



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



KAN BANKASI DONÖRLERİNDEN ALINAN KANLARDA TOKSİK METAL VE İZ ELEMENT DÜZEYLERİ

İsmail H. AKINCI

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU**

2012- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAN BANKASI DONÖRLERİNDEN ALINAN
KANLARDA TOKSİK METAL VE
İZ ELEMENT DÜZEYLERİ**

İsmail H. AKINCI

**ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI
DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ
ANABİLİM DALI**

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU**

2012 – ANKARA

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Adli Kimya ve Adli Toksikoloji

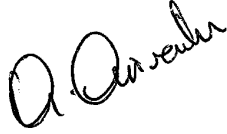
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

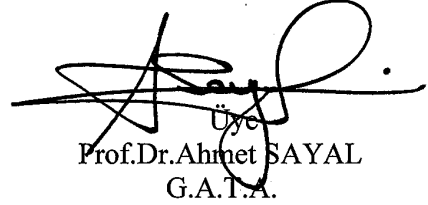
03.01.2012



Jüri Başkanı
Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU
Ank.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü

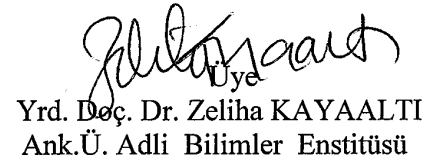


Üye
Prof. Dr. Gülin GÜVENDİK
Ank.Ü. Eczacılık Fakültesi



Üye
Prof. Dr. Ahmet SAYAL
G.A.T.A.

Üye
Doç. Dr. Gürol CANTÜRK
Ank.Ü. Tıp Fakültesi



Üye
Yrd. Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI
Ank.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
ÇİZELGELER	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Metallerin Çevrede Birikimi ve İnsan Sağlığına Etkileri	1
1.1.1. Kurşun	2
1.1.1.1. Kurşun Maruziyeti	3
1.1.1.2. Kurşun Toksisitesi	3
1.1.1.3. Kurşunun Toksikokinetiği	5
1.1.1.4. Kurşun Zehirlenmesinde Tedavi	7
1.1.2. Kadmiyum	8
1.1.2.1. Kadmiyum Maruziyeti	8
1.1.2.2. Metallotiyonein ve Kadmiyum	9
1.1.2.3. Kadmiyumun Toksikokinetiği	9
1.1.2.4. Kadmiyum Toksisitesi	10
1.1.2.4.1. Kadmiyumun Akut Toksisitesi	10
1.1.2.4.2. Kadmiyumun Kronik Toksisitesi	11
1.1.3. Çinko	12
1.1.3.1. Çinkonun Biyolojik Fonksiyonları	14
1.1.3.2. Çinko Homeostazisi	15
1.1.3.3. Çinko Eksikliği	16
1.1.4. Bakır	17
1.1.4.1. Bakır Metabolizması	18
1.1.4.2. Bakır Eksikliği	19
1.1.4.3. Bakır Toksisitesi	21
1.1.4.3.1. Akut Bakır Toksisitesi	22

1.1.4.3.2. Kronik Bakır Toksisitesi	22
1.1.5. Demir	23
1.1.5.1. Demir Preparatları	24
1.1.5.2. Demirin Emilimi	25
1.1.5.3. Demir Eksikliği	27
1.1.5.4. Demir Fazlalığı	28
1.1.5.5. Demir Zehirlenmesi	29
1.1.5.6. Demirin Fizyopatolojisi	29
1.1.5.7. Demirle İlgili Klinik Çalışmalar	30
1.1.5.8. Demirle İlgili Laboratuvar Çalışmaları	31
1.1.5.9. Demir Zehirlenmesinde Tedavi	32
1.1.6. Atomik Absorpsiyon Spektroskopu	33
1.1.6.1. Giriş	33
1.1.6.2. Atomik Absorpsiyon Teorisi	33
1.1.6.3. AAS Cihazının Yapısı	35
1.1.6.4. Işık Kaynakları	35
1.1.6.5. Atomlaştırıcı	36
1.1.6.5.1. Grafit Fırınli Atomlaştırıcı	37
1.1.6.6. Dedektör	38
1.1.7. Amaç	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1. Deney Kurgusu	40
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	40
2.1.2. Kullanılan Aletler	40
2.2. Analiz Yöntemleri	41
2.2.1. Örneklerin Toplanması	41
2.2.2. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri	41
2.2.3. Örneklerin Analiz İşlemleri	42
2.2.3.1. Demir Analizi	42
2.2.3.2. Bakır Analizi	44
2.2.3.3. Çinko Analizi	46
2.2.3.4. Kurşun Analizi	48

2.2.3.3. Kadmiyum Analizi	51
2.3. İstatistiksel analizler	54
3. BULGULAR	55
3.1. Örneklere Ait Bilgiler	55
3.2. Metal Konsantrasyonlarının Genel Değerlendirilmesi ve Verilerin Normal Dağılıma Uygunluğu	61
3.3. Metal Düzeyi ile Yaş Arasındaki İlişki	63
3.4. Metal Düzeyleri ile BKİ Arasındaki İlişki	64
3.5. Metal Düzeyleri ile tütün Kullanımı Arasındaki İlişki	65
3.6. Metal Düzeyleri ile Kandaki Wbc Miktarı Arasındaki İlişki	66
3.7. Metal Düzeyleri ile Kandaki Hemoglobin Değeri Arasındaki İlişki	67
3.8. Metal Düzeyleri ile Kandaki Hematokrit Değeri Arasındaki İlişki	68
3.9. Metal Düzeyleri ile Platellet Miktarı Arasındaki İlişki	69
3.10. Metal Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	70
4. TARTIŞMA	71
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	78
ÖZET	80
SUMMARY	82
KAYNAKLAR	84
EKLER	105
ÖZGEÇMİŞ	106

ÖNSÖZ

Adli kimya ve toksikoloji doktora eğitimime 1996 yılında başladım. Bu çalışmaya başlamamın en önemli sebebi değerli hocam Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'nun samimi yaklaşımı idi. O günlerde enstitü laboratuvarında yok denecek kadar az alet vardı. Tülin Hoca bana ve meslektaşım Dr. Engin TUTKUN'a yol göstererek bir çok projede yer almamızı sağladı. Bu süreçte ders aldığım tüm Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Hocalarıma teşekkür ederim. 2002 yılında doktora eğitimime hekimlik görevlerimin yoğunluğu sebebiyle ara vermek zorunda kalmıştım.

2009 yılında Üniversite öğrencileri eğitim affından yararlanarak tekrar çalışmalarına başladım. Enstitüye geldiğimde laboratuvarı görünce gözlerime inanmadım. Tülin Hocamız hayal ettiğimiz laboratuvarı gerçekleştirmişti. Onca yıl sonra bana danışmanlık yapmayı tekrar kabul ettiler. Bu yeni dönemde de her konuda bana destek veren Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU na sonsuz teşekkürler. Ayrıca Yrd. Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI, Dr. Vugar ALİYEV, Dr. Ayşe KARAKUŞ ve Dilek KAYA'ya tez yazımında, laboratuvar çalışmalarında değerli yardımlarını eksik etmedikleri için, istatistik çalışmalarına yardımcı olan Prof. Dr. Bahtişen KAVAK'a teşekkür ederim.

Uzun eğitim dönemimde ve hayatta sürekli beni motive eden her yaptığım işte sürekli destekleyen ve yol gösteren babam Prof. Dr. Ersoy AKINCI ya da teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS	: Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
Cu	: Bakır
EPA	: Çevre Koruma Enstitüsü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fe	: Demir
GSH	: Glutasyon
HCl	: Hidroklorik Asit
Hg	: Cıva
HNO ₃	: Nitrik Asit
MADG	: Monometilarsenik Glutasyon
Mg	: Magnezyum
MMA	: Monometil Arsonik Asit
MSMA	: Monosodyum Metal Arsenat
Pb	: Kurşun
ppb	: Milyarda Bir Ölçütü
ppm	: Milyonda Bir Ölçütü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zn	: Çinko
μM	: Mikro Molar

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Bağırsakta non-hem demir Emilimi	26
Şekil 1.2.	Atomik absorpsiyon spektroskop şeması	35
Şekil 1.3.	Oyuk Katot Lambası	36
Şekil 2.1.	Kan örneklerinde demir analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.	43
Şekil 2.2.	Kan örneklerinde bakır analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.	45
Şekil 2.3.	Kan örneklerinde çinko analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.	47
Şekil 2.4.	Kan örneklerinde kurşun analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.	49
Şekil 2.5.	Kan örneklerinde kadmiyum analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.	52

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	Alevli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde demir metalinin analizi için uygulanan metod.	44
Çizelge 2.2.	Alevli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde bakır metalinin analizi için uygulanan metod.	46
Çizelge 2.3.	Alevli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde çinko metalinin analizi için uygulanan metod.	48
Çizelge 2.4.	Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde kurşun metalinin analizi için uygulanan metod.	50
Çizelge 2.5.	Kan örneklerinde kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.	51
Çizelge 2.4.	Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde kadmiyum metalinin analizi için uygulanan metod.	53
Çizelge 2.5.	Kan örneklerinde kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.	54
Çizelge 3.1.	Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, BKİ, tütün kullanımı ile Wbc, Hgb, Htc ve Plt kan değerlerini gösteren çizelge	55
Çizelge 3.2.	Metal konsantrasyonlarının normal dağılıma uygunluğu.	61
Çizelge 3.3.	Logaritmik dönüşüm yapılan metal konsantrasyonlarının normal dağılıma uygunluğu.	62
Çizelge 3.4.	Kanda belirlenen metal konsantrasyonları ile bireylerin yaşları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	63
Çizelge 3.5.	Kanda belirlenen metal konsantrasyonları ile bireylere ait BKİ değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	64
Çizelge 3.6.	Metal konsantrasyonları ile bireylerin tütün kullanımı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	65
Çizelge 3.7.	Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki WBC miktarı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	66

Çizelge 3.8.	Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki hemoglobin değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	67
Çizelge 3.9.	Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki hematokrit değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	68
Çizelge 3.10.	Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki platellet miktarları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.	69
Çizelge 3.11.	Metallerin birbirine göre konsantrasyonlarının korelasyonu.	70

1. GİRİŞ

1.1. Metallerin Çevrede Birikimi ve İnsan Sağlığına Etkileri

Toksik metaller canlılarda herhangi bir bozunmaya veya katabolizmaya uğramadan birikir. İz elementler ise yaşam faaliyetlerinin devamı için mutlak gereklidir. Biyolojik sistemdeki tüm canlılarda toksik ve iz element düzeyleri etkileşim içinde ve çevre kirlenmesinin neden olduğu ağır metallere maruz kalma nedeniyle birbirleriyle bağıntılıdır. Diğer taraftan memelilerde iz element ve toksik metallerin absorpsiyon, dağılım ve birikme aşamalarında birbiriyle yarıştığı da bilinmektedir.

Periyodik tabloda aynı kolonda yer alan elementlerin kimyasal özellikleri birbirine benzer ve genellikle üst sıradakiler alt sıradakilere göre daha az toksiktirler. Canlı dokuların hemen hemen tamamı üst sıralardaki hafif elementlerden oluşur. Hafif elementler çoğunlukla ağır elementlerin zararlı etkilerini azaltırlar. Organizmanın esansiyel ve nonesansiyel veya zararlı ağır metallerle birlikte esansiyel metallerin homeostazisini düzenlemesi ve bunlar arasındaki ayırımı yapması, önemli bir biyolojik işlem olarak kabul edilir. Biyolojik olarak ayırım işlemleri, gastrointestinal kanaldan alım ve absorpsiyon, spesifik alanlara dağılımı, plazma proteinlerine bağlanma ve atılım ile böbreklerden reabsorpsiyonu kapsar.

Metaller çevresel ve mesleki maruziyet yönünden zehirlenmede, önemli bir etkendirler. Metaller kontamine besin veya sularla ağızdan alındıklarında, metalin kimyasal özelliklerinden, vücuttaki fizyolojik koşullara kadar, sindirim sisteminden absorpsiyonlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bir metal emildiğinde önce kana karışacaktır, böbrek, karaciğer kemik gibi bazı organlar, metalleri yüksek oranda yıllarca depolayacaktır. Selenyum ve bakır gibi bazı metaller normal metabolik fonksiyonlar için gerekli iken, yüksek oranda maruz kalındığında, kurşun ve cıva gibi metaller ise, alınan her oranda toksiktirler. Bu nedenlerden ötürü metallere maruz kalmak önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda, tüm dünyada teknolojik gelişmenin sonucu ağır metallerin halk sağlığı alanındaki önemi artmıştır. Özellikle çevre kirlenmesinin neden olduğu besin zincirinin bozulması ve ağır metal kontaminasyonu metallerin kullanımının kontrol altına alınması gereğini artırmıştır. Gelişmiş ülkelerde, ağır metallerin insan sağlığı ve ekolojik çevreye etkileri konulu araştırmalar, çok uzun süredir aralıklı olarak yapılmaktadır. Buna karşın gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizde konunun önemi son yıllarda anlaşılmıştır. Bu çalışmada bakır, çinko ve demir gibi insan metabolizması için gerekli metal niteliğindeki iz elementlerin ve kadmiyum, kurşun gibi toksik metallerin kan analiz sonuçlarını bulacaksınız. Kan örnekleri, özellikle kan bankalarına kan bağışında bulunmaya gelen donörlerden alınmıştır. Bunun başlıca nedeni donörlerin seçimi sırasında standart bir sağlık kontrolü yapılmasıdır. Bir çok çalışmada kan örnekleri rastgele seçilmektedir. Bu araştırmada ayrıca kan bağışı sırasında kontrol edilen B.K.İ, W.B.C, platelet sayısı, Hb, Htc ve tütün kullanımı, ile söz konusu metaller arasında karşılaştırmalar yapılarak etkileri araştırılmıştır. Temel amacımız sağlıklı olarak kabul edilen bir popülasyonda, adli toksikoloji, çevre toksikolojisi ve diğer toksikolojik araştırmalar için gerekli gördüğümüz sağlıklı bir sayısal veri tabanı oluşturmaktır. Bu amaçla yaptığımız araştırma dört ana bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm iz elementler ve toksik metaller hakkında genel bilgileri, ikinci bölüm kullandığımız kan analiz yöntemlerini, üçüncü bölüm istatistiksel karşılaştırmaları, dördüncü ve son bölüm ise tartışmaları içeriyor.

1.1.1. Kurşun

Kurşun mavi-gri renkli bir metaldir, doğada tuzları halinde ve kurşun metali olarak bulunur. EPA (Çevre Koruma Enstitüsü) yüksek kan basıncını kurşun zehirlenmesinin bir semptomu olarak kabul etmiştir. Kurşun içeren duvar boyalarının evlerde kullanımı, ilk olarak ev ortamında kurşun maruziyetine neden olmuştur. 1980 öncesinde yapılan evlerde, duvar boyası olarak genellikle kurşun içeren boyalar kullanılmıştır (EPA, 1989).

İçme suyu aynı zamanda kurşun içerir; günlük olarak vücuda giren kurşunun %20'si su ile alınmaktadır (Russell ve Jones, 1989). Bunun en büyük nedeni su

borularının kurşun içermesidir. Eski su tesisatı olan yerleşim yerlerinde sudaki kurşun miktarı yeni tip borularla döşenmiş yerlerdeki kurşun miktarından fazla olmaktadır (Berkowitz, 1995; Maas ve ark., 2002). Kurşun seramik kaplarda ve yiyecek saklama kaplarında kurşun içeren boyalar bulunabilir. Bu tip kaplarda yiyecek saklayan ve daha sonra tüketen bireylerin kanlarındaki kurşun miktarı yüksek bulunmuştur (Rojas-Lopez ve ark., 1994). Bunlar dışında sigara dumanı, konserve kapamada kullanılan kurşun lehimler, vinil kutular, beslenme çantaları veya çeşitli oyuncaklar kurşun kaynağı olabilmektedir (Norman ve ark., 1997). Asya ülkelerinden, özellikle Çin ve Hindistan'dan gelen çeşitli otlar (herbal ilaçlar) potansiyel kurşun kaynaklarıdır. Akü , batarya, lehim, pirinç ve bronz imalathanelerinde ve radyasyon tablaları yapımında çalışan işçiler yüksek miktarda kurşuna maruz kalmaktadır (Levin ve Goldberg, 2000).

1.1.1.1. Kurşun Maruziyeti

Kurşun maruziyeti başlıca inhalasyon yoluyla veya gastrointestinal kanal yoluyla meydana gelir. Solunan kurşunun yaklaşık %30-40'ı dolaşıma geçer (Phillip ve Gerson, 1994). Gastrointestinal emilim beslenme durumuna ve yaşa bağlı olarak değişir. Demirin, bağırsaktan kurşun emilimini azalttığı bilinmektedir. Çocuklarda demir eksikliğinde kan Pb konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Ziegler ve ark., 1978). Kalsiyum destek çalışmalarında infant ve çocuklarda diyetdeki kalsiyum artışına bağlı olarak Pb emiliminin azaldığı saptanmıştır (Bogden ve ark., 1992).

1.1.1.2. Kurşun Toksisitesi

Kurşun divalan katyon olduğu için sülfidril gruplara bağlanma kapasitesi oldukça yüksektir ve oluşturduğu ürünler enzim ve proteinleri inhibe eder. En çok bilinen hem-sentetik yolak delta-aminolevülinik asit dehidrataz (delta-ALAD; ALAD) enzimidir. Tam kandaki Kurşun düzeyi 20 µg/dl'yi geçtiğinde ALAD aktivitesi %50 inhibe olur. Ancak ALAD ile kurşun düzeyi arasında lineer bir korelasyon olmadığından kurşun toksisitesinin belirlenmesinde kullanılamaz (Phillip ve Gerson,

1994b). ALAD düzeyinin düşmesi halinde substratı olan aminolevülinik asitin (ALA) idrardaki düzeyi artar.

Daha önceden kullanılan bu gösterge, ancak, yetişkinlerde kurşun düzeyi 35 µg/dl'yi; çocuklarda ise, 25-75 µg/dl'yi aştığında tespit edilebilir. Bu yüzden ALA, düşük düzeyde kurşun maruziyetinin belirlenmesinde uygun değildir (Somashekaraiyah ve ark., 1990). Porfobilinojen idrarda bulunan bir kromojendir; ışık etkisi ve 100 °C'de 30 dakikada hidroklorik asit ile muamele edildiğinde porfirine dönüşür ve aynı zamanda oksidasyonda görev yapar. Delta-ALAD inhibisyonu, ALA'nın porfobilinojene dönüşmesini engeller, böylece demirin protoporfirin halkası ile birleşmesi de inhibe olur. Sonuç olarak hem sentezi azalır, hemoglobin ve hücre solunum düzeyi düşer ve kronik kurşun toksisitesinde görülen anemi ve yorgunluk gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu enzim inhibisyonu dolaşımdaki ALA düzeyinin artmasına neden olmakta ve merkezi sinir sisteminden Gama Amino Bütirik Asit (GABA) salınımını azaltmaktadır.

Kurşun toksisitesi ve porfirinde görülen etki bozuklukları bu mekanizma ile açıklanabilir (Needleman, 2004). Protoporfirine demir eklenmesini katalizleyen ferroşelataz enzim aktivitesi de kurşun maruziyeti ile bozulur. Bu enzimdeki düzensizlik, enzim demire bağlandığında eritrosit protoporfirinin (EP); çinkoya bağlandığında çinko protoporfirinin (ZPP) artmasına neden olur (Somashekaraiyah ve ark., 1990). Ancak bu göstergeler kandaki kurşun düzeyi 35 µg/dl'nin üzerine çıktığında belirlenebilir. Yetişkinlerdeki sınır EP ve ZPP için 30 µg/dl, çocuklardaki sınır ise 15 µg/dl'dir. EP düzeyi siroz, porfiriya, demir eksikliği, yaş ve alkolizm gibi koşullarla birlikte değerlendirilmelidir. Çünkü bu koşullarda hem sentezi üzerine etkilidir (ATSDR, 2005). Yetişkinlerde kandaki kurşun düzeyi 50 µg/dl, çocuklarda 25-40 µg/dl üzerine çıktığında bakılan bu göstergeler anlamlı olur. Düşük düzeyde kurşun maruziyetinde, bazofilik parçalar ve hipokromik anemi iyi bir indikatör değildir. Kandaki kurşun düzeyi yetişkinlerde 50 µg/dl ve çocuklarda 40 µg/dl üzerine çıkmadığı sürece hemoglobin düzeyi anlamlı bir düşüş göstermez. (Paglia ve ark., 1977).

Kurşun nörotoksitesinde ortaya çıkan erken belirtiler irritabilite, baş ağrısı, dikkatte azalma, hafıza kaybı ve düşük düzeyde anlayış kaybı görülür. Çocuk yaşta maruziyette kandaki kurşun düzeyi 10-35 µg/dl olduğunda dikkat eksikliği, düşük IQ (Zeka Düzeyi), aktivitelerde azalma, sıra ve yön takibinde bozukluk görülmüştür (Papanikolaou ve ark., 2005; Needleman, 2004). Yetişkinlerde ise özellikle kol ve bacaklardaki doğrultucu kaslarda olmak üzere periferik nöropati görülür (Phillip ve Gerson, 1994b). Kurşunun nörotoksik etkilerinin ortaya çıkmasındaki en büyük etken kalsiyum ile yarışması ve kalsiyum gibi reaksiyon vermesidir (Needleman, 2004).

Küçük yaşta kurşuna maruz kalmış çocuklarda okuma güçlüğü, motor fonksiyonlarda bozukluk ve verilen eğitimleri takip edememe gözlenmiştir (Norman ve ark., 1997). Kurşunun nefrotoksik etkisi özellikle meslekleri nedeni ile kurşuna maruz kalan çalışanlarda takip edilmiştir. Kurşun maruziyetinde proksimal tübüler hasar, glomerüler skleroz ve fibroz hasar meydana çıkmaktadır. Belirtiler proteinuri, glukoz ve organik anyon taşınmasında bozukluk ve glomerüler filtrasyon hızında düşmedir (Muntner, 2003). Akut kurşun toksitesinde böbrek yetmezliği, karın ağrısı, idrar eksikliği, periferik nöropati, eklem ağrısı, anemi ve yüksek kan kurşun düzeyi (>80 µg/dl) bulunur, ancak renal hasar çok daha düşük konsantrasyonlardada görülür (Marsden, 2003).

1.1.1.3. Kurşunun Toksikokinetiği

Kurşun maruziyeti başlıca solunum yolu ve gastrointestinal kanaldan olur. Solunan kurşunun %30-40'ı kan dolaşımına geçer (Phillip ve Gerson, 1994a). Gastrointestinal absorpsiyon oranı beslenme ve yaşla değişir. Demirin, kurşunun bağırsaklardan emilimini bozduğu düşünülmektedir; demir eksikliği olan çocuklarda kandaki kurşun düzeyi yüksek bulunmuştur (Ziegler ve ark., 1978). Kalsiyum alımındaki artışın hayvanlarda ve çocuklarda kurşun absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (Bogden ve ark., 1992; Russel ve Jones, 1989).

Aynı şekilde magnezyum, fosfat, alkol ve yağlı beslenme kurşunun gastrointestinal absorpsiyonunu azaltır (Barltrop ve Meek, 1979; Barltrop ve Khoo

1975). Yetişkinlerde yiyecek, su ve solunan tozlarla alınan kurşunun %10-15'i gastrointestinal kanaldan absorblanırken; çocuklarda bu oran %50' lere çıkmaktadır (Markowitz, 2000). Yiyecekler su, boya, oyuncak ve vinil içeren ürünlerdeki inorganik kurşunun deriden absorpsiyonu azdır. Ancak uçaklarda ve tarım makinelerinde kullanılması süren tetraetil veya alkil kurşunun deriden absorpsiyonu fazladır (Papanikolaou ve ark. 2005). Absorbe olduktan sonra dolaşımdaki kurşunun %99'u 30-365 gün eritrositlere bağlı kalır ve sonraki 4-6 hafta içinde karaciğer, renal korteks, aort, beyin, akciğer gibi yumuşak dokulara dağılır. Kurşunun kandaki kısa yarı ömründen dolayı 6 hafta öncesi için akut maruziyet belirlemede, kan uygun bir örnek değildir (Silbergeld ve ark., 1988).

Yetişkinlerde akümüle olan kurşunun %80-95'i kemikte depolanırken, çocuklarda bu oran %70 civarındadır. Çocuklarda kurşun yumuşak dokularda, yetişkinlerden daha fazladır. Kurşunun kemikteki yarı ömrü 20-30 yıldır (Phillip ve Gerson 1994a). Tibiada, 30-50 yaş arasındaki yetişkinlerde kurşun düzeyi ortalama 17 µg/g bulunurken; 75 üstü bireylerde 30 µg/g civarında bulunmuştur (Wittmers ve ark., 1988). Hamilelik, emzirme, postmenopozal osteoporoz ve hipertiroidizmde kurşunun kemiklerden kana salınımı artar ve kandaki kurşun düzeyi yükselir (Silbergeld, 1991; Klein ve ark., 1998). Schell ve arkadaşları yenidoğanda kan kurşun düzeyinin, annenin demir düzeyi ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir (Schell ve ark., 2003). Bu çalışmalardan Fe^{2+} ve Pb^{2+} iyonlarının aynı taşıyıcı mekanizmayı kullandıkları hipotezi ortaya atılmıştır (Bridges ve Zalups, 2005). Demir iyon taşıyıcısı olan DMT1'in (Divalan Metal Taşıyıcısı) maya ve insan fibroblastlarında yüksek miktarda bulunmasının bu hücrelerde kurşunun taşınmasını artırdığı gösterilmiştir (Bannon ve ark., 2003). Bu taşınma DMT1'in substratı olan Fe^{2+} iyonu arttıkça, azalma gösterir. Ancak DMT1, kurşun için tek taşıyıcı protein değildir. (Gruenheid ve ark., 1995; Gunshin ve ark., 1997). Kalsiyum ve kurşun arasındaki ilişki de, birçok insan ve deney hayvanında gösterilmiştir (Ziegler ve ark., 1978; Bogden ve ark., 1992; Barton, 1984; Goyer, 1995). Diyetle alınan kalsiyum absorpsiyonu, kurşunun absorpsiyonu ile ters orantılıdır. Diyetle alınan kalsiyum miktarı arttıkça, kandaki kurşun düzeyi düşer; azaldıkça kurşun düzeyi artar (Bogden ve ark., 1992; Barton, 1984).

Kurşunun iyon çapı $1.19 \text{ \AA}^0$ ve kalsiyumun iyon çapı ise $1.00 \text{ \AA}^0$ 'dur; iyonik olarak birbirlerine benzemeleri nedeni ile kurşun iyonunun, kalsiyum iyonu gibi, kalsiyum iyon taşıyıcıları tarafından taşındığı düşünülmektedir (Bridges ve Zalups, 2005). İnorganik kurşun metabolize olmadan, idrar ile değişmeden atılır. Feçes ile atılım tam olarak anlaşılamamakla beraber safra, gastrik sıvı ve tükürüğe geçtiği bilinmektedir (Rabinowitz ve ark., 1976). Organik veya alkilkurşun (kurşunlu benzin, tetraetil veya tetra metil kurşun) oksidatif dealkilasyon ile nörotoksik olan trietil ve trimetil kurşuna dönüşür (Bolanowska, 1968). Baker ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan çalışmada işyerinde kadmiyum maruziyeti olmayan bireylerin, karaciğer ve böbrek dokularında sitokrom P450 enzim izoformlarının ekspresyonları araştırılmış ve CYP2C9 izoformunun yüksek düzeyi ile kadmiyum birikmesi arasında korelasyon bulunmuştur.

1.1.1.4. Kurşun Zehirlenmesinde Tedavi

Kurşun zehirlenmesinde genelde CaNa_2EDTA ve DMSA ile şelasyon tedavisi uygulanır. Akut doz yerine sürekli tedavi uygulanmalıdır (Pollock ve Ibels, 1988; Wedeen, 1992; Lee ve ark., 2000). DMSA ile EDTA'nın kullanımlarının karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada, EDTA'nın kurşunu kemiklerden alıp dokulara taşıdığı; DMSA'nın ise yumuşak dokulardaki kurşun ile şelasyon yaptığı ortaya konmuş ve önce EDTA, ardından DMSA'nın verilmesi gerektiği belirtilmiştir (Lee, 1995).

Çocuklarda, uzun süreli DMSA tedavisinin, EDTA ile yapılan tedavi kadar etkili olabildiği de gösterilmiştir. Kan kurşun düzeyi $25 \mu\text{g/dl}$ 'yi geçtiğinde, DMSA 5 gün boyunca günde 3 kez olmak üzere 30 mg/kg/gün dozla tedaviye başlanıp, daha sonra 20 mg/kg/gün dozda günde 2 kez olmak üzere 14 gün süreyle tedaviye devam edilmesi önerilmiştir (Rogan, 2001).

1.1.2. Kadmiyum

Kadmiyum, 10–30 yıl arasında değişen yarı ömrü ve vücuttaki tüm organlara dağılımı nedeni ile toksisitesi yüksek olan bir elementtir (Jarup ve ark., 1998). Mesleki maruziyetin yanı sıra, en önemli kadmiyum maruziyeti, topraktan aldığı kadmiyumu depo eden sebzelerin ve tütünün tüketilmesi ile olmaktadır. Lağım atığından toprağa kadmiyum transferi olduğu gibi, gübrelerle birlikte toprağa ve bitkilere kadmiyum geçmektedir (Wittman ve Hu, 2002; Jarup ve ark., 1998). Tarımda kullanılan çinko-sülfat bileşiği içerikli gübrelerde kadmiyum kontaminasyonları tespit edilmektedir (Satarug ve ark., 2003). Topraktaki kadmiyumun vücuda girişi; yeşil yapraklı sebzeler, meyveler ve patates tüketimi ile olmaktadır. Midyelerde yüksek miktarda (~ 30 mg/kg) kadmiyum bulunur (Satarug ve Moore, 2004). Yan etki ve kanser riski oluşturmayacak kadmiyum düzeyi $0,2 \mu\text{g/kg/gün}$ olarak belirlenmiştir, ancak diyetle alınan kadmiyum miktarı Amerika’da ortalama $0,4 \mu\text{g/kg/gün}$; İsviçre’de $0,3\text{-}3 \mu\text{g/kg/gün}$ olarak ölçülmüştür. (Nordberg ve ark., 1985).

1.1.2.1. Kadmiyum Maruziyeti

Genel olarak en büyük kadmiyum maruziyeti yiyeceklerden ve tütün kullanımından kaynaklanır. Kadmiyum bakımından zengin gıdalar insan vücudunda kadmiyum konsantrasyonunu oldukça arttırabilir (İrirtaş, 2008). Karaciğer, mantar, kabuklu deniz ürünleri, midye, kakao tozu ve deniz yosunu gibi gıdalar buna örnektir. Kadmiyum seviyesi meyvelerde ve içeceklerde düşük, lifli sebzelerde ve patatesten yüksektir. Amerika’da yapılan bir araştırmada, her gün yiyeceklerle yaklaşık 30 mikrogram kadmiyum alındığı bunun ise 1-3 mikrogramının absorblanarak vücuda girdiği saptanmıştır (Maitani ve ark., 1984).

Tarımda kullanılan çinko-sülfat içerikli gübrelerde kadmiyum kontaminasyonu tespit edilmiştir (Satarug ve ark., 2003). Topraktaki kadmiyumun vücuda girişi; yeşil yapraklı sebzeler, meyveler ve patates tüketimi ile olmaktadır. Midyelerde yüksek miktarda (~ 30 mg/kg) kadmiyum bulunur (Satarug ve Moore, 2004).

1.1.2.2. Metalloitiyonein ve Kadmiyum

Metalloitiyoneinler %33'ü sisteinden oluşan çinko içerikli proteinlerdir. Karaciğerde indüklenip, depolanırlar ve kadmiyum ile kompleks oluşturarak hepatik sitozolden ayrılıp hepatositlere zarar vermesini önlerler (Dip, 2008). Klaassen ve arkadaşlarının (1999) sürdürdüğü hayvan çalışmalarında; metalloitiyoneinin glutasyon depolarının tüketimini önleyerek, kadmiyumun hepatotoksitesini azalttığı belirtilmiştir. Kadmiyum hedef organlar olan karaciğer, plasenta, böbrekler, akciğerler, beyin ve kemiklerde birikir (Roberts, 1999). Karaciğerin kadmiyumun toksik etkisine karşı gösterdiği direncin, kadmiyuma bağlanarak serbest kadmiyum iyonlarının konsantrasyonunu düşüren metalloitiyoneini üretme kapasitesi ile ilgili olduğu düşünölmektedir (Benedetti ve ark., 1999).

1.1.2.3. Kadmiyumun Toksikokinetiğı

Kadmiyumun %10-50'si solunum yolu ile %5'i sindirim yolu ile alınır. Sigara içen bireyler paket başına 1-2 µg kadmiyum alırlar ve böbreklerinde biriken kadmiyum miktarı sigara imeyenlerdeki kadmiyum miktarının 2 katıdır (Jarup ve ark., 1998). Bağırsaklardan kadmiyum absorpsiyonu normal koşullarda düşüktür. Ancak diyet ile alınan kalsiyum, protein, çinko, demir ve bakır azaldıkça, kadmiyumun bağırsaklardan emilimi artar (Fox, 1988). Demir eksikliği, %5 olan bağırsak absorpsiyonunu %20'lere kadar çıkarabilir (Nordberg ve ark., 1985). Serum ferritin düzeyi 12 µg /L'den az olan bireylerde, kadmiyumun indüklediğı böbrek lezyon riski daha fazladır (Jarup ve ark., 1998). İsveç'te tütün kullanmayan 57 kadın birey ile yapılan bir çalışmada, kan kadmiyum düzeyi, serum ferritin düzeyi 20 µg/L'nin altında olan kadınlarda; serum ferritin düzeyi 30 µg/L'nin üstünde olan kadınlardan yüksek bulunmuştur (Berglund ve ark., 1994). Kadınlarda kan kadmiyum düzeyinin yüksek çıkması demir eksikliğine bağlanmaktadır .

Amerika'da yapılan bir çalışmada yaşları 12-49 arasında değışen kadınlarda C vitamini kullanımının demir eksikliğini %10-19 oranında azalttığı gösterilmiştir (Ramakrishnan ve ark., 2002). Kadmiyum absorbe edildikten sonra eritrositlerle

dolaşıma geçer veya albümine bağlanır. Karaciğerde sisteyince zengin bir protein olan metallothioneine bağlanır ve aynı zamanda metallothionein oluşumunu indükler. Metallothionein-kadmiyum kompleksi karaciğerden böbreklere doğru yayılır ve renal dokuda birikmeye başlar (Klaassen ve ark., 1999). Kadmiyum aynı zamanda kemik, pankreas, böbreküstü bezleri ve plasentada birikir. Vücutta biriken kadmiyumun %50'si karaciğer ve böbrekte toplanır (Pope ve Rall, 1995). Kadmiyumun oluşturduğu başlıca patolojiler renal hasar ve kemik kaybıdır. Böbrekteki kadmiyum konsantrasyon artışı beraberinde osteoporozu da getirir (Jarup ve ark., 1998).

1.1.2.4. Kadmiyum Toksisitesi

Kadmiyum toksisitesi iki başlık altında incelenir. Akut ve kronik toksisite.

1.1.2.4.1. Kadmiyumun Akut Toksisitesi

Akut maruziyette dizüri, poliüri, nefes darlığı, göğüs ağrısı, irritabilite, aşırı yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesi görülür. Kadmiyumun indüklediği renal hasarda ilk olarak idrardaki α -1-mikroglobülin veya β -2-mikroglobülinde yükselme görülür (Wittman ve Hu, 2002). Kadmiyuma maruz kalmış toplulukların, %50-60'lık kesiminde kromozomal hasar olduğu gösterilmiştir (Fowler, 1978). Düşük düzeylerdeki kadmiyumun hücredeki mitokondriye bağlanarak hücresel solunumu %75 oranında; oksidatif fosforilasyonu ise neredeyse tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir (Nordberg, 1985). Kronik maruziyette ortaya çıkan doku hasarında oksidatif stres ve tiyol tüketiminin de etkisi vardır. Kadmiyumun indüklediği lipid peroksidasyon, hayvan böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, kalp ve testislerinde gösterilmiştir (Ercal ve ark., 2001). Kadmiyum dokulardaki sülfidril gruplarına bağlanır, lipid peroksidasyon ve glutasyon tüketimine neden olarak, hücresel hasar yaratır.

Kadmiyumun glutatyona afinitesi yüksektir ve safra ile elimine olabilen glutasyon kompleksleri oluşturur. Kadmiyum aynı zamanda katalaz, mangan-

süperoksit dismutaz ve bakır/çinko-süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD) gibi antioksidan aktivitelerini de inhibe eder (Casalino, 2002). Kadmiyum, metalloenzimlerde çinko ve selenyum iyonlarının yerine geçer (Pope ve Rall, 1995). Meslekleri nedeniyle kadmiyuma maruz kalanlarda, selenyum miktarındaki düşüşün selenyuma bağlanabilen bir enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesindeki düşüş ile paralel olduğu gösterilmiştir (Wasowicz ve ark., 2001). Kadmiyumun serbest radikal üretebilme kapasitesi, inflamasyon, nükleik asit oksidasyonu, DNA onarım mekanizmalarındaki değişiklikler sonucu hücre ölümü ve kadmiyumun indüklediği kanser olgularında mutajenik değişikliklere neden olmaktadır (Dong ve ark., 1998; Fowler, 1978).

1.1.2.4.2. Kadmiyumun Kronik Toksisitesi

Yüksek miktarda kadmiyum birikimi böbreğin renal korteks kısmında görülür. Erkeklerde tütün kullanım oranı yüksek olmasına rağmen kadınların renal korteksindeki kadmiyum konsantrasyonu erkeklerden fazla bulunmuştur (Elinder ve ark., 1976). Tütün kullanan bireylerin böbreklerindeki kadmiyum konsantrasyonu 40 µg/g; kullanmayanların ise 20 µg/g olarak bulunmuştur (Elinder ve ark., 1983). Popülasyon çalışmalarında günlük 30 µg kadmiyum alımında %1’lik kesimde; 70 µg alımında %7’lik kesimde böbrek lezyonları görülmüştür. Belçika’da yapılan bir çalışmada popülasyonun %10’luk kesiminde böbrek kadmiyum konsantrasyonu ortalama 50 µg/g ölçülmüş; renal hasar belirtileri, proteinüri ve kalsiyum kaybı kaydedilmiştir (Buchet ve ark., 1990). Çevresel kadmiyum maruziyetinin yüksek olduğu Japonya’da 20.000’den fazla insanda kadmiyumun indüklediği tübüler lezyonlar tespit edilmiştir (Patrick, 2003). Mesleki maruziyette, aynı zamanda glomerüler hasar ve böbrek taşı da gözlenmektedir. Kadmiyumun indüklediği nefropati başladığında, olay geri dönüşümsüz olarak kabul edilir.

Kadmiyumun indüklediği renal tübüler hasar ve kemik kaybı arasında da korelasyon vardır. İsviçre’de Ni-Cd pilleri üreten bir fabrikada çalışmış olan yaklaşık bin kişi ile yapılan bir araştırmada kadmiyumun böbrek ve kemik hastalıklarına neden olduğu gösterilmiştir (Alfven ve ark., 2002). Kadmiyum ile kemik kaybı arasındaki

ilişkinin mekanizması; üriner kalsiyum düzeyini artıran ve 1,25 dihidroksi-kolekalsiferol düzeyini düşüren renal tübüler hücre hasarıdır (Nogawa ve ark., 1987). Vitamin D₃ aktivitesinin düşmesi kalsiyum homeostazisini değiştirir ve kalsiyumun absorpsiyonunu düşürerek kemiklerdeki depolanma oranını değiştirir (Patrick, 2003). Kadmiyum karsinogen etkisi birçok insan ve hayvan çalışmasında kanıtlandığı için Grup I karsinogen olarak kabul edilir, mesleki ve çevresel maruziyet, özellikle renal kanserde risk oluşturmaktadır (Mandel ve ark., 1995).

Kadmiyumun kitlesel olarak kronik zehirlenmeye neden olmasıyla ilgili İtai-itai hastalığının, bölgesel olarak kadmiyum oranı yüksek toprakta, pirinç üretilen bölgelerde görüldüğü bildirilmiştir. Uzun süre kadmiyuma maruziyet sonucu, ilk kez Japonya'da, kemik hastalığı olarak tanımlanan İtai-itai hastalığı, kemik bozukluğunun yanında osteoporosis ve osteomalazi ile beraber ortaya çıkabilir. Şiddetli ağrı, kosta kırıkları ve multipl kırıklar ile karakterizedir (Jarup ve ark.,1998)

1.1.3. Çinko

Çinko periyodik tabloda IIb grubunda toksik metallerden kadmiyum ve cıva ile beraber yer almakla birlikte, insanlarda nontoksik olarak tanımlanır (Fosmire, 1990). Diğer geçiş elementlerinin aksine, divalen durumda stabildir ve redoks reaksiyonlarına katılmaz. Çinko klorür gibi bazı çinko tuzları belli konsantrasyona ulaşırsa, epitel dokuda hasara neden olabilir. İnhalasyon, deriden maruziyet veya sindirim yolu ile yüksek doz maruziyeti yalnızca lokal patolojik etkilere neden olur. Çinko genel olarak toksik olmayan bir madde olarak kabul edilir (Prasad, 1991). İnsan çalışmalarında fazla miktarda alınan çinkonun pankreatik enzimler (Faintuch ve ark., 1978) ve serumdaki lipoproteinlerin düzeyini etkilediği (Hooper ve ark., 1980; Chandra, 1984); bakır ve demirin metabolizmasını (Simon ve ark., 1988; Hoffman ve ark., 1988; Prasad ve ark., 1978) ve immünolojik fonksiyonları değiştirdiği gösterilmiştir (Chandra, 1984). Besinlerdeki çinko içeriğinden yararlanabilme oranı pişirme ve besinlerin içeriğine bağlı olarak değişebilmektedir (Thomas ve ark., 1988; Bunker ve ark., 1984). Hayvanlar ve insanlarda, tohum ve çeşitli sebzelerde bulunan fitatin

(fosfor) çinko absorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Reinhold ve ark., 1973; Sandstram ve ark., 1987).

Toxnet veri tabanına göre, çinkonun LD₅₀ değeri 3g/kg olup, kadmiyumdan 10 cıvadan da 50 kez daha yüksektir. Diğer taraftan bu iki metalin insan fizyolojisinde herhangi bir fonksiyonu olmamasına karşın, çinko sadece insanlar için değil, tüm canlılar için esansiyel iz element görevi yapar. 300 enzimin ve çok daha fazla sayıda proteinin yapısında yer alarak insan sağlığında önemli bir rol oynar. Nükleik asit ve proteinlerin metabolizması yanında hücre büyümesi, bölünmesi ve fonksiyonları için belirli miktarda çinkoya gereksinim vardır (Vallee ve Falchuk, 1993). İnsan organizmasında 2-3 g çinko bulunur, bunun yaklaşık %90 ı kas ve kemiklerde birikmiştir (Wastney ve ark., 1986). Diğer organlardan prostat, karaciğer, sindirim kanalı, böbrekler, deri, akciğerler, beyin, kalp ve pankreas da önemli oranda çinko taşır (Prasad, 1979). Çinkonun ağızdan alındıktan sonra sindirim sisteminden absorbe edilir ve seruma geçerek albümin, α -mikroglobulin ve transferrine bağlanır (Scott ve Bradwell, 1983). Hücre düzeyinde çinkonun %30-40 ı çekirdekte, %50 si sitozolde kalanı da membranda bulunur (Vallee, 1993). Çinkonun hücredeki dengesi, 14 proteinden oluşan ve çinkoyu sitozole alan zinc-importer (Zip; Zrt-, Irt-like proteins) ve 10 proteinden oluşan, çinkoyu sitozol dışına taşıyan zinc transporter (ZnT) protein aileleri tarafından sağlanır. Aynı protein aileleri çinkonun hücre içinde dağılımını da düzenlerler (Lichten ve Cousins, 2009). Metallothioneinler ise intraaselüler çinkonun %20 si ile kompleks oluşturarak çinko dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Metallothioneinler düşük molekül ağırlığında (6-7 kDa), metal bağlayan, sisteince zengin, aromatik amino asit bileşikleri bulunmayan, spektroskopisinde tetrahedral-thiolat kompleksleri ve metal thiolat gruplarından oluşmuş bir proteindir (Kagi ve ark., 1979). Bir metallothionein molekülü yedi çinko iyonu bağlayabilir. Ayrıca sistein rezidülerinin oksidasyonu ile metal bağlayan tiollerin sayısı değiştiğinden çinko metabolizmasında da değişiklikler ortaya çıkar (Krezel ve Maret, 2007).

1.1.3.1. Çinkonun Biyolojik Fonksiyonları

Çinko; 300 den fazla enzimin yapısında yer alır, sağlıklı bir yaşam için diyetle, belli oranda alınmalıdır, vücuda alınması gereken günlük miktar 8-15 mg arasındadır ve bu düzey alınması gereken diğer esansiyel elementlerden daha fazladır. Yaşlanmayla vücutta birikmezi Genetik anormalliklere neden olmaz. Organizmanın homeostatik mekanizması çinkonun vücutta birikimini önler; fazla miktarda çinko alımında absorpsiyon düşerken, vücuttan atılım artar. Demir veya diğer geçiş metalleri gibi yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarına katılmaz (Prasad 1991). Çinko, protein sentezi, nükleik asit metabolizması, hücre bölünmesi ve gelişimi gibi biyolojik fonksiyonlarda ve hücresel bütünlükte kritik rol üstlenmektedir. Çinko, hücre gelişimini, proteinlerin yapısal elementi olarak, DNA sentezi ve hücre bölünmesine katılarak doğrudan etkilerken; büyüme hormonu fonksiyonlarını ve büyüme faktörlerini regüle ederek dolaylı yoldan etkiler (Mac Donald, 2000; Maret, 2005).

Çinko inert bir molekül olmasına rağmen, önemli antioksidan özelliklere sahiptir (Stehbens, 2003; Prasad ve ark., 2004). En önemli antioksidan özelliği, bakır ve demir gibi redoks potansiyeli yüksek metallerin antagonisti olarak, protein sülfidril gruplarını oksidatif hasardan korumaktır (Prasad ve ark., 2004; Powell, 2000). Uzun süreli antioksidan etkileri ise metallothionein sentezinin indüklenmesi ve Cu/Zn-SOD enziminin stabilizasyonunu içerir (Andrews, 2001). Çinkonun diğer antioksidan etkileri; E vitamini tüketiminin önlenmesi, membran yapısının stabilizasyonu, hücre proliferasyonunun indüksiyonu, apoptozise karşı koruma ve NADPH oksidazın inhibisyonudur. NADPH oksidaz enzimi plazma membranına bağlıdır ve NADPH'ı elektron donörü olarak kullanıp, oksijenden süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) üretimini katalizler (Prasad ve ark., 2004). Çinko, gelişim kofaktörü, önemli bir immün düzenleyici, antioksidanlar ile birlikte sito-koruyucu görevi ve anti-inflamatuvar görevleri olan antiapoptotik bir metaldir (Zalewski ve ark., 2005). Hücre siklus gelişiminde, DNA onarım mekanizmasında ve neoplastik hücre gelişiminde önemli rol oynadığından yaşlanma sürecinde etkilidir (Tudor ve ark., 2005).

1.1.3.2. Çinko Homeostazisi

Karaciğer çinko homeostazında önemli rol oynar (Krebs ve Hambidge, 2001). Serum çinko düzeyi tüm vücuttaki çinkonun küçük bir yüzdesini (%0,1) içerir. Büyük kısım kas, kemik, karaciğer ve böbrekte toplanmıştır (King, 2001). Diyetle alınan çinko miktarı düştüğünde saç, cilt ve iskelet kaslarındaki çinko miktarı değişmezken; plazma, karaciğer ve testislerde düşer. Çinko havuzları hızlı, yavaş ve çok yavaş olmak üzere 3 farklı seviyede çinko değişimi yapar (King ve ark., 2000). Karaciğer hızlı çinko değişimi yapabilen, çinko ve diğer elementlerin metabolizmasında önemli rolü olan bir organdır (Krebs ve Hambidge, 2001). Çinko karaciğerden vücuda dağılırken, glukokortikoidler, bakteriyel endotoksinler ve sitokinler plazma çinko düzeyini düşürür.

Çinkonun alımı ve taşınması bir grup membran proteini tarafından sağlanır. Bu proteinler arasında metallothioneinler de bulunur. İntraselüler bölmelere dağılması ise metallothioneinlere bağlanarak olur (Maret, 2003). Çinko varlığında metallothionein sentezi artar; azaldığında ise düşer. Çinko; metal transkripsiyon faktör-1 (MTF-1)'in çinko parmak bölgesine doğrudan veya geri dönüşümlü bağlanarak MT üretimini regüle eder (Andrews, 2001). İntraselüler çinkonun %90'ı proteinlere bağlanır; bu yüzden serbest halde çinko miktarı fazla değildir. Hepatik çinko düzeyindeki düşme, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve rejenerasyonu ile korelasyon gösterir (Grungreiff, 2002). Çinko homeostazı bakır, selenyum ve demir gibi diğer iz elementleri de etkiler. Bakır, albümin, serüloplazmin, Cu/Zn-SOD ve metallothionein gibi proteinlerle etkileşim halindedir (Thiele, 2003; Shim ve Leah Haris, 2003). Karaciğer önemli bakır havuzlarından biridir ve yüksek çinko düzeyi genellikle bakır seviyesini düşürür (Barceloux, 1999). Çinko, bakır absorpsiyonunu inhibe eder ve bağlanma bölgelerinde bakır ile yarışır (Hatano, 2000). Çinko homeostazı, bağırsaktan çinko emilimi ve endojen çinkonun feçes ile atılımını düzenleyen gastrointestinal kanal yolu ile regüle edilir (Hambidge ve Krebs, 2001). Çinko eksikliği, genellikle beslenmede düşük oranda çinko alımı ve tüketilen tahıllardaki yüksek fosfor içeriği gibi etkenlerle ortaya çıkar. Ayrıca malabsorpsiyon, Crohn hastalığı, alkolizm, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, orak hücre anemisi gibi direnç zayıflatıcı hastalıklar da çinko eksikliğine neden olur (Stamoulis ve ark., 2007).

Çinko gen transkripsiyonunun kontrolünde ve diğer birçok temel mekanizmada rol alır (Vallee ve Falchuk, 1993). Örneğin izole lizozom membranları çinko varlığında oksidatif hasardan korunur (Ludwig ve Chvapil, 1980) ve çinko eksikliğinin ratlarda, protein, yağlar ve DNA'da oksidatif hasar ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Oteiza ve ark., 1995). Çinko membran bağlanma bölgelerinde, bakır ve demir ile yarışarak, redoks ile oluşan hidroksil miktarını düşürür. Çinkonun izole rat kalplerinde reperfüzyon hasarını düşürebilme yeteneğinin, bölgesel iskemi ile oluşan hidroksil radikallerini bastırması ile olduğu düşünülmektedir (Aiuto ve Powell, 1995). Bu yüzden, membran stabilize edici özelliğine ek olarak; geçiş metalleri tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe etmesi ve sülfidril grupları oksidasyona karşı koruması ile antioksidan etki gösterir (Oteiza ve ark., 1995; Bray ve Bettger 1990).

Albümin, çinkonun endotel hücrelere taşınmasını düzenler (Bobilya ve ark., 1993). Divalan Ca, Mg ve Cd gibi katyonların da endotel hücre kültürlerine eklenmesi ile çinkonun lipid/sitokin etkisinde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Kadmiyum yarışmalı olarak endotel hücrelerde çinkonun taşınmasını inhibe ederken, aynı molaritedeki bakır ve magnezyumun böyle bir etkisi gözlenmemiştir (Bobilya ve ark., 1992). Buna ek olarak çinko desteği, vasküler endotel hücre kültürlerinin, kadmiyumun sitotoksitesine toleransını indüklemiştir (Mishima ve ark., 1995). Kadmiyum ve tümör nekroz faktör (TNF) benzer sitotoksik etki gösterdiğinden; TNF sinyal yollarının kadmiyum veya çinko ile paylaşıldığı düşünülmektedir (Kaji ve ark., 1993).

1.1.3.3. Çinko Eksikliği

Çinko eksikliği doku oksidatif hasarına ve/veya karaciğer sinyallerinin değişimine neden olur (Oteiza, 2005). Ayrıca oksidatif stresi indükleyerek direncin düşmesine, karaciğerde akut-faz yanıtlara ve lipid peroksidasyonuna neden olur (Powell, 2000; Parsons, 1994). Diğer taraftan, çinko desteği, oksidatif doku hasarında koruyucudur. Klinik deneylerde, normal sağlıklı bireylere uygulanan çinko desteğinin, oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Prasad ve ark., 2004). Çinko eksikliği, enfeksiyon ile sonuçlanabilen hücresel bağışıklığın

bozulmasına neden olabilir (Bogden, 2004). Yaşlılık; bağışıklığın azalması, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve hem metabolizmasındaki bozulma ile karakterizedir. Çinko iyonunun intraselüler bölgede bulunmasını etkileyen disfonksiyonlarla, yaşlanma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Mocchegiani ve ark., 2005). Çinko eksikliği endotel fonksiyonlarında ciddi bozulmalara neden olur. Çinko eksikliğinde endotel hücrelerde geçiş fonksiyonu azalır (Hennig ve ark., 1992).

1.1.4. Bakır

Organizmada bakır (Cu) içeren birçok enzim ve depo proteini vardır. Bakır, demir ve Zn'dan sonra vücutta en fazla miktarda bulunan üçüncü iz elementtir. Yetişkin vücudunda 4 g Fe ve 80-100 mg Cu bulunur (Halliwell, 1985; Haris, 1991). Bakır, kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gerekli olan ve hematopoezde demirle birlikte rol oynayan esansiyel bir iz elementtir. Demirin mobilizasyonunda, kemik ve konnektif doku metabolizmasında, büyüme ve çoğalmada, normal sinir myelinizasyonunda, deri ve saç pigmentasyonunda önemli rolü vardır (Eisenger, 1996; Gunshin ve ark., 1997).

Birçok enzim aktivitesi için bakır gereklidir (Dailey ve Cuthbert, 1998). Bu enzimlerin aktivite gösterebilmeleri için tek başına Cu veya birlikte bulunan diğer metal iyonlarına ihtiyaç vardır. Bu enzimler arasında Cu/Zn-süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD), serüloplazmin, sitokrom oksidaz, tirozinaz ve lizin oksidaz vardır.

Doğumsal serüloplazmin eksikliği olan bireylerde ferroksidaz aktivitesi düşüklüğüne bağlı olarak Fe^{2+} 'in Fe^{3+} 'e dönüşümü Fe 'in transferine bağlanma düzeyi azalır. Sonuçta vücuttaki Fe dağılımı bozularak hem Fe eksikliği hem de beyinde belli bölgelerde nörodejeneratif hasarlara yol açan Fe fazlalığı oluşur (Wangve ark., 1995, Gittlin, 1998). Ayrıca serüloplazmin Fe^{+2} bağımlı oksidatif strese indirgeyici olarak antioksidatif fonksiyon gösterir (Gutteridge, 1980). Tersine Cu iyonları albumin ve aminoasitlere bağlanmış olarak Fenton reaksiyonuna girerek H_2O_2 ve O_2^- türlerinin OH radikaline dönüşüm reaksiyonuna katılır (Brigelius ve ark., 1974).

1.1.4.1. Bakır Metabolizması

Cu albumin ve serüloplazmine bağlı halde plazmada bulunur. Bağırsaktan karaciğere taşınımı sırasında plazmadaki bağlı Cu düzenlenmesiyle ilgili bilgi azdır. Karaciğere alınımı dışardan alımla çok değişmektedir. Karaciğer dışı dokulara ve fetal dokulara alımı ise tam olarak anlaşılmamıştır. Hücre içi taşınımında şaperonlar denilen özel taşıyıcı proteinler görev yapmaktadır. Karaciğerden atılması safra salgısıyla olur. Safra ile atıldıktan sonra geri emilim azdır (Schümann ve ark., 2002).

Vücuttaki Cu düzeyi; emilim, dağılım, depolama ve atılımı arasındaki hassas bir denge ile düzenlenir. İnce bağırsak hücrelerindeki özel taşıyıcı proteinler diyetle alınan Cu'nun emilimini ve dolaşıma geçişini kontrol eder. Emilen Cu karaciğere transküprein, histidin ve albümine bağlı olarak portal dolaşımla ulaşır (Weiss ve Linder, 1985; Masuoka ve ark., 1993). Hepatositler içine alınması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu süreçte hCtr1 (human Copper Transporter 1) isimli özel bir taşıyıcı protein rol almaktadır (Pena ve ark., 1999). Bir miktar Cu sitozolik metallothioneinlere bağlanarak depolanır. Metallothionein konsantrasyonu dışarıdan Cu alımına bağlı olarak artar (Bremner, 1987).

Hepatositlerden Cu salınımı; metalin Golgi cisimciğinde yerleşmiş olan Cu bağlayan bir ATP'az aracılığıyla serüloplazmin içine girişi sonrasında safra yoluyla gerçekleşir (Nagano ve ark., 1998). Dışarıdan yeterli miktarda Cu alımında hepatik serüloplazmine bağlı Cu miktarı sabittir, Cu eksikliğinde serüloplazmine girişi azalır (Nakamura ve ark., 1995).

Serüloplazmine bağlı Cu plazmayla değişik dokulara taşınır. Sikloheksamit ile serüloplazmin sentezinin inhibe edilmesiyle dokulardaki Cu dağılımı önemli oranda etkilenir. Bunun yanında karaciğer ve böbrek dışındaki organların serüloplazmin aracılığı olmadan Cu aldığı da bilinmektedir (Lee ve ark., 1993). Fazla Cu safra yoluyla atılır. Bu süreç lizozomlar ve kanaliküler membrandaki Cu bağlayan ATP'az aracılığıyla olur. Bunun yanında safra ile Cu atılımında ATP bağımsız ve GSH-bağımlı bir taşıyıcı sistemin varlığı da tartışılmaktadır (Dijkstra ve ark., 1996).

Organizmadaki Cu durumunun en iyi göstergesi karaciğer biyopsisidir. Cu eksikliği için eritrositlerdeki SOD konsantrasyonu kullanılabilir. Plazma Cu konsantrasyonu homeostatik denge nedeniyle aktif bir belirteç değildir. Düşük plazma konsantrasyonu ile birlikte eritrosit SOD aktivitesi Cu eksikliğinin daha iyi bir göstergesidir. Her birinin sınırlı ayırıcı gücü nedeniyle bu metodlar, Cu durumunu belirlemede yetersiz kalmaktadır (Schümann ve ark., 2002).

Aşırı Cu alımını gösterecek yeni bir parametre de serbest plazma Cu konsantrasyonunu doğrudan gösterdiği düşünülen serum diamin oksidaz (DAO) aktivitesi artışıdır (Evans ve ark., 1998; Kehoe ve ark., 2000). Cu- bağımlı DNA oksidasyonu sırasında artan oksijen radikali fazlalığının kolorimetrik olarak ölçümüne dayanan kullanışlı bir başka metod daha vardır (Gutteridge, 1985). Cu fazlalığı oksidatif stresi artırır. Cu eksikliğinin de kesin olmamakla birlikte, aynı etkiyi yaptığı düşünülmektedir. Oksidatif strese bağlı oluşan oksijen radikalleri antioksidanlarla tam olarak ortadan kaldırılamaz ve hücrel hasara neden olur. Hidroksil radikali, in vivo olarak başlıca hidrojen peroksitin (H_2O_2) Fe ve Cu gibi metallerle girdiği reaksiyon sonucu oluşur (Brigelius ve ark., 1974).

1.1.4.2. Bakır Eksikliği

Cu eksikliğinin oksidatif strese neden olup olmadığı birçok deney modellerinde çalışılmış, tartışmalı bir konudur. Cu kısıtlamalı diyetle beslenen ratlarda antioksidatif enzimlerin aktivitesi ve eritrosit proteinlerindeki oksidatif değişiklikler oksidatif stres göstergeleri olarak kabul edilebilir. Cu kısıtlamalı diyetle beslenme sırasında karaciğer Cu içeriği %80 kadar azaldığında hepatosit çekirdeğinin Cu içeriğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemektedir. Cu eksikliğinde; Cu/Zn- SOD, glutatyon peroksidaz ve gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz enzimlerinin transkripsiyon hızı değişmezken, Mn-SOD ve beta aktinin transkripsiyon hızında artma, katalaz enziminin transkripsiyon hızında azalma olduğu gösterilmiştir (Lai ve ark., 1996). Yine bir eritrosit membran proteini olan spektrinin karbonillenmiş alt gruplarının miktarı artarken, sitoplazmik Cu/Zn-SOD aktivitesinde azalma saptanmıştır (Sukalski ve ark., 1997). Cu/Zn-SOD aktivitesi azalırken transkripsiyon hızı değişmemiştir. Bu durum apoenzim ve enzim

oranının dışarıdan Cu alımının arttırılmasıyla artacağını ve Cu/Zn-SOD enziminin Cu eksikliğinin belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğunu düşündürmektedir.

Cu eksikliğine bağlı klinik durumlar oldukça nadirdir ve genel olarak diyetteki eksikliğe bağlıdır. Cu eksikliğine bağlı gelişen klinik bozukluklar; anemi, nötropeni ve kemik kırılabilirliğinde artıştır. İmmün sistem üzerindeki etkisi tartışmalıdır. İnsan ve hayvan organizması için diyetle Cu alımı gereklidir ve genellikle günlük diyetteki miktarı bu gereksinimi karşılayacak kadardır. Hayvanlarda oluşturulan deneysel Cu eksikliğinde kalp ve damar hastalıkları kısmen Cu-bağımlı çalışan enzimlerin aktivitelerindeki azalma ile açıklanmaktadır. Ayrıca koyunlarda nörolojik bozukluklar ve ratlarda da tromboz ve sperm hareketlerinde ve fertilitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Battersby ve Chandler, 1977; Williams, 1983). Çocuklarda Cu eksikliği kemik iliği myeloid hücrelerinde matürasyon bozukluğu ve hipokromik anemiye neden olur (Cordano, 1998). Eritrosit membranında lipid peroksidasyonuna karşı artan duyarlılık ve akışkanlık değişimine bağlı olarak eritrosit yarı ömrü kısalmıştır (Rock ve ark., 1995). Cu eksikliğine bağlı en erken belirti nötropenidir. Nötropeni, solunum yolu enfeksiyonlarının artışına neden olur. Kemik iliğinde nötrofil yapımının azalması yanında granülosit içeriğinin azalması da görülmektedir. Cu eksikliğine bağlı osteoporotik kemik yapısı kırık riskini artırır. Metafizde aşınma ve reaktif çıkıntılar görülür (Cordano, 1998). Ayrıca Cu eksikliği nöral tüp defekti ve anensefalopatiye neden olur (Morton ve ark., 1976; Buamak ve ark., 1984).

WHO önerilerine göre üst sınır 10-12 mg/gün olmak üzere, 180 µg/kg vücut ağırlığı miktarının aşılması gerekmektedir. (WHO, 1996). Diyetteki en önemli Cu kaynakları hububatlar, patates, kuruyemiş, tahıllar ve sığır etidir. (Ma ve Betts, 2000). Çikolata da iyi bir Cu kaynağıdır (Joo ve Betts, 1996).

Cu eksikliği normal koşullarda çok nadir görülür ve klinik belirti veren eksiklik çocuklarda malnutrisyon tedavisi sırasında Cu içeriği yeterli olmayan mamalarla beslenme ve erişkinlerde ise enteropatiler ve parenteral beslenme sırasında beslenme solusyonlarının Cu içeriğinin düşük olması gibi durumlarda ortaya çıkar (Belowwood, 1977; WHO, 1998).

1.1.4.3. Bakır Toksisitesi

Cu toksisitesi elektron konfigürasyonuna bağlıdır. Cu^+ iyonları kolayca polarize olur, azot ve kükürttten zengin ligantlara bağlanır. Cu^{+2} iyonları da aynı ligantlara bağlanmaya yatkındır. Bu nedenle Cu biyolojik ortamlarda çok aktif olup çeşitli güçlü bağlar oluşturur. Enzimlerde bulunan iz elementlerin yerine Cu replasmanı yapılması durumunda enzimlerde DNA ve membran yapısı değişikliği nedeniyle inhibisyon gelişir (Alt ve ark., 1990). Cu ayrıca redoks reaksiyonlarına girer. Fenton reaksiyonu ile $\cdot\text{OH}$ (hidroksil radikali) oluşumunu katalizler (Goldstein ve Czapsky, 1986). Bu redoks reaksiyonları sitoplazmada kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak ATP azalmasına, tiyol gruplarının, DNA ve membranların oksidasyonunun artmasına yol açarak hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olur (Bremner, 1998).

Cu toksisitesinde tüm vücutta biriken Cu içeriğinden başka, hücre organellerine dağılımı ve bağlanma şekli de önemlidir. Cu toksisitesi sırasında gelişen karaciğer hasarında esas etken sitoplazmadan lizozoma Cu geçişidir (Goldfischer ve Sternlieb, 1968; Klein ve ark., 1998). Düşük molekül ağırlıklı proteinler olan metallothioneinler ise hücre içi depolanma ve detoksifikasyondan sorumludurlar. Bu nedenle Cu alımı in vivo metallothionein sentezini başlatırken yüksek metallothionein konsantrasyonu Cu toksisitesini azaltır (Bremner, 1987, Freedman ve ark., 1989). Metallothioneinler ayrıca oluşan $\cdot\text{OH}$ (hidroksil radikal) ile reaksiyona girmek suretiyle antioksidan etki gösterir (Thornalley ve Vasak, 1985).

Organizmanın Cu düzeyi veya gereksiniminin (SOD) ölçümü, moleküler düzeyde Cu dengesini sağlayan mekanizmalar, gen ekspresyonu, polimorfizmler, kan-doku bariyerinden geçişin düzenlenmesi, kan-beyin bariyerinden geçiş ve kan hücreleri arasındaki dağılımının yaşa bağlı değişimi, hücre ve organel düzeyinde dağılımı ile ilişkili kronik toksisitenin moleküler mekanizmaları araştırılması gereken konulardır.

İnsan için diyetteki Cu içeriğinin önemi tam olarak aydınlanmamıştır. Belirteçlerin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle insan vücudundaki Cu içeriğini doğru olarak saptamak ve yorumlamak zordur. Ayrıca risk gruplarında ya da hastalıklardan korumak için Cu alımını arttırmanın yararlarını değerlendirmek ve

toksisite için limit değerler belirlemek de güçtür. Toksikolojik açıdan neonatal dönemde absorpsiyonu, karaciğerde birikimi ve atılımı araştırılması gereken konulardır. Bu çalışmalar kan-beyin bariyerinden geçişin konsantrasyon ve yaşla ilgisini açıklamaya yarayacağından Cu homeostazını anlamak açısından yardımcı olacaktır (Schümann ve ark., 2002).

1.1.4.3.1. Akut Bakır Toksisitesi

Akut Cu zehirlenmesi kaza sonucu ya da intihar amaçlı olarak veya meslek nedeniyle Cu tozları ve dumanının solunum yoluyla alınması sonucu gelişir. Cu kaplarda saklanmış veya Cu borulardan akan suyla yetiştirilmiş meyve ve sebzelerin tüketilmesiyle miligram düzeyinde çözünmüş Cu tuzu alınır. Oral alım sonrası bulantı-kusma olabilir. Şiddetli vakalarda oral olarak alınan gram düzeyinde Cu bileşikleri hemoliz, karaciğer ve böbrek hasarı, koma ve ölüme sebep olur. İnsan için en düşük fatal doz yaklaşık 10 g'dır. Solunum yoluyla alınan Cu dumanı üst solunum yolları irritasyonuna, karın ağrısı ve diyareye yol açar (Schümann ve ark., 2002).

1.1.4.3.2. Kronik Bakır Toksisitesi

Kontamine olmuş yiyeceklerle zehirlenme nadirdir ve esas olarak sindirim sistemi ve karaciğeri etkiler. Wilson hastalığında hemoliz, nörolojik bozukluk ve böbrek hasarı görülür. Cu kaplarda saklanmış süt ile beslenen infantlarda Cu birikimi gözlenmiştir (Sethi ve ark., 1993). Bakır toksisitesi karaciğer, beyin ve diğer hayati organlarda fazla miktarda bakır birikmesine neden olan kalıtsal bir durum olan Wilson hastalığında görülür. Otozomal resesif geçişli olan bu hastalık, bakırın hepatositlerden safrayla atılımındaki bozukluktan dolayı birikmesi ve bakırın seruloplazmine bağlanmasındaki bozukluklar ile karakterizedir. Wilson hastalığından sorumlu genin, 13. Kromozomda (13q14.3) olduğu ve bakır taşıyıcı proteini (ATPB7) kodladığı belirlenmiştir (Loudianos ve ark.1999).

1.1.5. Demir

Demir yer kabuğunda en sık rastlanan metaller arasında dördüncü sırayı alır ve en çok bulunan iletken metaldir. Demir kolaylıkla elektron alıp vererek değerlilik değiştirir ve oksijen ile birleşir, bu özelliği ile tüm canlıların aerobik solunum olaylarında yer alır. Ancak demirin metabolik dengede düzensizliği serbest radikallerin oluşmasında katalizör rol almasına yol açar ve moleküler düzeyden başlayarak tüm organizmaya zarar verebilir. Birçok kan hastalıklarında tedavi amacı ile ve yaşamı idame ettirmek için yıllarca hastalara kan transfüzyonu yapılmaktadır. Bu hastalarda dokularda (kalp kasında) demir birikimi hayatı tehdit etmektedir. Buna ek olarak demir eksikliğinde önemli sağlık sorunlarına sebep olur. Organizma demirin oksijen radikallerinin katalitik aktivitelerini önlemek, kendi ihtiyacı olan demiri kullanabilmek, doku ve hücrelere taşımak amacı ile bir çok metabolik mekanizma geliştirmiştir (Eaton ve Qian, 2002; Harrison ve Aronsio, 1996; Hentz ve ark., 2004; Ponka ve ark., 1998).

Demir hem veya hem olmayan şekli ile olgunlaşmış alyuvarlar ve gözdeki lens epiteli hariç tüm hücreler tarafından kullanılır. Demirin hücrelerce kullanımı ferritin ve transferin gibi klasik proteinler ve son zamanlarda keşfedilen bazı yeni gen proteinleri yardımı ile olur. (ABC7,ALA-S2,Serulopasmin, Hpcidin....vs). Erişkin bir erkek te 55 mg/kg, erişkin kadında ise 45mg/kg demir bulunur. Normalde toplam vücut demirinin %60-70 i alyuvarlarda hemoglobinin yapısındadır. Demir emiliminden kullanımına kadar bir plazma glikoproteini olan ve demiri reversible olarak çok sıkı bağlayan transferin ile Fe (3) şeklinde taşınır. Transferin günde ortalama 30 mg demir taşır. Bunun %80 ni kemik iliğinde gerçekleşen alyuvarların hemoglobin sentezinde kullanılır. Alyuvarların ömrü yaklaşık 120 gündür yaşlanan alyuvarlar retikuloendotelial sistem makrofajlarınca fagosite edilir. Hemoglobin eritrositten ayrılarak oksijenaz-1 enzimi tarafından katabolize edilir ve demir makrofaj içinde tetra pirol halkasından ayrılarak, dolaşıma katılır. Geriye kalan 5 mg demir diğer dokularca özellikle karaciğer hücrelerince emilir (Andrews ve ark.,2005; Ponka ve ark., 1998). Bazı hücreler hariç (ör: enterik hücreler) organizma daki hücreler demir ihtiyaçlarını tranferrinden karşılar.

Demirin hücrelere dağıtımı transferrinin hücre reseptörlerine bağlamasından sonra gerçekleşir (Hentze ve ark., 2004; Ponka ve Lok, 1999; Richardson ve Ponka, 2003). Transferrin-reseptör kompleksi endositoz yolu ile hücre içine alınır ve endosomal asidifikasyon yolu ile demir transferrinden ayrıştırılır. Bazı özellikli memeli hücreleri demiri hücre dışından direkt alırlar. Diyetteki demirin plazmadaki transferrine bağlanabilmesi, bağırsak epitelinin basolateral yüzeyini geçebilmesi için demir akımı (efflux) gereklidir. Bir diğer demir kaynağı makrofajların yaşlı veya yıpranmış alyuvarların içindeki hemoglobinin porfirin halkasına bağlı demirdir. Ayrıca demirin beyin, plasenta ve testislere ulaşabilmesi için endotelial hücrelerin önce içine sonra da dışına taşınması gerekir (Ponka, 2004; Richardson ve Ponka, 1997).

1.1.5.1. Demir Preparatları

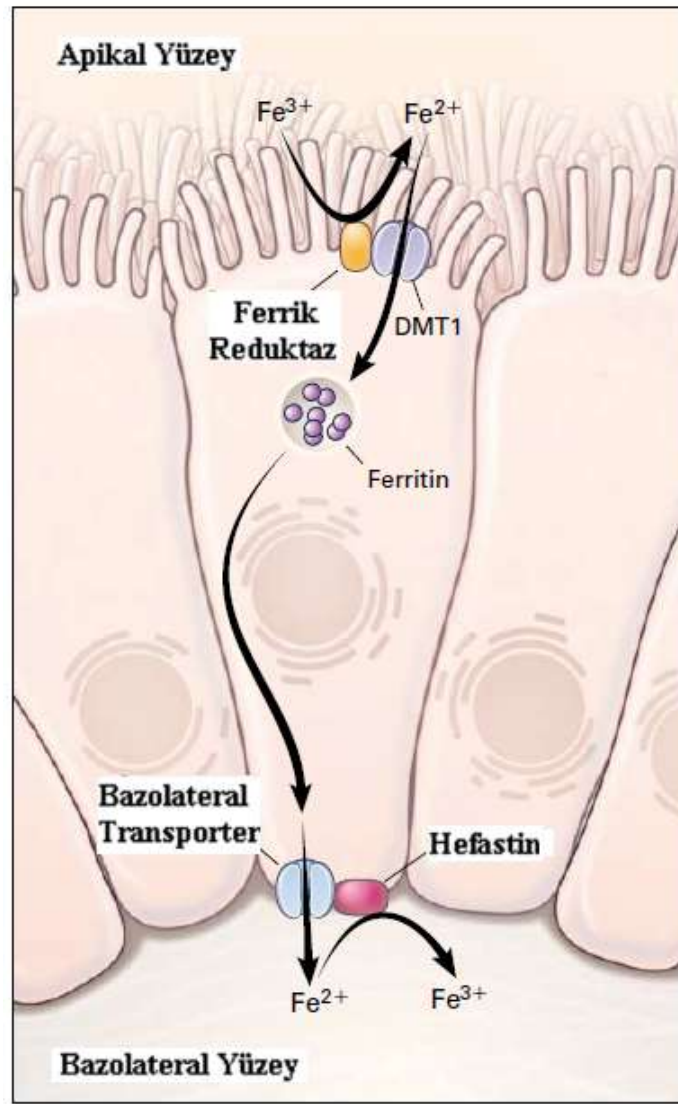
Demir preparatları ister saf ister vitamin veya diğer mineraller ile kombine olsun ferrik (Fe^{2+}) tuz yapısındadır. Ferrik glukonat (%12 Fe), ferrik sulfat (%20 Fe), ferrik fumarat, (%33Fe) ferrik süksinat (%35Fe) demir içerir. Her bir demir tuzundaki demir oranları önemlidir. Çünkü demirin toksisitesi alınan ferrik demir miktarına bağlıdır. Karbonildemir yüksüz ve saf metalik demir içerir, ayrıca demir tuzu değildir. Bu tür demirin yol açtığı zehirlenme bildirilmemiştir (Madiwale ve Liebelt, 2006). Genel olarak demirin ancak %10 u emilir. Bu oran emilen demir miktarına ve demir depolarının durumuna göre değişkenlik gösterir.

Demirin emilimi saturasyon ve aktif transporta bağlı olduğundan doz arttıkça emilim oranı azalır. Masif dozlarda relatif olarak düşük bir oranda demir emilir (Reissman ve ark., 1955). Serum demirinde peak düzey 4-6 saatte oluşur ve yarı ömrü 6 saattir (Harju, 1986). Bu azalmanın sebebi dokuya redistribüsyon olup ilk yerleşim yeri karaciğer hücresidir. Vasküler kompartmanda demir transferrine sıkıca bağlanır. Toksikite için demirin bağlanacağı transferrin kapasitesinin aşılması gerekir. Buna karşın plazmada serbest demir oluşmaz. Demir diğer bazı serbest proteinlere ve organik bağlayıcılara bağlanır. Bu organik moleküllere bağlanan demir transferrine bağlı

olmayan demir olarak bilinir, ve zayıf bağlar oluşturduğundan toksisite nedenidir (Gutteridge ve ark., 1985; Hershko ve Peto, 1987).

1.1.5.2. Demirin Emilimi

Toplam vücut demir düzeyi bağırsakların demir emilimini regüle etmesine bağlı olarak düşük düzeylerde sabit tutulur (Miret ve ark., 2003). Hem demiri ve elementer demir ince bağırsağın üst kısmındaki fırçamsı yüzeyden emilir. Hem demiri emilimi çok daha kolay olmasına karşın, günlük diyetteki miktarı oldukça düşüktür. Hem hemoglobin ve myoglobulin kaynaklıdır, ve büyük ihtimal ile fırçamsı mucozada yerleşmiş yüksek afiniteli hem bağlayan bir noktadan direkt emilir (Grasbeck ve ark., 1982; Shayeghi ve ark., 2005; Worthington ve ark., 2001). Fe (III) ise nötr pH da çözünmez ve bu nedenle de bağırsaktan emilim miktarı bağırsak sekresiyonunun içeriğine, diyetteki indirgeci ve bağlayıcı ajanların konsantrasyonuna bağlıdır. Fe (III) emilimini en fazla artıran madde ascorbik asittir. Ayrıca diğer organik asitlerde (ör: sitrik asit ve amino asitler) emilimi artırır. Buna karşılık demir suda ve asidde çözünmeyen bileşikler oluşturan fosfat, fitat ve tanin demir emilimini azaltır. Benzer bir şekilde asid sekresiyonunun azaldığı atrofik gastrit hastalarında demir emilim belirgin bir şekilde azalır (Miret ve ark., 2003). Fizyolojik olarak vücut demir emilim hızı iki ana etkene bağlıdır, toplam demir depo miktarı ve eritropoyez hızı (Miret ve ark., 2003). Mukozal hücrelerin demir uptake oranı total vücut demir miktarı ile ters orantılı iken, plazma demir konsantrasyonu ve transferrin düzeyinden bağımsızdır. Bir çok yeni genetik araştırma karaciğerde sentezlenen ve salınan hepcidin adlı bir proteinin demir metabolizması üzerinde önemli etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur.



Şekil 1.1. Bağırsakta non-hem demir emilimi (Andrews N., 1999)

Bilinen aktif şeklinde, hepsidin 25 aminoasit içeren protein yapısında intrinsek antibakterial etkili bir maddedir (Ganz, 2005; Park ve ark., 2001). Hepsidin demirin hepatosit ve makrofajlarda depolanması ile duodenal enterositler ve makrofajlardan salınımını kontrol eden uzun etkili bir hormon olduğu düşünülmektedir. Yüksek demir konsantrasyonları hepsidin üretimini stimüle ederken demir eksikliği inhibe eder (Ganz, 2005). Vücut demirinin artışı ferritin artırırken aynı zamanda transferin reseptörlerinin azalmasına sebep olur. Demir havuzundaki konsantrasyon azalması da

tam tersi bir durum oluşturur. Organizma bu dengeyi koruma amacı ile birçok kimyasal savunma mekanizması geliştirmiştir.

1.1.5.3. Demir Eksikliği

Aneminin en sık görülme nedeni demir eksikliğidir. Dünyada yaklaşık yarım milyar insanda demir eksikliği vardır. Demir eksikliği anemisinin başlıca nedeni, hem sentezi ve gelişmekte olan alyuvarlarda hemoglobin oluşumu için yetersiz kalan demir depolarıdır. Hatalı hemoglobin oluşumu normalden küçük (mikrositosis) ve az miktarda hemoglobin içeren (hipokromi) eritrosit oluşumuna neden olur. Demir hemoglobin dışında bir çok hem içeren ve içermeyen proteinler için gerekli olduğundan ileri demir eksikliği, bir çok organ hücrelerinde önemli işlevsel bozukluklara sebep olur. Bebeklerde ve küçük çocuklarda demir eksikliği anemisinin başlıca sebebi diyetteki yetersiz demirdir.

Daha büyük çocuklar ve erişkinde demir eksikliğinin sebebi ise kan kaybıdır. 1ml kanda yaklaşık 0.5mg demir bulunur. Günlük 3-4 ml kan kaybı (1-2 mg demir) vücut demir dengesini negatif olarak etkileyebilir. Erkeklerde ve post menepozal dönemdeki kadınlarda açıklanamayan demir eksikliğinin nedeni, gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Üst gastrointestinal sistem kanamaları genellikle hastanın ve hekimin dikkatini çekmez. Bu kanamaların genellikle aralıklı görülmesinden dolayı negatif sonuçlanan bir gaita mikroskobi tetkiki gastrointestinal kanama tanısını ekarte etmez. Gastrointestinal sistem kanama sebepleri hiatus hernisi; peptik ülser; divertikülozis; midenin ve barsakların tümörleri veya adenomatöz polipleri; colitis; özefagus varisleri; aspirin ve steroid olmayan enflamatuvar analjeziklerin yol açtığı gastritler; aşırı egzersis dir. Sıklıkla demir eksikliği anemisi gastro intestinal bir malignitenin ilk bulgusudur.

Tüm dünyada demir eksikliği anemisinin en sık nedeni, tropikal ve sub tropikal bölgelerde rastlanan tenyalardır (Ponka, 2001). Kronik hastalıklar sonucu gelişen anemi demir eksikliği anemisi benzeri bir tablo oluşturmakla beraber kompleks bir mekanizma ile gelişir (Weiss ve Goodnough, 2005).

1.1.5.4. Demir Fazlalığı

Demir metabolizması eksojen kaynaklara sınırlı bağımlılık gösterirken, endojen kaynaklar etkin bir şekilde kullanılarak dengelenir. Demir dumanları genel olarak demiroksit içerir ve aşırı inhale edilmesi demirin akciğerlerde birikerek radyolojik değişimlere yol açar. Radyolojik görüntü pnömokonyoz benzeri silikozis gibi olmasına karşın, fibrozis yoktur. Demiroksit inhalasyonu sonucu gelişen radyolojik görünüme siderozis, demir pnömokonyozu, hem pnömokonyozu, akciğerin demir pigmentasyonu, ve Arc Welder akciğeri isimleri verilmiştir. Akciğerlerdeki demir tozu miktarı ölçülebilmektedir ve demir dumanına maruz kalmamış bireylerde bu 4mg dır. Arc Welder akciğerine sahip hastalar yaklaşık 18 yıl demir dumanına maruz kalmışlardır ve akciğerlerinde 30-2000 mg demir bulunmuştur (Kalliomaki ve ark., 1978).

Siderozis fibrozise neden olmadığından benign kabul edilir (Stokinger, 1984). İnsan vücudu demiri sınırlı ölçülerde dışarı atabildiğinden demir fazlalığının sebebi parenteral demir alımıdır (ör: kan transfüzyonu). Ağızdan kronik alımla demir birikimi bildirilmiştir. Ancak bu genetik nedenlerle artmış demir emilimine sahip bireylerde gerçekleşir (Moyo ve ark., 1998). Demirin aşırı birikimi başlıca karaciğer, pankreas ve kalpte olur. Bunun sonucu olarakta, siroz, diyabet ve kalp yetmezliği gelişir. Tedavisiz bırakıldığında ölümle sonuçlanır. Sekonder demir fazlalığı kan transfüzyonu bağımlı hastalarda gelişir. Özellikle de hemofili, talasemi, aplastik anemi, myodisplastik sendrom gibi yıllarca kan transfüzyonu olanlarda, sık tekrarlanan kan transfüzyonları hızlı demir birikimine sebep olur. Çünkü her bir ünite kan 200-250 mg demir içerir. 1 ml alyuvar yaklaşık 1 mg vücuttan atılamayacak demir içerir. Öncelikle demir retükuloendotelyal hücrelerde birikir. Tek tedavi yolu desferrioksamin gibi demir şelatörleri kullanmaktır.

Herediter hemokromatozis Kuzey Avrupa ülkelerinde sık rastlanan genetik demir metabolizmasının bir hastalığıdır (Feder ve Ark., 1996; Fleming ve ark., 2004; Pietrango, 2004). Herediter hemokromatozis Kuzey Avrupa ülkelerinde 300 kişide 1 görülürken 1/10 gibi ciddi bir taşıyıcılık vardır. Primer defekt bağırsak hücrelerinin demir depoları dolu iken, demir emilimini regüle edememesidir. Hastalıklı gen 6.

kromozomda yer almakta olup klonlanmıştır (Feder ve ark., 1996). Demirin aşırı yüklenmesi sonucunda proliferatif ve nonproliferatif hücre ve organ hasarları yavaş ve sinsi bir şekilde gelişir. En sık karaciğer, kalp ve pankreas beta hücreleri etkilenir. Primer hemokromatozis hastalarının çoğunda hepatoma ve siroz ölüm sebebidir (Niederau, 1985). Sekonder hemokromatozis hastalarında ise sıklıkla kalp yetmezliği gelişir. (Gabutti ve Borgna-Pitnatti, 1994). Her iki grup hasta diyabet gelişimi açısından normal popülasyona göre daha fazla risk taşır (Gabutti ve Borgna-Pitnatti, 1994).

1.1.5.5. Demir Zehirlenmesi

Demir preparatları reçetesiz temin edilebilinmesine karşın, birçok reçete zorunluluğu olan ilaçtan daha ciddi entoksikasyona yol açar ve erken çocukluk dönemi zehirlenme vakaları arasında önemli bir yer tutar (Litovitz ve Manoguerra, 1992). Demirin neden olduğu zehirlenmeler sadece bu yaşa özgü değildir. Aynı zamanda öneri sonucu yüksek dozda demir kullanımı adolesanlarda ve erişkinlerde de önemli bir mortalite ve morbidite oranı oluşturur (Watson ve ark., 2004). Ksenobiotik olmayan maddelere bağlı akut zehirlenmeler içinde, demir zehirlenmesi tektir. Çünkü demir, çok reaktif bir madde olup, emilim, taşınma ve depolanma açısından çok kompleks bir metabolizma yolağına sahiptir. Demirin farmakokinetiği ve detoksifikasyon mekanizmaları da bu yüzden tam bilinmemektedir. Buna bağlı olarak da toksik dozu ve desferroksamin gibi şelatör kullanımı ve dozajı konusundada kesinlik yoktur.

1.1.5.6. Demirin Fizyopatolojisi

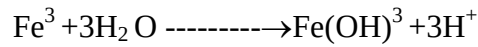
Demir toksisitesi lokal ve sistemik etkiler yönünden incelenir. Local etkisi gastrointestinal kanaldaki irritasyon bulguları, sistemik etki ise, neden olduğu organ hasarı sonucu fonksiyon bozukluğudur. Gastrointestinal sistem bozuklukları; bulantı, kusma, ishal ve abdominal ağrı şeklinde ortaya çıkar. 10-20mg/kg olarak alınan ferrik demir, bunun için yeterli olsa da toksik etkiler için bu doz çok düşüktür. Belirgin sistemik toksisite için en az 40 mg/kg ferrik demir alımı gerekirken 60mg/kg üzeri

alınan dozlarda etki kesindir (Henretig ve Tempel, 1984). Letal doz 200-250 mg/kg dır (Henretig ve Tempel, 1984; Robotham ve Leitman, 1980). Buna karşın 75-125mg/kg lık dozlarda da ölümler bildirilmiştir (Olenmark ve ark., 1987; Smith ve ark., 1950; Spencer, 1950; Thompson, 1947). Toksik etkinin nedeni demirin katalizlediği serbest radikallerdir (Halliwell ve Gutteridge, 1986). Hedef organlar ve dokularda yüksek konsantrasyonda demir vardır ve yüksek bir metabolik aktivite görülür. Gastrointestinal kanal ilk etkilenen sistemdir. Çünkü demir en yüksek konsantrasyona burada ulaşır. Nekroz ve kanamalar görülebilir (Tenenbein ve ark., 1990). Gastrointestinal bulgular sistemik bulgulardan bağımsız olarak gelişebilir. Ancak demir toksisitesi gelişen bireylerde bu olmaz (Reissman ve ark., 1955). Majör etkilenen organlar kalp ve karaciğerdir (Tenenbein ve ark., 1988). Karaciğer bu toksik etkilere diğer organlardan farklı olarak daha dayanıklıdır. Çünkü transferrin dışı bağlı demiri temizleyebilir (Craven ve ark., 1987; Wright ve ark., 1986).

1.1.5.7. Demirle İlgili Klinik Çalışmalar

Gastrointestinal belirtiler demir alımından birkaç saat sonra bulantı, kusma, karın ağrısı, hematemez ve hemtokezya şeklinde ortaya çıkar. Kanama çok şiddetli olabilir ve hayatı tehdit edecek şekilde bağırsak nekrozuna neden olabilir (Tenenbein ve ark.,1990) . Gastrointestinal semptomlar birkaç saat sonra azalır ve dolaşım bozukluğu, şok ve asidoz gelişir. Bu dönemde hasta düzelmeye başlıyormuş izlenimi verir. Dikkatli incelendiğinde hastanın hipovolemi bulguları (taşikardi, azalmış periferik perfüzyon) ve hafif metabolik asidoz geliştiği görülür. Bu durumu, gastrointestinal toksisitesi olan fakat sistemik toksisitesi olmayan vakalardan ayırt etmek önemlidir. Toksik şok, demir zehirlenmesinde en sık rastlanan ölüm sebebidir. İlk 12 saatte kanamlar sonucu sıvı ve kan kaybına bağlı hipovolemi sonucu gelişir. Toksik şok kısa sürede hiperferrinemi sonucu gelişen kaogülopati tarafından agreve edilir (Tenenbein ve İsrails, 1988). En sık rastlanan şok demir zehirlenmesinin 6-24 saatleri arasında gelişen sistemik zehirlenmeye bağlı kardiyojenik şoktur (Tenenbein ve ark., 1988). Kardiyojenik şok, demirin kalp üzerine direkt etkisi ve derin metabolik

asidozun sonucudur. Asidoz gelişiminde temel neden hiperferremidir. Plazma demiri bağlanma kapasitesini aşınca, tek savunma mekanizması basit hidrasyondur.



Reaksiyon sonucu 1 ferrik ion, üç proton oluşturur. Bundan dolayı metabolik asidoz ile mücadele etmek için bol miktarda bikarbonat kullanmak gerekir.

Demirin aşırı alımı sonucu gelişen ölümlerin ikinci nedeni, hepatik nekrozdur. Karakteristik olarak transaminazlar bir kaç binlere yükselir (Robertson ve Tenenbein, 2001). Bu durum gelişince prognoz çok kötüdür. Çünkü hasar bölgesi asinüslerin orta zonudur. Bu bölge aynı zamanda karaciğerin regenerasyon bölgesidir. Asetaminofen zehirlenmelerinde benzer tablo görünmesine karşın, hasar asinüslerin 3. bölge olarak adlandırılan dış hücreleridir.

Gastrointestinal sistemde gelişen kanama ve irritasyonlardan sonra daha ileri safhalara ulaşabilen hastalarda, skar gelişimi sonucu, kanal obstrüksiyonları görülür. Klasik lezyon pilor stenozdur fakat tıkanıklık bağırsağın herhangi bir yerinde gelişebilir (Tenenbein ve ark.,1990). Bunun nedeni enflamasyon ve yangı sonucu kontraktür ve stenoz gelişimidir. Bu vakalarda karın ağrısı devam eder. Genellikle demir entoksikasyonlarında karın ağrısı, ilk 24 saatte kesilir.

Demir fazlalığının görülme sıklığı son zamanlarda gebe kadınlara uygulanan profilaksiye bağlı olarak artmıştır (Rayburn ve ark., 1985). Hamile kadınlarda prognoz normal kadınlarınkinden farklı değildir. Fetüsün demir entoksikasyonundan etkilenmesi annenin genel durumuna bağlıdır: Çünkü demirin plasentadan geçişi aktif transport ile olur. Bebeğin varlığı tedaviyi etkilemez.

1.1.5.8. Demirle İlgili Laboratuvar Çalışmaları

Kan tetkiklerinin en önemlileri kan demir düzeyi ve kan gazlarıdır. Demir düzeyi bize zehirlenmenin olup olmadığını ve ciddiyeti hakkında bilgi verir. Pik seviye 4-6 saat sonra gelişir ve bunu tespit için bazen her 2 saatte bir demir düzeyine bakılır. Demir

düzeyi 90 mol/Lt nin altında ise sistemik toksisite yoktur. 90-180 mol/Lt ise orta derece, 180 mol/Lt üzeri ciddi, 1800 mol/Lt ölümcüldür. Hastanın genel durumu 12 saat sonra düzelmemiş olsa da, kan demir düzeyi bu sürede hızla düşer. Bundan sonra kan demir düzeylerinin hiç bir klinik değeri kalmaz (Tenenbein ve Yatscoff, 1991). Kan pH değeri gelişmesi beklenen asidoz nedeni ile büyük önem taşır. Diğer önemli testler tam kan sayımı, koagülasyon profili, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek profilidir.

1.1.5.9. Demir Zehirlenmesinde Tedavi

Acil müdahale, gastrointestinal dekontaminasyon, yoğun bakım tedavisi ve spesifik antidot tedavisi desferroksamin üzerine kurulur. Gastrointestinal dekontaminasyonda aktif kömür tedavisi (Decker ve ark., 1968), aktif kusturma ve mide lavajı (Tenenbein, 1985) etkisizdir. Yapılması gereken tüm barsak irrigasyonudur (Tenenbein, 1987; 1997). Barsaklarda demirin şelasyonu doğuracağı komplikasyonlar nedeniyle gereksizdir. Yoğun bakım tedavisi önemlidir. Antidot tedavisi öncesinde bol kolloid ve bicarbonat tedavisi böbreklerin korunması açısından gereklidir. Akut karaciğer yetmezliğinde erken karaciğer transplantasyonu planlanır. Hemodiyaliz etkisizdir. Desferroksamin demir kan düzeyinin 90mol/Lt yi aştığı durumlarda 15mg/kg/saat başlanır. 24-48 saatten sonra antidot tedavisi bırakılır. Çünkü respiratuar distres sendromuna sebep olabilir (Tenenbein ve ark; 1992).

Memeli canlılar, demiri vücuttan atabilmek için mekanizmalar geliştirememiş olmalarından dolayı, kronik demir yükseklği kalp, karaciğer ve pankreas gibi organların sinsi gelişen yetmezliği ile sonuçlanabilir. Bu durum özellikle de tedavi amaçlı sık kan transfüzyonu olan hastalarda, şelasyon tedavisini aksatma sonucudur.

1.1.6. Atomik Absorpsiyon Spektroskopu

1.1.6.1. Giriş

Spektroskopinin ilk kökeni Newton'un 1666 yılında solar spektrumu keşfini takiben 1823 yılında Fraunhofer'in spektrum çizgilerinin dalga boylarını keşfine dayanır. Bunsen ve Kirchhoff 19. yüzyılın ortalarında çeşitli elementlerin emisyon spektrumlarının keşfini ve tanımını yapmışlardır. Atomik absorpsiyon spektroskopu (AAS), 20.yüzyılın ortalarına kadar kimyasal analizler için tam olarak kullanılan bir cihaz değildi. Çünkü 0,1 nm' den dar bant genişliği yaygın olan dalga boylarındaki elektromanyetik radyasyonu izole edebilen monokromatörler oldukça pahalıydı (Ebdon ve Cave, 1982).

Bütün atomlar ışığı absorplayabilirler. Işığın atomlar tarafından saçıldığı yada absorplandığı dalga boyu belli bir elemente özgüdür. Kurşun ya da bakır gibi elementlerle birlikte bulunan nikel içeren bir örnek, nikel elementine özgü bir dalga boyundaki ışığa maruz kalırsa, sadece nikel atomları bu ışığı absorplayabilir. Bu dalga boyundaki absorplanan ışığın miktarı, ortamda absorpsiyon yapan elementin derişimi ile doğru orantılıdır. Nicel bir analiz yöntemi olan atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) bazı ametaller ile birçok metalin miktarının belirlenmesinde kullanılır (Bennet ve Rothery, 1983).

AAS metaller için en iyi nicel analiz metodlarından biri olarak bilinmektedir. AAS metodları bitki örneklerinin, biyolojik örneklerin, gıda ve meşrubatların, kimyasal ürünlerin analizleri için kullanışlıdır (Ramirez-Munoz, 1968).

1.1.6.2. Atomik Absorpsiyon Teorisi

Beer yasasına göre, kimyasal bir madde tarafından absorbe olan ışık analizi yapılan kimyasal maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Beer-Lambert yasası matematiksel olarak aşağıdaki gibi açıklanabilir.

$$\log I_0/I_t = \text{absorbans (A)} = \epsilon \times b \times c$$

I_0 = gelen ışığın şiddeti

I_t = geçen ışığın şiddeti

ϵ = absorpsiyon katsayısı (absorbivite)

b = absorpsiyon yolunun uzunluğu

c = absorplama yapan atomların konsantrasyonu

Işık ışınları gaz bulutu formundaki atomların içerisinde geçtiğinde, atomlar fotonları absorbe ederek, temel seviyeden uyarılmış seviyeye geçerler. Bu seviyenin net enerjisi absorbe edilen fotonların enerjisine eşittir. Bu yargı, aşağıdaki eşitlikteki gibi açıklanabilir.

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

ΔE = temel halden uyarılmış seviyeye geçen atomun enerjisindeki değişim

h = plank sabiti ($6.626068 \times 10^{-34} \text{ m}^2 \text{ kg / s}$)

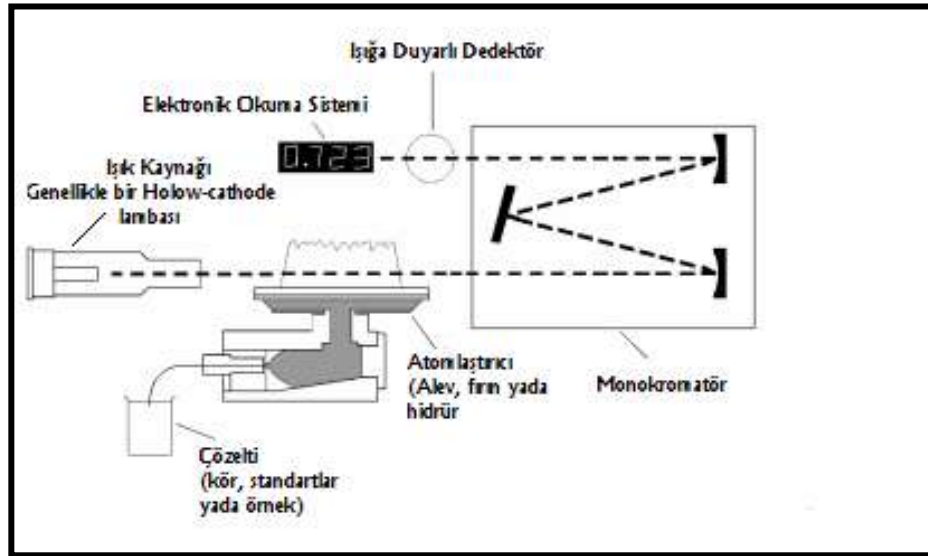
ν = yayılan ışığın frekansı

λ = yayılan ışığın dalga boyu

Analizi yapılan belli bir elementin atomik absorpsiyon spektrum çizgileri ile uyum gösteren fotonlar yalnızca belirli bir dalga boyunda absorbe olabilen fotonlardır (Ramirez-Munoz, 1968).

AAS'nin hassaslığını düşüren belirli faktörler vardır. Bunlar; ışık kaynağındaki aşırı bozulma, çok sayıda yansıtıcı yüzey ve optik yoldaki türbülans olarak sıralanabilir. Bozulmayı en aza indirmenin bazı yolları, stabil bir alev sağlamak, daha az bozucu ışık yayan dedektör sistemleri kullanmak ve cihazın dengeye gelmesine izin vermek olarak belirtilmiştir (Ramirez-Munoz, 1968).

1.1.6.3. AAS Cihazının Yapısı



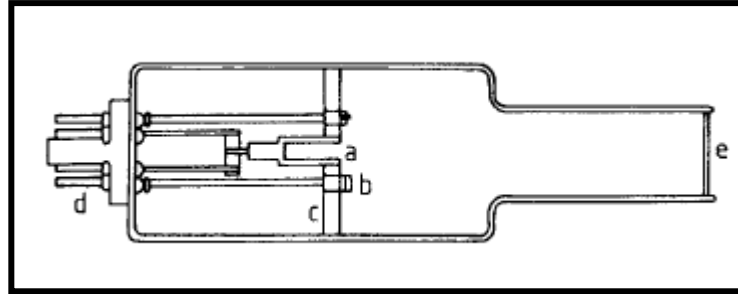
Şekil 1.2. Atomik absorpsiyon spektroskop şeması (Varian Australia Pty Ltd (A.C.N. 004 559 540) 1997)

Atomik absorpsiyon spektroskopunun bileşenleri, ışık kaynağı, atomlaştırıcı hücre, monokromatör ve dedektördür. Atomik absorpsiyon spektroskopunun ışık kaynağından gönderilen ışık gaz fazında alev püskürtülmüş olan örnek tarafından absorbe edilir. Alevden geçen ışığın anlık yoğunluğunun absorpsiyonu ölçülerek analiz edilen madde belirlenir.

1.1.6.4. Işık Kaynakları

Atomik absorpsiyon metodlarının çoğunda ışık kaynağı olarak oyuk katot lambası tercih edilir. Bir oyuk katot lambası, kapalı bir cam içerisinde uygun bir anot ile analizi yapılacak elementin katodundan meydana gelir. Kapalı camın içerisinde asal gaz bulunur. Tipik olarak 1-5 tor arasında basınçta neon veya argon tercih edilir. Elektrotlar arasına 2-30 mA ve yaklaşık 600V civarında yüksek bir voltaj uygulandığında, asal gaz anoda yüklenir. Daha sonra akım ile üretilen iyonlar yüklenir ve katoda doğru çekilirler. Katotta metal atomları uyarılmış seviyeye yükselir ve katotta kullanılan metal katodun etrafına doğru saçılır. Daha fazla çarpışma atomların

uyarılmasına neden olur ve metalin karakteristik spektrumu elde edilir (Bennet ve Rothery, 1983).



Şekil 1.3. Oyuk Katot Lambası (Broekaert, 2002)

Işık kaynağı olarak oyuk katot lambalarının tercih edilmelerinin nedeni, pik absorpsiyonunu ölçmek için gerekli olan çok dar spektral hattı üretebilmeleridir. Çünkü kaynak hattının genişliğinin absorpsiyon hattının genişliğinden daha dar olması zorunludur. Oyuk katot lambalarının diğer avantajları, kolay kullanımı, sabit ve yoğun ışık üretmeleri, ekonomik olmaları şeklinde sıralanabilir. Buna ek olarak, atomik absorpsiyon spektroskopisi ile analizi yapılabilen bütün elementlerin oyuk katot lambaları yapılabilir (Ramirez-Munoz, 1968).

1.1.6.5. Atomlaştırıcı

En çok kullanılan atomlaştırıcı hücre tipi alevdir. Alev, kullanılan gaz, alevin kendi sıcaklığı, gazın akışı ve karıştırılma şekli, gazın boyutu ve biçimi ile karakterize edilir (Ramirez-Munoz, 1968). Hava-asetilen (çalıştırma sıcaklığı 2300°C) ve nitrik oksit-asetilen (çalıştırma sıcaklığı 3000 °C) en çok kullanılan alevlerdir.

Atomizasyon süreci ile atomlar alevin içerisinde belirirler. Çözeltideki çözünmüş örnek uçucunun buharlaşma sıcaklığına kadar ısıtılır. Bunu takiben, yeterince yüksek sıcaklığa kadar ısıtılan katılar bileşiklerine ayrılırlar ve en sonunda elementel forma dönüşürler. Daha sonra, gaz halindeki atomlar ışık kaynağından yayılan elektromanyetik radyasyonu soğururlar (Bennett ve Rothery, 1983).

1.1.6.5.1. Grafit Fırınlı Atomlaştırıcı

Alevli atomlaştırıcıda en önemli sınırlama örnekleme cihazı için alevin tam olarak uygun olmayışıdır. Alevli atomlaştırıcılarda, örneğin sadece küçük bir miktarı (yaklaşık %10) atomlaştırıcıya ulaşabilir. Aerosolü aleve taşımak amacıyla kullanılan gaz büyük hacimlerle seyreltilir. Temel seviyede atomların oluşturulması, alev sıcaklığı, alev gazıyla etkileşimler, matriks bileşenleri, kimyasal engellemeler ve analitin fazla miktarda çözünmesi gibi bir çok etken tarafından yönetilir. Serbest atomlar ışık yolunda 10-14 saniye gibi kısa bir süre bulunurlar. Işık yolunda kalma süresi alev gazının hızına bağlıdır. Bu nedenlerle, alevli atomlaştırıcıyla yapılabilen ölçümler genellikle ppm seviyesindedir.

Grafit fırınlı atomlaştırıcılarda alev, yerini bir argon ortamında bulunan elektrikle ısıtılan grafit tüpe bırakır. Argon gazı, grafit tüpün hızlı bir şekilde yüksek uygulama sıcaklıklarına ulaşmasını, kurutma ve külleme basamaklarıyla matriks bileşenlerinin ve diğer engelleyici maddelerin ışık yolundan uzaklaştırılmasını sağlar. Genellikle 1 ve 70 µL arasındaki örnekler pirolitik olarak kaplanmış grafit tüpe doğrudan verilirler. Grafit tüp üzerindeki bu pirolitik kaplama, tüpün oksitlenmeye karşı rezistansını artırır ve bunun sonucunda da tüplerin kullanım ömürleri artar.

Grafit tüpe verilen tüm analit atomlaşır ve atomlar grafit tüp içinde kalır. Sonuç olarak, hassasiyet ve dedeksiyon sınırları ppb seviyesine düşürülür.

Tipik bir grafit tüp programı üç basamaktan oluşur:

1. Kurutma

Örnek grafit tüpe enjekte edildiği zaman, belirli bir sıcaklıkta kurutulur. Bu sıcaklık genellikle çözücünün kaynama sıcaklığının altındadır (80 ve 200 °C). Çözücü buharlaşınca, tüp yüzeyinde ince bir film halinde katı madde kalır.

2. Klleme

Klleme basamağında sıcaklık, analiti kaybetmeyecek derecede, matriks maddesini ortadan kaldırmak için arttırılır. Klleme sıcaklığı genellikle 350-1600°C arasındadır.

3. Atomlaşma

Atomlaştırma basamağında fırın sıcaklığı, külleme basamağından kalan artıkların buharlaşması için yükseltilir. Böylece optik yol üzerinde serbest atom bulutu oluşturulur. Absorbans lm bu basamakta yapılır. Atomlaşma sıcaklığı elementin uuculuguna bağlıdır ve minumum 1800°C (kadmiyum için) ile maksimum 3000°C (bor için) arasında değişir.

1.1.6.6. Dedektör

En yaygın dedektör tipi foton arttırıcı tüptür. Foton arttırıcı tp, monokromatörden ayrılan fotonların yoğunluğu ile doğru orantılı bir elektrik sinyali üretir. Sinyal dedektörden bilgisayara taşınır ve analitik sonuç bilgisayarın ekranında görülür. Sonuç okuma sistemlerinde temel bir problem vardır. Foton arttırıcı tüpün içerisindeki karanlık akım (ışık yokluğundaki akım) oyuk katot lambasından gelen ışıktan kaynaklanmaz. Bu engellemeler analitik bir problem olarak dşnlmektedir. Çünkü bu sinyaller analit için gelen ışıktan çıkan sinyallerden ayırt edilmezler. Bu problem oyuk katot lambasından gelen ışık sinyalinin kodlanması ile aşılabilir. Çünkü geçersiz sinyaller (karanlık akım ve girişim yapan ışık) kodlanmayarak sonuç okuma sistemi (bilgisayar) tarafından kabul edilmez (Bennett ve Rothery, 1983).

1.1.7. Amaç

Bu çalışmada öncelikle; 211 kan vericisinden alınan kan örneklerinde Cu, Zn, Fe Pb ve Cd, düzeylerinin belirlenerek toplumumuzdaki sağlıklı bireyler için bir veri tabanı oluşturulması amaçlanmıştır.

Çalışmanın diğer bir amacı da bireylere ait yaş, BKİ, tütün kullanımı, kan-Wbc değeri, kan-hemoglobin değeri, kan-hematokrit değeri, kan-platellet değeri ile kanda ölçülen metal düzeylerinin kendi aralarında bir korelasyon olup olmadığını araştırmaktır .

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Kurgusu

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Zn Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol Pour SCP
Cu Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol Pour SCP
Cd Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol Pour SCP
Pb Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol Pour SCP
Fe Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol Pour SCP
Amonyumdihidrojen fosfat	Merck
Ortofosforik asit	Merck
Hidrojen peroksit	Merck
Sodyum hidroksit	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Nitrik asit	Merck
Triton X	Scharlau

2.1.2. Kullanılan Aletler

Atomik Absorpsiyon Spektroskobu	Varian AA240FS Fast Sequential
Atomik Absorpsiyon Spektroskobu	Varian AA240Z Zeeman
Grafit Tüp Atomlaştırıcı	Varian GTA 120
Grafit Tüpleri	Varian GTA
Sample Cup 2 ml Vial	Pothtech Elkay
Hassas Terazî	Mettler Toledo 4 digit
Mikrodalga Fırın	Mars X pres
Manyetik Karıştırıcı	MIRAK
Su Pürifikasyon Sistemi	Human UP 900 Scholar-UV
Santrifuj	Heraeus Sepatech Labofyge 200
Etüv	Memmert

Otomatik Pipetler	Ephendorf
Hava Kompresörü	Atlas ZJ 2050
Vorteks karıştırıcı	Biosan
Zn Oyuk Katod Lambası	Varian
Cu Oyuk Katod Lambası	Varian
Cd Oyuk Katod Lambası	Varian
Pb Oyuk Katod Lambası	Varian
Fe Oyuk Katod Lambası	Varian
Polipropilen, Kapaklı Tüpler (15, 50 ml' lik)	
Cam Malzemeler	
Asetilen Tüpü	
Argon Tüpü	

2.2. Analiz Yöntemleri

2.2.1. Örneklerin Toplanması

Tez çalışmasında kullanılan 211 kan örneği, 2009-2010 tarihleri arasında Ankara Hastanesi Kan Merkezinden toplandı. Daha sonra bu kanlar Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü'nün Toksikoloji laboratuvarına getirildi ve örneklerin ön analiz işlemine kadar +4°C'de saklandı.

2.2.2. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri

Kan Bankasına müracaat eden bireylerden 10 ml venöz kanları pıhtılaşmasını önlemek amacıyla EDTA'lı vakumlu tüplere alındı. Alınan kan örnekleri analiz zamanına kadar +4 °C' de saklandı. Buzdolabından her seferinde 40 adet çıkarılan kanlardan 1er ml tam kan örnekleri alınarak, yüksek sıcaklığa dayanıklı Cem Mars Xpress mikrodalga fırına ait teflon tüplerine konuldu. Ardından üzerine 5 ml %65'lik nitrik asit (HNO₃) eklenerek 200 °C ve 800 W'da 20 dakika boyunca mikrodalga fırında yakıldı. Teflon tüpler fırından alınarak içerisindeki çözeltiler 50 ml'lik polipropilen tüplere konuldu

ve çözelti hacmi deiyonize su ile 20 ml'e tamamlanarak Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorpsiyon Spektroskopunda (FSAAS) ölçüldü.

2.2.3. Örneklerin Analiz İşlemleri

Mikrodalga fırında asitle yakılan örneklerin metal düzeyleri Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı ile belirlenmiştir. Alevli Atomik Absorpsiyon ile demir, bakır ve çinko iz elementleri, Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektroskobu ile kurşun ve kadmiyum düzeyleri saptanmıştır. Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektroskobu düzey ölçümünün yapıldığı yakma ortamında argon gazı, Alevli Atomik Absorpsiyon Spektroskopunda ise asetilen gazı yakıcı gaz olarak kullanılmıştır.

2.2.3.1. Demir Analizi

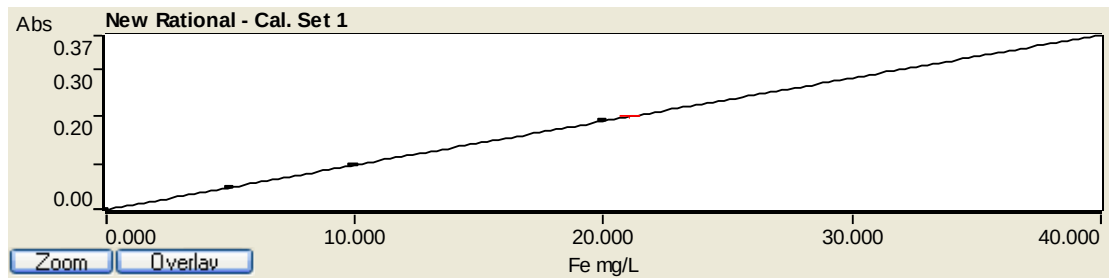
Kan örneklerinde demir analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı kullanıldı. 1000 ppm'lik demir stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere toplam 4 standart kullanılarak, 5 ppm, 10ppm, 20 ppm ve 40 ppm konsantrasyonlarında, standart çözeltiler hazırlandı. Standartların düzgün okunması amacıyla da hazırlanmaları sırasında 5 µl %65 saflıkta HNO₃ eklendi.

Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 3'er kez ölçüm yapıldı. Demir analizi için dalga boyu 372,0 nm dalga boyu aralığı ise 0,2 nm olarak ayarlandı. Ölçüm kalibrasyon eğrisi için konsantrasyon, kan örnekleri için ise, entegrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir, kalibrasyon düzeltmesi ise 25 örnekte bir tekrarlanarak yapıldı. Analiz için Hava/Asetilen alev tipi kullanıldı ve hava akışı 13,5L/dk, asetilen akışı 2L/dk olarak ayarlandı. Çinko analizi kalibrasyon ayrıntıları Şekil 2.1.'de, analiz metodu ve cihaza ait ayrıntılar ise Çizelge 2.1.'de özetlenmiştir.

Method: Fe kan (Flame)
 Cal. Set 1
 Curve Fit = New Rational
 Calibration Mode = Concentration
 Characteristic Conc = 0.456 mg/L
 r = 1.0000

Conc = A

		(0.00245 x A x A - 0.00204 x A + 0.00966)		
CAL ZERO	0.000	0.0002	0.024	-0.024
STANDARD 1	5.000	0.0482	5.037	-0.037
STANDARD 2	10.000	0.0943	9.933	0.067
STANDARD 3	20.000	0.1877	20.034	-0.034
STANDARD 4	40.000	0.3697	39.995	0.005



Şekil 2.1. Kan örneklerinde demir analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

Çizelge 2.1. Alevli atomik absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde demir metalinin analizi için uygulanan metot

Element - matriks	: Fe – Kan
Enstrüman	: Alevli AAS
Konsantrasyon birimi	: ppm (mg/L)
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Manuel
Dalga boyu	: 372,0 nm
Dalga boyu aralığı	: 0,2 nm
Gain	: %57
Akım	: 5,0 mA
Standart 1	: 5 ppm
Standart 2	: 10 ppm
Standart 3	: 20 ppm
Standart 4	: 40 ppm
Kalibrasyon düzeltme standardı	: Standart 2 (10 ppm)
Kalibrasyon tekrarı	: 50 örnekte bir
Kalibrasyon düzeltmesi	: 25 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	: New Rational
Ölçüm zamanı	: 5 saniye
Okuma öncesi bekleme	: 5 saniye
Alev tipi	: Hava/Asetilen
Hava akışı	: 13,5 L/dk
Asetilen akışı	: 2 L/dk

2.2.3.2. Bakır Analizi

Kan örneklerinde bakır analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı kullanıldı. 1000 ppm’lik bakır stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere toplam 3 standart kullanılarak, 0,50 ppm, 1,00 ppm ve 1,50 ppm konsantrasyonlarında, standart çözeltiler hazırlandı. Standartların düzgün okunması amacıyla da hazırlanmaları sırasında 5 µl %65 saflıkta

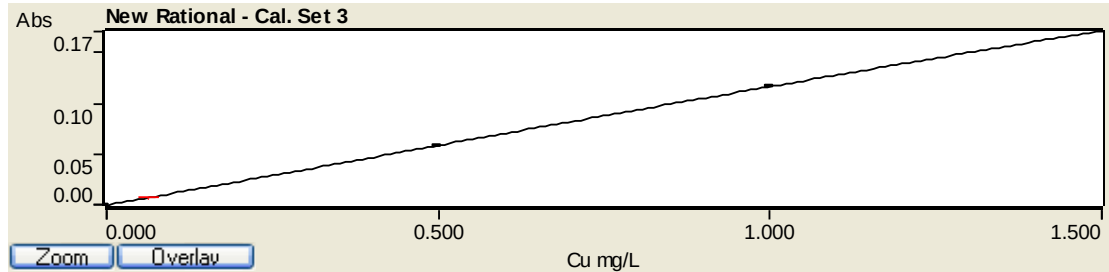
HNO₃ eklendi. Her kalibrasyon standartı ve numuneler için 3'er kez ölçüm yapıldı. Bakır analizi için dalga boyu 324,8 nm dalga boyu aralığı ise 0,5 nm olarak ayarlandı. Ölçüm kalibrasyon eğrisi için konsantrasyon, kan örnekleri için ise, entegrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir, kalibrasyon düzeltmesi ise 25 örnekte bir tekrarlanarak yapıldı. Analiz için Hava/Asetilen alev tüpü kullanıldı ve hava akışı 13,5L/dk, asetilen akışı 2L/dk olarak ayarlandı. Bakır analizi kalibrasyon ayrıntıları Şekil 2.2'de, analiz metodu ve cihaza ait ayrıntılar ise Çizelge 2.2.'de özetlenmiştir.

```

Method: Cu tam kan (Flame)
Cal. Set 3
Curve Fit          = New Rational
Calibration Mode   = Concentration
Characteristic Conc = 0.038 mg/L
r                  = 1.0000

Conc = A
-----
(-0.20525 x A x A + 0.01803 x A + 0.11624)
CAL ZERO          0.000    0.0002    0.002    -0.002
STANDARD 1        0.500    0.0582    0.499    0.001
STANDARD 2        1.000    0.1159    1.002    -0.002
STANDARD 3        1.500    0.1699    1.499    0.001

```



Şekil 2.2. Kan örneklerinde bakır analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

Çizelge 2.2. Alevli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde bakır metalinin analizi için uygulanan metod

Element - matriks	: Cu – Kan
Enstrüman	: Alevli AAS
Konsantrasyon birimi	: ppm (mg/L)
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Manuel
Dalga boyu	: 324,8 nm
Dalga boyu aralığı	: 0,5 nm
Gain	: %46
Akım	: 4,0 mA
Standart 1	: 0,5 ppm
Standart 2	: 1,0 ppm
Standart 3	: 1,5 ppm
Kalibrasyon düzeltme standardı	: Standart 2 (1,0 ppm)
Kalibrasyon tekrarı	: 50 örnekte bir
Kalibrasyon düzeltmesi	: 25 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	: New Rational
Ölçüm zamanı	: 4 saniye
Okuma öncesi bekleme	: 3 saniye
Alev tipi	: Hava/Asetilen
Hava akışı	: 13,5 L/dk
Asetilen akışı	: 2 L/dk

2.2.3.3. Çinko Analizi

Kan örneklerinde bakır analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı kullanıldı. 1000 ppm’lik çinko stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere toplam 3 standart kullanılarak, 0,2 ppm, 0,4 ppm ve 0,8 ppm konsantrasyonlarında, standart çözeltiler hazırlandı. Standartların düzgün okunması amacıyla da hazırlanmaları sırasında 5 µl %65 saflıkta HNO₃

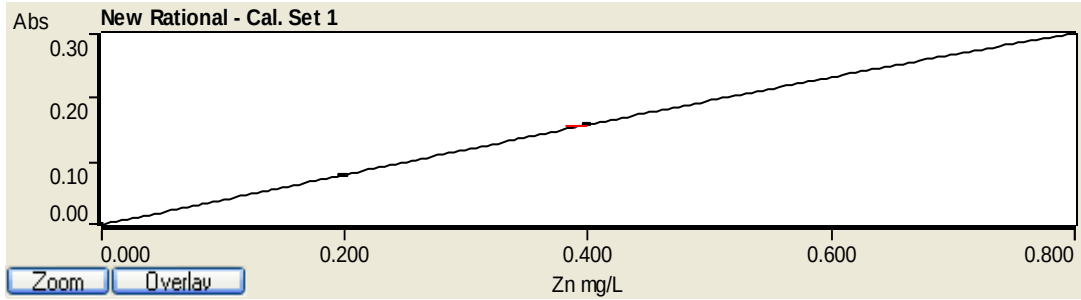
eklendi. Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 3'er kez ölçüm yapıldı. Bakır analizi için dalga boyu 213,9 nm dalga boyu aralığı ise 0,2 nm olarak ayarlandı.

Ölçüm kalibrasyon eğrisi için konsantrasyon, kan örnekleri için ise, entegrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir, kalibrasyon düzeltmesi ise 25 örnekte bir tekrarlanarak yapıldı. Analiz için Hava/Asetilen alev tüpü kullanıldı ve hava akışı 13,5L/dk, asetilen akışı 2L/dk olarak ayarlandı. Çinko analizi kalibrasyon ayrıntıları Şekil 2.3'de, analiz metodu ve cihaza ait ayrıntılar ise Çizelge 2.3'de özetlenmiştir.

```
Method: Zn Kan (Flame)
Cal. Set 1
Curve Fit      = New Rational
Calibration Mode = Concentration
Characteristic Conc = 0.011 mg/L
r              = 1.0000

Conc = A
```

	(-0.42145 x A x A + 0.08178 x A + 0.38658)			
CAL ZERO	0.000	0.0033	0.009	-0.009
STANDARD 1	0.200	0.0775	0.199	0.001
STANDARD 2	0.400	0.1565	0.402	-0.002
STANDARD 3	0.800	0.2984	0.799	0.001



Şekil 2.3. Kan örneklerinde çinko analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

Çizelge 2.3. Alevli Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde çinko metalinin analizi için uygulanan metod

Element - matriks	: Zn – Kan
Enstrüman	: Alevli AAS
Konsantrasyon birimi	: ppm (mg/L)
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Manuel
Dalga boyu	: 213,9 nm
Dalga boyu aralığı	: 0,2 nm
Gain	: %62
Akım	: 5,0 mA
Standart 1	: 0,2 ppm
Standart 2	: 0,4 ppm
Standart 3	: 0,8 ppm
Kalibrasyon düzeltme standardı	: Standart 2 (0,4 ppm)
Kalibrasyon tekrarı	: 50 örnekte bir
Kalibrasyon düzeltmesi	: 25 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	: New Rational
Ölçüm zamanı	: 4 saniye
Okuma öncesi bekleme	: 3 saniye
Alev tipi	: Hava/Asetilen
Hava akışı	: 13,5 L/dk
Asetilen akışı	: 2 L/dk

2.2.3.4. Kurşun Analizi

Kan örneklerinde kurşun analizi için Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı kullanıldı. 1000 ppm’lik kurşun stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 15 ppb konsantrasyonunda ana standart hazırlanarak, toplam 3 standart (5 ppb, 10 ppb, ve 15 ppb) konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Standartların düzgün okunması amacıyla da hazırlanmaları sırasında 5 µl

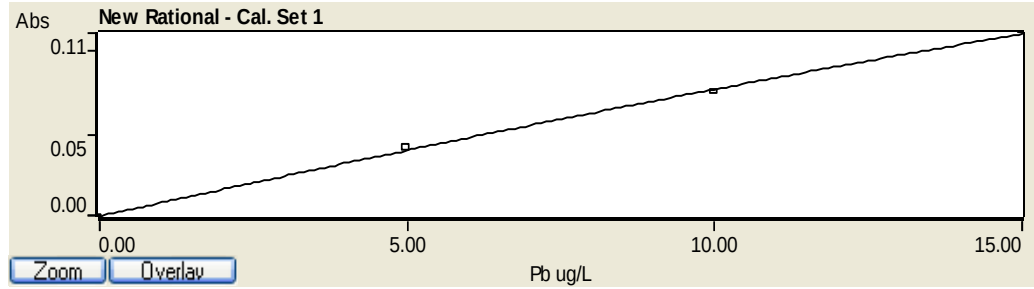
%65 saflıkta HNO_3 eklendi. Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 3'er kez ölçüm yapıldı. Kurşun analizi için dalga boyu 283,3 nm dalga boyu aralığı ise 0,5 nm olarak ayarlandı. Ölçüm, kalibrasyon eğrisi için konsantrasyon, kan örnekleri için ise pik yüksekliği ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir, kalibrasyon düzeltmesi ise 25 örnekte bir tekrarlanarak yapıldı. Ortam gazı olarak argon, düzeltici (modifier) olarak da amonyum dihidrojen fosfat kullanıldı. Kurşun analizi kalibrasyon ayrıntıları Şekil 2.4.'de, analiz metodu ve cihaza ait ayrıntılar Çizelge 2.4'de ve grafit fırın sıcaklık programı Çizelge 2.5'te özetlenmiştir.

```

Method: Pb KAN (Zeeman)
Cal. Set 1
Curve Fit          = New Rational
Calibration Mode   = Concentration
Characteristic Conc = 0.54 ug/L
r                  = 1.0000

Conc = A
-----
(-0.02206 x A x A - 0.00536 x A + 0.00821)
CAL ZERO          0.00    0.0031    0.38    -0.38
STANDARD 1        5.00    0.0408    5.12    -0.12
STANDARD 2       10.00    0.0748    9.73     0.27
STANDARD 3       15.00    0.1112   15.14    -0.14

```



Şekil 2.4. Kan örneklerinde kurşun analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

Çizelge 2.4. Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde kurşun metalinin analizi için uygulanan metod

Element - matriks	: Pb – Kan
Enstrüman	: Zeeman Grafit Fırınlı AAS
Konsantrasyon birimi	: ppb ($\mu\text{g} / \text{L}$)
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Otonormal
Dalga boyu	: 283,3 nm
Dalga boyu aralığı	: 0,5 nm
Gain	: %44
Akım	: 10,0 mA
Ana standart konsantrasyonu	: 15 ppb
Standart 1	: 5 ppb
Standart 2	: 10 ppb
Standart 3	: 15 ppb
Kalibrasyon düzeltme standardı	: Standart 2 (10 ppb)
Kalibrasyon tekrarı	: 50 örnekte bir
Kalibrasyon düzeltmesi	: 25 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	: New Rational
Background	: Açık
Örnek hacmi	: 18 μl
Total enjeksiyon hacmi	: 25 μl
Düzeltilici (modifier)	: Amoniyum dihidrojen fosfat
Düzeltilici hacmi	: 5 μl

Çizelge 2.5. Kan örneklerinde kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık programı

Step	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Akış (L/min)	Sinyal Toplama	Okuma
1	85	5,0	0,3	× Hayır	× Hayır
2	95	50,0	0,3	× Hayır	× Hayır
3	120	15,0	0,3	× Hayır	× Hayır
4	550	5,0	0,3	× Hayır	× Hayır
5	550	5,0	0,3	× Hayır	× Hayır
6	550	2,0	0,3	× Hayır	× Hayır
7	200	6,1	0,3	× Hayır	√ Evet
8	200	2,0	0,0	√ Evet	√ Evet
9	2150	0,9	0,0	√ Evet	√ Evet
10	2150	2,0	0,0	√ Evet	√ Evet
11	2150	2,0	0,0	× Hayır	√ Evet
12	2600	2,0	0,0	× Hayır	× Hayır
13	2600	2,0	0,3	× Hayır	× Hayır

2.2.3.3. Kadmiyum Analizi

Kan örneklerinde kadmiyum analizi için Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı kullanıldı. 1000 ppm’lik kadmiyum stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 2 ppb konsantrasyonunda ana standart hazırlanarak, toplam 3 standart (0,2 ppb, 0,4 ppb, ve 0,8 ppb) konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Standartların düzgün okunması amacıyla da hazırlanmaları sırasında 5 µl %65 saflıkta HNO₃ eklendi. Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 3’er kez ölçüm yapıldı. Kadmiyum analizi için dalga boyu 228,8 nm dalga boyu aralığı ise 0,5 nm olarak ayarlandı.

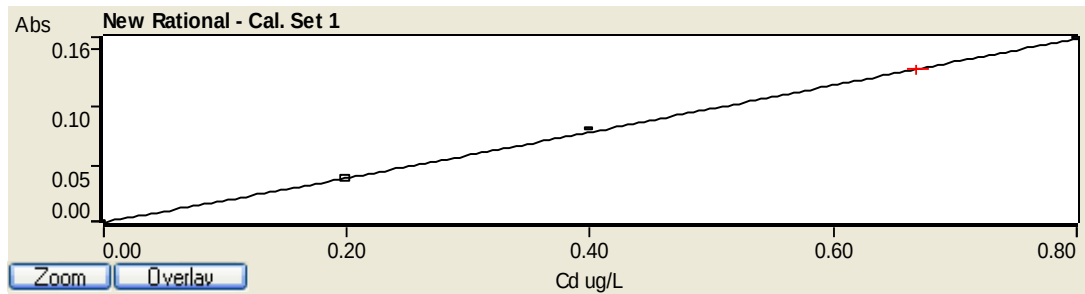
Ölçüm kalibrasyon eğrisi için konsantrasyon, kan örnekleri için ise pik yüksekliği ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir, kalibrasyon düzeltmesi ise 25 örnekte bir tekrarlanarak yapıldı. Ortam gazı olarak argon, düzeltici (modifier) olarak da ortofosforik asit kullanıldı. Kadmiyum analizi kalibrasyon ayrıntıları Şekil 2.5.'de, analiz metodu ve cihaza ait ayrıntılar Çizelge 2.6'da ve grafit fırın sıcaklık programı Çizelge 2.7'de özetlenmiştir.

```
Method: Cd kan (Zeeman)
Cal. Set 1
Curve Fit      = New Rational
Calibration Mode = Concentration
Characteristic Conc = 0.02 ug/L
r              = 0.9999

Conc = A
```

```
(-0.51217 x A x A + 0.16481 x A + 0.18502)
```

CAL ZERO	0.00	0.0096	0.05	-0.05
STANDARD 1	0.20e	0.0373	0.20	0.00
STANDARD 2	0.40	0.0791	0.41	-0.01
STANDARD 3	0.80	0.1582	0.80	0.00



Şekil 2.5. Kan örneklerinde kadmiyum analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

Çizelge 2.4. Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon cihazı kullanılarak, kan örneklerinde kadmiyum metalinin analizi için uygulanan metot

Element - matriks	: Cd – Kan
Enstrüman	: Zeeman Grafit Fırınlı AAS
Konsantrasyon birimi	: ppb ($\mu\text{g /L}$)
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Otonormal
Dalga boyu	: 228,8 nm
Dalga boyu aralığı	: 0,5 nm
Gain	: %58
Akım	: 4,0 mA
Ana standart konsantrasyonu	: 2,0 ppb
Standart 1	: 0,2 ppb
Standart 2	: 0,4 ppb
Standart 3	: 0,8 ppb
Kalibrasyon düzeltme standardı	: Standart 2 (0,4 ppb)
Kalibrasyon tekrarı	: 50 örnekte bir
Kalibrasyon düzeltmesi	: 25 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	: New Rational
Background	: Açık
Örnek hacmi	: 10 μl
Total enjeksiyon hacmi	: 20 μl
Düzeltilici (modifier)	: Ortofosforik asit
Düzeltilici hacmi	: 5 μl

Çizelge 2.5. Kan örneklerinde kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık programı

Step	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Akış (L/min)	Sinyal Toplama	Okuma
1	85	5,0	0,3	× Hayır	× Hayır
2	95	40,0	0,3	× Hayır	× Hayır
3	120	10,0	0,3	× Hayır	× Hayır
4	250	5,0	0,3	× Hayır	× Hayır
5	250	1,0	0,3	× Hayır	× Hayır
6	250	2,0	0,0	× Hayır	√ Evet
7	1800	0,8	0,0	√ Evet	√ Evet
8	1800	2,0	0,0	√ Evet	√ Evet
9	1800	2,0	0.3	× Hayır	√ Evet

2.3. İstatistiksel analizler

Tüm istatistiksel analizlerde SPSS V16 kullanılmıştır. Katagorik veriler için χ^2 testi, İkili grupların karşılaştırılmasında Student T testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen verilerin korelasyonları, Pearson Korelasyon Katsayısı'na göre hesaplanmıştır. Datalar ortalama $\pm$ S.S ve median, minimum, maksimum değerleri kullanılarak verilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Örneklere Ait Bilgiler

Toplam 211 örneğe uygulanan analizler sonucu elde edilen metal konsantrasyonları örneklere ait diğer verilerle birleştirilerek Çizelge 3.1’de sunulmuştur. Analiz edilen metallerden Zn, Cu ve Fe ppm düzeyinde, Pb ve Cd ise ppb düzeyinde ölçülerek kaydedilmiştir.

Metal düzeyleri ile örneklerin alındığı kişilerin yaş, beden kitle indeksi (BKİ), tütün kullanımı gibi bilgileri ile, bu kişilerden alınan kan örneklerinden elde edilen White blood cell (Wbc), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htc) ve platellet (Plt) değerleri birlikte değerlendirmeye alınmıştır. Bu verilerden BKİ, örneklerin ağırlıklarının boylarının karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar yapılırken örneklere ait yaş verileri ile BKİ, Wbc, Hgb, Htc ve Plt değerleri istatistiksel hesaplamalara uygun olarak yeniden gruplandırılmıştır.

Çizelge 3.1. Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, BKİ, tütün kullanımı ile Wbc, Hgb, Htc ve Plt kan değerlerini gösteren çizelge (*1.0: Tütün Kullanıyor, 2.0: Tütün Kullanmıyor)

Örnek	Yaş yıl	BKİ (kg/m ²)	Tütün Kullanımı*	WBC (bin/mm ³)	Hgb (g/dL)	Htc (%)	Plt (bin/mm ³)
1	20.0	24.91	2.0	-	16.9	47.0	239.0
2	32.0	22.83	1.0	7.2	16.6	47.3	343.0
3	33.0	25.46	1.0	7.7	16.5	46.6	182.0
4	49.0	33.79	2.0	9.1	16.8	46.0	191.0
5	30.0	29.38	1.0	7.4	16.8	48.0	181.0
6	33.0	25.51	2.0	6.2	5.83	48.6	189.0
7	38.0	33.91	2.0	7.1	16.1	46.9	217.0
8	44.0	24.48	2.0	6.0	16.0	47.9	76.0
9	43.0	25.09	2.0	5.7	16.2	46.0	206.0
10	32.0	23.50	2.0	6.31	15.1	44.4	151.0
11	31.0	29.98	1.0	8.2	16.7	49.1	284.0
12	21.0	21.38	1.0	6.5	15.5	45.1	187.0

13	34.0	22.85	2.0	6.6	15.6	44.3	171.0
14	28.0	22.20	2.0	7.3	16.9	50.1	176.0
15	33.0	22.03	2.0	7.3	16.8	50.0	193.0
16	20.0	25.66	1.0	14.9	17.0	48.7	214.0
17	29.0	22.98	1.0	8.0	16.2	45.5	217.0
18	24.0	22.32	1.0	7.6	16.5	46.9	283.0
19	22.0		2.0	6.7	15.8	45.5	232.0
20	28.0	25.10	1.0	9.1	16.7	47.6	268.0
21	30.0	26.96	2.0	6.5	14.7	42.0	124.0
22	35.0	30.90	2.0	6.5	15.9	44.4	211.0
23	26.0	23.88	2.0	6.5	16.0	44.0	265.0
24	43.0	23.37	1.0	8.4	13.8	39.8	261.0
25	32.0	22.76	2.0	10.4	15.3	44.2	209.0
26	37.0	27.22	1.0	7.1	15.2	44.0	183.0
27	30.0	25.95	1.0	8.7	16.3	47.0	253.0
28	37.0	30.12	2.0	6.2	16.1	49.6	229.0
29	25.0	25.34	1.0	10.2	15.1	46.6	266.0
30	28.0	25.16	2.0	9.5	15.3	43.9	333.0
31	31.0	24.38	1.0	7.6	14.8	43.5	208.0
32	23.0	23.44	2.0	7.8	16.6	49.5	210.0
33	46.0	28.72	1.0	10.3	14.7	43.3	162.0
34	29.0	29.41	1.0	6.1	16.8	51.1	224.0
35	23.0	23.24	1.0	6.7	15.4	45.1	212.0
36	20.0	24.21	1.0	4.6	15.7	50.6	181.0
37	32.0	27.04	2.0	6.3	15.5	45.0	207.0
38	36.0	28.73	2.0	7.2	14.4	47.6	196.0
39	26.0	18.51	2.0	5.3	16.5	50.9	178.0
40	22.0	20.99	1.0	7.4	16.3	48.0	187.0
41	43.0	23.44	1.0	8.4	16.2	48.1	237.0
42	30.0	24.49	2.0	6.4	15.9	45.1	164.0
43	39.0	21.55	1.0	7.6	14.6	46.1	287.0
44	49.0	27.78	2.0	6.9	15.0	44.3	190.0
45	31.0	22.15	1.0	8.5	16.0	45.4	171.0
46	38.0	29.54	1.0	5.7	13.8	39.6	133.0
47	55.0	28.03	1.0	7.7	15.2	44.0	149.0
48	25.0	23.51	2.0	6.4	14.5	45.6	181.0
49	31.0	30.86	1.0	7.6	15.3	45.2	198.0
50	29.0	20.52	2.0	5.7	15.5	51.4	239.0
51	20.0	24.16	1.0	7.7	16.2	52.4	189.0
52	20.0	33.06	1.0	8.2	16.3	47.7	211.0
53	36.0	30.12	2.0	6.0	15.7	45.2	329.0

54	29.0	27.78	1.0	9.6	15.7	45.3	224.0
55	40.0	27.14	1.0	12.1	16.2	47.0	326.0
56	47.0	24.73	1.0	8.0	15.4	49.5	219.0
57	38.0	29.41	2.0	7.5	16.3	48.6	245.0
58	45.0	26.00	1.0	7.4	14.7	42.7	309.0
59	35.0	23.86	1.0	8.2	14.8	45.9	273.0
60	36.0	27.04	2.0	7.1	16.0	51.7	136.0
61	36.0	22.59	1.0	13.5	15.5	45.9	309.0
62	19.0	30.61	1.0	8.0	15.1	44.4	219.0
63	53.0	31.25	2.0	10.5	16.7	48.1	177.0
64	26.0	25.93	1.0	9.1	17.7	50.8	242.0
65	21.0	22.10	1.0	5.3	17.9	51.4	183.0
66	22.0	31.44	1.0	10.6	18.0	52.0	136.0
67	38.0	22.84	1.0	6.4	16.8	50.3	192.0
68	51.0	33.98	1.0	8.1	15.8	46.7	224.0
69	33.0	24.49	1.0	8.6	17.6	50.4	227.0
70	28.0	31.89	1.0	8.1	15.8	46.5	320.0
71	30.0	27.47	1.0	6.7	15.5	45.3	299.0
72	24.0	23.53	1.0	7.1	15.5	44.8	263.0
73	32.0	21.50	1.0	6.0	16.2	47.8	203.0
74	45.0	26.30	2.0	6.6	15.5	44.2	259.0
75	40.0	25.26	2.0	5.4	14.3	48.7	243.0
76	47.0	26.57	1.0	10.1	15.8	46.4	272.0
77	22.0	21.60	1.0	5.0	15.9	45.9	184.0
78	27.0	22.10	2.0	7.2	17.7	51.9	189.0
79	33.0	26.83	2.0	6.5	15.6	44.6	240.0
80	45.0	21.48	1.0	9.2	15.7	46.2	268.0
81	53.0	28.04	2.0	7.2	16.0	46.3	261.0
82	38.0	21.20	1.0	8.1	15.5	45.3	179.0
83	41.0	27.34	1.0	7.3	15.7	50.9	258.0
84	25.0	26.42	1.0	9.9	16.5	47.0	321.0
85	42.0	35.49	1.0	8.1	16.1	46.8	163.0
86	23.0	23.88	1.0	10.4	15.3	44.4	175.0
87	23.0	23.46	1.0	10.3	14.3	42.0	248.0
88	32.0	26.23	2.0	5.5	15.8	48.2	200.0
89	27.0	23.30	1.0	7.7	15.5	45.7	202.0
90	47.0	26.12	1.0	10.0	15.5	43.8	210.0
91	32.0	29.86	2.0	9.0	15.4	46.4	304.0
92	32.0	31.14	1.0	7.4	16.9	55.1	169.0
93	31.0	27.64	2.0	5.3	15.6	45.4	219.0
94	20.0	23.05	2.0	9.9	16.4	47.0	265.0

95	23.0	25.62	1.0	9.5	16.6	48.6	297.0
96	35.0	25.0	1.0	7.3	17.1	50.1	145.0
97	51.0	22.49	1.0	6.1	15.4	50.1	181.0
98	38.0	36.33	2.0	6.0	15.7	46.9	280.0
99	27.0	22.49	2.0	5.1	14.5	44.6	179.0
100	27.0	24.7	1.0	9.8	17.4	51.3	262.0
101	25.0	31.56	1.0	11.8	15.9	46.1	170.0
102	41.0	21.60	2.0	4.5	14.7	44.2	302.0
103	24.0	23.94	2.0	4.7	16.5	46.4	200.0
104	30.0	24.49	1.0	6.6	15.0	44.4	165.0
105	34.0	20.31	1.0	8.5	16.4	49.3	279.0
106	53.0	31.05	2.0	5.7	15.0	50.1	174.0
107	43.0	24.22	1.0	8.5	15.4	46.0	242.0
108	50.0	24.90	1.0	9.1	14.8	44.5	277.0
109	44.0	27.55	2.0	7.0	14.9	42.9	335.0
110	35.0	21.46	1.0	13.0	16.3	46.1	201.0
111	29.0	26.53	1.0	11.7	15.5	44.5	357.0
112	31.0	24.62	1.0	8.9	16.2	45.1	105.0
113	26.0	26.61	1.0	7.5	17.0	47.6	313.0
114	37.0	24.38	2.0	7.2	13.9	40.0	313.0
115	33.0	34.29	2.0	6.7	14.4	41.0	227.0
116	30.0	27.78	2.0	5.4	15.1	42.4	191.0
117	29.0	22.66	1.0	7.9	16.0	46.0	256.0
118	44.0	24.31	1.0	7.4	16.8	48.0	211.0
119	45.0	22.53	1.0	9.0	18.2	52.3	299.0
120	37.0	30.48	1.0	13.3	16.9	48.4	278.0
121	37.0	26.87	1.0	7.2	17.0	50.2	200.0
122	31.0	21.22	2.0	7.9	15.7	45.6	237.0
123	38.0	26.77	2.0	8.2	15.9	46.5	216.0
124	29.0	24.62	1.0	8.9	16.3	48.1	204.0
125	41.0	32.11	2.0	6.8	17.3	50.0	188.0
126	33.0	20.23	1.0	9.4	16.0	48.2	295.0
127	52.0	26.53	2.0	7.5	15.9	45.3	236.0
128	24.0	20.52	1.0	9.3	17.0	50.4	156.0
129	27.0	20.24	1.0	5.9	16.9	50.6	218.0
130	27.0	26.06	1.0	9.3	16.5	52.5	256.0
131	32.0	28.41	2.0	6.9	16.9	48.4	131.0
132	34.0	22.32	2.0	8.5	15.9	45.1	166.0
133	35.0	23.15	2.0	7.8	15.1	43.9	282.0
134	46.0	35.49	2.0	6.9	14.5	43.7	184.0
135	38.0	33.03	1.0	9.0	15.8	45.2	237.0

136	22.0	21.68	2.0	6.0	15.2	43.8	127.0
137	26.0	21.46	1.0	8.2	15.8	49.4	145.0
138	41.0	29.38	2.0	8.8	17.4	51.3	165.0
139	37.0	21.38	1.0	9.0	16.0	46.3	226.0
140	52.0	26.57	2.0	8.1	15.3	45.0	227.0
141	38.0	25.01	2.0	6.8	16.1	45.4	138.0
142	39.0	28.73	2.0	6.8	16.0	47.7	311.0
143	26.0	24.42	1.0	8.0	15.5	46.7	295.0
144	46.0	32.11	1.0	9.5	16.0	47.7	267.0
145	43.0	34.95	2.0	6.6	16.3	46.7	252.0
146	24.0	20.90	2.0	8.4	16.0	48.5	249.0
147	39.0	27.34	2.0	7.8	15.0	44.7	182.0
148	22.0	25.0	2.0	8.2	15.6	48.3	375.0
149	24.0	22.46	1.0	7.8	15.5	44.5	302.0
150	40.0	26.3	1.0	7.5	15.6	45.4	249.0
151	41.0	30.25	1.0	12.3	17.5	51.3	263.0
152	27.0	28.09	1.0	10.9	16.7	47.7	184.0
153	20.0	26.73	2.0	5.4	16.4	48.7	170.0
154	34.0	26.64	1.0	10.0	14.3	43.2	271.0
155	27.0	22.05	1.0	6.9	15.3	42.9	206.0
156	19.0	24.82	2.0	6.4	16.7	48.0	301.0
157	45.0	27.04	1.0	5.8	15.7	47.4	256.0
158	37.0	26.03	2.0	8.0	16.4	47.6	254.0
159	41.0	26.42	1.0	7.3	14.8	44.1	283.0
160	26.0	23.57	2.0	7.3	17.3	48.7	212.0
161	36.0	26.87	1.0	6.3	15.6	44.6	184.0
162	32.0	24.80	1.0	11.0	17.1	50.2	211.0
163	33.0	26.17	1.0	7.9	16.7	48.9	145.0
164	32.0	29.04	1.0	14.0	16.0	47.1	457.0
165	21.0	24.11	1.0	7.7	14.1	41.2	267.0
166	39.0	25.93	1.0	7.7	16.0	46.6	251.0
167	37.0	25.95	1.0	7.2	14.0	42.7	291.0
168	23.0	24.38	1.0	7.7	17.0	49.3	186.0
169	20.0	23.67	1.0	5.7	15.8	45.6	244.0
170	45.0	25.46	1.0	7.4	13.3	39.5	271.0
171	35.0	23.14	1.0	10.0	16.1	47.1	236.0
172	33.0	23.03	1.0	9.6	17.2	49.8	143.0
173	49.0	23.88	2.0	7.3	13.4	38.3	210.0
174	39.0	22.22	1.0	9.0	14.9	42.5	152.0
175	29.0	23.78	2.0	8.4	16.3	48.6	208.0
176	38.0	24.98	1.0	9.5	16.8	49.6	185.0

177	47.0	25.88	2.0	8.4	16.1	46.5	261.0
178	25.0	28.63	2.0	8.3	16.5	48.0	401.0
179	29.0	26.89	2.0	8.7	15.9	53.2	244.0
180	27.0	26.58	2.0	6.3	14.3	41.7	243.0
181	23.0	21.91	2.0	6.9	16.8	50.9	311.0
182	22.0	22.15	1.0	9.2	15.9	47.1	272.0
183	45.0	27.25	1.0	7.0	15.7	46.5	295.0
184	45.0	27.10	1.0	11.9	16.3	48.3	360.0
185	32.0	24.22	1.0	10.5	15.7	47.2	311.0
186	35.0	29.36	2.0	9.7	15.5	46.7	222.0
187	39.0	27.64	1.0	6.8	16.9	48.2	175.0
188	46.0	33.22	2.0	7.5	16.3	48.4	222.0
189	32.0	24.49	1.0	8.2	11.2	35.6	266.0
190	28.0	27.10	2.0	5.6	15.5	47.2	206.0
191	38.0	33.06	2.0	7.3	15.8	48.2	171.0
192	28.0	21.74	2.0	8.1	16.4	48.8	290.0
193	34.0	23.18	1.0	7.9	15.8	47.3	303.0
194	46.0	24.22	1.0	9.3	16.6	49.5	218.0
195	47.0	26.12	2.0	6.3	15.4	45.5	174.0
196	25.0	26.3	2.0	6.8	16.0	47.9	191.0
197	37.0	24.80	1.0	10.0	15.6	45.5	216.0
198	38.0	27.48	1.0	11.3	15.7	46.6	226.0
199	50.0	31.22	2.0	7.0	14.9	45.0	297.0
200	29.0	21.37	1.0	10.0	15.7	46.2	157.0
201	28.0	23.37	2.0	10.3	14.8	46.3	247.0
202	34.0	19.41	1.0	8.2	16.7	49.8	198.0
203	29.0	21.79	2.0	11.3	15.4	49.9	317.0
204	29.0	26.83	1.0	6.3	15.6	45.4	269.0
205	33.0	27.78	2.0	9.1	16.4	47.2	244.0
206	37.0	24.69	2.0	7.4	15.1	44.7	321.0
207	53.0	32.0	2.0	6.1	14.8	44.1	167.0
208	36.0	26.4	2.0	7.5	15.7	47.6	265.0
209	25.0	23.18	2.0	7.6	14.3	42.6	279.0
210	31.0	79.82	2.0	6.4	15.1	45.6	277.0
211	20.0	22.86	2.0	5.2	15.0	45.0	226.0

3.2. Metal Konsantrasyonlarının Genel Değerlendirilmesi ve Verilerin Normal Dağılıma Uygunluğu

Yapılan analizler sonucu elde edilen metal konsantrasyonlarının yaş, tütün kullanımı ve BKİ gibi diğer parametrelerle arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla yapılacak olan hipotez testlerine karar vermek için, öncelikle ölçülen metal konsantrasyonlarının normal bir dağılım gösterip göstermediği test edilmiştir. Örneklem büyüklüğü 30'dan büyük olduğu için verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi kullanılarak belirlenmiştir. Kolmogrov-Smirnov testi sonucu elde edilen ortalama, standart sapma ve p değerleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir. Bu çizelgede Zn ve Cu metal değerlerinin normal dağıldığı ($p>0.05$), Pb, Cd ve Fe metal değerlerinin ise normal dağılmadığı ($p<0.05$) görülmektedir.

Çizelge 3.2. Metal konsantrasyonlarının normal dağılıma uygunluğu

Metaller	n	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama değer	Standart sapma	p değeri
Zn (ppm)	211	2,21	7,63	4,84	0,79	0,694
Cu (ppm)	211	0,49	2,63	1,09	0,20	0,102
Pb (ppb)	211	8,53	83,27	25,13	1,24	0,000
Cd (ppb)	211	0,10	5,04	1,27	0,87	0,000
Fe (ppm)	211	215,93	593,13	476,54	4,24	0,042

Normal dağılım göstermeyen Pb, Cd ve Fe değerlerinin logaritmaları alınarak logPb, logCd ile logFe olmak üzere yeni değişkenler oluşturulmuş ve bu değişkenlerin de normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile belirlenmiştir (Çizelge 3.3). Çizelgede görüldüğü gibi, logPb ve logCd değerleri normal dağılım gösterirken ($p>0.05$), logFe normal dağılım göstermemiştir ($p<0.05$).

Çizelge 3.3. Logaritmik dönüşüm yapılan metal konsantrasyonlarının normal dağılıma uygunluğu

Metaller	n	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama değer	Standart sapma	p değeri
LogPb	211	0,93	1,92	1,3586	0,18411	0,553
LogFe	211	2,33	2,77	2,6761	0,04347	0,002
LogCd	211	-1,00	0,70	0,0158	0,27804	0,891

Metal düzeylerinin diğer parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılırken Zn, Cu, logPb, logCd ve logFe değerleri kullanılmıştır.

3.3. Metal Düzeyi ile Yaş Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, logPb, logCd ve logFe metal konsantrasyonları ve bireylerin yaşları arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Yaş aralıkları 40'dan küçük ve 40'dan büyük olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, Cu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,01$). Zn, logPb, logCd ve logFe metal konsantrasyonları ile yaş arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Kanda belirlenen metal konsantrasyonları ile bireylerin yaşları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

Yaş yıl		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	p değeri
Zn (ppm)	<40	164	4,86±0,06	0,79280	2,21	7,63	0,557
	>40	47	4,78±0,12	0,78939	2,59	5,99	
	Toplam	211	4,84±0,05	0,79082	2,21	7,63	
Cu (ppm)	<40	164	1,08±0,01	0,17586	0,49	1,59	** 0,004
	>40	47	1,17±0,04	0,27602	0,69	2,63	
	Toplam	211	1,10±0,01	0,20578	0,49	2,63	
logPb	<40	164	1,36±0,01	0,18081	0,93	1,92	0,931
	>40	47	1,36±0,03	0,19723	1,03	1,79	
	Toplam	211	1,36±0,01	0,18411	0,93	1,92	
logCd	<40	164	0,02±0,02	0,27550	-1,00	0,70	0,994
	>40	47	0,02±0,04	0,28977	-0,62	0,59	
	Toplam	211	0,02±0,02	0,27804	-1,00	0,70	
logFe	<40	164	2,68±0,00	0,04607	2,33	2,77	0,903
	>40	47	2,68±0,01	0,03327	2,61	2,75	
	Toplam	211	2,68±0,00	0,04347	2,33	2,77	

3.4. Metal Düzeyleri ile BKİ Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonları ve bireylere ait beden kitle indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Bu analiz yapılırken örneklere ait BKİ değerleri, 0-24,9 kg/m² (normal) ve 24,9 kg/m² üstü (kilolu) olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir (Çizelge 3.5.).

Çizelgede de görüldüğü gibi, sadece beden kitle indeksi ile Cd arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Bununla birlikte, Zn, Cu, Pb ve Fe metalleri ile BKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Çizelge 3.5. Kanda belirlenen metal konsantrasyonları ile bireylere ait BKİ değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

	BKİ Kg/m²	Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimu m değer	p değeri
Zn (ppm)	0-24,9	97	4,79±0,09	0,84196	2,78	7,63	0,350
	24,9-	114	4,89±0,07	0,74507	2,21	6,31	
	Toplam	211	4,84±0,05	0,79082	2,21	7,63	
Cu (ppm)	0-24,9	97	1,09±0,03	0,24475	0,49	2,63	0,566
	24,9-	114	1,11±0,02	0,16637	0,69	1,77	
	Toplam	211	1,10±0,01	0,20578	0,49	2,63	
logPb	0-24,9	97	1,37±0,02	0,17497	1,01	1,92	0,295
	24,9-	114	1,35±0,02	0,19169	0,93	1,92	
	Toplam	211	1,36±0,01	0,18411	0,93	1,92	
logCd	0-24,9	97	0,06±0,03	0,26711	-0,49	0,66	0,05
	24,9-	114	-0,02±0,03	0,28361	-1,00	0,70	
	Toplam	211	0,02±0,02	0,27804	-1,00	0,70	
logFe	0-24,9	97	2,67±0,00	0,03800	2,51	2,77	0,202
	24,9-	114	2,68±0,00	0,04751	2,33	2,75	
	Toplam	211	2,68±0,00	0,04347	2,33	2,77	

3.5. Metal Düzeyleri ile tütün Kullanımı Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonları ile bireylerin tütün kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Tütün kullanımı ile metal konsantrasyonlarına ait istatistiksel veriler Çizelge 3.6'da sunulmuştur.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, tütün kullanımı ile Cd arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen ($p < 0.05$), diğer metaller ile tütün kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Çizelge 3.6. Metal konsantrasyonları ile bireylerin tütün kullanımı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

Tütün Kullanımı		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P değ.
Zn	Kullanan	119	4,80±0,07	0,75504	2,21	6,39	0,369
	Kullanmayan	92	4,90±0,09	0,83569	2,59	7,63	
	Toplam	211	4,84±0,05	0,79082	2,21	7,63	
Cu	Kullanan	119	1,10±0,02	0,21973	0,52	2,63	0,498
	Kullanmayan	92	1,09±0,02	0,18681	0,49	1,53	
	Toplam	211	1,10±0,01	0,20578	0,49	2,63	
LogPb	Kullanan	119	1,37±0,02	0,19115	0,93	1,92	0,541
	Kullanmayan	92	1,35±0,02	0,17522	1,03	1,92	
	Toplam	211	1,36±0,01	0,18411	0,93	1,92	
LogCd	Kullanan	119	0,12±0,02	0,25686	-0,49	0,70	0,000
	Kullanmayan	92	-0,12±0,03	0,24039	-1,00	0,54	
	Toplam	211	0,02±0,02	0,27804	-1,00	0,70	
LogFe	Kullanan	119	2,68±0,00	0,05055	2,33	2,75	0,645
	Kullanmayan	92	2,67±0,00	0,03229	2,59	2,77	
	Toplam	211	2,68±0,00	0,04347	2,33	2,77	

3.6. Metal Düzeyleri ile Kandaki Wbc Miktarı Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki Wbc miktarı arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Örneklerle ait Wbc miktarı $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den az ve çok olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir ve sonuçlar Çizelge 3.7'de verilmiştir. Çizelgede de görüldüğü gibi, değerlendirmeye alınan hiçbir metal ile kandaki Wbc miktarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.7. Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki WBC miktarı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

Wbc miktarı $\times 10^3/\mu\text{L}$		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Zn (ppm)	<10	186	4,84±0,58	0,78514	2,21	7,63	0,888
	>10	24	4,86±0,18	0,86522	2,78	6,42	
	Toplam	211	4,84±0,55	0,79253	2,21	7,63	
Cu (ppm)	<10	186	1,10±0,15	0,21100	0,49	2,63	0,418
	>10	24	1,07±0,33	0,16130	0,75	1,44	
	Toplam	211	1,10±0,14	0,20592	0,49	2,63	
LogPb	<10	186	1,36±0,013	0,18328	0,93	1,92	0,358
	>10	24	1,33±0,038	0,18825	1,02	1,72	
	Toplam	211	1,36±0,013	0,18377	0,93	1,92	
LogCd	<10	186	0,01±0,020	0,27958	-1,00	0,70	0,217
	>10	24	0,08±0,052	0,25612	-0,39	0,62	
	Toplam	211	0,02±0,019	0,27744	-1,00	0,70	
LogFe	<10	186	2,68±0,003	0,04198	2,33	2,77	0,814
	>10	24	2,67±0,011	0,05508	2,47	2,75	
	Toplam	211	2,68±0,003	0,04352	2,33	2,77	

3.7. Metal Düzeyleri ile Kandaki Hemoglobin Değeri Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki hemoglobin değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Örneklerle ait hemoglobin değerleri 15 g/dL'den az ve çok olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir (Çizelge 3.8). Çizelgede de görüldüğü gibi, analiz edilen metallerden Fe ile kandaki hemoglobin değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Zn, Cu, LogPb ve LogCd ile kandaki hemoglobin değeri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 3.8. Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki hemoglobin değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

Hemoglobin değeri gr/dl		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	P değeri
Zn (ppm)	<15	38	4,84±0,13	0,78681	2,59	6,21	0,993
	>15	173	4,84±0,06	0,79397	2,21	7,63	
	Toplam	211	4,84±0,05	0,79082	2,21	7,63	
Cu (ppm)	<15	38	1,09±0,04	0,22901	0,49	1,59	0,689
	>15	173	1,10±0,015	0,20094	0,52	2,63	
	Toplam	211	1,01±0,01	0,20578	0,49	2,63	
LogPb	<15	38	1,31±0,03	0,16259	01,01	1,68	0,070
	>15	173	1,37±0,01	0,18722	0,93	1,92	
	Toplam	211	1,36±0,01	0,18411	0,93	1,92	
LogCd	<15	38	-0,03±0,04	0,25212	-0,49	0,46	0,288
	>15	173	0,03±0,02	0,28320	-1,00	0,70	
	Toplam	211	0,02±0,02	0,27804	-1,00	0,70	
LogFe	<15	38	2,65±0,01	0,04249	2,51	2,73	**
	>15	173	2,68±0,00	0,04229	2,33	2,77	0,000
	Toplam	211	2,68±0,00	0,04347	2,33	2,77	

3.8. Metal Düzeyleri ile Kandaki Hematokrit Değeri Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki hematokrit değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Örneklerle ait hematokrit değerleri %50'nin altında ve üstünde olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve sonuçlar Çizelge 3.9'da sunulmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, kandaki hematokrit değeri ile Pb ve Fe arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup ($p < 0.05$), analiz edilen diğer metaller ile hematokrit değeri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Çizelge 3.9. Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki hematokrit değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

	Hematokrit değeri %	Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	P değeri
Zn (ppm)	<50	182	4,81±0,06	0,76847	2,21	7,63	0,239
	>50	29	5,00±0,17	0,91752	2,59	6,47	
	Toplam	211	4,84±0,054	0,79082	2,21	7,63	
Cu (ppm)	<50	182	1,10±0,02	0,20527	0,49	2,63	0,720
	>50	29	1,09±0,04	0,21214	0,52	1,77	
	Toplam	211	1,10±0,01	0,20578	0,49	2,63	
LogPb	<50	182	1,35±0,01	0,17760	0,93	1,92	0,016
	>50	29	1,43±0,04	0,20832	1,02	1,92	
	Toplam	211	1,36±0,01	0,18411	0,93	1,92	
LogCd	<50	182	0,01±0,02	0,27757	-1,00	0,70	0,207
	>50	29	0,08±0,05	0,27811	-0,42	0,66	
	Toplam	211	0,02±0,02	0,27804	-1,00	0,70	
LogFe	<50	182	2,67±0,00	0,04333	2,33	2,77	0,02
	>50	29	2,70±0,01	0,03724	2,61	2,75	
	Toplam	211	2,68±0,00	0,04347	2,33	2,77	

3.9. Metal Düzeyleri ile Platellet Miktarı Arasındaki İlişki

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki platellet miktarı arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Örneklerle ait platellet miktarları, $160 \times 10^3/\mu\text{L}$ az ve çok olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir (Çizelge 3.10). Yapılan One-Way ANOVA analizi sonucunda ise, kandaki platellet miktarı ile Pb arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuşken ($p < 0.05$), konsantrasyonları ölçülen diğer metallerle kandaki platellet miktarı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 3.10. Metal konsantrasyonları ile bireylerin kanındaki platellet sayısı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler

Platellet Sayısı x10 ³ /μL		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	P değeri
Zn (ppm)	<160	18	4,53±0,19	0,81373	3,17	5,89	0,082
	>160	193	4,87±0,06	0,78456	2,221	7,63	
	Toplam	211	4,84±0,05	0,79082	2,21	7,63	
Cu (ppm)	<160	18	1,11±0,04	0,18890	0,76	1,59	0,731
	>160	193	1,10±0,01	0,20767	0,49	2,63	
	Toplam	211	1,10±0,01	0,20578	0,49	2,63	
LogPb	<160	18	1,44±0,06	0,23498	1,06	1,92	0,039
	>160	193	1,35±0,01	0,17731	0,93	1,92	
	Toplam	211	1,36±0,01	0,18411	0,93	1,92	
LogCd	<160	18	0,09±0,05	0,22979	-0,24	0,56	0,256
	>160	193	0,01±0,02	0,28171	-1,00	0,70	
	Toplam	211	0,02±0,02	0,27804	-1,00	0,70	
LogFe	<160	18	2,69±0,01	0,03166	2,60	2,75	0,363
	>160	193	2,68±0,00	0,04438	2,33	2,77	
	Toplam	211	2,68±0,00	0,04347	2,33	2,77	

3.10. Metal Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Kan örneklerine ait Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal konsantrasyonlarının birbirleri ile ilişkisi Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. (Çizelge 3.11). Yapılan korelasyon analizi sonucunda, Zn ve Fe metalleri arasında kuvvetli ve doğrusal bir ilişkinin olduğu görülmüştür ($p < 0,01$). Bununla birlikte, diğer metallerin arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Çizelge 3.11. Metallerin birbirine göre konsantrasyonlarının korelasyonu

		Zn	Cu	logPb	logCd	logFe
Zn	Pearson korelasyonu	1	0,058	0,072	-0,034	0,429**
	p değeri		0,401	0,299	0,622	0,000
	n	211	211	211	211	211
Cu	Pearson korelasyonu	0,058	1	0,108	0,082	0,047
	p değeri	0,401		0,119	0,235	0,497
	n	211	211	211	211	211
logPb	Pearson korelasyonu	0,072	0,108	1	0,057	0,100
	p değeri	0,299	0,119		0,414	0,147
	n	211	211	211	211	211
logCd	Pearson korelasyonu	-0,034	0,082	0,057	1	0,117
	p değeri	0,622	0,235	0,414		0,089
	n	211	211	211	211	211
logFe	Pearson korelasyonu	0,429**	0,047	0,100	0,117	1
	p değeri	0,000	0,497	0,147	0,089	
	n	211	211	211	211	211

4. TARTIŞMA

Ksenobiyotikleri genel popülasyonun kanında ve idrarında izlemenin bize verebileceği bilgiler şu şekilde sıralanabilir.

- a) Güncel maruziyet geçmişini ve onların üst sınırlarını
- b) Popülasyonun alt grupları arasındaki yerleşim yeri, yaş, cinsiyet ve hayat tarzına bağlı farklılıklar ve uzun vadedeki gidişatı
- c) Eğer varsa epidemik ve toksikolojik çalışmaların temelinde elde edilmiş normal değerlerin üzerinde ölçülen konsantrasyonların genel popülasyona oranı (Ewers ve ark., 1999).

İz elementler in vivo olarak birbirleri ile etkileşebilirler. Bu etkileşim metalin absorpsiyonu ve metabolizmasını etkileyebilir (Mills, 1985; Nordberg ve ark., 1986; Beyersmann, 1991; Elsenhaus ve ark., 1991; Telis˘man, 1995; WHO, 1996). Elementler birbirlerini takip eden doz-cevap ilişkilerinin değişimleri ile kimyasal veya biyolojik olarak etkileyebilirler. Bundan hem toksik hemde esansiyel elementler potansiyel olarak etkilenir. Bu tip bir etkileşimin neticesinde toksik etkilerin modifikasyonu meydana gelebilir. Ancak esansiyel elementler için etkileşimin sonucu metal eksikliği, yada fazlalığı şeklinde gözlenir (WHO, 1996). Elementler arası etkileşimlerin daha iyi anlaşılması iz element toksisitesinin etkilenebilirliğini önceden tahmin edebilme becerisini artırır. Aynı zamanda metal eksikliği yada fazlalığını öngörmeye yardımcı olur.

Kadmiyum iyonlarının çevresel kontaminasyonu sıklıkla çinko, bakır ve kurşun madeni eritme tesislerinin olduğu yerlerde görülür. Diğer ağır metaller için de söz konusu olduğu gibi kömürün yanması sonucu da kadmiyum kirliliği meydana gelir (Baird, 2000). Besin yoluyla alınan haftalık kadmiyum miktarı 0,21 ila 0,42 mg aralığındadır. Bu değer, Dünya Sağlık Örgütünün tavsiye ettiği azami değere yakındır (O'Neill, 1994). Kadmiyum iyonları nefrotoksiktir ve proteinüri ile birlikte renal disfonksiona neden olabilir. Kanda normal kadmiyum seviyesi 5µg/L 'nin altındadır. Ancak akut toksik etkiler kan-Cd konsantrasyonu 50 µg/L yi geçtiği zaman gözlenir.

Batariova ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada; yetişkinlerde medyan kan-kadmiyum seviyesi 0,5 µg/L olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda kan-kadmiyum seviyesi ortalama $1,27 \pm 0,87$ µg/L olarak bulunmuştur.

Kanda kadmiyum düzeyini yükselten kronik maruziyetinin en büyük kaynaklarından biri, organik bazlı boyaların hiçbir koruyucu maske kullanmadan serpilerek solunmasıdır (Del'Omo ve ark., 1999). Açıklamalardan anlaşıldığı gibi kanda kadmiyum seviyesi çok düşüktür ve ölçüm için hassas analitik metodlar kullanmak gerekir. Mevcut çalışmamızda da kan-kadmiyum seviyesini ölçmek için hassas analitik bir ölçüm metodu olan Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektroskop cihazı kullanılmıştır.

Kan-kadmiyum konsantrasyonu; beslenme, tütün kullanımı, yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, meslek ve kullanılan medikal ürünler gibi bazı faktörlerden etkilenebilir (Herber ve ark., 1997). Kan kadmiyum düzeyi mesleki ve çevresel kadmiyum maruziyeti için iyi bir biyolojik gösterge olup, günlük kadmiyum maruziyetini yansıtır.

Mevcut çalışmamızda tütün kullananların kan kadmiyum seviyesi kullanmayalara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p < 0,01$). Literatürde bizim bulgularımızı destekleyen bir dizi bilimsel araştırma sonuçları mevcuttur. Dell'omo ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada tütün kullananların kan-kadmiyum düzeyi kullanmayanlara göre iki kat fazla bulunmuştur. Batariova ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada; tütün kullanan grupta (1,3 µg/L) kullanmayan gruba (0,40 µg/L) göre üç kat daha yüksek medyan kan-kadmiyum konsantrasyonu belirlenmiştir. Bu bulgular kan-kadmiyum düzeyinin tütün kullananlarda kullanmayanlara göre iki ila beş kat daha fazla olduğunu gösteren diğer bilimsel çalışmalarla uyumludur (Brockhaus ve ark., 1983; Friberg ve Vahter, 1983; Alessio ve ark., 1994; Roggi ve ark., 1995; Jarup ve ark., 1998). Genel popülasyonda, tütün kullanma alışkanlığı kan-kadmiyum düzeyini önemli derecede etkiler (ATSDR, 2002; Shaham ve ark., 1996).

Mevcut çalışmamızda kan-kadmiyum seviyeleri ile beden kitle indeksi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p = 0,05$). Ancak kan-kadmiyum seviyeleri ile yaş arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Batariova ve arkadaşlarının

(2006) sürdürdüğü çalışma sonuçları da bizim yaşla ilgili bulgumuzu desteklemektedir.

Kurşun iyonlarının toksisitesi özellikle çocukların maruz kaldığı akut toksik etkilerle belgelenmiştir (Hardcastle ve ark., 2002; Von Schirnding ve ark., 2003). Kanda normal kurşun seviyesi 0 ila 2×10^{-7} M aralığındadır (Hardcastle ve ark., 2002). Hoyer ve Florence (1987) klinik olarak anlamlı kurşun maruziyeti konsantrasyonlarının mikromolar aralıkta olduğunu bildirmiştir.

Vural ve Güvendik'in (1982) Ankara'da yaptıkları çalışmada kan-kurşun konsantrasyonu $165,42 \pm 6,64$ µg/l bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda ise kan-kurşun konsantrasyonu $25,13 \pm 1,24$ µg/l olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında, bu bölgede yaşayan insanların kan-kurşun konsantrasyonlarında önemli derecede (yaklaşık 7 kat) azalma görülmektedir.

Kan-kurşun konsantrasyonları genellikle cinsiyet, yaş ve tütün kullanma alışkanlıkları ile ilişkilidir. Kadınlar genellikle erkeklerden daha az kan-kurşun konsantrasyonuna sahiptirler. Bunun ana sebepleri daha az maruziyet, daha az hematokrit (WHO, 1995) ve kurşun metabolizmasındaki farklılıklardır (Popovic ve ark., 2005).

Batariova ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada; yetişkinlerdeki kan-kurşun medyan seviyesi 33 µg/l olarak bulunmuştur. Batariova ve arkadaşları (1999) tütün kullanan grup ile kulanmayan grupla karşılaştırdığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde tütün kullanan grupta kan-kurşun seviyesi (36 µg/l) kulanmayan gruptaki kan-kurşun seviyesine (31 µg/l) göre yüksek çıkmıştır. Aynı zamanda kan-kurşun seviyesinin tütün kullananlarda kulanmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (Jakubowski ve ark., 1996; Mortada ve ark., 2004; Qu ve ark., 1993; Yang ve ark., 1996). Mevcut çalışmamızda logPb tütün kullanan grup için $1,37 \pm 0,02$ µg/l iken logPb kulanmayan grupta $1,35 \pm 0,02$ µg/l olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da tütün kullanan gruptaki kan-kurşun düzeyleri ortalaması daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($p=0,541$). Bunun sebebi istatistiksel analiz için logaritmaları alınan kan-kurşun konsantrasyon değerleri olabilir.

Batariova ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında kan-kurşun düzeylerinin yaşla artışı gözlenmiştir. Bu bulguyu destekleyen diğer bir çalışmada Sole' ve arkadaşları tarafından (1998) yapılmıştır. Bu verilerle uyuşmayacak şekilde mevcut çalışmamızda yaş ile kan-kurşun düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,931$). Diğer çalışmalarda bulunan yaş ile anlamlı şekilde artan kan-kurşun düzeyinin bizim çalışmamızda gözlenememiş olmasının sebebi, normal dağılım göstermeyen kan-kurşun konsantrasyonlarının logaritmasının alınması olabilir.

Çalışmamızda kan-logPb düzeyleri ile kan-platlet ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kan-platlet miktarı $160 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan grupta kan-logPb değeri ($1,44 \pm 0,06$) kan-platlet miktarı $160 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde olan gruba ($1,35 \pm 0,01$) göre daha yüksek çıkmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur $p=0,039$ ($p<0,05$).

Hematokrit değerleri 50'nin altındaki grupta kan-logPb değeri $1,35 \pm 0,01$ iken hematokrit değeri 50'nin üzerindeki grupta ortalama kan-logPb değeri $1,43 \pm 0,04$ olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur $p=0,016$ ($p<0,05$).

Kurşunlu benzini yasaklayan ülkelerde çevresel kurşun maruziyetinin oldukça düştüğü bilinmektedir (Thomas ve ark., 1999). Akaryakıtta yavaş yavaş düşürülen kurşun miktarı sanayileşmiş ülkelerdeki genel popülasyonda kan-kurşun seviyesinin düşmesine neden olmuştur (Bono ve ark., 1995; Becker ve ark., 2002; Strömberg ve ark., 2003).

Mevcut çalışmada kan-çinko konsantrasyonu ortalaması $4,84 \pm 0,79$ mg/l olarak bulunmuştur. Çinko iyonları kanda normal olarak yüksek seviyede bulunurlar (10^{-5} M) (Xu ve ark., 1994). Kan-Zn değerinin normalden sapması belli hastalıkların ön tanısını koymada kullanılır (Szpunar ve ark., 1997). İnsanda kronik metabolik bozukluk çinko eksikliği yada fazlalığı ile sonuçlanabilir (Tripathi ve ark., 2001). Çinko eksikliğinin klinik özellikleri, testiküler atrofi, iskelet gelişimi ve büyüme gecikmesi şeklindedir (Carl ve ark., 2001).

Kırmızı kan hücrelerindeki çinko konsantrasyonu, Graves hastalığı ile geçici tirotoksikozu ayırt edebilmek için ölçülmüştür (Sayama ve ark., 1998). Bu analiz çocukluktaki yaygın enfeksiyon sendromlarının ön işaretlerini gözlemlemek içinde kullanılabilir (Saner ve ark., 2000).

Mevcut çalışmamız sonunda yapılan istatistiksel analizler neticesinde kan-çinko düzeyleri ile yaş, BKİ ve diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak kan-metal konsantrasyonlarının birbirleriyle olan ilişkisini test etmek için kullanılan korelasyon analizi sonucu, kan-bakır ve kan çinko konsantrasyonları için pearson korelasyonu 0,058, p değeri ise 0,041 olarak bulunmuştur. Kanda veya serumda iki iz element arasında bir korelasyon gözleniyor ise, bu metaller arası etkileşim olduğu şüphesine işaret eder. Örneğin, bakır ve çinko konsantrasyonlarının uyumlu bir ilişki gösterdiği bilinmektedir (Grandjean ve ark., 1992). Aynı zamanda bakır ve çinko vücutta etkileşir (Bremner ve Beattie, 1995). Buna benzer bir örnek ise selenyum ile bazı toksik metaller arasında görülür (Bensryd ve ark., 1994; Osman ve ark., 1998). Mevcut çalışmada kan-logFe ile kan-Zn değerleri için uygulanan korelasyon analizi sonucunda pearson korelasyonu 0,429 olarak bulunmuştur.

Kandaki çinko iyonları genellikle Atomik Absorpsiyon Spektroskopu kullanılarak analiz edilir (Brockhaus, 1973). ICP-MS metotları kullanılarak da analiz yapılabilir (Vanhoe ve ark., 1989; Schramel ve ark., 1999). Ancak mevcut çalışmada kan-çinko konsantrasyonunu ölçmek için Alevli Atomik Absorpsiyon Spektroskopu kullanıldı.

Bakır albumin ve serüloplazmine bağlı halde plazmada bulunur. Bağırsaktan karaciğere taşınımı sırasında plazmadaki bağlı Cu düzenlenmesiyle ilgili bilgi azdır. Karaciğere alınımı dışardan alımla çok değişmektedir. Karaciğer dışı dokulara ve fetal dokulara alımı ise, tam olarak anlaşılmamıştır. Hücre içi taşınımında şaperonlar denilen özel taşıyıcı proteinler görev yapmaktadır. Karaciğerden atılması safra salgısıyla olup, geri emilim azdır (Schümann ve ark. 2002).

Vücuttaki Cu düzeyi; emilim, dağılım, depolama ve atılımı arasındaki hassas bir denge ile düzenlenir. Önce bağırsak hücrelerindeki özel taşıyıcı proteinler diyetle

alınan Cu'nun emilimini ve dolaşıma geçişini kontrol eder. Emilen Cu karaciğere transkuprein, histidin ve albumine bağlı olarak portal dolaşımla ulaşır (Weiss ve Linder, 1985, Masuoka ve ark., 1993).

Mevcut çalışmamızda ortalama kan-Cu konsantrasyonu $1,09 \pm 0,20$ mg/l olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizler neticesinde kan-bakır konsantrasyonları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir, $p=0,004$ ($p<0,01$). Kırk yaş üstü grupta ortalama kan-bakır konsantrasyonu $1,08 \pm 0,01$ mg/l olarak bulunurken kırk yaş altı grupta ortalama kan-bakır konsantrasyonu $1,17 \pm 0,04$ mg/l olarak bulunmuştur. Buna karşın, BKİ, tütün kullanımı ve diğer parametrelerle kan-bakır düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kanda bakır analizi için Varian, Alevli Atomik Absorbsiyon Spektroskop cihazı kullanılmıştır.

Demirin ana görevi aynı zamanda hemoglobinin bir parçası olan Hem'i oluşturmaktır. Kanda oksijen taşımakla görevli olan Hb'nin görevini yapabilmesi için yapısında demir bulunması gereklidir. Hb, vücutta bulunan tüm demir miktarının üçte ikisini bünyesinde bulundurur. Oksijen ayrıca kastaki diğer bir hem proteini olan miyoglobülin ile bağlanır. Son yıllarda hücresel düzeyde yeni proteinlerin keşfi ile moleküler kontrol, emilim, depolanma ve organizma demir döngüsünün moleküler yolları ile ilgili demir metabolizmasında çok büyük değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur (Ganz T., 2006; Ganz T., 2004).

İnsanda toplam vücut demir miktarı ağırlık, Hb konsantrasyonu, cins ve yaşa bağlı olarak değişir. Tam zamanlı doğan bir yenidoğanda 75 mg/kg olan vücut demiri bir yaşında 40-50 mg/kg'a kadar düşer (Oski ve Naiman, 1982). Erişkinlerde bu miktarlar daha düşüktür. Yetişkin erkekte yaklaşık 35-45 mg/kg ve premenopozal kadınlarda yaklaşık 35 mg/kg total vücut demiri bulunur. Demir metabolizması iki cins arasında farklılık göstermez, normal değerler arasındaki farklılık kadınlarda demir eksikliğinin yaygın olarak görülmesinden kaynaklanır (Andrews N., 1999).

Normal yetişkin bir bireyde toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4gr (3-5gr) civarındadır (Hagar ve ark., 2002). Vücuttaki demirin bileşiklerdeki dağılımı yüzdelik olarak incelendiğinde, ortalama olarak Hb'de %70, ferritin ve hemosiderinde %25, miyoglobinde %3-4, transferrin, %2'si hücreler arası sıvıda, %0.1'i sitokromlarda,

%0.1'i demir-enzim komplekslerinde, %0.1'i plazmada transferrine bağı olarak bulunur.

Demir vücutta günlük 1-2 mg kadar kaybedilir ve diyetle alınan demirin sadece %10'u (~1–2 mg) günlük kayıpları telafi etmek, veya vücudun ihtiyacına göre depolanmak üzere kaybedilen demir, bağırsak epitel hücreleri tarafından aynı oranda emilir (Gantz , 2006; Gantz , 2004).

Çalışmamızda ortalama kan-demir konsantrasyonu $476,54 \pm 42,4$ mg/l olarak bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizi sonucu logFe değerleri ile Zn düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Kan-logFe değerleri ile hematokrin ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hematokrin değeri 50'nin üzerinde olan grupta kan-logFe değeri $2,67 \pm 0,00$ bulunurken, hematokrin değeri 50'nin altında olan grupta kan-logFe değeri $2,70 \pm 0,01$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur $p=0,02$ ($p<0,05$). Aynı zamanda, hemoglobin değerleri ile kan-logFe değerleri arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Hemoglobin değeri 15gr/dl'in üzeri olan grupta ortalama kan-logFe değeri $2,68 \pm 0,00$ olarak bulunurken, hemoglobin değeri 15gr/dl'in altında bulunan gruptaki ortalama kan-logFe değeri $2,65 \pm 0,01$ olarak bulunmuştur ($p<0,01$).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ankara Hastanesi Kan Merkezinden alınan 211 kan vericisinden alınan kan örneklerinde Cu, Zn, Fe, Pb ve Cd düzeylerinin belirlenmesi için AAS cihazında yöntem kuruldu ve düzeyler belirlendi. Bireylere ait yaş, BKİ, tütün kullanımı, kan-Wbc miktarı, kan-hemoglobin değeri, kan-hematokrit değeri, kan-platellet değeri ile kanda ölçülen metal düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Bunlara ek olarak, ölçülen metal değerlerinin kendi aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyona sahip olup olmadığı da belirlendi. Örneklerin boy ve kilo bilgilerinden vücut kitle indeksi hesaplanarak metal birikimi ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak, One-Way ANOVA analizi ile yapılmıştır. Kan örneklerine ait Zn, Cu, logPb, logCd ve logFe metal konsantrasyonlarının bireylerin yaşlarına göre istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, Cu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Zn, logPb, logCd ve logFe metal konsantrasyonları ile yaş arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$). Metal konsantrasyonlarının bireylere ait beden kitle indeksine göre istatistiksel değerlendirilmesi sonucu, yalnızca beden kitle indeksi ile Cd arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p\leq 0,05$). Bununla birlikte, Zn, Cu, Pb ve Fe metalleri ile BKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Metal konsantrasyonlarının bireylerin tütün kullanımına göre istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, tütün kullanımı ile Cd arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen ($p<0,05$), diğer metaller ile tütün kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Değerlendirmeye alınan hiçbir metal ile kandaki Wbc miktarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Analiz edilen metallerden Fe ile kandaki hemoglobin değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Zn, Cu, LogPb ve LogCd ile kandaki hemoglobin değeri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, kandaki hematokrit değeri ile Pb ve Fe arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup ($p<0,05$), analiz edilen diğer metaller ile hematokrit değeri arasında anlamlı bir ilişki tespit

edilmemiştir ($p>0.05$). Kandaki platellet miktarı ile Pb arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuşken ($p<0.05$), konsantrasyonları ölçülen diğer metallerle kandaki platellet miktarı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Yapılan korelasyon analizi sonucunda, Zn ve Fe metalleri arasında kuvvetli ve doğrusal bir ilişkinin olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bununla birlikte, diğer metallerin arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Yapılan bu çalışma ile toplumumuzda kan donörü olan sağlıklı erkek bireylerin kanlarında iz element ve toksik metal düzeyleri belirlenmiştir. Bu donörlerin sağlık göstergesi kabul edilen verileri ve metal konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Araştırmamızın amacı ülkemizde eksikliğini hissettiğimiz sayısal standart bir veritabanı oluşturmaktır. Bu sayede gelecek yıllarda yapılacak toksikolojik araştırmalara veri sağlamaktır. Bu tip bir çalışmanın daha geniş bir popülasyonda, ülkemizin farklı ekolojik bölgelerinde aralıklı olarak yapılması, adli toksikoloji çevre toksikolojisi, klinik toksikoloji alanlarında yararlı olacaktır. Özellikle çevre bilincinin ve beslenme alışkanlıklarımızın değiştiği günümüzde, ağır metal düzeylerinin sağlıklı insan metabolizmasındaki miktarı, adli olayların ve işçi sağlığını araştırmada büyük önem taşır.

ÖZET

Kan Bankası Donörlerinden Alınan Kanlarda Toksik Metal ve İz Element ve Düzeyleri

Bu çalışmanın amacı, toksikolojik önemi olan ve çevrede yaygın olarak bulunan kadmiyum ve kurşun gibi metaller ile demir, çinko ve bakır gibi esansiyel elementlerin kan bankası donörlerinin kanlarındaki düzeyinin belirlenmesidir.

Ankara Hastanesi Kan merkezine bağış yapan 211 erkek donörün kan metal düzeyi, toksik metaller olan kadmiyum ve kurşun düzeyini belirlemek için, Grafit Fırınli Atomik Absorbsiyon Spektroskobu, bakır ve çinko iz elementleri için Alevli Atomik Absorbsiyon Spektroskobu kullanılarak belirlenmiştir.

Mevcut çalışmada kanda analizi yapılan çinko, bakır, demir, kurşun ve kadmiyumun konsantrasyonları sırası ile $4,84 \pm 0,79$ ppm, $1,09 \pm 0,20$ ppm, $476,54 \pm 42,4$ ppm, $25,13 \pm 1,24$ ppb, $1,27 \pm 0,87$ ppb olarak belirlenmiştir.

İlk olarak, metallerin birbirleriyle veya yaş, tütün kullanımı, beden kitle indeksi gibi parametrelerle olan ilişkilerini belirlemek için hangi istatistiksel hipotezin seçileceğine karar vermek adına, metal seviyelerinin normal dağılım gösterip göstermediği test edildi. Örnek sayısı otuzdan fazla olduğu için, verilere uygun olan Kolmogrov-Smirnov testi uygulandı. Kolmogrov-Smirnov testi sonucunda, Zn ve Cu metallerinin normal olarak dağıldığı gözlemlendi ($p > 0.05$), fakat Pb, Cd ve Fe metalleri normal dağılım göstermediler ($p < 0.05$). Böylece, Pb, Cd ve Fe değerlerinin logaritmaları alınarak yeni değişkenler meydana getirildi. Normal dağılım gösteren logPb, logCd değerlerine ($p > 0.05$) zıt olarak logFe normal dağılım göstermemiştir ($p < 0.05$). Sonuçta, istatistiksel olarak diğer parametrelerle karşılaştırılırken Zn, Cu, logPb, logCd, logFe değerleri kullanılmıştır.

Kanda Zn, Cu, logPb, logCd ve logFe metal seviyelerinin yaş, BKİ ve tütün kullanımı alışkanlıklarına göre istatistiksel değerlendirmesi one-way ANOVA testi ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde, gönüllülerin yaş aralıkları, beden kitle indeksleri ve tütün kullanma alışkanlıkları iki gruba bölünmüştür; yaş için 40'tan

büyük ve 40'tan küçük; beden kitle indeksi için, 0-24,9 kg/m² (normal) ve 24,9 kg/m² ve üzeri için (obez); tütün kullanma alışkanlığı için; tütün kullanan ve kullanmayan şeklinde gruplara ayrılmıştır.

İstatistiksel analizlerin sonucunda, kan-bakır düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat, Zn, logPb, logCd ve logFe ile yaş arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İstatistiksel açıdan diğer anlamlı bir fark ise, kan-Cd seviyeleri ile tütün kullanma alışkanlığı ve beden kitle indeksi arasında gözlenmiştir ($p<0,05$). Ancak bu parametrelerle Zn, Cu, logPb ve logFe seviyeleri arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe seviyeleri ile kan beyaz kan hücreleri (wbc), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve platelet (Plt) değerleri arasındaki istatistiksel ilişkiyi değerlendirme için de, One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizler uygulanırken, wbc, Hb, Htc ve Plt değerleri ikiye gruba ayrılmıştır. Beyaz kan hücreleri (wbc) için, $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'den ve $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'den fazla; hemoglobin (Hb) için 15 g/dL'den fazla ve than 15 g/dL'den az ; hematokrit (Htc) için, 50%'den az ve 50%'den fazla; platelet (Plt) için, $160 \times 10^3/\mu\text{l}$ az ve $160 \times 10^3/\mu\text{l}$ den fazla şeklinde gruplar oluşturulmuştur. Metal seviyeleri ile wbc değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Fe düzeyleri ile Hb değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunurken ($p<0,05$) ölçülen diğer metal düzeyleri ile Hb arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kan-Pb ve kan-Fe düzeyleri ile Htc değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunurken ($p<0,05$), ölçülen diğer metallerle Htc arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kan-Pb düzeyleri ile Plt değerleri arasında anlamlı bir fark bulunurken, ($p<0,05$), kanda ölçülen diğer metallerle Plt değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kanda Zn, Cu, LogPb, LogCd ve LogFe metal düzeylerinin birbirleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analizin sonucunda, Zn ve Fe metalleri arasında güçlü liner bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak diğer metaller arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Atomik Absorpsiyon, Bakır, Çinko, Demir, Kadmiyum, Kan bankası, Kurşun.

SUMMARY

Toxic metal and essential element levels in blood obtained from volunteer blood donors

The aim of this study is to determine the level of most abundant metals like cadmium and lead which have toxicological importance and trace elements; iron, zinc and copper in blood of donors.

Trace elements and toxic metal levels were determined in the blood of the Ankara Hastanesi Blood Centre 211 male donors. Lead and cadmium toxic metals were analyzed by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry, iron, copper and zinc trace elements were analyzed by Flame Atomic Absorption Spectroscopy.

The mean levels of Zn, Pb, Fe, Cu and Cd in the blood samples were $4,84 \pm 0,79$ ppm, $1,09 \pm 0,20$ ppm, $476,54 \pm 42,4$ ppm, $25,13 \pm 1,24$ ppb and $1,27 \pm 0,87$ ppb, respectively.

Firstly, it was tested the measured metal levels whether they showed a normal distribution in order to decide which statistical hypothesis testing would be held to determine whether there was a relationship between metal levels and other parameters such as age, cigarette smoking and body mass index (BMI). Kolmogorov-Smirnov test for the appropriateness of the data were used because of the sample size was greater than 30. As a result of Kolmogorov-Smirnov test, it was observed that Zn ve Cu metal values were normally distributed ($p > 0.05$), but Pb, Cd and Fe metals were not in a normal distributed values ($p < 0.05$). Thus, Pb, Cd and Fe values created in the new variables, including algorithms based logPb, log Cd and log Fe. logCd, logPb and logCd values showed normal distribution ($p > 0.05$), whereas logFe did not show a normal distribution ($p < 0.05$). Therefore, Zn, Cu, logPb, logCd logFe values were used when comparing with other parameters statistically.

The statistical evaluation of Zn, Cu, logPb, logCd ve logFe metal levels in the blood according to age, BMI and cigarette smoking was assessed with one-way ANOVA test. While the statistical analysis, age ranges and BMI of volunteers as well as cigarette smoking were divided into two groups: for age, lower than 40 and higher

than 40; for BMI, 0-24,9 kg/m² (normal) and higher than 24,9 kg/m² (overweight) and for cigarette smoking, smoker and non-smoker.

As a result of statistical analysis, a statistically significant difference was found between the level of Cu and age ($p < 0,05$), however a statistically significant difference was not detected between age and the levels of Zn, logPb, logCd and logFe ($p > 0,05$). A statistically significant difference was also found between the level of Cd and BMI as well as cigarette smoking ($p < 0,05$), but a statistically significant difference was not detected between the levels of Zn, Cu, logPb and logFe and these parameters ($p > 0,05$).

The statistical relationship between Zn, Cu, LogPb, LogCd and LogFe levels and white blood cell (wbc), hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc) and platelet (Plt) values in the blood was also assessed with one-way ANOVA test. While the statistical analysis, wbc, Hb, Htc and Plt values were divided into two groups. For wbc, lower than $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ and higher than $10 \times 10^3/\mu\text{l}$; for Hb, lower than 15 g/dL and higher than 15 g/dL; for Htc, lower than 50% and higher than 50%; for Plt, lower than $160 \times 10^3/\mu\text{l}$ and higher than $160 \times 10^3/\mu\text{L}$. No significant association was observed between metal levels and wbc values ($p > 0,05$). A significant difference was found between Fe levels and Hb value ($p < 0,05$), but a statistically significant association was not found between Hb value and other measured metal levels ($p > 0,05$). While there was a statistically significant difference between Pb and Fe levels and Htc value in the blood ($p < 0,05$), a significant difference was not found between Htc value and other measured metal levels ($p > 0,05$). It was found a significant association between Pb level and Plt value ($p < 0,05$), whereas a significant difference was not found between Plt value in the blood and other measured metal levels ($p > 0,05$).

The relationship between Zn, Cu, LogPb, LogCd and LogFe metal levels in the blood was also assessed with correlation analysis. As a result of this analysis, a strong and linear relationship was found between Zn and Fe metals ($p < 0,05$). However, no significant relationship was found between other metals ($p > 0,05$).

Key Words: Blood donors, Cadmium, Copper, Iron, Lead, Zinc,

KAYNAKLAR

- AIUTO, LT., POWELL, SR. (1995) Characterization of the antiarrhythmic effect of the trace element zinc and its potential relationship to inhibition of oxidative stress. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **8**:173
- ALESSIO, L., APOSTOLI, P., BRAGA, M., DUCA, PG., HERBER, RFM., NORDBERG, G., VESTERBERG, O. (1994) Estimation of pooled reference values for cadmium in blood using meta-analysis and TRACY criteria. *Sci Total Environ*; **152**:169-177.
- ALFVEN, T., JARUP, L., ELINDER, CG. (2002). Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ. Health Perspect.*, **110**:699-702.
- ALT, ER., STERNLIEB, I., GOLDFISCHER, S. (1990) The cytopathology of metal overload. *Int. Rev. Exp. Pathol.*, **31**:165-188.
- ANDREWS, GK. (2001) Cellular zinc sensors: MTF-1 regulation of gene expression. *Biometals* **14**:223-237.
- ANDREWS, NC. (1999). Disorders of iron metabolism. *N. Eng. J. Med.*, 341 (26): 1986-1995.
- ATSDR (2002) Toxicological profile for lead. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ATSDR (2005) Toxicological profile for lead. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- BAIRD, C. (2000) Environmental Chemistry, 2nd Edition, *W.H Freeman and Company*, New York
- BAKER, JR., SATARUG, S., REILLY, PE., EDWARDS, RJ., ARIYOSHI, N., KAMATAKI, T., MOORE, MR., WILLIAMS, DJ. (2001) Relationships between non-occupational cadmium exposure and expression of nine cytochrome P450 forms in human liver and kidney cortex samples. *Biochem Pharmacol.* **62(6)**:713-21.
- BANNON, DI., ABOUNADER, R., LEES, PSJ., BRESSLER, JP. (2003) Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Cell Physiol.* **284**: 44- 50
- BARCELOUX, DG. (1999) Copper. *J. Toxicol. Clin. Toxicol*, **37**:217- 230
- BARLTROP, D., KHOO, HE. (1975) The influence of nutritional factors on lead absorption. *Postgrad. Med. J.* **51**:795-800.

- BARLTROP, D., MEEK, F. (1979) Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch. Environ. Health*, **34**:280-285.
- BARTON, JC. (1984) Active transport of lead-210 by everted segments of rat duodenum. *Am. J. Physiol.* **247**: 193– 198.
- BATÁRIOVÁ, A., SPEVÁCKOVÁ, V., BENES, B., CEJCHANOVÁ, M., SMÍD, J., CERNÁ, M. (2006) Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health*. Jul;**209**(4):359-66. Epub Jun 5.
- BATTERSBY S., CHANDLER JA. (1977). Correlation between elemental composition and motility of human spermatozoa. *Fertil. Steril.*, **28**: 557-561.
- BECKER, K., KAUS, S., KRAUSE, CH., LEPOM, P., SCHULZ, CH., SEIWERT, M., SEIFERT, B., (2002) . German Environmental Survey (1998) (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **205**, 297–308.
- BELOWWOOD EJ. (1977). Trace Elements in Human and Animal Nutrition 4th edn New York: Academic Press, 56-108.
- BENEDETTI, J.L., SAMUEL, O., DEWAILLY, E., GINGRAS, S., LEFEBVRE, M.A., (1999). Levels of cadmium in kidney and liver tissues among a Canadian population (province of uebec). *J. Toxicol. Environ. Health*, **56**: 145/163
- BENNETT P.A., ROTHERY E. (1983). Introducing atomic absorption analysis. *Varian, Australia*, pp. 73-75.
- BENSRYD, I., RYLANDER, L., HÖGSTEDT, B., APREA, P., BRATT, I., FÅHRAÉUS, C., HOLMÉN, A., KARLSSON, A., NILSSON, A., SVENSSON, BL., ET AL. (1994) Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man. *Sci Total Environ.* May 2;**145**(1-2):81-102.
- BERGLUND, M., AKESSON, A, NERMELL, B., VAHTER, M. (1994) Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.* **102**:1058- 1066.
- BERKOWITZ M. (1995) Survey of New Jersey schools and day care centers for lead in plumbing solder. Identification of lead solder and prevention of exposure to drinking water contaminated with lead from plumbing solder. *Environ. Res.* **71**:55-59.
- BEYERSMANN, D., (1991) The significance of interactions in metal essentiality and toxicity. In: Merian, E. (Ed.), Metals and their compounds in the environmen. VCH, Weinheim, pp. 491–509.
- BOBILYA DJ, BRISKE-ANDERSON M, REEVES PG (1993) Ligands influence Zn transport into cultured endothelial cells. *Proc. Exp. Biol. Med.* **202**:159-166

- BOBILYA DJ, BRISKE-ANDERSON M, REEVES PG. (1992) Zinc transport into endothelial cells is a facilitated process. *J. Cell Physiol.* **151**:1-7
- BOGDEN JD. (2004) Influence of zinc on immunity in the elderly. *J. Nutr. Health Aging.*, **8**:48-54
- BOGDEN, JD., GERTNER, SB., CHRISTAKOS, S., KEMP, FW., YANG, Z., KATZ, SR., CHU, C. (1992) Dietary calcium modified concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J. Nutr.* **122**: 1351- 1360.
- BOLANOWSKA, W. (1968) Distribution and excretion of triethyllead in rats. *Br. J. Ind. Med.* **25**:203-208.
- BONO, R., PIGNATA, C., SCURSATONE, E., ROVERE, R., NATALE, P., GILLI, G., (1995). Updating about reductions of air and blood lead concentrations in Turin, Italy, following reductions in the lead content of gasoline. *Environ. Res.* **70**, 30-34.
- BRAY TM, BETTGER WJ. (1990) The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Rad. Biol. Med.* **8**:281
- BREMNER I. (1987). Involvement of metallothionein in the hepatic metabolism of copper. *J. Nutr.*, **117**:19-29.
- BREMNER I. (1998). Manifestations of copper excess. *Am. J. Clin. Nutr.*, **67**:1069-1073.
- BREMNER, I., BEATTIE, J.H., (1995). Copper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions. *Proc. Nutr. Soc.* **54**, 489-499.
- BRIDGES, CC., ZALUPS, RK. (2005) Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol. Appl. Pharm.* **204**: 274-308
- BRIGELIUS, R., SPOTTL, R., BORS, W., LENGFELDER, E., SARAN, M., WESER, U. (1974). Superoxide dismutase activity of low molecular weight Cu^{2+} chelates studies by pulse radiolysis. *F.E.B.S. Lett.*, **47**:72-74.
- BROCKHAUS, A., FREIER, I., EWERS, U., JERMANN, E., DOLGNER, R. (1983) Levels of cadmium and lead in blood in relation to smoking, sex, occupation, and other factors in an adult population of the FRG. *Int Arch Occup Environ Health*; **52**:167-175.
- BUAMAK PH, RUSSELL M, MILFORD-WARD A, TAYLOR P, ROBERTS DF. (1984). Serum copper concentration significantly less in abnormal pregnancies. *Clin. Chem.*, **30**: 1667-1670.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R., ROELS, H. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* **336**:699-702.

- BUNKER, VW., HINKS, LJ., LAWSON, MS., CLAYTON, BE. (1984) Assessment of zinc and copper status of healthy elderly people using metabolic balance studies and measurement of leukocyte concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* **40**:1096-1102.
- CARL, A.B., ASHWOOD, E.R. (2001) Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry 5th edition, W.B. Saunders, NY
- CASALINO, E., CALZARETTI, G., SBLANO, C., LANDRISCINA, C. (2002) Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* **179**:37-50.
- CORDANO A (1998): Clinical manifestation of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am. J. Clin. Nutr.* 67(Suppl),1012S – 1016S.
- CRAVEN, CM., ALEXANDER, J., ELDRIDGE, M., , KUSHNER JP, BERNSTEIN S, KAPLAN J. (1987). Tissue distribution and clearance kinetics of non-transferrin-bound iron in the hypotransferrinemic mouse: a rodent model for hemochromatosis *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 3457–3461.
- CHANDRA, RK. (1984) Excessive intake of zinc impairs immune response. *JAMA*, **252**:1443-1446.
- DAILEY, H. A., CUTHBERT JA. (1998). Wilson's disease: update of a systemic disorder with protean manifestations. *Gastroenterol Clin North Am.*, 27:655-681.
- DELL'OMO, M., MUZÌ, G., PİCCİNİNİ, R., GAMBELUNGHE, A., MORUCCI, P., FİORDİ, T., AMBROGİ, M., ABBRİTTİ, G. (1999) Blood cadmium concentrations in the general population of Umbria, central Italy. *Sci Total Environ.* Feb 2;**226**(1):57-64.
- DIJKSTRA M, VONK RJ, KUIPERS F. (1996). How does copper get into bile? New insights into the mechanism(s) of hepatobiliary copper transport. *J. Hepatol.*, **24**: 109-120.
- DİP, A. (2008) Otopsi olgularında alınan kalp dokusu örneklerinde iz element ve toksik metal düzeyleri, *Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi*
- DONG, W., SIMEONOVA, PP., GALLUCCI, R. (1998) Toxic metals stimulate inflammatory cytokines in hepatocytes through oxidative stress mechanisms. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **151**:359- 366.
- EATON, J. W., AND QIAN, M. (2002) Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Rad. Biol. Med.* **32**, 833–840.
- EBDON L, CAVE M. R. (1982). Study of pneumatic nebulisation systems for inductively coupled plasma emission spectrometry. *Analyst.* 1271, **107**:172-178. DOI: 10.1039/AN9820700172

- EISENGER MJ. (1996). Hepatic copper metabolism. In Zakim D, Boyer TD (eds) *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, WB Sabelows, pp.554-563.
- ELINDER, CG., KJELLSTROM, T., LIND, B. (1983) Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. *Environ. Res.* **32**:220-227.
- ELINDER, CG., LIND, B., KJELLSTROM, T. (1976) Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch. Environ. Health*, **31**:292-302.
- ELMBERG, M., HULTCRANTZ, R., EKBOM, A., BRANDT, L., OLSSON, S., OLSSON, R., LINDGREN, S., LÖÖF, L., STÅL, P., WALLERSTEDT, S., ALMER, S., SANDBERG-GERTZÉN, H., ASKLING, J.V (2003). Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives *Gastroenterology* **125**, 1733–1741.
- ELSENHAUS, B., SCHÜMANN, K., FORTH, W., (1991) Toxic metals: interactions with essential metals. In: Rowland, I.R. (Ed.), *Nutrition, toxicity and cancer*. CRC Press, Boca Raton, pp. 223–258.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA) (1989) Supplement to the 1986 EPA air quality criteria for lead. Vol. **1**, Addendum. U.S. *Office of Health and Environmental Assessment*, Washington, D.C. EPA/600/8-89/049A
- ERCAL, N., GÜRER-ORHAN, H., AYKIN-BURNS, N. (2001) Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.*, **1**:529-539.
- Erişim:[<http://toxnet.nlm.nih.gov>] (January 2010).
- EVANS PJ, BOMFORD A, HALLIWELL B. (1998). Non-coeruloplasmin copper in human serum, does it exist? Abstract on behalf of the 5th Meeting of the European Copper Research Group. Kinsale, Ireland, **28-29**.
- EWERS, U., KRAUSE, C., SCHULZ, CH., WILHELM, M., (1999) Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **72**, 255–260.
- FAINTUCH, J., FAINTUCH, JJ., TOLEDO, M., NAZARIO, G., MACHADO, MCC., RAI, AA. (1978) Hyperamylasemia associated with zinc overdose during parenteral nutrition. *J. Parenter. Enter. Nutr.*, **2**:640-645.
- FEDER, J.N., GNIRKE, A., THOMAS, W., TSUCHIHASHI, Z., RUDDY, DA., BASAVA, A., DORMISHIAN, F., DOMINGO, R JR., ELLIS, MC., FULLAN, A., HINTON, LM., JONES, NL., KIMMEL, BE., KRONMAL GS., LAUER, P., LEE, VK., LOEB, DB., MAPA, FA., MCCLELLAND, E., MEYER, NC., MINTIER, GA., MOELLER, N., MOORE, T., MORIKANG,

- E., PRASS, CE., QUINTANA, L., STARNES, SM., SCHATZMAN, RC., BRUNKE, KJ., DRAYNA, DT., RISCH, NJ., BACON, BR., WOLFF, RK. (1996) A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis *Nat. Genet.* **13**, 399–408.
- FLEMING, RE., BRITTON, RS., WAHEED, A., SLY, WS., BACON, BR. (2004) Pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Clin. Liver Dis.* **8**, 755–773.
- FOSMIRE, GJ. (1990) Zinc toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 225-227.
- 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.
- FREEDMAN, JH., CIRIOLO, MR., PEISACH, J. (1989) The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *J. Biol. Chem.*, **264**:5598-5605.
- FRIBERG, L., VAHTER, M. (1983) Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of a UNEPrWHO global study. *Environ Res*;30:95]128.
- GABUTTI, V., BORGNA-PITNATTI, C. (1994). Clinical manifestations and therapy of transfusional haemosiderosis. *Baillieres Clin. Haematol.* **7**, 919–940.
- GANZ, T. (2005). Hpcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **18**, 171–182.
- GITTLIN, JD. (1998) Review: aceruloplasminemia. *Pediat. Res.*, **44**:271-276.
- GOLDFISCHER S, STERNLIEB I. (1968). Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am. J. Pathol.*, 53: 883-901.
- GOLDSTEIN S, CZAPSKY G. (1986). The role and mechanism of metal ions and their complexes in enhancing damage in biological systems or in protecting these systems from the toxicity of O₂. *J. Free Radic. Biol. Med.*, 2:3-11.
- GRANDJEAN, P., NIELSEN, G.D., JØRGENSEN, PJ., HØRDER, M. (1992). Reference intervals for trace elements in blood: significance of risk factors. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **52**, 321–337.
- GRASBECK, R., MAJURI, R., KOUVONEN, I., TENHUNEN, R. (1982) Spectral and other studies on the intestinal haem receptor of the pig. *Biochim. Biophys. Acta.* **700**, 137–142.
- GRUENHEID, S., CELLIER, M., VIDAL, S., GROS, P. (1995) Identification and characterization of a second mouse Nramp gene. *Genomics*, **25**:514– 525.

- GRUNGREIFF K. (2002) Zinc in liver disease. *J. Trace Elem. Exp. Med.* **15**:67–78.
- GUNSHIN, H., MACKENZIE, B., BERGER, UV., GUNSHIN, Y., ROMERO, MF., BORON, WF., NUSSBERGER, S., GOLLAN, JL., HEDIGER, MA. (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, **388**:482– 488.
- GUTTERIDGE JM., HALLIWELL B. (1985) The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Mol. Asp. Med.*, 8:89-193.
- GUTTERIDGE, J. M., HALLIWELL, B. (1986) Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts *Arch. Biochem. Biophys.* **246**, 501–514.
- GUTTERIDGE, J. M., ROWLEY, D. A., GRIFFITHS, E., HALLIWELL, B. (1985) Low-molecular-weight iron complexes and oxygen radical reactions in idiopathic haemochromatosis. *Clin. Sci. (Lond)* **68**, 463–467.
- HALLIWELL B, GUTTERIDGE JM. (1986).Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.* 246(2):501-14.
- HALLIWELL B, GUTTERIDGE JM, BLAKE D. (1985);Metal ions and oxygen radical reactions in human inflammatory joint disease.*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 311(1152):659-71.
- HAGAR, W., THEIL, E.C., VICHINSKY, E.P. (2002). Diseases of iron metabolism. *Pediatr. Clin. N. Am.*, **49**(5):893-909.
- HAMBIDGE, M., KREBS, NF. (2001) Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. *Annu. Rev. Nutr.*, **21**:429–452
- HARDCASTLE, JL., WEST, CE., COMPTON, RG. (2002) The membrane free sonoelectroanalytical determination of trace levels of lead and cadmium in human saliva. *Analyst.* Nov;**127**(11):1495-501.
- HARJU, E. (1989) Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin. Pharmacokinet.* **17**, 69–89.
- HARRISON, P. M., Arosio, P. (1996). The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim. Biophys. Acta.* **1275**, 161–203.
- HATANO, R., EBARA, M., FUKUDA, H., YOSHIKAWA, M., SUGIURA, N., KONDO, F., YUKAWA, M., SAISHO, H. (2000) Accumulation of copper in the liver and hepatic injury in chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **15**:786–791
- HENNIG B, WANG Y, RAMASAMY S. (1992) Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells. *J Nutr.* **122**:124-127

- HENRETIG, F. M., AND TEMPLE, A. R. (1984). Acute iron poisoning in children. *Emerg. Med. Clin N. Am.* **2**, 121–132.
- HENTZE, M. W., MUCKENTHALER, M. U., ANDREWS, N. C. (2004) Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* **117**, 285–297.
- HERBER, RFM., CHRISTENSEN, JM., SABBIONI, E. (1997) Critical evaluation and review of cadmium concentrations in blood for use in occupational health according to the TRACY protocol. *Int Occup Environ Health*; **69**:372]378.
- HERSHKO, C., AND PETO, T. E. (1987). Non-transferrin plasma iron. *Br. J. Haematol.* **66**, 149–151.
- HOFFMAN, HN., PHYLSKY, RL., FLEMING, CR. (1988) Zinc induced copper deficiency. *Gastroenterology*. **94**:508-512
- HOOPER, PL., VISCONTI, L., GARRY, PJ., JOHNSON, GE. (1980) Zinc lowers high density-lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*, **244**:1960-1961.
- HOYER, B., FLORENCE, TM. (1987) Application of polymer-coated glassy carbon electrodes to the direct determination of trace metals in body fluids by anodic stripping voltammetry. *Anal Chem.* Dec 15; **59**(24):2839-42
- İRİTAŞ, SB. (2008) Otopsi sonucu alınan karaciğer doku örneklerinde kadmiyum, kurşun, bakır ve çinko düzeyleri, *Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi*
- JÄRUP, L., BERGLUND, M., ELINDER, CG., NORDBERG, G., VAHTER, M. (1998) Health effects of cadmium exposure-A review of the literature and a risk estimate. *Scand. J. Work. Environ. Health.*, (Suppl. 1), **24**:1 – 51.
- JOO, S-J., BETTS, NM. (1996). Copper intakes and consumption patterns of chocolate foods as sources of copper for individuals in the 1987-88 nationwide food consumption survey. *Nutr. Res.*, **16**:41-52.
- KAGI, J.H., KOJIMA, Y., KISSLING, M.M., LERCH, K. (1979). Metallothionein: an exceptional metal thiolate protein. *Ciba Found Symp.* (**72**):223-37.
- KAJI, T., YAMAMOTO, C., Tsubaki, S. (1993). Metallothionein induction by cadmium, cytokines, thrombin and endotbelin-1 in cultured vascular endothelial cells. *Life Sci.*, **53**:1185.
- KALLIOMÄKI, PL., ALANKO, K., KORHONEN, O., MATTSSON, T., VAARANEN, V., KOPONEN, M.. (1978). Amount and distribution of welding fume lung contaminants among arc welders. *Scand. J. Work. Environ. Health.* **4**, 122–130.
- KEHOE CA., TURLEY E., BONHAM MP., O'CONNER JM., MCKEOWN A., FAUGHNAN MS., COULTER JS., GILMORE WS., HOWARD AN.,

- STRAIN JJ., (2000). Response of putative indices of copper status to copper supplementation in human subject. *Br. J. Nutr.*, **84**:151-156
- KING JC, SHAMES DM, WOODHOUSE LR. (2000) Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.* **130**:1360–1366.
- KING JC. (2001) Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**:116– 124.
- KLAASSEN, C.D., LIU, J., CHOUDHURI, S. (1999). Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **39**:267-294.
- KLEIN M. BARBE R., PASCAL V. (1998) Lead poisoning secondary to hyperthyroidism: report of two cases. *Eur. J. Endocrinol.* **138**:185-188.
- KLEIN, D., LICHTMANNEGGER, J., HEINZMANN, U., MÜLLER-HÖCKER, J., MICHAELSEN, S., SUMMER, KH. (1998) Association of copper to metallothionein in hepatic lysosomes of Long-Evans cinnamon (LEC) rats during the development of hepatitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, **28**:302-331.
- KREBS, NE., HAMBIDGEK, M. (2001) Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals*, **14**:397–412.
- KREZEL, A., MARET, W. (2007) Dual nanomolar and picomolar Zn(II) binding properties of metallothionein. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10911-10921.
- LAI, CC., HUANG, WH., KLEVAY, L., GUNNING, WT III., CHIU, TH. (1996) Antioxidant enzyme gene transcription in copper-deficient rat liver. *Free Rad. Biol. Med.*, **21**:233-240.
- LEE, BK., AHN, KD., LEE SS. (2000) A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **73**:298-304.
- LEE, BK., SCHWARTZ, BS., STEWART, W., AHN, KD. (1995). Provocative chelation with DMSA and EDTA: evidence for differential access to lead storage sites. *Occup. Environ. Med.*, **52**:13-19.
- LEE, SH., HUANG JW., HUNG KY. (2000) Trace metal abnormalities in hemodialysis patients: Relationship with medications. *Artificial Organs.*, **4**(11):841-844.
- LEVIN, SM., GOLDBERG, M. (2000) Clinical evaluation and management of lead-exposed construction workers. *Am. J. Ind. Med.*, **37**:23-43.
- LICHTEN, LA., COUSINS, RJ. (2009) Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu. Rev. Nutr.*, **29**, 153-176.

- LITOVITZ, T., MANOQUERRA, A. (1992). Comparison of pediatric poisoning hazards: an analysis of 3.8 million exposure incidents. A report from the American Association of Poison Control Centers. *Pediatrics* **89**, 999–1006.
- LOUDIANOS G, DESSI V, LOVICU M, ANGIUS A, ALTUNTAS B, GIACCHINO R, MARAZZI M, MARCELLINI M, SARTORELLI MR, STURNIOLO GC, KOCAK N, YUCE A, AKAR N, PIRASTU M, CAO A. (1999). Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet.*;36(11):833-6.
- LUDWIG, JC., CHVAPIL, M. (1980) Reversible stabilization of liver lysosomes by zinc ions. *J. Nutr.* **11**:945
- LUSTBERG, M., SILBERGELD, E. (2002) Blood lead levels and mortality. *Arch. Intern. Med.* **162**:2443-2449.
- MA, J., BETTS, NM. (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.
- MAAS, RP., PATCH, SC., PARKER, AF. (2002) An assessment of lead exposure potential from residential cutoff valves. *J. Environ. Health.*, **65**:9-14,28.
- MACDONALD, RS. (2000) The role of zinc in growth and cell proliferation. *J. Nutr.* **130**:1500–1508
- MADIWALE, T., LIEBELT, E. (2006) Iron: not a benign therapeutic drug. *Curr. Opin. Pediatr.* **18**, 174–179.
- MAITANI, T., WAALKES, MP., KLAASSEN, CD. (1984) Distribution of cadmium after oral administration of cadmium-thionein to mice. *Toxicol Appl Pharmacol.*, **74**:237-243.
- MANDEL, JS., MCLAUGHLIN, JK., SCHLEHOFER, B. (1995) International renal-cell cancer study. IV: Occupation. *Int J. Cancer*, **61**:601-605.
- MARET W. (2003) Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J. Nutr.* **133**:1460–1462.
- MARET W. (2005) Zinc coordination environments in proteins determine zinc functions. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **19**:7–12
- MARKOWITZ, M. (2000) Lead poisoning. *Pediatr. Rev.*, **21**:327-335.
- MARSDEN PA. (2003) Increased body lead burden – cause or consequence of chronic renal insufficiency? *N. Engl. J. Med.*, **348**:345-347.
- MASUOKA J, HEGENAUER J, VAN DYKE BR, SALTMAN P. (1993). Intrinsic stoichiometric equilibrium constants for the binding of zinc (II) and copper (II) to the high affinity site of serum albumin. *J. Biol. Chem.*, **268**:21533-21537.

- MILLS, C.F., (1985). Dietary interactions involving the trace elements. *Ann. Rev. Nutr.* **5**, 173-193.
- MIRET, S., SIMPSON, R. J., AND MCKIE, A. T. (2003). Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu. Rev. Nutr.* **23**, 283–301.
- MISHIMA A, KAJI T, YAMAMOTO C. (1995) Zinc-induced tolerance to cadmium cytotoxicity without metallothionein induction in cultured bovine aortic endothelial cells. *Toxicol. Lett* **75**:85-92
- MOCHEGANI E, BERTONI-FREDDARI C, MARCELLINI F, MALAVOLTA M. (2005) Brain, aging and neurodegeneration: role of zinc ion availability. *Prog. Neurobiol.*, **75**:367–390
- 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** (3), 112–116.
- MORTON M, ELWOOD PC, ABERMETHY M. (1976). Trace elements in water and congenital malformation of the central nervous system in South Wales. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 30:36-39.
- MOYO, VM., MANDISHONA, E., HASSTEDT, SJ., GANGAIDZO, IT., GOMO, ZA., KHUMALO, H., SAUNGWEME, T., KIIRE, CF., PATERSON, AC., BLOOM, P., MACPHAIL, AP., ROUAULT, T., GORDEUK, VR. (1998). Evidence of genetic transmission in African iron overload *Blood* **91**, 1076–1082.
- MUNTNER, P., HE, J., VUPPUTURI, S. (2003) Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int.*, **63**:1044-1050.
- NAGANO K, NAKAMURA K, URAKAMI KL, UMEYAMA H, KOIWAI K, HATTORI S, YAMANATO TMATSUDA I, ENDO F. (1998). Intracellular distribution of the Wilson's disease gene product (ATPase 7B) after in vitro and in vivo exogenous expression in hepatocytes from the LEC rat: an animal
- NAKAMURA K, ENDO F, UENO T, AWATA H, TANOUE A, MATSUDA I. (1995) Excess copper and ceruloplasmin biosynthesis in long-term cultured hepatocytes from Long-Evans cinnamon (LEC) rat, a model of Wilson disease. *J. Biol. Chem.*, **270**:7656-7660.
- NEEDLEMAN, H. (2004) Lead poisoning. *Annu. Rev. Med.*, **55**:209-222.
- NIEDERAU, C., FISCHER, R., SONNENBERG, A., STREMMEL, W., TRAMPISCH, HJ., STROHMEYER, G. (1985) Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* **313**, 1256–1262.

- NOGAWA, K., TSURITANI, I., KIDO, T. (1987). Mechanism for bone disease found in inhabitants environmentally exposed to cadmium: decreased serum 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D level. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **59**:21-30.
- NORDBERG, G.F., KJELLSTROM, T., NORBERG, M. (1985). Kinetics and metabolism. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T. , eds. *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol 1: Exposure Dose and Metabolism*. Boca Raton: CRC Press, **103**-178.
- NORDBERG, G.F., PARÍZEK, J., PERSHAGEN, G., GERHARDSSON, L. (1986) Factors influencing effects and dose-response relationships of metals. In: Friberg, L., Nordberg, G.F., Vouk, V.B. (Eds.), *Handbook on the toxicity of metals*, second edn. Elsevier, Amsterdam, pp. 175–205.
- NORMAN, EH., HERTZ-PICCIOTTO, I., SALMEN, DA., WARD, TH. (1997) Childhood lead poisoning and vinyl miniblind exposure. *Arch. Pediat. Adolesc. Med.*, **151**:1033-1037.
- O'NEILL, P. (1994) Environmental Chemistry, 2nd Edition, *Chapman&Hall*, London
- OLENMARK, M., BIBER, B., DOTTORI, O., RYBO, G. (1987) Fatal iron intoxication in late pregnancy. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **25**, 347–359.
- OSKI, F.A., NAIMAN, J.L. (1982). Hematologic problems in the newborn. Third edition. Major problems in clinical pediatrics, 4(1);1-360.
- OSMAN, K., SCHÜTZ, A., A KESSON, B., MACIAG, A., VAHTER, M., 1998. Interactions between essential and toxic elements in lead exposed children in Katowice, Poland. *Clin. Biochem.* **31**, 657–665.
- OTEIZA, PI., MACKENZIE, GG. (2005) Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health. *Mol. Aspects. Med.*, **26**:245–255.
- OTEIZA, PI., OLIN, KL., FRAGA, CG. (1995) Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes. *J. Nutr.* **125**:823
- PAGLIA, DE., VALENTINE, WN., FINK, K. (1977) Lead poisoning. Further observations on erythrocyte pyrimidinenucleotidase deficiency and intracellular accumulation of pyrimidine nucleotides. *J. Clin. Invest.*, **60**:1362-1366
- PAPANIKOLAOU, NC., HATZIDAK, EG., BELIVANIS S. (2005) Lead toxicity update. A brief review. *Med. Sci. Monit.* **11**:RA329-RA336.
- PARK, CH., VALORE, EV., WARING, AJ., GANZ, T. (2001) Hephcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* **276**, 7806–7810.
- PARSONS, SE., DISILVESTRO, RA. (1994) Effects of mild zinc deficiency, plus or minus an acute-phase response, on galactosamine-induced hepatitis in rats. *Br. J. Nutr.* **72**:611–618.

- PATRICK, L. (2003) Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Altern. Med. Rev.* **8**(2):106-28.
- PENA, MM., LEE, OJ., THIELE, DJ. (1999). A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. *J. Nutr.*, 129:1251-1260.
- PHILLIP, AT., GERSON, B. (1994a) Lead poisoning – Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. *Clin. Lab. Med.*, **14**:423-444.
- PHILLIP, AT., GERSON, B. (1994b) Lead poisoning – Part II. Effects and assay. *Clin. Lab. Med.* **14**:651-670.
- PIETRANGELO, A. (2004) Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2383–2397.
- PIETRANGELO, A. (2004) The ferroportin disease *Blood Cells Mol. Dis.* **32**, 131–138.
- POLLOCK CA, LBELS LS. (1986). Lead intoxication in paint removal workers on the Sidney Harbour Bridge. *Med J Aust.*, **145**: 635-639.
- PONKA, P. (1997) Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* **89**, 1–25.
- PONKA, P. (2001) “Conn’s Current Therapy” (Rakel, R.E, and Bope, E.T., Eds), pp. 369–376, W.B. Saunders Company.
- PONKA, P. (2002). Rare causes of hereditary iron overload. *Semin. Hematol.* **39**, 249–262.
- PONKA, P. (2003) Recent advances in cellular iron metabolism *J. Trace Elements Exper. Med.* **16**, 201–217.
- PONKA, P. (2004). Hereditary causes of disturbed iron homeostasis in the central nervous system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1012**, 267–281.
- PONKA, P., BEAUMONT, C., RICHARDSON, D. R. (1998) Function and regulation of transferrin and ferritin *Semin. Hematol.* **35**, 35–54.
- PONKA, P., LOK, C. N. (1999) The transferrin receptor: role in health and disease *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **31**, 1111–1137.
- PONKA, P., RICHARDSON, DR. (1997). The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. *Biochim. Biophys. Acta.* **1331**, 1–40.
- POPE A., RALL DP. (1995). Environmental Medicine. Integrating a Missing Element into Medical Education. Washington, DC: National Academy Press; 230-231.

- POPOVIĆ, M., MCNEILL, F.E., CHETTLE, D.R., WEBBER, C.E., LEE, V., KAYE, W.E., (2005) Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ. Health Perspect.* **113** (4), 478–484.
- POWELL, SR. (2000) The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.*, **130**:1447–1454.
- PRASAD AS, BAO B, BECK FW, KUCUK O, SARKAR FH. (2004) Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, **37**:1182– 1190.
- PRASAD AS, BREWER GJ, SCHOOMAKER E, RABBANI P. (1978) Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**:2166-2168.
- PRASAD, AS. (1979) Clinical, biochemical, and pharmacological role of zinc. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*;19:393-426.
- PRASAD, AS. (1991) Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**:403-412.
- QU, J.B., XIN, X.F., LI, S.X., IKEDA, M., (1993). Blood lead and cadmium in a general population in Jinan City, China. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **65**, S201–S204.
- RABINOWITZ, MB., WETHERILL, GW., KOPPLE, JD. (1976) Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J. Clin. Invest.*, **58**:260-270.
- RAMAKRISHNAN, U., FRITH-TERHUNE, A., COGSWELL, M., KETTLE KHAN, L. (2002) Dietary intake does not account for differences in low iron stores among Mexican American and non-Hispanic white women: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J. Nutr.* **132**:996-1001.
- RAMIREZ-MUNOZ, J. (1968). Atomic-Absorption Spectroscopy and analysis by Atomic-Absorption Flame Photometry. pages: 502
- RAYBURN, W., ARONOW, R., DELANCEY, B., HOGAN, MJ. (1984). Drug overdose during pregnancy: an overview from a metropolitan poison control center. *Obstet. Gynecol.* **64**, 611–614.
- REINHOLD, JG., NASR, K., LAHIMGARZADEH, A., NASR, K., HEDAYATI, H. (1973) Effects of purified phytate and phytate-rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus, and nitrogen in man. *Lancet*, **(1)**:283-88.
- REISSMAN, KR., COLEMAN, TJ., BUDAI, BS., MORIARTY, LR. (1955) Acute intestinal iron intoxication. I. Iron absorption, serum iron and autopsy findings. *Blood* **10**, 35–45.
- RICHARDSON, DR., TRAN, EH., PONKA, P. (1995) The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents. *Blood* **86**, 4295–4306.

- RICHARDSON DR, TRAN EH, PONKA P. (1995). The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents. *Blood*.;86(11):4295-306.
- ROBERTS, JR. (1999). Metal toxicity in children, In Training Manual on Pediatric Environmental Health: Putting It into Practice, Jun. Emeryville, CA: *Children's Environmental Health Network*
- ROBERTSON, A., TENENBEIN, M. (2005) Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* **24**, 559–562.
- ROBOTHAM, JL., LIETMAN, PS. (1980) Acute iron poisoning. A review *Am. J. Dis. Child.* **134**, 875–879.
- ROCK, E., GUEUX, E., MAZUR, A., MOTTA, C., RAYSSIGUIER, Y. (1995). Anemia in copper-deficient rats: role of alterations in erythrocyte membrane fluidity and oxidative damage. *Am. J. Physiol.*, 269:1245-1249.
- ROGAN, W.J., DIETRICH, K.N., WARE, J.H. (2001) The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N. Engl. J. Med.*, **344**:1421- 1426.
- ROGGI, C., SABBIONI, E., MINOIA, C., RONCHI, A., GATTI, A., HANSEN, B., SILVA, S., MACCARINI, L. (1995) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. IX. Harmonization of statistical treatment: blood cadmium in Italian subjects. *Sci Total Environ.* Apr **21**;166:235-43.
- ROJAS-LOPEZ, M., SANTOS-BURGOA, C., RIOS, C. (1994) Use of lead-glazed ceramics is the main factor associated to high lead in blood levels in two Mexican rural communities. *J Tox. Environ. Health.*, **42**:45-52.
- SANDSTRAM, B., ALMGREN, A., KIVISTO, B., CEDERBLAD, A. (1987) Zinc absorption in humans from meals based on rye, barley, oatmeal, triticale, and whole wheat. *J. Nutr.* **117**:1898-1902.
- SANER, G., UĞUR BAYSAL, S., ÜNÜVAR, E., ÖZDEN, T. (2000) Serum zinc, copper levels, and copper /zinc ratios in infants with sepsis syndrome. *J Trace Elements Experimental Med.* **13**(265)
- SATARUG, S., BAKER, J.R., URBENJAPOL, S., HASWELL-ELKINS, M., REILLY, P.E., WILLIAMS, D.J., MOORE, M.R. (2003) A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.* **137**:65– 83.
- SATARUG, S., BAKER, JR., URBENJAPOL, S., HASWELL-ELKINS, M., REILLY, PE., WILLIAMS, DJ., MOORE, MR. (2003) A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.* **137**:65– 83.

- SATARUG, S., MOORE, M.R. (2004) Adverse health effects of chronic exposure to lowlevel cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Heal. Persp.*, **112**(10):1099–1103.
- SATARUG, S., MOORE, MR. (2004) Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Heal. Persp.*, **112**(10):1099–1103.
- SAYAMA, N., YOSHIDA, K., MORI, K., FUKAZAWA, H., HORI, H., NAKAZATO, N., TANI, J., NAKAGAWA, Y., ITO, S. (1998) Measurement of red blood cell zinc concentration with Zn-test kit: discrimination between hyperthyroid Graves' disease and transient thyrotoxicosis. *Endocr J.* Dec;**45**(6):767-72.
- SCOTT, B.J., BRADWELL, A.R. (1983) Identification of the serum binding proteins for iron, zinc, cadmium, nickel, and calcium. *Clin. Chem.* **29**, 629-633.
- SCHELL, LM., DENHAM, M., STARK, AD., GOMEZ, M., RAVENSCROFT, J., PARSONS, PJ., AYDERMIR, A., SAMELSON, R. (2003) Maternal blood lead concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socio-economically disadvantaged population. *Environ. Health Perspect.*, **111**:195– 200.
- SCHRAMMEL, P., BEGEROW, J., EMONS, H. (1999) ICP-MS for the human biomonitoring, in: Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials (Angerer, J. Ve Schaller, K.-H, Eds) Vol **6**, 1-50, Wiley-VCH, Weinheim, New York
- SCHÜMANN K, CLASSEN HG, DIETER HH, KÖNIG J, MULTHAUP G, RÜKGAUER M, SUMMER KH, BERNHARDT J, BIESALSKI HK. (2002). Hohenheim consensus workshop: copper. *Eur J Clin Nutr.* **56**(6):469-83.
- SETHI S, GROVER S, KHODASKAR MB. (1993). Role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Ann. Trop. Pediatr.*, 13:3-6.
- SHAHAM, J., MELTZER, A., ASHKENAZI, R., RIBAK, J., (1996) Biological monitoring of exposure to cadmium, and human carcinogen, as a result of active and passive smoking. *Occup. Environ. Med.* **38** (12), 1220–1228.
- SHAYEGHI, M., LATUNDE-DADA, GO., OAKHILL, JS., LAFTAH, AH., TAKEUCHI, K., HALLIDAY, N., KHAN, Y., WARLEY, A., Mc CANN, FE., HIDER, RC., FRAZER, DM., ANDERSON, GJ., VULPE, CD., SIMPSON, RJ., Mc KIE, AT. (2005). Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* **122**, 789–801.
- SHIM, H., HARRIS, ZL. (2003) Genetic defects in copper metabolism. *J. Nutr.*, **133**:1527–1531.

- SILBERGELD, EK., SCHWARTZ, J., MAHAFFEY, K. (1988) Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ. Res.*, **47**:79-94.
- SILBERGELD., EK. (1991) Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ. Health Perspect.*, **91**:63-70.
- SIMON, SR., BRANDE, RF., TINDLE, BH., BURNS, SL. (1988) Copper deficiency and sideroblastic anemia associated with zinc ingestion. *Am. J. Hematol.*, **28**:181-183.
- SMITH, RP., JONES, CW., COCHRAN, EW. (1950). Ferrous sulfate toxicity; report of a fatal case. *N. Engl. J. Med.* **243**, 641-645
- SOLE', E., BALLABRÍGA, A., DOMÍNGUEZ, C., (1998). Lead exposure in the general population of the metropolitan area of Barcelona: blood lead levels and related factors. *Sci. Total Environ.* **224**, 19-27.
- SOMASHEKARAI AH, BV., VENKAIAH B., PRASAD, AR. (1990) Biochemical diagnosis of occupational exposure to lead toxicity. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **44**:268-275.
- SPENCER, IOB. (1951) Ferrous sulphate poisoning in children. *BMJ* **2**, 1112-1117.
- STAMOULIS, I., KOURAKLIS, G., THEOCHARIS, S. (2007) Zinc and the liver: an active interaction. *Dig. Dis. Sci.*, **52(7)**:1595-612
- STEBBENS, W. (2003) Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. *Exp. Mol. Pathol.*, **75**:265-276.
- STOKINGER, HE. (1984) A review of world literature finds iron oxides noncarcinogenic *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **45**, 127-133.
- STRÖMBERG, U., LUNDTH, T., SCHÜTZ, A., SKERFVING, S., (2003) Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995-2001. *Occup. Environ. Med.* **60**, 370-372.
- SUKALSKI, KA., LABERGE, TP., JOHNSON, WT. (1997) In vivo oxidative modification of erythrocyte membrane proteins in copper deficiency. *Free Rad. Biol. Med.*, **22**:835-842.
- SZPUNAR, J., BETTMER, J., ROBERT, M., CHASSAIGNE, H., CAMMANN, K., LOBINSKI, R., DONARD, OF. (1997) Validation of the determination of copper and zinc in blood plasma and urine by ICP MS with cross-flow and

- TELİSMAN, S., (1995) Interactions of essential and/or toxic metals and metalloids regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and chronic diseases in man. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* **46**, 459–476.
- TENENBEIN, M. (1985) Inefficacy of gastric emptying procedures. *J. Emerg. Med.* **3**, 133–136.
- TENENBEIN, M. (1987) Whole bowel irrigation in iron poisoning *J. Pediatr.* **111**, 142–145.
- TENENBEIN, M. (1990). In “Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician’s Guide.” (G. Koren, Ed.), p 89. Marcel Dekker Inc, New York.
- TENENBEIN, M. (1997) Position statement: whole bowel irrigation. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **35**, 753–762.
- TENENBEIN, M. (2001) Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *Clin. Toxicol.* **39**, 721–726.
- TENENBEIN, M. (2005) Unit-dose packaging of iron supplements and reduction of iron poisoning in young children. *Arch. Pedr. Adol. Med.* **159**, 557–560.
- TENENBEIN, M., ISRAELS, S. J. (1988) Early coagulopathy in severe iron poisoning. *J. Pediatr.* **113**, 695–697.
- TENENBEIN, M., KOPELOW, M. L., DESA, D. J. (1988) Myocardial failure and shock in iron poisoning *Hum. Toxicol.* **7**, 281–284.
- TENENBEIN, M., KOWALSKI, S., SIENKO, A., BOWDEN, DH., ADAMSON, IY. (1992) Pulmonary toxic effects of continuous desferrioxamine administration in acute iron poisoning. *Lancet* **339**, 699–701.
- TENENBEIN, M., LITTMAN, C., STIMPSON, RE. (1990) Gastrointestinal pathology in adult iron overdose *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **28**, 311–320.
- TENENBEIN, M., YATSCOFF, RW. (1991) The total iron-binding capacity in iron poisoning. Is it useful? *Am. J. Dis. Child.* **145**, 437–439.
- THIELE DJ. (2003) Integrating trace element metabolism from cell to the whole organism. *J. Nutr.* **133**:1579–1580.
- THOMAS, AJ., BUNKER, VW., HINKS, U., SODHA, N., MULLEE, MA., CLAYTON, BE. (1988) Energy, protein zinc and copper status of twenty-one elderly in patients: analyzed dietary intake and biochemical indices. *Brit. J. Nutr.* **59**:181-194.
- THOMAS, V.M., SOCOLOW, R.H., FANELLI, J.J., SPIRO, T.G., (1999) Effects of reducing lead in gasoline: An analysis of the international experience. *Environ. Sci. Technol.* **33**, 3942–3948.

- THOMSON, J. (1947) Two cases of ferrous sulphate poisoning *Br.Med J.* **1**, 640–641.
- THORNALLEY PJ, VASAK M. (1985). Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanisms of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochim Biophys Acta.*, 827:36-44.
- TRIPATHI, RM., RAGHUNATH, R., MAHAPATRA, S., SADASIVAN, S. (2001) Blood lead and its effect on Cd, Cu, Zn, Fe and hemoglobin levels of children. *Sci Total Environ.* Sep 28;277(1-3):161-8.
- TUDOR R, ZALEWSKI PD, RATNAIKE RN. (2005) Zinc in health and chronic disease. *J. Nutr. Health Aging*, **9**:45–51
- U.S. National Library of Medicine, Toxnet Database.
- VALLEE, B.L., FALCHUK, K.H. (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol. Rev.*, 73, 79-118.
- VANHOE, H., VANDECASTEELE, C., VERSIECK, J., DAMS, R. (1989) Determination of iron, cobalt, copper, zinc, rubidium, molybdenum, and cesium in human serum by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chem.* Sep 1;61(17):1851-7.
- VASAK M. HASLER,D.W. (2000) Metallothioneins: new functional and structural insights. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4, 177–183.
- VON SCHIRNDING, Y., MATHEE, A., KIBEL, M., ROBERTSON, P., STRAUSS, N., BLIGNAUT, R. (2003) A study of pediatric blood lead levels in a lead mining area in South Africa. *Environ Res.* Nov;93(3):259-63.
- VURAL N., GÜVENDİK G. (1982). Ankara’da hava ve insanlarda kan kurşun seviyesinin araştırılması. *Doğa Bilim Dergisi* Cilt 7 s:191-200.
- WANG X, MANGANARO F, SCHIPPER HM. (1995). A cellular stress model for the sequestration of redox-active glial iron in the ageing and degenerating nervous system. *J. Neurochem.*, 64: 1868-1877.
- WASOWICZ, W., GROMADZINSKA, J., RYDZYNSKI, K. (2001) Blood concentration of essential trace elements and heavy metals in workers exposed to lead and cadmium. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, **14**:223-229.
- WASTNEY, ME., AAMODT, RL., RUMBLE, WF., HENKIN, RI. (1986) Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am. J. Physiol.*, **251**, R398-R408.
- WATSON, WA., LITOVITZ, TL., KLEIN-SCHWARTZ, W., RODGERS, GC Jr., YOUNISS, J., REID, N., ROUSE, WG., REMBERT, RS., BORYS, D. (2004) 2003 annual report of the American Association of Poison Control

- Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* **22**, 335–404.
- WEDEEN, R.P. (1992) Removing lead from bone: clinical implications of bone lead stores. *Neurotox.*, **13**:843-852.
- WEISS KC, LINDER MC. (1985). Copper transport in rats involving a new plasma protein. *Am. J. Physiol.*, **249**:77-88.
- WEISS, G., GOODNOUGH, LT. (2005) Anemia of chronic disease *N. Engl. J. Med.* **352**, 1011–1023.
- WHO.(1998). Life in the 21st Century - A Vision for all. Geneve, Switzerland: World Health Organization.
- WHO. (1996). Trace Elements in Human Nutrition and Health. Geneva: World Health Organization.
- WILLIAMS DR. (1983). Historical outline of the biological importance of trace metals. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 6:(Suppl 1) 1-4
- WITTMAN, R., HU, H. (2002) Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ. Health Perspect.*, **110**:1261-1266.
- WITTMERS., LE JR., AUFDERHEIDE, AC., WALLGREN., J. (1988) Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch. Environ. Health.*, **43**:381-391.
- WORTHINGTON, MT., COHN, SM., MILLER, SK., LUO, RQ., BERG, CL. (2001) Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **280**, G1172–G1177.
- WRIGHT, TL., BRISSOT, P., MA, WL., WEISIGER, RA. (1986) Characterization of non-transferrin-bound iron clearance by rat liver. *J. Biol. Chem.* **261**, 10909–10914.
- XU, B., CHÍA, SE., ONG, CN. 1994 Concentrations of cadmium, lead, selenium, and zinc in human blood and seminal plasma *Biol Trace Elem Res.* Jan;**40**(1):49-57.
- YANG, JS., KANG, S.K., PARK, IJ., RHEE, KY., MOON, YH., SOHN, DH., (1996). Lead concentrations in blood among the general population of Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **68** (3), 199–202.
- ZALEWSKI, PD., TRUONG-TRAN, AQ., GROSSER, D., JAYARAM, L., MURGIA, C., RUFFIN, RE. (2005) Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. A review. *Pharm. Ther.* **105**:127–149

ZIEGLER, EE., EDWARDS, BB., JENSEN, RL., MAHAFFEY K., FORMON, SJ.
(1978) Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr. Res.* **12**: 29– 34.

EKLER

EK – 1.

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Ankara 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhıye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kan bankası donörlerinden alınan kanlarda toksik metal ve iz element düzeyleri ile metal taşıyan proteinlerin polimorfizminin ilişkisinin belirlenmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Tülin Söylemezoğlu		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Tıp		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Ankara 2 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÖRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ BE/RY ☐ DİĞER ☐	DİĞER ise belirtiniz: Belirtiniz: Laboratuvar çalışması	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.01.2008	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.01.2008	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ DPT Projesi
	SİGORTA	☐
	HASTA KARTI/GÜNÜKLÜKLERİ	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER	☐

Hasan TUNALI
A. Ü. Tıp Fakültesi
İdari Personel (Eurosu) Şefi

ASLI GİBİDİR

EK - 2**ÖZGEÇMİŞ****I- Bireysel Bilgiler**

Adı : İsmail HAKKI
Soyadı : AKINCI
Doğum Yeri ve Tarihi : İzmir Ödemiş
Askerlik Durumu : Yaptı
İletişim Adresi : Akın Cad. Damla dol Sok. 45A Yenimahalle Aile
sağlığı merkezi Yenimahalle ANKARA

II- Eğitimi

1971-1973 Poitier Belle Air ilkokulu POİTIER/ FRANSA
1973-1976 Ahmet Vefik Paşa İlkokulu ANKARA
1976-1983 Ankara ATATÜRK Anadolu Lisesi ANKARA
1983-1990 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTALYA
1996 Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Kimya ve Toksikoloji
bölümü doktora programı ANKARA

Yabancı Dil

İngilizce
Fransızca

III- Mesleki Deneyimi

1990-1991 Erzincan Tercan Devlet Hastanesi Pratisyen hekim ve Sağlık Grup
Başkanlığı
1991-2001 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis pratisyen hekim

2001-2003 Ankara Valiliği Sokak Çocukları Madde Bağımlılığı Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi

2003-2008 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis pratisyen hekim

2008-2010 Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi Yenimahalle Semt Polikliniği pratisyen hekim.

2010 Yenimahalle Çarşı Aile Sağlığı Merkezi Aile Hekimi

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Madde Bağımlılığı

Adli tabiplik konuları

Aldığı Kurslar ve Eğitimler

1998-1999 Pittsburgh Üniversitesi madde bağımlılığı eğitim ve Araştırma Merkezi(CEDAR Center for Education and Drug Abuse research) A.B.D

2009 İstanbul Protokolü çerçevesinde işkenceyi önleme projesinde eğitici eğitimi ve sonrasında Trabzon ve Samsunda eğitmenlik.

Yayınlar

1. AKİNCİ İ. H.,TARTER R.E., KİRİSCİ L.: Concordance Between Verbal Report and Urine Screen of Recent Marijuana Use in Adolescents. *Addictive Behaviours* 2001 Jul-2001 Aug 31;26(4):613-9.
2. TUTKUN, E., AKINCI, İ., SÖYLEMEZOĞLU, T., KUMBASAR, H., ÖZDEN, A., ÖZSAN, H.: Plasma Malondialdehyde Catalase Levels Before and After Electroconvulsive Therapy. *J. Ankara Medical School* 20 (4) 191-193 (1998)
3. TUTKUN, E., KUMBASAR, H. KESKİNEĞE, A., ÖZSAN, H., AKINCI, İ., KOSOVA-TUTKUN, F. , SÖYLEMEZOĞLU, T.: Elektrokonvulsif Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Katalaz, Süperoksid Dizmutaz, Glutasyon Peroksidaz ve TBARS Değerleri. 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi,1-4 Ekim 1997 Antalya
4. SÖYLEMEZOĞLU, T., ŞATIROĞLU, H., KESKİNEGE, A.,TUTKUN.,E., AKINCI İ.H.: Pre ve Post Menopozal Kadınlarda Antioksidan Enzim ve Lipid Peroksidasyonu ile Kan ve İdrarda Hidroksiprolin Düzeylerinin Araştırılması. *Türk Fertilité Dergisi*. 9(1) 67-72 (2001)