



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



PLASENTA DOKUSUNDA NİKEL DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Bilge Cansu SOYLAR

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr.Birsen KAPLAN**

2010- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PLASENTA DOKUSUNDA NİKEL DÜZEYİNİN
BELİRLENMESİ**

Bilge Cansu SOYLAR

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr.Birsen KAPLAN**

2010- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Tıp Anabilim Dalı

Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27.09.2010



Jüri Başkanı
Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU
A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü



Üye
Prof. Dr. Figen ERKOÇ
G.Ü. Eğitim Fakültesi



Üye
Doç. Dr. Birsen KAPLAN
G.Ü. Sağ. Hiz. M.Y.O



Üye
Doç. Dr. Ali Rıza TÜMER
H.Ü. Tıp Fakültesi



Üye
Yrd. Doç. Dr. Nergis CANTÜRK
A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Nikel Elementi Hakkında Genel Bilgi	2
1.1.1. Nikelin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	4
1.1.2. Nikelin Kullanım Alanları	6
1.1.3. Nikelin Vücutta Bulunuşu	7
1.1.4. Nikel Analizinde Kullanılan Biyolojik Metaryaller	8
1.1.5. Nikel Toksisitesi	8
1.1.5.1. Nikelin Akut Toksisitesi	8
1.1.5.1. Nikelin Kronik Toksisitesi	9
1.1.6. Nikelin Karsinojenik Etkisi	10
1.1.7. Nikelin Dermatolojik ve Allerjik Etkisi	12
1.1.8. Nikel Maruziyeti ve Farmokinetiği	15
1.2. Plasenta Hakkında Genel Bilgi	16
1.2.1. Nikelin Plasentadaki Etkileri	21
1.2.2. Plasentadaki Toksik Metaller	26
1.3.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Gereçler	32
2.1.1. Numuneler	32
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
2.1.3. Kullanılan Aletler	32
2.2. Yöntem	33
2.2.1. Örneklerin Alınması	33
2.2.2. Örneklerin Kurutulması	33
2.2.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri	33
2.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri	34

2.2.4.1. Nikel Analizi	34
2.2.4.2. Validasyon	38
2.2.4.3. İstatiksel Değerlendirmeler	38
3. BULGULAR	39
3.1. Örneklerin Analizi için Genel Değerlendirme	39
3.2. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Gebelik Süresi Arasındaki İlişki	42
3.3. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Yaş Arasındaki İlişki	43
3.4. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki	43
3.5. Plasenta Nikel Düzeyleri İle Su Ürünleri Tüketimi Arasındaki İlişki	44
3.6. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Vitamin Kullanımı Arasındaki İlişki	45
4. TARTISMA	46
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
ÖZET	50
SUMMARY	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	58
ÖZGEÇMİŞ	60

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilgi ve desteğini hiç esirgemeyen, cesaret veren ve yol gösteren, bilimselliğini ve çalışma azmini örnek aldığım sevgili hocam, Sayın Prof.Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na

Tez çalışmam boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen danışman hocam, Sayın Doç.Dr. Birsen KAPLAN'a

Çalışmalarımın her aşamasında çok büyük katkısı olan, yardım ve desteklerini asla esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uzm. Biyolog Vugar Aliyev ve Enes Arıca'ya

Tez çalışmalarım süresince desteklerini yanımda hissettiğim arkadaşlarım Dr. Görkem Mergen, Uzm. Biyolog Ayşe Karakuş, Uzm. Biyolog. Emrah Dural, Dr. Biyolog Zeliha Kayaaltı ve Esmâ Söylemez'e

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme;

Çok Teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS	Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi
Bq	Radyoaktivite Birimi 'Becquerel'
GIS	Gastrointestinal Sistem
GSH	Redükte glutatyon
IARC	International Agency for Research on Canser
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Ni	Nikel
Ni(CO) ₄	Nikel tetrakarbonil
NTP	National Toxicology Program
NiSO ₄	Nikel sülfat
NiO	Nikel oksit
Ni ₃ S ₂	Nikel sülfide
ppb	Milyarda bir kısım
ppm	Milyonda bir kısım

ŞEKİLLER

- Şekil 1.1.** 2006 yılındaki nikel kullanım alanları (Nickel Institute, 2008) 6
- Şekil 1.2.** 2006 yılında nikeli en çok kullanılan sektörler (Nickel Institute, 2008) 7
- Şekil 1.3.** Nikel bileşiklerinin DNA'da meydana getirdiği hasarın mekanizması (Kawanishi ve ark, 2001) 11
- Şekil 1.4.** Kristal nikel bileşiklerinin DNA da oluşturduğu hasarın şematik gösterilişi (Cangul ve ark, 2002) 12
- Şekil 1.5.** Sigara içen kadınlarda yaşa bağlı olarak kontakt nikel allerjisinin görülme sıklığı (Linneberg ve ark, 2003) 14
- Şekil 1.6.** Plasentadaki ve fetal membrandaki endokrin hormonlarını gösterimi (Sullivan, 2004) 17
- Şekil 1.7.** Anne ile Fetus kan hücreleri arasında bulunan altı hücre tabakası (Scott,2006) 19
- Şekil 1.8.** Plasentadaki oksijen geçişini sağlayan bölümler (Mayhew ve ark,1984) 20
- Şekil 1.9.** 12, 15 ve 20 günlük embriyolara belirli dozlarda uygulanan Ni⁶³ konsantrasyonu ve gebelik günü ile ilişkisi (Wang ve ark, 2010) 22
- Şekil 1.10.** Ni⁶³ ün fetüsta etkilediği bölgeler (Wang ve ark, 2010) 23
- Şekil 1.11.** Ni⁶³ ün amniyon sıvı ve fetus membrandaki gebelik gününe bağlı olarak değişimlerini göstermektedir (Wang ve ark, 2010) 24
- Şekil 1.12.** Atomik Absorpsiyon Spektrometresi temel enstrüman parçaları (<http://www.cee.vt.edu/ewr/environmental/teach/smprimer/aa/aa.html>) 29
- Şekil 2.1.** Plasenta dokusunda nikel analizine ait örnek kalibrasyon grafiği 36

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Farklı besinlerde bulunan Ni konsantrasyonları (Yebara ve ark, 2008)	3
Çizelge 1.2. Sigara kullanan ve kullanmayan, allerjisi olan ve olmayan bireylerdeki allerjik reaksiyon oranı (Regland ve ark, 2001)	14
Çizelge 1.3. Bazı toksik metallerin etkilediği organlar ve sistemleri göstermektedir (Curtis,Chapter 23)	27
Çizelge 2.1. Mikrodalga fırına ait plasenta dokusu yakma programı	34
Çizelge 2.2. Plasenta dokusunda nikel analizine ait grafit fırın sıcaklık programı	35
Çizelge 2.3. Atomik absorpsiyon cihazında grafit fırın kullanılarak, plasenta dokusunda nikel metalinin analizi için uygulanan metot	37
Çizelge 2.4. CRM 397'nin analizinin referans değerleriyle karşılaştırılması	38
Çizelge 3.1. Çalışılan örneklere ait kod numaraları, nikel düzeyleri, gebelik yaşı, gebelik günü, sigara alışkanlığı, vitamin kullanımı ve su ürünleri tüketimi bilgileri	40
Çizelge 3.2. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile değişen gebelik süresi arasındaki ilişki	42
Çizelge 3.3. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile yaş grupları arasındaki ilişki	43
Çizelge 3.4. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile bireylerin sigara kullanımını arasındaki ilişki	43
Çizelge 3.5. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile bireylerin su ürünleri tüketimi arasındaki ilişki	44
Çizelge 3.6. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile bireylerin vitamin kullanımını arasındaki ilişki	45

1. GİRİŞ

Nikel kayalarda, toprakta, bitkilerde, suda ve dünya çapında her yerde bulunan eser bir elementtir. Dünya genelindeki nikelin yaklaşık %70 kadarı çelik alaşımlarında kullanılırken kalan %30'luk nikel ise kaplamada, nikel alaşımlarında, kimyasallarda ve katalizörlerde kullanılmaktadır (Heim ve ark, 2007).

Vücudun bir parçası olan plasenta çevre koşullarına bağlı olarak çeşitli zararlı maddelere maruz kalmaktadır. Bu nedenle bilinen bir metal kirliliği olmayan bölgelerdeki plasenta dokusundaki metal düzeylerinin o bölgenin metal kirliliği ile ilgili verilerine ulaşmada iyi bir gösterge olacağı düşünülmelidir (Iyengar ve Rapp, 2001).

İnsanlar nikel, solunum yoluyla, oral yoluyla, gıda maddelerinin tüketimi veya sigara alışkanlığıyla, içme sularıyla, nikel ve nikel bileşikleri içeren cisimlerle temas sonucu maruz kalmaktadırlar. Nikel ve nikel bileşikleri içeren ürünlerin üretimi, tüketimi, kullanılması ve imhası sırasında oluşan çevre kirliliği kaçınılmazdır. Oluşan bu kirlilik sonucundaki nikel maruziyeti nedeniyle nikel allerjisi, akciğer kanseri, gırtlak kanseri ve böbrek hastalıkları gibi hastalıklar görülmektedir (Kapsrzak ve ark, 2003).

Wang ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları 'gebelik yaşı ve doz etkisine bağlı olarak plasentada nikel transferi' konulu çalışmalarında gebelik yaşı ve nikel dozu arttıkça fetal membran ve amniyotik sıvıdaki nikel konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular ise; nikelin alımı, alıkonması ve transferinin gebelik yaşına ve nikelin dozuna bağlı olduğunu ayrıca nikel transferin ise anneden fetusa geçerken nikelin plasenta bariyerini kolaylıkla geçebildiğini ancak fetustan anneye geçişin oldukça zor olduğunu göstermiştir (Wang ve ark 2010).

Nikel, anne ve embriyo arasındaki dengeyi altüst edebilir ve fetusa kolaylıkla girerek embriyo üzerinde toksik etkiye neden olabilir (Leonard ve Jacquet, 1984).

Çevresel metal toksisitesini plasenta dokusunda biriken metal konsantrasyonlarından da belirleyebiliriz. Plasenta dokusundaki metal maruziyeti gebelik yaşı, besinlerin tüketimi ve sigara alışkanlığına bağlı olarak artış göstermektedir. Rusya ve Norveç halkının idrar örneklerindeki nikel konsantrasyonu karşılaştırıldığında Norveç halkının Rusya halkına göre çok daha fazla nikel konsantrasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir (Odland ve ark 2005).

1.1. NİKEL ELEMENTİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

Nikel yer kabuğunda doğal olarak bulunan bir metaldir. Benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle metalik nikel ve bileşikleri modern sanayi de yaygın olarak kullanılmaktadır (Denkhaus ve Salnikow, 2002).

Ağır sanayide metallerin kullanımının artmasıyla çevre yükünde de artmalar meydana gelmektedir. Nikel modern ve gelişen teknolojiyi temsil eden ve kullanım alanı sürekli genişleyen metaller arasında iyi bir örnektir. Sonuç olarak kullanımı, üretimi ve nikel içeren ürünlerin tüketimi sırasında çevreye yayılan bileşikleri hızla artmaktadır (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Nikelin mesleki tehlikeleri fazlasıyla olmasına rağmen belli başlı çok büyük çevresel tehlikelere sahip bir element değildir (Siphu ve ark, 2004).

Nikel ve nikel bileşikleri kullanım sırasında atmosfere salınmaktadırlar. Her yıl ortalama 330.000 ton nikel doğaya karışmaktadır. Doğaya karışan nikelin 150.000 tonunu doğal kaynaklar oluştururken, 180.000 tonunu ise endüstriyel üretim ve tüketim, fosil yakıtlarının kullanımı ve nikel bileşiklerinin imhası sırasında insan kaynaklı olarak oluşmaktadır. Aynı zamanda nikel evsel atıkların imhasında, rafinasyon ve maden işlemleri sırasında ve çeşitli yakıtların yanmasında atmosfere yayılmaktadır (Kapsrzak ve ark, 2003).

Ancak belirlenen bu değerler kentsel ve endüstriyel bölgelerde kullanımın fazla olmasından dolayı kırsal bölgelere oranla oldukça fazladır. Kentsel bölgelerde ölçülen ortalama değer 120-170 ng/m³ iken kırsal bölgelerde bu değer ortalama 6-17 ng/m³ olarak ölçülmüştür (Kapsrzak ve ark, 2003).

İnsanlar çeşitli gıdalardan genellikle 0,01-0,1 mg/kg düzeyinde nikel almaktadırlar (SIDHU ve ark, 2004). Farklı ülkelerdeki farklı besin gruplarının nikel içerikleri aşağıda çizelge 1.1’de verilmiştir (Yebra ve ark, 2008).

Farklı Besin Gruplarında Nikel Düzeyi					
Ürünler	Nikel konsantrasyonu (µg/g)		Ürünler	Nikel konsantrasyonu (µg/g)	
	Önceki Değerler	Buhaman Değerler		Önceki Değerler	Buhaman Değerler
Deniz ürünleri			Peynirler		
Mussel 1	0.80 ± 0.00	0.77 ± 0.01	Koyun Peyniri	0.46 ± 0.01	0.45 ± 0.01
Mussel 2	0.97 ± 0.03	1.04 ± 0.03	Taze Peynir	0.57 ± 0.01	0.54 ± 0.00
Mussel 3	0.74 ± 0.02	0.75 ± 0.01	Krem Peynir	0.57 ± 0.01	0.57 ± 0.01
Mussel 4	0.84 ± 0.01	0.83 ± 0.00	Slice cheese	0.61 ± 0.01	0.61 ± 0.00
Clam 1	0.43 ± 0.01	0.41 ± 0.01	Mozzarella	0.49 ± 0.01	0.49 ± 0.01
Clam 2	0.46 ± 0.01	0.46 ± 0.01	Grated cheese	0.42 ± 0.01	0.42 ± 0.01
Tuna	0.50 ± 0.01	0.51 ± 0.00	Yoğurt	0.84 ± 0.01	0.84 ± 0.00
Cockle	0.63 ± 0.02	0.61 ± 0.00	Curd	0.86 ± 0.00	0.85 ± 0.00
Crab	0.57 ± 0.01	0.58 ± 0.00	Cereals		
Prawn	0.72 ± 0.02	0.72 ± 0.01	Beyaz un	0.67 ± 0.02	0.67 ± 0.01
Hake	0.52 ± 0.02	0.52 ± 0.01	Mısıru mu	0.95 ± 0.01	0.95 ± 0.01
Razor-shell	0.52 ± 0.02	0.55 ± 0.01	Wholemeal flour	0.67 ± 0.02	0.67 ± 0.01
Sardinya	0.55 ± 0.01	0.57 ± 0.00	Semolina	0.41 ± 0.02	0.43 ± 0.01
Scallops	0.48 ± 0.01	0.46 ± 0.01	Breadcrumbs	0.66 ± 0.01	0.667 ± 0.01
Et			Wafer-thin slice	0.51 ± 0.01	0.52 ± 0.01
Tavuk	0.63 ± 0.01	0.64 ± 0.01	Bisküvi	0.61 ± 0.01	0.64 ± 0.02
hindi	0.74 ± 0.02	0.76 ± 0.00	Breakfast cereals	0.78 ± 0.01	0.78 ± 0.01
Pork	0.61 ± 0.01	0.63 ± 0.01	Spaggetti	0.56 ± 0.01	0.57 ± 0.01
Calf	0.92 ± 0.01	0.91 ± 0.00	Şehriye	0.56 ± 0.01	0.55 ± 0.01
Pizzola	0.72 ± 0.01	0.71 ± 0.01	Pirinç	0.54 ± 0.01	0.54 ± 0.01
Rabbit liver	0.91 ± 0.01	0.94 ± 0.00	Dried fruits		
Mutton kidney	1.10 ± 0.03	1.08 ± 0.02	Ceviz	0.55 ± 0.01	0.56 ± 0.01
Baklagiller			Pistachio	0.63 ± 0.01	0.62 ± 0.01
Nohut	0.59 ± 0.01	0.58 ± 0.01	Kestane	0.90 ± 0.01	0.92 ± 0.00
Chickpea 2	0.55 ± 0.01	0.55 ± 0.00	Almond	0.52 ± 0.01	0.53 ± 0.01
Bakla	0.49 ± 0.01	0.48 ± 0.00	Fındık	0.48 ± 0.02	0.48 ± 0.01
Mercimek	0.86 ± 0.01	0.88 ± 0.00	Fıstık	0.75 ± 0.02	0.75 ± 0.01

Çizelge 1.1. Farklı besinlerde bulunan Ni konsantrasyonları (Yebra ve ark, 2008).

Çevrede nikel ve nikel bileşiklerinin birikimi insan sağlığı açısından ciddi tehlikelere neden olmaktadır. İnsanlar nikel öncelikle solunum ve oral yol ile maruz kalmaktadırlar. Sigara tüketiminde nikel maruziyetlerini arttırmaktadır. Ayrıca bazı gıdalarla da bu maruziyet artmaktadır. Nikelin insan sağlığı açısından bilinen etkileri arasında deri allerjisi, akciğer fibrozu, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler sistem sorunları, zehirlenmeler, gırtlak kanseribulunmaktadır. Nikelin derideki en tipik ve yaygın etkisi kontak dermatit şeklinde görülen allerjik bir reaksiyondur (Denkhaus ve Salnikow, 2002) ve (Kapsrzak ve ark, 2003).

Avrupa Birliği 1996 yılında nikel hakkında bir yönerge yayımlanmıştır. Bu yönergeye göre kulak delinmesi gibi hemen kullanılacak ve nikel ile temas eden malzemelerde nikel konsantrasyonu % 0,05’i geçemezken, saat kordonu, fermuar

gibi ürünlerde normal kullanımından iki yıl sonra ise $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hafta}$ geçemeyeceği belirtilmiştir (Gawkrödger,1996).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC, 1990) metalik nikeli karsinojen olarak değerlendirmiştir. Ayrıca rafinerilerde çalışan işçilerde yapılan epidemoloji çalışmaları sonucunda nikelin karsinojen etkisi olduğu görülmüştür (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Ayrıca yine yapılan diğer birçok çalışmada nikelin ve nikel bileşiklerinin karsinojenik ve mutajenik olduğu ve kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (Kasprzak ve ark, 2003).

1.1.1. Nikelin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Nikel periyodik tabloda geçiş elementleri arasında 8B grubunda yer alan 58,69 atom numarasına sahip bir metaldir. Dünyadaki en bol bulunan elementler arasında 24. sırada yer almaktadır (Goodman ve ark, 2009).

Simgesi	: Ni
Atomik numarası	: 28
Atomik kütlesi	: 58,69 g/mol
Yükseltgenme basamağı	: 2 (nadiren 1,3,4)
Yoğunluğu	: 8,90 g/cm ³ (20°C)
Elektronegatifliği	: 1,8
Kaynama noktası	: 2730°C
Erime noktası	: 1455°C
İyonik yarıçapı	: 0,069 nm (+2) ; 0,06 nm (+3)
Doğal izotopları	: 5 adet;Nikel-58 (~68%), nikel-60 (~26%), nikel- 62 (~4%), nikel-61 (1%), nikel-64 (~1%).
Yapay izotopları	: 56; 57; 59; 63; 65; 66; 67
Renk	: Koyu gri (toz veya kristal)
Elektriksel özdirenci	: 6,844 mΩ/cm (20°C)

Yukarıda belirtildiği gibi nikelin beş adet doğal izotopu vardır ve bunlardan en bol bulunanlar Ni⁵⁸ (% 68,27) ve Ni⁶⁰ (% 26,10)'dır. Ayrıca yedi adet yapay izotopu bulunmaktadır. Doğal izotoplardan Ni⁶¹ 3/2 nükleer spine sahip olmasından dolayı

biyofiziksel çalışmalarda oldukça sık kullanılmaktadır. Ni^{63} yapay izotopu ise yarılanma ömrü 100.1 yıl olan beta ışını yayan izotop olduğu biyolojik çalışmalarında kanıtlanmıştır (Denkhaus ve Salnikow, 2002).

Nikel -1'den +4'e kadar birçok oksidasyon basamağına (yükseltgenme) sahiptir. Ancak biyosistem içinde en yaygın olarak bulunan formu +2 oksidasyon formudur (Denkhaus ve Salnikow, 2002), (Goodman ve ark, 2009).

Nikel doğada sülfid, oksit başta olmak üzere silikat mineralleri şeklinde bulunur (Curtis, Chapter 23). Nikel üretim proseslerinde metalik nikel, suda çözünen nikel, nikel oksit ve sülfürlü nikel olmak üzere dört grupta değerlendirilmektedir (Goodman ve ark, 2009).

Ni^{+2} 'nin koordinasyon kompleksleri bilinmektedir. Bu koordinasyonlardan en uygun geometriye sahip olan yapı kare düzlemsel yapıdır ancak oktahedral, üçgen bipiramid, kare piramid ve tetrahedral kompleksleri oluşabilir (Denkhaus ve Salnikow, 2002).

Nikel oda sıcaklığında yumuşak bir sertliğe sahip olduğundan kolayca işlenebilen ve dövülebilen bir metaldir. Ayrıca hava, su, oksitleyici asitler, alkaliler ve birçok organik çözücüler için korozyona karşı kullanılan bir metaldir. Nikel seyreltik nitrik asit çözeltisi içerisinde erir (Denkhaus ve Salnikow, 2002).

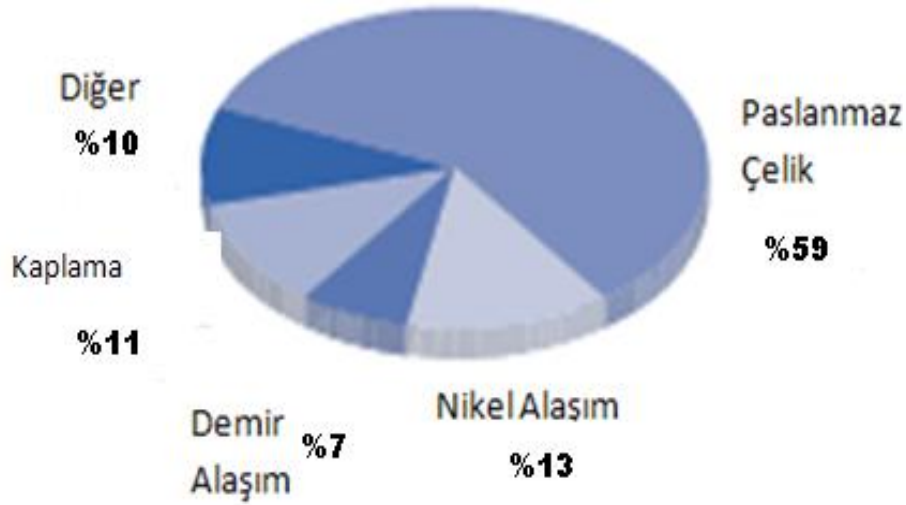
Nikelin en önemli özellikleri arasında karbon monoksit absorbe etme özelliği vardır. 100 gram nikel 500-800 ml karbon monoksit gazını absorplayabilir. Bu absorpsiyon sonucunda ise nikel tetrakarbonil oluşmaktadır $[Ni(CO)_4]$ (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Bu özelliğinden dolayı atık sulardan Ni^{+2} 'yi uzaklaştırmak için aktif karbon absorpsiyon yöntemi kullanılmıştır.

1.1.2. Nikelin Kullanım Alanları

Nikel çok çeşitli alanlarda kullanılan bir metaldir. Nikel korozyona karşı oldukça dirençli bir metal olduğundan kaplama alanında çok sık kullanılır. 2006 yılında kaplama alanında kullanılan nikel tüm nikelin %11'ini oluşturmaktadır. Paslanmaz çelik sanayisinde, çelik alaşımları ve nikel alaşımlarında oldukça fazla kullanılmaktadır. Ayrıca katalizör, batarya çeşitleri, pigmentlerde, takılarda, para yapımında ve kelimenin tam anlamıyla binlerce madde yapımında kullanılmaktadır (Nickel Institute, 2008).

Tüm bunlara ek olarak nikel uzay sanayisinde ve kimyasal proseslerde de oldukça sık kullanılmaktadır (Heim ve ark, 2007). Nikel bileşikleri seramik ve camların soğutulması sırasında ve emayelerde de kullanılmaktadır (SIDHU ve ark, 2004). Aynı zamanda cep telefonu ve tuşlarında, mıknatıslarda, takılarda ve gümüş süs eşyalarında da oldukça sık kullanılmaktadır (Thyssen ve ark, 2009).

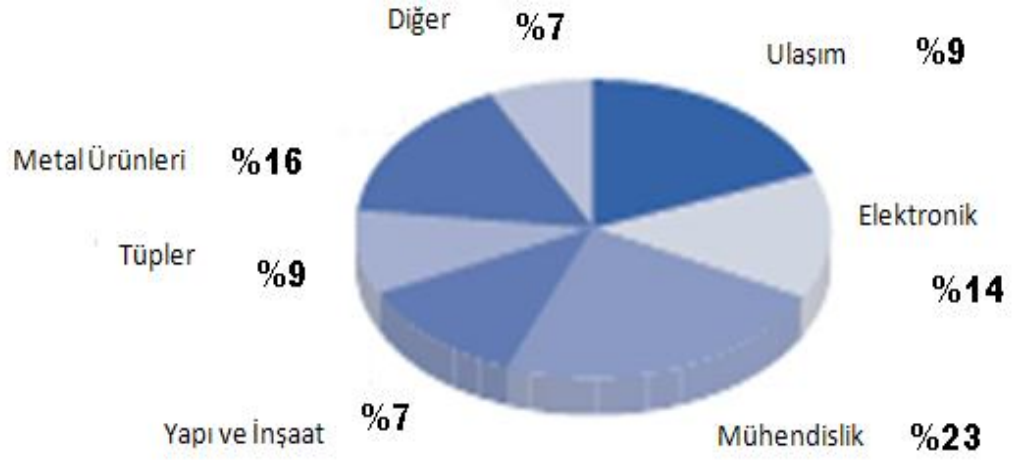
Aşağıdaki şekil 1.1'de 2006 yılında kullanılan nikel yüzdelerini gösterilmiştir.



Şekil 1.1. 2006 yılında nikel kullanım alanları (Nickel Institute, 2008).

Nikel yaklaşık olarak 13 farklı sektörde de kullanılmaktadır. Bu sektörlerin başında mühendislik sektörleri, ulaşım sektörü, elektrik-elektronik sektörü, tüpler, yapı ve inşaat sektörü, metal malzeme sektörlerinde ve diğer birçok sektörde

kullanılmaktadır. Aşağıdaki şekil 1.2’de ise sektörlerin 2006 yılındaki nikel kullanım yüzdeleri verilmiştir.



Şekil 1.2. 2006 yılında nikeli en çok kullanılan sektörler (Nickel Institute, 2008).

1.1.3. Vücutta Nikelin Bulunuşu

Nikel iyonu kan dolaşım sistemine girdiğinde vücudun her yerine kolaylıkla dağılır. Biyolojik sistemlerde nikel, adenzin trifosfat, amino asitler, peptidler, proteinler ve deoksiribonükleik asitle kompleks oluşturur (Sunderman ve ark, 1987).

Fizyolojik pH aralığında nikelin proteinlerle etkileşmesinin gücü, amino asit kalıntılarının tipine ve bunlarla olan bağlanma pozisyonlarına bağlıdır. Peptit azotu Ni^{+2} iyonlarını koordine edebilir. Ni^{+2} iyonları serbest histidin (imidazol azotu), sistein (sülfidril grubu) ve diğer küçük peptidlere (karnozin, anserin, glutatyon) yüksek afinite göstermektedir. Özellikle proteinlerin histidil ve sisteinil kalıntıları, Ni^{+2} için çok yüksek afinite göstermektedir. Bu tür etkileşimde, Ni^{+2} kare düzlem bir yapıdadır (Kasprzak ve ark, 2003).

1.1.4. Nikel Analizinde Kullanılan Biyolojik Materyaller

İnsan vücudundaki nikel miktarı kan ve saç örneklerinden, idrar ve dışkı örneklerinden laboratuvar testleri sonucunda belirlenebilir (<http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/nickel.html>).

1.1.5. Nikel Toksisitesi

Nikel ve nikel bileşiklerinin toksikolojik özellikleri ve etkileri yaklaşık 40 yılı aşkın süredir aktif olarak takip edilmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek sıcaklıkta Nikel oksitin akciğer kanseri yaptığı kanıtlanmıştır (Heim ve ark, 2007).

Nikel sülfatın ise karaciğerdeki tüm hücrelerde yüksek miktarda bulunan ve karaciğerin vazgeçilmez bir redükte olan glutatyon (GSH) düzeyini düşürdüğü bilinmektedir (SIDHU ve ark, 2004). Oller ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda farklı nikel bileşiklerinin farklı risklere sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu riskler arasında akciğer kanseri, böbreklerde ödem ve allerjik reaksiyonlar vardır (Kawanishi ve ark, 2001).

1.1.5.1. Nikelin Akut Toksisitesi

Nikel bireyler tarafından solunduğunda akciğer ve böbreklerde son derecede ciddi hasar oluşturduğu belirlenmiştir. Nikel sülfat ve nikel klorür ile kirlenmiş suyu içen vardiyaadaki bir grup işçide gastrointestinal rahatsızlıklar (örneğin; bulantı, kusma, ishal) ve nörolojik rahatsızlık belirtileri ve etkileri görülmüştür. İnsanların ve hayvanların nikel karbonile akut maruziyetleri (kısa vadeli) sonucunda akciğer fibrozis ve böbreklerde ödem olduğu rapor edilmiştir.

Nikelin sıçanlar üzerindeki hayvan deneyleri sonucunda akut toksisitesinin düşük değerlerden yüksek değerler arasında değişen bir aralıkta olduğu bulunmuştur. Örneğin suda çözünebilen bileşiklerin (nikel asetat gibi) oldukça yüksek bir akut toksisite gösterirken suda çözünemeyen bileşikleri (nikel tozu gibi) düşük akut toksisite göstermiştir (<http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/nickel.html>).

1.1.5.2. Nikelin Kronik Toksisitesi

İnsanlarda nikel kronik maruziyet sonucunda nikel özgü astım tipi başta olmak üzere, bronşit, akciğer ve solunum yolu fonksiyonlarında bozukluk görülmüştür. Nikel dermal kronik maruziyette en sık görülen etkisi ise allerjik reaksiyonudur. Nikel dermatit belirtileri mesleki bulgular sonucu egzama (kaşıntı, döküntü) belirtileri olmayan nikel mesleki maruziyetleri olan bireylerde (parmaklarda, ellerde, ön kollarda) görülmesi sonucu belirlenmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında suda çözünen ve çözünmeyen nikel bileşiklerine (nikel oksit, nikel heptahidrat) inhalasyon yolu ile maruziyet sonucunda bağışıklık sistemine ve akciğere olan toksisitesi rapor edilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda suda çözünebilen nikel bileşiklerinin suda çözünmeyen nikel bileşiklerine göre daha fazla kronik toksisiteye sahip olduğu görülmüştür.

Hayvanlara sırasıyla inhalasyon yolu ile nikel oksite ve oral yol ile nikel nitrata maruz bırakıldığında ise sperm sayılarında azalma ve spermlerinde anormallikler görülmüştür (<http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/nickel.html>). Kronik nikel iltihabı, cildin kalınlaşmasına neden olur. Nikel her yerde kolaylıkla ve sıklıkla bulunan bir metaldir ve deride allerjik reaksiyonlara neden olmaktadır (Cavani, 2005).

Sigara dumanından ve genellikle sanayi bölgelerinde oluşabilecek nikel karbonil inhalasyon yolu ile alındığında ise oldukça karsinogenik olduğu görülmüştür. Nikel karbonil gazına maruz bırakılan sıçanlarda akciğer kanserlerine yakalanma sıklığında fazlasıyla bir artış görülmüştür. Aynı zamanda dişi sıçanlarda süt bezlerinde, memede, rahimde ve yumurtalıklarda tümörler görülmüştür (LAU ve ark, 1972).

Ayrıca nikel kronik maruziyet sonucunda karsinogen olduğu sıçanların yanı sıra fare, hamster, tavşan, kedi gibi çeşitli deney hayvanları kullanılarak belgelendirilmiştir (LAU ve ark, 1972).

1.1.6. Nikelin Karsinojenik Etkisi

Nikel ve nikel bileşiklerinin karsinojenik olduğu bilinmesine karşın moleküler mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (Bal ve ark, 2000). Nikel rafinerilerinde akciğer kanserinin hızla artması sonucu nikelin oluşturabileceği riskler 1930 yıllarda bilimsel olarak incelenmeye başlanmış, karsinojen olduğu saptanmış ve yıllarca tartışılmıştır. Nikel bileşikleri kanserin ana nedenleri arasında kabul edilmektedir (Grimsrud ve Andersen, 2010).

Nikel bileşiklerinin potansiyel karsinojen etkileri nikel bileşiklerinin suda çözünürlükleri ile ilişkilidir (LAU ve ark, 1972). Kanada, Japonya, Rusya, Galler, Almanya ve Norveç'te akciğer kanserine yakalanan kişilerin 254'ü, burun mukozası kanserine yakalanan kişilerin 79'u nikel ve nikel bileşikleri ile çalışan işçiler arasından olduğu tespit edilmiştir (Sunderman, 1968).

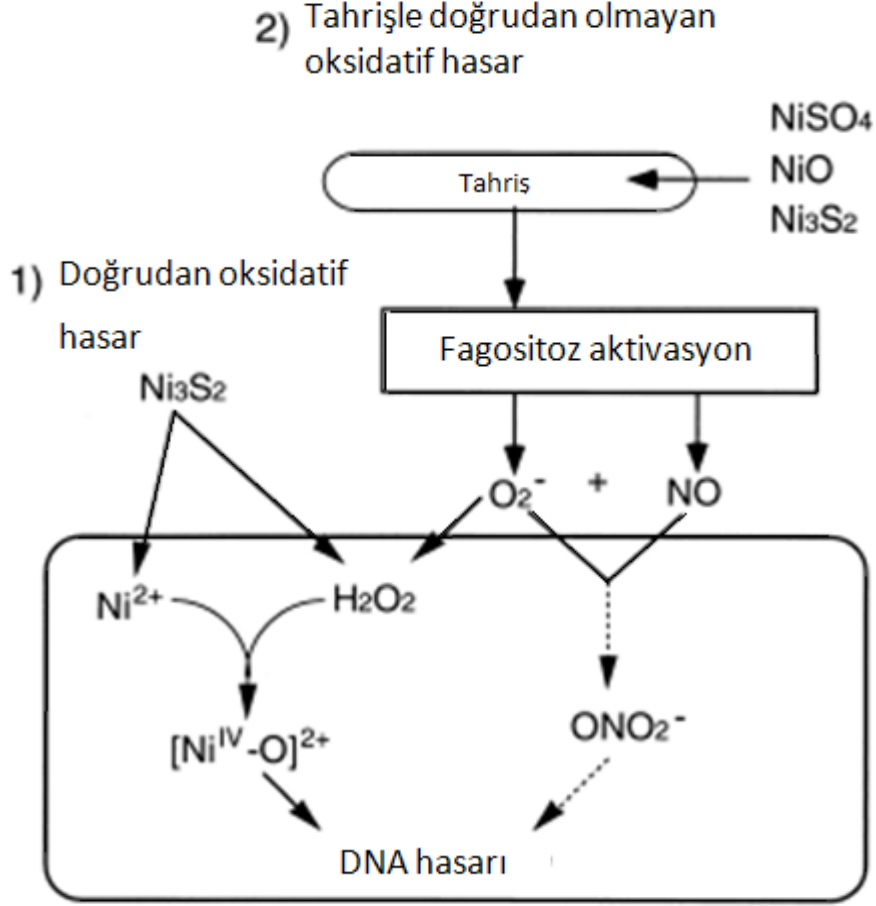
Nikel tetrakarbonil sistemik zehirlenmeleri indükleyen, özellikle akciğer ve beyin başta olmak üzere hassas bölgeleri hedef alan son derece zehirli bir maddedir. Ayrıca nikel tetrakarbonilin uçuculuğundan ve diğer spesifik özelliklerinden dolayı endüstriyel alanlardaki kullanımı sınırlandırılmıştır (Shi,1994).

Son zamanlarda, ABD Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) NiSO_4 , NiO ve Ni_3S_2 'nin kanser riskini belirlemek için ratlar üzerinde araştırma yapmışlardır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda Ni_3S_2 'ün kesinlikle karsinojen olduğu, NiO 'in karsinojen olduğuna dair bazı kanıtlar elde ettiklerini ve NiSO_4 'ün ise karsinojen olduğuna dair kanıt olmadığını bildirmişlerdir (Kawanishi ve ark, 2001).

Ayrıca yapılan bir başka çalışmada suda çözünmeyen NiO ve NiS gibi kristal yapıdaki nikel bileşiklerinin akciğer ve burun kanserine neden olduğu kanıtlanmıştır (Cangul ve ark, 2002). Sanayi tesislerinde metalik nikel, nikel bileşikleri ve nikel tuzlarının üretim bölümlerinde çalışarak nikel maruz kalan işçilerde ve sigara içen kişilerde kanser riski oldukça fazladır (Grimsrud ve Andersen, 2010).

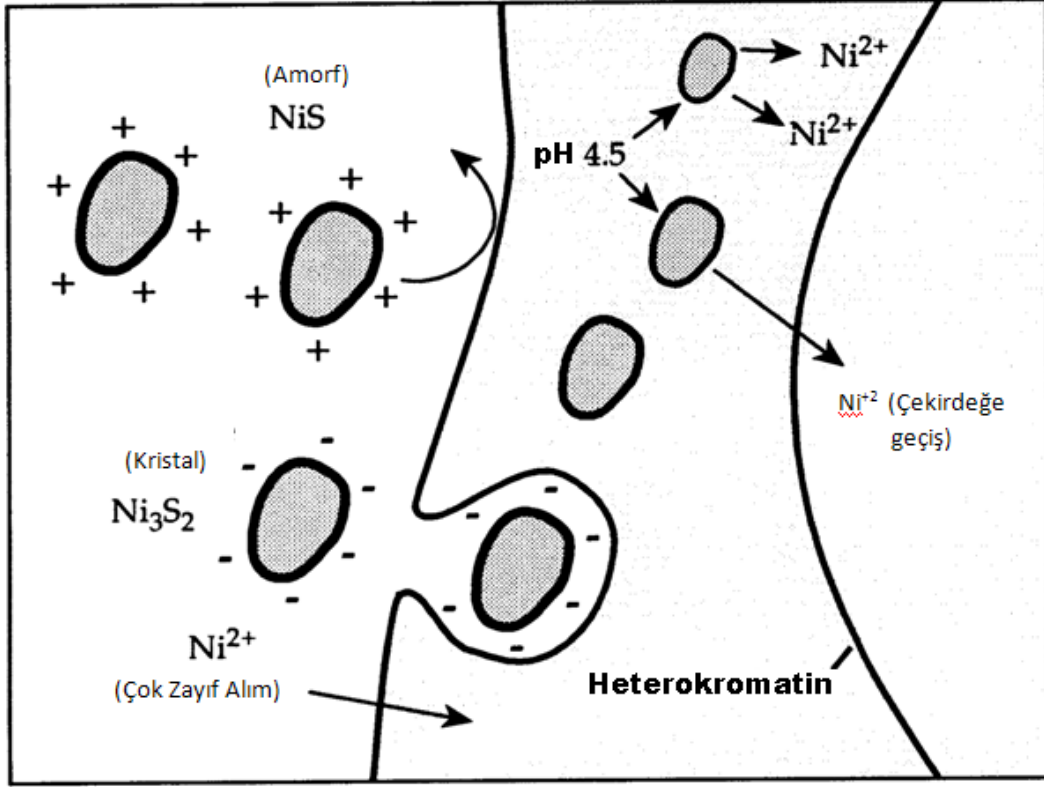
Kawanishi ve arkadaşlarının rat akciğeri üzerinde NiSO_4 , NiO ve Ni_3S_2 gibi nikel bileşiklerinin olası DNA hasarını incelendiği bir çalışma sonucunda nikel bileşiklerinden sadece Ni_3S_2 DNA hasarına neden olduğu ve DNA çift zincirinde

kırıklar meydana getirdiği görülmüştür. Meydana gelen DNA hasarının mekanizması aşağıda şekil 1.3.'de verilmiştir (Kawanishi ve ark, 2001).



Şekil 1.3. Nikel bileşiklerinin DNA'da meydana getirdiği hasarın mekanizması (Kawanishi ve ark, 2001).

Bir diğer çalışmada ise kristal yapıya sahip nikel bileşiklerinin hücre içine giriş mekanizması araştırılmıştır. Kristal yapıya sahip nikel sülfür (NiS) ve Ni₃O₂ negatif yüke sahiptirler ve asidik ortama kolayca geçerler. Amorf yapıdaki NiS ise hücreye fagositoz yoluyla girer ve asidik ortamda Ni⁺² ye dönüşür (Cangul ve ark, 2002).



Şekil 1.4. Kristal nikel bileşiklerinin DNA'da oluşturduğu hasarın şematik gösterilişi (Cangul ve ark, 2002)

1.1.7. Nikelin Dermatolojik ve Allerjik Etkisi

Yapılan epidemolojik çalışmalar sonucunda nikel solunum yolu ile maruziyetin daha fazla kanserojen etki yarattığı ve suda çözünmeyen nikel ve nikel bileşiklerinin kanserojen etkilere neden olduğu görülmüştür (Heim ve ark, 2007). 1973 yılında Norveç rafinerinde yapılan ilk epidemiyolojik çalışmada uzun süre nikel maruziyette akciğer ve nazal kanser riskinin arttığı tespit edildi (Grimsrud ve ark, 2010).

Nikel bileşiklerine maruz kaldıktan sonra nikelden kaynaklanan deri iltihabı, ellerde kabarıklık ve deri üzerinde leke ve kızarıklıkla baslar. Kronik nikel iltihabı, cildin kalınlaşmasına neden olur. Nikel her yerde kolaylıkla ve sıklıkla bulunan bir metaldir ve deride allerjik reaksiyonlara neden olmaktadır (Cavani, 2005). Genel

populasyonda sıklıkla nikel allerjisine neden olmaktadır. Ancak kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (Thyssen ve ark, 2009).

Metal allerjisi çoğunlukla çevrede her yerde bulunabilen nikelden kaynaklanmaktadır. İnsanın nikel maruziyet kaynakları arasında hava, su, gıdalar ve tütün bulunmaktadır. Nikel allerjik kontakt dermatit olarak bilinen allerjik reaksiyona karşı oldukça yüksek duyarlılığa ve sorumluluğa sahiptir.

Nikel allerjisinin sağlık tehlikeleri olmakla birlikte genel belirtileri kronik yorgunluk ve kas ağrısı gibi tam anlaşılabilen muhtemel durumlar olduğu için çoğu zaman göz ardı edilmektedir (Regland ve ark, 2001). Kadınlarda son yıllarda nikel allerjisi oldukça artmıştır bunun kulak delme ve piercing gibi alışkanlıkların artması ile de belirgin bir ilişkisi vardır.

Yapılan bir çalışmada Norveç’de farklı iki bölgeden seçilen iki gruptan kadınlar için nikel allerjisi yaygınlık oranı %27,5 ve %31,1 arasında olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerde görülen nikel allerjisi yaygınlık oranı ise %5 olarak rapor edilmiş, ancak erkeklerde bu oran son yıllarda popüler olan piercing gibi modalardan artmasıyla erkeklerde de nikel allerjisinin giderek yaygınlaşması beklenmektedir.

Nikel allerjisi otoimmünite olmadan yorgunluk sendromu ile ilişkilidir. Kronik yorgunluk sendromu olan kadınlarda yapılan çalışmada nikel allerjisi %52 oranında oldukça yüksek bulunmuştur.

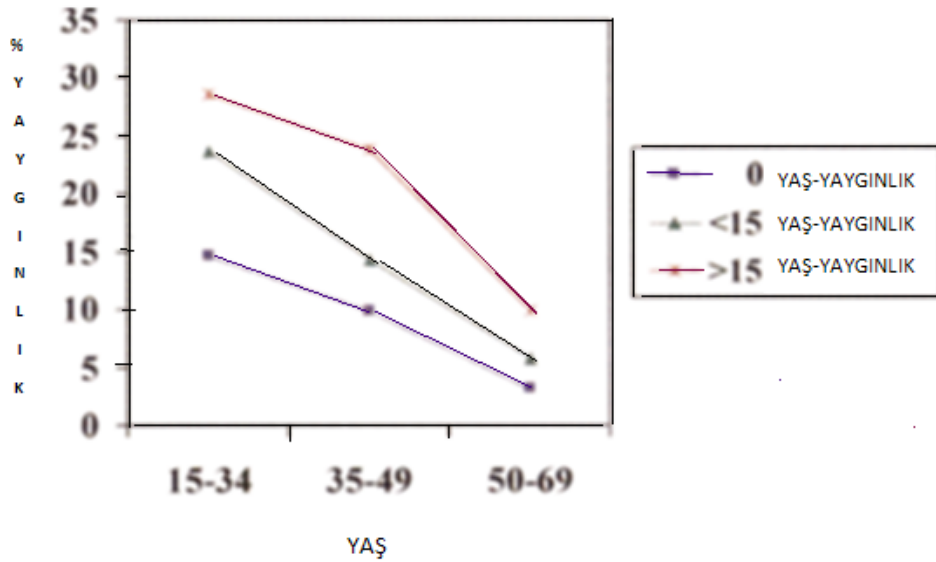
Nikel allerjisi kronik yorgunluk sendromunu ve kas ağrılarını tetiklemekte ve katkıda bulunmaktadır. Ayrıca nikel allerjisi ile sigarada arasında da bir ilişki olduğu bulunmuştur. Sigara dumanında bulunan nikel de nikel allerjisini tetikleyici bir neden olarak gösterilmektedir (Regland ve ark, 2001).

Aşağıdaki çizelge sigara içen-içmeyen, allerjisi olan-olmayan bireylerde gruplandırma yapılmıştır ve allerjik reaksiyonun sigara ile ilişkisine bakılmıştır.

Hasta Grupları	Hasta Sayısı	İyi Yanıt	
		Evet	Hayır
Allerjik olmayan - sigara içmeyenler	75	29 (39%)	46
Allerjik olmayan - sigara içenler	23	7 (30%)	16
Allerjik olan -sigara içmeyenler	72	15 (21%)	57
Allerjik olan -sigara içenler	34	2 (6%)	32
Toplam	204	53 (26%)	151

Çizelge 1.2. Sigara kullanan ve kullanmayan, allerjisi olan ve olmayan bireylerdeki allerjik reaksiyon oranı (Regland ve ark, 2001).

Metallerle temas sonucunda oluşan kontak allerji özellikle sanayileşmiş toplumlarda sıklıkla görülmektedir. Nikelin neden olduğu allerji türü kontak dermatit olarak bilinen ve geçmişi egzamaya dayanan bir tür allerji reaksiyonudur (Linneberg ve ark, 2003).



Şekil 1.5. Sigara içen kadınlarda yaşa bağlı olarak kontak nikel allerjisinin görülme sıklığı (Linneberg ve ark, 2003).

1.1.8. Nikel Maruziyeti ve Farmokinetiği

Son alışmalar nikelin yaklaşık ortalama günlük alım miktarının 0,16 mg Ni/gün olduğunu göstermiştir. Genellikle nikel içme suyundan < 0,001-0,01 mg Ni/L ortalamalar arasında değişen oranda, havadan ise 1-60 ng Ni/m³ ortalamalar arasında değişen oranda oldukça düşük miktardadır. Ayrıca nikel sigara ve sigara dumanından, tıbbı malzemelerden, mücevher gibi takı malzemelerinden de maruz kalınmaktadır (Nickel Institute, 2008).

Bireyler mesleki açıdan nikel maruz kaldıkları zaman genel popülasyonun toplam nikel maruziyetinden daha fazla nikel maruziyetleri mümkündür. Ayrıca mesleki açıdan nikel maruz kalan bireylerdeki nikel konsantrasyonu havalanma dakikasına, solunum koruma araçları kullanımına, solunumda ağız veya burun kullanım sıklığına ve kişisel hijyene bağlı olarak da değişiklik göstermektedir.

Nikelin birikimi, emilimi, nikel parçacıkların tutulması ve solunum yollarından alımı gibi faktörler yukarıda belirtildiği gibi bireylerin koşullarına bağlıdır. İnsanlar solunum yolu ile aerodinamik çapı 30 m olan parçacıkları soluyabilir (Nickel Institute, 2008).

Gıdaların nikel içeriği oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin; baklagiller, ıspanak, marul, soya fasulyesi, yulaf ezmesi ve fındıkta oldukça yüksek oranda nikel bulunmaktadır. Ayrıca bazı ürünlerde üretim sırasında nikel düzeyi artmaktadır. Örneğin kakaodan kakao tozu üretimi sırasında kullanılan ekipmandan dolayı nikel düzeyi artmaktadır.

Nikel besinlerle alımı çok değişkenlik göstermektedir. Ancak en çok bildirilen ortalama değer 200-300 g/kişi/gün olarak belirtilmiştir (Regland ve ark, 2001). Nikelin besin yolu ile alımı ülkelerin beslenme alışkanlığına bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletinde besinler ile nikel maruziyeti 150 – 168 g olarak bildirilmiştir.

Nikel oranının oldukça zengin olduğu gıdaların sık tüketiminde ise bu oran 150 g/kişi/gün'den 900 g/kişi/gün'e kadar artmaktadır. İçme suyundaki nikel oranında korozyona karşı oldukça dirençli olan nikel ve nikel bileşikleri içeren borular kullanıldığından dolayı artış göstermektedir (Regland ve ark, 2001).

1.2. Plasenta Hakkında Genel Bilgi

Plasenta farklı iki genetik yapıdaki kişiyi (anneyi ve bebeği) birbirine bağlar (Myllynen and ark, 2005). Plasenta, gebelikte tüm işlevleri yerine getirmektedir (Sullivan, 2004).

Vücut bileşeni olan plasenta çevresel faktörlere bağlı olarak çeşitli zararlı maddelere maruz kalmaktadır. Toksik metallere maruziyet durumunda plasenta dokusu annenin ve fetusun sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılan bir biyometaryeldir (Iyengar ve Rapp, 2001).

Gebelik süresince anne çok çeşitli kimyasal maddelere maruz kalmaktadırlar. Bu maruziyetin kaynağının başlıca nedenleri arasında ilaç kullanımı, yaşam tarzı, sigara, uyuşturucu ve alkol tüketimi, veya mesleki ve çevresel faktörler bulunmaktadır (Miguel ve ark 2009). Bu gibi plasenta fonksiyonunu etkileyen ve normal gelişime potansiyel tehdit teşkil eden durumlarda erken doğum, konjenital malformasyon ya da kürtaj gibi kötü sonuçlar meydana gelmektedir (Enders ve Blankenship, 1999).

Farklı hayvan gruplarının plasentalarında ortak fizyolojik fonksiyonları bulunmasına rağmen aynı türün plasenta morfolojisi incelendiğinde yapısal fonksiyonlarında olağanüstü bir çeşitlilik gösterir. Plasenta yapısı gebelik sırasında değişebilmektedir (Panigel, 1986).

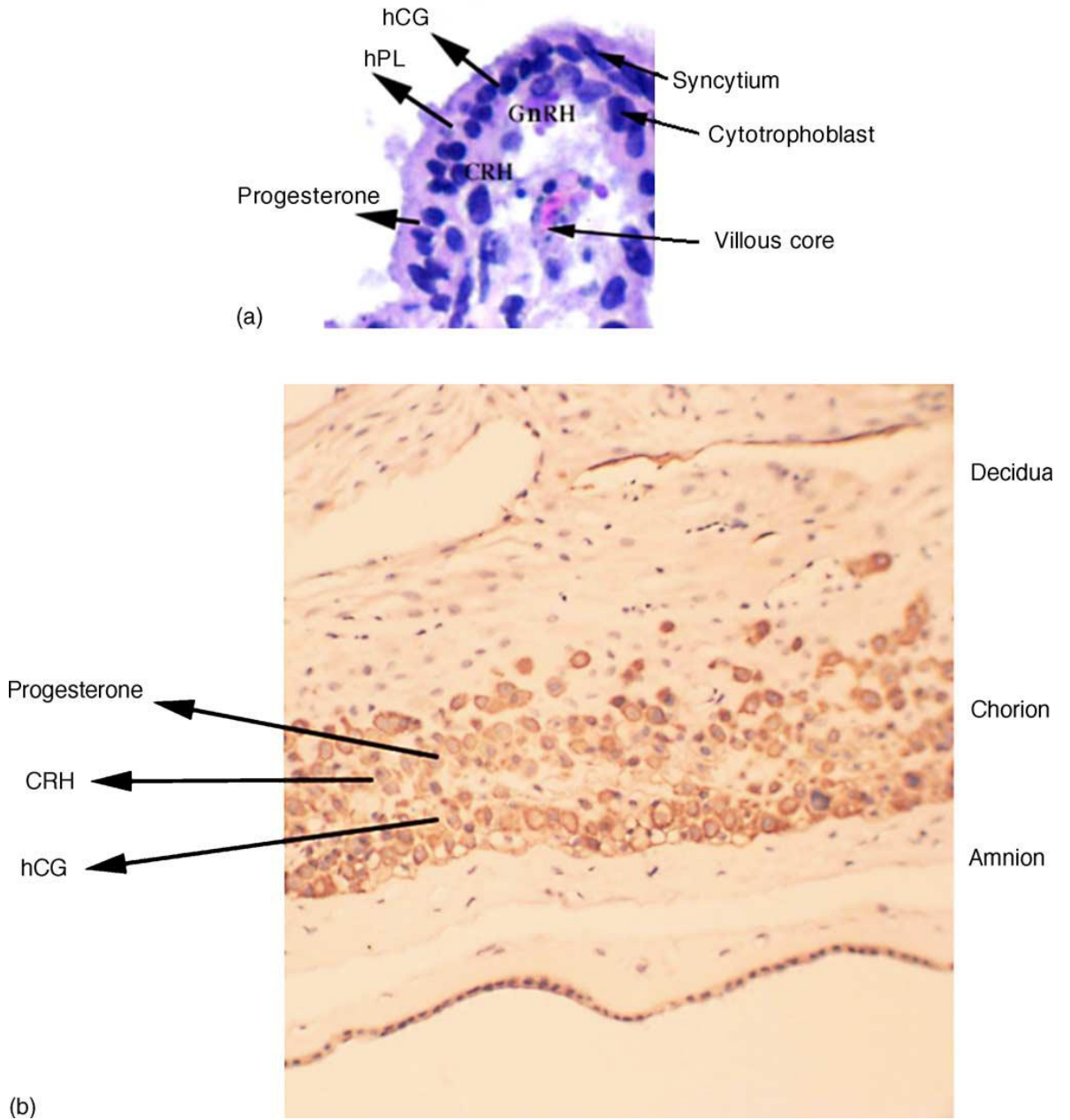
Bu nedenle farklı toksik ve kimyasal maddelerle plasenta yapısı değişebilir ve farklı kişilerde kişilerde farklı müdahalelerde bulunulması gerekebilmektedir (Enders ve Blankenship, 1999).

Genellikle kimyasalların plasentada temel taşınma yolu pasif difüzyon ile gerçekleşir. Ancak plasentada pinositoz, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif taşıma ve filtrasyon gibi diğer taşıma mekanizmalarında görülebilmektedir (Reynolds ve Knott, 1989) ve (Pacifisi ve Nottoli, 1995).

1960'ların Talidomid'in felaketlere neden olduğu anlaşılınca plasentadaki toksisite çalışmaları gelişerek hız kazanmıştır. Sadece birkaç yıl önce zararlı ajanlardan fetusu koruyan yapının plasenta olduğu anlaşılmıştır (Myllynen ve ark, 2005)

Gebelik süresince insan plasentası önemli bir endokrin organdır. Bu nedenle, plasenta hormonların (steroid ve protein yapılı) metabolizmasında ve sentezinde yüksek kapasiteye sahiptir.

Aşağıdaki şekil 1.6. plasentadaki ve fetal membrandaki endokrin hormonlarını göstermektedir (Sullivan, 2004).



Şekil 1.6. a. Plasentadaki endokrin hormonlarını b. fetal membrandaki endokrin hormonlarını göstermektedir (Sullivan, 2004).

Toksik maddeler ve/veya yabancı bileşikler plasentanın birçok fonksiyonunda engelleyici etkilerde bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar enzim ve hormonların üretimi, salınımı, besin ürünlerinin ve atık ürünlerinin transferi ve atılımı, hücrel büyüme ve olgunlaşma, implantasyon ve plasentanın yaşamsal faaliyetinin sonlanmasına neden olmaktadır.

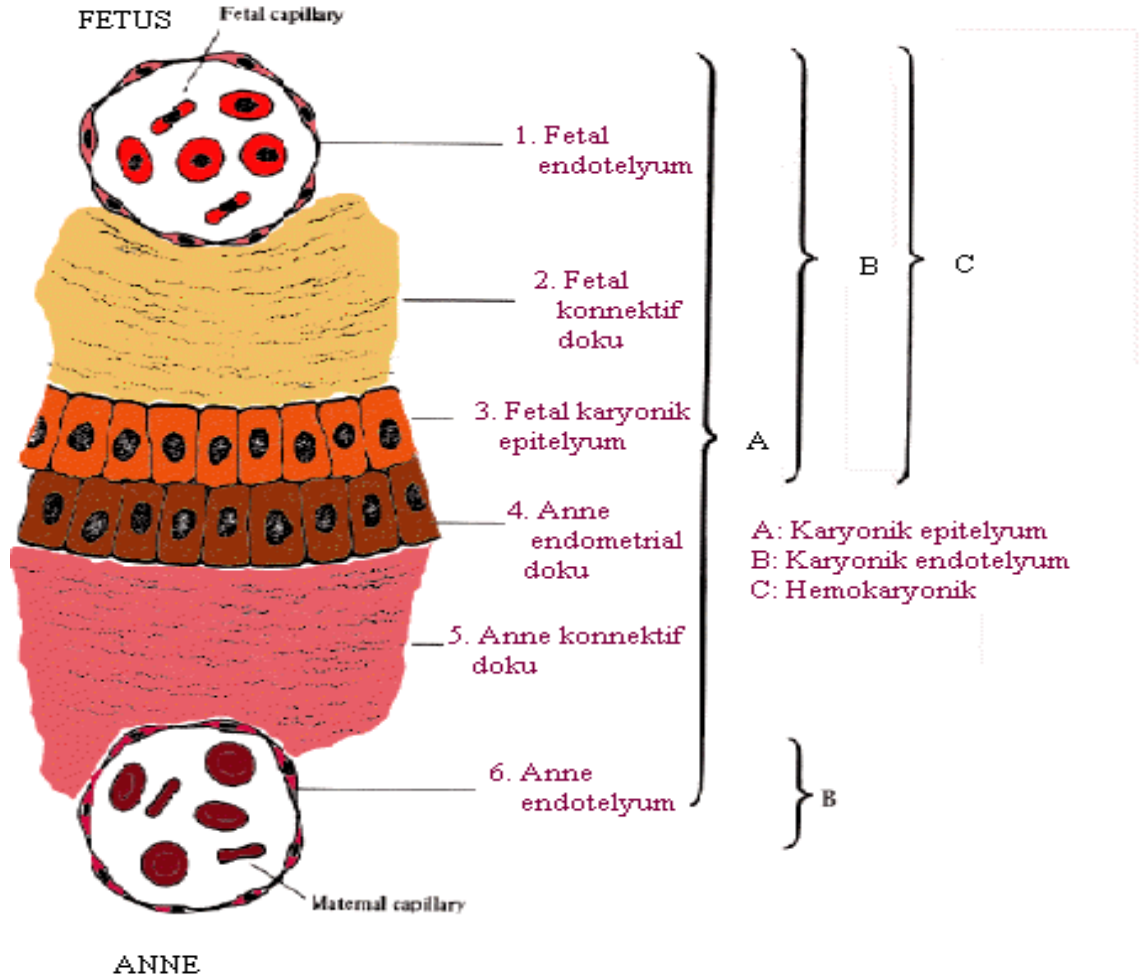
Ancak plasenta tüm bu toksik etkileri iyi düzeyde inhibe edebilen önemli rezerv kapasitesi olduğu bilinmektedir (Myllynen ve ark, 2005). Plasenta çok çeşitli işlevleri yerine getiren oldukça önemli bir organdır (Mayhew ve ark,1984).

Gebeliğin 4. ayından itibaren plasenta iki parçadan oluşur.

Anne parçası: Decidua Basalis

Fetal Parçası: Chorion Frondosum

Ana plasenta tipleri epitelyum koryonik olarak (üç anne katmanı ve üç fetal katmanı), endotel koryonik (bir anne katmanı ve üç fetal katmanı), hemokoryonik (anne katmanı yoktur, üç fetal katmanı) vardır (Scott, 2006).



Şekil 1.7. Anne ile fetus kan hücreleri arasında bulunan altı hücre tabakası (Scott, 2006).

1. Fetal endotelium
2. Fetal konnektif doku
3. Fetal karyonik epitelyum
4. Anne endometrial epitelyum (sıklıkla köpekte ve kedide bulunur)
5. Annenin konnektif dokusu
6. Annenin endoteliumu (genellikle koyun, domuz at ve inekte bulunur)

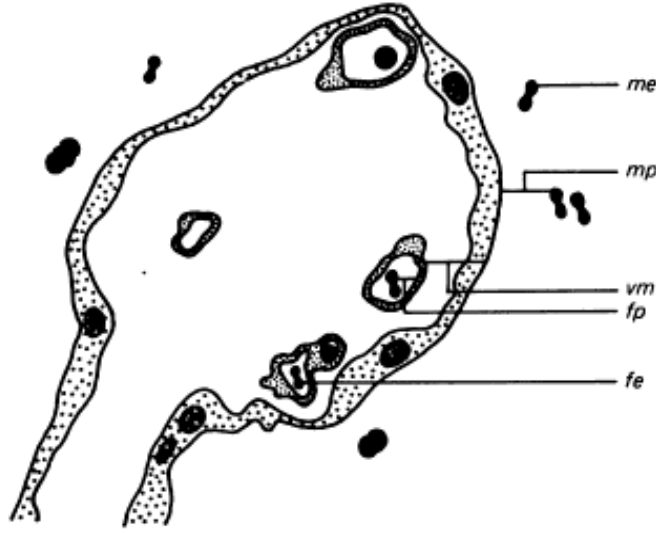
A: Karyonik epitelyum

B: Karyonik endotelium

C: Hemokaryonik (annenin kan hücreleri ile fetüsün koryon hücreleri ile doğrudan temas halindedir) (insanlarda, rat ve farelerde görülmektedir)

Plasenta gaz ve besin transferine ek olarak metabolik ve endokrin aktiviteye sahiptir. Bu nedenle gebelik sırasında oldukça önemli olan hormonları (progesteron,östrojen) üretmektedir. Plasenta fetus ile anne arasındaki oksijeni geçişinide sağlamkla görevlidir (Mayhew ve ark,1984).

Aşağıdaki şekil 1.8'de oksijen difüzyon yoluna katkıda bulunan plasenta bölümlerini görmekteyiz.



Şekil 1.8. Plasentadaki oksijen geçişini sağlayan bölümler (Mayhew ve ark,1984).

me: anne eritrositi

mp: anne kan plazması

vm: villius membranı

fp: fetus kan plazması

fe: fetusun eritrositi

1.2.1. Nikelin Plasentadaki Etkileri

Nikel, anne ve embriyo arasındaki dengeyi altüst edebilir ve fetusa kolaylıkla girerek embriyo üzerinde toksik etkiye neden olabilir (Leonard ve Jacquet, 1984). Toksikolojik açıdan nikel maruziyet oldukça yüksek ise kadınların üremelerinde büyük bir risk teşkil etmektedir (Wang ve ark, 2010).

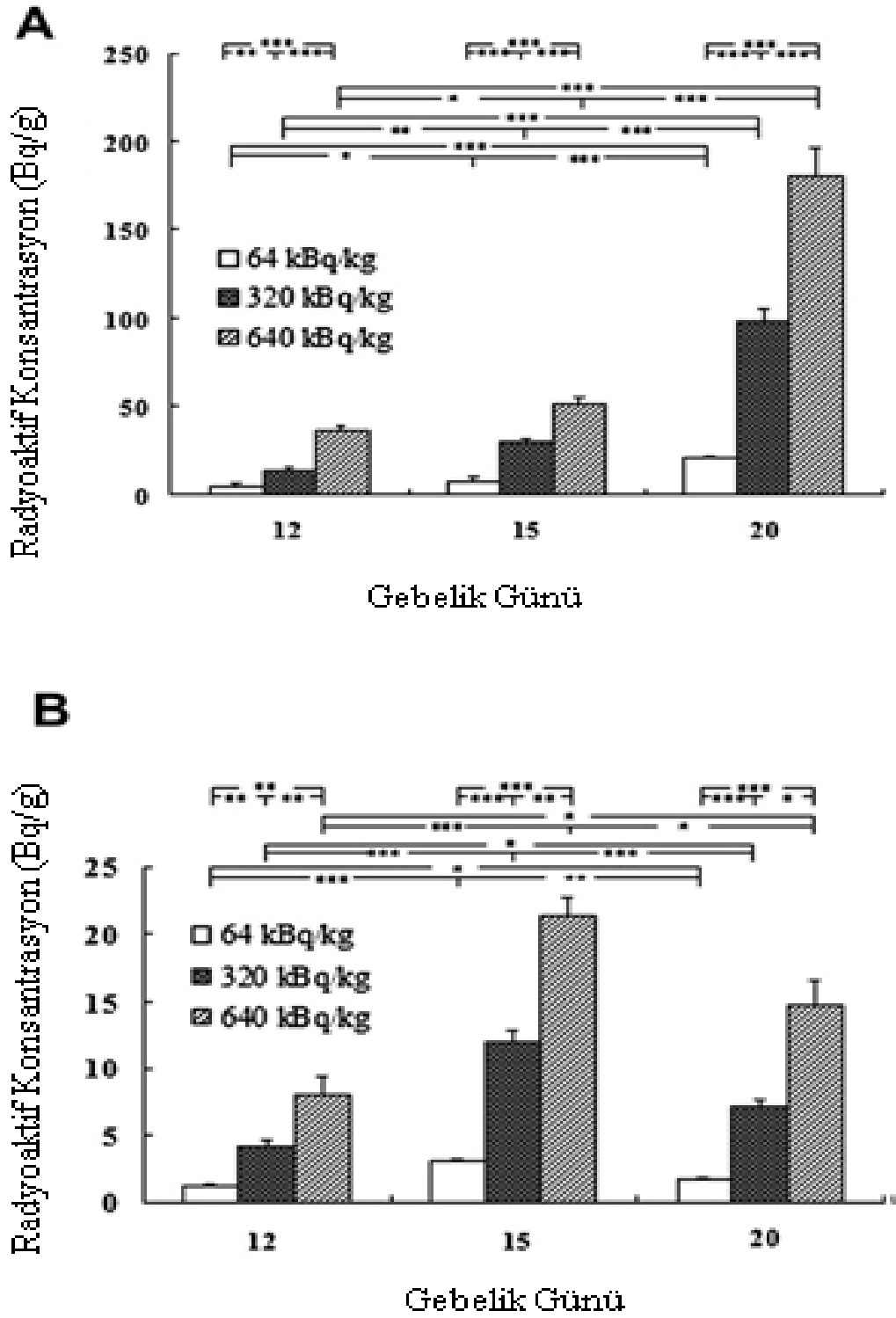
Vücudun bir parçası olan plasenta çevre koşullarına bağlı olarak çeşitli zararlı maddelere maruz kalmaktadır. Bu nedenle bilinen bir metal kirliliği olmayan bölgelerdeki plasenta dokusundaki metal düzeylerinin o bölgenin metal kirliliği ile ilgili verilerine ulaşmada iyi bir gösterge olacağı düşünülmelidir (Iyengar ve Rapp, 2001).

Wang ve arkadaşlarının (2010) sıçanlar üzerinde yaptıkları ‘gebelik yaşı ve doz etkisine bağlı olarak plasentada nikel transferi’ konulu çalışmalarında gebelik yaşı ve nikel dozu arttıkça fetal membran ve amniyotik sıvıdaki nikel konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular ise; nikelin alımı, alıkonması ve transferinin gebelik yaşına ve nikelin dozuna bağlı olduğunu ayrıca nikel transferinin ise anneden fetusa geçerken nikelin plasenta bariyerini kolaylıkla geçebildiğini ancak fetustan anneye geçişin oldukça zor olduğunu göstermiştir (Wang ve ark, 2010).

Bu çalışmada Ni^{63} ‘in radyoaktif dozu vücut ağırlığı kilogram / 10 ml olarak ifade edilmiştir. Gebe sıçanlardan aynı hacimde çeşitli konsantrasyonlarda serum alınarak 64, 32 ve 64 kBq/g radyoaktif çözeltilere kullanılmıştır.

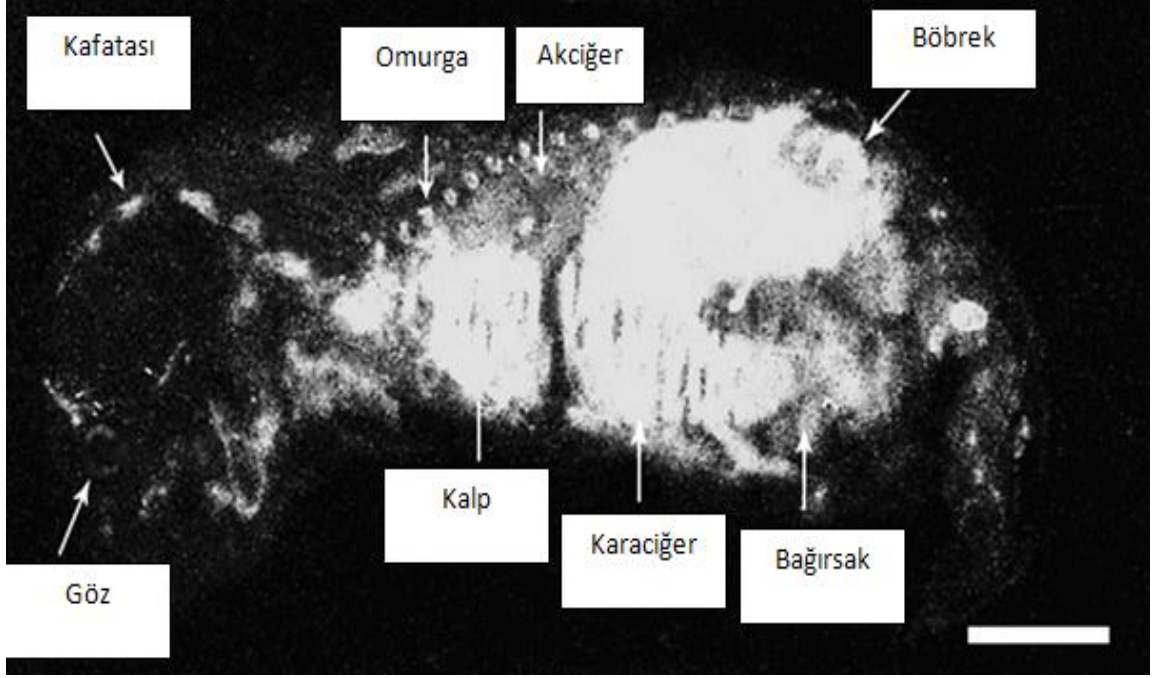
Aşağıdaki şekil 1.9. ’da radyoaktif konsantrasyonları belli olan ve gebelik günleri 12, 15 ve 20 gün olan sıçanların embriyolarına sırasıyla 24 saat boyunca çeşitli dozlarda Ni^{63} enjekte ediliyor. A grafiğinde gebelik yaşı ve dozuna bağlı olarak plasentadaki Ni^{63} konsantrasyonunun artışları gözükmektedir.

B grafiğinde ise gebelik yaşına bağlı olarak uygulanan 3 farklı dozun plasentadaki Ni^{63} konsantrasyonunun artışı gözükmektedir. Ancak, 12 günlük ve 15 günlük embriyolarda Ni^{63} konsantrasyonunun düzenli olarak arttığı gözlenirken 20 günlük embriyolardaki Ni^{63} konsantrasyonunun azaldığı gözlenmektedir.



Şekil 1.9. 12, 15 ve 20 günlük embriyolara belirli dozlarda uygulanan Ni⁶³ konsantrasyonu ve gebelik süresi ile ilişkisi (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001) (Wang ve ark, 2010).

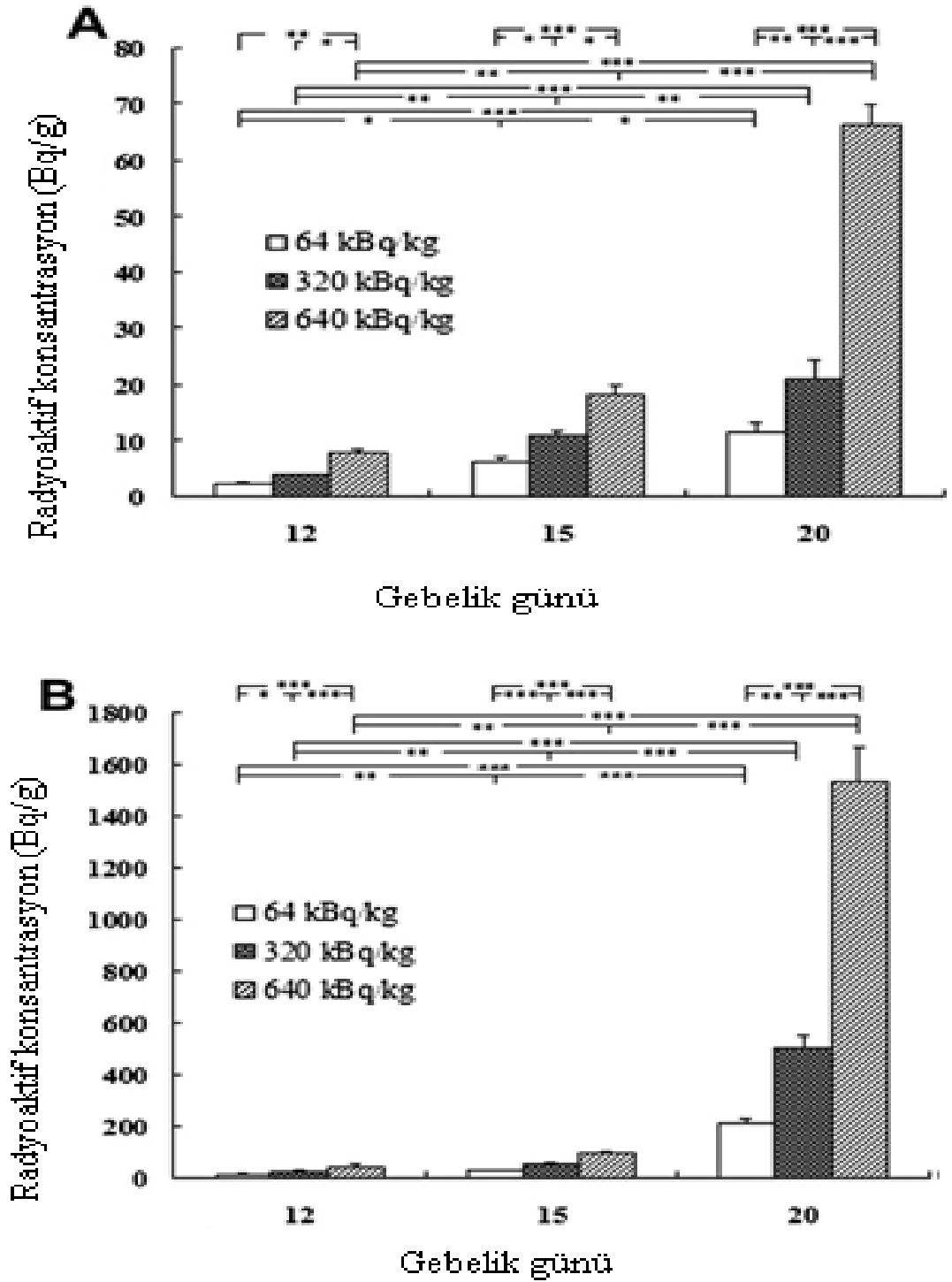
Bu çalışmanın devamı olarak 24 saat boyunca 20 günlük embriyoların (640 kBq/kg radyoaktif) Ni^{63} maruziyetinden sonra 4 ay boyunca çekilen röntgen filmleri ile fetüsün Ni^{63} 'ün etkilendiği bölgeleri şekil 1.10.'da görmekteyiz.



Şekil 1.10. Ni^{63} ün fetüsta etkilendiği bölgeler (Wang ve ark, 2010).

Bu bölgeler arasında yoğun olarak alın kemiğinde, kafatasında, omurgalarda, köprücük kemiğinde, kürek kemiğinde, dirsek ve kol kemiklerinde, kalça kemiğinde oldukça yoğun bulunduğu gibi kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak ve gözde oldukça yoğun olarak radyoaktif Ni^{63} bulunmuştur (Wang ve ark, 2010).

Aşağıdaki Şekil 1.11. 'de ise Ni^{63} ün amniyotik sıvı ve fetus membrandaki gebelik süresine bağlı olarak değişimlerini göstermektedir. Gebelik süresi ve Ni^{63} konsantrasyonu artıkça amniyotik sıvıda ve fetus membrandaki Ni^{63} miktarı artmaktadır.



Şekil 1.11. A’da amniyon sıvısındaki Ni^{63} ’ün gebelik süresine bağlı olarak artışı göstermektedir. B’de ise fetal membrandaki Ni^{63} ’ün gebelik süresine bağlı olarak artışı göstermektedir (Wang ve ark, 2010).

Yapılan alışmalar göstermiştir ki plasentadaki Ni miktarı gebelik süresi artıkça artmaktadır. Aynı zamanda Ni konsantrasyonunda plasentadaki Ni düzeyinin belirlenmesinde oldukça önemli bir faktördür (Wang ve ark, 2010).

Ayrıca nikelin plasentada embriyotoksik ve teratojenik etkilerden, metabolik değişimlerden sorumlu olabileceği (Szakmry ve ark 1995) ve plasenta dokusundaki geçirgenliği ve canlılığı azalttığı gözlenmiştir (Chen ve Lin, 1998).

Slovakya'da yapılan bir çalışmada sanayi bölgesinde yaşayan bireylerin plasenta dokularındaki nikel düzeyi %6 bulunurken; kırsal bölgede yaşayan bireylerin plasenta dokularındaki nikel düzeyi ise %2 olarak bulunmuştur (Reichrtov ve ark, 1998).

Chen ve arkadaşı Lin'in insan plasentası üzerinde nikel etkisini araştırmışlar ve İnsan plasenta dokularını 2,5 mM Nikel 3, 6, 12 veya 24 ile saat inhibe edilmesiyle plasenta dokularında bulunan nikelin teratojenik ve embriyotoksik etki gösterdiği sonucunu bulmuşlardır.

Nikel konsantrasyonu ve lipid peroksidasyonu belirlenen ölçülerde (3 saatten 12 saate kadar) kontrollü olarak arttırılmış fakat glukoz tüketim oranında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Chen ve Lin, 1998).

Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda nikelin plasenta dokusunda bölgesel farklılık göstererek biriktiği ve oldukça toksin olduğu görülmektedir. Çevresel metal toksisitesini plasenta dokusunda biriken metal konsantrasyonlarından da belirleyebiliriz. Rusya ve Norveç'de popülasyondan alınan idrar örneklerindeki nikel konsantrasyonu karşılaştırıldığında Norveç halkının Rusya halkına göre çok daha fazla nikel konsantrasyonu gözlenmiştir (Odland ve ark, 2005).

1.2.2. Plasentadaki Toksik Metaller

Plasenta dokusundaki metal maruziyeti gebelik yaşı, besinlerin tüketimi ve sigara alışkanlığına bağlı olarak artış göstermektedir (Odland ve ark, 2005).

Plasentanın toksik metal maruziyeti sonucunda erken doğum riski başta olmak üzere fetüsta toksik etkiler gibi birçok olumsuz duruma neden olmaktadır (Falco'n ve ark, 2003).

Toksik ağır metallerin çevreye sürekli düzensiz (e-atık) olarak geri kazanım faaliyetleri için atılması sonucunda plasentadaki ağır metal düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (Guo ve ark, 2010).

Plasentanın ıslak ağırlığı temel alınarak toksik iz metallerinin plasentadaki ortalama bulunma miktarları şu şekilde bulunmuştur: içindeki elemanlar menzili ortalama iz toksik konsantrasyonları için bulunmuştur: kadmiyum 1-6 ng/g; toplam civa 2-13 ng/g; metil civa 1-14 µg/g; ve kurşun 5-60 ng/g olarak bulunmuştur. Plasenta kadmiyuma karşı kısmi bariyer oluşturur çünkü kadmiyum geçişinde çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bu nedenle kadmiyum için plasenta geçiş bariyeri kurşuna oranla daha kuvvetlidir (Iyengar ve Rapp, 2001).

Plasentadaki selenyum, çinko ve kadmiyum sigara içilmesiyle artmaktadır. Çinko düzeyleri doğrudan maruz kalınan miktarı olduğu gibi yansıtıken, selenyumdaki artış tam olarak belli değildir. Kadmiyum ise daha çok sigara dumanına maruz kalındığı zaman plasentadaki miktarı yükselmektedir. Ayrıca kadmiyum miktarı progesteron miktarının ile ilişkilendirilmiş ve kadmiyum miktarı yükseldikçe progesteron miktarı azalmıştır (Eisenmann ve Miller, 1995).

Çizelge 1.3. Bazı toksik metallerin etkilediği organlar ve sistemleri görülmektedir (Curtis,Chapter 23).

Çizelge 1.3. Çeşitli Toksik Metaller								
Metal	MSS	GIS	AKCİĞER	BÖBREK	KARACİĞER	KALP	KAN	DERİ
Alüminyum	*		*					
Arsenik	*	*	*	*	*		*	
Berilyum			*					*
Bizmut				*	*			*
Kadmium	*	*	*	*	*	*		
Krom	*		*	*	*			*
Kobalt	*	*	*			*		*
Bakır		*					*	
Demir	*	*	*		*		*	
Kurşun	*	*		*			*	*
Manganez	*		*					
Civa	*	*	*	*				
Nikel	*		*					*
Selenyum		*		*				*
Çinko		*					*	

Pestisitler hormon bozucular olduğundan dolayı endokrin organ olan plasenta pestisitlerden oldukça fazla etkilenmektedir. Plasentada dokularında organoklorlu pestisitler yaygın olarak bulunmaktadır. Organoklorlu pestisitler plasenta yolu ile anneden fetusa aktarılır, yeni doğanda ve gebe kadında sağlık açısından çok ciddi toksik etkiler oluşturmaktadırlar. Ayrıca, bazı tıbbi ürünlerde plasenta üzerinde aynı etkiyi göstermektedir (Falcón ve ark, 2004).

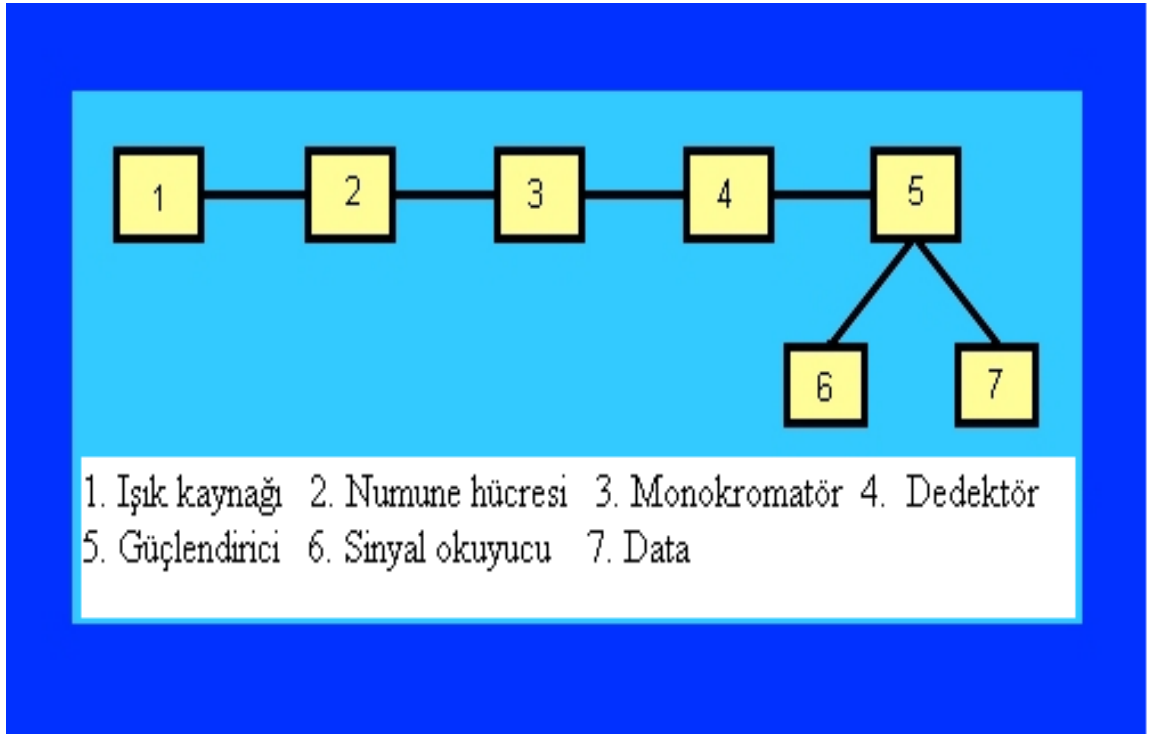
Son zamanlarda yapılan araştırmalar sigara kullanan annelerin plasentalarında progesteron miktarı sigara kullanmayan annelerin plasentalarındaki progesteron miktarının yaklaşık yarısı kadardır (Piasek ve ark, 2002).

1.3.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi

Güneş spektrumundaki siyah çizgiler 19. yüzyılın ilk günlerinde Wollaston tarafından keşfedildi ve Fraunhofer tarafından katagorize edildi. Birkaç yıl sonra Kirchhoff güneş spektrumunda görülen karanlık çizgilerin görünümünü açıkladı; güneşin sürekli ışık kaynağı olarak görev yaptığını ve temel düzeydeki metaller bu spektrumun dar bölgelerinde karakteristik olarak ışığı emdiğini açıkladı. Daha sonra 20.yüzyılın ortalarında bu keşif ile atomik absorpsiyon spektroskopisi kimyasal analiz için rutin bir yöntem oldu. Laboratuar tabanlı atomik absorpsiyon spektroskopisinde gözlenen orijinal Fraunhofer çizgilerinden farklıdır çünkü her zaman farklı ışık kaynağı ve atomizer kullanılmaktadır (Rust ve ark, 2005).

Atomik absorpsiyon spektroskopisi Se, Sb, Pb, Bi, Cd, In, Tl, Te, Sn ve Hg gibi birçok analitin hepsini ng/L düzeyinde belirlemeyi sağlayan bir cihazdır (Ataman, 2008). Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi bir maddenin içindeki elementin miktarını (konsantrasyonunu) belirlemekte kullanılan bir cihazdır. Atomların karakteristik dalgaboyunda ışığı absorplayarak temel seviyelerinden uyarılmış seviyeye geçmeleri prensibine dayanan bir yöntemdir.

Aşağıdaki şekil 1.12'da atomik absorpsiyon spektroskopisinin basit şeması ve enstrüman parçaları gösterilmektedir.



Şekil 1.12. Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi temel enstrüman parçaları (<http://www.cee.vt.edu/ewr/environmental/teach/smprimer/aa/aa.html>).

- 1) Işık kaynağı
- 2) Örnek Hücresi
- 3) Monokromatör
- 4) Dedektör
- 5) Güçlendirici
- 6) Sinyal Ekranı
- 7) Veri Kayıt Aleti

Basit bir atomik absorpsiyon spektroskopisi yukarıda da belirtildiği gibi bazı temel bileşenler içerir.

- 1) Analizi yapılacak olan elemente özgü dalgaboyunda ışık yayan bir ışık kaynağı (Genellikle oyuk katod lambası kullanılır).

- 2) Örneği koymak için bir hücre. Örnek alevin içine aerosol olarak verilir ve yakıcı ışık demetinin geçtiği optik yol üzerinde bulunur.
- 3) Atom popülasyonu boyunca ve monokromatörde kaynaktan gelen ısıyı yöneten bir optik sistem
- 4) Işık kaynağından (oyuk katod lambasından) yayılan karakteristik dalga boyundaki ışığı analitik olmayan diğer ışıklardan ayıran bir monokromatör.
- 5) Monokromatörden gelen ışığı ölçen ışığa karşı duyarlı dedektör (genellikle foto çoğaltıcı tüp).
- 6) Dedektörden gelen yanıtını ölçen ve bu yanıtı kullanılabilir analitik ölçümlere çeviren uygun elektronik aletler.

Elde edilen veriler sonucunda kalibrasyon grafiğinden yararlanarak bilinmeyen örnekte elde edilen absorpsiyon temel alınarak örneğin konsantrasyonunun belirlenmesi sağlanır (Varian, 1997).

Atomik absorpsiyon spektroskopisinde grafit fırın kullanılarak eş zamanlı olarak multi element analizi edilebilmektedir. Atomik absorpsiyon spektroskopisi ile ucuz bir tungsten bobini kullanılarak da multielement analizi yapılmaktadır (Wagner ve ark, 1998).

Ayrıca;

Bir madde tarafından absorbe olan ışık analizi yapılan maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu oran Beer-Lambert yasasına göre matematiksel olarak ifade edilebilmektedir.

Beer-Lambert Yasası;

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot c \quad \text{ve} \quad A = \log_{10} (I_0 / I_t)$$

I₀ = gelen ışığın şiddeti

I_t = geçen ışığın şiddeti

ε = molar ekstinksiyon katsayısı (absorbivite)

b = absorpsiyon yolunun uzunluğu

c = absorplama yapan atomların konsantrasyonu

olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışma ile gebelik yaşı, gebelik süresi, gebelerin sigara ve vitamin kullanma alışkanlığı ve gebe bireylerin su ürünleri tüketim alışkanlığına bağlı olarak plasenta nikel düzeyi belirlenmesini amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Numuneler

Tez çalışması dâhilindeki örnekler, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalından alındı. Etik kurul izni Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 03.05.2010 tarih ve 10-159 kararı ile alınmıştır. Alınan örnekler numaralandırılmıştır ve gebenin yaşı, gebelik süresi, sigara kullanımı, ilaç kullanımı ve bebek ağırlığı gibi bilgileri toplanmıştır.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Ni Standard çözeltisi (AA Standard Etanol pour SCP SCIENCE)
- Nitrik asit (Merck) (%65'lik)

2.1.3. Kullanılan Aletler

- Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (Varian AA240Z Zeeman)
- Grafit tüp atomlaştırıcı (Varian GTA 120)
- Grafit tüpleri (Varian GTA)
- Sample cup 2 ml vial (Pothtech Elkay)
- Hassas terazi (Mettler Toledo 4 digit)
- Mikrodalga fırın (Mars X pres)
- Su purifikasyon sistemi (Human UP 900 Scholar-UV)
- Santrifuj (Heraeus Sepatech Labofyge 200)
- Etüv (Memmert)
- Otomatik pipetler (Ephendorf)
- Polipropilen, kapaklı tüpler (15, 50 ml' lik)
- Cam malzemeler
- Argon tüpü

2.2. Yöntem

2.2.1. Örneklerin Alınması

Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına başvuran ve Ankara bölgesinde yaşayan ortalama 100 gebenin doğum sonrası 2 saat içinde plasenta doku örnekleri alındı ve bu alınan örneklerden sadece 98 tanesi değerlendirilmeye alındı.

2.2.2. Örneklerin Kurutulması

Örnek plasenta dokuları muhafaza edildiği derin dondurucudan alınıp analiz yapılması için gerekli olan yaklaşık 2 cm³ hacminde parçalar kesildi ve oda sıcaklığında cam tablalar üzerinde bir süre bekletildi. Daha sonra dokular, tabla ile birlikte, önceden 75°C'ye ayarlanmış etüvde 24 saat kurumaya bırakılarak doku ağırlığının sabitlenmesi amaçlandı. Kurutulmuş örnekler ortalama kuru doku ağırlığı 0.9960±0.4348 g olacak şekilde hassas terazide tartıldı.

2.2.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri

Etüvden çıkarılan doku örnekleri hassas terazi ile tekrar kuru ağırlıkları belirlenmek üzere tartılarak, mikrodalga fırında yüksek sıcaklığa dayanıklı teflon tüplerine alındı. Dokuların üzerine 5 ml %65'lik nitrik asit (HNO₃) eklenerek, mikrodalga fırında asitle yakma işlemi yapıldı.

Yakma işlemine ait mikrodalga fırın programı Çizelge 2.1'de verilmiştir. Yakılan doku örnekleri 50 ml'lik döner kapaklı polipropilen tüplere aktarılıp, toplam hacim deiyonize su ile 25 ml'ye tamamlandı. Örnekler analiz anına dek kapaklı polipropilen tüplerin içinde, +4⁰C'de saklandı.

Çizelge 2.1. Mikrodalga fırına ait plasenta dokusu yakma programı.

Max.Güç (Watt)	Güç %	Zaman (dak.)	Sıcaklık (°C)	Bekleme (dak.)
800	100	15:00	200	05:00

2.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri

Mikrodalga fırında asitle yakılan örneklerin metal düzeyleri atomik absorpsiyon spektroskopisi cihazı ile belirlenmiştir. Grafit fırın tekniği ile nikel düzeyleri saptanmıştır.

Grafit fırın atomik absorpsiyon spektroskopisinde düzey ölçümünün yapıldığı yakma ortamında argon gazı kullanılmıştır. Nikel analiz detayları aşağıda verilmiştir.

2.2.4.1. Nikel Analizi

Örnek plasenta dokularındaki nikel düzeyleri grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi tekniği kullanılarak ölçülmüştür.

Plasenta dokusunda nikel analizi için Varian AA240Z Zeeman atomik absorpsiyon spektroskopisi cihazı kullanıldı. 1000 ppm'lik nikel stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 15 ppb konsantrasyonunda standart hazırlanarak, 5,0 ppb, 10,0 ppb ve 15,0 ppb konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 ml %65 saflıkta nitrik asit eklendi.

Kalibrasyon eğrisi için her bir standard çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Nikel analizi için dalga boyu 232 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile; kalibrasyon hesabı ise konsantrasyon modu ile yapıldı. Kalibrasyon 40 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için ise 3 kez ölçüm yapıldı.

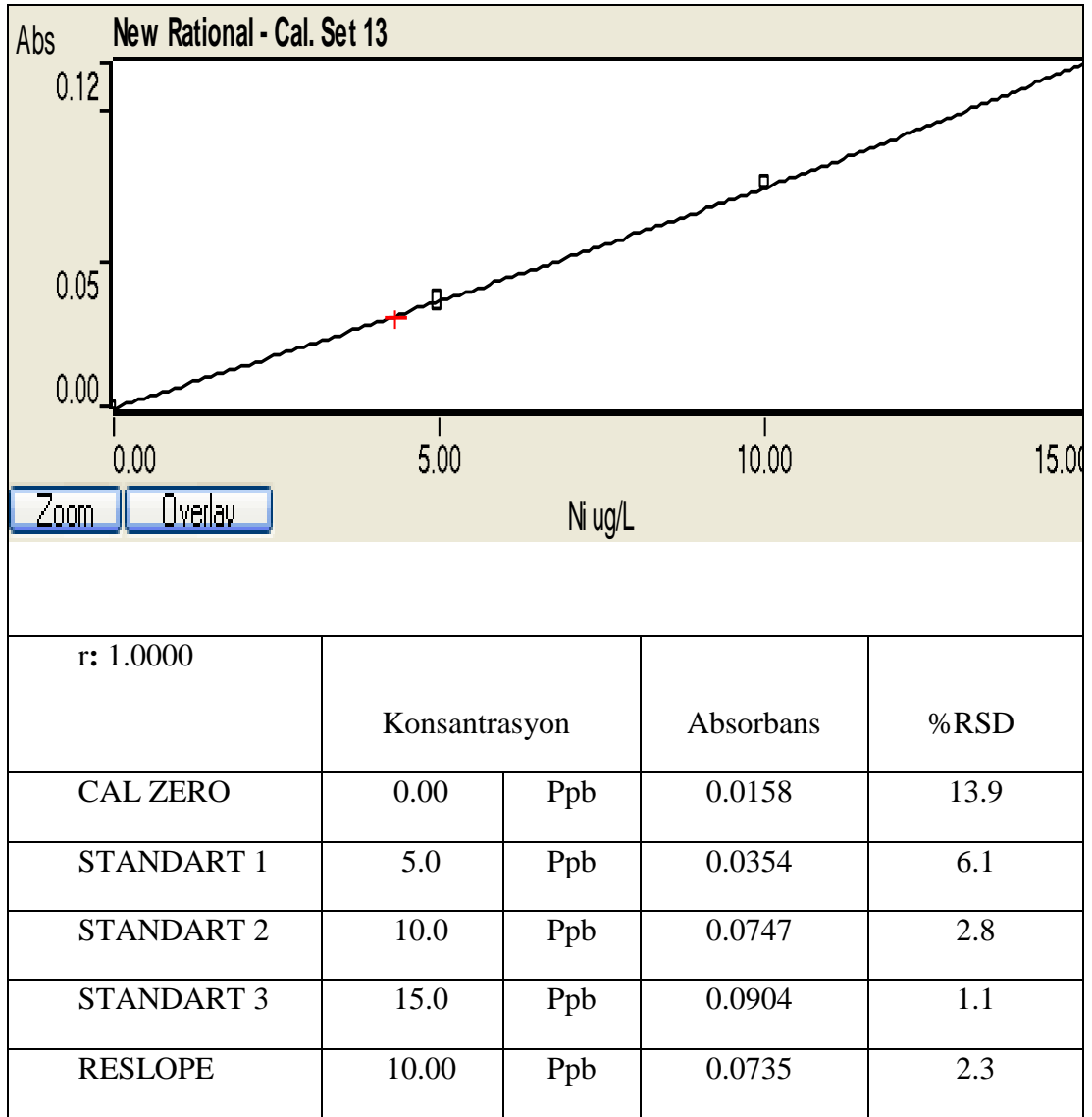
Atomlaştırıcı olarak grafit fırın ve ortam gazı olarak Argon kullanıldı. Absorbans verisi 2400°C’de toplandı. Toplam enjeksiyon 20 ml olacak şekilde ana Standard seyreltilerek, matriks modifier eklendi.

Nikel analizine ait grafit fırın sıcaklık programı Çizelge 2.2.’de gösterilmiştir,

Çizelge 2.2. Plasenta dokusunda nikel 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	800	5,0	0,3	×	Hayır	×	Hayır
5	800	1,0	0,3	×	Hayır	×	Hayır
6	800	2,0	0,0	×	Hayır	√	Evet
7	2400	0,8	0,0	√	Evet	√	Evet
8	2400	2,0	0,0	√	Evet	√	Evet
9	2400	2,0	0,3	×	Hayır	√	Evet

Örnek kalibrasyon grafiği Şekil 2.1.’de verilmiş ve cihaza ait metod ayrıntıları ise Çizelge 2.3.’de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Plasenta dokusunda nikel analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

Çizelge 2.3. Atomik absorpsiyon cihazında grafit fırın kullanılarak, plasenta dokusunda nikel metalinin analizi için uygulanan metot.

Element - matriks	Ni –Plasenta dokusu
Enstrüman	Zeeman
Konsantrasyon birimi	µg/L
Enstrüman modu	Absorbans
Örnekleme	Otonormal
Kalibrasyon modu	Konsantrasyon
Ölçüm modu	Pik yüksekliği
Standard tekrarı	3
Örnek tekrarı	3
Ekspansiyon faktör	1,0
Eğri çizimi	7 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	2 basamak
Dalgaboyu	232,0 nm
Slit genişliği	0.2 nm
Gain	% 75
Akım	4,0 mA
Background	BC on
Standard 1	5,0 µg /L
Standard 2	10,0 µg /L
Standard 3	15,0 µg /L
Reslope	20 örnekte bir
Reslope standardı	Standard 2
Reslope alt limit	% 75,0
Reslope üst limit	% 125,0
Rekalibrasyon	40 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	New Rational
Kalibrasyon alt limit	% 20,0
Kalibrasyon üst limit	% 150,0
Total enjeksiyon hacmi	20 µl
Ana standard konsantrasyonu	15 µg/L

2.2.4.2. Validasyon

Sertifikalı referans materyali (CRM) standartları ile yöntem doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından valide edilmiştir. Çalışmada kullanılan referans materyal (NCSZC3016) toz haline getirilmiş 35 gram tavuk materyali içermektedir. NCSZC3016 nikel konsantrasyonu $0,15\pm 0,03$ ppm olarak % 6,0 varyasyon katsayısı (CV) ile belirlenmiştir. Varyasyon katsayısı; standard sapmanın ortalamaya göre yüzde kaçlık bir değişim gösterdiğini belirtir.

Çalışma süresince plasenta örneklerine yapılan analiz öncesi işlemlerin aynısı referans materyali (NCSZC3016) için de uygulandı. Referans materyaline yapılan analizler sonucunda $0,16\pm 0,02$ ppm ortama değeri %1,0'lik varyasyon katsayısı ile belirlenmiştir. Validasyon çalışması çizelge 2.4'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. NCSZC3016'nın analizinin referans değerleriyle karşılaştırılması

	Varyasyon Katsayısı CV(%)	Ni Konsantrasyonu (ppm)
Referans Değerleri	6,0	$0,15\pm 0,03$
Mevcut Çalışma	1,0	$0,16\pm 0,02$

2.2.4.3. İstatiksel Değerlendirmeler

Tüm istatistik hesaplamaları SPSS 16.0 programı kullanılarak, bağımlı gruplarda T testi analizi, one-way ANOVA analizi ve Mann-Whitney'U testi kullanılarak yapılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Örneklerin Analizi için Genel Değerlendirme

Alınan toplam 100 örnekten, 98 tanesi çalışmaya dâhil edilmiştir. Metal analizleri yapılan örneklerin alındığı gebelerin yaşı, sigara alışkanlığı olup olmadığı, gebelik sürecinde vitamin kullanımı ve su ürünleri tüketimi ile ilgili bilgileri toplanmıştır. Toplanan bu bilgilere ulaşılamayan veya belirlenemeyen örnekler istatistik değerlendirmelerinin dışında tutulmuş olup Çizelge 3.1.'de listelenmiştir.

Gebelik sürecindeki bireyler için:

- a) sigara kullanan gebeler '1', kullanmayan gebelere '0'
- b) su ürünlerini sıklıkla tüketen gebeler '2', nadiren kullanan gebeler '1', hiç kullanmayan gebeler '0'
- c) gebelik döneminde vitamin kullanan gebeler '1', kullanmayan gebeler '0'

olarak belirtilmiştir.

Plasentadaki Metal analizleri sonucunda bulunan plasenta-Nikel konsantrasyonları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışılan örneklere ait kod numaraları, nikel düzeyleri (ppb), gebelik yaşı, gebelik süresi, sigara alışkanlığı, vitamin kullanımı ve su ürünleri tüketimi bilgileri.

Örnek Sayısı	Nikel Değerleri (ppb)	Gebelik Yaşı	Gebelik süresi	Sigara Alışkanlığı	Vitamin Kullanımı	Su Ürünleri Tüketimi
1	192,06	23	259	0	0	1
2	168,19	27	272	0	1	0
3	153,93	35	271	0	1	2
4	683,22	29	274	0	1	2
5	228,53	31	266	0	1	1
6	189,37	24	271	0	1	0
7	112,23	39	266	0	1	2
8	114,95	27	276	0	1	0
9	219,43	27	287	0	1	1
10	162,93	27	280	0	1	2
11	139,69	24	280	0	0	0
12	73,00	33	276	0	1	1
13	75,39	39	269	0	0	1
14	86,58	30	251	0	0	0
15	75,87	28	275	0	0	0
16	385,89	28	274	0	0	2
17	301,35	25	283	0	1	1
18	102,92	40	269	0	1	2
19	90,33	25	255	0	1	2
20	125,26	30	275	0	1	0
21	68,92	22	277	0	1	0
22	112,39	21	287	0	1	0
23	216,65	26	280	0	1	0
24	133,01	29	276	1	1	2
25	138,77	28	273	0	1	0
26	205,62	22	285	0	0	0
27	341,24	29	280	0	1	1
28	130,14	23	266	0	0	1
29	97,67	26	278	0	1	1
30	100,64	41	280	0	1	2
31	163,55	32	273	0	0	1
32	113,07	28	266	0	1	1
33	70,9	22	275	0	1	2
34	89,4	33	275	1	0	1
35	145,32	27	222	0	1	2
36	102,76	29	266	1	1	1
37	119,87	32	259	1	1	0
38	76,86	26	267	0	1	0
39	53,06	22	266	0	1	0
40	107,47	34	231	0	1	2
41	75,83	40	271	0	1	1
42	112,57	36	280	0	0	1
43	60,48	32	272	0	1	1
44	46,56	29	281	0	1	1

Çizelge 3.1. Çalışılan örneklere ait kod numaraları, nikel düzeyleri (ppb), gebelik yaşı, gebelik süresi, sigara alışkanlığı, vitamin kullanımı ve su ürünleri tüketimi bilgileri.

Örnek Sayısı	Nikel Değerleri (ppb)	Gebelik Yaşı	Gebelik süresi	Sigara Alışkanlığı	Vitamin Kullanımı	Su Ürünleri Tüketimi
45	134,41	29	268	0	1	0
46	97,00	25	284	0	0	1
47	93,11	35	266	0	1	0
48	105,45	30	262	0	0	1
49	140,45	32	266	0	0	0
50	34,46	30	272	0	1	0
51	74,03	33	271	0	1	2
52	31,38	27	282	0	1	1
53	49,24	32	266	0	0	0
54	107,67	25	273	0	0	0
55	151,28	37	269	0	0	2
56	72,72	30	280	0	1	2
57	53,7	27	266	0	1	2
58	24,41	25	273	1	1	1
59	98,41	35	266	0	1	1
60	63,99	24	285	0	1	0
61	33,37	24	272	0	1	0
62	31,64	30	273	0	1	1
63	190,05	36	252	0	1	0
64	47,91	35	264	0	0	2
65	43,9	31	279	0	1	2
66	69,58	34	265	0	0	1
67	49,81	29	267	0	0	1
68	37,23	29	266	0	0	1
69	63,47	32	274	0	1	1
70	154,31	31	275	0	1	1
71	169,74	29	276	0	1	1
72	250,11	31	280	1	1	2
73	140,78	29	285	1	1	2
74	93,2	40	259	0	1	1
75	96,58	30	272	0	1	1
76	143,73	28	273	0	1	1
77	134,43	24	285	0	1	0
78	48,24	18	276	0	1	0
79	175,72	37	258	0	1	2
80	102,05	37	277	1	1	1
81	28,43	36	266	0	1	1
82	112,81	26	273	0	1	1
83	94,43	34	273	0	1	0
84	79,04	29	276	0	1	0
85	187,48	35	273	1	1	2
86	100,07	35	260	0	1	2
87	92,2	25	274	0	1	1
88	141,46	24	275	0	1	0

Çizelge 3.1. Çalışılan örneklere ait kod numaraları, nikel düzeyleri (ppb), gebelik yaşı, gebelik süresi, sigara alışkanlığı, vitamin kullanımı ve su ürünleri tüketimi bilgileri.

Örnek Sayısı	Nikel Değerleri (ppb)	Gebelik Yaşı	Gebelik süresi	Sigara Alışkanlığı	Vitamin Kullanımı	Su Ürünleri Tüketimi
89	142,82	30	274	0	1	2
90	32,16	30	271	0	1	2
91	127,87	32	273	0	1	0
92	104,29	31	241	1	0	2
93	67,02	26	271	0	1	2
94	224,3	28	264	0	1	1
95	164,44	29	272	0	1	1
96	135,1	26	274	0	1	2
97	212,76	34	273	0	1	1
98	157,96	20	270	0	0	2

3.2. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Gebelik Süresi Arasındaki İlişki

Nikel metalinin plasenta düzeyleri (ppb) gebelik süresi bilgilerine göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Değişen gebelik sürelerine bağlı olarak ilişkilendirilmiştir. Sonuçlarımız SPSS 16.0 programı kullanılarak, bağımlı gruplarda T testi analizi ile yapılmıştır.

Çizelge 3.2. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile değişen gebelik süresi arasındaki ilişki.

	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama Değer	Standart Hata
Plasenta nikel (ppb)	98	24.41	683.22	124,24	8,79

Değişen gebelik süresinin plasenta nikel düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik elde edilmiştir ($p < 0,001$). n: birey sayısı göstermektedir.

3.3. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Yaş Arasındaki İlişki

Nikel metalinin plasenta düzeyleri gebelerin yaş bilgilerine göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız SPSS 16.0 programı kullanılarak one-way ANOVA analizi ile değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.3. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Yaş (yıl)	n	Plasenta nikel düzeyi (ppb)
18-20	2	180,12 ± 11,93*
21-34	78	123,22 ± 10,61*
35>	18	122,48 ± 12,95*

Değerlerimiz ortalama değer ± standard hata şeklinde gösterilmektedir. n= Birey sayısını göstermektedir.

* : Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri ile gebelere ait yaş grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,004$).

3.4. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki

Plasenta doku örneklerinde Nikel metal düzeylerinin bireylerin sigara alışkanlığına göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Sonuçlarımız SPSS 16.0 programı kullanılarak Mann-Whitney'U testi ile yapılmıştır.

Çizelge 3.4. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile bireylerin sigara kullanımı arasındaki ilişki.

Sigara kullanımı	n	Plasenta nikel düzeyi (ppb)
Kullanmayan	88	127,7089 ± 9,6195
Kullanan	10	93,7690 ± 13,4529

Değerlerimiz ortalama değer ± standard hata şeklinde gösterilmektedir. n= Birey sayısını göstermektedir.

Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri ile gebelere ait sigara kullanma alışkanlığı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0,173$).

3.5. Plasenta Nikel Düzeyleri İle Su Ürünleri Tüketimi Arasındaki İlişki

Plasenta doku örneklerinde Nikel metal düzeylerinin bireylerin su ürünleri tüketimine göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Sonuçlarımız T SPSS 16.0 programı kullanılarak one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Çizelge 3.5. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile bireylerin su ürünleri tüketimi arasındaki ilişki.

Su ürünleri tüketimi	n	Plasenta nikel düzeyi (ppb)
Hiç tüketmeyen	30	27,23 ± 0,817*
Nadiren tüketen	39	30,36 ± 0,713*
Sıklıkla tüketen	29	29,59 ± 0,496*

Değerlerimiz ortalama değer \pm standard hata şeklinde gösterilmektedir. n= Birey sayısını göstermektedir.

*: Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri ile gebelerin su ürünleri tüketimi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,03$).

3.6. Plasenta Nikel Düzeyleri ile Vitamin Kullanımı arasındaki İlişki

Plasenta doku örneklerinde Nikel metal düzeylerinin bireylerin vitamin kullanımına göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Sonuçlarımız SPSS 16.0 programı kullanılarak Mann-Whitney'U testi ile yapılmıştır.

Çizelge 3.6. Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri (ppb) ile bireylerin vitamin kullanımını arasındaki ilişki.

Vitamin kullanımı	n	Plasenta nikel düzeyi (ppb)
Kullanmayan	23	114,17 \pm 14,19
Kullanan	75	127,33 \pm 10,65

Değerlerimiz ortalama değer \pm standard hata şeklinde gösterilmektedir. n= Birey sayısını göstermektedir.

Plasenta dokusunda belirlenen nikel düzeyleri ile gebelere ait vitamin kullanma alışkanlığı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0,505$).

4. TARTIŞMA

Plasenta dokusundaki bu çalışma ile; doğum yapan annelerden elde edilen plasenta örneklerinde nikel düzeyleri belirlenebilir böylece toplumumuzdaki çevresel ve bireysel farklılıklara bağlı olarak bireylerin ve yeni doğanların kronik nikel toksisitesi açısından risk altında olup olmadıkları değerlendirilebilir.

Nikel, anne ve embriyo arasındaki dengeyi altüst edebilir ve fetusa kolaylıkla girerek embriyo üzerinde toksik etkiye neden olabilir (Leonard ve Jacquet 1984). Çevresel metal toksisitesini plasenta dokusunda biriken metal konsantrasyonlarından da belirleyebiliriz. Plasenta dokusundaki metal maruziyeti gebelik yaşı, besinlerin tüketimi ve sigara alışkanlığına bağlı olarak artış göstermektedir. Rusya ve Norveç halkının idrar örneklerindeki nikel konsantrasyonu karşılaştırıldığında Norveç halkının Rusya halkına göre çok daha fazla nikel konsantrasyonu gözlenmiştir (Odland ve ark 2005).

İnsanlar nikel, solunum yoluyla, ağız yoluyla, gıda maddelerinin tüketimi veya sigara alışkanlığıyla, içme sularıyla, nikel ve nikel bileşikleri içeren cisimlerle temas sonucu maruz kalmaktadırlar. Nikel ve nikel bileşikleri içeren ürünlerin üretimi, tüketimi, kullanılması ve imhası sırasında oluşan çevre kirliliği kaçınılmazdır. Oluşan bu kirlilik sonucundaki nikel maruziyeti nedeniyle nikel allerjisi, akciğer kanseri, gırtlak kanseri ve böbrek hastalıkları gibi hastalıklar görülmektedir (Kapsrzak ve ark, 2003).

Vücudun bir parçası olan plasenta çevre koşullarına bağlı olarak çeşitli zararlı maddelere maruz kalmaktadır. Bu nedenle bilinen bir metal kirliliği olmayan bölgelerdeki plasenta dokusundaki metal düzeylerinin o bölgenin metal kirliliği ile ilgili verilerine ulaşmada iyi bir gösterge olacağı düşünülmelidir (Iyengar ve Rapp 2001).

Wang ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları 'gebelik yaşı ve doz etkisine bağlı olarak plasentada nikel transferi' konulu çalışmalarında gebelik yaşı ve nikel dozu arttıkça fetal membran ve amniyotik sıvıdaki nikel konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular ise; nikelin alımı, alıkonması ve transferinin gebelik yaşına ve nikelin dozuna bağlı olduğunu ayrıca nikel transferin ise anneden fetusa geçerken nikelin plasenta bariyerini kolaylıkla

geçebildiğini ancak fetustan anneye geçişin oldukça zor olduğunu göstermiştir (Wang ve ark, 2010). Ayrıca nikelin plasentada embriyotoksik ve teratojenik etkilerden, metabolik değişimlerden sorumlu olabileceği (Szakmary ve ark 1995) ve plasenta dokusundaki geçirgenliği ve canlılığı azalttığı gözlenmiştir (Chen ve Lin 1998).

Slovakya’da yapılan bir çalışmada sanayi bölgesinde yaşayan bireylerin plasenta dokularındaki nikel düzeyi %6 bulunurken kırsal bölgede yaşayan bireylerin plasenta dokularındaki nikel düzeyi ise %2 olarak bulunmuştur (Reichrtová ve ark. 1998).

Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda nikelin plasenta dokusunda bölgesel farklılık göstererek biriktiği ve oldukça toksik olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada bizim toplumumuzdaki bireylerin nikel maruziyeti, plasenta dokusundaki nikel birikim düzeyinin belirlenmesi ve plasentadaki nikel birikiminin gebelik yaşı, gebelik süresi, vitamin kullanma alışkanlığı, sigara kullanma alışkanlığı ve su ürünleri tüketim sıklığı ile ilişkilendirilerek plasentadaki nikel düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, Plasenta-Nikel konsantrasyon aralığı 24,41 ve 683,22 ppb olarak bulunmuştur. Ayrıca plasenta dokularında bulunan ortalama nikel seviyesi ise 124,2456 ppb olarak belirlenmiştir. Gebelerin yaşı, gebelik süresi, sigara ve vitamin kullanma alışkanlığı, su ürünleri tüketimi sıklığına bağlı olarak yapmış olduğumuz grup değerlendirmeleri ile plasentadaki nikel düzeyini arttıran durumlar hakkında veri tabanı oluşturulması amaçlanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma bilinen bir nikel maruziyeti bulunmayan Ankara bölgesinde yaşayan ve Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına gelen 18-41 yaş aralığında olan ortalama 100 gebenin plasenta örneklerinde yapılmıştır. Plasenta örnekleri alınan bireylere ait gebelik süresi, gebelik yaşı, sigara kullanma alışkanlığı, gebelik sürecinde su ürünleri tüketimine ve vitamin kullanımına ait farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda plasenta nikel düzeyleri ölçümünde atomik absorpsiyon spektroskopisi cihazı ve grafit fırın tekniği kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, plasenta nikel düzeyinin ölçümü sırasında atomik absorpsiyon spektroskopisi cihazı ve grafit fırın tekniğine ait yöntem kurulmuştur. Gebelik süresi, gebelik yaşı, sigara kullanma alışkanlığı, gebelik sürecinde su ürünleri tüketimi ve vitamin kullanımı durumlarına ait plasenta nikel düzeyleri ölçülmüştür. Değişen gebelik sürelerinde plasenta nikel düzeylerinin belirgin olarak değiştiği tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Gebelik yaşı 18-20, 21-34 ve 35> olan gebelerin plasenta nikel düzeyleri birbirleri ile karşılaştırıldığında 21-34 ve 35> olan gebelerde plasenta nikel düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,004$). Sigara kullanma alışkanlığı ile plasenta nikel düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p < 0,173$). Nadiren su ürünü tüketimi yapan gebelerin plasenta nikel düzeyleri hiç su ürünü tüketmeyen ve sıklıkla su ürünü tüketen bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,03$). Hiç su ürünü tüketmeyen bireylere ait plasenta nikel düzeyi ise belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,03$). Gebelik süresince genel olarak vitamin kullanımının plasenta nikel düzeyine belirgin bir etkisi saptanamamıştır ($p < 0,505$).

Sonuç olarak plasenta nikel düzeyinde gebelik süresi, gebelik yaşı, su ürünleri tüketiminin belirgin bir etkisi olabilir. Ancak gebelik süresince sigara kullanımının ve genel olarak vitamin kullanımının plasenta nikel düzeyi üzerinde bir belirgin değişikliğe sebep olmayabilir.

Çalışmamızda Ankara ve çevresinde yaşayan yaklaşık 100 gebeye ait gebelik süresi, gebelik yaşı, sigara kullanma alışkanlığı, su ürünleri tüketimi ve vitamin kullanma

alışkanlığı hakkında bir veri tabanı oluşturulmuştur. İlerleyen çalışmalarımızda da denek sayısını arttırarak bu veri tabanın genişlemesini sağlamak mümkün olabilecektir. Diğer şehirlerimizdeki gebelerde de plasenta nikel düzeyi taramasının yapılabilmesi ile plasenta nikel düzeyi hakkında genel bir veri tabanı oluşturulabilir.

Yapmış olduğumuz bu çalışma ile belirli nikel maruziyeti bulunmayan bir bölgenin nikel maruziyet düzeyinin belirlenmesi sağlanabilir. Böylece çevredeki metal kirliliğinin önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması konusunda veri tabanı oluşturabilir. Aynı zamanda nikel maruziyetinde çalışan gebe bireylerin karşılaşılabileceği tehlikeler ve embriyo üzerinde oluşabilecek olumsuz sağlık etkileri belirlenebilir. Bu sayede nikel maruziyetinde çalışan gebe bireylerin işçi sağlığı açısından çalışma koşullarında ve sürelerinde değişiklik yapılması konusunda çalışmalar yapılabilir. Bu çalışmamız ile çevredeki metal kirliliği düzeyi ve çalışan gebe bireylerin metal maruziyet sınırlarının belirlenmesi için adli toksikoloji açısından önem taşımaktadır.

ÖZET

Plasenta Dokusunda Nikel Düzeyinin Belirlenmesi

Yapmış olduğumuz bu çalışmanın amacı Atomik Absorpsiyon Spektroskopi (AAS) Cihazı ile Plasenta dokularında nikel metalinin seviyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Dünya genelinde plasentada Nikel düzeyini belirleyen çalışmalar yapılmıştır. Ancak Türkiye’de yaşayan bireylerin kronik nikel maruziyeti açısından risk altında olup olmadıklarına dair bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı bilinen bir nikel maruziyeti olmayan bireylerden toplanan plasenta örnekleri ile gebelik süresi, gebenin yaşı, gebenin sigara ve vitamin kullanma alışkanlığı ve gebenin su ürünleri tüketimi sıklığına bağlı olarak plasentadaki nikel düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma dahilinde, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına başvuran bireylerden plasenta toplanmıştır. Bu bireyler Ankara çevresinde yaşayan ve 18-41 yaş aralığına sahip bireylerdir. Ortalama 100 gebeden doğumdan sonra 2 saat içinde plasenta doku örnekleri alındı. Alınan örnekler analiz anına dek -20°C de saklandı. Plasenta-Nikel seviyelerini belirlemek amacıyla Varian AA240Z Zeeman atomik absorpsiyon spektroskopi cihazı kullanıldı.

Plasenta örnekleri, gebelik süresi, gebelik yaşı, gebenin sigara alışkanlığı, gebenin su ürünleri tüketimi ve gebenin vitamin kullanımına bağlı olarak plasentadaki nikel değerleri için sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmalardan gebelik yaşı, gebelik süresi ve su ürünleri tüketimine bağlı olarak plasentadaki nikel düzeyinin arttığı istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile gözlenirken, sigara ve vitamin kullanma alışkanlığı olan gebelerde ise plasentadaki nikel düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Sonuç olarak plasenta nikel düzeyinde gebelik süresi, gebelik yaşı, su ürünleri tüketiminin belirgin bir etkisi olabilir. Ancak gebelik süresince sigara kullanımının ve genel olarak vitamin kullanımının plasenta nikel düzeyi üzerinde bir değişikliğe sebep olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: AAS, Nikel, Plasenta,

SUMMARY

Determination of Nickel Levels in placental tissue

The aim of this work we have done Atomic Absorption Spectroscopy (AAS) with the device in placental tissues was to determine the level of nickel metal. Nickel levels in the placenta that determine in the world have been studied. However, individuals living in Turkey in terms of chronic exposure to nickel about whether the risk has been done.

This study was a well-known nickel-exposed individuals without collected from the placenta, with examples of gestation day, pregnant women's age, pregnant women smoking and vitamin use patterns and women's seafood consumption, the frequency depending on the placenta, the nickel level is to determine.

Within this study, placentas were collected from individuals who applied to Ankara University Department of Obstetrics and Gynecology. These individuals living in the vicinity of Ankara and individuals have 18-41 age range. Average of 100 pregnant women in the placenta after birth, tissue samples were taken two hours. Samples were stored at -20 ° C until analysis time. In order to determine the level of the placenta-nickel AA240Z Varian Zeeman atomic absorption spectroscopy was used.

Examples of the placenta, pregnancy date, gestational age, smoking habits of pregnant women, pregnant women of seafood consumption, and vitamin use depending on the values for nickel in the placenta was classified. This classification of the gestational age, gestational day and seafood consumption, depending on the placenta, the nickel levels increased significantly with an increase observed, smoking and vitamin use habits in pregnant women with the placenta in the nickel levels in a statistically significant increase was observed.

As a result, levels of nickel in the placenta, gestation date, gestational age, can have a significant impact on my consumption of aquatic products. However, during pregnancy, smoking and in general vitamin use, the placenta may be due to a change on the level of nickel.

Key Words: AAS, Nickel, Placenta.

KAYNAKLAR

ATAMAN YO. (2008). Vapor generation and atom traps: Atomic Absorption Spectrometry at the ng/L level. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. **63(8)**: 825-834.

BAL W, KOZQOWSKI H, KASPRZAK SK. (2000). Molecular models in nickel carcinogenesis. *J Inorg Biochem*. **79(1-4)**:213-8.

CANGUL H, BRODAY L, SALNIKOW K, SUTHERLAND J, PENG W, ZHANG Q, POLTARATSKY V, YEE H, ZORUDDU MA, COSTA. (2002). Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicol Lett*. **127(1-3)**:69-75.

CAVANI A. (2005). Breaking tolerance to nickel. *Toxicology*. **15;209(2)**:119-21.

CHEN CY, LIN TH. (1998). Nickel toxicity to human term placenta: in vitro study on lipid peroxidation. *J Toxicol Environ Health A*. **54(1)**:37-47.

CURTIS DK, WATKINS JB. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology, 5. Toxic Agents, **Chapter 23**: Toxic Effects of Metals.

DENKHAUS AE, SALNIKOW K. (2002). Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Crit Rev Oncol Hematol*. **42(1)**:35-56.

EISMANN CJ, MILLER RK. (1995). Cadmium and glutathione: effect on human placental thromboxane and prostacyclin production. *Reprod Toxicol*. **9(1)**:41-8.

ENDERS AC, BLANKENSHIP TN. (1999). Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev*. **38(1)**:3-15.

FALCON M, OLÍVA J, OSUNA E, BARBA A, LUNA A. (2004). HCH and DDT residues in human placentas in Murcia (Spain). *Toxicology*. **195(2-3)**:203-8.

GAWKRODGER DJ. (1996). Nickel dermatitis: how much nickel is safe? *Contact Derm*. **35**: 267-271.

GOODMAN JE, PRUEITT RL, DODGE DG, DAVID G, THAKALI SAGAR. (2009). Carcinogenicity assessment of water-soluble nickel compounds. *Crit Rev Toxicol*. **39(5)**:365-417.

GRIMSRUD TK, ANDERSEN A. (2010). Evidence of carcinogenicity in humans of watersoluble nickel salts. *J Occup Med Toxicol*. **5**:7.

GUO Y, HUO X, LI Y, WU K, LIU J, HUANG J, ZHENG G, XIAO Q, YANG H, WANG Y, CHEN A, XU X.(2010).Monitoring of lead, cadmium, chromium and nickel in placenta from an e-waste recycling town in China . *Sci Total Environ*. **408(16)**:3113-7.

HEİM KE, BATES HK, RUSH RE, OLLER AR. (2007). Oral carcinogenicity study with nickel sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. **224(2)**:126-37.

<http://www.cee.vt.edu/ewr/environmental/teach/smprimer/aa/aa.html>.(07.2010).

IYENGAR GV, RAPP A. (2001). Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Sci Total Environ*. **280(1-3)**:221-38.

KASPRZAK KS, SUNDERMAN FW, SALNIKOW K. (2003). Nickel Carcinogenesis. *Mutation Research*. **533**: 67-97.

KAWANISHI S, INOUE S, OIKAWA S, YAMASHITA N, TOYOKUNI S, KAWANISHI M and NISHINO K. (2001). Oxidative DNA Damage in Cultured Cells And Rat Lungs By Carcinogenic Nickel Compounds. *Free Radic Biol Med.* **31(1)**:108-16.

LAU TJ, HACKETT RL, SUNDERMAN FW. (1972). The Carcinogenicity of Intravenous Nickel Carbonyl in Rats. *Cancer Res.* **32(10)**:2253-8.

LEONARD A, JACQUET P.(1984). Embryotoxicity and genotoxicity of nickel. *IARC Sci Publ.* **(53)**:277-91.

LINNEBERG A, NIELSEN N.H, MENNE T, MADSEN F, JORGENSEN T.(2003). Smoking might be a risk factor for contact allergy. *J Allergy Clin Immunol.* **111(5)**:980-4.

MAYHEW TM, JOY CF and HASS JD. (1984). Structure-function correlation in the human placenta: the morphometric diffusing capacity for oxygen at full term. *J Anat.* **139(4)**: 691–708.

MIGUEL NL, RONCO AM. (2009). Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium,lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reproductive Toxicology* **27(1)**:88–92.

MYLLYNEN P, PASANEN M, PELKONEN O. (2005). Human Placenta: a Human Organ for Developmental Toxicology Research and Biomonitoring. *Placenta.* **26(5)**:361-71.

NICKEL INSTITUTE. (2008). Safe Use of Nickel in the Workplace. Third Edition,Incorporating European Nickel Risk Assessment Outcomes.

ODLAND JO, NIEBOER E, ROMANOVA N, HOFLOSS D, THOMASSEN Y. (2005). Intercommunity and temporal variation of eleven essential and five toxic

elements in human placentas from deliveries in thirteen arctic and sub-arctic areas of Russia and Norway. *J Environ Monit.* **5(1)**:166-74.

PACIFICI GM, NOTTOLI R. (1995). Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet.* **28(3)**:235-69.

PANIGEL M. (1986). The human placenta. Anatomy and morphology. *Clin Obstet Gynaecol.* **13(3)**:421-45.

PIASEK M, LASKEY JW, KOSTIAL K, BLANUSA M. (2002). Assessment of steroid disruption using cultures of whole ovary and/or placenta in rat and in human placental tissue. *Int Arch Occup Environ Health.* **75**:36-44.

REGLAND B, ZACHRISSON O, STEJSKAL V, GOTTFRIES G. (2001). Nickel Allergy Is Found in a Majority of Women with Chronic Fatigue Syndrome and Muscle Pain—And May Be Triggered by Cigarette Smoke and Dietary Nickel Intake. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Vol. **8(1)**.

REICHRTOVA E, DOROCIAC F, PALKOVICOVA L. (1998). Sites of lead and nickel accumulation in the placental tissue. *Hum Exp Toxicol.* **17(3)**:176-81.

REYNOLDS F, KNOTT C. (1989). Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxf Rev Reprod Biol.* **11**:389-449.

RUST JA, NOBREGA JA, CALLOWAY CP and JONES BT. (2005). Fraunhofer effect atomic absorption spectrometry. *Anal Chem.* **77(4)**:1060-7.

SCOTT F. GILBERT.(2006). *Developmental Biology. The Structure of Placentas.* Eighth Edition. Chapter **11**: 380-390.

SHI Z. (1994). Nickel Carbonyl: Toxicity and Human Health. *Sci Total Environ.* **148(2-3)**:293-8.

SIDHU P, GARG ML, DHAWAN DK. (2004). Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats. *Chem Biol Interact.* **150(2)**:199-209.

SUNDERMAN WILLIAM JR. (1968). Nickel Carcinogenesis. *Dis Chest*. **54(6):**527-34.

SUNDERMAN FW, HOPFER SM, KNIGHT JA, CECUTTI AG, THOMHILL PG, CONWAY K, MILLER C, PATIERNO SR, COSTA M. (1987). Physicochemical Characteristics and Biological Effects of Nickel Oxides. *Carcinogenesis*. **8(2):**305–13.

SULLIYAN MH. (2004). Endocrine cell lines from the placenta. *Mol Cell Endocrinol*. **228(1-2):**103-19.

THYSSEN JP, JOHANSEN JD, CARLSEN BC, MENNE T. (2009). Prevalence of nickel and cobalt allergy among female patients with dermatitis before and after Danish government regulation: A 23-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. **61(5):**799-805.

VARIAN. (1997). Basic Atomic Absorption Theory Australia Pty Ltd. (A.C.N. 004 559540)

WANG XW, GU JY, LI Z, SONG YF, WU WS, HOU YP. (2010). Gestational age and dose influence on placental transfer of Ni⁶³ in rats. *Placenta*. **31(4):**305-11.

WAGNER KA, BATCHELOR JD and JONES BT. (1998). A simple, low cost, multielement atomic absorption spectrometer with a tungsten coil atomizer. *Atomic Spectroscopy*. **53(11):**1507-1516.

WAGNER KA, BATCHELOR JD and JONES BT. (1998). A Rowland Circle, multielement graphite furnace atomic absorption spectrometer. **53(13):**1805-1813.

YEBRA MC, CANCELA S, CESPON RM. (2008). Automatic determination of nickel in foods by flame atomic absorption spectrometry. *Food Chemistry* **108:** 774–778.

EKLER

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde arsenik, krom ve nikel düzeylerinin belirlenmesi ve glutatyon S transferaz polimorfizminin bu düzeylere etkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Birsen Kaplan		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	

ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	BE/BY	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	Diger ise belirtiniz:

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	<input type="checkbox"/>	Belirtiniz:
	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.05.2009	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	DPT Projesi
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÖNÜLLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	

2009/03/03
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10-159	Tarih: 03 Mayıs 2010
	<p>Çalışma "Polimorfizm çalışması olarak daha önce alınmış olan materyaller" kullanılarak yapılacak olup, çalışmanın Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda "Biyolojik örneğimin başka çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum." seçeneğini işaretlemiş olan gönüllülere ait materyallerle yürütülmesi koşuluyla; Doç.Dr.Birsen Kaplan'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP	
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKAN VEKİLİ UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Bülent GÜMÜŞEL		
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Mehmet Meli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. Meli
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ajlan Tökün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Derste
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bülent Gümüsel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

- * :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ**I - Bireysel Bilgiler**

Adı : Bilge Cansu

Soyadı : SOYLAR

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 16.09.1985

İletişim Adresi : A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü Tıp Fakültesi Cebeci
Kampüsü Dikimevi/ANKARA +90 (312)
3192734

II- Eğitimi

2003-2008 : Hacettepe Üniversitesi- Fen Fakültesi- Kimya
Bölümü (Lisans)-Ankara

1999-2002 : Halide Edip Lisesi, (Fen) – Yenimahalle/Ankara

Yabancı Dil : İngilizce

IV- Mesleki Deneyimi

2008 - Tokgöz Gıda San. Ve Tic. A.Ş./Kalite Kontrol Laboratuvarında Laboratuvar

Sorumlusu