



**DÜŞÜK DOZ CIVA KLORID VE KURŞUN NİTRAT'IN RAT AKCİĞER
DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ**

Meltem EMİRAL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2015

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Meltem EMİRAL

24/11/2015

DÜŞÜK DOZ CIVA KLORİD VE KURŞUN NİTRAT'IN RAT AKCİĞER DOKUSU
ÜZERİNE ETKİSİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Meltem EMİRAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Kasım 2015

ÖZET

Cıva klorid ve kurşun nitrat yaygın olarak karşılaşılan toksik olduğu bilinen çevresel kirleticilerdir. Bu çalışmada cıva klorid (0,02 mg/kg gün), kurşun nitrat (45 mg/kg gün) ve kurşun nitrat+cıva klorid (45 mg/kg gün kurşun nitrat+0,02 mg/kg gün cıva klorid) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 4 hafta sonra ratlarda ışık mikroskopuyla akciğerde meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Dördüncü haftanın sonunda elde edilen akciğer dokuları incelendiğinde cıva klorid uygulanan ratlarda amfizematik değişimler, mononükleer hücre infiltrasyonu, bronşiyol epitelinde dökülme ve interalveolar septumda kalınlaşma görülürken; kurşun uygulanan gruplarda amfizem ve bronşiyol epitelinde dökülme gözlenmiştir. Kurşun nitrat ve cıva kloridin birlikte uygulandığı ratlarda ise amfizem ve interalveolar septumda kalınlaşma tespit edilmiştir. Sonuç olarak kurşun nitrat ve cıva kloridin birlikte uyguladığı grupların ayrı ayrı uygulanan gruplara göre daha toksik etki gösterdiği gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 203.1.057
Anahtar Kelimeler : Akciğer, kurşun nitrat, cıva klorid, rat
Sayfa Adedi : 41
Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

LOW DOSE MERCURIC CHLORIDE AND LEAD NITRATE EFFECT OF RAT LUNG TISSUE

(M.Sc.Thesis)

Meltem EMİRAL

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2015

ABSTRACT

Mercuric chloride and lead nitrate are commonly encountered environmental contaminants known to be toxic. In this study, mercuric chloride (0,02 mg/kg day), lead nitrate (45 mg/kg day) and lead nitrate+mercury chloride (45 mg/kg day lead nitrate + 0,02 mg/kg day mercury chloride) were given to male rats through gavage. 4 weeks after treatment were examined histopathological changes that occur in the lungs in rats with a light microscope and was examined in comparison with the control group. By the fourth week of lung tissue obtained at the end studied in rats administered mercury chloride emphysematous changes, mononuclear cell infiltrate, desquamation of the epithelial lining of the bronchiole and thickness in the interalveolar septum whereas emphysema and desquamation of the epithelial lining of the bronchiole were observed in the lead nitrate group. The rats are administered together, lead nitrate and mercury chloride were determined emphysema and thickness in the interalveolar septum As a result, lead nitrate and mercury chloride caused more toxic effects than other groups.

Science Code	: 203.1.057
Key Words	: Lung, lead nitrate, mercury chloride, rat
Page Number	: 41
Supervisor	: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Araş. Gör. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a "Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü", Araş. Gör. Dr. Hatice BAŞ'a "Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü", Uzman Hatice KARABODUK'a "Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi", arkadaşım İmran Sena SİTEMOĞLU'na ve beni bugünlere getiren, her zaman maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme; babam Niyazi EMİRAL, annem Aynur EMİRAL ve kardeşim Merve EMİRAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	viii
RESİMLERİN LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL YÖNTEM	23
2.1. Hayvanlar	23
2.2. Kimyasallar	23
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	23
2.3.1. Kontrol grubu	24
2.3.2. Kurşun nitrat uygulanan grup	24
2.3.3. Cıva klorid uygulanan grup.....	24
2.3.4. Kurşun nitrat + cıva klorid uygulanan grup	24
2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	24
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	25
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	41

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Cıvaya maruz kalma yollarına bakış.....	7
Çizelge 3.2. Akciğer dokusundaki histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	29

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı.....	25
Resim 3.2. Cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı	26
Resim 3.3. Cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı	26
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı	27
Resim 3.5. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı	27
Resim 3.6. Kurşun nitrat + cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı	28
Resim 3.7. Kurşun nitrat + cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

g	Gram
kg	Kilogram
M	Molar
mg	Miligram
l	Litre
LD₅₀	Letal doz
ppm	Milyonda bir birim
µg	Mikrogram
µm	Mikrometre
µM	Mikromolar

Kısaltmalar

Açıklama

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
CAT	Katalaz
CD4	Yardımcı T hücreleri
CD8	Sitotoksik T hücreleri
GPx	Glutaton peroksidaz
GSH	Glutasyon
GSSG-R	Glutasyon redüktaz
GST	Glutasyon S-transferaz
IGF-1	İnsüline benzer büyüme faktörü-1
IGF-2	İnsüline benzer büyüme faktörü-2
MDA	Malondialdehit
ROS	Reaktif oksijen türleri

Kısaltmalar**Açıklama****SOD**

Süperoksit dismutaz

TBARS

Tiyobarbitürat reaktif maddeler

1. GİRİŞ

İnsanoğlu yeryüzünde yaşamaya başladığı zamandan günümüze kadar çevre ile sürekli etkileşim içindedir. Bu etkileşim sonucunda hem çevreyi olumsuz yönde etkilemiş hem de kendisi çoğunlukla olumsuz olarak etkilenmiştir. Çevre; fiziksel, kimyasal, biyolojik ve sosyo-kültürel olarak insanlar üzerine etkili olmuştur (Bakar ve Baba, 2009).

Paracelsus, doğada bulunan tüm maddelerin aynı zamanda toksik özelliği olan bir zehir olduğunu söylemiştir. Paracelsus, maddelerin toksik özelliği ile tedavi edici özelliği arasındaki farkı insan vücudundaki miktarının belirlediğini belirtmiştir. Bu durum metaller için de böyledir, bazı metaller yaşamın sürdürülebilmesi için vazgeçilmez iken bazıları da ileri derecede toksiktirler. Ancak vazgeçilmez görünen metallerin de belirli miktarlardan sonra toksik etkili oldukları bilinmektedir (Bakar ve Baba, 2009).

Doğada olumsuz durumlar ortaya çıktığında ağır metal “nispeten yüksek yoğunluğa sahip ve düşük konsantrasyonlarda bile toksik veya zehirleyici olan metal” olarak tanımlanmaktadır. Gerçekte ağır metal tanımı ise fiziksel özellik açısından yoğunluğu 5 g/cm³’ten daha yüksek olan metaller için kullanılır. Bu grubun içine kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, cıva ve çinko olmak üzere 60’tan fazla metal girmektedir (Okcu, Tozlu, Kumlay ve Pehlivan, 2009).

Ağır metaller doğada maden cevheri olarak bulunurlar; insan aktiviteleri ve endüstriyel kullanımları sonucu çevreye salınırlar. Endüstrinin hızlı gelişimi, kimyasal madde üretim ve tüketiminin fazlalığı, işletmelerde arıtmaya önem verilmemesi, çevre kirliliğinin boyutlarını artırmaktadır. Çevreye yoğun bir şekilde salınan ağır metaller besin zincirine girerek, en son insanda artan yoğunlukta birikir ve değişik sağlık sorunu oluştururlar (Yılmaz ve Dinç, 2013).

Ağır metallerin ekolojik sistemde dağılımları dikkate alındığında doğal çevrimlerden daha çok insanın neden olduğu etkiler nedeniyle çevreye dağılımı söz konusu olduğu görülmektedir. Ağır metallerin çevreye yayılmasında etken olan en önemli endüstriyel faaliyetler çimento üretimi, demir çelik sanayi, termik santraller, cam üretimi, çöp ve atık ile çamur yakma tesisleridir. Havaya atılan ağır metaller, sonuçta karaya ve buradan

bitkiler ve besin zinciri yoluyla da hayvanlara ve insanlara ulaşırlar ve aynı zamanda hayvan ve insanlar tarafından havadan aerosol olarak veya toz halinde solunurlar. Ağır metaller endüstriyel atık suların içme sularına karışması yoluyla veya ağır metallerle kirlenmiş partiküllerin tozlaşması yoluyla da hayvan ve insanlar üzerinde etkin olurlar (Kahvecioğlu, Kartal, Güven ve Timur, 2004a).

Camarinho, Garcia ve Rodrigues (2013). volkanik orijinli hava kirliliğine kronik maruz kalmanın, “akciğer hasarına sebep olur” hipotezini test etmek için model olarak yabani fareleri (*Mus musculus*) kullanmışlar ve farelerde alveolar alan ve akciğerin yapısal işlevsellik oranında azalma ve alveol septum kalınlığında artışı saptamışlardır.

Zehirlenme etkeni organizmaya çeşitli yollar ile girmektedir. Bunlar inhalasyon, oral, intravenöz, subkutan yollarıdır. Kimyasallara maruziyet sonucunda organizmaya giren zehirlenme etkeni, absorblanarak, kan dolaşımına geçer, kan dolaşımı ile hedef organa gider, biyotransformasyon reaksiyonlarına uğrayarak atılır. Doza bağlı olarak belirli bir süre maruziyet sonucunda, hedef organda birikme söz konusudur (Gürbüz, 2006).

Organizmaya alınan metaller, metabolizma üzerindeki toksik etkilerini değişik yollarla yapabilmektedir. Örneğin, proteinlerle etkileşerek onların enzimatik ve yapısal fonksiyonlarını değiştirip inhibe edebilir, temel elementlerin yerini alarak toksik etki gösterebilir ya da bazı toksik metaller, proteinlerle birleşerek intrasellüler birikimlere neden olabilirler (Okcu ve diğerleri, 2009).

İnsanların ağır metal bulaşması ile karşı karşıya kalması toprakla teması sonucu doğrudan alım ya da bitkisel veya hayvansal ürünler yolu ile olmaktadır. Ağır metallerin çevresel faktörlerden başka gübre, alet ve ekipmanlardan da gıdalara bulaştıkları bilinmektedir. Ağır metallerin sebep olduğu toprak kirliliği faktörleri gıda güvenliğini tehdit edip, risk oluşturmakta toprak florasını ve toprak kompozisyonunu bozmaktadır. Topraktaki mikroorganizmaların ve toprak solucanlarının azalmasına, toprağın biyotik yeteneğinin de azalmasına sebep olmaktadır (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Macaristan’da yapılan bir çalışmada, ağır metal kirliliğinden kaynaklanan toprak kirliliğinin toprak mikroorganizmalarına olan etkisi araştırılmıştır. Kirli toprakta gerçek ağır metal kirliliği düşük seviyelerde saptanırken krom (Cr) ve kadmiyum (Cd) değerleri

Macar Toprak Kirliliği Yönetmeliği'ne göre yüksek bulunmuştur. Kirli topraklarda gözlemlenen çinko miktarı (123 mg/kg) kirli olmayan topraklardaki miktar ile benzer olmakla birlikte, Cr (83,6 mg/kg) ve Cd (2,3 mg/kg) değerleri önemli oranda yüksek belirlenmiştir. Toprak mikroorganizmalarının metabolik aktivitelerini topraktaki ağır metal kirliliği etkilemektedir (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Yüzey ve içme sularında 0,5-1 mg/l arsenik bulunması insan zehirlenmelerine neden olmaktadır. Arsenik ile kontamine süttten zehirlenen bebeklerde, karaciğer büyümesi ve kansızlık belirtileri, bazılarında deride kahve renkli pigmentler, tırnaklarda çizgiler ve anormal elektrokardiyogram saptanmıştır. Sudan zehirlenen yetişkinlerde deri dökülmesi, deride nasır şeklinde kalınlaşma, idrarda protein ve reflekslerde yavaşlama görülmüştür (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Yapılan çalışmalarda pek çok ağır metalin toksisitesi hakkında bilgi verilmiştir. Kokusuz ve renksiz olan arsenik gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve parenteral yollardan absorbe olur. İnorganik arseniğin gastrointestinal absorpsiyon hızı çok yüksektir. En fazla absorpsiyon ince bağırsaktan olur. Solunum yoluyla alınan arsenik %80 sistemik absorpsiyonla sonuçlanır. Arseniğin cilt tarafından sistemik absorpsiyonu çok fazla değildir. Akut alımda en fazla dağılım karaciğer ve böbrekte olur, daha sonra beyindedir. Ufak dozda kronik maruziyette sistein içeren proteinlerce zengin olan saç, tırnak ve ciltte birikir. Kronik birikme akciğerde olur. Plasentayı kolayca geçerek fetusta birikebilir (Yağmur ve Hancı, 2002).

Kadmiyumun çinko ile birlikte galvanize çinko kaplı ambalajlarda kullanılması, bu tür ambalaj materyallerinin asitliği yüksek gıdalarda zehirlenme olayları oluşturduğu saptanmıştır. Gıdalarda bulunan organik asitlerin ambalaj duvarının yapısında bulunan kadmiyumun çözünürlüğünü arttırdığı düşünülmektedir. Kadmiyumun vücuda alınma yollarından biri de içme sularıdır. Uzun süreli kadmiyuma maruz kalındığında en fazla etkilenecek organ böbreklerdir. Akciğer ve prostat kanserlerinin oluşumunda kadmiyumun etkisi kesin olarak belirlenmiştir (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Hücreseel düzeyde kadmiyum proliferasyonu, farklılaşmayı etkiler ve apoptozise neden olur. Aynı zamanda gen ekspresyonunu ve sinyal transdüksiyonunu değiştirir, antioksidan savunmada bazı proteinlerin aktivitesini düşürür (Bertin ve Averbeck, 2006).

Kadmiyumun çeşitli hücrelerin ince yapısı üzerindeki toksik etkileri; nukleus membran hasarı, kromatin yoğunlaşması, mitokondri kristallerinde hasar ve sonunda hücre ölümüdür. Kadmiyumun bu toksik etkilerinden antioksidan sistemler yoluyla korunulabilir. Glutasyon, N-asetilsistein, E vitamini ve selenyumun da antioksidatif mekanizmalar yoluyla çeşitli organlardaki kadmiyum toksisitesini azalttığı belirtilmiştir (Bulan, Koyutürk, Bolkent, Yanardağ ve Oğuz, 2004). Yapılan bir çalışmada, ratlarda kadmiyumun kalp dokusunda oluşturduğu oksidatif strese karşı antioksidan özelliği sebebiyle köri yaprağının (*Murraya koenigi*) koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (Mitra ve diğerleri, 2012).

Hangi yolla vücuda alınırsa alınsın absorbe edilen kadmiyum (Cd) vücutta dağıldıktan sonra esas olarak karaciğer ve böbrekte depolanır. Yarı ömrü karaciğerde 6-38 yıl, böbrekte 4-19 yıldır. Placenta fetus için kadmiyuma karşı sadece kısmi olarak bir engel görevindedir. Anne tarafından alınan Cd placenta yoluyla ve anne sütü yoluyla da vücuttan atılmaktadır (Sonçağ ve Yurdakök, 2010).

Ağız yoluyla alınan nikelin büyük kısmı vücut tarafından absorblanmadan dışkı ile dışarı atılır; bir kısmı akciğer, bağırsak ve deri gibi dokularda birikebilir. Nikel organizmada ribonükleik asit gibi moleküllerle kuvvetlice bağlanabilir. Sistin, metiyonin ve histidin gibi aminoasitler, fosfolipidler, asetil-CoA ve sitrik asit gibi komponentlerle birleşebilir (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Krom, metal alaşımlandırmada ve boyalar, çimento, kağıt, kauçuk ve diğer malzemeler için pigment olarak kullanılmaktadır. Düşük seviyelerde kroma maruz kalındığında, deride irritasyon ve ülser meydana gelir. Uzun süreli maruz kalındığında böbreklerde ve karaciğerde hasara yol açabildiği gibi kan dolaşım sistemini ve sinir dokularını tahrip edebilir. Krom daha çok sulu ortamlarda birikerek çoğalır. Dolayısıyla yüksek seviyelerde kroma maruz kalmış balık yemek oldukça tehlikelidir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2004a).

Sindirim sisteminde alınan nitrat, nitrite dönüştürülür ve kanda emilerek methemoglobinemiye neden olur. Bazı yeni çalışmalar yüksek nitratlı suları içen çocuklarda düşük nitrat konsantrasyonlu alanlara göre akut solunum yolu enfeksiyon vakasının yüksek oranda (%40–82) yaygınlığını göstermiştir. Bu nedenle M.K. Sharma, H.

Sharma ve Bapna (2011) yaptıkları çalışmayı A, B, C, D ve E olmak üzere 5 grup ve her grupta 2 tavşanla oluşturmuşlardır. Kontrol grubu A ya oral yolla 6 mg/l su, B-E (deney grupları) gruplarının sularına oral yolla sırasıyla 100 mg/l, 200 mg/l, 300 mg/l, 400 mg/l ve 500 mg/l nitrat 120 gün boyunca uygulamışlardır. Deney sırasında hayvanlarda 75. günde uyuşukluk ve 90. günde (özellikle D ve E grubundaki tavşanlarda) tırnaklar, dudaklar, dil ve göz akında morarma gözlemlenmiştir. Kilo kaybı ile birlikte solunum hızı ve kalp hızında artış; mikroskopik incelemede ise solunum parankimasında epitelyum hiperplazisi ve lenfoid kümelenmesi görülmüştür. Buna ilaveten yüksek dozlu grupların akciğerinde alveol epitelinde tip 2 pnömositlerin bolluğu ile birlikte alveolar boşluk içinde enflamatuvar hücreler infiltre ettiğini belirtmişlerdir.

Aly, Mansour, Abo-Salem, Abd-Ellah ve Abdel-Naim (2010) ratların testisinde sodyum nitrat toksisitesini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada sodyum nitratı 50, 100 veya 200 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda 60 ardışık gün boyunca oral olarak vermişler ve sonuçta; yüksek dozlarda sperm sayısı ve hareketliliği, günlük sperm üretimi ve testis ağırlığında önemli ölçüde azalma olurken aynı zamanda tüm işlem görmüş hayvanlarda, lipid peroksit ve hidrojen peroksitte önemli ölçüde artış gözlenmiştir

Selenyum, bakır, çinko ve kurşun gibi metallerin üretimi sırasında yan ürün olarak üretilir. Kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı, başta fotoelektrik hücreler olmak üzere, elektronik, cam, metalurji, tarımsal ve biyolojik alanlarda endüstriyel uygulamaya sahiptir. Selenyum kirliliğin en önemli nedeni selenyum içeren katı atık depo sahaları ve bu tür sahaların bulunduğu bölgelerde yetişen tarım ürünleri ile de besin zincirine girer ve insan vücuduna kadar ulaşır (Bakar ve Baba, 2009).

Cıva (Hg), gümüş renkte, akışkan, parlak, kokusuz bir ağır metaldir. Doğada elementer cıva, organik ve inorganik bileşikleri şeklinde bulunur. Endüstride birçok alanda kullanılan cıva floresan lambalarda, tansiyon aleti ve termometre gibi tıbbi aletlerde kullanılır. Diş hekimliğinde dolgu maddesi olarak kullanılan amalgamların %40-50'sini cıva oluşturur. Madencilik-maden eritme, çimento yapımı ve kağıt üretimi cıvanın kullanıldığı önemli endüstrilerdir (Sonçağ ve Yurdakök, 2010).

Cıva önce atmosfere salınır, 6-24 ay arasında muhafaza edilebilir ve dünya yüzeyinde nihai yeniden birikiminden önce on binlerce kilometrenin üzerinde taşınabilir. Hem doğal hem

de insan kaynaklı faaliyetler atmosfere cıva yayarlar. Genel doğal faaliyetler kayaların ayrışmasını, volkanik olayları ve jeotermal faaliyetleri oluşturmaktadır (Wang, Feng, Anderson, Xing ve Shang, 2012).

İnsektisitler, pestisidler, gübreler, yapıştırıcılar, kozmetikler, plastikler, piller ve boyalar cıva içerebilir. Endüstrileşme ile kullanımı artan cıvanın çevrede bulunma oranı da 3 kat artmıştır. Cıva yalnız ısıtıldığında değil, oda ısısında da buharlaşır ve cıva buharları toksiktir. Cıva, saçıldığı malzeme yüzeyi üzerinde kuvvetle bağlanır ve oda sıcaklığında yavaş yavaş görünmeyen kokusuz ve zehirli bir buhar halinde ortam atmosferine karışır (Sonçağ ve Yurdakök, 2010).

Metalik cıva sadece ısıtılmakla değil oda sıcaklığında da buharlaşır ve bağırsaklardan, ciltten ya da akciğerlerden kolayca absorbe edilir. Emilen cıva özellikle karaciğer, böbrek, beyin ve immün sistem üzerine toksik etki yapar. Plasenta ve anne sütünden kolayca geçebilir. Kan beyin bariyerini geçer ve asıl hedef organ olan beyine gelir. Cıvanın karbon atomu ile birleşmesi sonucu en toksik form olan organik cıva oluşur. Özellikle metil cıva en toksiktir ve kirlenmiş sulardaki planktonlarca oluşturulur. Bunlarla beslenen balıklarda birikir ve bu balıkların yenmesi ile de insanlarda toksisite yapabilir (biyomagnifikasyon) (Sonçağ ve Yurdakök, 2010).

Özellikle kılıç balığı, uskumru, turna balığı ve köpek balığı gibi büyük balıklarda daha fazla cıva depolanabilir. Ana besin kaynağı balık olan bazı toplumların (İsveç, Peru, Alaska, Kuzey Kanada gibi) kanlarında çok yüksek cıva tespit edilmiştir. Fazla miktarda balık tüketen annelerin saçlarında yüksek konsantrasyonlarda cıva biriktiği bildirilmiştir (Sonçağ ve Yurdakök, 2010).

Thiomersal (merkürotiolat) de bir etil cıva bileşenidir ve 1930'lerden beri aşı, göz damlası, kontak lens solüsyonlarında kullanılmaktadır (Sonçağ ve Yurdakök, 2010). Cıvanın türevlerinin insanlarda oluşturduğu toksik etki Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (Reilly, McCarty, Steckling ve Lettemeier 2010).

Çizelge 1.1. Cıvaya maruz kalma yollarına bakış

Cıva	Kaynaklar	Maruziyet Yolları	Atılım	Toksisite
Elementel (Metalik)	Altın madenciliği Dental amalgam Termometre ve diğer ölçme aletleri Volkanlar Yanma	İnhalasyon	İdrar ve dışkı	Sinir sistemi Böbrek Akciğer Deri
İnorganik (Cıva klorid)	Thiomersal Kozmetikler Lambalar Fotoğrafçılık Dezenfektanlar	Sindirim Dermal	İdrar	Sinir sistemi Böbrek Sindirim sistemi Deri
Organik (metil, etil)	Balık Koruyucular Mantar ilaçları	Sindirim Parenteral Transplasental	Dışkı	Sinir sistemi Kardiyovasküler

İnorganik cıva (I-Hg) bileşikleri (cıva tuzları) bazı ülkelerde cıva zehirlenmesinde önemli bir kaynaktır. İnorganik cıva yıllardır birçok üründe çeşitli ilaçlar da dahil olmak üzere antiseptik sabunlar, diş tozları ve cilt kremlerinde kullanılmaktadır. Bazı cilt kremleri %6-10 kadar cıva klorür veya kalomel içerir. İnorganik cıva yorgunluk, uykusuzluk, kilo kaybı, eller ve ayaklarda uyuşma, ciltte kızarıklık, kaşıntı, aşırı terleme ve aşırı tükürük salgılama, ekstremitelerde aşırı güçsüzlük, böbrek tübülünde bozukluğa neden olabilir. Kalomelin diş tozuna katılmasının immunoalerjik reaksiyon verdiği ifade edilmiştir (Guzzi ve La Porta, 2008).

Organik cıvanın nörotoksik etkileri 1866 yılından bu yana bildirilmekle birlikte bu konudaki bilgiler epidemik zehirlenmeler sonucu daha çok ortaya konmuştur. Bu salgın zehirlenmenin en önemlisi Minimata-Japonya'da 1953 yılında yaşanmıştır. Araştırmacılar 64 tanesi prenatal olarak etkilenmiş yaklaşık 2000 kurban belirlemişlerdir. Genelde doğumda normal görünen etkilenmiş bebekler, daha sonra mental retardasyon, anormal refleksler,

ataksi, disartri, istemsiz hareketler ve serebral palsi geliştirmiştir. Hiçbiri üç yaşından önce emeklememiş, ayağa kalkmamış veya yürümemiştir. Bu tablo “konjenital Minamata hastalığı” olarak tanımlanmıştır (Özmert, 2005).

Diğer bir epidemik zehirlenme Irak’ta yaşanmıştır. Metil cıva ve diğer sentetik organik cıva bileşikleri XX. yüzyılın başlarında tahıl tohumlarının mantarlara karşı korunması için kullanılmıştır. 1955-72 yılları arasında farkında olmadan metil cıva ile etkilenmiş tahıl tohumu tüketimi ile pek çok zehirlenme salgını olmuştur. Bunlardan en büyüğü 1971-72 yılları arasında olmuştur. Pek çok çocukta prenatal veya postnatal etkilenim ortaya çıkmıştır. Bulgular Japon vakalar ile benzerdir. Bebeklerde de Japonya’dakine benzer şekilde mikrosefali, huzursuzluk, uyarılara aşırı cevap ve anormal refleksler saptanmıştır (Özmert, 2005).

Yapılan bir çalışmada anne sütü yoluyla inorganik cıvaya maruz kalan farelerin yavrularında beyincikte biyokimyasal parametrelerde (glutasyon ve tiyobarbitürük asit reaktif maddelerinin seviyeleri, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz aktiviteleri) değişim gözlenmiştir (Franco ve diğerleri, 2007). Benzer şekilde Feng ve diğerleri (2004) hamile ratları düşük doz cıva klorid ($HgCl_2$)’e maruz bıraktıklarında yavruların beyin bölgelerinde (serebrum, beyincik, beyin sapı, hipokampus, talamus) annelerine göre daha fazla cıva birikimi olduğunu tespit etmişlerdir.

Sinir sisteminin cıva bileşiklerine karşı çok yüksek hassasiyeti vardır. Bunun yanında vücuda alınan cıvanın beyin ve böbrekler üzerinde de ağır tahribatlar yarattığı yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir. Farklı cıva bileşiklerinin sinir sistemi, böbrekler ve beyin üzerinde farklı etkileri vardır ki bunların nedeni vücuda alınan cıvanın metalik, organik veya inorganik bileşik olmasına göre vücut içerisinde izleyeceği yol farklılık göstermektedir. Metalik ve metil cıva vücuda alındığında kana karışarak beyne kadar gider ve beyinde akümüle olur. Buna karşın inorganik cıva bileşiklerinin alınması durumunda bu bileşikler beyne gidemezler ancak bunlar da böbreklerde akümüle olarak böbreklerin çalışmasını engellerler (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2004b)

Kısa süre yüksek dozlarda maruz kalınması durumunda cıvanın akciğerler, ağız ve boğaz ile solunum yollarında hasar yarattığı tespit edilmiştir. Bunun yanında cıva konsantrasyonunun vücutta yükselmesi, tansiyon yükselmesine, kalp krizine, derilerde

kızarıklık ve yaraların oluşması ile gözlerin zarar görmesine neden olabilir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2004b).

Cıvanın amiotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalıkları ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (Wang ve diğerleri, 2012).

Cıva insanlar için uzun zamandır nörotoksin olarak kabul edilmiştir fakat son 10 yılda cıvanın kardiyovasküler hastalıklar üzerinde potansiyel zararlı etkisi, çoğunlukla cıvanın oksidatif stres yayılmasındaki rolü sebebiyle endişeleri artırmıştır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda vücutta cıva seviyeleri ve kardiyovasküler riski arasında artışı gösteren ilişki bulunmuştur (Virtanen, Rissanen, Voutilainen ve Tuomainen, 2007).

Metalik ve organik cıva bileşiklerinin buharının 1-1,5 mg/kg miktarında 3-4 ay solunması durumunda etkinin ani kalp durması, kalp krizi ve kan basıncının ani yükselmesine bağlı ölümlerle sonuçlandığı tespit edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde genellikle kısa sürelerde hayvanların ölümü ile sonuçlanmıştır. Kaza sonucu ortama yayılan 30-40 mg/m³ gibi yüksek konsantrasyonların yarım günlük çalışma süresinde solunması durumunda göğüs ağrısı, nefes almada güçlük, solunum yollarında kasılma gibi etkiler ortaya çıkmaktadır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2004b).

Cıva içeren ilaçların ya da insanlar üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülen cıva içeren kimyasalların deriye sürekli sürülmesi durumunda, birkaç ay içerisinde ölümle sonuçlanacak etkiler ortaya çıkabilir. Deriden cıvanın absorpsiyonu sonucunda ağır deri ve cilt hastalıklarının meydana geldiği ifade edilmektedir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2004b).

Dünya Sağlık Örgütü yaptığı çalışmalar ile anne saç cıva düzeyi 10-20 µg/g iken fetal nörotoksisite riskini %5, 70 µg/g için de %30 olarak tahmin etmektedir (Özmert, 2005).

Düşük doz etkilenimde en hassas organlar beyin ve böbrektir. Kaza sonucu orta veya yüksek doz cıva buharı ile etkilenen çocuklarda baş dönmesi, uykusuzluk, periferik nöropati (uyuşukluk ve karıncalanma), tremor ve huzursuzluk görülmektedir (Özmert, 2005).

Amalgam dolgular sürekli elemental cıva buharı salmakta ve bu da akciğerler tarafından solunarak emilmektedir. Salınım çiğneme, fırçalama, sıcak içecek tüketimi ve ağız solunumu sırasında yaklaşık beş kez artmaktadır. Çocuk ve erişkinlerde kan, anne sütü ve idrar cıva düzeyleri ile amalgam dolgu sayısı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Plasental cıva düzeyleri de annenin amalgam dolgu sayısı ve kan cıva düzeyi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (Özmert, 2005).

Cıvanın bir canlıdan başka bir canlıya aktarılmasının incelendiği bir çalışmada, 8 ppm cıva püskürtülen tohumlarla beslenen civcivlerin kaslarında yaklaşık 2 kat cıva birikimi saptanırken, cıva ile kontamine olmuş civcivlerle beslenen kır sansarlarında 6 kat cıva birikimi saptanmıştır (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Khan ve ark., (2004) farelerin üreme verimliliği üzerine cıva klorür etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada hem erkek hem de dişi farelerde fertilité ve hayatta kalma indekslerinde azalma ve dişilerde ovaryum ağırlıklarının kontrolden önemli derecede farklı olduğunu belirtmişlerdir (Khan ve diğerleri, 2004).

Sıçanlar üzerinde deneysel bir çalışmada, cıvanın sinir sistemine homojen dağılmadığı gösterilmiştir. Daha fazla cıva, glial hücrelerle kıyaslandığında nöronlarda bulunmuştur ve cıva, lizozomlarda birikmiştir. Motor nöronları, duyu nöronlarından daha fazla cıva içermiştir ve cıvanın purkinje hücrelerinde değil de beyincikte mevcut olduğu kaydedilmiştir (Syversen ve Kaur, 2012).

Yapılan bir çalışmada ratlara metil cıva klorür verilmesi sonucu böbrek ve karaciğer hücrelerinde, linoleik asit izomerleri olan α -linoleik asit ve α -eleostearik asitin oksidatif strese karşı doğal koruma sağladığı görülmüştür (Pal ve Ghosh, 2012).

Kalender, Uzun, Demir, Uzunhisarcıklı ve Aslanturk (2013) ratlarda cıva klorürün sebep olduğu testiküler toksisiteye karşı sodyum selenit ve E vitamininin koruyucu etkisini araştırmak için yaptıkları çalışma sonucunda cıva klorür verilen grupta lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehid (MDA) seviyesinde artışla birlikte süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerinde azalma; cıvayla uyarılmış gruplarda sodyum selenit ve E vitamininin ilavesiyle MDA seviyesinde azalma, SOD, CAT, GPx aktivitelerinde artış gözlemlenmiştir.

Cıva klorürün uzun vadede etkilerine karşı melatoninin koruyucu rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada ratların tiroid bezinde; SOD, GPx, glutatyon redüktaz (GSSG-R) glutatyon (GSH), katalaz ve lipid peroksidasyon gibi antioksidatif belirteçler ve süksinat dehidrogenaz (SDH), adenosin trifosfataz (ATPaz), asit fosfataz (ACPaz) ve alkalen fosfataz (ALPaz) gibi diğer biyokimyasal parametreler ölçülmüştür. Buna göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cıva klorür muameleli hayvanlarda doza bağlı olarak antioksidan enzimler ve diğer parametrelerin önemli ölçüde azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları; cıvanın, tiroid bezinde antioksidan savunma sistemi ve diğer metabolik enzimleri güçlü bir şekilde etkilediği ve cıvanın neden olduğu endokrin toksisitesine karşı melatoninin koruyucu bir etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir (Rao ve Chhunchha, 2010).

Melatoninin antioksidan özelliği göz önüne alınarak yapılan başka bir çalışmada, in vitro rat sperminde cıva zehirlenmesine karşı melatoninin etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, cıvayla muamele edilmiş numunelerde doza bağlı olarak hareketlilikte ve spermin yaşama kabiliyetinde önemli bir azalma görülmüş; buna ek olarak cıvayla inkübe spermde SOD, GPx ve GSSG-R aktivitesinde önemli ölçüde azalma; TBARS seviyeleri ve H_2O_2 üretiminde artış gözlenmiştir. Cıva ve melatoninin spermde birlikte inkübe edilmesi ise hareketlilik, canlılık ve antioksidan düzeylerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik göstermiştir (Rao ve Gangadharan, 2008).

Vücuda alınan metalik cıva dokularda ve kanda inorganik cıvaya okside olur. Esas olarak inorganik cıva şeklinde idrar ve dışkı ile atılır. Vücuda alınan inorganik cıva da esas olarak idrar ve dışkı ile vücuttan atılır. Ekspirasyon havası, tükürük ve ter daha az miktarda metalik ve inorganik cıvanın vücuttan atılma yollarıdır. Organik cıva emildikten sonra dokularda inorganik cıva şekline çevrilir (demetilasyon ile). İnorganik cıva şeklinde %90 dışkı ile ve %10 idrar ile vücuttan atılır. Her üç cıva bileşiği de anne sütü ile atılabilir (Sonçağ ve Yurdakök, 2010). Oral yolla alınan cıvanın erişkinlerde yarılanma ömrü 35-90 gündür (Özmert, 2005).

Kurşun, doğada yaygın olarak bulunan, endüstrileşen toplumlarda kentleşme ve sanayileşmenin artması, bunun yanı sıra gerekli önlemlerin aynı hızda alınmaması sonucu, halk sağlığını tehdit eden esansiyel olmayan toksik bir elementtir (Şanlı, Hızal ve Albayrak, 2005).

Kurşun doğada organik ve inorganik halde bulunmaktadır. İnorganik kurşun atmosferde partiküller halinde bulunurken, organik kurşun uçucu olup çoğunlukla gıda maddeleri ve içme suyuna karışmaktadır. Bu sebeple organik kurşun inorganik kurşuna göre canlı yaşamı üzerinde daha fazla öneme sahiptir. Kurşunlu benzin ve boya maddelerinin yanı sıra yiyecekler ve su da kurşun kaynağı olabilmektedir. Özellikle endüstriyel ve şehir merkezlerine yakın yerlerde yetişen yiyecekler; tahıllar, baklagiller, bahçe meyveleri ve birçok et ürünü bünyesinde normal seviyelerin üzerinde kurşun bulundurur. Su borularında kullanılan kurşun kaynaklar ve eski evlerde bulunan kurşun tesisatlar da kurşunun suya karışmasına sebep olabilmektedir. Kozmetik malzemelerde bulunan birçok pigment ve diğer ana maddeler de kurşun bulundururlar. Diğer taraftan sigara ve böcek ilaçları da kurşun kaynakları arasında sayılabilirler (Okcu ve diğerleri, 2009).

Kurşun solunum, sindirim sistemi ve plasenta aracılığıyla olmak üzere başlıca 3 yolla emilir. Solunum yoluyla kurşunun emilimiyle partikül büyüklüğü çok önemlidir. Çapı 1 μm 'den büyük kurşun parçacıkları solunduktan sonra mukosiliyer işlev ile sindirim sistemine geçer. Çapı 0,5-1 μm 'den küçük olanlar ise alveollere ve oradan da kan dolaşımına karışır. Solunumla alınan kurşunun %30-40'ı kan dolaşımına geçmektedir. Çocuklar küçük bedenlerine oranla çok daha fazla havayı soluyabildikleri için kurşunun akciğerde depolanması erişkinlerden 2,7 kat daha fazla olmaktadır (Çamurdan, 2007).

Erişkinlerin diyetinde yer alan kurşunun %10-15'i emilirken çocuklarda bu oran %40-50 kadardır. Ayrıca diyetinde demir, kalsiyum, fosfor, çinko ve askorbatı eksik olan çocuklarda kurşunun mide-bağırsak sisteminden emilimi daha da artar. Sindirim yoluyla vücuda giren kurşunun %10'u dolaşıma katılır. Plasenta aracılığıyla fetus anneden geçen kurşundan etkilenir. Annenin kan kurşun düzeyi fetal toksisitede belirleyicidir. Fetusa geçen kurşun doğum sonrasına dek fetusun vücudundan uzaklaştırılmaz ve kan beyin engeli olgunlaşmadığından gebeliğin her döneminde fetusa zarar verebilir (Çamurdan, 2007).

Li ve diğerleri (2014) annenin kurşuna maruz kalması sonucu fare yavrularının beyinlerindeki hipokampusda IGF-1 ve IGF-2 ifadesine kurşunun etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, kurşunun kandaki ve hipokampustaki seviyelerini kurşuna maruz kalan tüm gruplarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca IGF-1 ve IGF-2 ifadesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğunu gözlemişlerdir. Buna göre yavruların

hipokampusunda IGF-1 ve IGF-2 ifadesinin düşüklüğünün öğrenme ve hafıza bozukluğuna sebep olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kurşun toksisitesi çeşitli mekanizmalarla kendini gösterir:

- Hematolojik sistem bulguları: Kan kurşun düzeyi arttığından ilk gözlenen değişiklikler hematolojik sisteme ilişkindir. Hem sentezini bozar. Eritrositler hemoliz olur, demir eksikliği anemisi görülür.
- Sindirim sistemi bulguları: Karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kabızlık, ishal ağızda metalik tat yapar.
- Boşaltım sistemi bulguları: Böbrek bulguları çok yüksek kan kurşun düzeylerinde ortaya çıkar. Geç etkileri, böbrek yetmezliği ve hipertansiyondur.
- Kalp bulguları: Miyokardit, fibrozis yapar.
- Endokrin sistem bulguları: Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salınımının azalmasına bağlı boy kısalığına yol açar.
- Nörolojik sistem bulguları: Çocuklarda bilişsel olarak; gelişimsel gerilik, zeka puanlarında düşüklük, konuşma ve dil sorunları, okuma becerisinde azlık, öğrenme güçlükleri görülürken davranışsal etkileri ise hiperaktivite, saldırganlık, suça yatkınlık, ilgisizlik, antisosyalittir (Pal ve Ghosh, 2012).

Balıklar kontamine sudaki kurşunu vücutlarına alabilirler. Ancak kurşun sudaki veya karadaki besin zincirinde depolanarak bir diğerinde giderek artan miktarlarda depolanmaz (biyomagnifiye olmaz). Yaşlı organizmalar daha uzun yıllar kurşunla karşılaşarak vücutlarında daha fazla kurşun yükü bulundururlar. Çalışmalarda balıklardaki kurşun konsantrasyonları cıvadan 15 kat daha fazla bulunmuştur (Rao ve Chhunchha, 2010).

Kurşun absorbe olduktan sonra dolaşım sisteminden beyin, akciğerler, dalak, böbrek korteksi, diş ve kemiklere geçer. Kurşunun en fazla bulunduğu doku kemiktir. Erişkinlerde toplam vücut kurşun yükünün %94'ü kemiklerdedir (Rao ve Chhunchha, 2010).

Kurşun nitratin karaciğer yapısı ve DNA parçalanmasına etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada; kurşunun hepatositlerde mitojenik olduğu belirlenmiştir, bunun göstergesi iki çekirdekli hepatositlerin sayısındaki artıştır. Doza bağlı bir şekilde hepatosit başına mitokondri sayısının azaldığı görülmüştür. Ayrıca nekrotik değişiklik olarak; büyük

sitoplazmik vakuollerin küçük olarak organellerde sık sık yer değiştirmesi, hepatosit mikrovilluslarında azalma, mitokondrinin bozulması, çekirdeğe vakuollerin saldırısı ve sinüzoidlerde dilatasyon gözlemlenirken, Kupffer hücrelerinde herhangi bir kayda değer yapısal değişiklik görülmemiştir. Buna ek olarak DNA hasarına yol açmadığı sonucuna varılmıştır (Narayana ve Bader, 2011).

Ademuyiwa, Agarwal, Chandra ve Behari (2009) kurşun maruziyetinin lipid metabolizması üzerine etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, ratları içme suyunda 200, 300 ve 400 ppm kurşuna 12 hafta boyunca maruz bıraktıklarında beyinde kolesterol/fosfolipit oranında iki kat artış görürlerken böbrekte bu oranda azalma görmüşlerdir.

Yapılan bir çalışmada ev faresinin periton makrofajları, kurşunun sitotoksik ve bağışıklık yanıtındaki hasarını anlamak için kurşunun çeşitli konsantrasyonlarına (0,2; 2; 20 ve 40 μ M) maruz bırakılmıştır. Bunun sonucunda kurşunun tüm makrofaj fonksiyonlarını düşük konsantrasyonlarda bile fagositik belirti, nitrik oksit üretimi, endozomal/lizozomal stabilite ve hücre yapışmasını azaltarak ve katalazın antioksidan enzim aktivitesini artırarak etkilediği görülmüştür. Bu durum bize kurşunun hücrelerde redoks durumunu etkilediğini ve düşük dozlarda bile makrofajların enfeksiyon etmenlerine karşı kendini koruma yeteneğini azalttığını göstermiştir (Bussolaro ve diğerleri, 2008).

Rat dalağı üzerinde farklı uygulama yolları kullanarak kurşunun düşük dozlarının etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada; kurşunun oral yoldan uygulanması ödemin yanı sıra lenfositlerin sayısında artış gibi histolojik değişikliklere neden olmuştur. Kurşunun intraperitoneal enjeksiyonla uygulanması, dalak boyutunda büyük bir artışı işaret etmiştir, ayrıca histolojik değişiklik olarak lenfositlerin sayıca artışı, B, T ve $CD4^+$ hücrelerinin yüzdesinde azalma, $CD8^+$ hücrelerindeki artış gözlenmiştir (C. Teijon, Olmo, Blanco, Romero ve J.M. Teijon, 2003).

Omurgalılarla yapılan çalışmalar kurşunun biyolojik birikiminin immün sistemi baskı altına alması, iskelet kalsifikasyon bozukluğu ve kalsiyum iyon alımı ile rekabet gibi çeşitli zararları olduğunu göstermiştir. Bishop, Savitzky ve Fattah (2010) bunun için bir kentsel göldeki kaplumbağalarda kurşunun biyolojik birikiminin tür, cinsiyet, boyuta dayalı farklılıklarını ve olası hastalık kabuk ilişkisini araştırmışlardır. Sonuçta kurşun birikiminde

cinsiyet veya vücut ağırlığı ile değil ama türler arasında önemli farklılıklar bulup kurşun birikimi ve kabuk hastalık ilişkisi arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yapılan bir çalışmada farelere intraperitoneal enjeksiyonla kurşun nitrat $[Pb(NO_3)_2]$ verilmiş ve ovaryumlar histolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta ovaryumda düşük kurşun konsantrasyonunun primordiyal foliküllerde daha az ve atretik antral foliküllerde artışla birlikte folikülogenezde fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu görülmüştür (Taupeau, Poupon, Nome, ve Lefevre, 2001).

Fare modelinde inhalasyon gerçekleştirilip inhalasyondan sonra cinsiyet farklılıklarına göre kurşunun akciğerdeki konsantrasyonu ve bronşiyoldeki yanıtını tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, akciğerde yüksek kurşun konsantrasyonu dışı belirlenmesine rağmen daha fazla hücre hasarı erkeklerde silli olmayan bronşiyol hücrelerde artan kayıpla ilişkili daha fazla dökülme ve nekroz tespit edilmiştir. Partikül temizleme farklılıkları, oksidatif stres taşınımı, sitokinlerin aktivasyon yolu ve sitokrom P450 enzim aktivitesinin tümü seks hormonlarının etkisi ile açıklanabilir sonucuna ulaşılmıştır (Fortoul ve diğerleri, 2005).

Kurşun eritrositlerde sodyum-potasyum adenosin trifosfataz ($Na^+/K^+-ATPaz$) pompası ve eritrosit membran yapısını bozarak eritrosit ömrünü kısaltır, ekstrasellüler sıvı ile eritrosit arasındaki su elektrolit alışverişinin bozulması sonucu hemolize neden olur (Şanlı ve diğerleri, 2005).

Son zamanlarda karaciğer ve böbrekte kurşun ve etanolün, peroksidatif hasar mekanizmasında indirgenmiş glutatyonun azalan konsantrasyonunu ile ilgili olabildiği hipotezi ortaya konulmuştur. Bu nedenle Jakoniuk, Jurczuk ve Brzoska (2007) GSH ile ilgili enzimlerden GPx, GSSG-R ve glutatyon S-transferazın (GST) aktivitelerini değerlendirmek için ratları 12 hafta boyunca kurşun ve etanole maruz bırakmışlardır. Kurşun maruziyeti hepatik GPx, GSSG-R ve GST aktivitelerini azaltırken böbrekte GPx, GSSG-R aktivitelerinde artışa yol açmıştır. Etanole maruz kaldıktan sonra hepatik GPx ve GSSG-R aktiviteleri azalırken böbrekte GPx aktivitesinde artış gözlenmiştir. Sonuç olarak karaciğer ve böbrekte kurşun ve etanole maruz kalma sonucu GPx, GSSG-R ve GST

aktivitelerindeki değişiklikler GSH konsantrasyonunda azalmaya neden olan mekanizmalara bağlı olabileceği ifade edilmiştir.

M. Khotimchenko, Sergushchenko ve Y. Khotimchenko (2004) ratlarda kurřuna baęlı tiroid hasarında dūřuk esterleřtirilmiř pektin etkilerini deęerlendirmek için hayvanları 3 hafta boyunca gavaj yoluyla 100 mg/kg kurřun asetat ile beslemiřler ve daha sonra dūřuk esterleřtirilmiř pektin çözeltisi içeren 50 mg/kg, 2 hafta boyunca gavaj yoluyla uygulamıřlardır. Deneyin sonunda kurřun uygulaması dūřuk kan hormon seviyeleri, tiroid bezi aęırlıęında azalma ve histomorfolojide bozulmuř deęişikliklerle sonuçlanmıř ve buna ek olarak dūřuk esterleřtirilmiř pektin uygulanması sebebiyle tiroid bezi aęırlıęı ve kan hormon seviyesi artmıřtır. Elde edilen sonuçlar kurřunun sebep olduęu tiroid hasarında dūřuk esterleřtirilmiř pektinin yararlı etkilerini gösterir.

Kurşuna bağlı beyin hasarına karşı çörek otu tohumunun esas aktif bileşeni olan timokinonun koruyucu etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, kontrol ve timokinon muameleli ratlarda normal beyin histolojisi görölmüştür. Kurşun asetat uygulanan ratlarda ise beyin kan damarlarında endotel zarının dejenerasyonu meydana gelmekle birlikte lenfositlerde tek çekirdekli hücrelerin perivasküler hücre infiltrasyonu, beyin omurilik sıvısının kan damarlarında birikmesi, iskemik beyin enfarktüsü, kromatoliz ve beyin dejenerasyonu, mikrogliyal reaksiyon ve nöronofaji, hipokampus ve serebral nöronlarda bozulma ve aksonal demiyelinizasyon görölmüştür. Öte yandan kurşun asetatla timokinonun birlikte uygulanması belirgin olarak kurşun asetat kaynaklı patolojik lezyonların insidansını azaltmıştır (Radad, Hassanein, Shraim ve Moldzio, 2014).

Yapılan bir çalışmada ratların karaciğerinde kurşun, cıva ve kadmiyumun toksik etkisini azaltmada *Allium sativum* (sarımsak) özünün terapötik etkili olduğu bildirilmiştir (C.R. Nwokocha, Owu, M.I. Nwokocha, Ufearo ve Iwuala, 2012).

Wang ve diğerleri (2007) yaptıkları bir çalışmada genç ratlarda kurşuna maruz kalmanın zonula occludensin ifadesini inhibe ederek kan beyin bariyerinin yapısını bozduğunu ve artan kan beyin bariyeri geçirgenliği, beyin parankiminde kurşun birikimini kolaylaştırabilir sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Liu ve diğerleri (2013) kurşunun ratlarda kan beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırarak işitme fonksiyonunda bozulmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Kurşun vücuda alındıktan sonra kan dolaşımına transfer olarak yumuşak dokulara ve kemiğe dağılır. Kurşunun vücuttan atılım oranı düşük ve oldukça yavaştır. Vücuda alınma yolundan bağımsız olarak büyük oranda idrar ve dışkı ile az miktarlarda tükürük, ter, saç, tırnak ve anne sütü yoluyla da atılır (Sonçağ ve Yurdakök, 2010). Kandaki kurşunun yarılanma ömrü 35 gün, yumuşak dokuda 40 gün, kemikte 16-20 yıldır (Çamurdan, 2007). Biyolojik yarı ömür, kan beyin bariyerinin zor geçilmesi nedeniyle beyin dokusunda 1 yıldan fazladır (Dündar ve Aslan, 2005).

Arsenik, kadmiyum, kurşun, krom ve cıvanın birlikte etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada 30 erkek ve 30 dişi rata oral yoldan bu elementler yüksek dozda, orta dozda (yüksek dozun 1/10) ve düşük dozda (yüksek dozun 1/100) içme suyu yoluyla verilmiştir. Yüksek dozlarda tüm ratlarda BUN (kan üre azotu) da artış görülürken dişi ratlarda orta dozlarda serum kreatininde artış olduğu görülmüştür. Ayrıca yüksek doz grubunda erkek ratlarda serum albümin, globulin ve total protein içeriği azalırken dişi ratlarda serum ALT seviyeleri artmıştır. Buna ek olarak tüm muamele edilen erkek ratlarda ALP düzeylerinin azalmasına eritrositlerin azalması eşlik etmiştir. Sonuçta anormallikler erken ve açıkça erkeklerde dişilere kıyasla daha fazla gözlenmiştir (Zhu, Jia, Cao, Meng, ve Liu, 2014).

Yalçın, Maraş ve Çavuşoğlu (2007) kurşun ve cıva ağır metal iyonlarının albino farelerde canlı ağırlık ve serum alkalen fosfataz düzeyi üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada; farelerde uygulanan metal iyon dozunun artması ile birlikte canlı ağırlık değerlerinde ve serum alkalen fosfataz düzeylerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Vücut ağırlığının başlangıç ağırlığına kıyasla azalma olduğunun saptanması, ağır metal uygulamasının bireylerin beslenme rejimlerinde ve metabolizmalarında çeşitli anormalliklere (metabolizmanın hızlanması, enerji tüketiminin artması) yol açması ile ilişkilendirilmiştir.

Solunum sisteminin unsurları: Burun boşluğu, nazofarinks, larinks, trake ve dallanmış boru sisteminden oluşan bronşiyol ağacıdır. Bronşiyol ağacı, primer bronşlar, sekonder bronşlar, bronşiyoller, terminal bronşiyoller, respiratör bronşiyoller, alveolar kanallar, alveolar keseler ve alveoller oluşturur. Bu sistemin büyük bir kısmı, solunum sisteminin organları olan akciğerler içinde kalır (Murathanoğlu ve İnceli, 2003: 132).

Solunum sisteminin görevi, oksijen yönünden zengin havayı alıp akciğerlere iletmek ve akciğerlerdeki karbonmonoksiti akciğerlerden dışarı atmaktır. Trake, solunum sisteminin larinks ve primer bronş kısımları arasında kalan boru şeklindeki bir parçasıdır. Trake duvarına ait bağ dokusu içinde hiyalin kıkırdak dokusundan yapılı at nalı şeklindeki oluşumlar yer alırlar. Bunlar bütün trake boyunca üst üste dizilmişlerdir ve duvarın içe doğru çökmeyip, trakenin gergin durmasını sağlarlar (Murathanoğlu ve İnceli, 2003: 132, 133, 134).

Akciğerler yoluyla gaz, uçucu maddelerin buharları, havadaki süspansiyon ya da partikül şeklindeki toksik maddeler organizmaya girmektedir. Akciğer yüzeyi oldukça geniş (yaklaşık 200 m²), kan debisinin yüksek alveolar hava ile kan alışverişinin kolay olması nedeniyle, bu yoldan vücuda giren zehirler çok kolay ve hızlı absorbe olmaktadır. Buna karşın, solunum sistemi, akciğerler ya da diğer yollarla absorbe olmuş toksik maddelerin vücuttan atılmasını da sağlamaktadır. Burun mukozası epitelyumu bazı ksenobiyotikleri metabolize edebilmektedir (Dökmeci, 2001: 138).

Trake ve bronşların mukozalarının epitelyumu silli hücrelerden ve iki tip silli olmayan hücrelerden (muköz ve seröz hücreler) oluşmaktadır. Muköz hücreler solunum yollarının mukusunu salgırlar, seröz hücreler ise bu mukusu eritip ortadan kaldıran bir sıvı oluştururlar. Epitelyumun titretilen silli hücreleri ve mukusun etkisiyle, trake-arter ve bronş mukozaları yüzeyinde bulunan partiküller bir kümeleşme oluşturur ve ekspektorasyon (balgamla), öksürme ya da hızlı nefes vermeyle ağızdan dışarı atılırlar. Mukus salgısı asiditeyi nötralize eden antioksidan ve serbest radikalleri elimine edici bir etki de oluşturarak epitel hücreleri korumaktadır (Dökmeci, 2001: 138-139).

Partiküller ve aerosoller büyüklüklerine göre solunum yollarının farklı bölgelerinde toplanırlar. Katı ya da sıvı şeklindeki büyük partiküller (çapı 10 µm'den büyük) genellikle nazo-farenks bölgede tutulurlar. Çapı 3-10 µm arasındakiler orta bölgelere (trake, bronşlar, bronşiyoller) kadar ulaşabilirler ve muko-siliyer bir örtü oluşturarak, ekspektorasyonla ağızdan dışarı atılabilirler (Dökmeci, 2001: 138-139).

Trake, alt ucunda ikiye ayrılıp primer bronşları verir. Primer bronşlar, hilus bölgesinden (akciğer atar ve toplardamarlarının, lenf damarlarının ve sinirlerin akciğere girip çıktıkları bölge) akciğerlere girerler. Primer bronşların akciğer dışında kalan parçalarına,

ekstrapulmoner primer bronş; akciğer içinde kalan parçalarına, intrapulmoner primer bronş denir. Sağ akciğerin primer bronşu üç, sol akciğerin primer bronşu iki kola ayrılıp sekonder bronşları verirler. Sekonder bronşların dallanması ile bronşiyoller, bronşiyollerin dallanması ile terminal bronşiyoller oluşur. Terminal bronşiyoller dallanıp, respiratör bronşiyoller; bunlar da dallanıp, alveolar kanalları verirler. Alveolar kanalların devamı, alveolar keselerdir. Alveolar keselere de, alveoller açılırlar. Alveoller, ayrıca respiratör bronşiyol ve alveolar keselerin duvarlarında da bulunurlar (Murathanoğlu ve İnceli, 2003: 136).

Trakenin kollara, bu kolların alt ve daha alt kollara ayrılması ile oluşan bu sisteme, bronşiyol ağaç denir. Bronşiyol ağacın respiratör bronşiyole kadar olan parçalarında, gaz değiş tokuşu olmaz. Gaz değişimi esas olarak, alveolleri taşıyan respiratör bronşiyolde başlar ve alveolar kanal ile alveolar kesede devam eder. Akciğerler, 150 milyon kadar alveol içerirler (Murathanoğlu ve İnceli, 2003: 136, 140).

Alveol epitelinin iki esas tip hücresi vardır. Bunlar, tip I hücreler (yassı alveolar hücreler) ve tip II hücreler (büyük alveolar hücreler, septal hücreler) dir. Tip I hücreler, yassı biçimlidirler, sitoplazmaları azdır. Bu hücreler, gaz değişiminde görevlidirler. Tip II hücreler, iri ve küp şeklindeki hücrelerdir. Sitoplazmaları sabun köpüğü görünüşündedir. Bunların ürettikleri salgı materyali, alveol yüzeyinin yüzey gerilimini azaltıp, alveol duvarının içe çökmesini önler. Alveolar septumda, alveol iç yüzeyini döşeyen epitelin bu iki tip hücrelerine ek olarak, septumun zemin dokusuna gömülü fibroblastlar ile alveolar makrofajlar da bulunur. Makrofajların da, iki çeşitleri vardır. Toz hücreleri, akciğer havasındaki toz parçacıklarını fagosite ederler. Siderofajlar ise, yaşlanıp bozulan eritrositleri fagositoz yolu ile ortadan kaldırır (Murathanoğlu ve İnceli, 2003: 141).

Akciğer histopatolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, ağır metallerin akciğer dokusunda çeşitli değişikliklere yol açtığı belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada arseniğin hem akciğer fibroblastlarında hem de epitelyum hücrelerinde DNA çift ipliğinde kırılmalara neden olurken sadece fibroblastlarda kromozom kırılmaları, anöploid ve mitotik anormallikleri tetiklediği tespit edilmiştir. Buna göre arsenik, insan akciğer primer hücrelerinde sitotoksik ve genotoksiktir fakat akciğer fibroblastları epitelyum hücrelerine göre arseniğe karşı daha hassastır sonucuna varılmıştır (Xie, Huang, Martin ve Sr, 2014).

Fare modelinde kurşun asetatın akciğerdeki konsantrasyonu ve bronşiyoldeki yanıtında cinsiyet farklılıklarını belirlemek için yapılan bir çalışmada; her iki cinsiyetten 60 yetişkin fareye inhalasyonla 15 gün boyunca, haftada 3 kez, 1 saat süreyle, 0,1 M kurşun asetat uygulanmıştır. Bunun sonucunda, akciğerde yüksek konsantrasyonda kurşun dışılarda belirlenirken erkeklerde daha fazla hücre hasarı ile bağlantılı olarak silli olmayan bronşiyol hücrelerinde (NCBC) daha fazla dökülme ve nekrozda artış tespit edilmiştir. Bu durumun açıklaması olarak seks hormonlarının etkisi gösterilmiştir (Fortoul ve diğerleri, 2005).

Arseniğe maruz kalma kanserli olmayan kronik akciğer hastalığına yol açabilir. Duyarlı gelişim zamanı noktaları sırasında maruz kalmalar yetişkin hastalığa katkıda bulunabilir. Lantz ve diğerleri (2009) uterusu ve doğum sonrasında arsenikle muamele ettikleri farelerde, solunum yollarının çevresinde düz kas kütle düzeyinin arttığını ve bu artışın ekstrasellüler matriksin (kollajen, elastin) ifadesinde değişimlerle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma arseniğe maruz kalmanın akciğerin yapısı ve işlevini geri dönüşümsüz olarak değiştirebildiğini göstermektedir.

Pulmoner inflamasyon, solunum yolu ile vücuda giren kadmiyum için biyolojik bir tepkidir. Yapılan bir çalışmada, rat modelinde akut sistemik kadmiyum zehirlenmesinde temel akciğer inflamasyon göstergelerinin varlığı incelenmiştir. Her iki kadmiyum dozlarının (0,5 mg/kg ve 1 mg/kg) intraperitoneal uygulanması nötrofillerin sayılarında artışla sonuçlanmıştır. Ayrıca her iki dozda da miyeloperoksidazın hücre içi içeriğinde ve interlökin-6 (IL-6) nın üretiminde artış gözlenmiştir. Bu çalışma kadmiyumun inflamator hedefinin dolaylı olarak akciğer olduğunu göstermiştir. (Kataranovski ve diğerleri, 2009).

Hiperoksi insanlarda ve hayvanlarda akciğer hasarına sebep olur. Bu hipotezi test etmek için yapılan bir çalışmada, farelerde hiperoksik akciğer hasarında cinsiyete özgü farklılıklar araştırılmıştır. Bunun için sekiz haftalık erkek ve dişi fareler 72 saat hiperoksiye maruz bırakılmıştır. Hiperoksiye maruz kaldıktan sonra erkeklerde dişilere göre daha fazla akciğer hasarı (perivasküler, bronşiyoler ödem, alveolar hemoraji), nötrofil infiltrasyonu ve apoptoz görülmüştür. Bu durum erkek farelerin hiperoksik akciğer hasarında, dişi farelere göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Lingappan ve diğerleri, 2013).

Y. Kalender, Uzun, Demir, S. Kalender ve Baş (2010) klorpirifos muameleli ratlarda akciğer toksisitesine karşı kateşin ve kuersetinin koruyucu etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada; klorpirifos mumeleli grupta akciğer dokusunda histopatolojik değişiklik olarak mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji, amfizematik değişiklikler, terminal bronşiyol epitel hücrelerinde dökülmeler ve alveolar septada doku kalınlaşması gözlemlenmişlerdir. Bunun sonucunda, düşük doz klorpirifosun akciğer toksisitesine neden olduğunu, antioksidanlardan kateşin ve kuersetinin bu toksisiteyi iyileştirdiğini fakat tamamen koruma sağlamadığını belirtmişlerdir.

Bu tez çalışmasının amacı, toksik birer ağır metal olan cıva klorid ve kurşun nitratın ratların akciğer dokusunda oluşturabileceği histopatolojik değişimleri incelemektir.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Çalışmada yaklaşık 300-320 gr ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Ratlar özel kafesler içinde (her kafeste 6 rat olacak şekilde) standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlar 18-22 °C oda sıcaklığında, aydınlık/karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Etik Kurul No: G.Ü. ET-13.011).

2.2. Kimyasallar

Deneylerde ratlara 3 madde uygulanmıştır.

Kurşun nitrat [$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$], cıva klorid (HgCl_2) ve distile su

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deney grupları aşağıdaki gibi düzenlenmiştir.

1. Grup: Kontrol grubu
2. Grup: Cıva klorid uygulanan grup
3. Grup: Kurşun nitrat uygulanan grup
4. Grup: Kurşun nitrat + cıva klorid uygulanan grup

Bu çalışmada toplam 24 rat kullanılmıştır ve her bir grupta 6 rat bulunmaktadır. Uygulamaların yapıldığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir. Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00-11.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Her bir rata günlük olarak 1 ml/ kg v.a. (vücut ağırlığı) distile su oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Grup: Kurşun nitrat uygulanan grup

Her bir rata günlük 45 mg/kg v.a. kurşun nitrat distile su içerisinde czlerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Kurşun nitratın 1/50 LD₅₀ dozudur.

2.3.3. Grup: Cıva klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük 0,02 mg/kg v.a. cıva klorür distile su içinde czlerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Cıva kloridin 1/50 LD₅₀ dozudur.

2.3.4. Grup: Kurşun nitrat + cıva klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük 45 mg/kg v.a. kurşun nitrat ve günlük 0,02 mg/kg v.a. cıva klorür distile su içerisinde czlerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

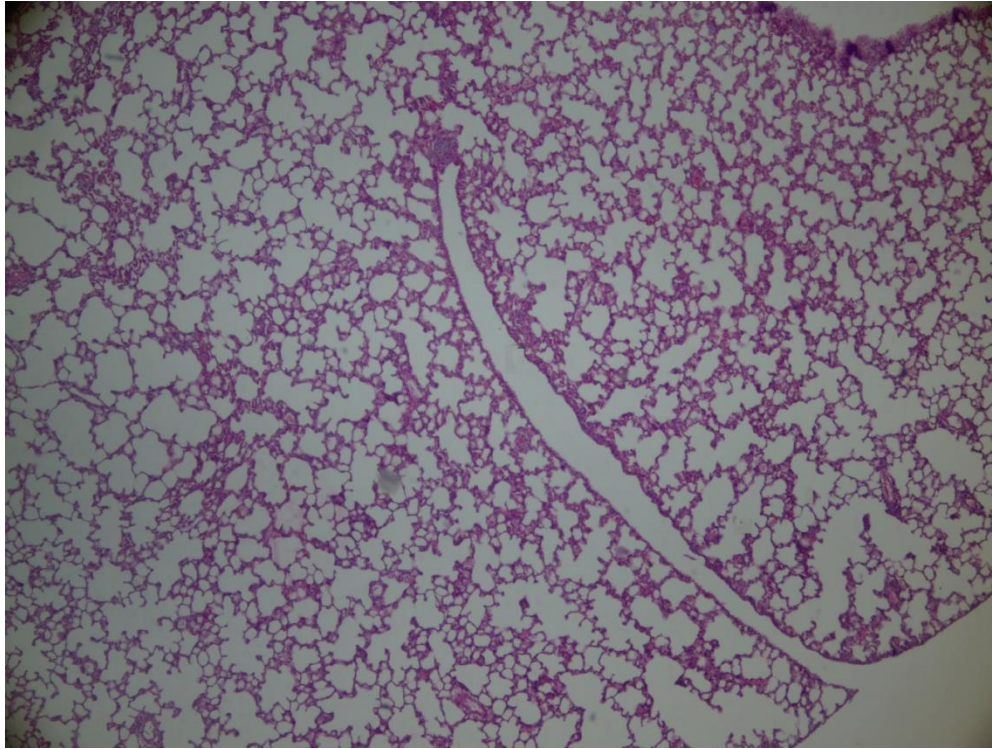
Uygulamadan 4 hafta sonra her gruptaki 6 rat, ketamin (45 mg/kg) + xylazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m.) olarak bayıltılarak disekte edildi. Her bir ratdan ışıık mikroskobu incelemeleri için akciğer dokuları alınmıştır.

2.4. Işıık Mikroskobu İncelemeleri

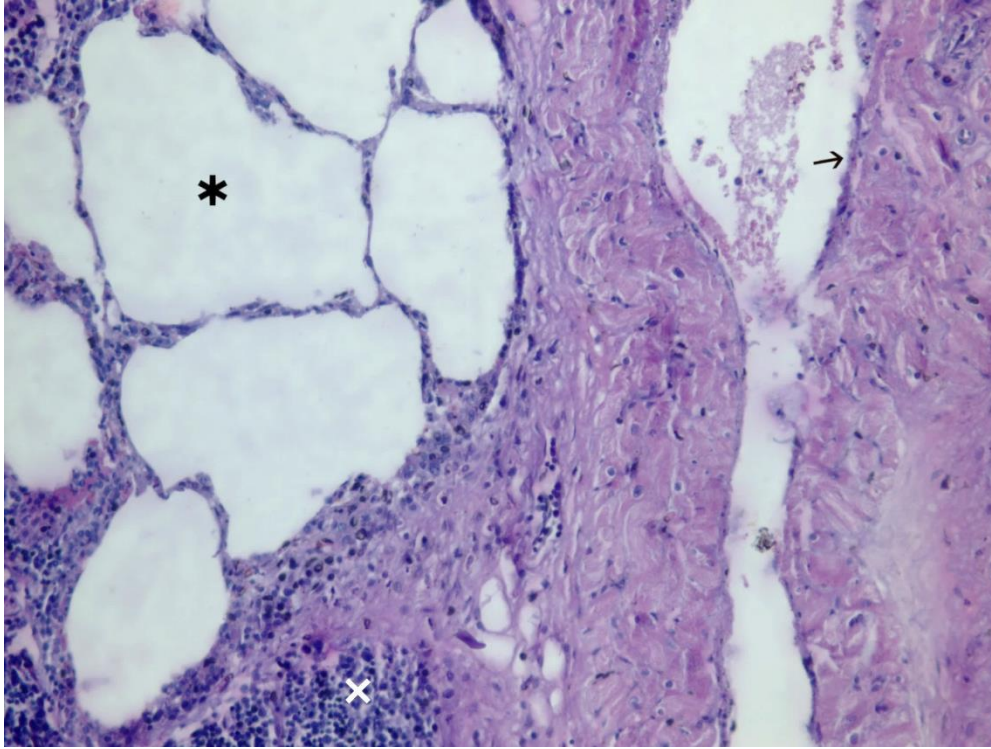
Ratlardan alınan akciğer dokuları ışıık mikroskobu incelemeleri için ayrılmıştır. Akciğer dokusunun ışıık mikroskobu incelemeleri için dokular Bouin fiksatif içinde tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile 6-7 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi atamanlı mikraskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları ckilmiştir. Her bir hayvandan alınan doku örneklerinden en az 10 preparat incelenmiş ve histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmiştir. Tüm gruplardaki preparatlar bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) ck şeklinde gösterilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

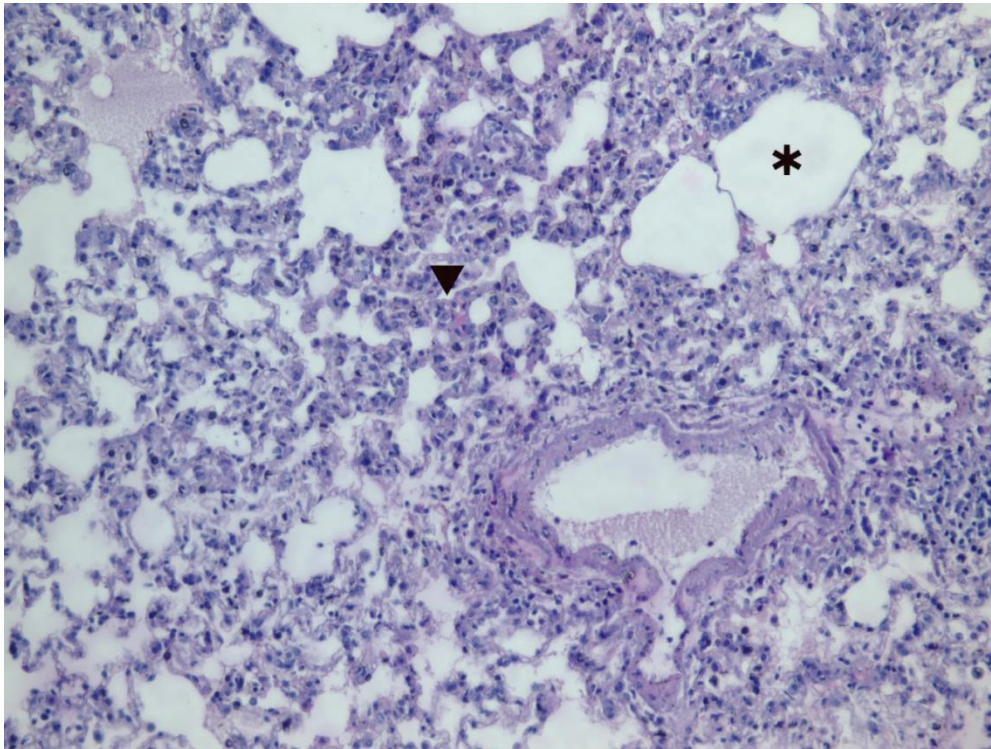
Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kontrol gurubuna ait ratların akciğerlerinin histolojik kesitlerinde alveoller ve bronşiyol epiteli normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1). Dördüncü haftanın sonunda elde edilen akciğer dokuları incelendiğinde cıva klorid uygulanan ratlarda amfizematik değişimler, infiltrasyon ve bronşiyol epitelinde dökülme ve interalveolar septumda kalınlaşma görülürken (Resim 3.2, Resim 3.3) kurşun nitrat uygulanan gruplarda amfizem ve bronşiyol epitelinde dökülme gözlenmiştir (Resim 3.4, Resim 3.5). Kurşun nitrat ve cıva kloridin birlikte uygulandığı ratlarda ise amfizem ve interalveolar septumda kalınlaşma tespit edilmiştir (Resim 3.6, Resim 3.7). Akciğer dokusundaki histopatolojik bulguların değerlendirilmesi Çizelge 3.2’de verilmiştir.



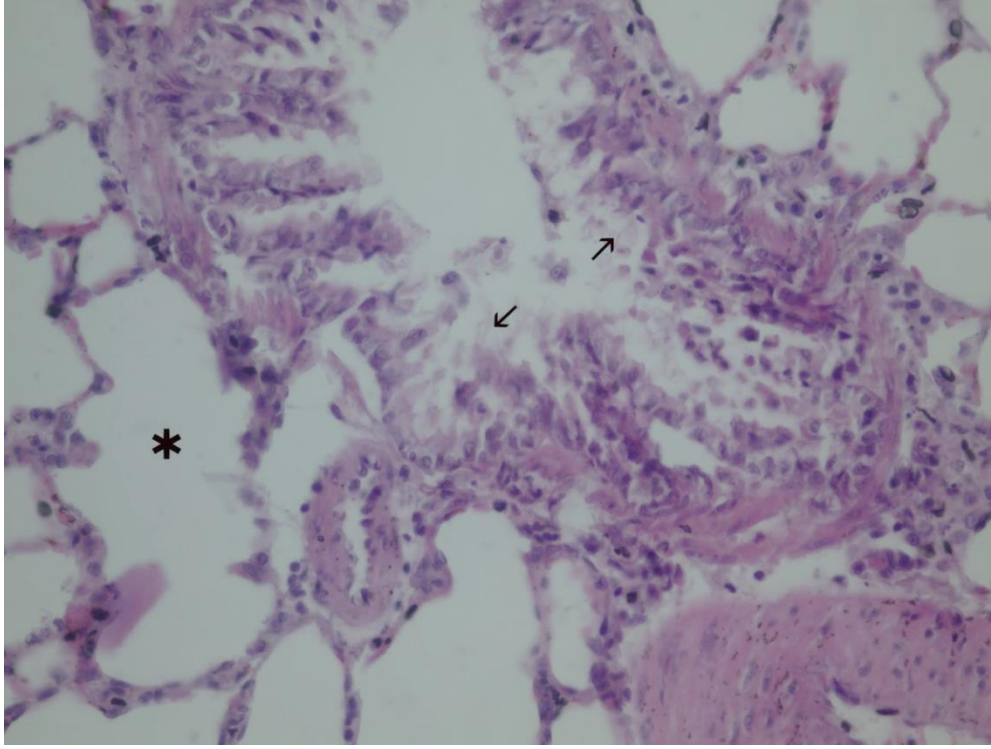
Resim 3.1. Kontrol grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı, H&E, X40



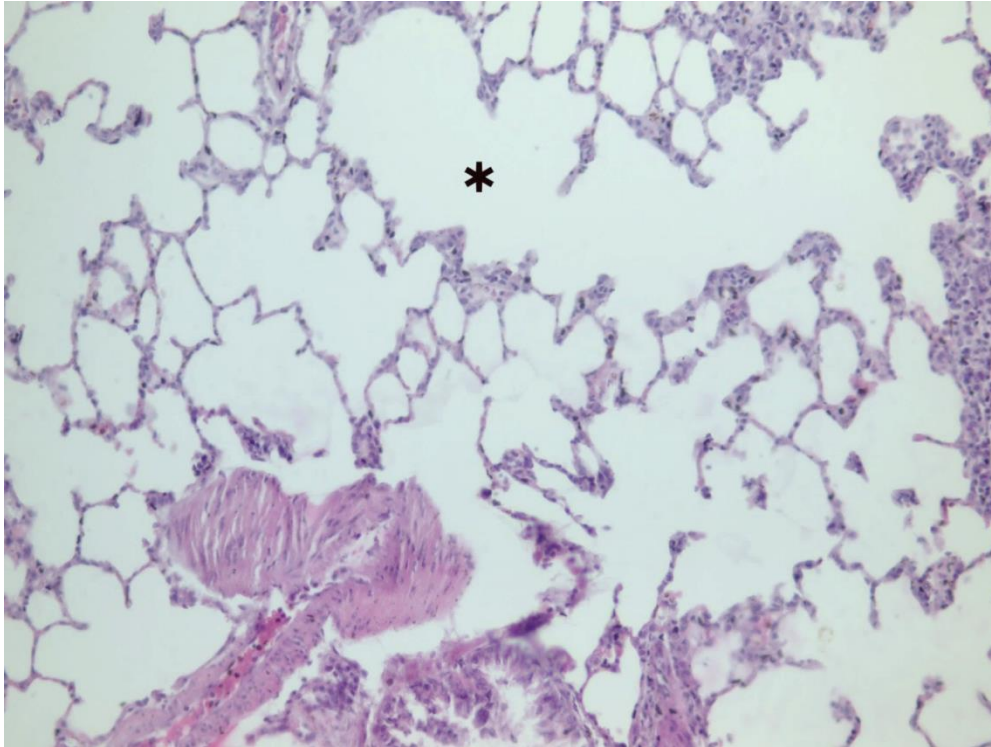
Resim 3.2. Cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı amfizem (*), mononükleer hücre infiltrasyonu (X) ve bronşiyol epitelinde dökülme (↗) H&E,X400



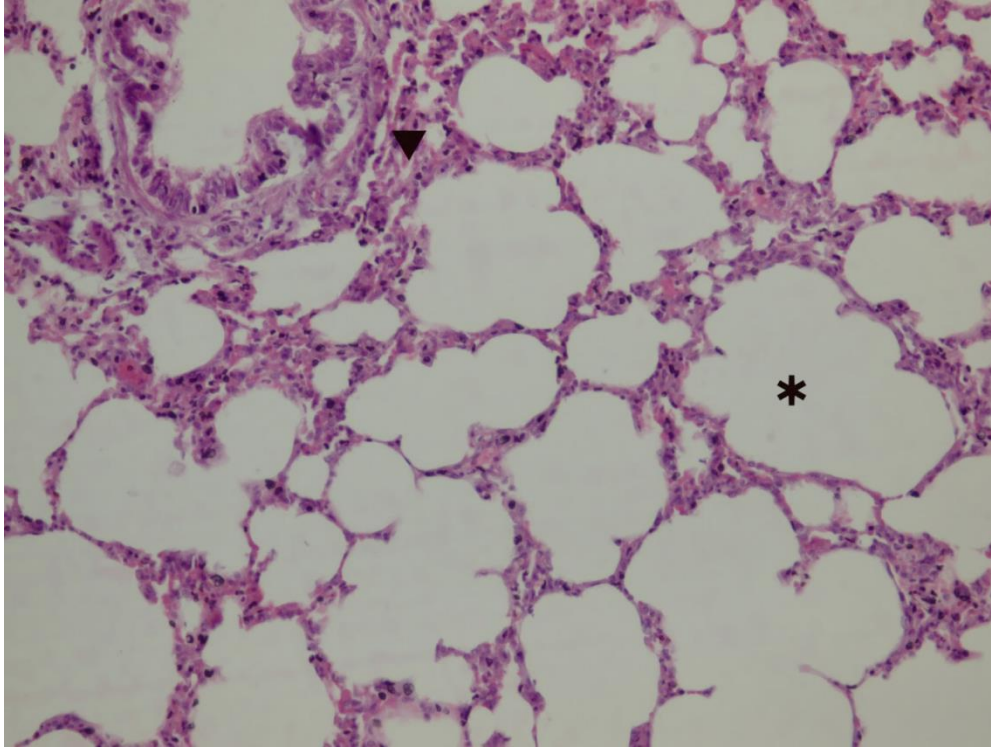
Resim 3.3. Cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı amfizem (*) ve interalveolar septumda kalınlaşma (▼), H&E, X200



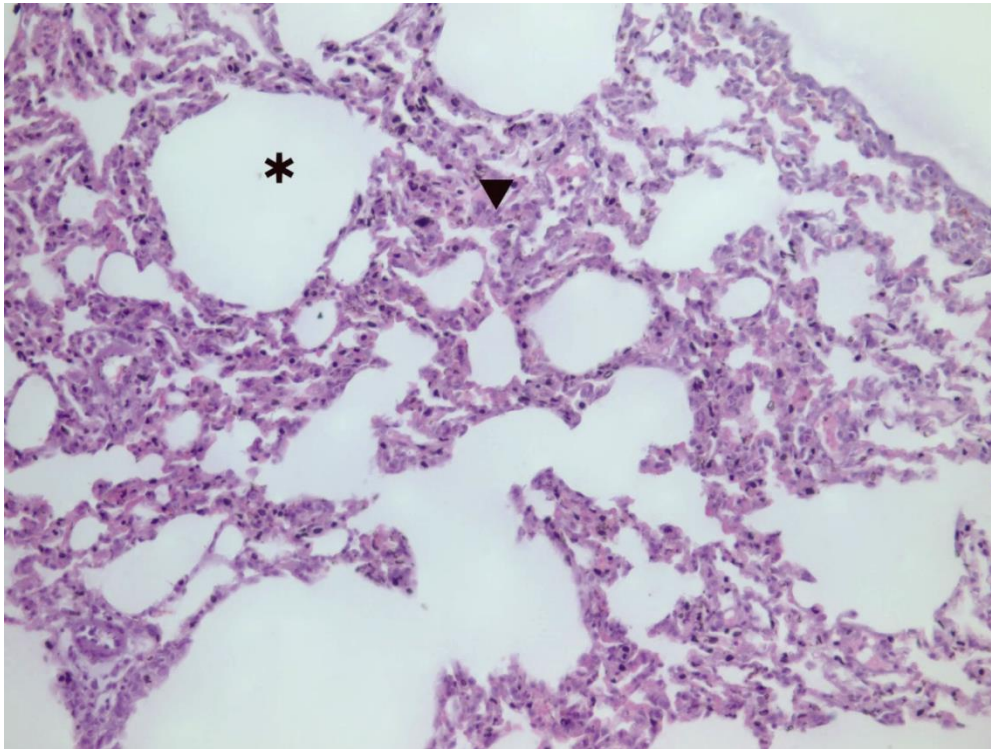
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı amfizem (*) ve bronşiyol epitelinde dökülme (↔) (→), H&E, X400



Resim 3.5. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı amfizem (*), H&E, X200



Resim 3.6. Kurşun nitrat + cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı amfizem (*) ve interalveolar septada kalınlaşma (▼), H&E, X200



Resim 3.7. Kurşun nitrat + cıva klorid grubundaki ratların akciğer histolojik yapısı amfizem (*) ve interalveolar septada kalınlaşma (▼), H&E, X200

Çizelge 3.2. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Amfizem	Mononükleer hücre infiltrasyonu	İnteralveolar septumda kalınlaşma	Bronşiyol epitelinde dökülme
Kontrol	-	-	-	-
Cıva klorid	+++	++	+++	+++
Kurşun nitrat	++	-	+	++
Kurşun nitrat + cıva klorid	+++	+	++	+

Skorlama dereceleri: (-)yok, (+) az, (++) orta, (+++) çok

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaşadığımız yüzyılda hızla artan çevre kirliliğine yol açan en önemli kirleticilerden biri ağır metallerdir (Sonçağ ve Yurdakök, 2010). Yüzyıllar boyunca insanlar ağır metallerin etkilerini bilmeden takı, silah, su borusu vb. çeşitli amaçlar için kullanmışlardır. Sanayileşme ile birlikte ağır metal içeren kömürlerin yakılmaya başlanması ile endüstri bölgelerinde ve her geçen gün artan trafik yoğunluğuna maruz kalan dünyamız ve ülkemizde birçok kirleticisiyle beraber ağır metallerin de çevredeki miktarlarının artması sonucunda ağır metal kirliliği aşırı boyutlara ulaşmıştır (Okcu ve diğerleri, 2009).

Kurşun elementinin insan sağlığı üzerine akut ve kronik dönemlerde farklı ve zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler polinöropati, ensefalit, anemi, hipertansiyon, bilişsel fonksiyonlarda bozulma (özellikle çocuklarda), böbrek fonksiyon bozuklukları, bağışıklık sistemi bozuklukları, üreme fonksiyonlarında muhtemel bozulmalar ve muhtemel kanserojen etki olarak özetlenebilir (Bakar ve Baba, 2009). Ayrıca kurşunla karşılaşılacak dokularda ROS oluşumu artmakta ve hücredeki antioksidan mekanizmalarının tüketilmesi ile prooksidan/antioksidan denge bozulmaktadır. Böylece dokuların komponentlerinin oksidatif hasara uğraması ile doku zedelenmesi oluşmaktadır (Çaylak ve Halifeoğlu, 2010).

Kurşun ve kadmiyum karışımının düşük dozda subkronik muamelesi rat kanında fizyolojik ve biyokimyasal parametreleri değiştirebilir; rat karaciğer ve böbreğinde çeşitli derecelerde zararları ve mikrositik hipokromik aneminin nedenleri doz cevabıyla ilişkilidir. Histopatolojik incelemeler, kurşun ve kadmiyumun hedef organlarının testis, karaciğer ve böbrekler olduğunu göstermiştir (Yuan ve diğerleri, 2014). Bu tez çalışmasında da cıva klorid ve kurşun nitratın rat akciğer dokusunda histopatolojik değişimlere neden olduğu tespit edilmiştir.

Çevrede cıva kirliliğinin doğal, antropojenik ve tarihsel kaynakları vardır. Cıvaya düşük seviyelerde akut ve kronik maruz kalma zehirlenmeye neden olabilir. Cıva nöro-, nefro- ve immunotoksiktir. Toksikolojik çalışmalarda yüksek dozlarda inorganik cıva bileşikleri veya metil cıva kullanılarak teratojenite mümkün gibi görünmektedir. Metil cıvaya maruz kalmanın kardiyak etkilerinin olduğu, kalp hızı değişkenliğinde, sempatik ve parasempatik sinirlerin geçişini azaltarak gözlenmiştir. Metil cıvaya yüksek dozlarda maruz kalma

yetişkinler arasında lösemi ile ilişkilendirilmiştir. Thiomersal, insan periferik kan lenfosit kültüründe genotoksik ve sitotoksik etki göstererek önemli ölçüde kardeş kromatid değişimine neden olur. İnorganik ve organik cıva türleri, akrodini gibi dermatotoksik reaksiyonlara neden olabilir (Reilly ve diğerleri, 2010).

Annenin gebelikte ve emzirme sırasında nikotine maruz kalması yenidoğan ratların akciğerinde amfizeme neden olur (Maritz, 1997). Bu tez çalışmasında da 4 hafta boyunca ratlara oral yoldan cıva klorid, kurşun nitrat ve kurşun nitrat + cıva klorid uygulanmış ve uygulamanın sonunda, kontrol grubu hariç diğer tüm grupların akciğer dokusunda amfizem gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada, ratlara kokain uygulanmasından sonra alveolar lezyonlar ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Kokain muameleli ratlar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde bazı interalveolar septalarda kalınlaşma dikkat çekmiştir; bununla birlikte interstisyel kanama, artan tromboz, retiküler ve elastik liflerin fibroze dönüşümü tespit edilirken alveolar alanda, önemli bir azalma gözlenmiştir. Kokaine maruz kalındıktan sonra kılcal damarlar, alveoller ve bronşiyollerdeki ciddi değişiklikler akciğerlerin genel işlevinin giderek bozulabileceğini göstermiştir (Moguel, Hernandez, Armenta, Santamaria ve Arzate, 1999). Bu tez çalışmasında yapılan incelemeler sonucunda, cıva klorid ve kurşun nitrat uygulanan gruplarda bronşiyol epitelinde bozulma görülmüştür.

Kronik nikel inhalasyon etkileri için veriler, mesleki maruziyet çalışmalarından elde edilmiştir. Nikelin solunmasıyla esasen solunum yolu etkilenir. Nikel türlerinin tipine bakılmaksızın kısa dönemde yüksek dozda inhalasyonla maruz kalındığında burun boşluğu ve burun mukozasına zarar vermekle birlikte çeşitli akciğer hastalıklarına sebep olduğu tespit edilmiştir. Araştırmalarda akciğerde tahriş, inflamasyon (pnömoni) ve amfizem gözlenmiştir. Ayrıca akciğer hücrelerinde hiperplazi, fibrozis, pnömokonyoz ve alerjik astım bildirilmiştir (Schaumlöffel, 2012).

Kükürtlü hardal gazı 20.yy ın en önemli kimyasal savaş ajanlarından biridir ve I. Dünya Savaşı ve İran-Irak Savaşı da dahil olmak üzere çeşitli çatışmalarda kullanılmıştır. Hardallar sistemik toksisitelerini akciğerler, deri ve gözlerde gösterirler. Macit ve diğerleri (2013) hardalın akciğerdeki toksik etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada, azotlu

hardallardan mekloretramini kullanmışlardır. Bunun sonucunda mekloretraminin; alveolar epitel hasarı, kanama, inflamasyon, ödem ve aynı zamanda akciğer dokularında interalveolar septada kalınlaşmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptığımız tez çalışması sonucunda da cıva klorid ve cıva klorid + kurşun nitrat uygulaması yapılan gruplarda interalveolar septada kalınlaşma gözlenmiştir.

Kuruş, Eşrefoglu ve Otlu (2008) siklosporine bağlı akciğer hasarını tespit etmek için yaptıkları bir çalışmada, siklosporin uygulanan sıçanlarda akciğerde konjesyon ve alveolar ödem, perivasküler ve peribronşial infiltrasyon ve interalveolar septumda bağ dokusu artışı, bronşiyollerde yer yer epitel hücre dökülmeleri, pulmoner intersisyumda hemosiderin yüklü makrofajlar ve hafif kanama alanlarını tespit etmişlerdir. Yapılan bu tez çalışmasında 4. haftanın sonunda infiltrasyon, cıva klorid uygulanan gruplarda; ara dokuda kalınlaşma ise cıva klorid ve kurşun nitrat + cıva korid muameleli gruplarda görülmüştür.

Elastik lifler bronşiyollerin ve alveolar duvarların önemli yapı taşlarıdır. Elastisite kaybı ve elastik liflerin parçalanması kronik hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize edilen amfizemi (terminal bronşiyollerin alt ucundaki hava boşluklarının kalıcı genişlemesi ile bunların duvarlarının parçalanması sonucunda oluşur) oluşturur. Sonuçta, bitişik alveoller birbiriyle birleşir, geniş hava boşlukları veya baloncuklar oluşur. Terminal ve respiratuvar bronşiyoller elastik doku kaybında zarar görür, elastik liflerin kaybının bir sonucu olarak küçük hava geçitleri soluk verme esnasında sönerler ve böylece kronik hava akımının engellenmesine neden olurlar; sonuçta enfeksiyonlara yol açarlar (Kierszenbaum, 2006: 349, 350).

Amfizem patogenezi şu şekilde meydana gelmektedir: bir uyarıcı (örneğin sigara içmek) nötrofiller için kimyasal etkileyiciler salgılayan makrofajların sayısını artırır. Nötrofiller alveolar lümende ve ara dokuda kümelenir.

- Nötrofiller alveolar lümen içerisine elastaz salarlar.
- Serum α_1 -antitripsin, elastazı etkisiz hale getirir ve onun alveolar duvar üzerindeki yıkıcı etkisini engeller.
- Israrlı bir uyarıda alveolar lümende ve intersisyumda nötrofil ve makrofajların sayısı artmaya devam eder.
- Nötrofiller alveolar lümene ve interalveolar aralığa elastaz salarlar.

- Serum α_1 -antitripsin seviyesi düşer ve elastaz, amfizem genişlemesine yol açan elastik lif yıkımına başlar. Hasarlanmış elastik lifler gerildiğinde eski haline gelemmez (Kierszenbaum, 2006: 250). Buradan hareketle bizim çalışmamızda kullandığımız kurşun ve cıva da bu mekanizmayı kullanarak akciğerde histopatolojik değişimlere neden olmuştur, diyebiliriz.

Ratlarda kurşunun LD₅₀ değeri 2250 mg/kg (V. Sharma, A. Sharma ve Kansal (2010) cıvanın LD₅₀ değeri 1 mg/kg (Yole, Wickstrom ve Blakley (2007) olarak tespit edilmiştir. LD₅₀ değerlerinden de anlaşılacağı gibi cıvanın kurşundan daha toksik etki gösterdiği gözlenmektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında 4 hafta süresince ratlara düşük dozda cıva klorid, kurşun nitrat ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda cıva klorid ve kurşun nitratın ve kombinasyonlarının ratlarda akciğer üzerinde çeşitli hücresel dejeneratif değişimlere yol açarak histopatolojik değişimlere yol açtığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar göz önünde tutularak, bunların sağlığımız üzerindeki etkilerini en aza indirmek için bilinçli tüketici olmalı ve çevremizdeki toksik maddelerin tehlikesini asgari seviyelere indirmemiz gerekmektedir. İçeriğinde cıva ya da kurşun içeren maddelerin kullanımından kaçınılmalıdır. Bunlar yerine alternatif maddelerin kullanımına yönelinmelidir.

KAYNAKLAR

- Ademuyiwa, O., Agarwal, R., Chandra, R. and Behari, J.R. (2009). Lead-induced phospholipidosis and cholesterogenesis in rat tissues. ***Chemico-Biological Interactions***, 179, 314-320.
- Aly, H.A.A., Mansour, A.M., Abo-Salem, O.M., Abd-Allah, H.F., Abdel-Naim, A.B. (2010). Potential testicular toxicity of sodium nitrate in adult rats. ***Food and Chemical Toxicology***, 48, 572-578.
- Bakar, C. ve Baba, A. (2009). Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. ***I. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı***, Ürgüp Bld., Kültür Merkezi, Nevşehir, 162-185.
- Bertin, G. and Averbeck, D. (2006). Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences. ***Biochimie***, 88, 1549-1559.
- Bishop, B.E., Savitzky, B.A. and Fattah, T.A. (2010). Lead bioaccumulation in emydid turtles of an urban lake and its relationship to shell disease. ***Ecotoxicology and Environmental Safety***, 73, 565-571.
- Bulan, Ö., Koyutürk, M., Bolkent, Ş., Yanardağ, R. ve Oğuz, A. (2004). Sıçan tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı C vitamini, E vitamini ve selenyumun kombine kullanımının etkileri. ***Cerrahpaşa Tıp Dergisi***, 35 (4), 174-180.
- Bussolaro, D., Neto, F.F., Gargioni, R., Fernandes, L.C., Randi, M.A.F., Pelletier, E. and Ribeiro, C.A.O. (2008). The immune response of peritoneal macrophages due to exposure to inorganic lead in the house mouse *Mus musculus*. ***Toxicology in Vitro***, 22, 254-260.
- Camarinho, R., Garcia, P.V. and Rodrigues, A.S. (2013). Chronic exposure to volcanogenic air pollution as cause of lung injury. ***Environmental Pollution***, 181, 24-30.
- Çağlarırnak, N. ve Hepçimen, A.Z. (2010). Ağır metal toprak kirliliğinin gıda zinciri ve insan sağlığına etkisi. ***Akademik Gıda***, 8 (2), 31-35.
- Çamurdan, A.D. (2007). Çocuk sağlığı ve kurşun. ***Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi***, 1 (1), 48-56.
- Çaylak, E. ve Halifeoğlu, İ. (2010). Kurşunun çocuklardaki antioksidan enzimler üzerine etkileri ve antioksidan tedavi edici/koruyucu rolü. ***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi***, 53, 159-173.
- Dökmeci, İ. (2001). ***Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi***. (Üçüncü Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 138-139.
- Dündar, Y. ve Aslan, R. (2005). Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri. ***Kocatepe Tıp Dergisi***, 6, 1-5.

- Franco, J.L., Braga, H.D.C., Nunes, A.K.C., Ribas, C.M., Stringari, J., Silva, A.P., Pomblum, S.C.G., Moro, A.M., Bohrer, D., Santos, A.D.R. Dafre, A.L. and Farina, M. (2007). Lactational exposure to inorganic mercury: Evidence of neurotoxic effects. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 360-367.
- Feng, W., Wang, M., Li, B., Liu, J., Chai, Z., Zhao, J. and Deng, G. (2004). Mercury and trace element distribution in organic tissues and regional brain of fetal rat after in utero and weaning exposure to low dose of inorganic mercury. *Toxicology Letters*, 152, 223-234.
- Fortoul, T.I., Hernandez, S.M., Osorio, L.S., Maya, G.E., Galante, P.M., Casado, M.D.C.A, Barenque, L.C., Serrato, M.I.H. and Costa, M.R.A. (2005). Sex differences in bronchiolar epithelium response after the inhalation of lead acetate (Pb). *Toxicology*, 207, 323-330.
- Guzzi, G. and La Porta, C.A.M. (2008). Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology*, 244, 1-12.
- Gürbüz, N. (2006). Endüstride kullanılan kimyasal maddelerin toksikolojik etkileri. *Türk Tabipler Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 37-39.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A. ve Timur, S. (2004b). Metallerin çevresel etkileri-III. *Metalurji Dergisi*, 138, 64-71.
- Jakoniuk, J.M., Jurczuk, M. and Brzoska, M.M. (2007). Evaluation of glutathione-related enzyme activities in the liver and kidney of rats exposed to lead and ethanol. *Pharmacological Reports*, 59 (1), 217-225.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A. ve Timur, S. (2004a). Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, 136, 47-53.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A. ve Timur, S. (2004b). Metallerin çevresel etkileri-III. *Metalurji Dergisi*, 138, 64-71.
- Kalender, Y., Uzun, F. G., Demir, F., Kalender, S., Baş. H., (2010). Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1714-1720.
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M. ve Aslanturk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Kataranovski, M., Mirkov, I., Belij, S., Nicolic, M., Zolotarevski, L., Ciric, D. and Kataranovski, D. (2009). Lungs: Remote inflammatory target of systemic cadmium administration in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28, 225-231.
- Khan, A.T., Atkinson, A., Graham, T.C., Thompson, S.J., Ali, S. and Shireen, K.F. (2004). Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 571-577.

- Khotimchenko, M., Sergushchenko, I. and Khotimchenko, Y. (2004). The effects of low-esterified pectin on lead-induced thyroid injury in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 17, 67-71.
- Kierszenbaum, A.L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*. Demir, R. (Çeviri editörü). Ankara: Palme Yayıncılık, 349-350.
- Kuruş, M., Eşrefoğlu, M., Otlı, A. (2008). Siklosporine bağlı akciğer hasarında melatoninin histopatolojik etkileri üzerine deneysel çalışma. *Toraks Dergisi*, 9 (1), 1-6.
- Lantz, R.C., Chau, B., Sarihan, P., Witten, M.L., Piviniouk, V.I., Chen, G.J. (2009). In utero and postnatal exposure to arsenic alters pulmonary structure and function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 235, 105-113.
- Li, N., Zhao, G., Qiao, M., Shao, J., Liu, X., Li, H. and Li, X. (2014). The effects of early life lead exposure on the expression of insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) in the hippocampus of mouse pups. *Food and Chemical Toxicology*, 63, 48-52.
- Lingappan, K., Jiang, W., Wang, L., Couroucli, X.I., Barrios, R. and Moorthy, B. (2013). Sex-specific differences in hyperoxic lung injury in mice: Implications for acute and chronic lung disease in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272, 281-290.
- Liu, X., Zheng, G., Wub, Y., Shen, X., Jing, J., Yu, T., Song, H., Chen, J. and Luo, W. (2013). Lead exposure results in hearing loss and disruption of the cochlear blood-labyrinth barrier and the protective role of iron supplement. *Neurotoxicology*, 39, 173-181.
- Macit, E., Yaren, H., Aydin, I., Kunak, Z.I., Yaman, H., Onguru, O., Uysal, B., Korkmaz, A., Turel, S., Kenar, L. (2013). The protective effect of melatonin and S-methylisothiourea treatments in nitrogen mustard induced lung toxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36, 1283-1290.
- Maritz, G.S. (1997). Maternal nicotine exposure induces microscopic emphysema in neonatal rat lung. *Pathophysiology*, 4, 1-7.
- Mitra, E., Ghosh, A.K., Ghosh, D., Muhherjee, D., Chattopadhyay, A., Dutta, S., Pattari, S.K. and Badyopadhyay, D. (2012). Protective effect of aqueous Curry leaf (*Murraya koenigii*) extract against cadmium-induced oxidative stress in rat heart. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 1340-1353.
- Moguel, R.B., Hernandez, J.V., Armenta, M.M., Santamaria, A. and Arzate, S.G. (1999). Alveolar lesions induced by systemic administration of cocaine to rats. *Toxicology Letters*, 110, 113-118.
- Murathanoğlu, O., ve İnceli, M. (2003). *Histoloji Laboratuvar Kılavuzu*, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, 132-141.

- Narayana, K., Bader, M.A. (2011). Ultrastructural and DNA damaging effects of lead nitrate in the liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63, 43-51.
- Nwokocha, C.R., Owu, D.U., Nwokocha, M.I., Ufearo, C.S. and Iwuala, M.O.E. (2012). Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 222-226.
- Okcu, M., Tozlu, E., Kumlay, A.M. ve Pehlivan, M. (2009). Ağır metallerin bitkiler üzerine etkileri. *Alinteri*, 17 (B): 14-26.
- Özmert, E.N. (2005). Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-II: çevre. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 337-354.
- Pal, M. and Ghosh, M. (2012). Studies on comparative efficacy of α -linolenic acid and α -eleostearic acid on prevention of organic mercury-induced oxidative stress in kidney and liver of rat. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 1066-1072.
- Rao, M.V. and Chhunchha, B. (2010). Protective role of melatonin against the mercury induced oxidative stress in the rat thyroid. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 7-10.
- Rao, M.V. and Gangaharan, B. (2008). Antioxidative potential of melatonin against mercury induced intoxication in spermatozoa in vitro. *Toxicology in Vitro*, 22, 935-942.
- Radad, K., Hassanein, K., Shraim, M.A. and Moldzio, R. (2014). Thymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in SpragueDawley rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 66, 13-17.
- Reilly, S., McCarty, K.M., Steckling, N., Lettemeier, B. (2010). Mercury Exposure and Children's Health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 40, 186-215.
- Schaumlöffel, D. (2012). Nickel species: Analysis and toxic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 1-6.
- Sharma, M.K., Sharma, H., Bapna, N. (2011). Histopathological effects of high nitrate ingestion on lungs in rabbit. *Journal of the Anatomical Society of India*. 60 (1), 41-45.
- Sharma, V., Sharma, A., Kansal, L. (2010). The effect of oral administration of *Allium sativum* extracts on lead nitrate induced toxicity in male mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 928-936.
- Sonçağ, A. ve Yurdakök, K. (2010). İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 53, 145-158.
- Syversen, T. and Kaur, P. (2012). The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 215-226.

- Şanlı, C., Hızıl, S. ve Albayrak, M. (2005). Kurşun ve Çocuk Sağlığı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 14 (4), 70-75.
- Taupeau, C., Poupon, J., Nome, F. and Lefevre, B. (2001). Lead Accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. *Reproductive Toxicology*, 15, 385-391.
- Teijon, C., Olmo, R., Blanco, M.D., Romero, A. and Teijon, J.M. (2003). Effects of lead administration at low doses by different routes on rat spleens. Study of response of splenic lymphocytes and tissue lysozyme. *Toxicology*, 191, 245-258.
- Virtanen, J.K., Rissanen, T.H., Voutilainen, S. and Tuomainen, T.P. (2007). Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18, 75-85.
- Wang, Q., Luo, W., Zheng, W., Liu, Y., Xu, H., Zheng, G., Dai, Z., Zhang, W., Chen, Y. and Chen, J. (2007). Iron supplement prevents lead-induced disruption of the blood–brain barrier during rat development. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219, 33-41.
- Wang, J., Feng, X., Anderson, C.W.N., Xing, Y. and Shang, L. (2012). Remediation of mercury contaminated sites. *Journal of Hazardous Materials*, 221-222, 1-18.
- Xie, H., Huang, S., Martin, S. and Sr, J.P.W. (2014). Arsenic is cytotoxic and genotoxic to primary human lung cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 760, 33-41.
- Yağmur, F. ve Hancı, İ.H. (2002). Arsenik. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 11 (7), 250-251.
- Yalçın, E., Maraş, M. ve Çavuşoğlu, K. (2007). Kurşun ve cıva ağır metal iyonlarının albino farelerde canlı ağırlık ve serum alkalen fosfataz düzeyi üzerine etkisi. *BAÜ FBE Dergisi*, 9 (1), 61-67.
- Yılmaz, O. ve Dinç, H. (2013). Ağır metallerin üreme sistemi üzerine etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24 (2), 91-94.
- Yole, M., Wickstrom, M. and Blakley, B. (2007). Cell death and cytotoxic effects in YAC-1 lymphoma cells following exposure to various forms of mercury. *Toxicology*, 231, 40–57.
- Yuan, G., Dai, S., Yin, Z., Lu, H., Jia, R., Xu, J., Song, X., Li, L., Shu, Y. and Zhao, X. (2014). Toxicological assessment of combined lead and cadmium: Acute and sub-chronic toxicity study in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 260-268.
- Zhu, H., Jia, Y., Cao, H., Meng, F. and Liu, X. (2014). Biochemical and histopathological effects of subchronic oral exposure of rats to a mixture of five toxic elements. *Food and Chemical Toxicology*, 71, 166-175.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : EMİRAL, Meltem
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 21.02.1990, Ankara
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (538) 664 14 16
 e-mail : mltmemiral@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Biyoloji	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi /Biyoloji	2012
Lise	Gazi Çiftliği Y.D.A Lisesi	2008

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-2014	Gazi Üniversitesi	Yardımcı Asistanlık

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Emiral, M., Kalender, Y. (2014). *Düşük Doz Cıva Klorid ve Kurşun Nitrat'ın Rat Akciğer Dokusu Üzerine Etkisi*. 22. Ulusal Biyoloji Kongresi, 23-27 Haziran 2014, Eskişehir.

Hobiler

Seyahat etmek, kitap okumak, arkadaşlarımla vakit geçirmek, müzik dinlemek, tiyatro ve operaya gitmek



GAZİ GELECEKTİR..