



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ALKOL BAĞIMLILARINDA
İZ VE ESANSİYEL ELEMENTLERLE
BAZI TOKSİK METALLERİN DÜZEYLERİ**

Volkan ERCAN

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Yıldırım B. DOĞAN**

2009 - ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ALKOL BAĞIMLILARINDA
İZ VE ESANSİYEL ELEMENTLERLE
BAZI TOKSİK METALLERİN DÜZEYLERİ**

Volkan ERCAN

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Yıldırım B. DOĞAN**

**Bu tez 2003K1201902 numaralı DPT
Projesi kapsamında desteklenmiştir.**

2009 - ANKARA

KABUL VE ONAY

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1.GİRİŞ	1
1.1 Alkol Kullanımı Ve Bağımlılığı	1
1.1.1. Kısa Epidemiyoloji	1
1.1.2. Alkol Kullanım Sorunları	3
1.1.3. Klinik Değerlendirme	4
1.2. Biyokimyasal ve Metabolik Değişiklikler	9
1.2.1. Etanol (İçilen Alkol) Metabolizması	9
1.2.2.Lipid, Protein Ve Karbonhidrat Metabolizmasındaki Değişiklikler	12
1.2.2.1. Lipidler	12
1.2.2.2. Protein	13
1.2.2.3. Karbonhidrat	13
1.3. Akut İntoksikasyonu	13

1.4. Alkol Bağımlılarında Karaciğer Hastalığı Ve Alkol Bağımlılık Sendromuyla İlişkili Olarak Meydana Gelen Beslenme Değişiklikleri	17
1.4.1. Protein Kalori Malnütrisyonu	17
1.4.2. Vitamin Anormalligi	17
1.4.3. Mineral Dengesizligi	18
1.5. Alkol Bağımlılarında Görülen Sistemik Hastalıkların Patolojisi	19
1.5.1. Karaciğer	19
1.5.1.1. Yağlı Karaciğer	20
1.5.1.2. Alkolik Hepatit	20
1.5.1.3. Siroz	20
1.5.2. Pankreas Ve GİS	20
1.5.3. Fetal Alkol Sendromu	21
1.5.4. Daha Az Sıklıkla Görülen Sistemik Tutulumlar	22
1.5.4.1. Kardiyovasküler Sistem	22
1.5.4.2. Santral ve Periferik Sinir Sistemi	22
1.5.4.3. Endokrin Sistem	22
1.5.4.4. Hematopetik Sistem	23
1.5.4.5. İmmün Sistem	23
1.5.4.6. Kanseri	24
1.6. Alkol Analizi	24

1.6.1. Soluk Alkol Düzeyini Ölçme Amacıyla Kullanılan Cihazlar	24
1.6.2. Biyolojik Sıvılarda Alkol Analizi	25
1.6.2.1. Kimyasal Oksidasyon Yöntemi	25
1.6.2.2. Enzimatik Yöntemler	25
1.6.2.3. Kromatografik Yöntemler	26
1.7. İz Elementler	26
1.7.1. Çinko	26
1.7.1.1. Çinko Eksikliği	27
1.7.1.2. Çinko Ve Alkol Bağımlılığı Sendromu	27
1.7.2. Bakır	30
1.7.2.1. Bakır Ve Alkol Bağımlılığı Sendromu	31
1.8. Toksik Metaller	32
1.8.1. Kurşun	32
1.8.1.1. Kurşun Maruziyeti	33
1.8.1.2. Kurşun Toksisitesi	33
1.8.1.3. Kurşun Ve Alkol Bağımlılığı Sendromu	34
1.8.2. Kadmiyum	35
1.9. Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi	36
1.10. Amaç	37

2.GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Gereçler	39
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	39
2.2.1. Örneklerin Alınması	40
2.2.2. Analiz Öncesi İşlemler	40
2.2.2.1.Tam Kan Örnekleri İçin Analiz Öncesi İşlemler	40
2.3. Analiz İşlemleri	41
2.3.1.Tam Kanda Pb ve Cd Ölçümü	41
2.3.1.1.Tam Kan Örneklerinde Pb Düzeyi Ölçümü	41
2.3.1.2. Tam Kan Örneklerinde Cd Ölçümü	44
2.3.2. Serum Örneklerinde Zn ve Cu Düzeyi Ölçümü	47
2.3.2.1. Serum Örneklerinde Zn Ölçümü	47
2.3.2.2. Serum Örneklerinde Cu Düzeyi Ölçümü	49
2.4. İstatistiksel Analiz	51
3.BULGULAR	52
3.1. Metal Düzeyleri ile Yaş Arasındaki İlişki	52
3.2. Hemoglobin Düzeylerine Göre Metal	54
3.3. Hct Düzeylerine Göre Metaller	55
3.4. Trombosit Düzeylerine Göre Metaller	56

3.5. Bun Değerlerine Göre Metaller	57
3.6. Kreatinin Değerlerine Göre Metaller	58
3.7. Sodyum Değerlerine Göre Metaller	59
3.8. Potasyum Değerlerine Göre Metaller	60
3.9. Fosfor Değerlerine Göre Metaller	61
3.10. Kalsiyum Değerlerine Göre Metaller	62
3.11. HDL ve Metal Düzeyleri	63
3.12. Triglicerit Düzeylerine Göre Metaller	64
3.13. Kontrol Ve Hasta Gruplarında Metal Düzeyleri	65
3.14. Metal Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi	66
3.15. Metaller ile Alkol Bağımlıları Arasındaki İlişki	67
4.TARTIŞMA	68
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI	73
ÖZET	74
SUMMARY	75
KAYNAKLAR	76
EKLER	91
ÖZGEÇMİŞ	92

ÖNSÖZ

Tüm doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, araştırma ve çalışma azmini kendime örnek aldığım , Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Müdür Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na;

Tez çalışmam boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yıldırım B. DOĞAN'a;

Çalışmalarımın her aşamasında çok büyük katkıları ve desteği olan Dr. Kim. Aybike Dip'e;

Örneklerin toplanması ve gerekli verilere ulaşma konusundaki yardımları için Doç. Dr. İnci İlhan'a ve Dr. Ayça Doğan'a;

İçten ve gerçek bir dostlukla her konuda yardımına koşan arkadaşlarım Dr. Kim. Görkem Mergen, Uzm. Bio. Ayşe Karakuş, Dr. Bio.Zeliha Kayaaltı ve Uzm. Bio. Vugar Aliyev'e;

Destekleri için eşime ve bana dürüstlüğü, çalışkanlığın, özgüvenin ve sabrın başarıyı getireceğini öğreten canım babama;

Teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABS	Alkol Bağımlılığı Sendromu
ALAD	Delta-aminolevülinik asit dehidrataz
ALDH	Aldehid Dehidrogenaz
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
Cd	Kadmiyum
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleik asit
Fe	Demir
GABA	Gama-aminobütirik asit
GİS	Gastro İntestinal Sistem
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HEX	Hekzominidaz
HNO ₃	Nitrik Asit
KAH	Koroner Arter Hastalığı
MEOS	Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem
NADH	Nikotinamid adenindinükleotid
PCM	Protein Kalori Malnütrisyonu
Pb	Kurşun
ppb	Milyarda Bir Ölçütü
ppm	Milyonda Bir Ölçütü
SSS	Santral Sinir Sistemi
TG	Trigliserit
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Zn	Çinko

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Hepatik etanol metabolizması (Caballeria, 2003).....	10
Şekil 1.2.	Alkole Bağlı Trafik Kazaları (www.nhtsa.dot.gov).....	16
Şekil 1.3.	Kan Alkol Konsantrasyonu ve Etkileri (www.nhtsa.dot.gov)	16
Şekil.2.1.	Pb ölçümüne ait kalibrasyon grafiği	43
Şekil.2.2.	Cd ölçümüne ait kalibrasyon grafiği	46
Şekil.2.3.	Zn ölçümüne ait kalibrasyon grafiği	48
Şekil.2.4.	Cu ölçümüne ait kalibrasyon grafiği	50
Şekil 3.1.	Yaş grupları ile Cu konsantrasyonlarına ait grafik	53
Şekil 3.2.	Kontrol grubu ile alkol bağımlıları Cd konsantrasyonlarına ait grafik	65

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	100 ml kanda mg cinsinden belirli alkol konsantrasyonlarında beklenen semptom ve bulgular	15
Çizelge 1.2.	Mineraller ve iz elementler	30
Çizelge.2.1.	Pb düzeyi için kullanılan sıcaklık programı	42
Çizelge.2.2.	Pb düzeyi ölçümü için kullanılan metod	42
Çizelge.2.3.	Cd ölçümü için kullanılan sıcaklık programı	44
Çizelge.2.4.	Cd ölçümü için kullanılan metod	45
Çizelge.2.5.	Zn ölçümüne ait metod	47
Çizelge.2.6.	Cu düzeyi ölçümüne ait metod	49
Çizelge 3.1.	Metal düzeyleri ile yas grupları arasındaki ilişki	52
Çizelge 3.2.	Hb düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki	54
Çizelge 3.3.	Hct düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki	55
Çizelge 3.4.	Trombosit düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki	56
Çizelge 3.5.	Bun değerleri ile metaller arasındaki ilişki	57
Çizelge 3.6.	Kreatinin düzeyi ve metaller arasındaki ilişki	58
Çizelge 3.7.	Na düzeyi ve metaller arasındaki ilişki	59
Çizelge 3.8.	K düzeyi ve metaller arasındaki ilişki	60
Çizelge 3.9.	P düzeyi ve metaller arasındaki ilişki	61
Çizelge 3.10.	Ca düzeyi ve metaller arasındaki ilişki	62
Çizelge 3.11.	HDL düzeyi ile metaller arasındaki ilişki	63
Çizelge 3.12.	TG düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki	64
Çizelge 3.13.	Kontrol ve hasta gruplarında metal düzeyleri	65

Çizelge 3.14. Metal Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi.....66

Çizelge 3.15. Metaller ile alkol bağımlıları arasındaki ilişkisi.....67

1. GİRİŞ

1.1 Alkol Kullanımı Ve Bağımlılığı

1.1.1. Kısa Epidemiyoloji

Alkol kullanımının toplumsal kabul gördüğü ülkelerde, alkol kullanımının hem nicelik hem de nitelik olarak tanımı ve tarifi, var olan durumun anlaşılmasının ötesinde alınacak koruyucu ve önleyici önlemler açısından son derece önemlidir.

Türkiye’ de alkol kullanımı ya da ‘içme davranışı’ toplumsal kabul gören bir davranıştır. Çünkü nesnel veriler bu gerçeğin altını çizmektedir. Alkol tüketim miktarları her geçen yıl artmakta olup bu artış nüfus artışından bağımsızdır.

- Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) Avrupa Bölgesi içinde yer alan elli bir ülke içinde alkollü içkilerin üretim ve pazarlanmasının devlet tekeli aracılığıyla yapıldığı beş ülkeden bir tanesi Türkiye idi. Tekel gelirleri en önemli dolaylı vergi grubunu oluşturmakta idi, günümüzde bu durum değişmiştir.
- Devlet İstatistik Enstitüsü’ nün yıllık istatistiklerine bakıldığında, fiyat artışına rağmen, her geçen yıl artan bir alkol üretimi vardır. Alkol, ihraç ürünleri arasında yer almamakta olup, bağımlıların da sabitlenmiş miktarlarda alkol tükettiği göz önüne alınırsa, giderek artan alkol üretimi yeni içicilerin yükselen sayısına işaret etmektedir.
- Alkolik siroz ve benzeri komplikasyonlara dair kapsamlı istatistik veriler olmamakla birlikte alkol etkisinden oluşan trafik kazalarının oransal olarak değişmez niteliği başka bir yönü ile alkol tüketim sorununun boyutunu göstermektedir.

- Yakın bir tarihe kadar TV reklamların da alkollü içkilerin yer alması suç değildi.

Kısaca bu veriler ve benzerlerine bakarak, gözleme dayanan bir değerlendirme ile ülkemizde alkol içme davranışının toplumsal kabul gördüğünü söyleyebiliriz. Dolayısıyla hem bugün hem de ileride, ülke genelinde; kaç kişinin alkolden dolayı ne biçimde ve ne kadar etkileneceğini söyleyebilecek epidemiyolojik çalışmalara şiddetle ihtiyaç vardır. Bir kaç çalışmanın dışında tüm ülkeyi kapsayan ve alkole dair ciddi bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Bunun sonucu olarak ulusal nitelikli alkol politikamız da yoktur (Doğan, 2001). A.Ü. Adli Tıp Enstitüsünde travma kurbanlarının alkol ve madde kullanım durumunu belirleyen bir çalışma yapılmıştır (Yücesan ve ark. 2004).

1993 yılı için Türkiye’ de saf alkol tüketimi, kişi başına 0.8L’ dir. Toplumda alkole bağlı en düşük mortalite riski için bildirilen tüketim rakamı kişi başına 2L olarak belirtilmiştir. DSÖ kayıtları için ülkemiz adına bildirilen bu rakam, tekel kayıtlarındaki üretim rakamları ve belirgin yükselme eğilimleri dikkate alındığında gerçeği yansıtmamaktadır. Ayrıca ülke genelinde alkol etkisindeki trafik kazalarının çokluğu açısından ve benzeri durumlar için gerekli olabilecek kan alkol düzeyi tespitinin yasal zorunluluk taşımadığı beş ülkeden biri de Türkiye olup kişi başına tüketilen rakam daha yüksek gibi görünmektedir.

Epidemiyolojik bir çalışmanın önündeki en önemli engel; alkol içmenin toplumsal kabul görmesi, ulusal alkol toplumsal kabul politikası yokluğu ve bunu yansıtacak bilincin henüz yeteri kadar işlevsel olmaması olarak sayılabilir.

Epidemiyolojik çalışma verileri; Ajan-Konakçı-Çevre temelli halk sağlığı modeline dayanan koruma ve önleme girişimleri için de yaşamsal önem taşımaktadır (Doğan, 2001).

1.1.2. Alkol Kullanım Sorunları

Alkol kullanan herkes alkol bağımlısı değildir. Ancak içen herkesin, özellikle uzun sürede korunan bir kan alkol düzeyi söz konusu ise, bağımlı hale gelme riski eşittir. Bu süreç bağlamında alkol kullanımı ile ilgili tanımlanan tabloların başında alkol kötüye kullanımı gelmektedir.

Alkol kötüye kullanımı, alkol bağımlılığı ile ilgili olarak bazı koşullarda sınır teşkil eden bir patogeneze işaret ederken kimi zaman ABS ile özdeş anlamlar olarak kullanılmaktadır. Alkol kötüye kullanımı ve neticede alkole bağımlılığın gelişmesinde etkisi olduğu düşünülen üç unsur söz konusudur:

1. Tüketilen miktar
2. Gelişen komplikasyonlar (tüketilen miktarla ilintili)
3. Bağımlılığı oluşturan bedensel süreçler

Alkol bağımlılığının gelişmesi; çok etmenli bir nedenselliğin çok nedenli ilişkiler içinde etkileştiği bir sürecin sonucudur. Üstelik gerek bu etkileşme gerekse sürecin kendisi kişisel ve çevresel açılardan özgülük taşımaktadır.

Alkole bağımlılığın gelişmesinde biyolojik ve genetik etkilerin tartışılmaz bir rolü hususunda kapsamlı bir fikir birliği vardır. Özellikle biyolojik markerler açısından halen süren bir tartışma da söz konusudur. Biyolojik markerler üçe ayrılmaktadır:

- State Markers (Durumsal İşaretleyiciler)
- Genetic Markers (Kalıtsal İşaretleyiciler)
- Trait Markers (Kişisel İşaretleyiciler)

Bunlardan ilkinde, uzun dönemde alkol kullanımının nedenleri değil sonuçları yansımaktadır. Alkol kullanımına yatkınlığı olan bireyleri kapsar ve etyoloji konusunda fazla fikir vermez. Genetik işaretleyiciler alkol bağımlılığına yatkınlık ve yakınlık yaratan genetik odaklar olduğunu delillendirmeye çalışır. Birçok çalışmada, alkol metabolize eden enzimler ADH ve ALDH2 'ın gen

polimorfizmine ve değişik ırklarda polimorfik allel rastlanma sıklığına bağlı olarak alkol metabolizmasında farklılıklar bulunduğu doğrulanmıştır. Polimorfik alleller tarafından kodlanan izoenzimlerin farklı katalitik özellikleri bulunmaktadır. Bu farklı özellik nedeniyle alkol farmakokinetiği kişisel farklılıklar gösterebilir. Asyalı alkolik bireylerde ADH2*2 ve ADH3*1 izoenzim görölme sıklığı daha düşüktür (Shen ve ark., 1997). Bu izoenzimlerin alkol oksidasyon hızları daha yüksek olduğu için, bu bireylerde AA konsantrasyonları daha yüksektir ve AA'in neden olduğu yüz kızarması, taşikardi gibi rahatsız edici yan etkilerden daha çok etkilenirler. Öte yandan, aynı popülasyonda özellikle hepatik organik lezyonların görölme sıklığı daha fazladır (Couzigou ve ark., 1994). Bunlara eklenen diğer grup çalışmaları ise bireysel ruhsal, çevresel ve doğrudan kişilik yapısı ile ilgili araştırma ve yorumlardır. Ulaşılan sonuç ise alkol bağımlılığının çok nedenli ve heterojen bir etyoloji kavramlaştırması içinde anlaşılması gereken bir tablo olduğudur (Doğan, 2001).

Toplumumuzda ADH enzim polimorfizmi ile ilgili olarak yapılan tek çalışmada ADH2*1/1 genotip %90.9, ADH2*1/2 heterozigot genotip ise % 9.1 oranında bulunmuştur (Çeçen ve ark. 2007).

1.1.3. Klinik Değerlendirme

Alkol kullanımına dair sorun tanımlayan bireye; her koşulda ve her durumda ön yargısız, etiketlemeyen ve duyarlı bir yaklaşım son derece önemlidir. İşlevsel ve amacına ulaşmış sorularla ilerleyen anamnez hekim için olduğu kadar başvuran kişi için de vazgeçilmez bir araç olacaktır.

Anamnezin kapsadığı soru başlıklarına daha önce kısaca değinmiştik. Bunlar 'içilen miktar', 'içme biçimi' ve 'bağımlılığın derecelendirilmesi' dir (Doğan, 2001).

İçilen miktar konusunda standart bir söylem oldukça önemlidir. İçki olarak tüketilen alkol, etanoldür. Doğal koşullarda anaerob ortamda, tahıldaki şekerin oksitlenmesiyle ortaya çıkar. Bu süreç şekerin tükenmesi ya da ortamdaki etanol yoğunluğu % 12-14' e ulaşana dek devam eder. Değişik içki türlerindeki etanol

yoğunluğu farklıdır. Örneğin sofr a şarabında % 12-14 birada % 4-6; cin, votka, viski ve rakı gibi yüksek dereceli içkilerde ise % 40-50 civarında bir yoğunluk vardır. Doğal süreçlerde mevcut yoğunluğun (% 12-14) üst düzeylere ulaşabilmesi distilasyonu gereksindirmektedir.

Alkol genel olarak gastrointestinal sistem aracılığıyla emilir. Midedeki emilim ince barsağa göre nicelik ve nitelik olarak daha azdır ve ince bağırsaktan emilim tamdır. Alkolün emilim hızı, kan düzeyi yükselmesi ile doğru orantılıdır. Midenin dolu olması emilimi yavaşlatan bin unsur iken ortamdaki su ve karbondioksit oranı yüksekliği emilimi hızlandırır. Alkolün kan-beyin engelini aşması hızlı ve kolay olduğundan santral sinir sistemi üzerindeki etkisi de hemen başlamaktadır.

İçkinin etanol yoğunluğu için kullanılan diğer bir tanım “Proof” ifadesi olup, yüzde alkol derecesinin iki katına karşı gelir. Örneklersek, şarap için bu değer 24-28 Proof diyebiliriz. Etanol tüketiminin (alkol içmenin) klinikte kantitatif ifadesi 15g saf alkol birim miktar esas olmak üzere katlarıyla belirlenir (Doğan, 2001).

Örneklersek;

% 50’ lik içkinin (100 proof) 30 g’ ı (30 ml) – “tek” diye anılan miktar-

% 12-14’ lük içkinin (25-30 proof) 120 g’ ı (120 ml) – 4 kadeh sofr a şarabı-

% 4-6’ lık içkinin (8-12 proof) 360 g’ ı (360 ml) – bir şişe bira-

İn vivo dağılımında bedendeki su-yağ oranı önemli bir ölçüttür. Kadınlarda beden yağ oranının fazla olması nedeniyle, etanolün dağılım hacmi erkeklere göre daha azdır. İn vivo etanol düzeyinin ifadesinde kullanılan belli başlı simgeler ise şunlardır:

- Desilitrede miligram olarak (mg/dl)
- %’ de miligram olarak (% mg)
- Milimol birim yoğunluk (mM)

- Volümdeki alkolün miktar olarak ağırlığı (% 0.1 kan alkol düzeyi= 100mg/100ml)

Alkolün bedenden atılımı idrar, ter aracılığıyla gerçekleşir. (Buna-düşük miktarlarla da olsa- solunum ile atılan da eklenmelidir) bu sıvılardaki miktarın kan alkol düzeyiyle doğru orantılı bir yükseklik göstermesi, alkol düzeyinin saptanmasında ‘non-invasiv’ bir seçenek olarak bunların kullanılabileceğini düşündürmelidir. Ancak en sık başvuru yöntem kan alkol düzeyidir (Doğan, 2001, s.:163).

İçme biçimi ise çoğu kez bağımlılığın derecelendirilmesi ile koşut olarak ve bir arada ele alınmaktadır. Alkol bağımlılığının değerlendirilmesi ve derecelendirilmesinde Alkol Bağımlılığı Sendromu (ABS) tanımı içine yer alan fenomenlere başvurulmaktadır. ABS ’nin yedi temel özelliği; gerek içme biçimine, gerekse bağımlılığın gelişip gelişmediğine işaret edecek nesnel veriler sağlamaktadır. Bunlar şöyle sıralanmaktadır.

- **İçme dağarının daralması**

Alkol kullanımının bağımlılığa doğru değişmesindeki ölçülerden bir de günlük davranış dağarı (repertuarı) içinde alkol kullanımının giderek daha da “stereotipik” hale gelmesidir. Sosyal içici için alkol kullanma davranışının zaman açısından bir düzensizliği vardır. Oysa bağımlılığa doğru gelişen içme biçiminde, içme davranışı ille de tekrarlanan “günlük aktivite” görünümündedir. İçme davranışı gün içinde zamanla sınırlı ve şaşmayan bir rutin halindedir. Böylesi rutinleşmiş içme davranışında kullanılan içkinin belli bir marka, ürün vs. olması da bağımlı için yaşamsal bir endişedir.

- **Alkol arama davranışının yoğunluğu**

Bağımlılığın gelişmesini takiben, birey için, içilecek alkolün temin edilmesi özgül bir anlam ifade etmektedir. Buna bağlı olarak bireysel ve toplumsal sorumluluklar, roller, ödevler vb. ikinci, üçüncü vs. plana itilmek zorunda

kalınmıştır. Hatta bireysel şiddet davranışından antisosyal davranışlara varana dek o birey için “böyle” davranmak bir anlamda kolaylaşmıştır.

• Toleransın artması

Tekrarlayan alkol kullanımına rağmen ortaya çıkan etkinin beklenenden/her zamankinden daha az olması ya da her zamanki “aynı etki” nin sağlanabilmesi için daha yüksek miktarda alkol tüketilmesi gereğinin oluşmasıdır. Toleransın gelişme evresinde yüksek kan alkol düzeylerine karşın sürdürülebilen günlük aktiviteler dikkat çekicidir. Hatta kimi içiciler için bu bir övünç meselesidir. Bağımlılık ilerledikçe tolerans azalmaktadır.

• Tekrarlayan kesilme belirtileri

Bu olgu bir öncekiyle yakından bağlantılıdır. Kan alkol düzeyinin düşmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Alkol bağımlılığında kesilme belirtileri genellikle uyanırken ortaya çıkar ve/veya kesilme belirtileri uyanmaya yol açabilir. Oturmuş alkol bağımlılığında kesilme belirtileri gün boyunca içki içme aralarında da çıkabilmektedir.

Kesilme belirtileri hem psikolojik hem de fizyolojik özellikler taşımaktadır. Bunlar nöbetler halinde gece terlemesi, uykusuzluk, bulantı ve şiddetli sıkıntı olarak özetlenebilir. Depresif bir ruh hali olağandır. Ayrıca kesilme belirtilerine algı kusurlarının eklenebileceği ve konvülsif atak da dahil olmak üzere pek çok ciddi komplikasyonun olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. En ölümcül komplikasyon deliryum tremenstir (Doğan, 2001).

• Kesilme belirtilerinin içerek iyileştirilmesi / önlenmesi

Kesilme belirtileri ile bir kez “tanışan” birey sonraki adımda bunların, alkol kullanmak suretiyle nasıl değiştiğini, başka bir ifadeyle önlendiğini veya giderildiğini “iyileştirdiğini” öğrenmektedir. Bu öğrenmeye bağlı olarak, kesilmeyi etkileyen/değiştiren davranış yerleşik hale gelerek, bir davranış kalıbı olarak kesilmenin denetlenmesinde kullanılır olmaktadır. Kalıp haline gelen bu davranış

örüntüsü aracılığıyla birey kesilme belirtilerini önlemekte ya da “iyileştirmekte” dir. Örneğin ileri alkol bağımlıları, biraz az içmek pahasına da olsa ertesi sabah için uygun bir miktarı bu amaçla ayırmaktadırlar.

Hatta gün boyu kesilmeyi iyileştirmek/gidermek için kan alkol düzeyini adeta “titre” edercesine ayarlanmış miktarlarla içen alkol bağımlılarına sıklıkla rastlamaktayız (Doğan, 2001).

- **İçmeyle ilgili öznel dürtü**

Kesilmeyle eşzamanlı olarak ortaya çıkan bu evrenin en belirgin özelliği olan yükselen bir dürtü durumudur. Dürtüsel biçimde ve antisipasyon anksiyetesi ile seyreden bu dürtü ile birey alkole doğru adeta “aşırma” biçiminde yönelir. Zihinsel olarak birey, içki ile yoğun bir meşguliyet halinde olup, alkolün ruhsallığında yol açtığı değişiklikleri düşünmekte ve giderek hızlanan bir şekilde içki teminine yönelmektedir. Yakınlaştığı oranda denetleyemeyeceğini de bilmektedir.

- **Abstinens (Yoksunluk) döneminden sonra içme ve bağımlılığın yeniden oluşması**

Kesilme belirtileri abstinensi izleyen ilk haftada iyileşmekte ve tıbbi müdahaleyle engeç 10 günde kontrol edilebilmektedir. Tedaviye en geç yanıt veren semptom anksiyete olup bazen üç haftada ancak kontrol edilebilmektedir. Abstinens döneminde toleransın azaldığını bilmekteyiz. Abstinens süresi ne olursa olsun, kişi tekrar içtiği takdirde (az miktarlarla ve kontrollü bile olsa), abstinens öncesi içtiği miktar her neyse o miktara on-onbeş gün arasında ulaşmaktadır. Dolayısı ile önceki dönemdeki tolerans ve kesilme özellikleri aynen tekrarlanmaktadır (Doğan, 2001).

Bağımlılığın bu yedi fenomenini klinikte değerlendirirken akılda tutulması gereken, tüm fenomen özelliklerinin simultane biçimde bir arada olması gerekmediğidir. Her fenomen ve klinik olarak ilişkili belirtiler bir bireyden diğerine değişmek üzere farklı derecelerde bulunabilir. Bu, bağımlılık öyküsünü araştırdığımız her bireyin genellemelerle, ön kabullerle değil özgül olarak ele

alınması gereğine işaret etmektedir. Sendrom düzeyinde bağımlılık tanımı, kullanılan madde aynı bile olsa, bir bireyden diğerine adeta parmak izi kadar farklı ve özgüldür.

Bağımlılığın saptanıp değerlendirilmesi sırasında kronik alkol kullanımı sonucu oluşmuş ve sistemleri tutan; kimi geri dönüşlü kimi kalıcı organ hasarları ve sistemik hastalıkları da soruşturmak gerekir. Bunu izleyerek psikiyatrik açıdan belli klinik tablolar (özellikle depresyon ve anksiyete) ve eşhastalanma (ko-morbid) durumları, aile ve çevre sorunları ile adli sorunlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Alkole bağımlılık kan alkol düzeyi ile bağlantılıdır. 100-150 mg/dl kan/gün şeklinde içen insanda ABS oluşması beş yıldır. Bu süre ergenlik öncesi alkol kullanılmasında bir buçuk yıldır (Karaciğer maturasyonu eksikliği). Dördüncü dekattan sonra başlayanlarda bir buçuk yıldır. ABS, biyo-psiko-sosyal şekillen çoklu nedenselliğe bağlı gelişen ve klinikte hem biyolojik hem de psikolojik sorunlara yol açan bir durumdur (Doğan, 2001, s.:166).

Alkol bağımlılığı sendromu sıklıkla malnütrisyon, malabsorpsiyonla karakterize olan kompleks bir durumdur ve sıklıkla birçok iz element ve vitamin eksikliği ile birliktelik gösterir (Dinsmore WW. ve ark.,1985).

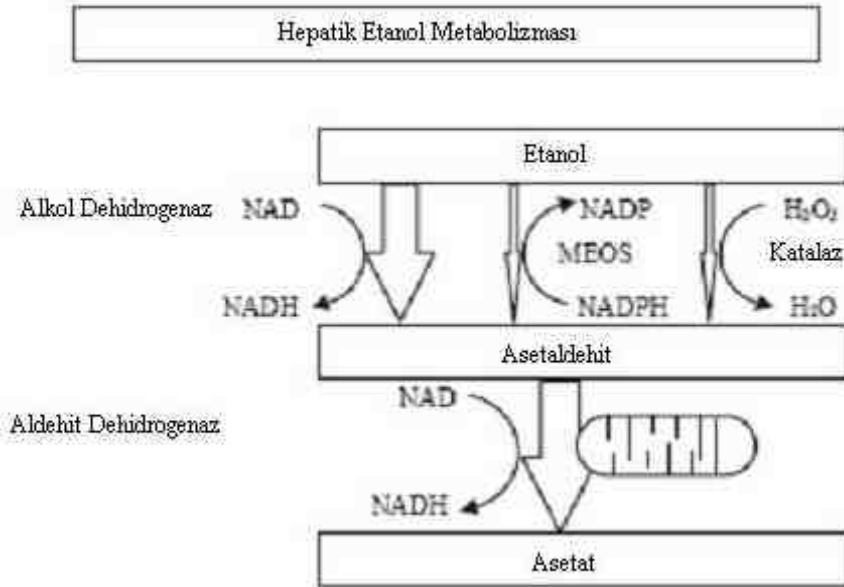
1.2. Biyokimyasal ve Metabolik Değişiklikler

1.2.1.Etanol Metabolizması

Alınan alkol, tüm GİS boyunca kolayca absorbe edilir, %90'ı ince bağırsakların üst kısmından emilir ki, bu bölge aynı zamanda B vitaminlerinin de emilim bölgesidir. Etanol suda kolay çözünbildiği için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır. Vücut doku ve sıvılarında su içeriğine bağlı olarak dağılır. Yağ çözünürlüğü de orta derecede olduğundan hücre zarlarını etkiler. Gıda tüketimi alkolün absorpsiyon hızını ve etkisini büyük oranda azaltır. En üst kan alkol düzeyine ortalama 45- 60 dakikada ulaşılır. Bu süre midenin boş ya da dolu

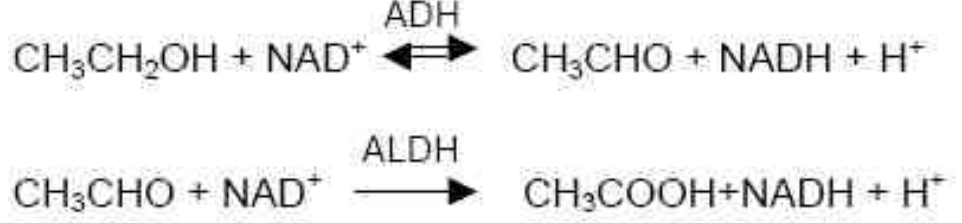
olmasıyla ilişkilidir. Normalde 1 saat içinde tamamlanan absorpsiyon gıda alımıyla 4-6 saat gecikir (Lieber, 1997).

Etanolün metabolizması doza bağımlıdır. Alkolün %90-98'i karaciğerden oksidasyon yoluyla metabolize edilir, geri kalan %2-10'luk kısım böbrekler, akciğerler ve ter yoluyla değişmeden atılır. Normal bir kişide 1 saat içinde 150-200 mgr/l etanol kandan temizlenirken, alkol bağımlılarında bu oran 200-400 mgr/l'ye çıkabilir. Alkolün biyotransformasyonu cinsiyetten etkilenir. Kadınlarda dağılım %10 daha düşüktür, fakat metabolizma %17 daha hızlıdır çünkü alkol yağda erir. Kadın ve erkek vücudunda yağ dağılımı farklıdır (Caballeria, 2003).



Şekil 1.1. Hepatik etanol metabolizması (MEOS: mikrozomal etanol oksitleyici sistem) (Caballeria, 2003).

Etanolün metabolizma basamakları aşağıdaki gibidir:



Etanolün asetaldehide oksidasyonunda en az 3 hepatik enzim sistemi vardır:

- 1) Sitozolik alkol dehidrogenaz,
- 2) Mikrozomal etanol okside edici sistem,
- 3) Peroksizomlarda bulunan katalaz sistemi (Caballeria, 2003).

ADH etanole ek olarak metanol, retinol ve diğer alkollerini okside eder. Bu nedenle metanol zehirlenmesinde etanol antidot olarak kullanılır. Metanol etanolla ADH için yarışır ve böylece metanolün toksik metaboliti olan formaldehidin oluşumu engellenir. Yüksek miktarlarda alkolün varlığında karaciğer hücresinde endoplazmik retikulumda bulunan ‘mikrozomal etanol oksitleyici sistem’ (MEOS) devreye girer. Burada alkol P450 aracılığı ile metabolize edilir ve karaciğer hasarı oluşmasında bu sistemin etkisi vardır (Lieber, 1997).

MEOS metabolizmadaki artış 5’ nükleotidaz, GGT, sitokrom P450 gibi enzimleri de artırır. Bu nedenle alkol bağımlılarında bu enzimlerle metabolize olan barbitürat ve sedatiflere karşı tolerans görülür (Lieber, 1997).

Etanol metabolizmasında daha sonraki basamakta asetaldehid karaciğer hücresi sitozol ve mitokondrilerindeki aldehid dehidrogenaz ile (ALDH) asetik asite ve oradan da CO₂ ve suya dönüştürülür. Bu süreç hızlıdır ve asetaldehid birikimini engeller. Bu koruyucu bir basamaktır; çünkü asetaldehid toksik bir maddedir. Yüksek düzeydeki asetaldehid HA salınımına yol açar ve kan basıncı düşmesine ve

bulantı ve kusmaya yol açar. Etanolün biyolojik oksidasyonunda katalazın rolü minimaldir (Lieber, 1997).

Alkolün metabolizması sırasında NAD/NADH oranındaki değişiklikler bedende fizyolojik düzeneklerin işleyişini bozar. Bunlar:

- 1) Krebs döngüsü baskılanarak karaciğer'de yağ asitleri oksidasyonu azalır,
- 2) Hiperlipemi gelişir. Karaciğer yağlanması ana mekanizması bu şekildedir.
- 3) Laktat/piruvat oranı artar, hiperlaktik asidemi gelişir. Laktik asidoza ikincil olarak hiperürisemi ortaya çıkar ve ürik asit'in idrarla atılımı azalır.
- 4) Hepatik glukoneogenesis baskılanarak hepatik glikojen depoları azalır. Buna bağlı olarak kan şekeri düşer. Akut alımda ise glikojen depolarından glikoza dönüşüm sonucu kan şekeri yükselebilir.
- 5) Lipoproteinler ve Trigliserit'de artış olur (Lieber, 1997).

1.2.2. Lipid, Protein ve Karbonhidrat Metabolizmasındaki Değişiklikler

1.2.2.1. Lipidler

Düşük veya orta derecede etanol kullanımı (20 mg/dl) artmış HDL ve azalmış Koroner Arter Hastalığı ile ilişkili bulunmasına rağmen alkol kullanımı aşırı olduğunda (80 mg/gün) dokuların çoğunda yağ toplanması meydana gelir. Yağlı karaciğer, yağlı miyokard, yağlı renal tübüller gözlenir. Bunun mekanizması multifaktöriyel olmakla birlikte hepatik sitozolde, alkol dehidrogenaz tarafından etanolün oksidasyonunun yol açtığı aşırı NADH üretiminin neden olduğu hepatik triasilgliserol sentezinde artma, yağ asidi oksidasyonunda azalma ve sitrik asit siklusu aktivitesinde azalma sonucu gelişir. Hiperlipidemi vardır. Tip 5 hiperlipidemi ile uyumlu aşırı TG ve VLDL artışı vardır (Pietrangelo, 2003).

1.2.2.2. Protein

Protein yıkımı da aşırı alkol alımında değişebilir. Alkol bağımlılarının çoğunda kötü beslenme olduğundan protein yıkımı vardır. Bunun sonucu olarak myopati, osteopati ve intestinal atrofi vardır. Alkol bağımlılarında karaciğerde görülen en erken değişiklik protein toplanmasıdır. Mikrotübüllerin tübüllerine asetaldehidin bağlanması sonucu karaciğer hücrelerinden protein sekresyonu bozulur. Bu durum yağ toplanmasına ve hepatomegaliye katkıda bulunur (Pietrangelo, 2003).

1.2.2.3. Karbonhidrat

Etanolün karbonhidrat metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Alkolün oksidasyonu karaciğer sitozolünde NADH/NAD oranında artmayla sonuçlanır. NADH/NAD oranındaki artış dihidroksi aseton fosfat ve α gliserofosfat arasındaki dengeyi α gliserofosfat lehine değiştirir. Bu orandaki kayma daha çok gliserol ve böylece hepatik TG oluşumuyla sonuçlanır. NADH' deki artış laktat üretimini artırır; bu da glikoneogenezisi azaltır, yine yüksek NADH oranı glutamik dehidrogenaz aktivitesini bozarak, glutamik asitin, α keto glutamata dönüşümünü engeller, bunlarda glikoneogenezi bozucu etki gösterirler (Pietrangelo, 2003).

1.3. Akut İntoksikasyon

Alkol SSS depresanı olarak bilinmekle birlikte, diğer SSS depresanlarının taşıdığı ortak özelliklerin dışında kendine özgü özellikler taşımaktadır. Örneğin alkol intoksikasyonu dolaylı / dolaysız, akut / kronik olmak üzere farklı nitelikler sergiler.

Alkol intoksikasyonunun başlamasında; emilim ve emilime etkili faktörler ilk basamak olup, alkol etkisi ve eylemi bu faktörlerden başlayarak ele alınmalı daha sonra KC' de metabolize oluş süresi akılda tutulmalıdır. Sabit hızla asetaldehide parçalanırken, bu primer metabolitin etanolden daha toksik ve potent olduğu göz

önünde bulundurulmalıdır, alkol intoksikasyonu oluşabilmesi için yüksek kan düzeyleri gerekmektedir.

Akut intoksikasyon, bağımlılarda oluşan intoksikasyondan ayrıdır. Bağımlılarda intoksikasyon, kronikleşme anlamında toleransın hücresel düzeyde yıkımına bağlı olarak doğrudan toksisiteyle ilişkilidir. Akut intoksikasyonda ise – hücresel harabiyet olmaksızın- frontolimbik yapılar ve non-dominant hemisfere yönelik etkiler sonucu ortaya çıkan belirtiler söz konusudur. Ayrıca akut intoksikasyonda solunum depresyonu, kardiyovasküler kollaps ve akut hipoglisemi gibi ciddi komplikasyonların olabileceği akılda tutulmalıdır (Doğan, 2001).

Akut alkol intoksikasyonu çok nedenli bir etkileşim içinde gelişmektedir. Varyasyon gösteren bu özelliği yüzünden alkol, akut intoksikasyonda, sanki tek bir madde olarak değil de aynı anda değişik birkaç madde etkiliyor görünümüne yol açmaktadır. Şöyle ki; belli bir kan düzeyinde gözlenen etki/etkiler başka bir kan düzeyinde tersine dönebilmektedir. Düşük kan düzeylerinde anksiyete ve/veya depresyonu gideren bir etkiye sahipken alınan miktarla kan düzeyi yükseldikçe her ikisini de arttırıcı bir etkiye sahip olur. Bir anlamda SSS’ nin hem uyarıcısı hem de deprese edicisi gibi.

Etanolün santral sinir sistemi etkisi nöron membranındaki özgül etkileşimlere bağlı ortak olarak ortaya çıkar. Çünkü etanole özgü bir reseptör yoktur. Etkinin nöron membranı düzeyinde olmasının taşıdığı anlam ise nöron membranının impuls transmisyonun da primer düzenleyici bir role sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü nöronal transmisyonu değiştiren her etmen SSS üzerinde doğrudan etkiyen bir potansiyele sahip demektir.

Etanol hücre membranındaki lipidlerin akışkanlığını arttırmak suretiyle membrana bağlı enzim, iyonofor, reseptör gibi proteinlerin aktivitesi üzerinde etkili değişikliklere yol açmaktadır. Örneğin;

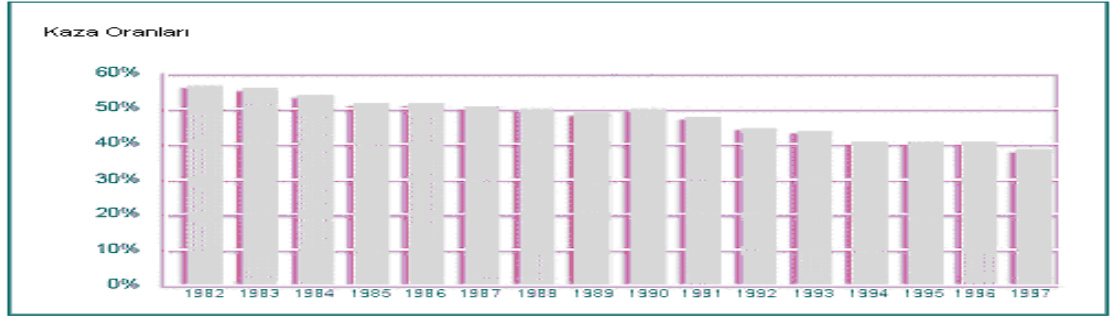
- Spesifik olarak sinaptozomlara Ca alımını engelleyerek nörotransmitter salınımını önlemektedir.

- GABA klorid kompleksi (benzodiazepin reseptörü) üzerinde etkilidir. Gabaerjik nöronlarda klorür akışını artırarak postsinaptik inhibisyona yol açar.
- Enkafeline afinetesi olan opiyat reseptörlerine bağlanmayı etkileyerek reseptör afinitesini azaltır.
- Proprioseptif duyumu azaltır.
- Stres karşısında kardiyovasküler tepkileri abartılı hale getirmektedir.

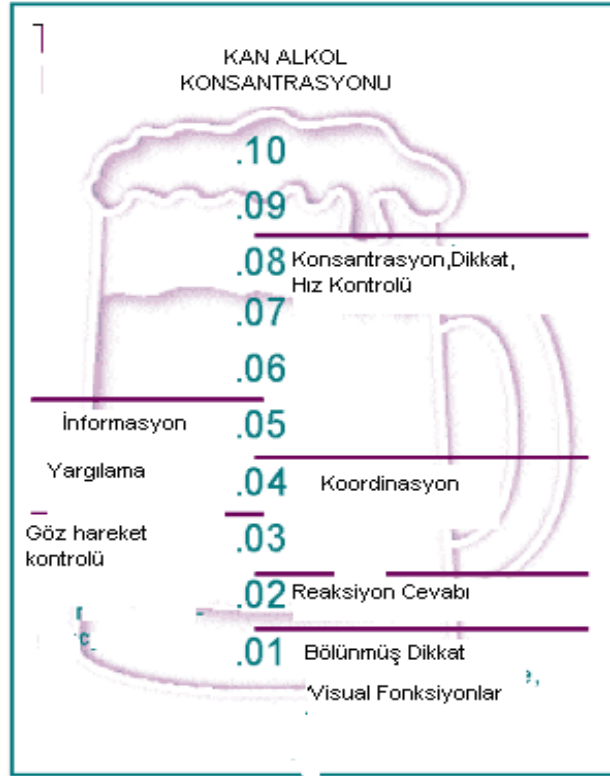
Sonuç olarak; beyinde spesifik bir etanol reseptörü olmamakla birlikte etanolün nörotransmitterler ve nöromodülasyon üzerinde yoğun bir etkisi olduğunu söyleyebiliriz (Doğan, 2001).

Çizelge 1.1. 100 ml kanda mg cinsinden belirli alkol konsantrasyonlarında beklenen semptom ve bulgular (Lieber, 1995).

10-30 □ Hafif fizyolojik bozukluk
30-50 □ Araba kullanma gibi kompleks hünerlerde bozukluk
50-70 □ Öfori, kendine güvende artış, reaksiyon cevabında ve dikkatte bozulma, gülme, fazla konuşma ve duygusallaşma
70-100 □ Reaksiyon cevabı, dikkat, görüş keskinliği duyumsal motor koordinasyon ve muhakeme gücünde artan bozulma.
100-150 □ Heceleri karıştırarak konuşma, kararsızlık, huzursuzluk.
150-200 □ Ataksi, belirgin sarhoşluk, mide bulantısı, sendeleyerek yürüme, koordinasyon kaybı, uyuklama eğilimi.
200-300 □ Letarji, kusma, uyuklama, koma riski.
300-350 □ Stupor veya koma, kusmuğun aspire edilme tehlikesi.
350 ve üstü □ Solunum merkezi paralizisi sonucu artan ölüm tehlikesi.



Şekil 1.2. Amerika Birleşik Devletlerinde Alkole Bağlı Trafik Kazaları
(<http://www.nhtsa.dot.gov/people/injury/alcohol/limit.08/PresInit/whatis.html>)



Şekil 1.3. Kan Alkol Konsantrasyonu ve Etkileri
(<http://www.nhtsa.dot.gov/people/injury/alcohol/limit.08/PresInit/whatis.html>)

1.4. Alkol Bağımlılarında Karaciğer Hastalığı ve Alkol Bağımlılık Sendromuyla İlişkili Olarak Meydana Gelen Beslenme Değişiklikleri

Alkol bağımlılarında beslenme faktörleri açısından yetersiz hale getirebilen birkaç mekanizma vardır. Beslenmesi yetersiz olan bir çok alkol bağımlısında uygun diyet başlandığında, uygun yiyeceklerin zayıf alınımı azalmıştır (Morgan, 1982). Yetersizlik durumunun olası sebeplerine ek olarak zayıf emilim, bozulmuş taşıma ve bozulmuş depolama sayılabilir (Mezey, 1978).

1.4.1. Protein Kalori Malnütrisyonu

Alkollü içeceklerin kalorisi yüksek olmakla birlikte (her gram başına 7 kalori içerir) besin değeri düşüktür. Orta derecede alkol alan bir kişi total enerjisinin %10'unu buradan alırken, ağır içicilerde bu oran %60'a kadar çıkabilir

Alkol bağımlılarında görülen malnütrisyon çeşitli sebeblere dayanır:

- 1) Kötü diyet ve beslenme alışkanlığı,
- 2) Alkolün yol açtığı gastrit, pankreatit veya diare sonucu malabsorbsiyon,
- 3) Biyokimyasal ve fizyolojik proseslerde değişim (Lieber, 1995)

1.4.2. Vitamin Anormalliği

Aşırı alkol kullanımı genellikle kötü beslenme, malabsorbsiyon ve hepatik hasar sonucu vitamin metabolizmasının bozulması nedeniyle vitamin yetersizliğine yol açar. Karaciğer vitaminler için sadece depolanma yeri değil, aynı zamanda vitaminlerin metabolik olarak faydalı bir forma dönüştürüldüğü yerdir. Ek olarak yağda eriyen vitaminlerin, eğer pankreatit ya da koleastasis varsa, ince bağırsaktan emilimi bozulmuştur. Ayrıca alkol bağımlılarında artmış NA sentezi karaciğer

rejenerasyonu nedeniyle folik asit, vitamin B₁₂, E ve B₆ vitaminlerine vücudun ihtiyacı artmıştır (Dally ve ark., 1989).

1.4.3. Mineral Dengesizliği

Tam olarak anlaşılmamakla birlikte alkol bağımlılarında yine diyet bozukluğu ve meydana gelen çeşitli hastalıklar nedeniyle mineral dengesizliği gözlenir. Mineral yetersizliğinin nedenleri:

- 1) Kötü beslenme (Fe,Zn; Mg,Ca ve P'un yetersizliği)
- 2) Artmış diürez nedeniyle atılımda artma (Zn ,Mg)
- 3) Malabsorbsiyon (Ca)
- 4) Açlık ketosizi ve kusma (Mg ve P).

Bu maddelerin çoğu vücut fonksiyonları için temel vazgeçilmez öğelerdir. Örneğin, Zn yetmezliğinde RNA, DNA sentezi etkilenir. Ciddi Mg yetmezliği tiamini etkiler ve dolaylı olarak Wernicke Korsakof sendromuna yol açabilir (Lieber, 2000).

Alkol bağımlılarında bazı minerallerde artma gözlenir. Etanolün üretiminden kaynaklanan bazı durumlarda Fe ve Pb birikir. Üretiminde Pb içeren malzemeler kullanılan viskiler Pb zehirlenmesine yol açar. Ayrıca şarabın depolama kaplarıyla ilişkili olarak Fe içeriğinin arttığı gözlenmiştir. Karaciğer hastalığı olan alkol bağımlılarında Fe içeriğinin 7 kat arttığı gözlenmiştir. Bu artıştan sadece depolama kapları sorumlu değildir; artmış HCL salgısı ve piridoksal kinaz koenziminin inhibisyonu nedeniyle Fe'in faydalanımının artması da sorumludur (Lopez ve ark., 2002).

1.5. Alkol Bağımlılarında Görülen Sistemik Hastalıkların Patolojisi

Etanol birçok organ sistemini etkiler. Bazı etkileri doğrudan etanol veya metabolitlerine bağlı olurken diğerleri alkol alımı ilişkili nutrisyonel eksikliklerle oluşur (Lecomte, 1994). Etanol sistemik etkili toksik bir maddedir; maruz kalma süresi ve içilen miktara bağlı olarak tüm dokularda hasar meydana getirir. Bu hasar alkolün çabuk ve geç etkisine bağlı olarak çoktur ve değişiktir. Organ sistemleri arasında bu hasarın derecesi değişir.

Etanol oksidasyonunun 3 yolağının da ilk ürünü asetaldehitdir. Çeşitli organ hasarı ve biyokimyasal değişikliklere etanol ve asetaldehid birlikte veya tek başlarına neden olurlar. Örneğin, fetal alkol sendromu asetaldehidin etkisinden bağımsız olarak doğrudan etanolün etkilerine bağlı olarak ortaya çıkarken, hepatik fibrozis ve kollagen oluşumu, etanolden çok asetaldehidin etkileri sonucu gelişir. Asetaldehid membran hücrelerinin komponentlerine kolayca yapışır. Bu birleşme direk olarak hücresel hasara neden olduğu gibi aynı zamanda yeni antijenik stimulan etki yaratır (Dally ve ark., 1986).

İç organlarda, özellikle karaciğer ve pankreasta, alkol tarafından yaratılan hasar ağır içicilerde önemli gibi görünür (Mezey, 1978).

1.5.1. Karaciğer

Patolojik karaciğer hasarının üç tipi vardır:

- 1) Orta derecede geri dönüşümlü değişiklikler
- 2) Yaşamı tehdit edici düzeyde ciddi değişiklikler
- 3) Geri dönüşümsüz değişiklikler (Lieber, 2000).

1.5.1.1. Yağlı Karaciğer

Karaciğer hasarının en hafif formu olan karaciğer yağlanması, hücrelerde yağ toplanması, hafif bir inflamasyon ve minimal nekrozla karakterizedir. Yağ asidi metabolizmasındaki azalma nedeniyle fazla olan yağ karaciğerde depolanmaya başlar. Daha ağır vakalarda santral venöz kanalların çevresinde fibrozis meydana gelir. Karaciğer yağlanması klinik olarak kendini hepatomegali, karaciğerde hassasiyet ve anoreksi olarak gösterir. Bu değişiklikler genellikle iyi huylu ve geri dönüşümlüdür. (Lieber, 2000).

1.5.1.2. Alkolik Hepatit

Karaciğer yağlanmasına ek olarak inflamasyon ve nekroz daha yoğundur. Fibrozis ve demir depolanması daha keskin bir özellik olarak karşımıza çıkar. Alkolik hepatit sirotik hastalığa ilerleyişte kritik bir basamaktır. Geniş katılımlı olarak yapılan bir çalışmada, alkolik hepatitli 97 hastanın %54,7'sinde histolojik olarak sirotik değişiklikler görülmüştür (Lieber, 2000).

1.5.1.3. Siroz

Kronik alkolik karaciğer hastalığının son evresi olan siroz aşırı fibrozis, nodüler dejenerasyon ve karaciğer yapısının tamamen bozulduğu ve kronik karaciğer hastalığının tüm komplikasyonlarının geliştiği bir hastalıktır (Lieber, 2000).

1.5.2. Pankreas ve GİS Sistem

Alkol ve pankreatit arasında, alkol ve karaciğer hastalığı arasındaki kuvvetli ilişkiye denk bir bağlantı vardır. Gelişmiş ülkelerde kronik pankreatit vakalarının %60-70'nin nedeni alkoldür. Günlük alkol tüketimindeki her 50 gr'lık artış pankreatit gelişme riskini 2 kat artırır (Potter ve ark.,2002).

Alkolün mide asit salgısını arttırması sonucu pankreatik sıvı akışı da artar. Hastalığın erken döneminde alkol tarafından salınımı indüklenen pankreatik sıvı yüksek düzeyde protein konsantrasyonuna sahiptir ki, bu da protein tıkaçlarının oluşumuna neden olur. Bu plaklar duktuslar içinde oluştuğunda duktuslar tıkanır. Bu tıkanma nedeniyle duktuslarda dilatasyon, proliferasyon ve skleroz oluşur. Bu protein plakları kalsifiye olup kronik kalsifik pankreatit resmi verir. Pankreasdaki bu durumun ilerlemesiyle pankreatik sıvıdaki enzim ve protein oranı düşer ve malabsorbsiyon gelişir. Enzim salgılayan hücrelerin tahribine ek olarak insülin ve glukagon üreten hücreler de tahrip olabilir (Maranelli ve ark.,1990).

Aşırı asit salgılanmasıyla kombine olan etanolün direk toksik etkileri sonucu gastrointestinal kanama gibi çok ciddi komplikasyonlar tetiklenebilir. Kronik düşük düzeyde kan kaybı çoğu alkolikte görülen anemi ve gastrointestinal lezyonların dejenerasyonuna yol açan ciddi bir problemdir. Bu erezyonlar akut hemorajik gastrite yol açabilir, bu da hemen tedaviye başlanmazsa ölümle sonuçlanabilecek bir başka sorundur (Zarski ve ark.,1987).

1.5.3. Fetal Alkol Sendromu

Lemoine ve arkadaşları tarafından ilk kez 1968 de gözlenmiş, Jones ve ark. tarafından Seattle da fetal alkol sendromu olarak tanımlanmıştır (Jones ve ark. 2003). Alkol teratojen ve fetotoksik bir maddedir, plasentayı kolaylıkla geçer. Gebelik esnasında sık alkol alınması, doz pek fazla olmasa bile fetusda morfolojik bozukluklara yol açabilir. Alkole bağlı olarak spontan düşük, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, mental ve motor gelişim bozukluğu görülür (Dinsmore ve ark., 1985).

Fetal alkol sendromu çeşitli doğum defektleriyle karakterizedir. Majör belirtileri; pre ve postnatal büyüme geriliği, fasial anormallikler, renal ve SSS disfonksiyonu, mental retardasyon, kalp, eklemler ve ekstra genital organlarda minör anormalliklerdir (Dinsmore ve ark.,1985).

1.5.4. Daha Az Sıklıkla Görülen Sistemik Tutulumlar

1.5.4.1. Kardiyovasküler Sistem

Aşırı alkol tüketimi, alkolik kalp hastalığına yol açabilir. 278 kişi üzerinde yapılan otopside vakaların %11 ila %15'inde alkolik kalp hastalığı görülmüştür (Lieber, 1995).

1.5.4.2. Santral ve Periferik Sinir Sistemi

Daha çok akut çekilme reaksiyonu sonucu ortaya çıkan çeşitli semptomlar vardır. Bunlar; tremor, konfüzyon halüsinasyon, deliryum tremens ve konvülsiyonlar gibi geri dönüşlü fonksiyonel değişikliklerdir. Daha az sıklıkla görülen fakat geri dönüşsüz olarak görülen nörolojik anormallikler genellikle besin yetmezliğiyle kombine olarak görülür. Bunlar ise; Wernicke korsakof sendromu, periferik nöropati, ambliyopi, serebral ve serebellar degenerasyon, santral pontin myelinosisi gibi. Hem klinik hem de hayvan çalışmaları, etanolün hafızayla ilgili beyin fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir (Dinsmore ve ark.,1985).

1.5.4.3. Endokrin Sistem

Alkolün endokrin sisteme etkileri akut ya da kronik kullanımına bağlı olarak değişir. Örneğin akut alkol alımı plazma kortizol düzeyini yükseltirken, kronik kullanım kortizol düzeyini azaltır. Alkol alımının kesilmesiyle birlikte kortizol düzeyi 2-3 haftada normale iner (Dinsmore ve ark.,1985). Bazı alkol bağımlılarında hipofiz bezi yetmezliği görülür. Düşük kan glukozu kortizol düzeyini artırır. Kronik alkoliklerin %25'inde bu cevap ya hiç yoktur ya da azalmıştır çünkü hipofiz bezi adrenal glandları uyarmaya yetecek düzeyde kortikotropik hormon sekrete edememektedir. Hipofiz yetmezliği ve artmış metabolik klirens nedeniyle alkoliklerde testosteron düzeyinin düştüğü gözlenir. Klinik olarak bu kendini

erkeklerde hipogonadizm, kadınlarda ise menstrüel siklus düzensizliği olarak kendini gösterir (Dinsmore ve ark.,1985).

1.5.4.4. Hematopoetik Sistem

Alkolün kan ve kemik iliği üzerine etkileri hem doğrudan toksik hem de beslenme yetersizliğiyle ilişkili olarak gelişir. Alkol bağımlılarında sadece folat düzeyi düşmez, aynı zamanda absorpsiyonunun engellenmiş olması nedeniyle Vitamin B12 düzeyi de düşer. Bu nedenle alkoliklerde megaloblastik anemi gelişir. Demir metabolizması çeşitli yollardan alkoliklerde etkilenir. Aşırı alkol kullanımı serum ve dokuda Fe düzeyini artırır, bu da kemik iliğinde aşırı Fe kullanımına neden olur. Abstinensi başarılı kılmak için kullanılan disülfiram ise kemik iliği hasarını artırıcı etki yapabilir (Pietrangelo, 2003). Alkolün kemik iliğini inhibe etmesi nedeniyle dolaşımdaki lökosit ve trombosit sayısı azalabilir. Ayrıca lökosit ve trombosit fonksiyonlarının alkol nedeniyle bozulmasından dolayı infeksiyon ve kanama riskinde de bir artış vardır (Schumacher ve ark.,1993).

1.5.4.5. İmmün Sistem

Alkol çeşitli yollardan immün sistemi etkiler. Alkolik karaciğer hastalarının çoğunda, dolaşımdaki B hücreler artmıştır. Hücrel immün sistemde de primer değişiklikler gözlenir; T hücre sayısında total azalma, DNA sentez yeteneğinde bozulma, antijen ve mitojen cevabında baskılanma, sitotoksik özelliklerde artma (Pietrangelo A.,2003). Bu immünolojik değişiklikler, karaciğer hücre hasarından, alkolik hepatitteki ilerlemeden, alkol bağımlılarında görülen belli kanser türlerinin artmasından da kısmen sorumlu olabilir. Sonuç olarak, fetal alkol sendromlu çocuklarda T ve B hücre yetersizliği gösterilmiştir. Bu tip immün supresyon lösemi ve diğer başka tümörlerin gelişimini ve bakteriyel infeksiyonların gelişim riskini de artırır (Castello ve ark., 2005).

1.5.4.6. Kanser

Alkol bağımlılığı sendromu, karaciğer, pankreas, meme, üst ve alt GİS sistem kanser oluşumlarıyla yakından ilişkilidir. Ağır içicilerde üst GİS kanser görülme sıklığında artma vardır. Ağır bir içici eğer sigara da kullanıyorsa, kötü huylu oral kanser görülme riski sigara ve alkol kullanmayan bir kişiye göre 15 kez daha yüksektir. Alkol tüketimiyle pankreas, meme, kolon kanseri görülme sıklığı artmakla birlikte, bu kanser türleriyle alkol bağımlılığı sendromu arasındaki ilişki, karaciğer ve üst GİS kanserleri arasındaki bağlantı kadar kuvvetli değildir (Salaspuro, 2003).

1.6. Alkol Analizi Amacıyla Kullanılan Yöntemler

1.6.1 Soluk alkol düzeyini ölçme amacıyla kullanılan cihazlar

Adli olaylarda ve özellikle trafik kazalarında kişilerin alkol alıp almadığı önce solunum havasında etil alkol tayini yapılarak araştırılır. Kullanılan aletler solunum havasında alkol miktarını tayin eder, sonuçlar kandaki alkol miktarına göre kalibre edilmiştir. Kan alkol konsantrasyonu solunum havasında belirlenebilen alkolün 2000 katıdır (Hlastala, 1998).

Bu cihazların üç ana tipi vardır ve farklı prensiplere göre çalışırlar.

1. Kimyasal reaksiyon sonucu renk değişiminin belirlenmesi
2. Kızılötesi spektroskopik yöntem
3. Yakıt hücresi yöntemi: Alkolün yakıt hücresinde asetik aside dönüştürülmesi ve bu reaksiyon sonucu ortaya çıkan elektronların belirlenmesine dayanan bir yöntemdir.

1.6.2. Biyolojik sıvılarda alkol analizi

Biyolojik materyalde alkol tayini kimyasal, enzimatik ve gaz kromatografik yöntemlerle tayin edilir.

1.6.2.1 Kimyasal oksidasyon Yöntemi

Kanda alkol analizi için ilk kez 1922 yılında Widmark mikro yöntemi geliştirilmiştir, bu yöntemle alkol potasyum dikromat ve sülfirik asitli ortamda oksitlenir, reaksiyondan geriye kalan oksitleyici ajan iyodometrik titrasyonla belirlenir. Ancak bu reaksiyon biyolojik sıvılarda bulunan diğer oksitleyici bileşiklerle de aynı şekilde yürüdüğü için spesifik değildir (Jones, 2006).

1.6.2.2 Enzimatik yöntemler

Alkolün alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi katalizörlüğünde, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) tarafından oksitlenmesi prensibine dayanan yöntem, ilk uygulanan enzimatik yöntemdir. Bu reaksiyonda, NAD^+ , etil alkolü oksitler ve kendisi de NADH 'ye indirgenir. NADH 'nin doğrudan UV alanında veya fluorimetrik olarak ölçülmesi ile alkol miktarı tayin edilir veya NADH enzimi karşısında, uygun bir kromojenle reaksiyona girerek görünür alanda spektrofotometrik yöntemle tayin edilir. EMIT ve FPIA da adli ve klinik amaçlarla uygulamada olan enzimatik yöntemlerdir (Jones, 2006).

1.6.2.3 Kromatografik Yöntemler

Gaz Kromatografisi:

Biyolojik sıvılarda alkol analizi önceleri gaz kromatografa serumun 5-10 kez seyreltilerek doğrudan uygulanması ile gerçekleştirilmiştir (Curry ve ark.1966). Daha sonraları ise Head-space tekniği geliştirilerek uygulanmıştır (Machata, 1975).

Head Space tekniği:

Head-space, katı ve sıvı örnekler içerisindeki sadece uçucu bileşiklerin gaz kromatograf sistemine enjeksiyonunu sağlayan bir ünedir. Headspace gaz kromatografisi (HSGC) sıvı ve katı örneklerdeki uçucu bileşenlerin belirlenmesi amacıyla kullanılır. Bu tekniği prensibi kapalı bir vialde örnekle termodinamik dengede olan örnek gaz buhar fazının gaz kromatografisi analizine dayanır. Bu yöntemle biyolojik örnekteki bileşiğin konsantrasyon doğru bir şekilde belirlenebilir (Söylemezoğlu, 2006).

1.7 İz Elementler

1.7.1 Çinko

Çinko tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alan, ayrıca su, toprak, hava ve yiyeceklerde (kırmızı et, kümes hayvanları, kabuklu deniz ürünleri, fasulye, fındık, hububatlar ve süt ürünleri...) bulunan ve pekçok endüstri alanında kullanılan, optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir esansiyel elementtir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Çinko hücrelerde bulunan ve enzimlerin aktif bölgelerine bağlanan, bağışıklık sistemini oluşturmada, yara iyileşmesinde, tat ve kokuların algılamasında fonksiyonu olan, biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korumada, DNA sentezinde, büyüme ve gelişmeyi sağlamada rol alan, proteinlerin yapısına giren ve bağlandığı proteini dayanıklı hale getiren, intraselüler bir

düzenleyici olan esansiyel bir mineraldir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Gıdalarla alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar atılır. Karaciğer, çinko metabolizmasında rol oynayan başlıca organdır (Rostan ve ark.,2002).

İnsan sağlığındaki önemi yüzyıl önce keşfedildiğinden beri ,vücuttaki 100 den fazla enzim sisteminin normal fonksiyonu için esansiyel olduğu bulundu.Bu mineralin insanlardaki en yüksek seviyesi gözde, optik sinirde ve erkeklerde prostatta görülür (Campbell, 2001).

1.7.1.1 Çinko Eksikliği

Çinko eksikliğine yol açan fizyolojik sebepler büyümenin hızlı olduğu dönemler, gebelik, yaşlılık; patolojik sebepler karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon ve uzun süre parenteral beslenme; ekzojen sebepler diyetle yetersiz alımı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler olabilir (Rostan ve ark.,2002). Fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, bakır, kadmiyum, demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltır. Proteinler, şarap, D vitamini, B6 vitamini çinko emilimini artırır (Campbell, 2001). Çinko eksikliğinde büyüme-gelişme geriliği, hepatosplenomegali, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, iştahsızlık, anemi, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma ve koku-tat duyusu bozukluğu görülebilir (Dinsmore ve ark., 1985).

1.7.1.2 Çinko ve Alkol Bağımlılığı Sendromu

Hiperzinküri, alkol bağımlılarında rapor edilmiş ve ağır sirozlu alkol bağımlılarında 1956 'da, hepatik disfonksiyonun şiddetiyle birliktelik gösteren, düşük serum çinko konsantrasyonları bulunmuştur. Ayrıca post-mortem analizlerde alkolik sirozlu hastalarda, hepatik çinko düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Sirozlu

alkol bağımlılarında, lökositlerin çinko düzeyleri de benzer şekilde azalmıştır. Bu bulgular çinko eksikliğine dair fikir verirken, sadece 1976'da Weismann, 51 yaşındaki bira içicisindeki çinko eksikliği vakasını bildirmiştir. Oral çinko sülfat ile 2 haftalık bir tedaviyle, semptomların birçoğu hafifledi ve serum çinkosu normale döndü. 1980'de Weissman, çinko tedavisinden sonra düzelen ve ayrıca önceki azalmış plazma çinko seviyelerinde yükselme sağlanan döküntülü dermatitli 2 alkolik hastayı daha bildirmiştir. Bir haftalık oral çinko tedavisinden sonra kaybolan, erosiv dermatit gelişen ağır alkolik sirozlu ek bir hastayı bildirilmiştir (Dinsmore ve ark., 1985).

Sirotik karaciğer grubu hastalarında düşük karaciğer çinko konsantrasyonları kontrol grupları ile kıyaslandığı zaman, diğerlerinin rapor ettikleri ile bir uyum içerisinde oldukları görülmüştür. Çinkonun azalması, kollajen sentezi ve yıkımı sırasındaki enzimatik geçişler üzerinde yıkıcı etkiler oluşmasına yol açabilir. Düşük çinko seviyeleri, prolilhidroksilaz aktivitesini arttırabilir ve kollajenazı engelleyebilir. Ek olarak, düşük hepatik çinko seviyeleri, hepatositlerin yapı ve fonksiyonlarına zarar verebilecek serbest radikallere izin veren, hepatosit nekrozuna ve fibrozisine yol açan Cu/Zn süperoksit-dismutaz fonksiyonunu bozabilir. Bu bağlamda Anttinen ve arkadaşları, çinko sağlanmasının, karaciğer fibrozuna neden olan karbon tetraklorürün etkisine engel olduğunu göstermişlerdir. Çalışma içerisinde karaciğer çinko seviyeleri, karaciğer fibrozisi, serum prokollajeni ya da laminin seviyeleri ile ilişkili değildir. Çinko salınımı, ensefalopati, palmar eritem, protrombin aktivitesi, serum albumin değeri, Pugh'un indeksi, fibrozis ya da mortalite ve diüretik tedavi ile ilişkili bulunmuştur. İlerlemiş sirozun bazı komplikasyonlarının tedavisinde de kullanılan diüretikler, çinko salınımını arttırır. Bununla birlikte, zinküri ile ensefalopati arasındaki ilişki diüretiklerden bağımsızdır (Rodriguez-Moreno ve ark.,1997). Diğerleri arasında bakır, çinko gibi bazı elemanlar, alkolik hastalar içerisinde gözlemlenen belli değişiklikler içinde anahtar roller oynayabilirler. Bu elemanların bazılarının metabolizmaları üzerinde etanol, beslenme bozukluğu ve tüm karaciğeri kaplayan sirozun relatif ve kombine etkilerine göre bir karışıklık vardır. Her ne kadar alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde çinkonun bir yerinin olup olmadığı net olarak bilinmese de, çinko karaciğer hasarının patogeneğinde önemli bir elemandır. Çinko azalması, kollajen sentez ve yıkımı

içerisinde yer alan enzimatik geçişler üzerinde yıkıcı etkiler ortaya çıkarabilir. Alkol verilmiş hayvanlar içerisinde düşük çinko seviyeleri kollajenazı inhibe eder böylece kollajen bozulmasına katkıda bulunur. Ek olarak, düşük hepatik çinko seviyeleri Cu/Zn süperoksit dismutaz fonksiyonunu bozabilir, bu durum hepatosit fonksiyon ve yapısına zarar veren serbest radikallerin oluşumuna izin verir, hepatosit nekrozuna ve fibrozise yol açar. Gerçekten, alkol verilmiş minyatür domuzlar içerisinde, Cu/Zn süperoksit dismutazın aktivitesi azaltılır; ve alkol verilmiş farelerde çinko sağlanmasının, metalloproteininin konsantrasyonunda artış ve lipid peroksidasyonu içerisinde bir düşüş, ve aynı zamanda prolilhidroksilazın aktivitesinde bir düşüş ile bir ilişki içerisinde olduğu daha önce gösterilmiştir (Gonzalez-Reimers ve ark.,1997). Etanol tüketimi, kemik ve kas çinkosunda hafif bir düşüşe ve üriner çinko salınımında azalmaya yol açar. Düşük serum ve karaciğer seviyeleri ile artmış üriner çinko sarfıyatı alkolik siroz içerisinde iyi bilinen özelliklerdir (Gonzalez-Reimers ve ark.,1997). Hem etanolün hem protein beslenme bozukluğunun her ikisinde kas çinkosunun azalmasına ve üriner bölgedeki çinkonun artmasına neden olur (Gonzalez-Reimers ve ark., 1997).

Alkolün ağır tüketicilerinin beslenme durumu, 1950'li yılların başlarından beri bir çok araştırmaya konu olmuştur. Çinko ve diğer iz elementlerin yetersizliği de rapor edilmiştir (Wu ve arkadaşları, 1984; Prasad, 1985; Bode ve arkadaşları, 1988, Shaper ve arkadaşları, 1982; Elinder ve arkadaşları, 1988; Dally ve arkadaşları, 1989)

Çizelge 1.2. Mineraller ve iz elementler (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Bazı minerallerin günlük gereksinimleri ve görevleri

Mineral	Kaynağı	Günlük (gr) gereksinim	Fonksiyonları
Makro elementler (g)			
Potasyum	Sebze ve meyveler, tahıl	1,9-5,6	Hücre membranının iletkenlik özelliğinin sağlanması
Kalsiyum	Süt ve süt ürünleri	0,8	Kemik oluşumu, pıhtılaşma, sinyal ileti
Klorür	Sofra tuzu	1,7-5,1	Mineral metabolizması
Mikro Elementler (mg)			
Çinko	Et, karaciğer, tahıl	15	Çinkolu enzimlerin yapısında yer alır
Bakır	Et, sebzeler, balık, meyveler	2-3	Oksidazlar
Florür	İçme suyu, çay, süt	0,004	Kemikler ve diş

Günlük gereksinimi 100 mg'den yüksek olan elementler makro elementler, düşük olanlar ise mikro veya iz elementler olarak isimlendirilir.

1.7.2. Bakır

Bakır, vücuttaki büyük çoğunluğu Cu^{2+} (cupric) formunda olmakla beraber Cu^{1+} (cuprous) formuyla birlikte değişkenlik gösteren, serbest radikallerin uzaklaştırılmasında da rol alan, oksidasyon ve redüksiyonda kolay elektron alıp veren bir iz elementtir. (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999). Yetişkin bir insanda yaklaşık 75 mg bakır bulunur. Karaciğer, beyin, kalp, böbrek, pankreas, dalak, kemikler ve kaslarda bulunur. Birçok enzim için gereklidir. Bakırdan yoksun diyetle beslenen farelerde kemik mineral içeriği ve kuvveti azalmıştır. Güçlü esnek bağlayıcı dokular için çok önemli olan kollajen ve

elastinin üretiminde ihtiyaç duyulan lysil oksidaz enziminin kofaktörüdür. Demirle birlikte hemoglobin üretimine yardım eden vitamin C nin oksidasyonu için gereklidir. Bakır eksikliği kalp büyümesine, zayıf kan damarlarına (anevrizma), kolesterol yüksekliğine, hipotiroidizme, hiperaktiviteye, eklemlerde demir birikimine yol açarak romatoid artrit, osteoporoz ve artrite yol açar (Campbell, 2001).

Kadmiyum, kurşun ve çinko gibi mineraller bakır antagonistidir. Bakır eksikliğinin iskemik kalp hastalığı, azalmış HDL, yükselmiş LDL ye katkıda bulunabileceğini belirtilmiştir. Steroid alımı da bakır eksikliğine neden olur (Campbell,2001). Asidik topraklarda, bitkiler tarafında bakır emilimi artar. Bakır fazlalığında sinirlilik, depresyon, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı, öğrenme bozuklukları ve mental hastalıklar görülür. İstiridye, karaciğer, pekmez, soya fasulyesi ve mantar zengin bakır kaynaklarıdır (Campbell,2001).

1.7.2.1 Bakır ve Alkol Bağımlılığı Sendromu

Alkol bağımlılarında serum bakır yüksekliğinin, serum çinko azalması ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (Dinsmore ve ark., 1985). Artmış karaciğer bakır konsantrasyonları, kolestatik sendromlar içerisinde ve alkolik sirozda rapor edilmiştir (Rodriguez- Moreno ve ark., 1997).

Kolestatik sendrom ve alkolik sirozda, karaciğer bakır seviyeleri artar. Karaciğer hasarına sahip olan ya da olmayan alkol bağımlı hastalar içerisindeki kabul edilen serum bakır seviyeleri hakkında bir fikir birliği yoktur. Etanolün karaciğerdeki bakır değişiklikleri üzerine olan etkisi hakkında karşıt görüşler de mevcuttur. Karaciğerde bakırın aşırı miktarda varlığı, nekrozu tetikler ve lizil- oksidaz aktivitesini arttırır (Rodriguez- Moreno ve ark., 1997). Bakır, çinko metabolizmasındaki değişiklik, kronik alkolik karaciğer hastalığındaki histolojik ve/veya klinik olaylar ile ilişkili olabilir. Bu etkenler temel alınarak, rutin çalışmalarda karaciğer, serum ve bu elemanların üriner içerikleri ile kronik alkoliklerde klinik ve biyolojik parametreler arasındaki ilişki analiz edilir (Rodriguez-Moreno ve ark., 1997). Mevcut çalışmada, artmış çinko salınımı ile

birlikte, düşük karaciğer çinko seviyesi ve yüksek karaciğer bakır seviyesi belirlenmiştir. Sirotik hastalarda düşük serum çinko seviyesi ile birlikte yüksek serum bakır seviyesi gözlemlenmiştir (Rodriguez- Moreno ve ark., 1997).

Sirotik hastalarda karaciğer bakır seviyesi yüksek, çinko seviyesi düşüktür. Üriner bakır ve çinko salınımı sirotik hastalarda daha yüksektir ve diüretik tedavisi ile ilişki içerisindedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun biyokimyasal parametreleri, ensefalopati ve mortalite ile de ilişki içerisindedir (Rodriguez- Moreno ve ark., 1997). Bakır miktarındaki aşırılık, lipid peroksidasyonundan ve hepatosit hasarından sorumlu olabilir (Gonzalez-Reimers ve ark., 1997).

Kolestatik sendrom ve alkolik sirozda, karaciğer bakır seviyelerinde artış görülebilir. Etanolün karaciğer bakır değişiklikleri üzerindeki etkileri ile ilgili karışık görüşler de vardır. Alkol ile tedavi edilen kobaylarda çinko/bakır süperoksit dismutaz seviyelerinde azalma bulmuşlardır. Daha önceki çalışmalarda sirotik olmayan alkol bağımlılarında serum bakır miktarının yükselmiş olduğu bulunmuştur. Bakır, alkol verilmiş ve proteinden fakir diyet ile beslenmiş farelerin karaciğerlerinde artmıştır (Gonzalez-Reimers ve ark.,1997).

1.8 Toksik Metaller

1.8.1. Kurşun

Kurşun doğada çok yaygın bulunan, mavi-gri renkli, kolay şekil alan bir metaldir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Kurşun insanların işlemeyi ve kullanmayı öğrendikleri ilk metallere aittir. İnşaat, akü, boya, lastik, kimya, plastik ve otomobil endüstrisinde, su ve havagazı nakli borularında kullanılmaktadır (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2005).

Kurşun endüstrileşmeden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel tehlikesi bilinmeden önce su borularında, boyada ve katkı maddesi olarak benzinde

sıkça kullanıldı.1971 de boyada kullanımı ve son zamanlarda benzinde kullanımı yasaklanmıştır (Campbell,2001).

1.8.1.1. Kurşun Maruziyeti

Kurşun vücuda solunum,oral ve cilt yoluyla girmektedir. Oral yolla alınan kurşunun büyük bölümü dışkı ile atılır. Emilen kurşun önce karaciğerde depolanır, sonra %90 ı safra yoluyla atılır. Solunum yoluyla giren kurşunun bir kısmı üst solunum yolundan emilir,geri kalan kısmı karaciğerden dolaşıma girer. Dolaşıma girdiğinde %90 ‘ ından fazlası eritrositlerle doku ve organlara taşınır. Kemikler, kıl, saç folikülleri, diş, beyin, periferik sinir sistemi, çizgili kaslar, karaciğer ve böbrekte birikir. İdrar, ter ve dışkı ile vücuttan dışarı atılır. Kurşun maruziyeti olmayanlarda kan kurşun seviyesi 15-25 µg/100 ml dir. 40 µg/100 ml üstü seviyeler patolojik sayılır (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2005).

Kurşun havadaki tozların ve kimyasalların solunması ile akciğerlere geçerek karaciğer, böbrek, akciğer, beyin, kas ve kalp dokusuna,daha sonra da kemik ve dişlere taşınır. Kurşun içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesiyle de oral yolla alınır. İdrar ve feçes ile atılır ama maruziyet devam ederse dokularda ve kemiklerde birikmeye başlar Deri yoluyla da maruziyette görülebilir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.8.1.2. Kurşun Toksisitesi

Kurşun çoğunlukla, enerji üretimi ve nörotransmitterlerin salınımına müdahale etmek yoluyla, sinir sistemini etkiler.. Kurşun düzeyi ölçümü için çoğunlukla kan kullanılır. Kadın ve çocuklarda 10 µg/dL üzeri, mesleki maruziyette 30 µg/dL üzeri tehlikeli kabul edilir (Campbell, 2001).

Hipertansiyon, nefropati, peptik ulcus, hemolitik anemi, ensefalopati, nöropati, kabızlık, iştasızlık, deri döküntüsü, kaşıntı, karın ağrısı görülebilir. Agency

For Toxic Substances And Disease Registry, 2005). Kan dolaşımındaki kurşun eritrositlere bağlanarak taşınır. Kurşun vücutta en çok kemiklerde olmak üzere yumuşak dokularda ve parankim organlarda da depolanan bir metaldir. Başlıca idrar yolu ile vücuttan atılır. Belirtiler en çok sindirim sisteminde görülür. (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2005).

Hematopoietik sistem de kurşun zehirlenmesinde sık etkilenir. Kurşun, delta aminolevülinik asit dehidraz ve hem sentetaz enzimlerini inhibe eder. Hipokrom normositer anemi görülür. Eritrositlerde bazofilik noktalanma olur (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2005).

1.8.1.3. Kurşun ve Alkol Bağımlılığı Sendromu

Yaşam tarzı faktörlerinin, özellikle sigara alışkanlığı ve alkol tüketiminin, potansiyel önlenabilir bireysel kurşun maruziyetine sebep olduğu anlaşılmıştır. Sigaralar değişik oranlarda kurşun içerir, ve günde 20 sigara içmek yaklaşık 1-5 µg kurşun inhalasyonu ile sonuçlanır (Weyermann ve Brenner, 1997).

Kan kurşun seviyeleri, alkol bağımlıları tarafından tüketilen içkinin tipine bağlı olabilir (Cook, 1991). Birçok çalışmada, tüketilen alkol miktarıyla kan kurşun seviyeleri arasında pozitif bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Bu da alkollü içeceklerde, özellikle şarapta bulunan kurşundan ve/veya kurşun metabolizmasındaki alkol ilişkili değişikliklerden kaynaklanmaktadır. (Weyermann ve Brenner , 1997).

Alkol tüketimi ve kan kurşun seviyeleri arasındaki ilişkinin tüketilen alkolün tipine göre değiştiği anlaşılmıştır. Şarap tüketimi aynı miktarda bira tüketimine göre kan kurşun konsantrasyonunda daha fazla artışa neden olur. Almanya'da, diğer ülkelerde olduğu gibi, bira ortalama kurşun konsantrasyonu şaraptan düşüktür. 1984 deki ölçümlerde şaraptaki ortalama kurşun konsantrasyonun (101µg/l), biradakinin (22 µg/l) 5 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Alkol tüketimi ve kan kurşun seviyeleri arasındaki birlikteliği etkileyen bir başka faktör de cinsiyettir. 1 ünite alkol tüketimi

sonucu kan kurşun seviyelerindeki artışın kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla olduğu bulunmuştur (Weyermann ve Brenner , 1997).

1.8.2. Kadmiyum

Kadmiyum yüksek toksisitesi olan , yer kabuğunda doğal olarak bulunan, vücuttaki tüm organlara dağılan ve hedef organlar olan böbrek ve karaciğerde toplanan ayrıca kemikte ve eritrositlerde de biriken, uzun yarı ömre sahip, diğer elementlerle kombine olarak bulunan bir metaldir. Endüstriyel maruziyet sık görülür. Gübre ve pestisitlerle toprağa ve bitkilere girmektedir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Kadmiyum başlıca sigara ve gıdalar yoluyla vücuda alınır, sakatat, mantar, kabuklu deniz ürünleri, midye, kakao tozu ve deniz yosunu gibi gıdalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Madencilik, pil üretimi, lehimleme, seramik yapımı, kaynakçılık gibi sektörlerde çalışan işçilerde kadmiyuma maruz kalırlar (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Kadmiyum özellikle sigara dumanıyla birlikte solunduğunda, en toksik metal olarak bilinmektedir. Çok sigara içenlerle birlikte aynı ortamda yaşayanlarda, içenler kadar risk taşımaktadırlar. Hipertansiyon, böbrek ve karaciğer hasarı, amfizem, kronik bronşit, kanser ve anemiye yol açabilir. Kadmiyum başlıca idrarla, az miktarda da dışkı, süt ve saçla atılır. Kadmiyuma mesleki maruziyeti belirlemede idrar en önemli biyolojik materyaldir (Campbell, 2001).

Kanser riski ve yan etki oluşturmayacak kadmiyum düzeyi 0,2 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir, fakat diyetle alınan kadmiyum miktarı Amerika’da ortalama 0,4 µg/kg/gün; İsviçre’de 0,3 µg/kg/gün olarak saptanmıştır (Nordberg ve ark., 1985).

Kadmiyum bütün vücuda dağılır ve hedef organlar olan karaciğer ve böbrekte toplanır. Yenidoğanda böbrekteki kadmiyum konsantrasyonu sıfıra yakinken, ilerleyen yaşlarda artar. Böbrekteki kadmiyum konsantrasyon miktarı 40-50 yaşlarında plato yapar ve bu yaşlardan sonra düşmeye başlar. Karaciğerdeki

kadmiyum konsantrasyonu da aynı şekilde yenidoğanda sıfır iken, 20-25 yaşlarına kadar artar ve sonra artış oranı azalmaya başlar. Kısa süreli maruziyette karaciğer ve böbrek kadmiyum konsantrasyonları karşılaştırılabilir fakat, yüksek doz olmadığı sürece, uzun süreli maruziyette böbrekteki kadmiyum konsantrasyonu karaciğer konsantrasyonuna göre daha yüksektir. Kadmiyumun dokulardaki dağılımı ve tutunması yaş ile değişiklik gösterir. (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Kronik kadmiyum toksisitesine bağlı asıl patolojiler kemik ve böbrek hasarıdır. Akut kadmiyum toksisitesinde disüri, poliüri, dispne, göğüs ağrısı, huzursuzluk, halsizlik, baş ağrısı ve baş dönmesi görülür. (Wittman ve ark. 2002).

1.9.Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi

Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi (AAS), bir örnekteki belirli metallerin kantitatif analizinde kullanılan bir tekniktir (Sperling ve ark.,1999). AAS ile bir çözeltide bulunan 62'den fazla metalin analizi yapılabilir.

AAS'nin çalışma prensibi, atomlaştırıcıda bulunan atomların elektronlarının verilen enerjiyi absorblayarak daha yüksek enerji seviyelerine uyarılmasına dayanır. Bu enerji miktarı (veya dalgaboyu) belirli bir elementteki belirli elektron geçişlerine özgüdür ve genellikle her dalgaboyu sadece bir elemente özgüdür.

Bir örnekteki atomik maddelerin belirlenmesi için, atomlaştırılması gerekmektedir. Daha sonra elementlerin uyarılması için uygun dalgaboyundaki ışık gönderilir. En son olarak dedektörde geçen ışık okunur. Atomlaştırıcı ve çevreden kaynaklanan emisyon etkisinin azaltılması için spektrometre, atomlaştırıcı ve dedektör arasında bulunur.

Atomlaştırıcı olarak genellikle alev (Alkameda ve ark., 1982) ve grafit fırın (L'vov, 1996) kullanılır. Alev kullanıldığı zaman, alev yanlmasına uzun (genellikle 10 cm) ve derindir. Alevin yüksekliği, yakıcı gaz karışımının akış hızı değiştirilerek ayarlanabilir. Işık demeti, alev boyunca geçer ve dedektöre ulaşır.

Sıvı örnek, atomik gaza üç basamakta dönüştürülür:

1. Desolvasyon – sıvı çözücü buharlaştırılır, kuru örnek elde edilir
2. Buharlaştırma – katı örnek gaz haline geçer
3. Atomlaştırma – örneği oluşturan bileşikler parçalanır ve serbest atomlar elde edilir.

AAS yönteminde ışık kaynağı olarak en yaygın oyuk katot lambaları kullanılır. Lamba argon veya neon gazıyla doldurulmuştur ve analiz elementinden yapılmış silindirik metal bir katot ve bir anottan oluşur. Anot ve katot arasına yüksek voltaj uygulandığı zaman, gaz parçacıkları iyonlaşır, voltaj arttırıldığı zaman gaz iyonları katottan metal atomlarını koparmak için yeterli enerjiye ulaşırlar. Bu atomlardan bazıları üst enerji seviyesine uyarılır ve temel seviyeye dönerken analiz elementine özgü dalgaboyunda ışık yayarlar (Skoog ve ark., 2007).

1.10.Amaç

Bu çalışmanın amacı; alkol kullanımı nedeniyle alım, absorpsiyon ve atılım dengelerinin bozulduğu bilinen çinko ve bakır gibi iz elementlerle, toksikolojik önemi olan ve alkollü içeceklerde bulunması yanında, çevreden alınarak organizmada birikebilen kadmiyum ve kurşun gibi metallerin, alkol bağımlılarının kanlarındaki düzeyinin belirlenmesidir.

Biyosistemdeki tüm canlılarda toksik ve iz element düzeyleri etkileşim içindedir ve çevre kirlenmesinin neden olduğu metal maruziyeti nedeniyle birbirleriyle bağıntılıdır. Ayrıca birçok ülkede yapılan çalışmalarda şarap nemli bir kurşun maruziyet kaynağı olarak gösterilmektedir. Bu nedenle ülkemizin beslenme ve içki içme alışkanlıklarına bağlı olarak alkol bağımlıları ile olmayanların iz ve esansiyel elementlerle bazı toksik metallerin düzeyleri araştırılarak karşılaştırma yapıldı.

Bu doğrultuda;

- 1- Alkol bağımlılarının kanlarındaki iz element ve toksik metal düzeylerinin belirlenmesi için yöntemin standardizasyonu,
- 2- Ülkemizde yaşayan alkol bağımlılarının; metal toksisitesi yönünden risk altında bulunup bulunmadığının belirlenmesi,
- 3- Alkol bağımlılarının toksik metal düzeyini belirleyerek maruziyetin engellenmesi için gerekli uyarıların yapılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Pb/Cd/Cu/Zn Standart	A Standart Etanol pour SCP Science
HNO ₃ (%65'lik)	Merck

2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Elektrikli hassas terazi	Schimadzu Libror
Vorteks karıştırıcı	Biosan
Otomatik mikropipet	Ependorf, Thermo, Tipor-V
Santrifüj	Heraeus Sepatech Labofyge 200
Ph metre	Seven Multi Mettler Toledo
Su Purifikasyon Sistem	Human Up 900
Mikrodalga fırın	Mars X Press
Hassas terazi	Mettler Toledo 4 Digit
Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi	Varian AA24OFS Fast Sequential
Zeeman Absorpsiyon Spektroskopisi	Varian AA240Z
Grafit Tüp Atomizer	Varian GTA 120
Grafit Komponent Tüpler	Varian GTA
Vial (2ml)	Pothtech Elkay
5 ml'lik plastik enjektör	300 adet

0,45 ml'lik enjektör filtresi 200 adet

Hava Asetilen Tüpü

Argon gaz tüpü

2.2.1. Örneklerin Alınması

Çalışmada kullanılan kan örnekleri kontrol grubu olarak belirlenen 35-55 yaş arası 51 sağlıklı bireyden ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı alkol ve madde bağımlılığı bölümünde takip edilen 49 alkol bağımlısı ile Ankara Numune Hastanesi Amatem merkezinde takip edilen 14 alkol bağımlısından Nisan 2007-Mart 2008 tarihleri arasında alındı . Pb ve Cd analizi için EDTA'lı tam kan tüplerine 3 ml'lik venöz kan alınarak +4 °C' de saklandı. Zn ve Cu analizi için 8 ml'lik biyokimya tüplerine venöz kanlar alındı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 ml'lik iki ayrı polipropilen tüpe konularak ağzı kapatılıp -20 °C de analiz zamanına kadar saklandı.

2.2.2. Analiz Öncesi İşlemler

2.2.2.1. Tam Kan Örnekleri İçin Analiz Öncesi İşlemler

Tam kan örneklerinden 1'er ml alınıp üzerine 9 ml % 65 'lik HNO₃ eklenerek mikrodalga fırına ait yüksek ısıya dayanıklı teflon tüplere kondu. Mikrodalga fırın kan örneklerine uygun programa ayarlandı. Bu programa göre mikrodalga fırın seviye 1 de, 800 W'lık %100 güç ve 200 °C sıcaklıkta 15 dakika pompalama süresi ve 5 dakika bekleme süresi ile kullanıldı. Asitle yakılan kan örnekleri kapaklı propilen tüplere alınarak +4 °C 'de saklandı. Derin dondurucuda -20 °C de saklanan serum örnekleri dondurucudan çıkarılarak oda sıcaklığında çözünmesi sağlandı. Serumlar enjektör ucuna takılan 0.45 µl'lik filtrelerle süzüldü. Toplanan serumlardan 1 ml alınarak üzerine 4 ml %2 lik HNO₃ eklendi. Karışım vorteksle karıştırıldıktan sonra analiz işlemine kadar +4 °C de saklandı.

2.3. Analiz İşlemleri

2.3.1. Tam Kanda Pb ve Cd Ölçümü

2.3.1.1. Tam Kan Örneklerinde Pb Düzeyi Ölçümü

Mikrodalga fırında asitle yakılmış tam kan örneklerinde Pb düzeyleri Grafit Fırın Tekniği ile Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Atomlaştırıcı olarak grafit fırın, ortam gazı olarak Argon gazı kullanılmıştır. Pb düzeyi için kullanılan grafit fırın sıcaklık programı çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Pb düzeyi için kullanılan sıcaklık programı

Step	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Akış(L/dak)	Okuma	Sinyal Toplama
1	85	5	0.3	Hayır	Hayır
2	95	50	0.3	Hayır	Hayır
3	120	15	0.3	Hayır	Hayır
4	550	5	0.3	Hayır	Hayır
5	550	5	0.3	Hayır	Hayır
6	550	2	0.3	Hayır	Hayır
7	200	6.1	0.3	Hayır	Evet
8	200	2	0.0	Evet	Evet
9	2150	0.9	0.0	Evet	Evet
10	2150	2.0	0.0	Evet	Evet
11	2150	2.0	0.3	Hayır	Evet
12	2600	2.0	0.3	Hayır	Hayır
13	2600	2.0	0.3	Hayır	Hayır

Pb düzeyi ölçümü için kullanılan metod Çizelge 2.2.de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Pb düzeyi ölçümü için kullanılan metod

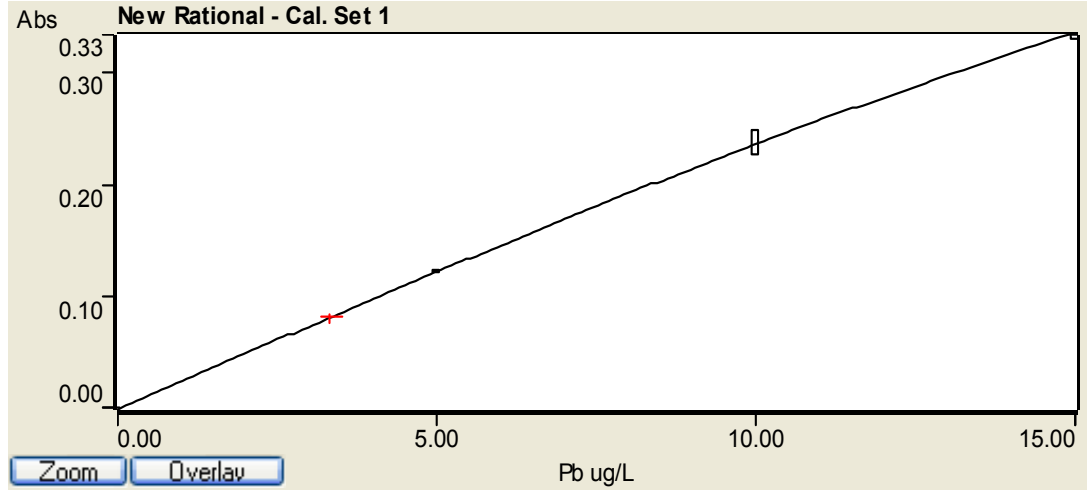
Element – matriks	: Pb-Kan
Enstrüman	: Zeeman
Konsantrasyon birimi	: ppb
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Otomatik
Kalibrasyon modu	: Konsantrasyon
Ölçüm modu	: Pik yüksekliği
Standart tekrarı	: 3
Örnek tekrarı	: 2
Eğri çizimi	: 7 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	: 2 basamak
Dalgaboyu	: 217.0 nm
Slit genişliği	: 1 nm
Gain	: % 55
Akım	: 10 mA
Background	: BC on

Kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1000 ppm’lik kurşun stok solüsyonundan 15 ppb konsantrasyonunda ana standart solüsyonu hazırlanarak, 5 ppb, 10 ppb ve 15 ppb konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 µl %65 saflıkta HNO₃ eklendi.

Kalibrasyon eğrisi çiziminde her bir standart çözelti için 3 ölçüm yapıldı. Kurşun analizi için dalgaboyu 217.0 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik

yüksekliği ile, kalibrasyon hesabı ise konsantrasyon modu ile yapıldı. Kalibrasyon 25 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için ise 2 kez ölçüm yapıldı.

Pb ölçümüne ait kalibrasyon grafiği şekil 2.1 de verilmiştir.



Şekil 2.1. Pb ölçümüne ait kalibrasyon grafiği

Method: Pb KAN (Zeeman)
 Cal. Set 1
 Curve Fit = New Rational
 Calibration Mode = Concentration
 Characteristic Conc = 0.18 ug/L
 r = 1.0000

Conc = A

	(-0.03033 x A x A + 0.00457 x A + 0.02419)			
CAL ZERO	0.00	0.0145	0.60	-0.60
STANDARD 1	5.00	0.1211	4.98	0.02
STANDARD 2	10.00	0.2367	10.04	-0.04
STANDARD 3	15.00	0.3344	14.98	0.02

2.3.1.2. Tam Kan Örneklerinde Cd Ölçümü

Mikrodalga fırında asitle yakılmış tam kan örneklerinde Cd düzeyleri Grafit Fırın Tekniği ile Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Atomlaştırıcı olarak grafit fırın, ortam gazı olarak Argon gazı kullanılmıştır. Cd düzeyi için kullanılan grafit fırın sıcaklık programı Çizelge 2.3' de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Cd ölçümü için kullanılan sıcaklık programı

Step	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Akış (L/dak)	Okuma	Sinyal Toplama
1	85	5.0	0.3	Hayır	Hayır
2	95	40	0.3	Hayır	Hayır
3	140	20	0.3	Hayır	Hayır
4	300	10	0.3	Hayır	Hayır
5	450	5.0	0.1	Hayır	Hayır
6	450	5.0	0.1	Hayır	Hayır
7	650	10	0.3	Hayır	Hayır
8	650	10	0.3	Hayır	Evet
9	650	1.0	0.0	Evet	Evet
10	2500	1.0	0.0	Evet	Evet
11	2500	1.0	0.3	Evet	Evet

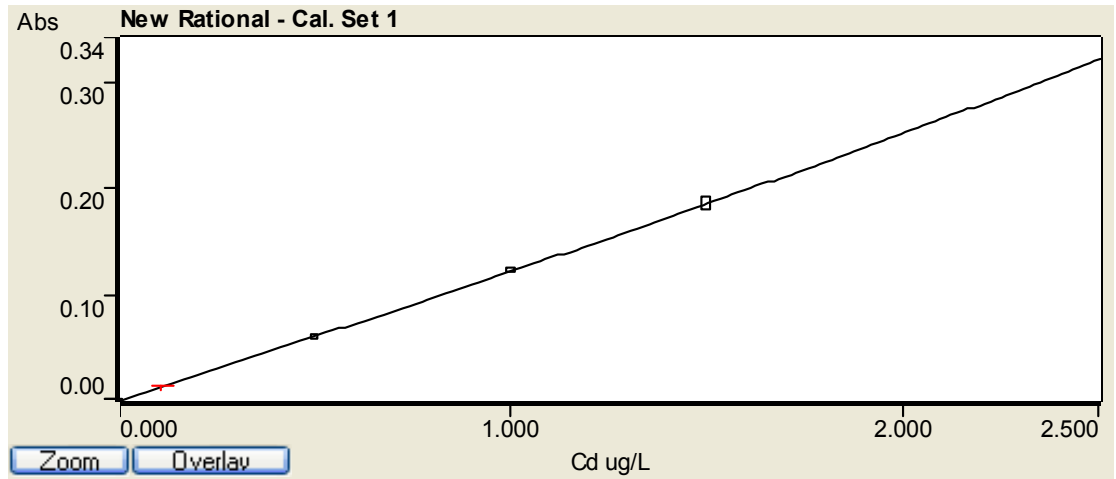
Cd ölçümü için kullanılan metod çizelge 2.4.de verilmiştir.

Çizelge 2.4. Cd ölçümü için kullanılan metod

Element – matriks	: Cd-Kan
Enstrüman	: Zeeman
Konsantrasyon birimi	: ppb
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Otomatik
Kalibrasyon modu	: Konsantrasyon
Ölçüm modu	: Pik yüksekliği
Standart tekrarı	: 3
Örnek tekrarı	: 2
Eğri çizimi	: 7 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	: 3 basamak
Dalgaboyu	: 228.8 nm
Slit genişliği	: 0.5 nm
Gain	: % 55
Akım	: 4.0 mA
Background	: BC on

1000 ppm'lik kadmiyum stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 2 ppb konsantrasyonunda standart hazırlanarak, 0.5 ppb, 1.0 ppb, ve 1.5 ppb konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 µl %65 saflıkta HNO₃ eklendi. Kalibrasyon eğrisini oluşturmak amacı ile her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Cd analizi için ölçüm yapılan dalgaboyu 228,8 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile; kalibrasyon hesabı ise konsantrasyon modu ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için ise 2 kez ölçüm yapıldı.

Cd ölçümüne ait kalibrasyon grafiği şekil 2.2. de verilmiştir.



Şekil 2.2. Cd ölçümüne ait kalibrasyon grafiği

Method: Cd Optimised KAN Cd (Zeeman)
 Cal. Set 1
 Curve Fit = Linear
 Calibration Mode = Concentration
 Characteristic Conc = -0.014 ug/L
 r = 0.9999

$$\text{Abs} = 0.12282 \times C + 0.00616$$

CAL ZERO	0.000	0.0072	0.009	-0.009
STANDARD 1	0.500	0.0659	0.486	0.014
STANDARD 2	1.000	0.1292	1.002	-0.002
STANDARD 3	1.500	0.1908	1.503	-0.003

2.3.2.Serum Örneklerinde Zn ve Cu Düzeyi Ölçümü

Serum örneklerinde Zn ve Cu düzeyleri ölçümü için Alevli Atomik Absorbsiyon Tekniği ile Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı.

2.3.2.1.Serum Örneklerinde Zn Ölçümü

Serum örneklerinde Zn analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı. Alev tipi olarak Hava/Asetilen kullanıldı ve hava akışı 13,5 L/dak, asetilen akışı 2 L/dak ve ölçüm zamanı 4.0 s olarak ayarlandı.

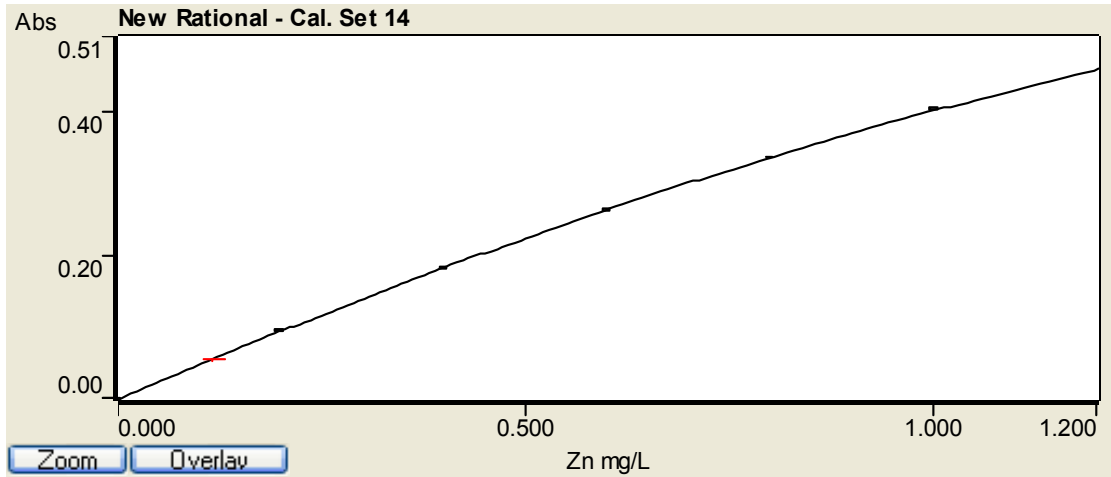
Zn düzeyi ölçümüne ait metod çizelge 2.5.de verilmiştir.

Çizelge 2.5. Zn ölçümüne ait metod.

Element – matriks	: Zn-Serum
Enstrüman	:Flame
Konsantrasyon birimi	: ppm
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	:Manuel
Kalibrasyon modu	: Konsantrasyon
Ölçüm modu	: İntegrasyon
Standart tekrarı	: 3
Örnek tekrarı	: 3
Eğri çizimi	: 7 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	: 3 basamak
Dalgaboyu	: 213.9 nm
Slit genişliği	: 0.5 nm
Gain	: % 38
Akım	:1.0 Ma
Background	: BC on

1000 ppm'lik Zn stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 0,1 ppm, 0,2 ppm, 0.4 ppm, 0.6 ppm, 0.8 ve 1.0 ppm konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 µl %65 saflıkta HNO₃ eklendi. Kalibrasyon eğrisini oluşturmak amacı ile her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Zn analizi için cihazın dalgaboyu 213,9 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile, kalibrasyon hesabı ise integrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için yine 3 kez ölçüm yapıldı.

Zn ölçümüne ait kalibrasyon grafiği şekil 2.3.de verilmiştir.



Şekil 2.3. Zn ölçümüne ait kalibrasyon grafiği

Method: Zn Serum Volkan (Flame)
 Cal. Set 14
 Curve Fit = New Rational
 Calibration Mode = Concentration
 Characteristic Conc = 0.009 mg/L
 r = 1.0000

Conc = A

	(-0.32030 x A x A - 0.06146 x A + 0.47673)			
CAL ZERO	0.000	-0.0008	-0.002	0.002
STANDARD 1	0.200	0.0948	0.203	-0.003
STANDARD 2	0.400	0.1809	0.397	0.003
STANDARD 3	0.600	0.2624	0.598	0.002
STANDARD 4	0.800	0.3354	0.798	0.002
STANDARD 5	1.000	0.4017	1.003	-0.003

2.3.2.2.Serum Örneklerinde Cu Düzeyi Ölçümü

Serum örneklerinde Cu analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı. Alev tipi olarak Hava/Asetilen kullanıldı ve hava akışı 13,5 L/dak, asetilen akışı 2 L/dak ve ölçüm zamanı 4.0 s olarak ayarlandı.

Cu düzeyi ölçümüne ait metod Çizelge 2.6 da verilmiştir.

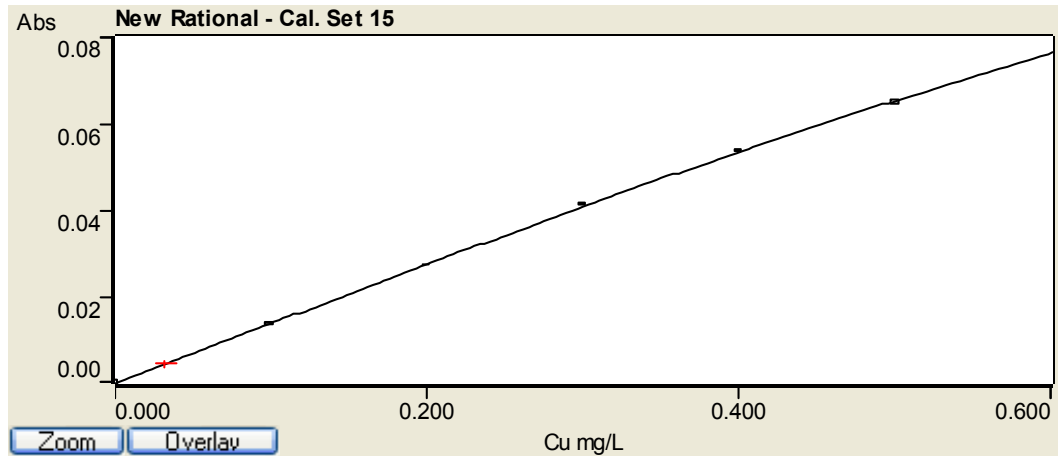
Çizelge 2.6. Cu düzeyi ölçümüne ait metod.

Element – matriks	: Cu-Serum
Enstrüman	:Flame
Konsantrasyon birimi	: ppm
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	:Manuel
Kalibrasyon modu	: Konsantrasyon
Ölçüm modu	: İntegrasyon
Standart tekrarı	: 3
Örnek tekrarı	: 3
Eğri çizimi	: 7 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	: 3 basamak
Dalgaboyu	: 324.8 nm
Slit genişliği	: 0.5 nm
Gain	: % 38
Akım	:1.0 mA
Background	: BC on

1000 ppm'lik Cu stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 0.1 ppm, 0.2 ppm, 0.3 ppm, 0.4 ppm ve 0.5 ppm konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkmasını sağlamak amacı ile 5 µl %65 saflıkta HNO₃ eklendi.

Kalibrasyon eğrisini oluşturmak amacı ile her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Bakır analizi için cihazın dalgaboyu 324,8 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile, kalibrasyon hesabı ise integrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için yine 3 kez ölçüm yapıldı.

Cu ölçümüne ait kalibrasyon grafiği Şekil 2.4 de verilmiştir.



Şekil 2.4. Cu düzeyi ölçümüne ait kalibrasyon grafiği.

Method: Cu Serum Volkan (Flame)
 Cal. Set 15
 Curve Fit = New Rational
 Calibration Mode = Concentration
 Characteristic Conc = 0.033 mg/L
 r = 1.0000

Conc = A

	(-3.70855 x A x A + 0.18608 x A + 0.13384)			
CAL ZERO	0.000	-0.0015	-0.011	0.011
STANDARD 1	0.100	0.0135	0.099	0.001
STANDARD 2	0.200	0.0270	0.199	0.001
STANDARD 3	0.300	0.0410	0.303	-0.003
STANDARD 4	0.400	0.0535	0.401	-0.001
STANDARD 5	0.500	0.0648	0.497	0.003

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. Hasta grupları ve istatistiksel ilişkisi hesaplanan maddeler ONE-WAY ANOVA değerlendirmesine uygun olarak yeniden gruplandırıldı.

3. BULGULAR

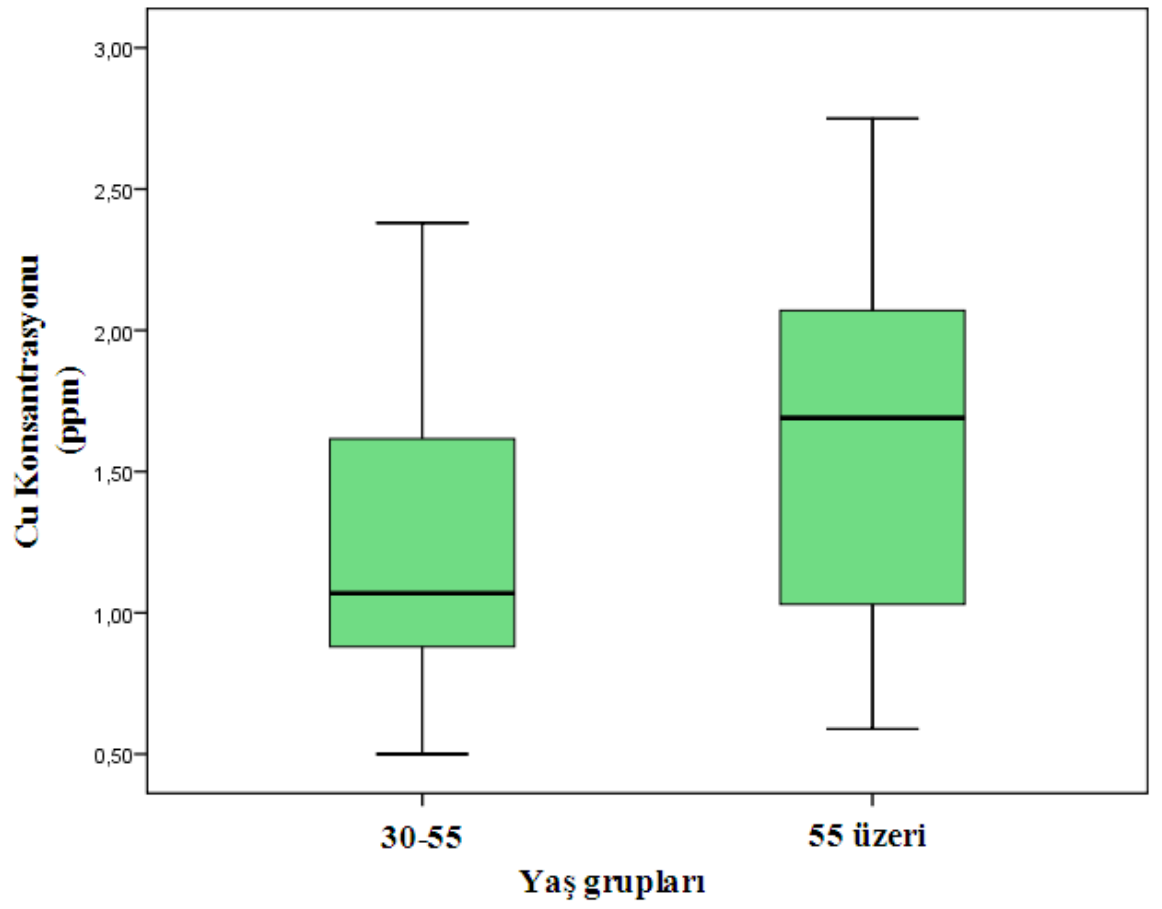
3.1. Metal Düzeyleri ile Yaş Arasındaki İlişki

Çizelge 3.1. Metal düzeyleri ile yaş grupları arasındaki ilişki

Yaş		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
Cu	30-55	68	1,2159	,47409	0,50	2,38	0,001*
	ppm	55-	34	1,5827	,59385	0,59	
	Toplam	102	1,3382	,54269	0,50	2,75	
Zn	30-55	68	1,9334	1,33206	0,63	5,19	0,503
	ppm	55-	33	1,7590	,95225	0,77	
	Toplam	101	1,8764	1,21892	0,63	5,19	
Pb	30-55	69	47,6551	116,19606	10,59	947,81	0,876
	ppb	55-	34	44,4406	39,62426	17,63	
	Toplam	103	46,5940	97,52585	10,59	947,81	
Cd	30-55	68	1,1493	,79249	0,40	3,47	0,886
	ppb	55-	34	1,1815	1,46154	0,26	
	Toplam	102	1,1600	1,05584	0,26	8,00	

(* p<0,05)

Yapılan istatistiksel analiz sonucu Cu düzeyleri 55 yaşından büyüklerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (* p<0,05).



Şekil 3.1. Yaş grupları ile Cu konsantrasyonlarına ait grafik

3.2. Hemoglobin Düzeylerine Göre Metal Sonuçları

Çizelge 3.2. Hb düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki

Hemoglobin (g/dL)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Cu	0-14	26	1,1758	,48281	0,60	2,75	0,783
	14-16	45	1,1808	,44123	0,50	2,31	
	16-	12	1,2837	,60830	0,62	2,27	
	Toplam	83	1,1941	,47597	0,50	2,75	
Zn	0-14	26	1,6565	1,21551	0,63	4,37	0,277
	14-16	44	2,1768	1,41447	0,64	5,19	
	16-	12	1,8643	1,18712	1,01	4,56	
	Toplam	82	1,9661	1,32888	0,63	5,19	
Pb	0-14	26	30,9942	28,23360	13,44	145,80	0,570
	14-16	46	58,9583	138,90472	12,48	947,81	
	16-	12	51,8842	66,73095	10,59	254,83	
	Toplam	84	49,2921	106,99898	10,59	947,81	
Cd	0-14	26	,9783	,41778	0,42	2,27	0,084
	14-16	45	1,2184	,91394	0,31	3,76	
	16-	12	1,6315	1,13035	0,37	3,45	
	Toplam	83	1,2029	,84606	0,31	3,76	

Tüm metaller için hemoglobin düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir.

3.3. Hct Düzeylerine Göre Metaller

Çizelge 3.3. Hct düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki

Hct (g/dL)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Cu	0-40	29	1,2112	0,47309	0,60	2,75	0,174
ppm	40-46	44	1,1327	0,42457	0,50	2,31	
	46-	10	1,4420	0,63510	0,62	2,27	
	Toplam	83	1,1974	0,47417	0,50	2,75	
Zn	0-40	29	1,8285	1,42183	0,63	5,19	0,533
ppm	40-46	43	2,1182	1,33164	0,64	4,95	
	46-	10	1,6980	1,05111	1,01	4,56	
	Toplam	82	1,9645	1,33004	0,63	5,19	
Pb	0-40	29	27,2014	15,30475	13,44	94,22	0,006*
ppb	40-46	45	41,9307	40,29898	12,48	207,29	
	46-	10	147,3640	290,39921	10,59	947,81	
	Toplam	84	49,3971	106,97206	10,59	947,81	
Cd	0-40	29	1,0683	0,76875	0,31	4,43	0,037*
ppb	40-46	44	1,1744	0,86265	0,34	3,76	
	46-	10	1,8950	1,20464	0,37	3,45	
	Toplam	83	1,2241	0,90339	0,31	4,43	

Hct değeri 46 g/dL üstünde olan kişilerde Pb ve Cd düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (* $p<0,05$).

3.4. Trombosit Düzeylerine Göre Metaller

Çizelge 3.4. Trombosit düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki

Trombosit		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	0-250	18	1,2844	0,59093	0,59	2,31	0,042*
ppm	250-320	56	1,1258	0,40015	0,50	2,27	
	320-	7	1,5783	0,60941	1,01	2,75	
	Toplam	81	1,2001	0,47971	0,50	2,75	
Zn	0-250	18	2,1331	1,15265	0,76	4,12	0,646
ppm	250-320	55	1,8928	1,38631	0,63	4,95	
	320-	7	2,3101	1,52788	1,01	5,19	
	Toplam	80	1,9834	1,34058	0,63	5,19	
Pb	0-250	18	47,0089	44,17067	10,59	207,29	0,930
ppb	250-320	57	52,5940	127,41022	12,48	947,81	
	320-	7	36,9543	27,03224	17,16	94,22	
	Toplam	82	50,0329	108,20400	10,59	947,81	
Cd	0-250	18	1,1147	0,70175	0,31	3,15	0,910
ppb	250-320	56	1,1816	0,83192	0,37	3,76	
	320-	7	1,0666	0,88243	0,42	3,01	
	Toplam	81	1,1568	0,80025	0,31	3,76	

Trombosit değeri 320 üstünde olan kişilerde Cu düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (* $p < 0,05$).

3.5. BUN Değerlerine Göre Metaller

Çizelge 3.5. BUN değerleri ile metaller arasındaki ilişki

BUN (mg/dL)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Cu	0-9	14	1,2459	0,43801	0,72	2,20	0,730
ppm	9-17	59	1,1632	0,44312	0,50	2,27	
	18-	9	1,2612	0,56323	0,67	2,31	
	Toplam	82	1,1881	0,45204	0,50	2,31	
Zn	0-9	13	1,5101	0,67861	0,74	3,38	0,338
ppm	9-17	59	2,0197	1,43987	0,63	5,19	
	18-	9	2,3074	1,28671	1,01	4,37	
	Toplam	81	1,9699	1,33668	0,63	5,19	
Pb	0-9	15	39,7940	34,53596	17,21	145,80	0,907
ppb	9-17	59	53,7853	125,11797	10,59	947,81	
	18-	9	50,5644	60,90781	13,44	207,29	
	Toplam	83	50,9075	108,01310	10,59	947,81	
Cd	0-9	15	1,3931	1,15304	0,41	3,76	0,191
ppb	9-17	58	1,1041	0,68480	0,31	3,31	
	18-	9	1,5841	1,16919	0,40	3,32	
	Toplam	82	1,2097	,85123	0,31	3,76	

Tüm metaller için BUN düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir

3.6. Kreatinin Değerlerine Göre Metaller

Çizelge 3.6. Kreatinin düzeyi ve metaller arasındaki ilişki

Kreatinin (mg/dL)		n	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	0-0,8	29	1,2154	0,44781	0,50	2,20	0,778
ppm	0,8-1,1	38	1,2084	0,49485	0,61	2,75	
	1,1-	13	1,1081	0,52249	0,59	2,31	
	Toplam	80	1,1947	0,47824	0,50	2,75	
Zn	0-0,8	28	2,1113	1,37630	0,64	5,19	0,730
ppm	0,8-1,1	38	1,8591	1,35139	0,63	4,95	
	1,1-	13	2,0837	1,36378	0,71	4,23	
	Toplam	79	1,9854	1,35026	0,63	5,19	
Pb	0-0,8	30	34,6613	26,45783	13,44	145,80	0,614
ppb	0,8-1,1	38	60,8303	153,04253	10,59	947,81	
	1,1-	13	53,2446	58,01598	17,63	207,29	
	Toplam	81	49,9206	108,33727	10,59	947,81	
Cd	0-0,8	30	1,1487	0,73521	0,55	3,76	0,766
ppb	0,8-1,1	37	1,2703	0,94352	0,31	3,45	
	1,1-	13	1,1017	0,80672	0,34	3,01	
	Toplam	80	1,1973	0,84134	0,31	3,76	

Tüm metaller için Kreatinin düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir.

3.7. Sodyum Değerlerine Göre Metaller

Çizelge 3.7. Na düzeyi ve metaller arasındaki ilişki

Na (mmol/L)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	0-140	44	1,1232	0,39743	0,59	2,11	0,070
ppm	140-	37	1,3189	0,55994	0,50	2,75	
	Toplam	81	1,2126	0,48540	0,50	2,75	
Zn	0-140	43	2,0855	1,54268	0,63	5,19	0,473
ppm	140-	37	1,8679	1,06647	0,64	4,23	
	Toplam	80	1,9849	1,33994	0,63	5,19	
Pb	0-140	45	49,6951	138,48034	10,59	947,81	0,861
ppb	140-	37	53,9632	56,04828	12,48	254,83	
	Toplam	82	51,6210	108,70961	10,59	947,81	
Cd	0-140	45	1,3187	0,90295	0,31	3,76	0,050
ppb	140-	36	0,9628	0,65019	0,34	3,45	
	Toplam	81	1,1605	0,81551	0,31	3,76	

Tüm metaller için Na düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir

3.8. Potasyum Değerlerine Göre Metaller

Çizelge 3.8. K düzeyi ve metaller arasındaki ilişki

K (mmol/L)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	0-4,5	67	1,1067	0,37098	0,50	2,06	0,000*
ppm	4,5-	14	1,6709	0,67293	0,66	2,75	
	Toplam	81	1,2042	0,48292	0,50	2,75	
Zn	0-4,5	66	1,9549	1,34045	0,63	5,19	0,746
ppm	4,5-	14	2,0839	1,40478	0,75	4,67	
	Toplam	80	1,9775	1,34371	0,63	5,19	
Pb	0-4,5	68	30,6549	19,08691	10,59	145,80	0,000*
ppb	4,5-	14	151,0793	242,66157	12,48	947,81	
	Toplam	82	51,2151	108,76832	10,59	947,81	
Cd	0-4,5	67	1,2140	0,84233	0,31	3,76	0,574
ppb	4,5-	14	1,0741	0,84260	0,37	3,31	
	Toplam	81	1,1898	0,83878	0,31	3,76	

K değeri 4,5 üstünde olan kişilerde Pb ve Cu düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (* $p < 0,001$).

3.9. Fosfor Değerlerine Göre Metaller

Çizelge 3.9. P düzeyi ve metaller arasındaki ilişki

P (mg/dL)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Cu	0-2	24	1,1889	0,50145	0,50	2,11	0,123
ppm	2-3	37	1,1320	0,40673	0,62	2,20	
	3-	10	1,4953	0,72518	0,67	2,75	
	Toplam	71	1,2024	0,50025	0,50	2,75	
Zn	0-2	24	1,5579	1,19898	0,63	4,56	0,168
ppm	2-3	36	2,2082	1,45615	0,66	5,19	
	3-	10	2,2366	1,38402	0,71	4,95	
	Toplam	70	1,9893	1,37955	0,63	5,19	
Pb	0-2	25	74,0548	185,39952	13,55	947,81	0,314
ppb	2-3	37	33,9576	29,47852	10,59	186,60	
	3-	10	79,4500	84,25260	20,42	254,83	
	Toplam	72	54,1986	115,76527	10,59	947,81	
Cd	0-2	25	1,0089	0,66107	0,31	3,31	0,244
ppb	2-3	36	1,2279	0,86548	0,41	3,76	
	3-	10	,8206	0,22645	0,51	1,23	
	Toplam	71	1,0934	0,74394	0,31	3,76	

Tüm metaller için P düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir

3.10. Kalsiyum Değerlerine Göre Metaller

Çizelge 3.10. Ca düzeyi ve metaller arasındaki ilişki

Ca (mmol/L)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum Değer	Maksimum değer	P değeri
Cu	0-9,7	60	1,1575	0,44097	0,59	2,11	0,135
ppm	9,7-	17	1,3599	0,63190	0,50	2,75	
	Toplam	77	1,2022	0,49209	0,50	2,75	
Zn	0-9,7	59	1,7153	1,19509	0,63	5,19	0,001*
ppm	9,7-	17	2,9163	1,50193	0,64	4,95	
	Toplam	76	1,9839	1,35630	0,63	5,19	
Pb	0-9,7	61	49,9202	121,11679	10,59	947,81	0,789
ppb	9,7-	17	58,1912	68,90293	13,44	254,83	
	Toplam	78	51,7228	111,48513	10,59	947,81	
Cd	0-9,7	60	1,1958	0,82801	0,31	3,76	0,326
ppb	9,7-	17	0,9821	0,61433	0,48	3,16	
	Toplam	77	1,1486	0,78719	0,31	3,76	

Ca değeri 9,7 üstünde olan kişilerde Zn düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (* $p < 0,05$).

3.11. HDL ve Metal Düzeyleri

Çizelge 3.11. HDL düzeyi ile metaller arasındaki ilişki

HDL (mg/dL)		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	0-40	28	1,0983	0,44414	0,59	2,27	0,000*
ppm	40-55	38	1,0722	0,32271	0,50	1,77	
	55-	15	1,6417	0,56865	0,72	2,75	
	Toplam	81	1,1867	0,46810	0,50	2,75	
Zn	0-40	28	1,6502	1,07911	0,66	4,67	0,268
ppm	40-55	38	2,1786	1,55379	0,63	5,19	
	55-	14	2,1097	1,13546	0,88	4,56	
	Toplam	80	1,9816	1,34215	0,63	5,19	
Pb	0-40	29	41,5400	52,26936	10,59	254,83	0,005*
ppb	40-55	38	27,1876	10,93325	12,48	56,87	
	55-	15	131,0887	232,41540	20,00	947,81	
	Toplam	82	51,2698	108,72479	10,59	947,81	
Cd	0-40	28	1,2651	0,80543	0,40	3,32	0,090
ppb	40-55	38	1,0317	0,59432	0,34	3,16	
	55-	15	1,5925	1,31290	0,37	3,76	
	Toplam	81	1,2162	0,85294	0,34	3,76	

HDL değeri 55 üstünde olan kişilerde Cu ve Pb düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (* $p < 0,05$).

3.12. Triglicerit Düzeylerine Göre Metaller

Çizelge 3.12. TG düzeyleri ile metaller arasındaki ilişki

TG		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	0-150	48	1,2711	0,48430	0,60	2,75	0,146
Ppm	150-	32	1,1112	0,46668	0,50	2,27	
	Total	80	1,2072	0,48085	0,50	2,75	
Zn	0-150	48	2,0554	1,36856	0,63	5,19	0,481
Ppm	150-	31	1,8342	1,33198	0,64	4,95	
	Total	79	1,9686	1,35010	0,63	5,19	
Pb	0-150	48	40,9623	41,37168	10,59	207,29	0,281
Ppb	150-	33	67,7688	164,26322	12,48	947,81	
	Total	81	51,8835	109,42665	10,59	947,81	
Cd	0-150	48	1,1399	0,77152	0,37	3,45	0,484
Ppb	150-	32	1,2715	0,89002	0,34	3,76	
	Total	80	1,1925	0,81803	0,34	3,76	

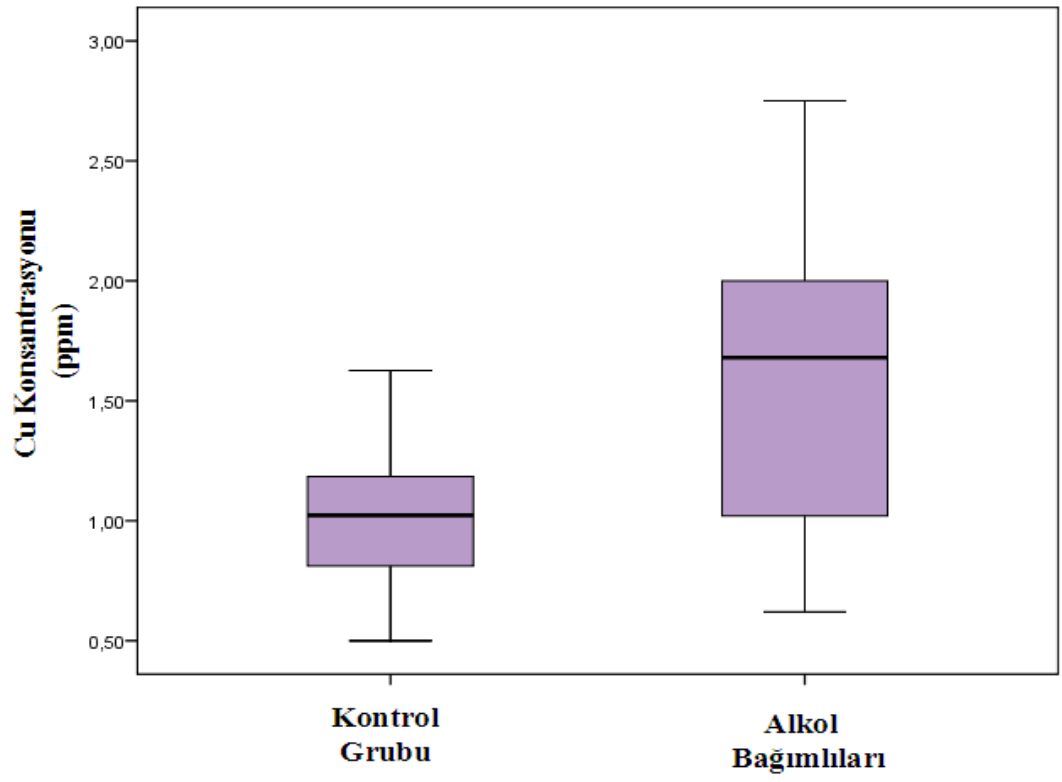
Tüm metaller için triglicerit düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir.

3.13. Kontrol ve Hasta Gruplarında Metal Düzeyleri

Çizelge 3.13. Kontrol ve hasta gruplarında metal düzeyleri

		N	Ortalama Değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P Değeri
Cu	Kontrol	50	1,0268	0,30312	0,50	1,77	0,000**
Ppm	Hasta	63	1,5625	0,54615	0,62	2,75	
	Toplam	113	1,3255	0,52606	0,50	2,75	
Zn	Kontrol	49	2,0434	1,56199	0,63	5,19	0,101
Ppm	Hasta	63	1,6749	0,73644	0,78	4,56	
	Toplam	112	1,8362	1,17971	0,63	5,19	
Pb	Kontrol	51	26,3290	11,12217	12,48	56,87	0,036*
ppb	Hasta	63	63,3140	123,76007	10,59	947,81	
	Toplam	114	46,7681	93,80663	10,59	947,81	
Cd	Kontrol	50	1,0769	0,64963	0,41	3,76	0,120
ppb	Hasta	63	1,4119	1,39505	0,26	8,00	
	Toplam	113	1,2637	1,13575	0,26	8,00	

Hasta grubunda Cu ve Pb düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p< 0,001) (* p<0,05).



Şekil 3.2. Kontrol grubu ile alkol bağımlıları Cu konsantrasyonlarına ait grafik

3.14. Metal Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi

Çizelge 3.14. Metal Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi

		Cu	Zn	Pb	Cd
Cu (ppm)	Pearson Korelasyon	1,000	,146	,231*	-,297**
	P değeri		,126	,014	,001
	N	113	112	113	112
Zn (ppm)	Pearson Korelasyon	,146	1,000	-,007	-,165
	P değeri	,126		,940	,083
	N	112	112	112	111
Pb (ppb)	Pearson Korelasyon	,231	-,007	1,000	,102
	P değeri	,014*	,940		,282
	N	113	112	114	113
Cd (ppb)	Pearson Korelasyon	-,297	-,165	,102	1,000
	P değeri	,001**	,083	,282	
	N	112	111	113	113

Cu ve Pb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (* $p < 0,05$). Cu ve Cd arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (** $p < 0,01$).

3.15. Metaller ile Alkol Bağımlıları Arasındaki İlişki

Çizelge 3.15. Metaller ile alkol bağımlıları arasındaki ilişkisi

	R	R Kare	Std hata	P değeri
Cu	,508	,258	,45516	,000**
Pb	,197	,039	92,37982	,036*
Zn	,156	,024	1,17061	,101
Cd	,147	,022	1,12843	,120

Yapılan istatistiksel analiz sonucu Cu ve Pb ile alkol bağımlıları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p<0,01) (*p<0,05).

4. TARTIŞMA

Alkol bağımlılığı sendromu; bir taraftan tüm dünyada sosyal, medikal ve ekonomik bir problem olarak görülürken, diğer taraftan da, en sık rastlanan bağımlılık tipi olup, adli ve klinik toksikoloji açısından önemlidir. İz ve esansiyel elementlerin insan sağlığı yönünden önemi söz konusu iken, toksik metallerin vücut sıvılarında belirlenmesinin de adli toksikoloji yönünden önemi bilinen bir gerçektir.

Bizim çalışmamızda, hasta grubunda ölçülen ortalama kan Pb düzeyleri (63,3140), kontrol grubundan (26,3290) yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubuna ait Cu düzeyleri de (1,5625) kontrol grubundan (1,0268) yüksektir ($p<0,001$). Kontrol ve hasta grubuna ait Cd ve Zn düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Yaşam tarzı faktörlerinin, özellikle sigara alışkanlığı ve alkol tüketiminin, potansiyel önlenabilir bireysel kurşun maruziyetine sebep olduğu anlaşılmıştır. Birçok çalışmada, tüketilen alkol miktarıyla kan kurşun seviyeleri arasında pozitif bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Bu da alkollü içeceklerde, özellikle şarapta bulunan kurşundan ve kurşun metabolizmasındaki alkol ilişkili değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Weyermann ve Brenner, 1997).

Alkol bağımlılarında serum bakır yüksekliği Bogden tarafından bildirilmiştir (Dinsmore ve ark., 1985). Kolestatik sendrom ve alkolik sirozda, karaciğer bakır seviyeleri artar. Etanolün karaciğerde ki bakır değişiklikleri üzerine olan etkisi hakkında karşıt görüşler de mevcuttur (Rodriguez- Moreno ve ark.,1997). Etanol tüketimine bağlı olabilen bakır miktarındaki aşırılık, lipid peroksidasyonundan ve hepatosid hasarından sorumlu olabilir (Gonzalez-Reimers ve ark., 1997).

Kötü sağlık ve davranış koşulları, esansiyel minerallerin eksikliği veya toksik olanların birikimi ile bağlantılıdır. Mineral bozukluklarının besin değeri fakir gıdalar, alkol bağımlılığı sendromu, sigara ve uyuşturucu sonucu olduğu

düşünülmektedir. En çok eksik mineraller krom, magnezyum, kalsiyum ve çinkoydu (Campbell, 2001).

Alkol bağımlılarında, azalmış protein sentezi ve artmış protein yıkımına bağlı miyopatinin kronik bir formu tanımlandı. Selenyum, bakır, çinko ve demir gibi antioksidan sistemlerle ve/veya lipid peroksidasyonla ilgili iz elementler ile kas değişiklikleri arasındaki ilişki araştırıldı. Protein eksikliği ve etanolün, alkolize sıçanlarda kas atrofisine, beraber katkıda bulundukları görülür. Bu atrofi artmış lipid peroksidasyonu ve kas demir aşırı yüklemesi ile ilişkilidir. Çinko sülfat ile tedavinin bir faydası yoktur (Castellon , 2005).

Kronik alkol bağımlılarında, protein eksikliğinin iz elementlerin metabolizmasındaki etkisi araştırıldı. Protein malnütrisyonu karaciğer çinko boşalmasına yol açar. Etanol ve protein malnütrisyonunun her biri kas çinko boşalmasına ve üriner çinko atılımında artışa neden olur. Bakır metabolizmasına ilişkin değişiklik gözlenmedi (Gonzalez-Reimers, 1998).

Çalışmaya alınan tüm bireylerdeki hemotokrit düzeyleri ve iz element-metal düzeyleri incelendiğinde Hct değeri 40 g/dl altında olan bireylerde ölçülen Cd düzeyi ortalama (1,0683), 46 g/dl üzerinde olan bireylerden (1,8950), düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Yine Hct düzeyi 40 g/dl altındaki bireylerde Pb düzeyleri (27,2014), 46 g/dl üzerindekiilerden (147,3640) yüksektir ($p<0,05$) Hct değerleri ile Cu ve Zn düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan tüm bireylerdeki hemoglobin düzeyleri ve iz element - metal düzeyleri incelendiğinde Hb değerleri ile Pb, Cd, Cu ve Zn düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

Tüm bireyler trombosit değerlerine göre 0-320 mg/dl arasında 3 gruba ayrılarak iz element-metal düzeyleri karşılaştırıldığında trombosit değerlerindeki artış ile Cu düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Pb, Cd ve Zn düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır

Tüm bireylerde sodyum, fosfor, kreatinin ve kan üre azotu değerleri ve iz element-metal düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Potasyum düzeyleri 4,5 mmol/L üstündeki bireylerde Pb değerleri (151,0793), 4,5 mmol/L altındaki bireylerden (30,6549) yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Potasyum düzeyleri 4,5 mmol/L üstündeki bireylerde Cu düzeyleri (1,6709) potasyum değerleri 4,5 mmol/L altındaki bireylerden (1,1067) yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Cd ve Zn düzeyleri ile potasyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Kalsiyum düzeyleri 9,7 mmol/L üstündeki bireylerde Zn değerleri (2,9163), 9,7 mmol/L altındaki bireylerden (30,6549) yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Pb, Cd ve Cu düzeyleri ile kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Yapılan istatistiksel analiz sonucu Cu ve Pb ile alkol bağımlıları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Kronik alkolizm total magnezyumda göze çarpan bir azalma ile ilişkilidir. Fizyolojik aktif formu iyonize magnezyumun değişen durumu enstruman bağımlıdır ve alkoliklerde ölçümünün yararı henüz saptanmamıştır. Hipomagnesemi alkolizm ile ilişkilidir. İyonize magnezyum etanol içeren örneklerde düşüktür. Total magnezyum önemli olarak değişmez (Elena ve ark., 1997).

Alkol kullanımı selenyum eksikliğine yol açar. Alkolden belli bir süre kaçınmadan sonra depresyonlu hastalardaki ilerlemenin, selenyum seviyesinin normalizasyonu ile ilgili olabilir (Sher, 2002).

Demir şelasyonu,alkolik karaciğer hastalığının tedavisi ve önlenmesinde yeni yaklaşımlar sunabilir. Alkolik karaciğer hastalığında,hem demir hem alkol hepatik fibrozis oluşumuna katkıda bulunur. Demir şelatörleri,oksidatif strese katkıda bulunan demirin reaktif formlarını bağlayarak, inaktive ederek ve eleyerek karaciğer hasarını önlemek ve iyileştirmek için yeni farmakolojik yolları sağlayabilir (Brittenham, 2003)

Karaciğerde oksidatif stress nedenli hücre hasarı ve fibrojenesisin demir kaynaklı reaktif oksijen türleri ve ürünleri ile lipid peroksidasyon ile oluştuğu gösterildi. Demirin fibrojenik potansiyeli, alkol gibi diğer hepatotoksinlerle birlikte

olduğunda artabilir. Serbest demiri bloke edecek tedavi aletleri geliştirmek için gelecek araştırmalara yol gösterir (Pietrangelo, 2003).

Alkolik karaciğer hastalığında demir aşırı yüklemesi sıklıkla gözlenmektedir. Hepatik demir birikiminin neden oluştuğu veya hastalığın ilerleyişine nasıl katkıda bulunduğu incelendi. Oksidatif stress alkolik karaciğer hastalığının patagenezinde anahtar bir rol oynar. Demir oksidatif strese neden olabilir. Demir alkolik karaciğer hastalığının patogenezinde, oksidatif stresi şiddetlendirerek önemli bir rol oynar. Ağır alkol kullanımının, demirin karaciğerde artmış birikimi ile sonuçlanabileceği sonucuna varıldı (Rouault, 2003).

Günümüze kadar yapılan metal düzeyi belirleme çalışmalarının yanısıra metallerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmıştır.Örneğin kanda çinko ile kadmiyum arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Benzer fizikokimyasal özelliklerinden dolayı çinko ve kadmiyum birlikte taşınırlar ve metallotiyoneinlere bağlanırlar. Bu durum iki metalin akümülyasyonunu toksisitesini etkiler. Bazı çalışmalar böbrek korteksinde bakır ve çinko seviyesinin aynı oranda yükseldiğini göstermektedir (Piscator ve Lind, 1972).

Yapılan bir çalışmada 77 otopsi böbrek korteks örneğinde bakır ile çinko arasında korelasyon bulunmamış, ancak kadmiyum ve çinko arasında korelasyon bulunmuştur (Lopez-Artigues ve ark., 1995).

Bu bilgilerin ışığında alkol bağımlılarında iz elementlerle toksik metal düzeyleri arasındaki etkileşmeyi araştırmak amacı ile; Cu, Zn, Pb ve Cd düzeyleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Bakır ve kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).Bakır ve kadmiyum arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 51 kontrol ve 63 alkol bağımlısına ait kan ve serum örneklerinde Pb, Cd, Cu ve Zn düzeyleri ölçülmüştür. Ölçümler atomik absorpsiyon spektrometresi ile yapılmıştır. Saptanan metal düzeyleri; yaş, hemoglobin, hematokrit, trombosit, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, HDL ve trigliserit gibi biyokimyasal/hematolojik parametreler ile hasta - kontrol gruplarının değerleri karşılaştırılmıştır. Pb ve Cd düzeyleri tam kan örneklerinde, Zn ve Cu düzeyleri ise serum örneklerinde çalışılmıştır

Kontrol ve hastalara ait iz element ve metal düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve hastalara ait hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden hct, trombosit, potasyum, kalsiyum ve HDL düzeyleri ile iz element ve metaller arasında anlamlı farklar bulunmuş olup ($p<0,05$); hb, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, fosfor ve trigliserit düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır. Yaş grupları ile iz element ve metal düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Yapılan bu çalışma ile ülkemizin beslenme ve içki içme alışkanlıklarına bağlı olarak alkol bağımlıları ile olmayanların iz ve esansiyel elementlerle bazı toksik metallerin düzeyleri araştırılarak karşılaştırma yapılmıştır. Bu verilere dayanarak, daha sonra yapılacak çalışmalarda, alkol bağımlılarında daha fazla bireysel veriye ulaşarak iz element ve metal düzeylerinin sağlıkları üzerine olumsuz etkileri ile ilgili araştırma yapılması planlanmıştır.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı çalışmaya katılan alkol bağımlılarının hepsinin sigara içmesi ve erkek olmasıdır. Bu yüzden sigara ve cinsiyet faktörü açısından anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirilememiştir. Diğer sınırlılıklar, olgu sayısının az olması, çalışmaya katılan alkol bağımlılarının meslek bilgilerine ulaşamaması, kaynak taramaları sonucu alkol bağımlılığının iz element düzeylerinin değişmesi ve toksik metal düzeyleri ile ilgili değişik ülkelerde yapılmış birçok çalışma bulunmasıyla birlikte, bunların birbiriyle ilişkisini ve etkileşiminin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer taraftan ülkemiz kaynaklı alkol bağımlılarında iz ve esansiyel elementlerle toksik metallerin düzeylerinin belirlendiği bir çalışmaya da rastlanmamıştır

ÖZET

Alkol bağımlılarında iz ve esansiyel elementlerle bazı toksik metallerin düzeyleri

Bu çalışmanın amacı alkol kullanımı nedeniyle alım, absorpsiyon ve atılım dengelerinin bozulduğu bilinen iz elementlerle, toksikolojik önemi olan ve alkollü içeceklerde bulunması veya iz element dengelerinin bozulması nedeniyle çevreden alınarak organizmada birikebilen kadmiyum ve kurşunun alkol bağımlılarının kanlarında düzeylerinin araştırılmasıdır.

Bu çalışmada 51 sağlıklı ve 63 alkol bağımlısına ait kan ve serum örneklerinde Pb, Cd, Cu ve Zn düzeyleri ölçülmüştür. Mikrodalga fırında yakılan kan örneklerinde kadmiyum ve kurşun düzeyi Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektrometresi, bakır ve çinko düzeyi ise Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrometresi ile ölçülmüştür. Sonuçlar SPSS 15.0 istatistik programı ile değerlendirilmiştir.

Alkol bağımlılarında ölçülen ortalama kan Pb ve Cu düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve hasta grubuna ait Cd ve Zn düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Çalışmaya alınan tüm bireylerdeki Hct değeri düşük olan bireylerde ölçülen Cd düzeyi düşük, Pb düzeyi ise yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hct değerleri ile Cu ve Zn düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Trombosit değerlerindeki artış ile Cu düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Potasyum düzeyleri yüksek bireylerde, Pb ve Cu değerleri yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Kalsiyum düzeyleri yüksek bireylerde Zn ve Cu değerleri yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler :Alkol bağımlılık sendromu, iz element, esansiyel element, toksik metal, atomik absorpsiyon spektroskopisi.

SUMMARY

Determination of trace-essential elements and toxic metal levels in alcoholics

The aim of this study is to determine the toxicologically important toxic metals such as cadmium and lead and trace-essential elements; zinc and copper in the blood levels of alcoholics.

In this study blood samples of 51 healthy controls and 63 alcoholics have been compared regarding levels Pb, Cd, Cu and Zn. After blood samples were ignited in microwave oven with nitric acid; cadmium and lead levels were measured by Varian AA240Z Zeeman Graphite Furnace Atomic Spectrometer, Copper and Zinc levels were measured by Varian AA240FS Fast Sequential Flame Atomic Absorbance Spectrometer. SPSS 15.0 programme was used for statistical analysis.

Lead and copper levels are higher in alcoholics than in control group. This is statistically significant ($p < 0,05$). In all patients, the ones with lower Hemotocrit levels have lower Cd level and higher Pb level ($p < 0,05$). When platelet level is high Cu level is also high ($p < 0,05$). Pb and Cu levels are higher in cases whose potassium levels are higher ($p < 0,001$). Zn and Cu levels are higher in cases whose calcium levels are higher ($p < 0,001$).

Key Words : Alcoholism, trace elements, essential elements, toxic metal, atomic absorbance spectroscopy

KAYNAKLAR

- ABBOTT, L., NADLER, J., RUDE, RK. (1994). Magnesium deficiency in alcoholism: possible contribution to osteoporosis and cardiovascular disease in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.*, 18:1076–1082.
- ADHAM, ML. (1997). Renal Effects of Environmental and Occupational Lead Exposure *Environmental Health Perspect*, 9:928-938.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). (2005). Toxicological profile for lead. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service;204.
- AGGETT, PJ., COMERFORD, JG. (1995). Zinc and human health. *Nutr Rev.*, 53:16–22.
- ALESSIO, L., APOSTOLI, P., FORNI, A., TOFFOLETTO, F. (1993). Biological monitoring of cadmium exposure--an Italian experience. *Scand J. Work Environ Health*, 19 Suppl 1:27-33
- ALFVEN, T., ELINDER, C.G., CARLSSON, M.D., , GRUBB A, HELLSTRÖM L, PERSSON B, PETTERSSON C, SPÅNG G, SCHÜTZ A, JÄRUP L. (2000). Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J. Bone Miner Res.*, 15(8):1579-86.
- ALLEN, JG., MASTERS, HG., PEET, RL., MULLINS, KR., LEWIS, RD., SKIRROW, SZ., FRY, J. (1983). Zinc toxicity in ruminants. *J. Comp Pathol*, 93:363-377.
- AL-SALEH, IA. (1994). The biochemical and clinical consequences of lead poisoning. *Med. Res. Rev.*, 14:415–486.

- ALT, ER., STERNLIEB, I., GOLDFISCHER, S. (1990). The cytopathology of metal overload. *Int. Rev. Exp. Pathol.*, 31:165-188.
- ANTTILA, A., SALLMEN, M. (1995). Effects of parental occupational exposure to lead and other metals on spontaneous abortion. *J. Occup Environ Med.*, 37:915-921.
- ALKEMADE C. T. J., HOLLANDER T., SNELLEMAN W. and ZEEGERS P. J. T. (1982). *Metal Vapours in Flames*, Pergamon Press, Oxford.
- BAKER, DH., AMMERMAN, CB. (1995). Copper bioavailability. In *Bioavailability of Nutrients For Animals* ed. DH Baker, CB Ammerman & Lewis AJ San Diego: Academic Press, p.: 127-156.
- BAL, W., KASPRZAK, K.S. (2002). Induction of oxidative DNA damage by carcinogenic metals. *Toxicol Lett.*, 127(1-3):55-62
- BALES, CW., FREELAND-GRAVES, IH., ASKEY, S., BEHMARDI, F., POBOCIK, RS., FICKEL, JJ., GREENLEE, P. (1990). Zinc, magnesium, copper, and protein concentrations in human saliva: age- and sex related differences. *Am J Clin Nutr.*, 51(3):462-9.
- BARLTROP, D., KHOO, HE. (1975). The influence of nutritional factors on lead absorption. *Postgrad Med J.*, 51(601):795-800
- BERG JM, SHI Y (1996). The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science*. 271(5252):1081-1085.
- BERGER, MM., CHIOLERO, RL. (2003). Key vitamins and trace elements in the critically ill. In: Cynober L, Moore F, eds. *Nutrition and critical care*. Basel: Karger, 99–118.

- BERNARD, A., BUCHET, J.P., ROELS, H., MASSON P, LAUWERYS R. (1979). Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J. Clin Invest*, 9(1):11-22.
- BETTGER, WJ., O'DELL, BL. (1981). Minireview: A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci.*, 28:1425-1438.
- BRAY, TM., BETTGER, WJ. (1990). The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med.*, 8:281-291.
- BREMNER, I. (1998). Manifestations of copper excess. *Am. J. Clin. Nutr.*, 67:1069-1073.
- BRITTENHAM, G. (2003). Iron chelators and iron toxicity. *Alcohol*, 30 151–158
- BREWER, G.J., YUZBASIYAN-GURKAN, V., JOHNSON, V., (1993). Treatment of Wilson's disease with zinc: XI: Interaction with other anticopper agents. *J. Am Coll Nutr*, (12):26-3
- BREMNER, I. (1979). Mammalian absorption and excretion of cadmium. In: *The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium*. Webb M. Elsevier, New York, pp. 177-193.
- BONNELL, J.A. (1955). Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med*, (12):181-197.
- BUSTUEVA, K.A., REVICH, B.A., BEZPALKO, L.E. (1994). Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. *Arch Environ Health*. 49(4):284-8.
- CABALLERIA, J. (2003). Current concepts in alcohol metabolism. *Ann Hepatology*, 2 (2): 60-68.

- CAMPBELL, J.D. (2001). Lifestyle, minerals and health .Medical Hypotheses, 57(5): 521-531
- CAI SW, YUE L, HU ZN, ZHONG XZ, YE ZL, XU HD, LIU YR, JI RD, ZHANG WH, ZHANG FY. (1990) Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ*, 90:67-73
- CONTE, D., CORSETTI, M., COLLI, A., BARDELLA, MT., COCCIOLO, M., FRAQUELLI, AM. 1998:Iron-related indexes in chronic alcoholics. Effect of alcohol withdrawal. *Ital.Gastroenterol Hepatol*, 30(5):534-8.
- COOK, CC., WALDEN, RJ., GRAHAM, BR., GILLHAM, C., DAVIES, S., PRICHARD, BN., 1991:Trace element and vitamin deficiency in alcoholic and control subjects. *Alcohol Alcohol*, 26(5-6):541-8.
- CURRY AS, WALKER GW, SIMPSON GS. 1966;Determination of ethanol in blood by gas chromatography. *Analyst*. 91(88):742-3.
- ÇEÇEN, Ş.Ş., KAYAALTI, Z. SÖYLEMEZOĞLU, T.(2007): Polymorphisms of Alcohol Metabolizing Enzymes In Turkish Population. 44th Congress of The European Societies of Toxicology. Amsterdam, Netherlands, 7-10 October EUROTOX 2007, Abstract.Toxicol.Lett. **172S**: 226
- DALLY, S., GIRRE C., HISPARD C., THOMAS G. and FOURNIER P. (1989) High blood lead level in alcoholics: wine vs wine. *Drug Alcohol Depend*, 23(1):45-8
- DALLY, S., DANAN, M., BUISINO A., HISPARD, C., GIRRE, C., FOURNIER P. Increase of blood lead in alcoholism. Relation with blood pressure. *Press Med* **15** (1986), pp. 1227–1229.

- DAVIS, WM. 1993: Is aluminium an etiologic contributor to alcoholic amnesia and dementia? *Med Hypotheses*, 41(4):341-3.
- DE VOS, N., SONG, C., LIN, A., DEMEDTS, P., WAUTERS, A., NEELS, H., DE JONGH, R., KENIS, G., BOSMANS, E., ALTAMURA, C., MAES, M. 1999: Lower serum zinc in relation to serum albumin and proinflammatory cytokines in detoxified alcohol-dependent patients without apparent liver disease. *Neuropsychobiology*, 39(3):144-50.
- DINSMORE, WW., MCMASTER, D., CALLENDER, ME., BUCHANAN, KD., LOVE, AH. 1985: Trace elements and alcohol. *Sci Total Environ*, 42(1-2):109-19.
- DOĞAN, Y. (2001). Alkol kullanımı ve bağımlılığı. *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı*. Ed.: Sayıl I., Ankara: Antıp A.Ş. yayınları.
- DRASCH, G., WANGHOFER, E., ROIDER, G. (1997). Are Blood, Urine, Hair, and Muscle Valid Biomonitoring for the Internal Burden of Men with the Heavy Metals Mercury, Lead and Cadmium. *Trace Elem Electr*, (14): 116–123.
- DURAN CASTELLON, M.C.A., GONZALE-REIMERS, E., LOPEZ-LIROLA, A., R. MARTIN OLIVERA, A., SANTOLARIA-FERNANDEZ, A., GALINDO-MARTIN, B., ABREU-GONZALEZ, C., GONZALEZ-HERNANDEZ, T. (2005). Alcoholic myopathy: Lack of effect of zinc supplementation. *Food and Chemical Toxicology*, 43:1333–1343.
- DWORKIN BM, ROSENTHAL WS, GORDON GG, JANKOWSKI RH. (1984). Diminished blood selenium levels in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.*, 8(6):535-8.
- ELENA, N., HRISTOVA, L., NADJA, N., REHAK, L., STACEY, C., MARK, R., DAVID, H., MICHAEL, E., MARKKU, L., RONALD, J. (1997). Serum

ionized magnesium in chronic alcoholism: is it really decreased Clin Chem. 43:2 394-399.

ELINDER, C.G. (1985). Cadmium: Uses, occurrence and intake. In: Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol. I. Exposure, dose, and metabolism. Effects and response. Boca Raton, FL: CRC Press, 23-64.

ELINDER, C.G., LIND, B., NILSSON, B., OSKARSSON, A. (1988). Wine--an important source of lead exposure. Food Addit Contam.;5(4):641-4.

ELISAF, M., LIBEROPOULOS, E., BAIRAKTARI, E., SIAMOPOULOS, K. (2002). Hypokalaemia in alcoholic patients. Drug Alcohol Rev., 21:73-76.

FLEGAL, AR., SMITH, DR. (1992). Lead levels in preindustrial humans. New Eng J Med., 326:1293-1294.

FLOREA, A.M., BUSSELBERG, D. (2006). Occurrence, use and potential toxic effects of metals and metal compounds. Biometals, 19:419-27.

FOWLER, BA. (1978). General subcellular effects of lead, mercury, cadmium, and arsenic. Environ Health Perspect., 22:37-41.

FOX, S. (1988). Nutritional factors that may influence bioavailability of cadmium. J Environ Qual., 17:175-180.

FRIBERG, L. (1950). Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Acta Med Stand., (138):1-124.

FRIBERG, L., KJELLSTROM, T., NORDBERG, G.F. (1986). Cadmium. In: Handbook on the Toxicology of Metals. Vol II. Eds Friberg L, Nordberg GF & Vouk VB. Amsterdam:Elsevier Science Pub. (1986). pp.: 130-75.

FRIBERG, L., PISCATOR, M., NORDBERG, G.E., KJELLSTROM, T. (1974). In: Cadmium in the Environment. CRC Pres., Cleveland, pp: 1-248.

GERHARDSSON L, ENGLYST V, LUNDSTRÖM NG, SANDBERG S, NORDBERG G. (2002). Cadmium, copper and zinc in tissues of deceased copper smelter workers. J. Trace Elem Med Bio., (16):261-266.

GIBSON, RS. (1990). Assessment of trace element status. In Nutritional Assessment New York. Oxford University Press, pp: 511–576.

GILFILLAN, S.C. (1965). Lead Poisoning and the Fall of Rome. J. Occup. Med., 7: 53–60.

GOMPERTZ, D., CHETTLE, D.R., FLETCHER, J.G., MASON H, PERKINS J, SCOTT MC, SMITH NJ, TOPPING MD, BLINDT M.. (1983). Renal dysfunction in cadmium smelters. Relation to in vivo liver and kidney cadmium concentrations. Lancet (1): 1185-1187.

GONZALEZ-REIMERS, E., ALEMAN-VALLS, MR., BARROSO-GUERRERO, F., SANTOLARIA-FERNANDEZ, F., LOPEZ-LIROLA, A., GARCIA-VALDECASAS, CE., JARQUE-LOPEZ A, RODRIGUEZ-GASPAR M. 2002: Hair zinc and copper in chronic alcoholics. Biol Trace Elem Res. 85(3): 269-75.

GONZALEZ-REIMERS, E., MARTINEZ-RIERA, A., SANTOLARIA-FERNANDEZ, F., MAS-PASCUAL, A., RODRIGUEZ-MORENO, F., GALINDO-MARTIN, L., MOLINA-PEREZ M., BARROS-LOPEZ N. (1997). Relative and Combined Effects of Ethanol and Protein Deficiency on Zinc, Iron, Copper, and Manganese Contents in Different Organs and Urinary and Fecal Excretion. Alcohol, Vol. 16, No. 1. pp: 7–12.

GONZALEZ-REIMERS, E., SANTOLARIA-FERNANDEZ, F., GALINDO-MARTIN, L., DURAN-CASTELLON, MC., ALEMAN-VALLS, MR.,

- GARCIA-VALDECASAS CAMPELO, E., ROS-VILAMAJO, R., BARROSO-GUERRERO, F. 2000: Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on some hair trace elements: lack of relationship with body stores. *Biol Trace Elem Res.* 78(1-3): 121-9.
- GOYER, R.A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr.* (17): 37-50.
- GOYER, R.A. (1991). Toxic effects of metals. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds) *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*, 4th Edition, Pergamon Press, New York, pp: 623-680.
- GRANDJEAN, P., OLSEN, N., HOLINAGEL, H., Influence of smoking and alcohol on blood lead levels. *Int Arch Occup Environ Health* 48. (1981). pp: 391–397.
- GUYTON (1989). *Textbook of Medical Physiology.*, 7th Ed., İstanbul pp: 569-590.
- HALL, A.C., YOUNG, B.W., BREMNER, I. (1979). Intestinal metallothionein and themutual antagonism between copper and zinc in the rat. *J. Inorg Biochem* 11 (1): 57-66.
- HAN, F.X., BANIN, A., SU, Y., MONTS, D.L., PLODINEC, M.J., KINGERY, W.L., TRIPLETT, G.E. (2002). Industrial age anthropogenic inputs of heavy metals into the pedosphere. *Naturwissenschaften* 89(11):497-504.
- HARRIS, ED. (1991). Copper transport: an overview. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 196: 130-140.
- HLASTALA MP. The alcohol breath test--a review. *J Appl Physiol.* 1998;84(2):401-8.
- HAYES, R.B. (1997). The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control.* (8): 371-385.

- HENSE, H.W., FILIPAK B., NOVAK L., STOEPLER, M. (1992). Nonoccupational determinants of blood lead concentrations in a general population. *Int J Epidemiol* 21pp: 753–762.
- HONDA, R., NOGAWA, K. (1987). Cadmium, Zinc and Copper Relationships in Kidney and Liver of Humans Exposed to Environmental Cadmium. *Arch Toxicol.*, (59): 437–442.
- IARC (1993). Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.*, (58):119-238.
- IAS Fact Sheet, Alcohol and Health. s: 1-21.
- INTERNATIONAL OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH INFORMATION CENTRE (1999). Metals, In *Basics of Chemical Safety*, Chapter 7, Sep. Geneva: International Labour Organisation
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). (1992). Cadmium. *Environmental Health Criteria* 134. Geneva: World Health Organization.
- JARUP, L., BERGLUND, M., ELINDER, C., NORDBERG, G., VAHTER, M. (1998). Health effects of cadmium exposure-a review of literature and a risk estimate. *Scand J. Work Environ Health*, 24 Suppl 1:1-51
- CAMPBELL, J.D. (2001). Lifestyle, minerals and health .*Medical Hypotheses*, 57(5): 521-531.
- JENSEN, MK., ANDERSEN, AT., SORENSEN, T.I., BECKER, U., THORSEN, T., GRONBAEK, M. (2002). Alcoholic beverage preference and risk of becoming a heavy drinker.*Epidemiology*, 13(2): 127-32.
- JERRELLS, T. (2003). Introduction to the special issue on the role of iron in alcoholic liver disease. *Alcohol*, 30-91.

- JONES K.L., SMITH, D.W. ULLELAND C.N.. STREISSGUTH, A.P . (1973),
Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers, *Lancet* **1** :
1267–1271.
- JONES AW. Alcohol, In: Drug Abuse Handbook, Ed: Karch, S. B., CRC Press,
California, 2006
- KOIZUMI, N., MURATA, K., HAYASHI, C., NISHIO, H., GOJI, J. (2007). High
Cadmium Accumulation Among Humans and Primates: Comparison Across
Various Mammalian Species. A Study from Japan. *Biol Trace Elem Res* DOI
10.1007/s1: 2011-007-8048-9.
- KIDO, T., TSURITANI, I., HONDA, R., ISHIZAKI, M., YAMADA, Y.,
NOGAWA, K. (1988). Selenium, Zinc, Copper and Cadmium Concentration in
Livers and Kidneys of People Exposed to Environmental Cadmium. *J. Trace
Elem Electr Health Dis.*, (2): 101–104.
- LEBER, AP., MIYA, TS. (1976). A mechanism for cadmium and zinc-induced
tolerance to cadmium toxicity, involvement of metallothionein. *Toxicol Appl
Pharmacol.*, 37: 403-414.
- LECOMTE, E., HERBETH, B., PIROLLET, P., CHANCERELLE, Y., ARNAUD,
J., MUSSE, N., PAILLE, F., SIEST, G., ARTUR, Y. (1994). Effect of alcohol
consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am
J. Clin. Nutr.*, 60(2): 255-61.
- LIEBER, C. S. (1995). Medical disorders of alcoholism. *Seminars in Medicine of the
Beth Israel Hospital. Boston*, 333 (16): 1058-1065.
- LIEBER, C. S. (1997). Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clinica.
Chimica. Acta.* 257: 59-84.

- LIEBER, C. S. (2000). Alcohol and the liver: Metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. *The Mount Sinai J. Med.*, 67 (1): 84-94.
- LINDER, MC. (1991). *The Biochemistry of Copper*. New York: Plenum Pres.
- LOPEZ-ARTIGUEZ, M., CAMEÁN, A., GONZÁLEZ, G., REPETTO, M. (1995). Metal accumulation in human kidney cortex: mutual interrelations and effect of human factors. *Hum. Exp. Toxicol.*, 14(4):335-340.
- LOPEZ, CM., VALLEJO, NE., PINEIRO, AE., UICICH, R., DAMIN, CF., SARCHI, MI., VILLAAMIL LEPORI, EC., ROSES, OE. (2002). Alteration of biochemical parameters related with exposure to lead in heavy alcohol drinkers. *Pharmacol Res.*, 45(1): 47-50.
- LUSTBERG, M., SILBERGELD, E. (2002). Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med.*, 162:2443-2449.
- L'VOV B. V., Forty years of electrothermal atomic absorption spectrometry. (1997)Advances and problems in theory, *Spectrochim. Acta B* **52** 1239-1245.
- MA, J., BETTS, N.M. (2000). Zinc and copper intakes and their food sources for older adults in the 1994-96 continuing survey of food intakes by individuals (CSFII). *J. Nutr.*, 130: 2838-2843.
- MACHATA G. 1975;The advantages of automated blood alcohol determination by head space analysis.Z Rechtsmed. 75(4):229-34.
- MARANELLI, G., APOSTOLI P., FERRARI P. (1990). Influence of smoking, alcohol and dietary habit on blood Pb and Cd levels. *Bull Environ Contam Toxicol* 45, pp: 804–810.
- MARKOWITZ, M. (2000). Lead poisoning. *Pediatr Rev.*, 21: 327-335.

- MILNE, D.B., JOHNSON, P.E., KIEVAY, L.M., SANDSTEAD, H.H. (1990). Effect of copper intake on balance, absorption, and status indices of copper in men. *Nutr Res.*, 10: 975-96.
- MORTADA, W.I., SOBH, M.A., EL-DEFRAWY, M.M. (2004). The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity. *Med Sci Monit.*(10): 112-116.
- MOYER, T.P. (1999). Toxic Metals. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*.3rd Ed. Burtis C.A., Ashwood E.R., Ed. Tokyo, W.B. Saunders, pp: 982-998.
- NAKAGAWA, H., NISHIJO, M. (1996). Environmental cadmium exposure, hypertension and cardiovascular risk. *J. Cardiovasc Risk* (3): 11-17.
- NEEDLEMAN, H. (2004). Lead poisoning. *Annu Rev Med.*, 55: 209-222.
- NOONAN, C.W., SARASUA, S.M., CAMPAGNA, D., KATHMAN, S.J., LYBARGER, J.A., MUELLER, P.W. (2002). Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect* , (110): 151–155.
- NORDBERG, G.F., GOYER, R.A., CLARKSON, T.W. (1985). Impact of effects of acid precipitation on toxicity of metals. *Environ Health Perspect*, (63): 169-180.
- NORDBERG, G.F., KJELLSTROM, T. (1979). Metabolic model for cadmium in man. *Environ Health Perspect.* (28):211-7.
- PATRICK, L. (2006). Lead Toxicity, A Review of the Literature. Part I: Exposure, Evaluation, and Treatment. *Alternative Medicine Review.*, 11(1): 1-22.

- PERAZA, M.A., AYALA-FIERRO, F., BARBER, D.S., CASAREZ E, RAEL LT. (1998) Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect.* (106):203-216.
- PETERING, H.G. (1978) Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ Health Perspect.* (25):141-145.
- PIETRANGELO, A. (2003). Iron-induced oxidant stress in alcoholic liver fibrogenesis. *Alcohol* 30: 121-129.
- PISCATOR, M., LIND, B. (1972). Cadmium, Zinc, Copper, and Lead in Human Renal Cortex. *Arch Environ Health*, (24): 426–431.
- POTTER, BJ., WANG, F. (2002). Molecular regulation of iron homeostasis and resistance to infection in alcoholics. *Front Biosci.* 7: 1396-409.
- ROUAULT, A. (2003). Hepatic iron overload in alcoholic liver disease: why does it occur and what is its role in pathogenesis. *Alcohol* 30: 103-106.
- RODRIGUEZ-MORENO, F., GONZALEZ-REIMERS, E., SANTOLARIA-FERNANDEZ, F., GALINDO-MARTIN, L., HERNANDEZ-TORRES, O., BATISTA-LOPEZ, N., MOLINA-PEREZ, M. (1997). Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol.* 14(1):39-44.
- RODRIGUEZ-MORENO, F., GONZALEZ-REIMERS, E., SANTOLARIA-FERNANDEZ, F., GALINDO-MARTIN, L., HERNANDEZ-TORRES, O., BATISTA-LOPEZ, N., MOLINA-PEREZ, M. (1997). Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol.* 14(1): 39-44.
- ROSES, O.E., GONZALEZ, E., LOPEZ, M., PINEIRO, E., VILLAAMIL, C. (1997). Lead levels in Argentine market wines. *Bull Environ Contam Toxicol* 59:210–215.

- ROSTAN, E.F., DEBUYS, H.V., MADEY, DL. (2002). Evidence supporting zinc as an Important antioxidant for skin. *Int J Dermatol.* 4(9): 606-11.
- SALASPURO, M. (2003). Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 17 (4): 679-694.
- SALTZMAN, B.E., GROSS, S.B., YEAGER, D.W., MEINERS, B.G., GARTSIDE P.S. (1990). Total Body Burdens and Tissue Concentrations of Lead, Cadmium, Copper, Zinc and Ash in 55 Human Cadavers. *Environ Res.*, (52): 126–145.
- SATARUG S, BAKER JR, REILLY PE, MOORE MR, WILLIAMS DJ. (2002).Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health.*,(57): 69-77.
- SCHUMACHER, M., DOMINGO, L., LLOBET L., CORBELLA J. (1993). Variability of blood lead levels in an urban population in relation to drinking and smoking habits. *Sci TotalEnviron.*, **138**: 23–29.
- SCOTT, R., PATTERSON, P.J., BURNS, R., OTTOWAY JM, HUSSAIN FE, FELL GS, DUMBUYA S, IQBAL M (1978). Hypercalciuria related to cadmium exposure.*Urology*, (11): 462-465.
- SHER, L. (2002). Role of selenium depletion in the etiopathogenesis of depression in patient with alcoholism.*Medical Hypotheses*, 59(3): 330-333.
- SPERLING M.B.; WELZ B. (1999). Atomic Absorption Spectrometry. Weinheim: Wiley-VCH.
- SKOOG D., HOLLER J., Crouch, S. *Principles of Instrumental Analysis*, 6th ed. (2007); Thomson Books/Cole,; pp 238.

SÖYLEMEZOĞLU T. Analitik Toksikoloji Ders Notları 2006.

SUMINO, K., HAYAKAWA, K., SHIBATA, T., KITAMURA, S. (1975). Heavy Metals in Normal Japanese Tissues. *Arch Environ Health*, (30): 487–494.

VALLEE, B.L., AULD, D.S. (1990). Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry*, 29: 5647-5659.

VURAL, N., GÜVENDİK, G. (1988). Blood lead level distribution by age group in inhabitants of Ankara. *Biol Trace Elem Res*, 18: 85-93.

VANNUCCHI, H., FAVARO, R.M., CUNHA, D.F., MARCHINI, J.S. (1995). Assessment of zinc nutritional status of pellagra patients. *Alcohol Alcohol*, 30(3): 297-302.

WEYERMANN, M., BRENNER, H. (1997). Alcohol and smoking habits as determinants of blood lead levels in a national population sample from Germany. *Arch Environ Health* **52**: 233–239.

WHANGER P.D., WESWIG P.H. (1971). Effect of supplementary zinc on the intracellular distribution of hepatic copper in rats. *J Nutr* (101):1093-1098.

WHO (1995). *Inorganic Lead: Environmental Health Criteria*, vol. 165. Geneva.

WIETLISBACH, V., RICKENBACH M., BERODE M., GUILLEMIN M. (1995). Time trend and determinants of blood lead levels in a Swiss population over a transition period (1984–1993) from leaded to unleaded gasoline use. *Environ Res*, **68**: 82–90.

WU, C.T., LEE, J.N., SHEN, W.W., LEE, S.L. (1984). Serum zinc, copper, and ceruloplasmin levels in male alcoholics. *Biol Psychiatry*, 19(9):1333-8.

YÜCESAN B, ÇEÇEN ŞŞ., DENER Y, ÖZTÜRK R, BİLGE Y, SÖYLEMEZOĞLU T. (2004): Screening of alcohol and abused drugs in trauma victims. *FABAD J. Pharm.Sci.*29: 169-175

ZARSKI, J.P., ARNAUD, J., LABADIE, H., BEAUGRAND, M., FAVIER, A., RACHAIL, M. (1987). Serum and tissue concentrations of zinc after oral supplementation in chronic alcoholics with and without cirrhosis. *Gastroenterol Clin. Biol.*, 11: 856-860.

EKLER

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ
İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU

73 ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU			
	PROTOKOL ADI	Akciğer Sağımığında iz elementlerle bazı toksik metallerin düzeyleri		
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI	Doç. Dr. Naim DİBAZ		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	ANEAH 2. Psikiyatri Kliniği		
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ FIRMA			
	FAZ			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tık Merkez Ulusal			

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ ÖZGÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10	Tarih: 14.05.2008
	Hastanemiz 2. Psikiyatri Kliniği Şefi Doç. Dr. Naim DİBAZ sorumluluğunda yapması tekliflenen ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tek merkez araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekli amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Kurulumuz kararını sorumlu araştırma buralından koordinatör merkeze / Sağlık Bakanlığı Etik Kuruluna arzine istinaden karardan öğretim üyelerinin ay 10'da bu karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Tıvı Klinik Uygulamalar Klavuzu				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Erol GÖKA Başkan	Psikiyatri	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Naim DİBAZ Üye	Psikiyatri	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Selim SEÇKİN Üye	Patoloji	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Süreyya BARUT Üye	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak.		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Ecz. Mustafa GÖREN Üye	Eczacılık	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Ali AYAN Üye	Uroloji	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Dr. İlker MAVİTUNA Üye	Pediyatri	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Dr. Ali ODÜRKİN Üye	Siçokimya	ANEAH		☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
..... Üye				☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
..... Üye				☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
..... Üye				☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	

* - Araştırma ile ilgili ** - Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı: Volkan

Soyadı: Ercan

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.03.1974 Ankara

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: Bahar Diyaliz Merkezi Esat Cad. No:111-1

K.Esat/ANKARA

Tel:0(312) 447 93 55

II- Eğitimi

1992 – 2000 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1989 – 1992 TED Ankara Koleji Lisesi

1986 – 1989 TED Ankara Koleji Ortaokulu

1981 – 1986 TED Ankara Koleji İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

2006-2008 Bahar Diyaliz Merkezi Hemodiyaliz Sorumlu Hekimliği

2004-2006 Ren-Med Diyaliz Merkezi Hemodiyaliz Sorumlu Hekimliği

IV- Aldığı Kurslar ve Katıldığı Programlar

2003 Ankara Hastanesi Hemodiyaliz Sertifikası Kursu