalları ve kıl folikülleri tarafından absorbe edilmektedir. Literatüre göre topikal kurşun asetat uygulaması sonucu, kurşunun deri yoluyla vücuda girdiği kanıtlanmıştır. Çalışmada; 120 saat sonra plazmada kurşunun bulunmadığı, karaciğer ve böbrekte kurşun seviyesinin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür.<sup>12</sup> Bir başka çalışmada, kurşun asetat içeren saç boyalarına

maruziyetin ihmal edilebilir seviyede de olsa kurşunun deriden emilimini kanıtlamıştır. Ayrıca bu kullanımın absorbe edilen günlük kurşun miktarına yaklaşık % 0.5 katkıda bulunduğu belirlenmiştir.<sup>14,15,64</sup> Tüm bu sonuçlar, flebit tedavisi için topikal kullanılan % 1 kurşun asetat çözeltisi tedavisine şüpheyle yaklaşmamıza sebep oldu. % 1 kurşun asetat çözeltisinin anne ve fetus sağlığını tehdit edip etmediğinin ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Çalışmamızda kateter çevresinde topikal olarak 15 dakika boyunca % 1 kurşun asetat uygulanan hastalara ait tam kan örnekleri, valide edilen ICP-MS yöntemi ile analiz edildi. Validasyon sonuçlarında % BSS ve % BH değerlerinin kabul edilebilir sınırlarda olması sonuçlarımızın yüksek kesinlik ve doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. LOD ve LOQ değerlerinin 0.0418 ve 0.1395 ppb gibi düşük seviyelerde olduğu için ICP-MS yönteminin hassasiyeti yüksektir. Korelasyon katsayımızın 1'e yakın olması kurşun seviyelerinin ICP-MS sonuçlarıyla korele olduğunu kanıtlamaktadır. İki farklı analist ve iki farklı derişimde kurşun çözeltisi ile hesaplanan yüzde geri kazanım değerlerinin (% 80-120) kabul edilebilir aralıkta olduğu belirlendi.

Topikal % 1 kurşun asetat solüsyonunun uygulanmasından 2 saat sonra tam kan kurşun seviyesinin yüksek çıkması literatür de yapılan çalışmaları dolayısıyla deriden kurşun absorpsiyonunu desteklemiştir.<sup>12,14,15,64</sup> Ancak çalışmamız literatürün aksine kurşunabsorpsiyonu için uzun süreli temasa gerek olmadığını, kısa süreli kurşun asetata temasın bile deriden kurşun absorpsiyonuna yol açtığını göstermiştir.

Analiz sonuçlarının paired samples t-testi bize kontrol ve kurşun grupları arasında bir anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterdi. (Corr: 0.981; p: 0.000) Ayrıca t-testi, kurşun asetat maruziyeti kaynaklanan tam kan kurşun seviyesindeki artışın anlamlı olduğu ortaya çıkarıldı (Şekil 4.2). Kurşun asetat uygulamasının, tam kan kurşun seviyesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlendi. Bu bilgiler ışığında kurşun asetat çözeltisi maruziyeti

ile gebelere ait tam kan kurşun seviyesinin artışı, bildirilen diğer çalışmaların aksine göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir.<sup>12,14,15,64</sup>

Kurşun asetatın topikal uygulamasının kanda kurşun seviyesini artırmasında birçok faktör rol alabilir. Uygulamanın süresi, sıklığı, kullanılan çözeltinin derişimi derinin fiziksel yapısı gibi birçok faktör deriden kurşun geçişinde etkilidir. Ancak çalışmamız 120 dakika gibi kısa bir sürede ve % 1 (k/h) derişiminde kurşun çözeltinin gebelerde kurşun seviyesini artırdığını kanıtlamaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erken doğum riskini ortadan kaldırmak amacıyla IV ritodrin uygulanan hastalarda flebit gelişmesini engellemek için topikal kullanılan kurşun asetat çözeltisi anne ve fetüs sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Çünkü topikal uygulama sonucunda deriden sistemik dolaşıma kurşun geçişi tespit edilmiştir. Flebit oluşumunu engellemek için ya farklı yöntemler denenmelidir ya da daha düşük derişimlerde kurşun asetat çözeltisi kullanılmalıdır. Çalışmamız; kurşun toksisitesine olan hassasiyetin artırılması ve kurşun maruziyetinin maksimum seviyede azaltılması gerektiğine dikkat çekmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Library*, 2016:9.
2. Murray RM, Marsh H, Heinsohn GE, Spain AV. The role of the mid gut caecum and large intestine in the digestion of sea grasses by the dugong. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 1977, 56:7–10.
3. Liu YL, Nwosu UC, Rice PJ. Relaxation of isolated human myometri Almus cleby  $\beta$ 2-adrenergic receptors but not  $\beta$ 1-adrenergic receptors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology. MosbyInc*, 1998:895–898.
4. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin. Infect. Dis*, 2002, 35:1281–1307.
5. Engl N, Med J. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *Canadian Preterm Labor Investigators*, 1992, 327:308–312.
6. Gorski LA. Infusion nursing standards of practice. *Journal of Infusion Nursing*, 2007, 30:151–152.
7. Hershey CO, Tomford JW, McLaren CE. The natural history of intravenous catheter associated phlebitis. *Arch Intern Med*, 1984, 144:1373–1375.
8. Arpa Y, Cengiz A. İntervenöz infüzyon tedavisine bağlı flebit ve tromboflebit gelişimini önleme ve tanılamada sağlık çalışanlarının bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2016, 13:253–259.
9. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Lead, cadmium and mercury levels in pregnancy. The need for international consensus on levels of concern. *J Dev Orig Health Dis*, 2014, 5:16–30.
10. Ettinger AS, Wengrovitz A. Guidelines for the identification and management of lead exposure inpregnant and lactating women. *Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention*, 2010:51-77.
11. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Fernando Lladós F. Potential for human exposure. *Toxicological Profile for Lead*, 2007:301-380.
12. Pan TL, Wang PW, Al-Suwayeh SA. Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead. *Toxicol Lett*, 2010, 197:19–28.
13. Kennedy CC, Lynas HA. Lead poisoning by cutaneous absorption from lead dressings. *The Lancet*, 1949, 254:650–652.

14. Cohen AJ, Roe FJ. Review of lead toxicology relevant to the safety assessment of lead acetate as a hair colouring. *Food Chem. Toxicol*, 1991, 29:485–507.
15. French LR, Williams AN, Campbell RG. Lead toxicity. *Minn Med*, 1985, 68:899–901.
16. Wang T, Fu J, Wang Y. Use of scalp hair as indicator of human exposure to heavy metals in an electronic waste recycling area. *Environ Pollut*, 2009, 157:2445–2451.
17. Robinson MF, McKenzie JM, Thompson CD, Van Rij AL. Metabolic balance of zinc, copper, cadmium, iron, molybdenum and selenium in young new zealand women. *Br J Nutr*, 1973, 30:195–205.
18. Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D. Concentrations of trace elements in sera of newborns, young infants, and adults. *Biological Trace Element Research*, 1999, 68:121–135.
19. Pasha Q, Malik SA, Shaheen N, Shah MH. Investigation of trace metals in the blood plasma and scalp hair of gastrointestinal cancer patients in comparison with controls. *Clin Chim Acta*, 2010, 411:531–539.
20. Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*, 2004, 207:69–73.
21. Smith D, Hernandez-Avila M, Téllez-Rojo MM. The relationship between lead in plasma and whole blood in women. *Environ Health Perspect*, 2002, 110:263–268.
22. Telisman S, Colak B, Pizent A. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environ Res*, 2007, 105:256–266.
23. Guo J, Lv N, Tang J. Associations of blood metal exposure with thyroid hormones in Chinese pregnant women: A cross-sectional study. *Environmet International*, 2018, 121:1185–1192.
24. Kresovich JK, Argos M, Turyk ME. Associations of lead and cadmium with sex hormones in adult males. *Environmental Research*, 2015, 142:25–33.
25. Lewis RC, Meeker JD. biomarkers of exposure to molybdenum and other metals in relation to testosterone among men from the united states national health and nutrition examination survey 2011-2012. *Fertility and Sterility*, 2015, 103:172–178.
26. Niederberger C. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: Circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Journal of Urology*, 2010, 184:1083.

27. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Higher infant blood lead levels with longer duration of breastfeeding. *J Pediatr*, 2009, 155:663–667.
28. Henríquez-Hernández LA, Romero D, González-Antuña A. Biomonitoring of 45 inorganic elements measured in plasma from Spanish subjects: A cross-sectional study in Andalusian population. *Science of the Total Environment*, 2020, 706:135.
29. Mohammed Nawi A, Chin SF, Jamal R. Simultaneous analysis of 25 trace elements in micro volume of human serum by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Practical Laboratory Medicine*, 2020, 18:142.
30. Zeng Q, Zhou B, Feng W. Associations of urinary metal concentrations and circulating testosterone in Chinese men. *Reprod Toxicol*, 2013, 41:109–114.
31. Lide DR. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84<sup>th</sup> ed. Boca Raton, CRC Press, 2003.
32. Rooney BL, Hayes EB, Allen BK, Strutt PJ. Development of a screening total for prediction of children at risk for lead exposure in a mid western clinical setting. *Pediatrics*, 1994, 93:183-187.
33. World Health Organization. *Childhood Lead Poisoning*, 2010, 72:15-24.
34. Malakootian M, Pourshaaban MM, Hassaini H. Lead levels in powders of surma(kohl) used in Kerman. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*, 2010, 17:164-174.
35. Al-Ashban RM, Aslam M, Shah AH. Kohl (Surma): A toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia. *Public Health*, 2004, 118:292-298.
36. Merrill JC, Morton JJP, Soileau SD. Metals. In: Hayes A.W (ed). *Principles and methods of toxicology*. 5<sup>th</sup> ed. New York, CRC Press; 2007:850-855.
37. Karri SK, Saper RB, Kales SN. Lead encephalopathy due to traditional medicines. *Curr Drug Saf*. 2008, 3:54–9.
38. Barbosa F, Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1669–74.

39. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev.* 2006, 11:2–22.
40. Grant LD. Lead and compounds. In: Lippmann M (ed). *Environmental Toxicants: Human exposure and their health effects.* 3<sup>th</sup> ed. New York, Wiley-Interscience; 2009:498-521.
41. Dart RC, Hurlbut KM, Boyer-Hassen LV. Lead. In: Dart RC (ed). *Medical Toxicology.* 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins; 2004:59-61.
42. Rubin R, Strayer DS. *Rubins pathology; Clinicopathologic Foundations of Medicine.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins; 2008:350-362.
43. Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, Hu H, Woolf A. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect.* 2007;115:463–71.
44. Kosnett MJ. Lead. In: Olson KR (ed). *Poisoning and Drug Overdose.* 5<sup>th</sup> ed. New York Mc Graw Hill Professional; 2006:91.
45. Markowitz M. Lead poisoning. *Pediatrics in Review,* 2000, 21(10):327–335
46. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics,* 2004, 113:1016-1022.
47. Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,* 2010, 53:145-158.
48. Thomas R. *Practical Guide to ICP-MS.* New York, Marcel Dekker, 2004:1-7.
49. UC Davis interdisciplinary center. <http://icpms.ucdavis.edu>. 05 Ekim 2020.
50. Technical Note. *The 30-Minute Guide to ICP-MS.* Waltham USA. Perkin Elmer, 2013:1-8.
51. Bhanot D. Quadrupole mass filter schematic diagram. *What is the difference between GC – MS Full Scan and Selected Ion Monitoring,* 2016:2-3.
52. Kocaeli Üniversitesi. ICP-MS Çalışma Prensipleri. <http://icpms.kocaeli.edu.tr/calisma-prensibi.php>. 05 Ekim 2020.
53. Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN. Tocolytic, treatment for the management of

- preterm labor: A review of the evidence. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2003, 188:1648–1659.
54. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol*, 2003, 101:402–412.
  55. Lewit EM, Baker LS, Corman H, Shiono PH. The direct cost of low birth weight. *The Future of Child*, 1995, 5:35–56.
  56. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstetrics Gynecology*, 2002, 100:1020–1037.
  57. Hollier LM. Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstetrical Gynecological Survey*, 2005, 60:124–131.
  58. Hughes SJ. Kozier and erb's fundamentals of nursing: concepts, process and practice. *Nurse Education Practice*, 2012, 12:e12.
  59. Curran ET, Coia JE, Gilmour H. Multi-centre research surveillance project to reduce infections/phlebitis associated with peripheral vascular catheters. *J Hosp Infect*, 2000, 46:194–202.
  60. Hadaway L. Short peripheral intravenous catheters and infections. *J Infus Nurs*, 2021, 35:230–240.
  61. Hershey CO, Tomford JW, McLaren CE. The natural history of intravenous catheter-associated phlebitis. *Arch Intern Med*, 1984, 144:1373–1375.
  62. Taylor C, Golding J, Emond A. Lead, cadmium and mercury levels in pregnancy: the need for international consensus on levels of concern. *Artic J Dev Orig Heal Dis*, 2013, 5:16-30.
  63. Xiong X, Liu X, Yu IKM. Potentially toxic elements in solid waste streams: Fate and management approaches. *Environmental Pollution*, 2019, 253:680–707.
  64. Kennedy CC, Lynas HA. Lead poisoning by cutaneous absorption from lead dressings. *The Lancet*, 1949, 254:650–652.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
<b>Adı Soyadı:</b>	Davut Serdar SAYILGAN
<b>Doğum tarihi:</b>	
<b>Doğum Yeri:</b>	
<b>Medeni Hali:</b>	
<b>Uyruğu:</b>	
<b>Adres:</b>	a
<b>Tel:</b>	
<b>Faks:</b>	
<b>E-mail:</b>	
Eğitim	
<b>Lise:</b>	
<b>Lisans:</b>	
<b>Yüksek lisans:</b>	
<b>Doktora:</b>	
Yabancı Dil Bilgisi	
<b>İngilizce:</b>	Orta Derecede
<b>Almanca:</b>	
<b>Rusça:</b>	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	
	Futbol, Kayak, Masa Tenisi, Doğa ve kültürel geziler

## EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

**T.C.**  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**  
**ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU**

Yüksek Lisans Tezi olarak Doç. Dr. Alptuğ ATILA danışmanlığında sunulan “Gebe Hastalarda Flebit Tedavisi İçin Uygulanan Kurşun Asetat Toksikitesinin Belirlenmesi” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

<b>Tez Bölümleri</b>	<b>Tezin Benzerlik Oranı (%)</b>	<b>Maksimum Oran (%)</b>
<b>Giriş</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
<b>Genel Bilgiler</b>	<b>16</b>	<b>30</b>
<b>Materyal ve Metod</b>	<b>6</b>	<b>35</b>
<b>Bulgular</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Tartışma</b>	<b>0</b>	<b>15</b>

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.28/01/2021

\* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayımlanmasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve .....sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve .....sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

### EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



## ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



### KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üy.Alptuğ ATILLA	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Gebe Hastalarda Filebit Tedavisi İçin Uygulanan Kurşun Asetat Toksikitesinin Belirlenmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 07 Karar No: 65	Tarih: 07.11.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.  Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	