



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



# ANNE BİYOLOJİK ÖRNEKLERİ, PLASENTA VE KORDON KANINDA CIVA DÜZEYLERİ

Seda KAYA

DİSİPLİNERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI  
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI

2014- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANNE BİYOLOJİK ÖRNEKLERİ, PLASENTA VE  
KORDON KANINDA CIVA DÜZEYLERİ**

**Seda KAYA**

**DİSİPLİNERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI  
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI**

**2014- ANKARA**

## İÇİNDEKİLER

|  |          |
|--|----------|
| Kabul ve Onay  | i        |
| İçindekiler  | iii      |
| Önsöz  | vi       |
| Simgeler ve Kısaltmalar                              | vii      |
| Şekiller   | viii     |
| Çizelgeler   | ix       |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                      | <b>1</b> |
| 1.1. Plasenta  | 2        |
| 1.1.1. Plasentanın Biyolojik Yapısı                  | 2        |
| 1.1.2. Plasentanın Fonksiyonları                     | 6        |
| 1.2. Cıva  | 7        |
| 1.2.1. Uygulama Alanları                             | 7        |
| 1.2.1.1. Elektrikle İlgili Uygulamaları              | 7        |
| 1.2.1.2. Medikal Alandaki Uygulamaları               | 8        |
| 1.2.1.3. Kimyasal/Madencilik Alanındaki Uygulamaları | 9        |
| 1.2.1.4. Diğer Alandaki Uygulamaları                 | 10       |
| 1.2.1.5. Bırakılan Uygulamaları                      | 10       |
| 1.2.2. Cıvaya Maruziyet                              | 10       |
| 1.2.3. Cıvanın Sağlık Üzerine Etkileri               | 14       |
| 1.2.4. Cıva Nedenli Ölümler                          | 15       |
| 1.2.5. Cıvanın Vücuttaki Dağılımı                    | 16       |
| 1.2.6. Sistemik Etkiler                              | 16       |
| 1.2.6.1. Solunum Etkileri                            | 16       |
| 1.2.6.2. Kardiyovasküler Etkiler                     | 17       |
| 1.2.6.3. Gastrointestinal Etkiler                    | 17       |
| 1.2.6.4. Hematolojik Etkiler                         | 18       |
| 1.2.6.5. Renal Etkiler                               | 19       |
| 1.2.6.6. Endokrin Etkiler                            | 20       |
| 1.2.6.7. Dermal Etkiler                              | 21       |
| 1.2.6.8. Nörolojik Etkiler                           | 21       |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.2.6.9.Reprodüktif Etkiler   | 22        |
| 1.2.6.10.Gelişimsel Etkiler   | 24        |
| 1.3. Plasenta ve Cıva Maruziyeti  | 26        |
| 1.4. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)  | 29        |
| 1.4.1. Soğuk Buhar ve Hidrür Oluşturma Yöntemleri   | 32        |
| 1.4.1.1. Soğuk Buhar Oluşturma Yöntemi  | 32        |
| 1.4.1.2. Hidrür Oluşturma Yöntemi   | 34        |
| 1.4.1.2.1. Hidrür Oluşumu   | 35        |
| 1.4.1.2.2. Optik Hüvre ve Alev  | 35        |
| 1.5. Amaç   | 37        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>38</b> |
| 2.1. Gereçler   | 38        |
| 2.1.1. Analiz Örnekleri   | 38        |
| 2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler  | 43        |
| 2.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler   | 43        |
| 2.2. Yöntem   | 44        |
| 2.2.1. Analiz Öncesi Ön İşlemler  | 44        |
| 2.2.1.1. Kan Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri                                      | 44        |
| 2.2.1.2. Plasenta Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri                                 | 45        |
| 2.2.1.3.Saç Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri                                       | 45        |
| 2.2.1.4. İdrar Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri                                    | 46        |
| 2.2.2. Analiz İşlemleri   | 46        |
| <b>3. BULGULAR</b>  | <b>50</b> |
| 3.1. Biyolojik Örneklerin Genel Değerlendirilmesi   | 50        |
| 3.2. Plasenta ve Anne Biyolojik Örneklerinde Cıva Düzeylerinin Birbiriyle Olan İlişkileri | 51        |
| 3.3. Cıva Düzeyleri İle Balık Tüketimi Arasındaki İlişki                                  | 54        |
| 3.4. Cıva Düzeylerinin Gri Dolgu Sayısı, Sigara Kullanımı ve Yaş Arasındaki İlişki        | 55        |
| <b>4. TARTIŞMA</b>  | <b>56</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>   | <b>63</b> |
| <b>ÖZET</b>   | <b>65</b> |
| <b>SUMMARY</b>  | <b>66</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>  | <b>67</b> |

**EKLER**

83

**ÖZGEÇMİŞ**

85

## ÖNSÖZ

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na başvuran 113 hamile kadının plasenta ve biyolojik örnekleri alındı. Bireylerin biyolojik materyallerindeki cıva seviyesini belirlemek amacıyla Soğuk Buhar Yöntemli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (CV-AAS) cihazı ile kantitatif belirleme yöntemi kuruldu ve plasenta ve biyolojik örneklerde cıva düzeyleri belirlendi.

Çalışmamızın temel amacı; yapısı ve metabolizması gereği plasental bariyerlerden geçebilen ve sonuç olarak plasenta ve anne biyolojik örneklerinde toksisite açısından önem teşkil eden cıva düzeylerinin belirlenmesi hedef alınmıştır. Ek olarak, cıva maruziyeti açısından ülkemizdeki bireylerin ve yenidoğanların risk altında olup olmadıklarının belirlenmesi çalışmamızın ikinci amacını oluşturmaktadır.

Doktora eğitimimin sonuna yaklaşmış bulunmaktayım. Bu zorlu yolda hedefime ulaşmamda bana yardımcı olan, maddi ve manevi desteğini hiç eksik etmeyen, kendilerine teşekkürü borç bildiğim insanlar oldu.

İlk olarak; doktora eğitimime başlamamda çok büyük payı olan, ilgisini, desteğini ve akademik birikimlerini benden esirgemeyen, kendime her zaman örnek aldığım, Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Emekli Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na

İhtiyaç duyduğum her anda rehberliğini esirgemeyen kıymetli danışman hocam, Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü, Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI'na

Tezim için gerekli olan biyolojik materyalleri temin edilmesinde Dr. Vüsale Abilova'ya;

Laboratuvar çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen, bana güzel bir çalışma ortamı sağlayan ve sundukları önerilerle bu tezin ortaya çıkmasını kolaylaştıran arkadaşlarım Bayram Yüksel ve Vugar Aliyev'e;

Tez çalışmalarım boyunca her zaman yanımda bulunan arkadaşlarım Eda EMER, Emrah DURAL ve Ayse KARAKUŞ'a;

Her zaman maddi ve manevi desteklerini üzerimde hissetmemi sağlayan sevgili aileme;

Teşekkür ederim..

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |  |
|----------------|--|
| a              | Absorbsiyon Katsayısı (absorbtivite)         |
| AAS            | Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi            |
| ATSDR          | Agency of Toxic Substances and Drug Registry |
| b              | Absorbsiyon Yolunun Uzunluğu                 |
| c              | Absorblama Yapan Atomların Konsantrasyonu    |
| EPA            | Çevre Koruma Enstitüsü                       |
| FDA            | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                |
| HCl            | Hidroklorik Asit                             |
| HCL            | Oyuk Katot Lambası                           |
| Hg             | Cıva   |
| I <sub>0</sub> | Gelen Işığın Şiddeti                         |
| I <sub>t</sub> | Geçen Işığın Şiddeti                         |
| NMR            | Nükleer Manyetik Rezonans                    |
| ppb            | Milyarda Bir Ölçütü                          |
| ppm            | Milyonda Bir Ölçütü                          |
| WHO            | Dünya Sağlık Örgütü                          |
| $\sigma$       | Standart Sapma                               |
| RSD            | Nispi Standart Sapma                         |

## ŞEKİLLER

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Şekil.1.1.  | İkincil Koryonik Villi   | 3  |
| Şekil.1.2.  | Beş ve Altıncı Ay Arasındaki Uterodaki Fetus   | 4  |
| Şekil.1.3.  | Plasental Döngünün Şematik Gösterimi   | 5  |
| Şekil.1.4.  | Onsekiz ve yirmibirinci günler arasında embriyonun görüntüsü   | 5  |
| Şekil.1.5.  | Dördüncü haftanın sonunda embriyo başı   | 6  |
| Şekil.1.6.  | Son Yıllarda Cıva İçerdiği Belirlenen Food and Drug Administration Tarafından Yayınlanmış Cilt Beyazlatma Kremleri | 9  |
| Şekil.1.7.  | Akuatik Sistemde Cıva Döngüsü  | 13 |
| Şekil.1.8.  | Tipik Bir Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi.  | 33 |
| Şekil.1.9.  | Soğuk Buhar Yöntemli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi.                                       | 35 |
| Şekil.1.10. | Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinde Hidrür Oluşturma ve Atomizasyon Sisteminin Şematik Gösterimi.                 | 36 |
| Şekil.1.11. | Hidrür Oluşturma Yönteminin Şematik Gösterimi.   | 38 |
| Şekil.2.1.  | Cıva Analizine Ait Kalibrasyon Grafiği   | 50 |



## ÇİZELGELER

|  |    |
|--|----|
| Çizelge 2.1. Analiz örneklerine ait sıra numarası, yaş, sigara kullanımı, balık tüketim sıklığı, gri dolgu sayısı ve meslek bilgileri. | 40 |
| Çizelge 2.2. Mikrodalga fırına kan numunesi yakma programı.  | 46 |
| Çizelge 2.3. Cıva analizine ait atomik absorpsiyon cihazında uygulanan metod.  | 51 |
| Çizelge 3.1. Anne kanı kordon kanı, plasenta, saç ve anne idrarında belirlenen ortalama cıva seviyeleri.                               | 52 |
| Çizelge 3.2. Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde cıva düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkileri.                                  | 53 |
| Çizelge 3.3. Biyolojik örneklerde belirlenen cıva düzeyleri ile bireylerin diyet balık tüketimine ait istatistiksel veriler.           | 54 |
| Çizelge 4.1. Dünyada Plasenta ve Anne Biyolojik Materyallerinde Bildirilmiş Cıva Seviyeleri  | 59 |

## 1. GİRİŞ

Günlük yaşamda gönüllü olarak veya olmayarak ağır metaller, organik hidrokarbonlar ve pestisitler gibi bir çok çevresel kirleticilere insan kaynaklı veya doğal yanma aktiviteleri sonucunda endüstriyel kirliliğin artması nedeniyle maruz kalıyoruz. Bu kirleticilerin halk sağlığı üzerindeki etkisi doğum ve gelişim peryodu başta olmak üzere belirgin bir şekilde artmaktadır. Prenatal yaşam, fetal hücresel bölünme farklılıkların yüksek derecede olması nedeniyle insan gelişimindeki en hassas dönem olarak nitelendirilir. Aynı zamanda, fötustaki bir çok biyokimyasal yolak yetişkinlere kıyasla farklılık gösterir, bu nedenle teratojenlere, özellikle anneye zarar vermeyecek derecede düşük maruziyet seviyelerine karşı fötüs duyarlılık gösterebilir (Wells ve ark., 2010).

Plasenta fötüs için gerekli hemostatik dengeyi sağlamaktan sorumlu çok fonksiyonlu dinamik bir organdır. Plasentanın fonksiyonu gereği; fötusun gereksinim duyduğu besin elementlerini sağlarken diğer taraftan da fötusu metallerin de dahil olduğu toksik maddelerden korumaktır. Bu koruma, metallerin plasentaya bağlanmaları ile sonuçlanırsa plasental fonksiyonlarda özellikle fetal büyüme ve gelişme için gerekli olan iz elementlerin taşınmasında karışıklık ortaya çıkar (Kuhnert ve ark.,1987). Bu nedenle plasentadaki metal düzeyi fetal maruziyetin belirlenmesinin yanı sıra, belirli bir bölgedeki popülasyonun, yaşam koşullarının ve ortam şartlarının da neden olduğu metal maruziyetinin biyogöstergesi olarak kabul edilebilir. Plasenta bu özelliği nedeniyle ve kolay elde edilebilen bir biyolojik materyel olduğu için, ağır metal maruziyeti olan bölgeler başta olmak üzere (Loiacono ve ark.,1992) bir çok araştırmanın konusu olmuş ve bir çok ülkede plasenta metal düzeyinin belirlendiği ve konu alındığı çalışma yapılmıştır (Schramel ve ark., 1988).

Çalışmamızda, yeni doğum yapan annelerden alınan kan, plasenta, saç ve idrar örneklerinde cıva düzeyleri belirlenmiş ve bu sayede ülkemizde yaşayan bireylerin ve yenidoğanların kronik cıva maruziyeti sonucunda risk altında olup olmadıklarının araştırılması amaç edinilmiştir. Plasenta yanında destekleyici olması

açısından ve plasentadaki değerlerin karşılaştırılabilmesi nedeniyle yukarıda belirtilen diğer biyolojik materyallerde de cıva miktarları ölçülmüştür.

### **1.1.Plasenta**

Plasenta tam olarak “hayat ağacı” olarak ifade edilebilir. Yapısal olarak, plasenta hemokoryal vilöz bir organdır. Fonksiyonel açıdan bakıldığında, plasenta oldukça kompleks bir makine gibi düşünülebilir: oksijeni ve karbondioksiti dönüştüren bir akciğer gibi davranan; fetal gelişim ve büyüme için gerekli besinleri absorblayan sindirim sistemi gibi çalışabilen; vücut atıklarını uzaklaştıran böbrek fonksiyonlarına sahip ve; maternal sistemden gelebilecek antijen saldırılarından büyümekte olan fetüsü koruyan bir immün bariyer olarak davranabilir. Plasenta aynı zamanda, gebelik sürecini düzenleyen birçok hormon ve büyüme faktörünün üretiminden, fetal büyümeyi destekleyen ve doğumu başlatan önemli bir endokrin sistemidir. Bununla beraber, tüm bu görevler plasentanın kendisiyle birlikte normal vasküler gelişime bağlıdır. Normal plasental vasküler gelişim sağlıklı bir gebeliğin sağlanmasına olanak tanır fakat yetersiz veya anormal plasental vasküler gelişim anne ve fetüs için preeklampsi ve intraüretin fetal gelişimi kısıtlamasını da içeren istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Plasentanın fonksiyonel bölümü sinsitiotrofoblast/sitotrofoblast katmanı, vilöz stromal ve maternal kanı fetal döngüden ayıran fetal vasküler endotelium içeren koryonik villüstür (Wang ve Zhao, 2010).

İnsan embriyonik gelişiminin en karakteristik özelliklerinden birisi embriyo ve anne arasındaki ilişkiyi sağlamasıdır. Embriyo, intraüterin yaşamı boyunca hayatta kalmak ve gelişmek için, anne ile oksijen ve besin sağlamak için özellikle parasitik bağ kurmak zorundadır. Aynı zamanda, anne immün sistemi tarafından yabancı olarak algılanmasından kaçınmak zorundadır. Bu zorunlu gereklilikler, embriyo ile çevrelenmiş olan, embriyo ve anne arasında bir bariyer oluşturan plasenta ve ekstraembriyonik membranlar tarafından sağlanır.

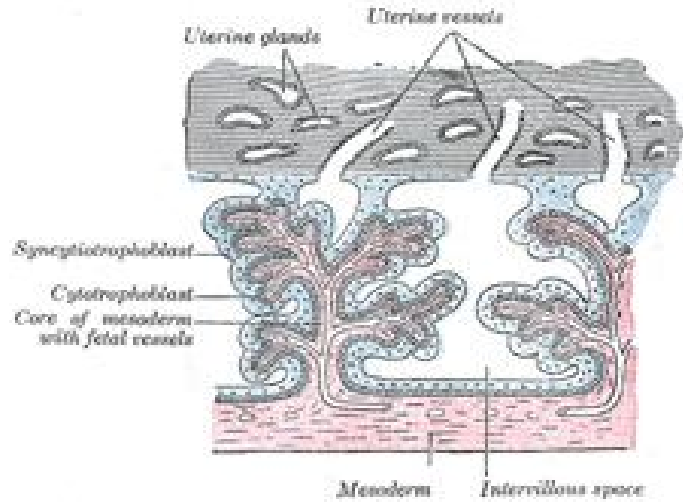
Fetal-maternal arasını (plasenta-koryon) oluşturan dokular trofoblastlardan türemiştir. Diğer ekstraembriyonik dokular iç hücre bölümünden türemiştir. İçi sıvı dolu kapsül ile embriyonun etrafını saran koruyucu bölüm amniyon (ektodermal

türevi); memeli embriyolarında kısa süreli besin ihtiyacını sağlayan yolk sac (endodermal türevi); embriyonik atıkları uzaklaştıran allantois (endodermal türevi); ve umbilikal kordonun büyümesini ve ekstraembriyonik membranların gerisinde doku bağlantısı sağlayan ekstraembriyonik mezodermdir.

Plasenta zararlı olabilecek maddelerin de geçişine olanak tanıyabilecek şekilde geçirgendir. Maternal olarak sindirilebilen birçok ilaç plasental bariyeri geçebilir. Bu ilaçlar morfojenesisin kritik döneminde embriyoya ulaşırsa majör doğum hasarlarına neden olabilirler. Plasenta alkole karşı oldukça geçirgendir, anne tarafından fazla alkol tüketimi fetal alkol sendromuna neden olabilir. Günümüz toplumunda eroine veya kokaine bağımlı infant doğumları yaygındır. Uyuşturucu maddelere ek olarak, belirgin sayıda bulaşıcı ajan plasental bariyeri aşabilir ve fetüsü etkileyebilir. Rubella virüsü gibi bazıları gelişimin kritik dönemlerinde embriyoyu etkileyebilir ve doğum hasarlarına neden olabilir. Normalde, bakteriler plasental bariyeri geçemez (Wang ve Zhao, 2010).

### 1.1.1 Plasentanın Biyolojik Yapısı

Plasenta uterin fötus ile uterin duvarını birbirine bağlar, ve böylece fötusun beslenme, solunum ve atılım fonksiyonlarının yürütülmesini sağlar. Fetal ve maternal bölümlerden oluşmuştur (Gray, 2008)



Şekil 1.1. İkincil Koryonik Villi

Fetal Bölüm- Plasentanın fetal bölümü koryon frondoosum villi içerir; bu dallanma tekrarlı ve çok sayıdadır. Bu fazlaca dallanmış villi intervilöz boşluk içinde bulunur ve maternal kanın içindedir. Umbilikal arterlerin dallanmış yapısı her bir villus içine girer ve kapiler pleksusda sonlanır. Villusun damarları jelatinsi bağlayıcı dokular içeren ince bir mezoderm tabakası ile çevrelenmiştir.

Maternal Bölüm- Plasentanın maternal bölümü intervilöz boşluğu içeren desidua plasentalisten oluşmuştur. Değişimler stratum kompaktumun büyük bir bölümünün yok olmasını içerir fakat bu tabakanın daha dip bölümü devamlılık gösterir ve bazal plaka olarak bilinen yapıya dönüşür. Bu plaka ve uterin muskuler lifler arası stratum spongiosum ve sınırdan oluşmaktadır. Stratum kompaktum devam eder ve bir seri septaya dönüşür.

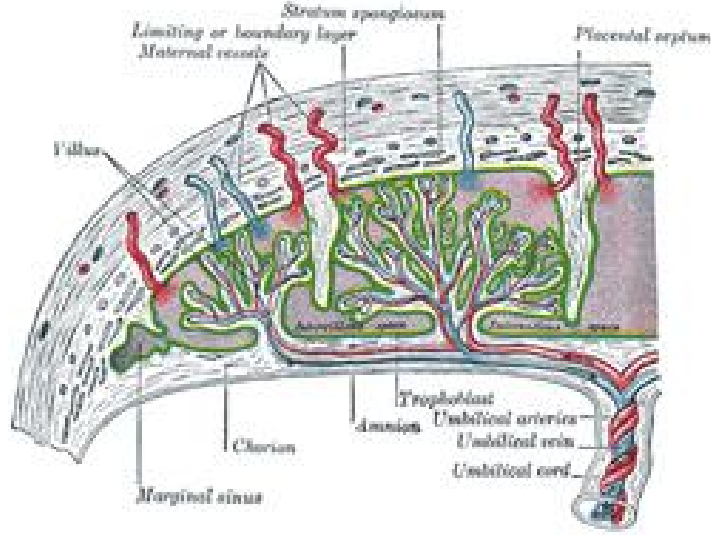


**Şekil 1.2.** Beş ve Altıncı Ay Arasında Uterodaki Fötüs

Fetal ve maternal kan plasenta boyunca dolaşır, plasental villi kan damarları boyunca geçer intervilöz boşluğa ulaşır. İki akın birbirine karışmaz, her biri villinin kırılabilir duvarları ile birbirinden ayrılmıştır. Buna rağmen, fetal kanı villi duvarları boyunca oksijen ve besin maddelerini absorblayabilir ve sonra atık ürüne dönüştürür. Kan, fazlaca saflaştırılmıştır ve umbilikal damar ile fötusa geri taşınır. Bu,

plasentanın sadece anne ve fötüs arasında mekanik bir bağ olarak görev almadığını, aynı zamanda ikincil olarak besin, solunum ve atılım için de hizmet ettiğini göstermektedir.

Plasenta genellikle fundus uterinin yakınına bağlanmıştır ve daha sıklıkla uterusun anterior duvarının daha gerisindedir (Gray, 2008).

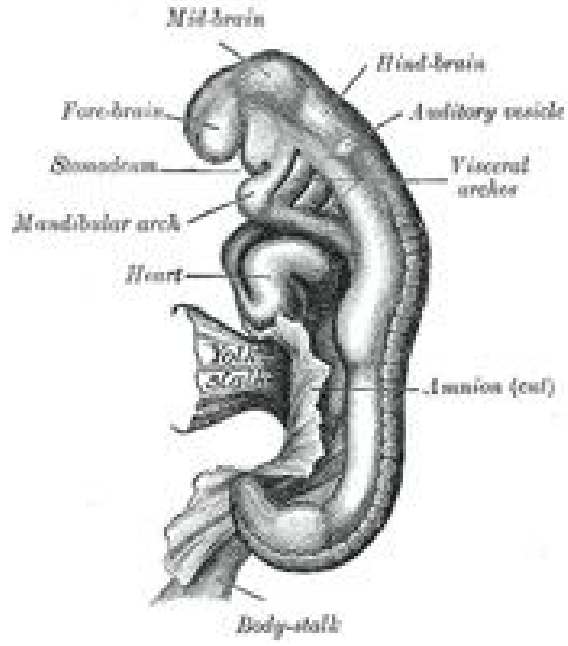


**Şekil 1.3.** Plasental Döngünün Şematik Gösterimi

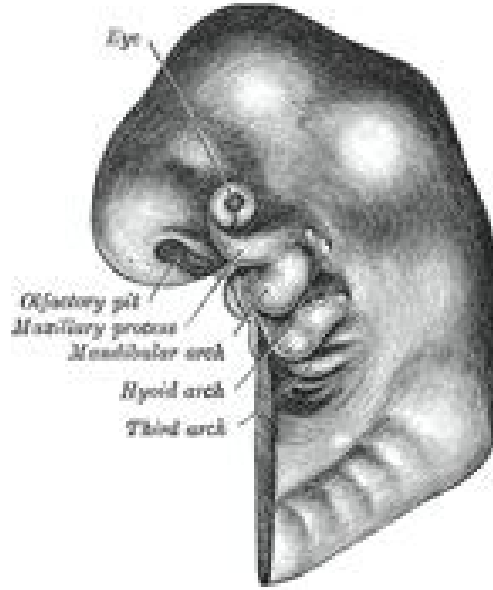
Plasentanın Ayrılması- Çocuk doğduktan sonra, plasenta ve membranlar uterustan atılır. Plasentanın uterin duvarından ayrılması stratum spongiosum boyunca olur ve uterin damarlarının çatlamasına neden olur. Pospartum kanamanın korunması amacıyla, yırtılmış damarlar arasındaki boşluklar uterin muskuler fiberlerin yapılanması ile kapatılır.

Ayrılmış plasenta ağırlığı 450 g olan, 15 ila 20 cm çapında diskoid bir kütle halinde görülür. Ortalama kalınlığı 3 cm civarındadır fakat bu, membranlar boyunca sürekli olan disk çevresine doğru hızlı bir şekilde kısalmaya başlar. Uterin yüzeyi lobullerin veya kotiledon içerisindeki bir seri fisürlere bölünür, fisürler, maternal ve fetal bölümlerin arasında genişleyen septa kalıntılarını içermektedir (Gray, 2008).

Kesit alındığı zaman, plasenta soft, dallanmış villiler nedeniyle süngerimsi görümlü;değişen miktarda maternal kanı nedeniyle koyu kırmızı renkli görünür.



Şekil 1.4. Onsekiz ve yirmibirinci günler arasında embriyonun görüntüsü



Şekil 1.5. Dördüncü haftanın sonunda embriyo başı

### 1.1.2 Plasentanın Fonksiyonları

Maternal ve fetal kan dolaşımı arasında metabolik ve gaz ürünlerinin değişimi ve hormonların üretimi plasentanın başlıca fonksiyonlarıdır. Oksijen, karbondioksit ve

karbonmonoksit gibi gazların değişimi basit difüzyonla olur. Fötus maternal dolaşımdan dakikada 20 ila 30 ml oksijen alır, bu nedenle oksijenin kısa süreli kesilmesi bile fötus için öldürücü olabilir. Plasental kan dolaşımı oksijen sağlanması için önemlidir çünkü fötusa ulaşan oksijen miktarı doğuma bağlı, ancak difüzyondan bağımsızdır. Amino asitler, karbonhidratlar, serbest yağ asitleri ve vitaminler gibi besinler ve elektrolitlerin değişimi hızlı olur ve hamileliğin ilerlemesi ile emilimleri artar. Maternal antikorlar sinsitiotroblastların pinositozu ile alınır ve fötal kapillerlere taşınır. Bu durumda fötus çeşitli enfeksiyon hastalıklarına karşı immunoglobulin sınıfı maternal antikorları kazanmış olur; böylece difteriye, kızamığa ve çiçek hastalığına karşı pasif direnç sağlanır, fakat su çiçeğine ve boğmacaya karşı bağışıklık oluşmaz. Pasif bağışıklık önemlidir çünkü fötusun doğumdan sonra kendi antikorlarını üretmek için kapasitesi çok azdır. Placenta dördüncü ayın sonunda gebeliğin devamı için gerekli progesteron üretimini yapar. Progesterondan baska placenta artan miktarlarda öncelikle östriol olmak üzere östrojenik hormonları da doğum öncesinde maksimum düzeye ulaşacak şekilde gebeliğin sonuna kadar üretir. Bu yüksek düzey östrojen uterin büyümeyi stimüle eder ve meme dokusunu geliştirir. Sinsitiotroblastlar gonadotropin (human koryonik gonadotropin) üretir, bu hormon hipofiz ön lobundan üretilen lüteinleyici hormon ile benzer etkilidir. Bu hormonlar anne idrarı ile atılır ve gebeliğin erken safhalarında düzeyleri gebelik indikatörü olarak kullanılır. Placentada üretilen bir başka hormon ise somatomammotropindir. Büyüme hormonu benzeri etkilidir fötusa anne kanındaki şekere öncelik vererek anneyi diabetojenik etkiler (Sadler, 1995).

## 1.2.Cıva

Cıva, genellikle kararlı bir bileşik olan cıva sülfat (cinnabar) şeklinde olmak üzere doğada bulunan bir metaldir. Bu bileşik ortalama 0.5 ppm düzeyinde yer kabuğunda bulunur fakat konsantrasyonu bulunduğu yere göre değişiklik göstermektedir (Merck, 1989; Sidle, 1993). Cıva cevheri, metalik cıva elde etmek için kullanılır. Elementel cıvanın düşük kaynama noktası sayesinde, cıva cevherinin ısıtılmasıyla rafine edilebilir ve yoğunlaşma esnasındaki buhar formu metalik cıvadır. Bu metod %95 oranında verimlidir ve %99 saflıkta cıva elde edilir (Carrico, 1985).



### **1.2.1. Uygulama Alanları**

Cıva benzersiz özellikleri medeniyetle endüstride kendisine bir çok kullanım alanı bulmuştur, örneğin akışkanlık özelliği, yüksek yüzey gerilimi ve diğer metallerle alaşım oluşturabilme özelliği bunlardan birkaçıdır. Bununla birlikte, cıvanın tüketiminde 1970'lerin başından itibaren belirgin bir şekilde düşüş görülmüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde, en fazla cıva kullanımı klorun elektrolitik üretiminde ve cıva hücrelerindeki kostik soda üretiminde kullanılmıştır. Diğer kullanım alanlarına, ölçme ve kontrol cihazları, dental malzemeler ve elektrikli aydınlatmalar örnek verilebilir (EPA, 1997; USGS, 1997). Birçok formunun yüksek oranda toksisite göstermesi nedeniyle cıva kullanımı kısıtlanmış ve bir çok uygulaması yasaklanmıştır.

#### **1.2.1.1. Elektrikle İlgili Uygulamalar**

Cıva alkali pillerde kullanılan kritik bir elementtir. Geçmişte, cıva pil endüstrisinde çok fazla oranda kullanılmıştır, bununla birlikte, Avrupa, Japonya ve ABD'deki pil üreticileri pil içeriğindeki cıva oranını günümüzde % 0.1'den % 0.025'e düşürmüşlerdir. Bu azalma ile pil endüstrisindeki cıva ihtiyacı yıllık 4 metrik ton azalacaktır (Cole ve ark., 1992; Reese, 1990). Cıva oksitin galvanik pil üretiminde katot olarak ve çinko veya kadmiyumun anot olarak kullanımı ile kombine edilmesi ticari olarak cıva oksidin önemini arttırmıştır. Fakat kullanımı zaman içerisinde yerini cıva içermeyen pillere bırakmıştır. Bazı elektrikli lambaların boşaltma tüplerinde cıva buharı kullanılır. Bu lambalar verimli, uzun ömürlü ve diğer endüstriyel lambalara göre watt başına daha fazla lumen üretmektedirler (Drake, 1981).

#### **1.2.1.2. Medikal Uygulamalar**

Metalik cıva, diğer metallerle alaşım oluşturabilme özelliğinden dolayı kendisine diş dolgularında kullanım olanağı bulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1991)'ne göre gelişmiş ülkelerde toplam cıva tüketiminin %3'ünü diş dolguları

oluşturmaktadır. 1992’de dental üreticilerin verdikleri bilgilere göre amalgam %50 oranında metalik cıva, %35 gümüş, %9 kalay, %6 bakır ve az bir miktar çinko içermektedir. 30 yıl öncesine kadar, cıva bileşiklerinin farmasotik alanda geniş bir kullanımı vardı. Cıva tuzları, antiseptiklerde, diüretiklerde, cilt beyazlatma kremlerinde ve laksatiflerde kullanılmıştır. Organik cıva bileşikleri antisifilitik ilaçlar ve bazı laksatiflerde kullanılmıştır. Fenilcıvaasetat doğum kontrol jel ve köpüklerde ve sezenfektan olarak kullanılmıştır (IARC, 1993). Daha sonraları, daha etkili ve daha az toksik olan alternatifler cıvanın farmasotik uygulamalardaki yerine geçmiştir. Medikal alet olarak da termometre ve manometre gibi aletlerde sıcaklık ve basınç ölçmek için kullanılmaktadır (Carrico, 1985).



**Şekil 1.6.** Son Yıllarda Cıva İçerdiği Belirlenen Food and Drug Administration Tarafından Yayınlanmış Cilt Beyazlatma Kremleri

### 1.2.1.3. Kimyasal/madencilik Uygulamaları

Cıva vinil klorür ve üretan köpükler gibi polimer oluşum reaksiyonlarında katalizör görevi yapar. Tuzlu sudan klor ve kostik soda (NaOH) üretiminde de cıva katalizör olarak kullanılır. Bu proste, cıva, sodyum ve klorun ayrı ayrı katoda taşınmasından sorumludur (Rieber ve Harris, 1994). Kullanılan cıva % 95 oranında verimle yeniden kullanılır (Drake, 1981). Cıva oksit ve cıva sülfid boyalarda pigment olarak kullanılmaktadır (Winship, 1985). Altın madenciliğinde cıva, altının alaşımından ekstrakt edilmesinde kullanılır (Carrico, 1985).

### 1.2.1.4. Diğer Uygulamalar

Fenil cıva asetat, mürekkep, yapıştırıcı ve astarlama bileşiklerinde, poliüretanların üretiminde katalizör olarak ve fungusit olarak kullanılmıştır (IARC, 1993; Reese, 1990). Dimetilcıva, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) (Blayney ve ark., 1997) ve kütle spektroskopisinde cıva kalibrasyon standartlarının hazırlanmasında kullanılır (Toribara ve ark., 1997).

### 1.2.1.5. Bırakılan Uygulamaları

Fenilcıva asetatın lateks bitkiler için fungusit olarak kullanılması 1990'lı yıllarda yasaklanmıştır (Reese, 1990). Bu yasaklamanın nedeni cıva buharının yayılmasından dolayıdır. Alkil cıva bileşikleri 1970'lerin ortasına kadar tahıl tohumlarını korumak amaçlı kullanılmıştır. Cıva bileşiklerinin bakterizid ve fungusit gibi diğer zirai uygulamaları cıva toksisitesi nedeniyle yasaklanmıştır. Cıvanın odun koruyucusu olarak kullanılması poliüretan kullanımı nedeniyle durdurulmuştur (Drake, 1981).

## 1.2.2. Maruziyet

Cıva, mineral olarak doğada bulunur, doğal ve antrafonejik proseslerle çevreye yayılır. Cıvanın doğal biyo-jeokimyasal döngüsü toprak ve yüzeysel sulardan

elementlerin ayrışması ve bunu atmosferik taşınmanın takip etmesiyle cıvanın toprak ve suya yeniden dağılması ve toprak veya sediment parçacıkları tarafından emilmesi şeklinde olmaktadır. Toprak ve suda bulunan cıva yeniden buharlaşarak atmosfere yayılır. Bu emisyon, dağılma ve yeniden buharlaşma cıvanın izlenmesini zorlaştırmaktadır. Cıvanın en önemli antropojenik kaynakları madencilik ve eritme uygulamaları, cıvanın kullanıldığı endüstriyel uygulamalar, kömür gibi fosil yakıtların yakılması, çimento üretimi, medikal ve kentsel atıkların yakılması ve endüstriyel/ticari kombilerdir (EPA, 1996).

Cıva üç farklı değerlilikte bulunan bir metaldir ve doğada metalik formu ve değişik anorganik ve organik kompleksleri şeklinde bulunur. Genel popülasyonun cıvaya maruziyeti için potansiyel kaynaklar, cıva buharının inhalasyonu, cıva ile kontamine olmuş içme suyu ve besinlerin tüketimi ve dental ve medikal uygulamalar ile maruziyeti içermektedir. Balık ve diğer deniz ürünleri başta olmak üzere kontamine besin tüketimi mesleki olmayan cıva maruziyetleri içerisinde en önemlisidir. Balık ve diğer deniz ürünlerinde yüksek oranda metil cıva formu bulunabilir. 1950'li yılların başlangıcında cıvanın çevresel emisyonu nedeniyle insan sağlığı üzerinde ciddi etkileri olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalar, endüstriyel bağlantılı aktiviteler nedeniyle cıva içeren emisyonlardan balık ve diğer çeşitli ekosistemlerin toksikolojik derecede etkilendiğini göstermiştir. Bu nedenle de bu balık ve diğer ürünlerin insanlar tarafından tüketilmesi sonucunda insanlarda maruziyet görülmüştür.

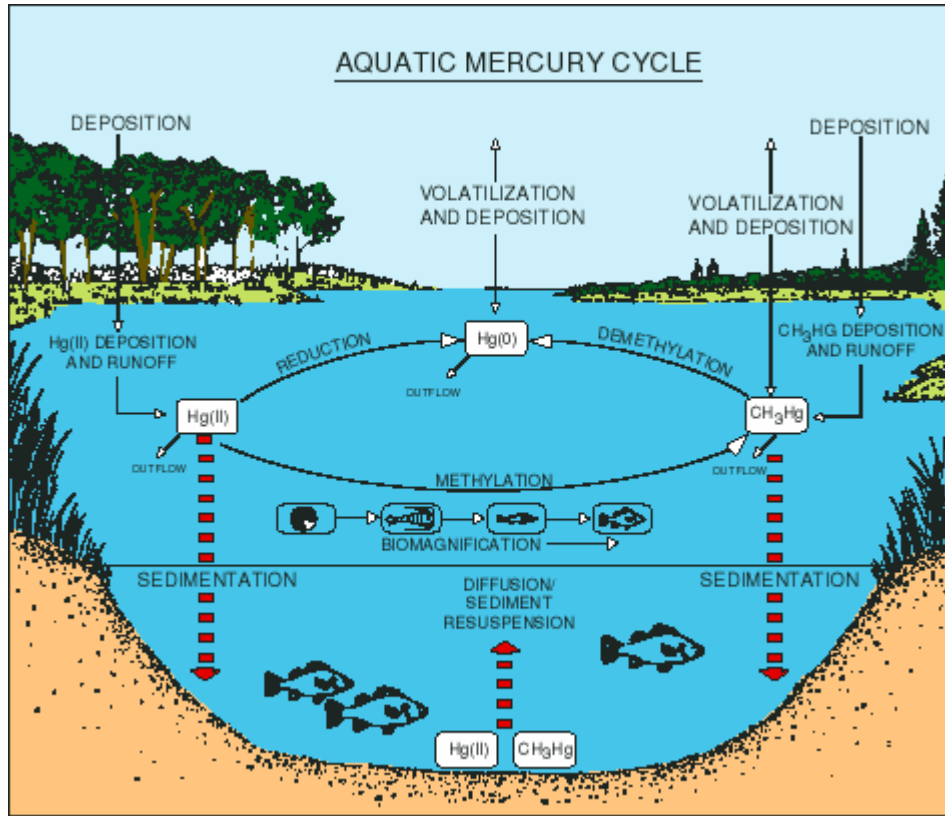
1980'lerin sonundan itibaren özellikle besin açısından zayıf olan Amerika, Kanada ve İskandinav ülkelerdeki nehirlerden ve bir çok farklı bölgeden alınan balıkların incelenmesi sonucunda yüksek seviyede cıva bulunmuştur. Bu global seviyedeki cıva kontaminasyonunun bireysel cıva emisyonundan çok geniş çapta bir çevresel kirlilikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat araştırmacılar, su ve havadaki cıva seviyelerini ölçtüklerinde oldukça düşük cıva seviyeleri belirlemişlerdir. Bu durum akıllara şu soruyu getirmiştir; sudaki ve havadaki cıva seviyeleri bu kadar düşükken, balıklarda rastlanılan büyük orandaki cıvanın nedeni ne olabilir?

Çoğu diğer çevresel kontaminant gibi cıva da biyoakümülyasyona uğramaktadır. Biyoakümülyasyon, kontaminantların organizma içerisinde alınımının atılımından fazla olması durumudur, bu nedenle, vücutta biriken cıva miktarı zamanla artmaktadır. Zaman içerisinde cıvanın vücuda alınması azalırsa, bir süre sonra organizmadaki cıvanın vücut yükü azalacaktır. Fakat cıva alımı süreklilik arzederse, zamanla organizmada cıva toksik seviyelere ulaşabilir. Bu artış ve azalış durumları herbir organizmaya özgüdür. İnsanlar için, cıva vücut yükü yarılanma zamanı, bu süre içinde hiçbir maruziyetin olmaması durumunda 70 gündür. Kontaminantın besin zincirinde her bir seviyede artış göstermesi biyo-artış olarak tanımlanır. Bu fenomen, organizmalar için besin kaynaklarının, besin zincirinde cıva ve diğer kontaminantların belirgin olarak daha yoğun olması nedeniyle gerçekleşir. Biyoakümülyasyon genellikle daha uzun süre hayatta kalan organizmaları etkiler. Bu duruma ek olarak, cıva, bu balıkların kas dokularında birikir. Böylece, dioksin ve PCBs'ler gibi diğer kontaminantların aksine, cıva, balığın pişirilerek tüketilmesi sonucunda uzaklaştırılmaz.

İnsanlar genellikle cıvayı iki yolu alırlar: (1) balık tüketiminden kaynaklı metilcıva ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ) olarak, veya (2) cıva buharının ( $\text{Hg}^0$ ) dental amalgamlar ve ortam havası gibi çeşitli kaynaklardan inhalasyonu sonucunda. İnsan vücudu diğer organizmalarla karşılaştırıldığında potansiyel toksik etkilerin azaltılmasında çok daha fazla gelişmiştir. Diğer taraftan metilcıva santral sinir sistemini etkiler ve ciddi durumlarda dönüşümsüz olarak hasara neden olabilir (Krabbenhoft ve ark., 2010).

Cıva doğal döngüye bir çok yolakla dahil olabilir. Aşağıdaki şekil 7'de cıvanın ekosistemdeki doğal döngüsü şematik olarak gösterilmiştir. Bilinen özel durumlar haricinde cıvanın akuatik sisteme dahil olmasındaki en önemli kaynak birincil olarak yağmur suyu aracılığıyla atmosferdir. Şekilde de gösterildiği üzere, atmosferik dağılım birincil olarak anorganik cıva olmak üzere üç formunu da barındırır. Su yüzeyine ulaştığı zaman, cıva bir formundan diğerine dönüştüğü kompleks döngüye girer. Partiküller aracılığıyla sedimente ulaşır, çöker ve daha sonra difüzyon veya resüpsansiyon yoluyla dağılır. Besin zincirine katılır ve sonrasında buharlaşma yoluyla yeniden atmosfere dağılır. Çözülmüş organik karbon miktarı ve PH oranı cıvanın bir ekosistemdeki son durumunu kuvvetli derecede

etkiler. Çalışmalar göstermiştir ki, aynı bölgeden alınan aynı balık türlerinin vücut yükü, su asitliği ve çözülmüş organik karbon içeriğinin yüksek olmasına bağlı olarak artmıştır. Bir çok araştırmacı, bu etkenlerin cıvanın taşınabilirliğini arttırdığını düşünmektedir, böylece besin zincirine katılması kolaylaşmaktadır. Akuatik cıva döngüsünde bir çok detay hala bilinmemektedir.



Şekil 7. Akuatik Sistemde Cıva Döngüsü

Cıvanın besin zincirine katılmasındaki kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, bakterilerin önemli bir rol üstlendiği kesin olarak bilinmektedir. Çalışmalar, bakterilerin doğadaki sülfat (SO<sub>4</sub>) aracılığıyla cıvayı anorganik formundan alıp, metabolik işlemler sonucunda metilcıvaya dönüştürdüğünü göstermiştir. Anorganik cıvanın metilcıvaya dönüşmesi iki nedenden dolayı önemlidir: (1) metilcıva anorganik cıvadan çok daha toksiktir, ve (2) organizmaların metilcıvayı uzaklaştırması oldukça fazla zaman alır. Bu noktada, metilcıva içeren bakteriler besin zincirinde tüketilebilir veya bu bakteriler metilcıvayı

planktonların kolayca absorplayabileceği yerlerde suya salabilirler (Krabbenhof ve ark., 2010).

Elemental cıvanın dış dolgularından vücuda dağılması vücutta bulunan toplam cıva için diğer önemli bir nedendir (WHO, 1990; WHO, 1991). Hem diyetle birlikte alınan hem de dış dolgularından vücuda dağılan cıva nedeniyle düşük konsantrasyonlarda çeşitli vücut dokularında cıva bulunmaktadır. Cıva, kan, idrar, insan sütü ve saçta yukarıda sayılan nedenler dolayısıyla bulunmaktadır. 12 farklı ülkede besinlerde ağır metallerin belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmada (Toro ve ark., 1994) balıklarda ve kabuklu deniz ürünlerinde cıva konsantrasyonu 0.15 mg/kg (ppm) olarak bulunmuş ve bu değer test edilen tahıl, patates, sebze, meyve, yumurta, süt ve diğer süt ürünlerinin de dahil olduğu diğer besinlerden ortalama 10-100 kat daha fazladır. Diğer bir literatürde hesaplanan ortalama cıva konsantrasyonları balık ve deniz ürünleri haricindeki besinlerde 100 kat daha az bulunmuştur ((0.4 µg/g deniz ürünleri için, 0.004 µg/g [ppm] diğer besinler) (Fishbein, 1991). Güncel insan ve hayvan çalışmaları dış dolgularından vücuda dağılan cıvanın da vücut konsantrasyonları için önemli bir kaynak olduğunu göstermiştir (Björkman ve ark., 1997; Lorscheider ve ark., 1995).

### 1.2.3. Cıvanın Sağlık Üzerine Etkileri

İnhalasyon maruziyeti ile ilgili çalışmaların çoğu metalik cıva buharı maruziyetiyle ilgilidir. Fazla seviyelerde metalik cıva buharının inhale edilmesi hem hayvanlarda hem de insanlarda sistemik toksisiteyle ilişkilendirilir. İndüklenmiş metalik cıvanın temel hedef organları böbrekler ve santral sinir sistemidir. Yüksek maruziyetlerde solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal etkiler de görülür. Metalik cıvanın bir kısmı buharlaşır (Milne ve ark., 1970) veya buharın dental amalgamdan kaynaklandığı durumlarda tükürükte çözünebilir (WHO, 1991).

Anorganik cıva tuzlarının (Hg(II) veya Hg(I) tuzları inhalasyonu sonrasında etki seviyeleri hakkında yapılmış çalışma yoktur. Organik cıva bileşiklerinin inhalasyon yoluyla maruziyeti hakkındaki bilgiler vaka raporlarıyla sınırlıdır ve gastrointestinal, renal, musküler ve nörolojik etkiler sadece kalitatif olarak

mevcuttur. Çoğu durumda, maruziyete uğramış kişideki etkilerin doğrudan olarak cıva maruziyetinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek zordur (ATSDR, 1999).

#### 1.2.4. Cıva Nedenli Ölümler

Metalik cıva buharının konsantrasyonu belirtilmemiş olmakla beraber, akut maruziyet süresinin uzun olmasına bağlı olarak insanda ölümle sonuçlanmış birkaç çalışma rapor edilmiştir (Campbell, 1948; Kanluen ve Gottlieb, 1991; Matthes ve ark., 1958; Rowens ve ark., 1991; Soni ve ark., 1992; Tauveg ve ark., 1992; Teng ve Brennan, 1959; Tennant ve ark., 1961). Tüm vakalarda ölüm solunum yetersizliğinden kaynaklanmıştır. Vakaların tümünde, metalik cıvanın ısıtılması sonucunda yüksek seviyede cıva buharı oluştuğu belirlenmiştir.

Hayvan çalışmalarında, metalik cıva buharı maruziyeti sonucunda gerçekleşen ölüm durumları maruziyet süresiyle sınırlıdır (Ashe ve ark., 1953; Christensen ve ark., 1937; Livardjani ve ark., 1991). Sıçan, kobay ve fareler için, dökülen cıva damlacıklarının yayılan, konsantrasyonu belli olmayan, metalik cıva buharına dönüşmesi sonucunda 24 – 48 saatlik maruziyeti takiben ciddi pulmoner ödem nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir (Christensen ve ark., 1937). 2 saat süreyle 27 mg/m<sup>3</sup> elementel cıva buharına maruz kalan sıçanlarda 15 günlük gözlemi takiben 32 sıçanın 20'sinin ölümüyle sonuçlanmıştır (Livardjani ve ark., 1991). Tavşanlar metalik cıva buharına karşı daha az hassasiyet gösterirler. 30 saat boyunca 28,8 mg/m<sup>3</sup>'lük metalik cıvaya maruz bırakılan 2 tavşandan, birisinin ölümüyle sonuçlanmış, 20 saat veya daha az süre maruz bırakılan tavşanlarda ölüm gözlenmemiştir (Ashe ve ark., 1953).

Alkil cıva bileşikleri nedeniyle oluşan organik cıva buharı inhalasyonunu takiben oluşan mesleki maruziyetlerde ölümler bildirilmiştir. Ölüm nedeni bildirilmemiştir fakat çoğu kişinin gelişen şiddetli nörotoksisite sonrasında öldüğü belirtilmiştir (Hill, 1943; Hook ve ark., 1954). 4–5 aylık dietil cıva buharı maruziyeti (tahmini maruziyet seviyesi: 1 – 1,1 mg/m<sup>3</sup>) 2 kadının ölümüyle sonuçlanmıştır (Hill, 1943). Ölüm nedeni belirtilmemekle beraber kadınlarda görülen semptomlar cıva



toksitesiyiyle uyuşmuş ve otopsiler belirgin gastrointestinal hasarı göstermiştir. Gastrointestinal etkilerin doğrudan olarak cıva maruziyetinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı kesin değildir. 41 yaşında 3 – 4 yıldır alkil cıva bileşiklerini tohum ekiminde kullanan bir erkek, dökülmüş sıvı alkil cıvayı temizledikten yaklaşık olarak 3 ay sonra ölmüştür (Hook ve ark., 1954). 57 yaşında 5 yıldır kereste için alkil cıva hazırlanması işini yapan bir kadın nörolojik toksisite gelişiminden kısa bir süre sonra ölmüştür (Lundgren ve Swensson, 1949). 39 yaşında 6 – 7 sezondur tohumlara fenilmerkürük asetat uygulayan bir çiftçi ciddi nörolojik toksisite gelişmesini takiben bir kaç ay sonra ölmüştür (Brown, 1954). 4 sıçan 22 gün boyunca konsantrasyonu belli olmayan metil cıva iyodür buharına maruz bırakılmış ve ciddi ataksi gelişmesini takiben kısa bir süre içerisinde ölümler gerçekleşmiştir (Hunter ve ark., 1940).

### 1.2.5. Cıvanın Vücuttaki Dağılımı

EPA (EPA,1997; EPA, 2001) ve ATSDR (ATSDR, 1991) metil cıvanın vücuttaki dağılımı ile ilgili geniş ve detaylı bilgi vermektedir. Balık tüketimi yoluyla vücuda giren metil cıvanın %95'i gastrointestinal kanalda toplanır. Yaklaşık olarak 30 saat içerisinde dokulara dağılımı tamamlanmış olur. %5 civarında kanda ve %10 civarında beyinde bulunur. Kırmızı kan hücrelerindeki konsantrasyonu plazmadakinden 20 kat fazladır. Metil cıva plasental bariyerleri geçer. Kordon kanındaki seviyeleri eşit dağılımlıdır fakat maternal kandan az bir miktar fazladır. Fötal beyindeki seviyeleri maternal kandakinden yaklaşık olarak 5-7 kat fazladır (Cernichiari ve ark, 1995). Beyin/kan oranları yetişkin insanlarda ve diğer primatlarda aynı orandadır.

Metil cıva hızlıca, büyüyen skalp saçta birikir. Saçtaki konsantrasyonu kandaki ile simultane bir şekilde orantılıdır fakat 250 kat fazladır. Bu seviyeler aynı zamanda hedef doku olan beyin ile de orantılıdır (Amin-Zaki ve ark, 1974). Saç telinde yapılan uzama ile ilgili analizler kan ve beyindeki seviyeleri ile ilgili fikir verebilir (WHO, 1990). Saç ve kandaki metil cıva seviyeleri hem yetişkin hemde fötal beyindeki seviyeleri için indikatör olarak kabul edilebilir (ikincil olarak maternal kanı veya kordon kanındaki seviyeler).

Metil cıva, bağırsaklardaki mikroflora yoluyla yavaş bir şekilde anorganik cıvaya metabolize olur, bu hız yaklaşık olarak günde vücut yükünün %1'idir. Fagositik hücrelerde de bazı demetilasyonlar olmaktadır fakat biyokimyasal mekanizması bilinmemektedir. Her ne kadar metil cıva, maruziyet süresince predominant form olsada, anorganik cıva da yavaşça akümüle olur ve uzun periyodlar boyunca merkezi sinir sisteminde konumlanır. Bunun inert form olduğuna inanılmaktadır, muhtemelen çözünmeyen cıva selenit'dir (WHO, 1990).

İdrardan atılımı ihmal edilebilir düzeydedir, vücuttan toplam atılımın %10'undan daha az bir seviyededir. Metil cıva, ayrıntılı bir enterohepatik döngüye dahil olur. Safrada salgılanır ve kısmal olarak portal döngüde yeniden absorblanır ve karaciğere geri döner. Safradaki cıvanın bir kısmı mikroflora yoluyla anorganik cıvaya dönüşür. İkincil olarak, sadece küçük bir miktarda yeniden absorblanır. Böylece, metil cıvanın büyük bir kısmı demetilasyon ve feçeste anorganik formunun atılımı ile vücuttan elimine edilmiş olur. Safrasal atılım ve mikroflora demetilasyonu emzirme dönemindeki hayvanlarda gerçekleşmez. Bu iki prosesin emzirme dönemindeki insanlardaki rolü bilinmemektedir.

Metil cıvanın vücuttaki yüksek mobilitesi yağdaki çözünürlüğünden kaynaklanmamaktadır. Metil cıva vücutta eğer sülfür veya thiol ligandlarına bağlanmadıysa, suda çözünür kompleksler halinde bulunur. L-sisteinle kompleks oluşturarak, kan- beyin bariyerindeki endotelial hücreleri geçer. Proses çok spesifiktir, optik izomer D-sistein kompleksi taşınmada rol almaz. Yapısal olarak, L-kompleksi büyük nötral amino asit L- methionin ile benzerdir ve büyük nötral aminoasit taşıyıcılarındaki membranları geçer (Kerper ve ark., 1992).

Metil cıva, indirgenmiş glutatyonla bir kompleks şeklinde memeli hücrelerine pompalanır. Örneğin, glutatyon kompleksi olarak safra içinde atılır. Glutatyon kısmı, safra kanalı ve safra kesesinde dipeptide dönüşür ve sonuç olarak L-sistein kompleksi oluşur. Büyük olasılıkla, bu formda kanda yeniden absorblanır ve karaciğere döner, böylece enterohepatik döngü tamamlanır (Ballatori ve Clarkson, 1985; Dutczak ve Ballatori, 1994).

Metil cıvanın vücuttan eliminasyonu birinci derece kinetiklere yaklaşır. Yarı ömrü değişkendir fakat genellikle 45-70 günde düşer. Böylece, uzun süreli düzenli metil cıva maruziyet olan bireylerde vücut yükü 1 yıl (beş yarı-ömür) sabit kalır.

Birkaç tiol içeren kompleks ajanları metil cıvayı vücuttan uzaklaştırmak için başarılı bir şekilde kullanılmıştır (örneğin, Irak'ta). Tiol içeren resinlere ilginç bir örnek olarak, ağızdan verildiğinde metil cıvayı safrada tuzaklar ve feçes ile atılır. Muhtemelen, en umut vadeden kompleks ajan N-asetilsisteindir (Ballatori ve ark., 1998). Oral olarak verildiği zaman metil cıva atılımını artırır, düşük toksisitesi ve tıpta geniş kullanım oranı vardır.

## **1.2.6. Sistemik Etkiler**

### **1.2.6.1. Solunum Etkileri**

İnsanlarda, akut, yüksek seviyeli metalik cıva buharı maruziyetinin solunum sistemi semptomları üzerinde belirgin etkileri vardır. En çok bildirilen semptomlar öksürük, dispne ile daralma veya göğüste yanma hissidir (Bluhm ve ark., 1992a; Gore ve Harding, 1987; Haddad ve Sternberg, 1963; Hallee, 1969; Kanlun ve Gottlieb, 1991; King, 1954; Lilis ve ark., 1985; Matthes ve ark., 1958; McFarland ve Reigel, 1978; Milne ve ark., 1970; Rowens ve ark., 1991; Snodgrass ve ark., 1981; Soni ve ark., 1992; Tauég ve ark., 1992; Teng ve Brennan, 1959; Tennant ve ark., 1961). X ışınları analizinde akciğerlerde pnömonit görülmüştür (Bluhm ve ark. 1992a; Garnier ve ark., 1981; Gore ve Harding, 1987; Hallee, 1969; King, 1954; Soni ve ark., 1992; Tennant ve ark., 1961). Aynı zamanda pulmoner fonksiyonlar da zarar görebilir. Hava yollarında tıkanma, daralma (Snodgrass ve ark., 1981) ve vital kapasitede azalma (Lilis ve ark., 1985; McFarland ve Reigel, 1978) bildirilmiştir. Lilis ve arkadaşları (1985) vital kapasitedeki azalmayı maruziyetten sonra 11 ay boyunca gözlemlemişlerdir. Daha ciddi durumlarda, solunumda güçlük, pulmoner ödem (alveolar ve interstisyel), lobar pnömoni, fibroz ve brons epitelinde deskuamasyon gözlenmiştir. Bronslarda mukus ve sıvı nedeniyle oluşan tıkanmayı takiben alveolar

genisleme, amfizem, pnömotoraks ve ölümlerle sonuçlanabilir (Campbell, 1948; Gore ve Harding, 1987; Jaffe ve ark., 1983; Kanluen ve Gottlieb, 1991; Matthes ve ark., 1958; Tauæg ve ark., 1992; Teng ve Brennan, 1959; Tennant ve ark., 1961).

Yukarıdaki semptomların hangi maruziyet düzeylerinde gerçekleşeceği ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Bununla beraber, cıva buharına 4-8 saat arasında 44,3 mg/m<sup>3</sup>'ün üstünde seviyelerde maruz kalan işçilerde göğüs ağrısı, dispne, öksürük, hemoptizi, pulmoner fonksiyonlarda azalma (vital kapasitenin düşmesi gibi), difüz pulmoner sızıntı ve interstisyel pnömoni belirtisi görülür (McFarland ve Reigel, 1978).

Bir kaç sezon boyunca fenilmerkürük asetatla çalışmış çiftçilerde dispne, solunum depresyonu ve solunumun sık sık mukusla tıkanması gözlenmiştir (Brown, 1954). Bir otopside iltihaplı bronkopnömoni görülmüştür. Fakat bunun fenil merkürük asetatın solunum sistemine doğrudan ya da ikincil etkisi olup olmadığı kesin değildir. Bir vaka rapor formunda, dört erkeğin bir kaç ay boyunca belirli olmayan konsantrasyonda metil cıvaya maruz kaldığı fakat herhangi bir solunum rahatsızlığı gözlenmediği bildirilmiştir (Hunter ve ark., 1940). Her iki çalışma da maruziyet seviyeleri bilinmediği için sınırlıdır.

### **1.2.6.2. Kardiyovasküler Etkiler**

İnsanlarda metalik cıva inhalasyonunu takiben kan basıncı ve kalp atısında artma gözlenmiştir. Bu vakaların birinde, sinus tasikardi olarak ifade edilen, kalp atısında artma gözlenmiştir (Soni ve ark., 1992). Uzun süreli mesleki maruziyetlerde kan basıncında (Fagala ve Wigg, 1992; Foulds ve ark., 1987; Friberg ve ark., 1953; Karpathios ve ark., 1991; Tauæg ve ark., 1992) ve kalp atısında artma gözlenmiştir (Fagala ve Wigg, 1992; Foulds ve ark., 1987).

Organik cıva bileşiklerinin inhalasyonu sonucu oluşan kardiyovasküler etkilere neden olan sadece iki vaka vardır. Metil cıva bileşiklerine maruz kalan iki erkekte kan basıncında artma bildirilmiştir (Hook ve ark., 1954).

### 1.2.6.3. Gastrointestinal Etkiler

Metalik cıva buharına inhalasyon yoluyla kronik maruziyet sonucunda gastrointestinal etkilerin olustuguna dair birçok örnek vardır. Cıva intoksikasyonunun en belirgin isareti oral mukoza yanmasıdır. Yüksek seviyede akut maruziyetlerde diğer gastrointestinal etkiler karın ağrıları (Bluhm ve ark., 1992a; Campbell, 1948; Haddad ve Sternberg, 1963; Milne ve ark., 1970; Teng ve Brennan, 1959), bulantı ve/veya kusma (Haddad ve Sternberg, 1963; Hallee, 1969; Kanluen ve Gottlieb, 1991; Lilis ve ark., 1985; Milne ve ark., 1970; Rowens ve ark., 1991; Snodgrass ve ark., 1981; Soni ve ark., 1992; Tauveg ve ark., 1992) ve diyaredir (Bluhm ve ark., 1992a; Kanluen ve Gottlieb, 1991; Rowens ve ark., 1991; Tauveg ve ark., 1992; Teng ve Brennan, 1959).

Organik cıva bileşiklerine maruz kalan bir kaç kaside gastrointestinal etkiler bildirilmiştir (Brown, 1954). Dietil cıva buharına mesleki maruziyete uğrayan iki kadında ağız ve disetinde iltihaplanma, tükürükte artma ve tanımsız gastrointestinal bozukluk görülmüştür (Hill, 1943).

### 1.2.6.4. Hematolojik Etkiler

Elementel cıva buharına yüksek konsantrasyonlarda ilk maruziyetin sendromları, metal yorgunluğu, ates, titreme ve lökosit sayısında artma olarak tanımlanabilen “metal buharı” sendromlarına benzerdir. Nötrofili ile birlikte orta veya yüksek lökositoz, metalik cıva buharına akut inhalasyon maruziyeti belirtisidir (Campbell, 1948; Haddad ve Sternberg, 1963; Hallee, 1969; Jaffe ve ark., 1983; Lilis ve ark., 1985; Matthes ve ark., 1958; Rowens ve ark., 1991).

Benzer şekilde, 12 yaşındaki bir kız çocuğunun 6 ay boyunca evde, dökülen metalik cıvadan kaynaklanan cıva buharına maruz kalması sonucunda beyaz kan hücrelerinde artma gözlenmiştir (Fagala ve Wigg, 1992). Aynı şekilde cıva buharına maruz kalmış bir ailenin 4 üyesinden ikisinde trombositopeni ve burun kanaması gözlenmiştir (Schwartz ve ark., 1992).

Dental amalgamı olan gönüllülerle yapılan çalışma, dental amalgamı olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hemoglobin ve hematokritte belirgin bir düşüş, korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunda da bir artış bulunmuştur (Siblerud, 1990). Tungsten çubuklar üreten bir fabrikada çalışan ve elementel cıvaya maruz kalan işçilerde eritrositlerde Aminolevulinik asid dehidrataz aktivitesinde azalma gözlenmiştir (Wada ve ark., 1969). Azalma, idrardaki cıva artışıyla orantılıdır.

Fabrikada tahmin edilen cıva buharı maruziyeti seviyesi  $0,1 \text{ mg/m}^3$ 'den biraz daha azdır. Fakat işçiler  $0,106 - 0,783 \text{ mg/m}^3$  cıva buharına maruz kalmışlardır, maruziyete uğramayan işçilerle karşılaştırıldığında 2-makroglobülin ve bakırın taşınması ve depolanmasında görev alan globulin proteini serüloplazminde belirgin bir artış vardır (Bencko ve ark., 1990).

#### **1.2.6.5. Renal Etkiler**

Metalik cıvanın inhalasyon yoluyla maruziyetinde böbrek hassas bir hedef organdır. Bu hassasiyetin bir kısmı cıvanın temel olarak böbreklerde akümüle olmasından kaynaklanabilir. İnsanda akut yüksek konsantrasyonlu inhalasyon maruziyetinin hafif geçici proteinüri veya idrar asit miktarında (Bluhm ve ark., 1992b; Soni ve ark., 1992) hafif degisimlerden hematüri ve oligüriye kadar giden (Campbell, 1948; Hallee, 1969; Snodgrass ve ark., 1981) dejenerasyonla birlikte akut renal yetmezlige veya proksimal sarmal tübüllerin (Campbell, 1948; Jaffe ve ark., 1983; Kanluen ve Gottlieb, 1991; Rowens ve ark., 1991) nekrozuna kadar geniş etkileri vardır. Bu durumların gerçek maruziyet konsantrasyonları bilinmemektedir fakat idrar cıva konsantrasyonunun  $59 - 193 \text{ } \mu\text{g/saat}$  kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (Bluhm ve ark., 1992b).

Birkaç çalışmadan elde edilen sonuçlar, kronik olarak cıva buharına maruz kalan işçilerde renal toksisite olustugunu göstermiştir (Barregard ve ark., 1988; Bernard ve ark., 1987; Buchet ve ark., 1980; Cardenas ve ark., 1993; Danziger ve Possick, 1973; Ehrenberg ve ark., 1991; Kazantzis ve ark., 1962; Langworth ve ark., 1992; Piikivi ve Ruokonen, 1989; Roels ve ark., 1982; Stewart ve ark., 1977; Stonard ve ark., 1983; Sunderman, 1978; Tubbs ve ark., 1982). Bu raporların bazıları

proteinürisi olan işçiler üzerine yoğunlaşırken (Danziger ve Possick, 1973; Kazantzis ve ark., 1962; Tubbs ve ark., 1982), diğerleri de maruz kalan popülasyonlarda değişik üriner parametreleri incelemiştir. Proteinürlü işçilerle yapılan çalışmalarda biyopsiler hem proksimal tübüler hem de glomerüler değişiklikler göstermiştir. Kazantzis ve ark. (1962) ağır albuminürinin hem proksimal tübüler hasara hem de glomerüloskleroza eşlik ettiğini belirtmiştir.

Akut ve orta-sürelili maruziyetleri takiben orta-yüksek seviyelerde metalik cıva buharına maruz bırakılan hayvanların böbreklerinde ciddi dejeneratif etkiler gözlenmiştir (Ashe ve ark., 1953). 2-30 saat boyunca 28.8 mg/m<sup>3</sup> konsantrasyonunda cıva buharına maruz bırakılan tavşanlarda belirgin hücresel dejenerasyondan doku yıkılmasına ve yaygın nekroza kadar değişen etkiler gözlenmiştir. 1-saatlik maruziyetlerde ayrıca orta düzeyde patolojik değişiklikler de gözlenmiştir. Maruziyet süresi 30 saate kadar artırıldığında böbreklerde hücre nekrozu belirgin hale gelmiştir.

Orta-sürelili bir çalışmada, 12 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 7 saat, 0.86 mg/m<sup>3</sup> konsantrasyonda cıva buharına maruz bırakılan tavşanlarda, maruziyetin sona erdirilmesiyle geri dönüşümlü olabilen orta seviyede patolojik böbrek değişiklikleri gözlenmiştir (Ashe ve ark., 1953).

Yüksek-seviyede akut, alkil cıva buharına maruz kalan bireylerin ölümünden sonra yapılan otopside tübül epitelinde nekroz, granüllü protoplazmada sisme ve böbreklerde boyanamayan çekirdeklere rastlanmıştır (Hook ve ark., 1954). İnsanlarda orta süreli yada kronik organik cıva buharına maruziyeti takiben renal etkilerle ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca hayvanlarda inhalasyon yoluyla organik cıvaya maruziyet sonrası renal etkileri inceleyen herhangi bir çalışma da mevcut değildir.

#### **1.2.6.6. Endokrin Etkiler**

2 hafta boyunca cıva buharına maruz kalan 13-yasındaki bir erkek çocukta tiroid büyümesi ve düşük tiroid-stimüle-edici hormon seviyelerine rastlanmıştır (Karpathios ve ark., 1991). Ortalama 10 yıl boyunca metalik cıva buharına maruz

kalan kloroalkali işçileri ile yapılan bir çalışmada, en yüksek konsantrasyona maruz kalan işçilerde serum serbest-tiroksini (T4) ve serbest tiroksinin, serbest 3,5,3-triiodotironin'e (T3) oranı biraz, ancak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (Barregard ve ark., 1994a, 1994b). Ayrıca serum serbest T3'ü, kümülatif cıva maruziyetiyle ters orantılıdır, bu durum; cıvanın, T4'ün aktif hormon T3'e dönüşümünden sorumlu olan 5'-deiyodinazlar üzerindeki olası bir etkisine işaret etmektedir. Bu çalışmada, serum total testosteronun (ancak serbest testosteron değil) kümülatif cıva maruziyetiyle pozitif korelasyonu bulunurken; prolaktin, tirotropin ve üriner kortisol konsantrasyonları maruziyetle ilişkilendirilememiştir. İnsanlarda veya hayvanlarda inhalasyon yoluyla organik cıvaya maruziyetten sonra meydana gelen endokrin etkilerle ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

#### **1.2.6.7. Dermal Etkiler**

İnsanlarda inhalasyon yoluyla elemental cıva buharına akut ve orta süreli maruziyet eritematoz ve pruritik deri hastalıklarıyla sonuçlanmıştır (Aronow ve ark., 1990; Bluhm ve ark., 1992a; Foulds ve ark., 1987; Karpathios ve ark., 1991; Schwartz ve ark., 1992; Sexton ve ark., 1976). Cıva maruziyetine karşı diğer dermal reaksiyonlar; ağır perspirasyon (Aronow ve ark., 1990; Fagala ve Wigg, 1992; Karpathios ve ark., 1991; Sexton ve ark., 1976) ve avuç içlerinde ve ayak tabanlarında kızarıklık ve kabarıklıkları içermektedir (Aronow ve ark., 1990; Fagala ve Wigg, 1992; Karpathios ve ark., 1991). İnhalasyon yoluyla metalik cıvaya maruziyetten sonra hayvanlarda meydana gelen dermal etkilerle ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

İnsanlarda ve hayvanlarda inhalasyon yoluyla organik cıvaya maruziyet sonrası meydana gelen dermal etkilerle ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

#### **1.2.6.8. Nörolojik Etkiler**

Merkezi sinir sistemi metalik cıva buharı maruziyeti için muhtemelen en hassas hedef organdır. Metalik cıva maruziyetini takiben oluşan merkezi sinir sistemi bozuklukları hem birbiriyle tutarlı hem de çok kesindir. Akut-, orta süreli- ve kronik



maruziyetler benzer nörolojik etkiler ortaya koymuştur. Maruziyet süresi ve/veya konsantrasyonu arttıkça semptomlar siddetlenmekte ve geri dönüşümsüz bir hale gelmektedir. İnsanlarda, yüksek konsantrasyonlu akut cıva buharı inhalasyonunu takiben advers nörolojik etkiler rapor edilmiştir. Genellikle, algısal, kisisel, kavramsal ve motor karışıklık rapor edilmiştir. En önemli semptomlar titreme (ilk olarak ellerde ve bazı durumlarda vücudun diğer bölümlerine de yayılmış biçimde), duygusal hassasiyet (asırı alınganlık, utangaçlık, güven kaybı ve sinirlilik), insomnia, hafıza kaybı, nöromusküler değişimler (zayıflık, kas atrofisi ve kas çekilmesi), baş ağrısı ve polinöropatidir (Adams ve ark., 1983; Bluhm ve ark., 1992a; Hallee, 1969; Jaffe ve ark., 1983; Karpathios ve ark., 1991; Lilis ve ark., 1985; McFarland ve Reigel, 1978; Snodgrass ve ark., 1981). Bir kaç durumda, duyma kaybı, görmede azalma ve halüsinasyonlar da rapor edilmiştir (Bluhm ve ark., 1992a; McFarland ve Reige, 1978).

#### **1.2.6.9. Reprodüktif Etkiler**

Çalışmalar, babanın metalik cıva buharına maruziyeti sonucunda herhangi bir infertilite veya malformasyon oluşumu olmadığını göstermiştir (Alcser ve ark., 1989; Lauwerys ve ark., 1985) fakat spontane düşük oranlarında bir artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Cordier ve ark., 1991). Testesteron, lüteinleyici hormon veya folikül-stimülan hormonu ile metalik cıva buharına mesleki maruziyet arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir ve bu testesteron salgılanımının hipofiz kontrolünün etkilenmediğine işarettir (Erfurth ve ark., 1990; McGregor ve Mason, 1991). Bununla birlikte, in vitro çalışmalar, cıvanın insan sperm hücrelerini etkilediği gösterilmiştir. Anorganik (cıva klorür) ve organik (metil cıva klorür) cıvanın hareketli spermlerin sayısında azlamaya neden olduğu görülmüştür (Ernst ve Lauritsen, 1991). İnsan sperm hücrelerinin anorganik cıva ile inkübasyonu sonucunda cıvanın membranlarda lokalize olduğu gözlemlenmiştir.

Kadın dişçiler veya bu alanda çalışanlarda metalik cıva buharına maruziyetin gerçekleştiği ve reprodüktif sorunların (spontane düşüklükler, ölü doğumlar ve konjenital malformasyonlar) arttığı belirtilmiştir ve düzensiz, ağrılı veya hemorajik

menstrüal hasarlar gözlenmiştir (Sikorski ve ark., 1987). Bu etkilerin insidansı ve saça cıva seviyeleri arasında korelasyon belirlenmiştir.

Rowland ve arkadaşları (1994) yüksek oranda mesleki olarak cıvaya maruz kalan kadın dişçi asistanlarının kontrol grubuna göre doğurganlıklarının daha az olduğunu raporlamışlardır. Kadınlardaki her menstrüal döngüdeki bu durum, haftada 30 veya daha fazla amalgam hazırlayan ve 4 veya daha fazlasında hijyenik olmayan kadınlarda, kontrol grubuna kıyasla %63 oranında belirlenmiştir. Hijyen, sonuçların belirlenmesinde dikkate alınmıştır çünkü mesleki maruziyet grubundaki kişilerin maruziyeti kişisel çalışma farklılıklarından dolayı sonuçlarda değişikliğe neden olacaktır. Rowland ve arkadaşları (1994) sonuçta kadınların %20'sinin haftada 30'dan fazla amalgam hazırladığını ve 4 veya daha fazlası hijyen koşullarına uymadığını bulmuşlardır. Karşılaştırılabilir oranda amalgam hazırlayan kadınların arasında, kendi raporladıkları kötü hijyen nedeniyle doğurganlıkta farklılıkların olduğu belirlenmiştir.

Hayvan çalışmaları, cıvanın dişi veya erkeklere uygulanması sonucunda, reproduktif fonksiyonu ve/veya başarıyı etkileyebileceğine işaret etmektedir. Erkeklerde, cıva maruziyetinin birincil olarak, bozulmuş spermatojenez, sperm hareketine ve seminifer tübüllerde dejenerasyona neden olduğu belirtilmiştir. Metil cıvanın erkek ratlara oral uygulaması preimplantasyon kaybına bağlı olarak doğurganlık oranında azalma (Khera, 1973), maymunlarda sperm hareketliliğinde azalmaya neden olmuştur (0.025 mg Hg/kg/gün, 20 hafta için) (Mohamed ve ark., 1987) ve uzatılmış maruziyet sonrasında farelerde tübüler atrofi ve azalmış spermatojenez gözlenmiştir (Hirano ve ark., 1986; Mitsumori ve ark., 1990). Metilcıvanın parenteral uygulamasında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Metilcıvanın, farelere 10 mg/kg'lık tek bir intraperitoneal enjeksiyonu dişilerde implantasyonlarda azalmaya neden olmuştur (Suter, 1975) ve dişilere, 1 mg/kg'lık uygulama spermatojenez ve infertilite için geri dönüşümlü olarak hasarlara neden olmuştur (Lee ve Dixon, 1975). Metilcıvanın erkek ratlara tekrarlanmış intraperitoneal enjeksiyonları (3.5 mg Hg/kg/gün, 6 hafta için) azalmış seksüel aktivite, testesteron baskılaması ve spermatojenezde azalmaya (0.004 mg Hg/kg/gün, 15-90 gün için) neden olmuştur (Vachhrajani ve ark., 1992).

Anorganik cıvanın erkek üreme sistemi üzerindeki etkisi az bilinir fakat cıva klorürün (1 mg Hg/kg) erkek ratlara tek bir intraperitonel enjeksiyonu dişilerde gebelik oranında azalmalara (Lee ve Dixon, 1975) ve 0.74 mg Hg/kg uygulaması tübüler dejenerasyona (Prem ve ark., 1992) neden olmuştur.

Dişilerde, cıva maruziyeti birincil olarak, rezorpsiyonun artmasına ve implantasyonların azalmasına neden olur. Dişi ratlarda metalik cıvanın (2.5 mg/m<sup>3</sup>, günde 6 saat, 21 gün boyunca haftada 5 gün) inhalasyon yoluyla maruziyeti sonucunda östrüs döngüsünde uzamalar görülmüştür (Baranski ve Szymczyk, 1973). Hamile hamsterlara cıva asetatın (22 mg Hg/kg) oral uygulaması sonucunda rezorpsiyonlarda artma gözlenmiştir (Gale, 1974). Metil cıvanın hamile guinea piglere oral uygulamasından (11.5 mg Hg/kg) sonra düşük oranlarında artma (Inouye ve Kajiwara, 1988) ve 3 mg Hg/kg uygulamadan sonra hamile farelerde yavru sayısında azalma gözlenmiştir (Hughes ve Annau, 1976).

Metil cıvanın, gebe farelere 20 mg Hg/kg'lık tek doz uygulamasından sonra rezorpsiyonda artma, canlı fetüs sayısında azalma ve herbir doğumdaki fetüs sayısında azalma görülmüştür (Fuyuta ve ark., 1978). Metil cıvanın dişi maymunlara tekrarlanan oral uygulamaları sonucunda düşük sayısında artma ve gebelik oranında azalmalar oluşmuştur (Burbacher ve ark., 1988). Maymunların menstrüal döngülerinde değişiklik gözlenmemiştir. Cıva klorürün dişi farelere intraperitonel uygulaması (1.48 mg Hg/kg) sonucunda litter boyutunda azalma ve bazı farelerde ölü implant sayısında artış gözlenmiştir (Suter, 1975). Dişi hamsterlara cıva klorürün, 1-4 gün, 6.2-8.2 mg Hg/kg dozda subkutan enjeksiyonu östrüs bozulmalarına neden olmuştur (Lamperti ve Printz, 1973). Foliküler matürasyonun inhibisyonu ve normal uterin aşırı büyümesi, korpora luteanın morfolojik gecikmesi ve progesteron seviyelerinde değişimler gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu sonuçlar, yüksek cıva konsantrasyonlarının erkeklerde testiküler fonksiyonlarda bazı advers etkilere neden olabileceği ve kadınlarda düşük oranlarının artabileceği, gebelik sayısında azalmaya veya menstrüal hasarlarda artmalara neden olabileceğini göstermiştir.

### 1.2.6.10. Gelişimsel Etkiler

Metalik cıva. U.S. DOE fabrikasında yapılan bir çalışmaya göre, babanın inhalasyon yoluyla cıva maruziyeti ile major fetal malformasyonlar yada ciddi çocukluk hastalıkları arasında bir ilişki belirlenmemiştir (Alcser ve ark., 1989).

Gebeliğin ilk döneminde kronik olarak belirlenmemiş oranlarda cıva buharına maruz kalan kadınlarda spontan düşükler, ikinci dönemde maruziyetlerde doğumdan sonra ölümler gözlenmiştir (Derobert ve Tara, 1950). Reprodüktif toksisite sorunları yaşayan kadınların bunun cıva maruziyeti sonucunda olup olmadığı net değildir. Bununla beraber, cıva zehirlenmesi tedavi edildikten sonra annelerin sağlıklı doğum yaptığı belirlenmiştir. Gebeliği öncesinde 2 yıl süreyle ve gebeliği süresince mesleki olarak cıva buharına maruz kalan bir kadında yaşayabilen infant doğumu gerçekleşmiştir (Melkonian ve Baker, 1988). Gebeliğin 15 haftasında idrar cıva seviyesi 0.875 mg/L olarak ölçülmüştür (normal seviyeler yaklaşık olarak 0.004 mg/L'dir). Aynı zamanda, gebeliğin ilk 17 haftası boyunca cıva buharına maruz kalan bir kadında tüm gelişimlerini tamamlamış (piskolojik gelişim formal olarak test edilmemesine rağmen) infant doğumu gerçekleşmiştir (Thorpe ve ark., 1992). Cıva maruziyeti ölçülmemesine rağmen, bebekteki saç cıva seviyesi 3 mg/kg (3 ppm) olarak ölçülmüştür. Bu saç cıva seviyesi, haftada bir kez balık tüketen toplumlardaki seviyelerle karşılaştırılabilir seviyededir ve bu durumda düşük olarak nitelendirilebilir (WHO 1990).

Bir hafta süresince hızlı beyin gelişimi periyodunda (postpartum günleri 11-17) günde 1 veya 4 saat 0.05mg/g cıva buharına maruz bırakılan neonatal ratlarda, ratlar 4. ve 6. aylarda test edildiği zaman subtile davranışsal değişimler gözlenmiştir (Fredriksson ve ark., 1992). Yavruların 1 saat/gün maruziyeti sonucunda radyal kol labirentini tamamlamaları için gereken sürede artış belirlenmiştir (spatial öğrenme). Yavruların maruziyeri günde 4 saate çıkartıldığında hem labirenti tamamlama sürelerinde artış hem de hata oranlarında artış belirlenmiştir, fakat testlerin 4 ay süresince tekrarlanması sonucunda kontrol grubundan daha düşük lokomotor ve toplam aktivite gözlenmiştir. Günde 1 saat maruz bırakılan grupta 2 ayda kontrol grubuna göre farklılık gözlenmemiştir.

Üç gruba ayrılmış 12 Sprague-Dawley ratları inhalasyon yoluyla gebelik döneminde 11-14 ve 17-20 bir saat, (“düşük doz”) veya 3 saat (“yüksek doz”) 1.8 mg/m metalik cıva buharına maruz bırakılmıştır. Postpartumun 3 gününde, her bir yavru 4 erkek ve 4 dişiye düşürülmüştür. Kontrol ve cıvaya maruz bırakılmış grup arasında yüzey düzeltmesi, negatif geotaksi, pinna gelişmesi ve diş dökülmesi anlamında farklılıklar gözlenmemiştir. Spontan motor aktivite testleri (lokomasyon, büyüme, büyüme zamanı ve toplam aktivite) göstermiştir ki, 3 yaşında cıvaya maruz bırakılan yavrularda hipoaktivite olmuştur; 14 aylıklarda sadece toplam aktivite de farklılık görülmüştür. Uzaysal öğrenme durumlarında, maruz kalmış yavrularda radyal-arm labirentinde gecikmiş öğrenme gözlenmiş fakat dairesel-yüzme labirentinde değişiklik gözlenmemiştir.

### **1.3.Plasenta ve Cıva Maruziyeti**

Günümüz dünyasında bir çok doğal ve insan kaynaklı aktivite sonucunda doğada çeşitli kirleticiler oluşmaktadır. Bu kirleticilerin halk sağlığı, özellikle de doğum ve gelişim süreci üzerindeki etkisi önemlidir. Prenatal sürecin, fetal hücresel farklılaşma nedeniyle insan gelişimi üzerinde en hassas dönem olduğu düşünülür (Wells ve ark., 2010). Bu, aniden veya daha uzun bir süre sonunda kronik hastalıklara neden olabilir (Silbergeld ve Patrick, 2005). Maruziyetin olduğu gelişimsel dönem maruziyet sonuçları açısından en büyük önemi taşır. Eğer maruziyet organogenesis boyunca devam ederse, kalıcı yapısal değişiklikler meydana gelebilir. Diğer bir açıdan, maruziyet organogenesis tamamlandıktan sonra olursa, fonksiyonel sonuçlara neden olabilir. Henüz doğumda yeterince gelişmemiş olduğu için, immün, solunum ve merkezi sinir sistemi postnatal maruziyetten kolayca etkilenebilir (Sly ve Flack, 2008). Buna ek olarak, toksikokinetik varyasyonları yetişkinlerle karşılaştırıldığında, özellikle, hepatik ksenobiyotik metabolizması ve renal fonksiyonla ilişkisi açısından, kirleticiler ile maruziyet fetal hassasiyeti arttırabilir (Ginsberg ve ark., 2004).

Son yıllarda uteronun ağır metallere maruziyetinin kapsamlı bir şekilde araştırılması sonucunda, hamilelik sonucunda veya advers gelişimsel etkiler ile ilgili büyüyen bir tehdit olduğu görülmüştür (Gardella, 2001; Schoeters ve ark., 2006;

Holmes ve ark., 2009, Mattison, 2010). Bu sonuçların azaltılabilmesi için bireysel maruziyetin en aza indirilmesi gerekmektedir.

Ağır metaller fetusa trans-plasental transfer ile geçerler. Hamilelik boyunca, plasenta oksijen ve besinlerin geçişine olanak tanıyan, toksik bileşiklerin taşınmasını engelleyen bir bariyer gibi davranır (Knipp ve ark., 1999; Cross, 2006; Carter, 2009). Fetal gelişim üzerindeki çevresel maruziyetin etkilerinin belirlenmesi için bir çok in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmıştır (Myren ve ark., 2007).

Çevresel kirlenmelerin utero üzerindeki etkisinin araştırılmasında genellikle umbilikal kordon ve maternal kan örnekleri kullanılmıştır (Reis ve ark., 2007; Rollin ve ark., 2009; Jones ve ark., 2010). Noninvazif bir matriks olarak plasenta, invazif olarak toplanan periferik kana göre bio-izlemede alternatif olarak kullanılmıştır (Smolders ve ark., 2009; Esteban ve Argelia Castano, 2009). Iyengar ve Rapp (2001), plasental dokuların, maternal ve fetal sağlık üzerinde toksik metallerin etkisinin araştırılmasında ikili bir biomarker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Plasenta fetüs için gerekli besinler ve oksijenin sağlanmasında etkili bir rol oynar. Aynı zamanda cıva gibi toksik maddelerin geçişini engelleyen bir bariyer görevindedir. Cıvanın hem metilcıva formu hem de cıva buharı, gebeliğin en hassas dönemi olan erken gelişim dönemi (National Research Council, 2000) için bilinen nörotoksik ajanlardır.

Özellikle tatlı su ve büyük okyanus balıkları metil cıvaya maruziyet konusunda önemli kaynaklardır (WHO, 1990; Clarkson, 1997). Geçmiş araştırmalar göstermiştir ki Faroe adasında metil cıva, çocuklar üzerinde gelişimsel etkiler göstermiştir (Grandjean ve ark., 1997). Anorganik cıvaya temel maruziyet yolu dental amalgam dolgulardır. Deneysel çalışmalar, fetal beyin dağılımı ve etkileri metil cıva ve elementel cıva için benzerdir (Warfvinge, 2000).

Genellikle,  $Hg^{2+}$  plasental bariyere takılırken, metil cıva ve elementel cıvanın bariyeri kolayca geçtiğine inanılmaktadır (National Research Council, 2000; Clarkson, 1997). İnhal edilmiş elementel cıva kanda katalaz nedeniyle +2 değerlikli

cıvaya yükseltgenir, fakat bir kısım elementel cıva, sirkülasyon uzun sürerse temel halde kalıp plasental bariyeri aşabilir (Drasch ve ark., 1994, Warfvinge, 2000; Dencker ve ark., 1983).

MeHg plasenta ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir (Ramirez ve ark., 2000). Cıva maruziyeti özellikle hamile kadınlar için önemlidir. Cıvanın anneden fetüse geçişini engelleyecek herhangi bir engel yoktur (Lauwerys ve ark., 1978; Grandjean ve ark., 1998). Bununla beraber, prenatal dönemin çevresel maruziyet açısından hayattaki en etkili dönem olduğuna inanılır ve fetüs üzerinde prenatal Hg maruziyetinin nörotoksik etkisi hakkında artan bir durum söz konusudur (Goldman ve Shannon, 2001; Grandjean ve ark., 1998). Minamata, Japonya ve Iraktaki 1970'lerde, gebelik sürecinde yüksek dozda metilcıva maruziyeti sonucunda ciddi doğum hasarları, mental gerileme, uzun-dönem sakatlıklar ve körlük vakaları görülmüştür (NRC, 2000). Daha düşük dozlarda prenatal maruziyette öğrenme gerilikleri ve otonomik sinir sisteminde değişiklikler görülmüştür (Clarkson, 2002; USEPA, 2001; Sorenson ve ark., 1999). İnsan fetüsündeki cıva toksik sınırı US EPA (Environmental Protection Agency) tarafından 0.1 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir (Counter and Buchanon, 2004; Goldman ve Shannon, 2001). Fetüsün nasıl etkilendiğini göstermek için bu referans toksik sınır anne günlük alımı için ifade edilmiştir. Fetüs için toksik limit annenin değerinden daha düşük olabilir. Fetüs maruziyet açısından en hassas gruptadır (Steuerwald ve ark., 2000; Schetter, 2001; Weil ve ark., 2005). Anne saçındaki maternal cıva 10-20 µg/g (50-100 nmol/g)'ı aşarsa, metilcıva maruziyeti fetal beyin hasarı nüskünde artmaya neden olur. Düzenli olarak kontamine olmuş deniz ürünü yiyen insanlarda cıva konsantrasyonları artabilir ve bu özellikle hamile kadınlarda fetüs için tehlikelidir. Doz ilişkileri geniş olarak çalışılmıştır (WHO/IPCS, 1990). İnsan saçı özellikle cıva maruziyetinin belirlenmesi açısından çokça kullanılan bir matrikstir (Chatt ve Katz, 1989). Kan ve idrar örnekleriyle karşılaştırıldığında, saç, invazif olmayan örnek toplama yöntemi olduğu için ve yüksek konsantrasyonda elementler içerdiği için avantajlıdır. Ek olarak, saç uzamasıyla paralel gelişen dinamik değişiklikler ortalama maruziyetin zaman göre değişimi hakkında fikir edinmemizi sağlar. Bununla beraber, kafa derisine yakın saç örnekleri birçok cıva maruziyeti çalışmalarında biyo belirteç olarak kullanılmıştır (Counter ve ark., 2005; Legrand ve ark., 2005; Williams ve ark., 2000).

Cıvanın diğer formlarına maruziyet, özellikle endüstriyel maruziyet (Barregard ve ark., 1991; Nilson ve ark., 1990) ve dental kullanımından (Goering, ve ark., 1992; Haikel, ve ark., 1990; Marek,1990; Nylander ve Friberg, 1987) kaynaklanan anorganik metalik cıvadan gelmektedir. Uçucu ve yağda çözünür yapısı nedeniyle metalik cıva memelilerde kolayca merkezi sinir sistemini geçer. Metalik cıva uzun yıllardır yetişkinler için nörotoksik olarak tanımlanmaktadır fakat utero yoluyla beyin gelişimi sırasında maruziyete uğramış çocuklarda muhtemel toksik etkilerinin belirtildiği çalışmalar mevcut değildir.

Görüldüğü üzere, cıvanın anne dokularında dağılımı ve metabolizması ve fetusa transferi cıvanın kimyasal formuna bağlıdır (Dencker ve ark., 1983; Vimy ve ark., 1990). Metil cıva transformasyona gerek olmadan proteinlere olan ilgisi sayesinde (indirgenmiş tiyol grupları), metalik cıva hücrelerarası yükseltgenmesiyle (catalaz tarsından katalize edilerek), metabolizmaları farklı olsa da fetal beynine ulaşırlar ve fonksiyonel gelişimini etkilerler.

#### 1.4. Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi (AAS)

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

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

$I_0$  = gelen ışığın şiddeti

$I_t$  = geçen ışığın şiddeti

$\epsilon$  = absorpsiyon katsayısı (absorbivite)

$b$  = absorpsiyon yolunun uzunluğu

$c$  = absorblama yapan atomların konsantrasyonu

Işık ışınları gaz bulutu formundaki atomların içerisinden geçtiğinde, atomlar fotonları absorbe ederek temel seviyeden uyarılmış seviyeye geçerler. Bu seviyenin



net enerjisi absorbe edilen fotonların enerjisine eşittir. Bu yargı aşağıdaki eşitlikteki gibi açıklanabilir.

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

$\Delta E$  = temel halden uyarılmış seviyeye geçen atomun enerjisindeki değişim

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

$\nu$  = yayılan ışığın frekansı

$\lambda$  = yayılan ışığın dalga boyu

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

Bir atomik absorpsiyon spektroskopisi aşağıdaki temel komponentleri içerir:

- Analit elementine özgü dalga boyunda ısı yayayan bir ısı kaynağı. Bu genellikle oyuk katot lambalarıdır.

- Örnekten serbest analit atomlarının oluşmasını sağlayan bir atomlaştırıcı. Serbest atom oluşturmak için gerekli enerji kaynağı genellikle hava/asetilen veya nitroz-oksit/asetilen alevidir. Örnek alevinin içine aerosol olarak verilir ve yakıcı ısı demetinin geçtiği optik yol üzerinde bulunur.

- Atom popülasyonu boyunca ve monokromatörde kaynaktan gelen ışıyı yöneten bir optik sistem.

- Oyuk katot lambasından yayılan belirli analitik dalga boyundaki ışıyı analitik olmayan diğer ışıklardan ayıran bir monokromatör.

- Monokromatörden gelen ışıyı ölçen ısı-duyarlı dedektör (genellikle fotoçöğaltıcı tüp).

- Dedektörün yanıtını ölçen ve bu yanıtı kullanılabilir analitik ölçümlere çeviren uygun elektronik aletler. Cihaz çıktısı bir veya bir kaç tipte olabilir.

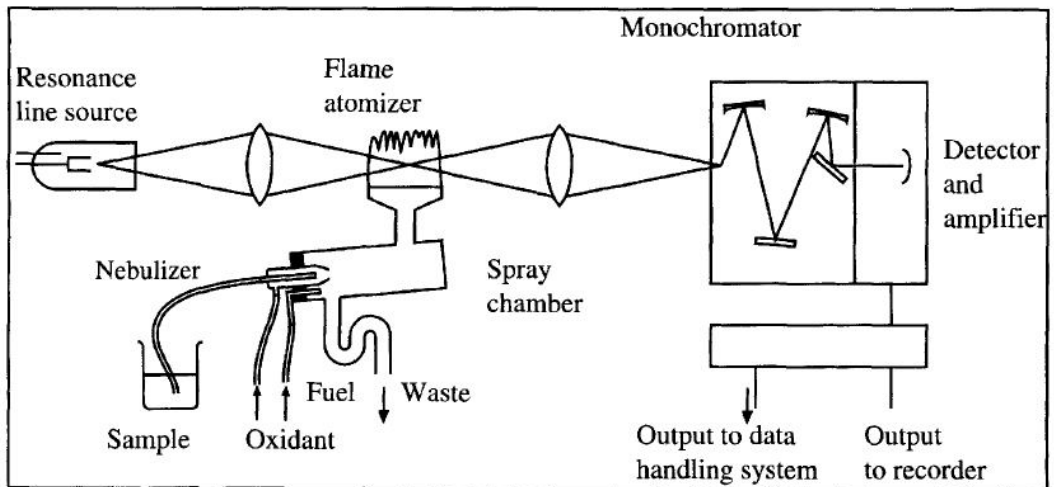
Eski cihazlarda sayaçlar kullanılırken modern teknolojilerde bu sayaçların yerini uygun arayüzlü bilgisayarlar almıştır.

Genel analitik metodun en temel aşamaları aşağıda maddelenmiştir:

- Örneği çözelti sekline dönüştürmek.
- İçinde analit elementi bulunmayan bos bir çözelti (analitik blank).
- İçinde bilinen miktarlarda analit elementi bulunan çözeltilerin hazırlanması (standartlar).
- Bos çözeltinin ve standartların sırasıyla atomlaştırılması ve her bir çözelti için yanıtın ölçülmesi.
- Her çözeltilerden elde edilen verilerle bir kalibrasyon eğrisi oluşturulması.
- Örnek çözeltisinin atomlaştırılması ve yanıtın ölçülmesi.
- Kalibrasyon grafiginden bilinmeyen örnekten elde edilen absorbands temel alınarak örneğin konsantrasyonunun belirlenmesi.

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

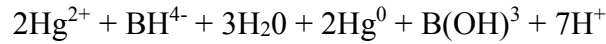
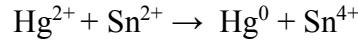
Atomik absorpsiyon spektroskopisinin temel bileşenleri aşağıdaki figürde gösterilmektedir. Cihazın fonksiyonları sırasıyla: (i) ışık kaynağı (oyuk katot lambası veya EDL) analit elementine özgü ışıma yapar; (ii) ışık kaynağından gelen emisyon ışını ayarlanmıştır; (iii) ayarlanmış sinyal (Lajunen ve P. Peramaki, 2004).



**Şekil 1.8.** Tipik Bir Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi.

### 1.2.1. Soğuk Buhar ve Hidrür Oluşturma Yöntemli Atomik Absorpsiyon

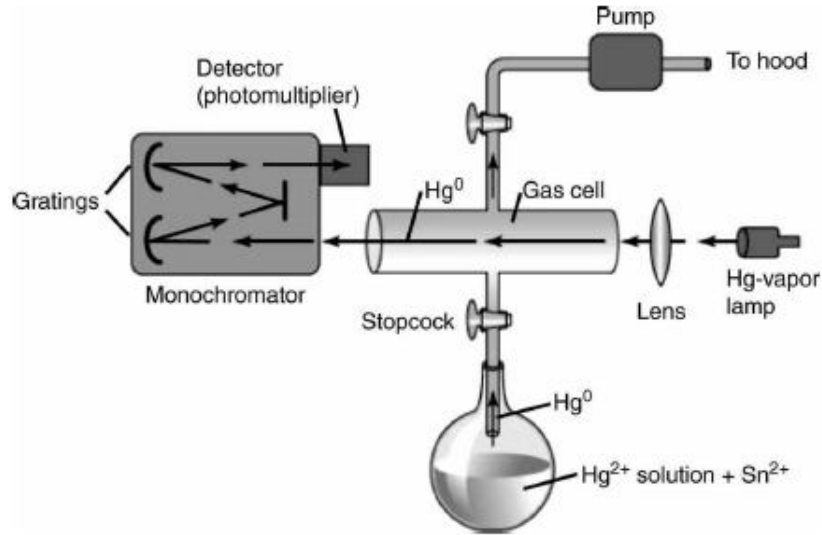
Cıva analitik bakış açısıyla incelendiğinde benzersiz bir elementtir çünkü oda sıcaklığında uçucu halde bulunan tek metaldir ve soğuk buhar atomik absorpsiyon spektroskopisi olarak adlandırılan yöntem sayesinde örnekten direkt analiz edilebilir. Bu nedenle, parçalanmış olarak  $\text{Hg}^{2+}$  içeren asit tin klorür ( $\text{SnCl}_2$ ) ile reaksiyona sokularak serbest Hg ( $\text{Hg}^0$ ) elde edilir (Lajunen ve P. Peramaki, 2004).



#### 1.2.1.1 Soğuk Buhar Oluşturma Yöntemli Atomik Absorpsiyon (CVAA)

Atomik absorpsiyon spektrometri yönteminde alevli ve grafit fırınlı olmak üzere iki metod kullanılır, bu yöntemlerle çoğu element tatmin edici dedeksiyon limitlerinde tayin edilebilir. Bu tekniklerde kayde değer biçimde çevresel olarak önemli bir kaç element (cıva, selenyum ve arsenik) için istisnalar vardır. Cıva (Hg) uçucu bir metaldir; spektroskopik analiz için alevle veya grafit fırınla ihtiyaç duymaz. “soğuk buhar” (CVAA) yöntemi diye ifade edilen bir yöntemle analiz edilir. Arsenik (As) ve selenyum (Se) “soğuk buhar” yöntemiyle analiz etmek için oda sıcaklığında yeterince uçucu değildir, fakat alevli veya grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi ile analiz için de fazlaca uçucudurlar. Atomik absorpsiyon spektroskopisinde hidrür oluşturma yöntemi As ve Se ve ek olarak Bi, Ge, Pb, Sb, Sn ve Te gibi elementlerin analizi için geliştirilmiştir. Serbest cıva (Hg) atomları oda sıcaklığında bulunur ve bu nedenle Hg atomik absorpsiyon spektroskopisiyle ısıtma hücrelerine ihtiyaç duyulmadan analiz edilebilir. CVVA yönteminde Hg çinko klorür ( $\text{SnCl}_2$ ) veya sodyum borhidrür ( $\text{NaBH}_4$ ) gibi kuvvetli bir indirgeyici ajanla kapalı reaksiyon hücresi içinde kimyasal olarak serbest atomik düzeye indirgenir. Uçucu-serbest cıva bir reaksiyon şişesi içerisinden geçirilir ve bu sırada karışımın içerisinden hava veya argon geçirilir. Cıva atomları, atomik absorpsiyon

spektroskopisinin ışık yolunda yerleşmiş olan absorpsiyon hücresi içerisinde gaz ile taşınarak geçer (şekil1.9). Bazı durumlarda absorpsiyon hücresi su buharını uzaklaştırmak için az miktarda ısıtılır fakat çoğu durumda hücre hiç ısıtılmaz. Cıva atomları reaksiyon hücresinden geçerken ölçülen absorbans artışı ışık yolundaki cıva atomlarının konsantrasyonundaki artışı göstermektedir.



**Şekil 1.9.** Soğuk Buhar Yöntemli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi.

Soğuk buhar yönteminin hassasiyeti konvensiyonel alevli atomik absorpsiyon tekniğiyle karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Gelişmiş bir hassasiyet elde edilir, ilk olarak %100 örnek verimliliği sağlanır. Örnek solusyonundaki tüm cıva reaksiyon hücresinde kimyasal olarak atomize olur ve ölçüm için örnek hücresine transfer edilir. Hassasiyet yüksek örnek hacimleriyle çalışıldığında çok daha fazladır. Örnekte bulunan tüm cıva ölçüm için serbest hale geçtiği durumda, örnek hacminin artmış olması daha fazla cıva atomunun ölçüm için uygun olacağı ve örnek hücresine aktarılacağını ifade etmektedir. Cıva için soğuk buhar yönteminde dedeksiyon limiti 0.02 mg/L (ppm)'dir. Daha düşük seviyelerde cıva ölçümü sağlayabilmek için bazı sistemler amalgamasyon özelliği içerir. Cıva buharı bir veya daha fazla örnek alikuatından serbest hale geçirilir indirgenme aşamasında altın veya altın alaşımı ızgarası kullanılarak cıva tutulur. Izgara daha sonra tutulmuş olan cıvanın

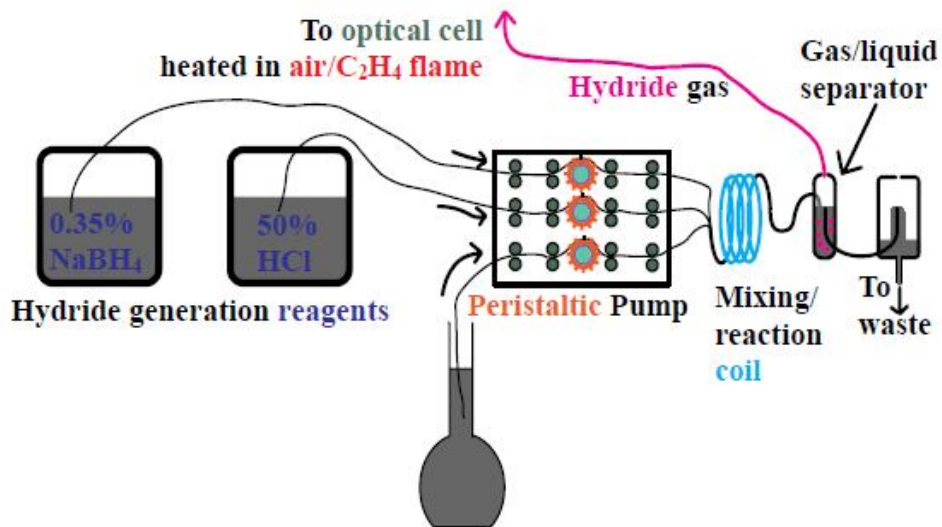
uzaklaştırılması için ısıtılır ve buhar örnek hücresine transfer edilir. Bu teknikte, zemin veya reaktanttaki cıva kontaminasyonları engellenerek teorik limit arttırılır.

Her ne kadar soğuk buharlı atomik ansorpsiyon spektroskopisi yöntemi düşük seviyelerdeki cıvanın belirlenmesi için en hassas yöntem olsa da, bu yöntem sadece cıva için dizayn edilmiş aparatlara ihtiyaç duyar.

### 1.2.1.2 Hidrür Oluşturma Yöntemli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (HGAAS)

Atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) metaller ve bazı metalloidlerin analizi için kullanılan en bilinen spektroskopik yöntemlerden birisidir. Fakat girişimler, kötü tekrarlanabilirlik oranları ve uygun dedeksiyon limitlerine ulaşamaması gibi nedenler sebebiyle daha çok metalloidleri içeren bazı elementler için alternatif yöntemler geliştirilmiştir. HGAAS bir çok modern AAS sistemi için uygundur bunun için sadece hidrür oluşturma modülüne ihtiyaç vardır. Antimon, arsenik, selenyum ve tellur gibi metalloidler günümüzde HGAAS yöntemiyle rutin olarak analiz edilebilmektedir. Aynı zamanda, indüktif eşleşmiş plazma (ICP) yöntemi de bu elementlerin analizi için güçlü bir yöntemdir fakat AAS ve HGAAS ile karşılaştırıldığında maliyet açısından çok daha pahalıdır (Zhang, 2007).

HGAAS sisteminin ana parametreleri AAS sistemiyle aynıdır.



**Şekil 1.10.** Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinde Hidrür Oluşturma ve Atomizasyon Sisteminin Şematik Gösterimi.

#### 1.2.1.2.1. Hidrür Oluşumu

Çoğu metalloid oksianyonların, sodyum borhidrür ve HCl ile reaksiyonu sonucunda uçucu hidrürleri oluşur:  $H_2Te$ ,  $H_2Se$ ,  $H_3As$ ,  $H_3Sb$ . Atomik absorpsiyon ile As tayininde, metalloidin oksitlenme basamağı farklılık gösterir ve örnek hidrür oluşturma sistemine verilmeden önce metalloide spesifik oksidasyon basamağı oluşturulmalıdır. Reaktant karışımından önce ve uçucu hidrür sıvıdan ayrıldığı zaman optik hücreye göndermek önemlidir. Bu prosesin zamanlaması peristaltik pompanın akış hızı ve tüplerin uzunluğu ile kontrol edilebilir. Uygun tüp uzunluğu ayarlandıktan sonra karışım gaz/sıvı ayırıcısına geçer, hidrür ve gaz hidrojen ( $NaBH_4 + H_2$  reaksiyonu sonucunda üretilen) açığa çıkar ve optik hücrede gaz transfer hattı aracılığıyla temizlenir (yüksek saflıktaki inert gaz ile).

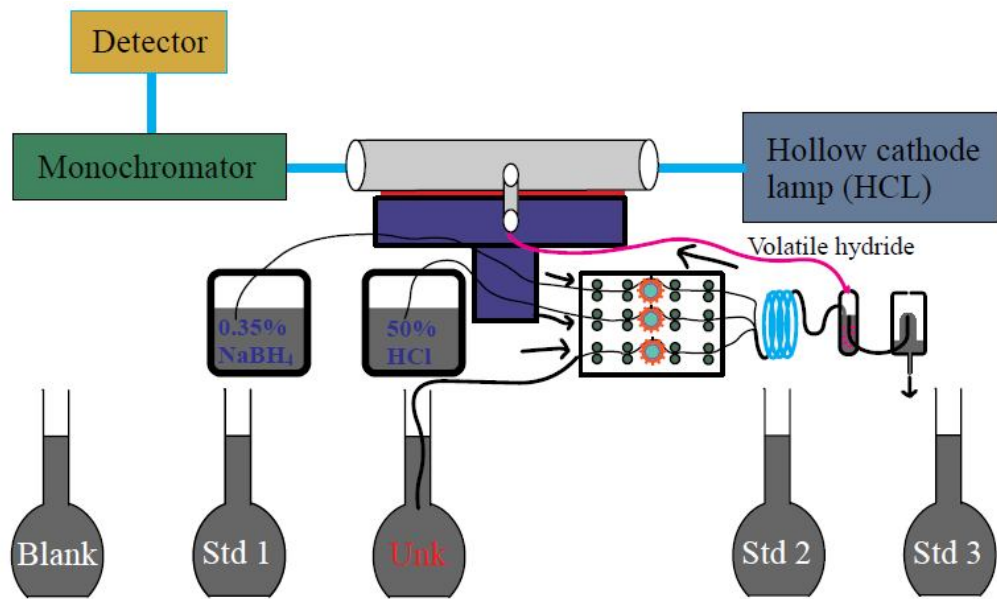
#### 1.2.1.2.2. Optik Hücre ve Alev

Optik hücre eritilmiş silika cam tüpten oluşmuştur (görünür ve UV dalgaboyları için geçirgendir ve yüksek sıcaklıklara termal olarak dayanıklıdır). Oyuk katot lambasından gelen ışık optik hücre boyunca geçer ve monokromatöre ulaşır. Bazı cihazlarda optik hücre normal hava/asetilen alevinin üzerinde konumlandırılmıştır. Gaz, metalloidal hidrür optik hücre boyunca geçer. Optik hücrede elementel formdaki madde lambadan gelen ışığı absorplar.

Asidik içerik ve örnek ve standartların oksitlenme basamağı: Örnek ve standartlar genellikle, analitin kimyasal matrisine mümkün olduğu kadar benzer forma getirmek için asitle muamele edilir. HGAAS yöntemlerinde, örnek ve standartların asit içerikleri genellikle % 10 ila %50 arasında değişir; bu değer normal AAS'den kat ve kat daha fazladır. Analit metalloidnin oksitlenme basamağı HGAAS yönteminde çok önemlidir. Örneğin, HGAAS ile selenyum tayininde Se (IV) (selenit) oksidasyon basamağı gereklidir. Se kalibrasyon standartlarındaki ve örnekteki tüm Se'nin analiz sırasında Se(IV) basamağında olması gerekmektedir.

Se(IV) elde etmek için örnekteki tüm Se'nin nitrik asit veya hidrojen peroksit gibi kuvverli bir yükseltgen madde ile selenata yükseltgenmesi gerekir ve daha sonra selenat kaynayan HCl ile selenite indirgenir. İndirgenme basamağından sonra, hidrür oluşturma modülüne göndermeden önce, son asit içeriği istenilen maddelere sahiptir (Zhang, 2007).

Ateşleme, alev özellikleri ve kapatma: AAS alevini yakma işlemi, ilk olarak optik hücrenin yerleştirilmesi ve hidrür gaz transfer hattının bağlanması içerir. Daha sonra yakıt ve oksidant açılır ve sonra alev cihazın oto ateşleme özelliği ile başlatılır. Sadece bir kaç dakika sonra alev kararlı hale gelir. Deiyonize su veya seyreltik asit çözeltisi örnekler arasında alev gönderilir (hangisinin en iyi tekrarlanabilirdiği sağladığı tam olarak net değildir). Doğru miktarda asit içeren, içerisinde analit maddesi bulunmayan sıvı solüsyon genellikle blank olarak kullanılır. HGAAS sisteminin kararlılığını sağlamak için çoğunlukla asidik blank 5 veya 10 dakika örnek girişi boyunca geçirilir. Hava/yakıt karışımının kontrolü önemlidir çünkü her bir elementin ölçümü, ısıtılmış optik hücre içerisindeki uçucu hidrür dekompozisyonuna bağlıdır. Alevin ısısının kesilemesi gerektiği unutulmamalıdır. Optimizasyon elementi içeren solüsyonun püskürtülmesi ve maksimum ışık absorbansının sağlanana kadar yakıt/oksidant karışımının ayarlanmasını içerir. Aynı zamanda yakma başlığının pozisyonu, optik hücre ve örnek verme hızı ayarlanmalıdır (Zhang, 2007).



**Şekil 1.11.** Hidrür Oluşturma Yönteminin Şematik Gösterimi.

Çalışmamızın temel amacı; giriş bölümünde de ayrıntılı şekilde açıklandığı üzere, yapısı ve matabolizması gereği plasental bariyerlerden geçebilen ve sonuç olarak plasenta ve anne biyolojik örneklerinde toksisite açısından önem teşkil eden cıva düzeylerinin belirlenmesi hedef alınmıştır. Ek olarak, cıva maruziyeti açısından ülkemizdeki bireylerin ve yenidoğanların risk altında olup olmadıklarının belirlenmesi çalışmamızın ikinci amacını oluşturmaktadır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1 Gereçler

#### 2.1.1 Analiz Örnekleri

Çalışmamızda kullanılan plasenta, anne kanı, kordon kanı, anne saçı ve anne idrarı numuneleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, Mart 2010 ve Mart 2011 tarihleri arasında doğum yapan, 18–45 yaş arasında, son 5 yılda Ankara ve çevresinde yaşamış, bilinen bir metal maruziyeti olmayan 113 gönüllü anneden alınmıştır. Gönüllülerden alınan bilgilere göre klinik ve sosyodemografik özellikleri içeren form dolduruldu.

Bu çalışma; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 11 Temmuz 2011 tarih ve 33-730 sayılı kararı ve izni ile yürütülmüştür.

Analiz örneklerinin sıra numarası, yaş, sigara kullanımı, balık tüketim sıklığı, gri dolgu sayısı ve meslek bilgilerine ait veriler çizelge 2.1’de belirtilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Analiz örneklerine ait sıra numarası, yaş, sigara kullanımı, balık tüketim sıklığı, gri dolgu sayısı ve meslek bilgileri.

| Sıra No | Yaş | Sigara Kullanımı | Balık Tüketim Sıklığı | Gri Dolgu Sayısı | Meslek              |
|---------|-----|------------------|-----------------------|------------------|---------------------|
| 1       | 26  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 1                | ev hanımı           |
| 2       | 25  | Yok              | Nadir                 | 0                | ev hanımı           |
| 3       | 34  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 3                | memur               |
| 4       | 21  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı           |
| 5       | 23  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 3                | ev hanımı           |
| 6       | 30  | Yok              | Nadir                 | 4                | araştırma görevlisi |
| 7       | 31  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 0                | memur               |
| 8       | 24  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 1                | ev hanımı           |

| Sıra No | Yaş | Sigara Kullanımı | Balık Tüketim Sıklığı | Gri Dolgu Sayısı | Meslek            |
|---------|-----|------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
| 9       | 29  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 1                | doktor            |
| 10      | 23  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 5                | ev hanımı         |
| 11      | 34  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı         |
| 12      | 25  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 1                | ev hanımı         |
| 13      | 25  | Yok              | Haftada 2-3 kez       | 0                | ev hanımı         |
| 14      | 33  | Yok              | Nadir                 | 1                | akademik personel |
| 15      | 21  | Yok              | Nadir                 | 0                | öğretmen          |
| 16      | 27  | Yok              | Nadir                 | 0                | muhasebeci        |
| 17      | 38  | Yok              | Nadir                 | 2                | öğretmen          |
| 18      | 24  | Yok              | Nadir                 | 2                | ev hanımı         |
| 19      | 25  | Yok              | Nadir                 | 2                | ev hanımı         |
| 20      | 29  | 1.0              | Nadir                 | 3                | ev hanımı         |
| 21      | 38  | Yok              | Nadir                 | 0                | memur             |
| 22      | 30  | Yok              | Nadir                 | 2                | ev hanımı         |
| 23      | 31  | 1.0              | Nadir                 | -                | turizm            |
| 24      | 30  | Yok              | Nadir                 | 3                | ev hanımı         |
| 25      | 27  | 1.0              | Nadir                 | 0                | ev hanımı         |
| 26      | 38  | Yok              | Nadir                 | 2                | öğretmen          |
| 27      | 22  | Yok              | Nadir                 | 0                | ev hanımı         |
| 28      | 24  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 2                | ev hanımı         |
| 29      | 38  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 3                | ev hanımı         |
| 30      | 25  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 0                | ev hanımı         |
| 31      | 22  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 1                | ev hanımı         |
| 32      | 33  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 0                | ev hanımı         |
| 33      | 36  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | -                | ev hanımı         |
| 34      | 20  | Yok              | 3.0                   | 1                | ev hanımı         |
| 35      | 21  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 1                | ev hanımı         |
| 36      | 31  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 0                | ev hanımı         |
| 37      | 31  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 4                | ev hanımı         |
| 38      | 29  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 3                | ev hanımı         |
| 39      | 30  | Var              | Ayda 1-2 kez          | 0                | turizm            |

| Sıra No | Yaş | Sigara Kullanımı | Balık Tüketim Sıklığı | Gri Dolgu Sayısı | Meslek        |
|---------|-----|------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| 40      | 19  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 4                | ev hanımı     |
| 41      | 31  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 1                | ev hanımı     |
| 42      | 35  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 5                | öğretmen      |
| 43      | 31  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 4                | öğretmen      |
| 44      | 29  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 2                | ev hanımı     |
| 45      | 23  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 2                | ev hanımı     |
| 46      | 22  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | -                | ev hanımı     |
| 47      | 35  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 6                | öğretmen      |
| 48      | 27  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 5                | ev hanımı     |
| 49      | 30  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 50      | 25  | Var              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 51      | 36  | Var              | Haftada 1-2 kez       | -                | ev hanımı     |
| 52      | 41  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | öğretmen      |
| 53      | 24  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 54      | 19  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 4                | ev hanımı     |
| 55      | 29  | Var              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 56      | 26  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 6                | ev hanımı     |
| 57      | 32  | Var              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 58      | 24  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | otoparkçı     |
| 59      | 33  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 60      | 31  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 61      | 30  | Yok              | Haftada 2-3 kez       | 0                | bankacı       |
| 62      | 37  | Yok              | Haftada 2-3 kez       | 3                | fizyoterapist |
| 63      | 34  | Yok              | Nadir                 | 0                | öğretmen      |
| 64      | 21  | Yok              | Nadir                 | 4                | ev hanımı     |
| 65      | 26  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 0                | ev hanımı     |
| 66      | 30  | Yok              | Ayda 1-2 kez          | 5                | doktor        |
| 67      | 30  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 0                | ev hanımı     |
| 68      | 27  | Yok              | Haftada 1-2 kez       | 2                | ev hanımı     |
| 69      | 27  | Yok              | Nadir                 | 0                | ev hanımı     |
| 70      | 27  | Yok              | Nadir                 | 0                | özel sektör   |

| <b>Sıra No</b> | <b>Yaş</b> | <b>Sigara Kullanımı</b> | <b>Balık Tüketim Sıklığı</b> | <b>Gri Dolgu Sayısı</b> | <b>Meslek</b>      |
|----------------|------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------|
| 71             | 26         | Yok                     | Nadir                        | 0                       | danışman           |
| 72             | 32         | Yok                     | Nadir                        | 0                       | sekreter           |
| 73             | 24         | Var                     | Nadir                        | -                       | ev hanımı          |
| 74             | 34         | Yok                     | Nadir                        | 2                       | memur              |
| 75             | 34         | Yok                     | Nadir                        | 0                       | ev hanımı          |
| 76             | 30         | Yok                     | Nadir                        | 0                       | ev hanımı          |
| 77             | 31         | Yok                     | Nadir                        | 1                       | memur              |
| 78             | 32         | Var                     | Nadir                        | 2                       | ev hanımı          |
| 79             | 20         | Yok                     | Nadir                        | 2                       | ev hanımı          |
| 80             | 32         | Yok                     | Nadir                        | 0                       | ev hanımı          |
| 81             | 27         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | -                       | ev hanımı          |
| 82             | 24         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 2                       | kuaför             |
| 83             | 20         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 84             | 26         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 85             | 19         | Var                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 86             | 20         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 87             | 29         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 2                       | ev hanımı          |
| 88             | 33         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 89             | 28         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | öğretmen           |
| 90             | 32         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 91             | 26         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 2                       | ev hanımı          |
| 92             | 38         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 4                       | ev hanımı          |
| 93             | 25         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | anestezi teknikeri |
| 94             | 22         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | -                       | ev hanımı          |
| 95             | 32         | Yok                     | Ayda 1-2 kez                 | 0                       | ev hanımı          |
| 96             | 29         | Var                     | Ayda 1-2 kez                 | 1                       | memur              |
| 97             | 26         | Var                     | Haftada 1-2 kez              | 1                       | ev hanımı          |
| 98             | 28         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | ev hanımı          |
| 99             | 30         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | kuaför             |
| 100            | 33         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | memur              |
| 101            | 32         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | memur              |

| <b>Sıra No</b> | <b>Yaş</b> | <b>Sigara Kullanımı</b> | <b>Balık Tüketim Sıklığı</b> | <b>Gri Dolgu Sayısı</b> | <b>Meslek</b> |
|----------------|------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------|
| 102            | 36         | Var                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | ev hanımı     |
| 103            | 26         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | ev hanımı     |
| 104            | 33         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | 0                       | memur         |
| 105            | 37         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | 0                       | ev hanımı     |
| 106            | 34         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | ev hanımı     |
| 107            | 25         | Var                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | ev hanımı     |
| 108            | 32         | Yok                     | Haftada 1-2 kez              | 4                       | memur         |
| 109            | 29         | Var                     | Haftada 1-2 kez              | -                       | öğretmen      |
| 110            | 34         | Yok                     | Haftada 2-3 kez              | -                       | ev hanımı     |
| 111            | 30         | Var                     | Nadir                        | -                       | bankacı       |
| 112            | 35         | Yok                     | Nadir                        | 1                       | ev hanımı     |
| 113            | 35         | Var                     | Nadir                        | 0                       | ev hanımı     |

### 2.1.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

|  |                         |
|--|-------------------------|
| Atomik Absorbsiyon Spektrometresi              | Varian AA240Z Zeeman    |
| Hg Oyuk Katot Lambası                          | Varian Spectra AA Lamp  |
| Argon Tüpü                                     |                         |
| Hassas Terazı                                  | Mettler Toledo 4 digit  |
| Mikrodalga Fırın                               | Mars X press            |
| Su Pürifikasyon Sistemi                        | Human UP 900 Scholar-UV |
| Etüv   | Memmert                 |
| Otomatik Pipetler                              | Ephendorf               |
| Polipropilen, Kapaklı Tüpler ( 15, 25 ml' lik) |                         |
| Cam Malzemeler                                 |                         |

### 2.1.3 Kullanılan Kimyasal Maddeler

|                       |                             |
|-----------------------|-----------------------------|
| Hg Standart Çözeltisi | AA Standart Etanol pour SCP |
| Hidrojen Peroksit     | Merck                       |
| Sodyum Bor Hidrür     | Fluka                       |
| Sodyum Hidroksit      | Merck                       |
| Hidroklorik Asit      | Merck                       |
| Triton X              | Scharlau                    |
| Nitrik Asit           | Merck                       |
| Orto Fosforik Asit    | Merck                       |

## 2.2 Yöntem

### 2.2.1 Analiz Öncesi Ön İşlemler

#### 2.2.1.1 Kan Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri

Anne kan örnekleri, doğum sonrası, EDTA'lı vakumlu tüplere 10 ml olacak şekilde alındı. Kordon kanları ise pıhtılaşmanın önlenmesi amacıyla doğumdan hemen sonra plasentanın içerisinden çekilerek EDTA'lı vakumlu tüplere alındı. Alınan tüm kan örnekleri numaralandırılarak analiz zamanına kadar +4<sup>0</sup>C'de saklandı.

+4<sup>0</sup>C'den çıkarılan kanlardan 1 ml'er tam kan örnekleri çekilerek yüksek sıcaklığa dayanıklı Cem Mars Xpress mikrodalga fırına ait teflon tüplerine konuldu. Ardından üzerine 5 ml %65'lik nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) eklenerek Çizelge 2.1.'de belirtilen mikrodalga fırına ait yakma programında yakıldı. Örnekler soğuduktan sonra her bir örneğin üzerine 2 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklendi ve tüplerin ağızları kapatılarak 1 saat boyunca çeker ocakta bekletildi. Teflon tüpler içerisindeki çözeltiler 15 ml'lik polipropilen tüplere konuldu ve çözelti hacmi deiyonize su ile 10 ml'e tamamlanarak Hidrür Sistemli Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazında (Varian Vapor Generation Accessory (VGA77)) Cold Vapor yöntemi ile ölçüm için hazır duruma getirildi. Örnekler analiz anına dek kapaklı polipropilen tüplerin içinde, +4 <sup>0</sup>C' de saklandı.

**Çizelge 2.2.** Mikrodalga fırına kan numunesi yakma programı.

| Max. Güç (Watt) | Güç % | Zaman (dak.) | Basınç (bar) | Sıcaklık (°C) | Bekleme (dak.) |
|-----------------|-------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| 1600            | 100   | 15.00        | -            | 200           | 15.00          |

### 2.2.1.2 Plasenta Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri

Analiz için alınan plasentalar, aynı gün içerisinde homojenizasyonun sağlanması amacıyla 6 farklı bölgesinden kesit alındı ve % 0,1'lik Triton-X çözeltisinde yıkandı. Ardından bu plasenta parçacıkları distile su ile muamele edildikten sonra polipropilen idrar kaplarına konuldu ve analiz zamanına kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Polipropilen idrar kaplarından çıkarılan plasenta dokuları derin dondurucudan alınarak analiz için gerekli yaklaşık  $2\text{ cm}^3$  hacminde parça kesildi ve oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra cam tabla üzerine aktarıldı. Cam tabla üzerindeki dokular, tabla ile birlikte, önceden  $75^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlanmış etüvde 24 saat kurumaya bırakılarak doku ağırlığının sabitlenmesi amaçlandı. Hassas terazide kurutulmuş dokular tartıldı ve herbir numuneden 1 gr'lık kısım alınarak Cem Mars Xpress mikrodalga fırına ait olan yüksek sıcaklığa dayanıklı teflon tüplerine alındı. Dokuların üzerine 5 ml %65'lik nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ ) eklenerek Çizelge 2.1.'de belirtilen aynı mikrodalga yakma programında yakıldı. Örnekler soğuduktan sonra her bir örneğin üzerine 2 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  eklendi ve tüplerin ağızları kapatılarak 1 saat boyunca çeker ocakta bekletildi. Teflon tüpler içerisindeki çözeltiler 15 ml'lik polipropilen tüplere konuldu ve çözelti hacmi deiyonize su ile 10 ml'e tamamlanarak Hidrür Sistemli Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazında (Varian Vapor Generation Accessory (VGA77)) Cold Vapor yöntemi ile ölçüm için hazır duruma getirildi. Örnekler analiz anına dek kapaklı polipropilen tüplerin içinde,  $+4^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı.

### 2.2.1.3 Saç Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri

Saç örnekleri annelerin ense bölgesinden 1-2 cm uzunluğunda olacak şekilde alındı. Yıkama işlemi amacıyla %0,1'lik triton-X çözeltisi ve sonrasında birkaç kademeli olacak şekilde distile su kullanıldı. Yıkama işleminin ardından saç örnekleri kurutma kağıtları üzerine numaralandırılarak dizildi ve 24 saat boyunca kurumaya bırakıldı.



Cıva analizi için; sırasıyla 100 mg saç örneği hassas bir şekilde tartıldıktan sonra Cem Mars Xpress mikrodalga fırın teflon tüplerine konuldu. Ardından herbir numunenin üzerine 5 ml %65'lik nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) eklendikten sonra Çizelge 2.1.'de belirtilen aynı mikrodalga yakma programında yakıldı. Örnekler soğuduktan sonra her bir örneğin üzerine 2 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklendi ve tüplerin ağızları kapatılarak 1 saat boyunca çeker ocakta bekletildi. Teflon tüpler içerisindeki çözeltiler 15 ml'lik polipropilen tüplere konuldu ve çözelti hacmi deiyonize su ile 10 ml'e tamamlanarak Hidrür Sistemli Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazında (Varian Vapor Generation Accessory (VGA77)) Cold Vapor yöntemi ile ölçüm için hazır duruma getirildi. Örnekler analiz anına dek kapaklı polipropilen tüplerin içinde, +4 °C' de saklandı.

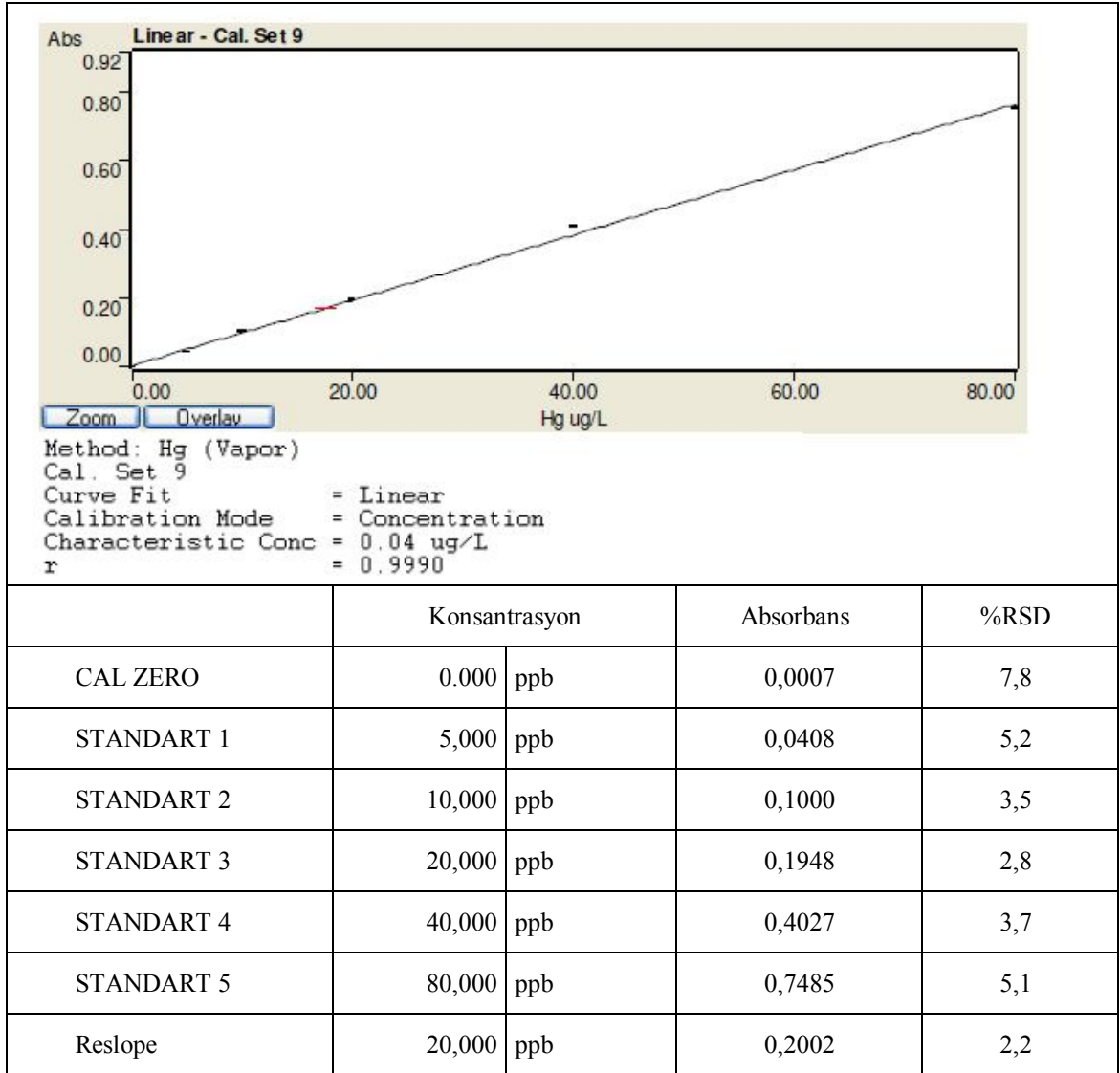
#### **2.2.1.4 İdrar Örneklerinin Analiz Öncesi Ön İşlemleri**

Analiz için alınan ve derin dondurucuda muhafaza edilen anne idrar örneklerinden 1 ml'er çekilerek mikrodalga fırında yakılmaksızın 15 ml'lik polipropilen tüplere konuldu ve çözelti hacmi deiyonize su ile 10 ml'e tamamlanarak Hidrür Sistemli Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazında (Varian Vapor Generation Accessory (VGA77)) Cold Vapor yöntemi ile ölçüm için hazır duruma getirildi. Örnekler analiz anına dek kapaklı polipropilen tüplerin içinde +4 °C' de saklandı.

#### **2.2.2 Analiz İşlemleri**

Analiz için uygun duruma getirilmiş olan plesanta ve anne biyolojik örneklerindeki toplam cıva metali analizi için Hidrür Sistemli Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazında (Varian Vapor Generation Accessory (VGA77)) Cold Vapor yöntemi ile cıva oyuk katot lambası kullanılmış, dalgaboyu 253,7 nm'ye ayarlanmıştır. Yöntemde taşıyıcı gaz olarak argon kullanılmıştır. Cıva bileşikleri asidik ortam içinde uygun redüktant kullanılarak serbest cıva metaline indirgenmiştir. Asidik ortamın sağlanması için 5M HCl kullanılmıştır. Redüktant olarak %0.3 NaBH<sub>4</sub> ve

%0.5 NaOH içeren çözelti kullanılmıştır. Yöntemde kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1000 ppm'lik cıva stok çözeltisinden 80, 40, 20, 10, 5 ppb konsantrasyonlarda standart çözeltileri hazırlanmıştır. Piklerin ölçümü entegrasyon ile; kalibrasyon hesabı ise konsantrasyon modu ile yapılmıştır. Kalibrasyon 25 örnekte bir tekrarlanmış ve örnekler için 3 kez ölçüm yapılmıştır.



**Şekil 2.1** Cıva Analizine Ait Kalibrasyon Grafiği

Cıva analizi için soguk buhar yöntemli atomik absorpsiyon cihazında uygulanan metod Çizelge 2.3.'de verilmiştir.

**Çizelge 2.3.** Cıva analizine ait atomik absorpsiyon cihazında uygulanan metod

|                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| Element – matriks             | : Hg – Kan, İdrar ve Saç |
| Enstrüman                     | : Buhar                  |
| Konsantrasyon birimi          | : µg/L                   |
| Enstrüman modu                | : Absorbans              |
| Örnekleme                     | : Otomatik-Karıştırma    |
| Kalibrasyon modu              | : Konsantrasyon          |
| Ölçüm modu                    | : Pik yüksekliği         |
| Standart tekrarı              | : 3                      |
| Örnek tekrarı                 | : 3                      |
| Ekspansiyon faktör            | : 1,0                    |
| Eğri çizimi                   | : 7 noktalı              |
| Konsantrasyon ondalık aralığı | : 2 basamak              |
| Dalga boyu                    | : 253,7 nm               |
| Slit genişliği                | : 0,5 nm                 |
| Gain                          | : % 44                   |
| Background                    | : BC on                  |
| Standart 1                    | : 5,0 µg/L               |
| Standart 2                    | : 10,0 µg/L              |
| Standart 3                    | : 20,0 µg/L              |
| Standart 4                    | : 40,0 µg/L              |
| Standart 5                    | : 80,0 µg/L              |
| Reslope standardı             | : Standart 3             |
| Reslope alt limit             | : % 20                   |
| Reslope üst limit             | : % 150                  |
| Rekalibrasyon                 | : 50 örnekte bir         |
| Kalibrasyon algoritması       | : Liner                  |
| Ölçüm süresi                  | : 2 s                    |
| Ön ölçüm erteleme süresi      | : 45 s                   |
| Buhar tipi                    | : Soğuk buhar            |

### 3. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen plasenta, anne kanı, kordon kanı, anne saçı ve anne idrarı biyolojik örnekleri Mart 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında doğum yapan toplam 113 gönüllü annelerden alınmıştır. Çalışılan bu örneklerde cıva düzeyleri belirlenmiştir. Cıva düzeylerinin, annenin yaş, sigara kullanımı, balık tüketimi, gri dolgu sayısı ve mesleğine göre anne kanı, kordon kanı, saç, plasenta ve anne idrarındaki cıva düzeylerinin istatistiksel analizi yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında anlamlılık düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla parametrik özelliği taşıyan gruplarda bağımsız örneklerde student t-testi; sayılı veriler için pearson korelasyonu hesaplandı.

#### 3.1 Biyolojik Örneklerin Genel Değerlendirilmesi

Çalışmamızda incelenen anne kanı, kordon kanı, plasenta, saç ve anne idrarında belirlenen ortalama cıva seviyeleri Çizelge 3.1’de tanımlanmıştır.

**Çizelge 3.1.** Anne kanı kordon kanı, plasenta, saç ve anne idrarında belirlenen ortalama cıva seviyeleri.

| Biyolojik Materyal | Cıva Düzeyi (ppb) |                    |         |          |
|--------------------|-------------------|--------------------|---------|----------|
|                    | N                 | Ortalama±S.S       | Minimum | Maksimum |
| <b>SAÇ</b>         | 113               | 121,2740±279,25711 | 12,58   | 2542,65  |
| <b>ANNE KANI</b>   | 113               | 3,3122±1,37972     | 0,72    | 8,05     |
| <b>KORD KANI</b>   | 113               | 3,6184±3,68838     | 0,15    | 25,18    |
| <b>PLASENTA</b>    | 113               | 12,3208±11,25283   | 3,08    | 87,58    |
| <b>ANNE İDRARI</b> | 113               | 2,7445±2,45164     | 0,13    | 20,02    |

### 3.2. Plasenta ve Anne Biyolojik Örneklerinde Cıva Düzeylerinin Birbiriyle Olan İlişkileri

Çalışmamız dahilinde olan biyolojik örneklerde belirlenen cıva düzeylerinin birbiriyle olan ilişkileri Pearson Korelasyon Testi kullanılarak hesaplanmış ve korelasyon katsayıları Çizelge 3.2’de belirtilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde cıva düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkileri.

| Örnekler (n=113) | Anne saçı | Anne kanı | Kordon kanı  | Plasenta | Anne İdrarı |
|------------------|-----------|-----------|--------------|----------|-------------|
| Anne Saçı        | 1         |           |              |          |             |
| Anne Kanı        | 0,01      | 1         |              |          |             |
| Kordon Kanı      | -0,06     | -0,01     | 1            |          |             |
| Plasenta         | 0,03      | 0,00      | <b>0,23*</b> | 1        |             |
| Anne İdrarı      | -0,11     | -0,04     | 0,06         | -0,13    | 1           |

\*p<0,05

Anne plasenta ve biyolojik örneklerinin birbirleri ile korelasyonu incelendiğinde plasenta cıva düzeyi ve kordon kanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (r=0,23 ve p=0,014). Bununla birlikte diğer numunelerdeki cıva konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Bunların dışında; annenin balık tüketimi, ağızındaki gri dolgu sayısı ve sigara kullanımı gibi veriler açısından da değerlendirilmiş, fakat bu parametrelerle incelediğimiz plasenta ve anne biyolojik örnekleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır (p>0,05).

### 3.3 Cıva Düzeyleri İle Balık Tüketimi Arasındaki İlişki

Anne plasenta ve biyolojik örneklerine ait belirlenen cıva seviyelerinin annenin balık tüketimine göre istatistiksel analizi yapılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 19.0 programı kullanılarak, student t-test analizi yapılmıştır.

İstatistiksel analiz yapılırken anne balık tüketimi haftada 2-3 kez, haftada 1-2 kez, ayda 1-2 kez ve nadir olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Anne kanı cıva düzeyleri ile annelerin balık tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur ( $p= 0,026$ ).

**Çizelge 3.3.** Biyolojik örneklerde belirlenen cıva düzeyleri ile bireylerin diyet balık tüketimine ait istatistiksel veriler.

| Diyet Balık Tüketimi    |              | Birey sayısı (n) | Ortalama değer | Std sapma | p değeri      |
|-------------------------|--------------|------------------|----------------|-----------|---------------|
| Saç- Cıva (ppb)         | Haftada 2- 3 | 4                | 40,62          | 8,24      | <b>0,371</b>  |
|                         | Haftada 1-2  | 38               | 1,39           | 1,3       |               |
|                         | Ayda 1-2     | 38               | 1,26           | 1,01      |               |
|                         | Nadir        | 33               | 1,04           | 1,21      |               |
| Anne Kanı- Cıva (ppb)   | Haftada 2- 3 | 4                | 5,22           | 1,96      | <b>0,026*</b> |
|                         | Haftada 1-2  | 38               | 3,31           | 1,4       |               |
|                         | Ayda 1-2     | 38               | 3,45           | 1,24      |               |
|                         | Nadir        | 33               | 2,91           | 1,25      |               |
| Kordon Kanı- Cıva (ppb) | Haftada 2- 3 | 4                | 3,35           | 1,51      | <b>0,791</b>  |
|                         | Haftada 1-2  | 38               | 3,65           | 4,04      |               |
|                         | Ayda 1-2     | 38               | 3,58           | 4,32      |               |
|                         | Nadir        | 33               | 3,64           | 2,6       |               |
| Plasenta- Cıva (ppb)    | Haftada 2- 3 | 4                | 4,43           | 0,76      | <b>0,376</b>  |
|                         | Haftada 1-2  | 38               | 14,31          | 14,43     |               |
|                         | Ayda 1-2     | 38               | 13,53          | 11,19     |               |
|                         | Nadir        | 33               | 9,57           | 5,92      |               |

|                                  |              |    |      |      |              |
|----------------------------------|--------------|----|------|------|--------------|
| <b>İdrar-<br/>Cıva<br/>(ppb)</b> | Haftada 2- 3 | 4  | 3,26 | 2,1  | <b>0,791</b> |
|                                  | Haftada 1-2  | 38 | 2,49 | 1,65 |              |
|                                  | Ayda 1-2     | 38 | 2,42 | 1,88 |              |
|                                  | Nadir        | 33 | 3,33 | 3,5  |              |

(\* p<0,05)

### **3.4 Cıva Düzeylerinin Gri Dolgu Sayısı, Sigara Kullanımı ve Yaş Arasındaki İlişki**

Anne plasenta ve biyolojik örneklerine ait belirlenen cıva seviyelerinin Gri Dolgu Sayısı, Sigara Kullanımı ve Yaşına göre istatistiksel analizi yapılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 19.0 programı kullanılarak, student t-test analizi yapılmıştır.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Cıva endüstriyel kullanımı açısından en eski metallere birisidir. Elementel halde cıva, metalik cıva olarak bilinen sıvı halde bulunan gri bir metaldir. Fakat bununla birlikte cıva mercurous iyon ( $Hg_2^{+2}$ ) ve mercuric iyon ( $Hg^{+2}$ ) olmak üzere iki farklı yükseltgenme basamağında bulunur. Ve böylelikle farklı organometalik bileşikler (alkil cıva, alkoksi cıva ve fenil cıva), metil cıva ve dimetil cıva gibi kısa zincirli alkil cıva bileşikleri olarak bulunurlar, bu cıva bileşikleri toksikolojik etkileri açısından en tehlikeli olan bileşiklerdir. Bu organometalik bileşiklerin anorganik yapıları ile karşılaştırıldığında lipidlerde daha yüksek çözünürlüğü vardır. Bu özellikleri lipidik hücresel membranlardan geçişi kolaylaştırır ve böylece potansiyel toksik etkilerde bir artış görülür (EPA, 1997; Baird ve Cann, 2004).

Cıva endüstride odontoloji, farmakoloji, altın madenciliği ve tarım gibi bir çok kullanım alanına sahiptir. Bu uygulamardan pek çoğu cıvanın diğer metallere amalgam oluşturabilen spesifik özelliğine dayanır. Örneğin, odontolojide dişlerdeki oyukları doldurmak amacıyla cıva-gümüş amalgamları kullanılır. Zamanla dolgu maddesi, besinlerin çiğnenmesi sırasında, çok küçük cıva miktarları buharlaşır ve beyine ulaşır (Baird ve Cann, 2004). Beyinde belirlenen cıva seviyelerinin, dişteki amalgam dolgu sayısı ile orantılı olarak belirlendiği çalışmalar mevcuttur. Kingman ve arkadaşlarının Amerikan ordusuna mensup bireyler arasında yaptığı bir çalışmada, amalgam dolgulara sahip bireylerde idrar ve kan cıva seviyeleri 4-5 kat daha fazla belirlenmiştir (Kingman ve ark., 1998).

Son yıllarda, cıva metalinin yaygın kullanımı, su ve besinler başta olmak üzere çevresel kontaminasyonda belirgin bir düzeyde artışa neden olmuştur (NRC, 2001; Sanfeliu ve ark., 2003; Crespo-Lopez ve ark., 2005). Örneğin, Amazon bölgesi, cıvanın diğer metallere kolayca bağlanma özelliğinden dolayı altın madenciliği alanında yaygın kullanımı nedeniyle, dünyadaki kronik olarak cıva kirliliğinin bulunduğu bir bölgedir (Crespo-Lopez ve ark., 2005; Pinheiro ve ark., 2007). Cıva-altın amalgamlarının oluşumu her iki metalinde nehir ve sığrak



sedimentlerinden kolaylıkla ayrılabilmesine olanak tanır (Baird ve Cann, 2004; Pinheiro ve ark., 2007). Altın parçacıklarının ayrılması amacıyla amalgamların ısıtılması sonucunda cıvanın çevreye dağılır. Yerçekimi nedeniyle, cıva, nehir yataklarında birikir ve sedimentlere karışır. Sonrasında matanojenik bakterilerin anorganik cıvayı metilcıvaya dönüştürmesi yoluyla biyotransformasyona uğrar (Baird ve Cann, 2004; Gochfeld, 2003; Bahia, 1999). Sonuç olarak, akuatik biota cıva kontaminasyonu açısından önemli bir önem kazanmış olur (Gochfeld, 2003; Pinheiro ve ark., 2007; Pinheiro ve ark., 2006).

Beklendiği üzere, cıvanın altın madenciliğinde kullanımı nedeniyle Amazon bölgesi, akuatik biotadaki cıva kontaminasyonu açısından sorunlu bir bölge haline gelir (Malm, 1998). Tapajos nehrinde (Amazondaki temel akarsu yollarından bir tanesi) yapılan bir çalışmada, karnivor türlerinde en yüksek cıva konsantrasyonları (yaklaşık 500 ppb) belirlenmiştir (Malm, 1998; Dos Santos ve ark., 2000). Sonuç olarak nehir kenarına konumlanmış yerleşim bölgelerinde balık tüketimi sonucunda yüksek oranda alınan metilcıva nedeniyle kronik maruziyet ortaya çıkmıştır (De Sa ve ark., 2006; Pinheiro ve ark., 2007; Pinheiro ve ark., 2006; Pinheiro ve ark., 2008).

Organometalik cıva bileşiklerine ek olarak, thimerosal olarak bilinen (thimerosal, sodyum etilcıva, tiyosalisilat) ve etilcıva içeren antibakteriyel ve antifungal ajanların kullanılması, aynı zamanda 1930'lardan beri boyalar, topikal ilaçlar, kontak lens temizleyicileri ve kozmetiklerde antiseptik ve koruyucu olarak kullanılması söz konusudur. Birleşmiş Milletler'de thimerosalın 30'dan fazla aşıda lisanslı olarak kullanılması kaygıları arttırmış ve sonucunda günümüzde aşılarda thimerasol kullanımı bırakılmıştır (Elferink, 1999; Young ve ark., 2008).

Cıva buharının insanlar üzerindeki reproduktif etkileri ile çok fazla çalışma mevcut değildir. Bir çokğu doğu Avrupada gerçekleştirilmiş olan, sonucunda, menstrual anormalliklerin raporlandığı, maruziyet gerçekleşen kişilerde kanama olgularının geliştiği çalışmalar yapılmıştır (Crespo-Lopez ve ark., 2005; NRC, 2001). Bu çalışmalardan iki tanesi dental işçileri ile yapılmıştır (Bahia, 1999; Malm, 1998).

Her ne kadar cıva gastrointestinal ve deri yolu ile düşük oranda absorblansa da, cıva buharı akciğerler boyunca belirgin bir şekilde absorblanır (Clarkson ve ark., 1984). Çözölmüş buhar, kanda durduğu süre boyunca, oksitlendiği ve çok yavaş bir şekilde elimine edildiği kan beyin bariyerine geçer (Clarkson, 1989). Mesleki olarak maruziyet yaşamış kişilerle yapılan nekropsi çalışmaları göstermiştir ki; bu kişilerin hipofiz bezi, tiroid ve beyinlerinde yüksek konsantrasyonlarda cıva belirlenmiştir (Nylander ve ark., 1991; Kosta ve ark., 1975) ve cıvanın bu dokularda uzun yıllar boyunca bulunduğu gözlemlenmiştir (Cavanaugh, 1988). Cıvanın biyolojik olarak aktif olması ve bu nedenle endokrin ve üreme işlevi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Kronik cıva maruziyeti olan kişilerle yapılmış üç çalışmada cıvanın hipofiz bezi ve tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Langworth ve ark., 1990; McGregor ve ark., 1991). Bu çalışmaların sonucunda, hipofiz ve tiroid fonksiyonlarının normal olduğu fakat prolaktin ve seks hormonlarının bağlandığı globölün konsantrasyonlarında farklılıkların olduğu belirlenmiştir.

Cıvanın beyin, hipofiz bezi ve tiroide biriktiği, hayvanlarda ovulasyona zarar verdiği ve kadınlarda cıva maruziyetinin anormal menstrual döngüleri neden olduğu ve cıva buharının kadınlarda doğurganlığı azaltabildiğine dair deliller bulunmaktadır. Rowland ve arkadaşları (1995) kadın dişçi asistanlarının katıldığı cıva seviyelerinin ölçüldüğu bir çalışma yürütmüşlerdir. Cıva, gümüş amalgam dolgularında kullanılan temel bileşendir. Çoğu dişçi kliniklerinde amalgam hazırlıkları asistanlar tarafından yapılmaktadır. Sonuç olarak, bir çok asistan amalgamlara el ile dokunmasalar bile kronik olarak düşük konsantrasyonlarda cıva buharına maruz kalmaktadırlar. Genel popölasyonla veya diğer dental personelle karşılaştırıldığında idrar cıva konsantrasyonları dişçi asistanlarında daha fazla bulunmuştur (Kelman, 1978; Smart, 1985).

Rowland ve arkadaşlarının (1995) kadın dişçi asistanları ile yaptığı çalışmada mesleki olarak cıva buharına maruz kalan kadınlarda (haftada 30 veya daha fazla amalgam hazırlayan ve hijyen kurallarına uymayan) doğurganlıkta düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç daha önce hayvan çalışmaları rapor edilen menstrual döngü problemleri ile tutarlıdır.

Al-Saleh ve arkadaşları 2011 yılında, 1578 kadına ait plasenta, umbilikal kordon ve anne kan örneklerinde kurşun, kadmiyum ve cıva seviyelerinin belirlendiği bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, anne ve yenidoğanlarda ağır metal maruziyetlerinin maternal maruziyetteki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmadaki belirlenen cıva seviyelerini incelediğimizde, anne ve kordon kanı örneklerinde, sırasıyla %11,2 ve %13'ünde cıva seviyesi Environmental Protection Agency (EPA) referans dozu olan 5,8 µg/l değerinin üzerinde bulunmuştur. Bu referans seviyenin, kordon kanı/ anne kanı oranındaki farmakokinetik değişikliği de göz önünde bulundurmak için düşürülmesi konusunda bir çok argüman vardır (Stern and Smith, 2003). German Federal Environmental Agency, ayda üç defadan daha az balık tüketen kadınlar (18-69 yaş arası) için cıva seviyesini 2,0 µg/l olarak revize etmiştir (Wilhelm ve ark., 2004). Yaklaşık olarak, kadınların %49'unda cıva seviyesi 2,0 µg/l seviyesinin üstünde bulunmuştur. Annelerin %50'sinde kuru plasentadaki cıva seviyeleri 0.031-13.0 µg/g arasında değişen miktarlarda bulunmuştur. Regresyon analizleri göstermiştir ki, kan ve plasentadaki metal seviyeleri bir çok faktörden etkilenmektedir. Bu çalışmadaki Suudi anneler ve yenidoğanlar mesleki olarak maruziyet grubunda değilllerdi. Bu nedenle çevresel faktörler, diyet, yaşam stili ve kültürel alışkanlıklar gibi bir çok faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir.

Salahi ve Esmaili-Sari (2010), İran'ın Mahshahr bölgesinde, balık tüketiminin cıva maruziyetindeki etkilerini araştırmak için 149 hamile kadının dahil olduğu bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarının sonucunda saçtaki toplam cıva konsantrasyonunu 3,52 µg/g (0.44–53.56 µg/g) olarak belirlemişlerdir. Çalışmadaki annelerin %5,4'ünde toplam saç cıva seviyesi 10 µg/g'in üzerinde belirlenmiştir. WHO verilerine göre maternal saç cıva seviyesi için sınır değer 5 µg/g'dir. Burada ciddi bir şekilde taze deniz balığı tüketiminin saç cıva seviyelerinde artışa neden olduğu görülmüştür (p=0,04). En yüksek ortalama saç cıva seviyesi (4,93 µg/g) haftada birkaç kez balık tüketen grupta belirlenmiştir. Bunların haricinde, bu çalışmada, yaş ve yerleşim bölgesinin de saç cıva konsantrasyonları üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Mahshahr bölgesinde balık tüketiminin fazla olması, sonuç olarak anne karnındaki bebeklerinde prenatal yoldan cıvaya maruz kaldığı

görülmüştür. Daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında hamile kadınlarda saç cıva seviyeleri 0,45 ila 34,5 ppm arasında değişmektedir (Oken ve ark., 2005; Pinheiro ve ark., 2005; Alves ve ark., 2006; Counter ve ark., 2006; Gao ve ark., 2006; Gibicar ve ark., 2006; Montuori ve ark., 2006; Murata ve ark., 2006a; Van Wijngaarden ve ark., 2006; Zhang and Wang, 2006; Anwar ve ark., 2007; Diez ve ark., 2008; Gao ve ark., 2007; Knobeloch ve ark., 2007; Marques ve ark., 2007; Ohno ve ark., 2007; Rojas ve ark., 2007; Zhang ve Wong, 2007). Bu çalışmalarda cıva maruziyetinde balık tüketimi etkisi mesleki maruziyetle (altın madenciliği veya kazalar) birlikte değerlendirilmiştir. 100 iranlı dişçinin katıldığı diğer bir çalışmada saç cıva seviyesi 2,84 µg/g olarak belirlenmiştir (Zolfaghari ve ark., (2007b).

**Çizelge 4.1.** Dünyada Plasenta ve Anne Biyolojik Materyallerinde Bildirilmiş Civa Seviyeleri

| Ülke                | Kan Civa Seviyeleri (ppb) |            |           |            | Kaynak                        |
|---------------------|---------------------------|------------|-----------|------------|-------------------------------|
|                     | Kordon Kanı               |            | Anne Kanı |            |                               |
|                     | N                         | Cıva (ppb) | N         | Cıva (ppb) |                               |
| Kanada              | 402                       | 5,8        | 385       | 2,96       | Butler Walker ve ark. (2006)  |
| Brezilya            | 1510                      | 16,68      | 1510      | 11,53      | Santos ve ark. (2007)         |
| Kanada              | 92                        | 0,69       | 101       | 0,61       | Morrisette ve ark. (2004)     |
| Çin                 | 408                       | 5,58       |           |            | Gao ve ark. (2007)            |
| Fransız Polinezyası | 234                       | 12,959     |           |            | Dewailly ve ark. (2008)       |
| Grönland            | 178                       | 35,6       | 180       | 16,8       | Bjerregaard and Hansen (2000) |
| Çin                 | 1057                      | 8,826      | 1057      | 4,935      | Fok ve ark. (2007)            |
| Japonya             | 115                       | 9,81       | 115       | 5,18       | Sakamoto ve ark. (2007)       |
| Polonya             | 220                       | 0,88       | 231       | 0,55       | Jedrychowski ve ark. (2006)   |
| Slovakya            | 99                        | 0,8        | 99        | 0,63       | Palkovicova ve ark. (2008)    |
| İspanya             | 249                       | 9,9        |           |            | Ramon ve ark. (2008)          |
| Güney Afrika        | 62                        | 1,2        | 62        | 0,65       | Rudge ve ark. (2009)          |
| Tayvan              | 65                        | 10         | 65        | 9,1        | Hsu ve ark. (2007)            |
| Türkiye             | 143                       | 0,5        | 143       | 0,38       | Unuvar ve ark. (2007)         |
| USA                 | 163                       | 5,05       | 163       | 2,29       | Lederman ve ark. (2008)       |
| Suudi Arabistan     | 1561                      | 3,354      | 1574      | 3,005      | Al-Saleh ve ark. 2011         |
| Bizim Çalışmamız    | 113                       | 3,61       | 113       | 3,31       |                               |

| Ülke             | Plasenta Civa Seviyeleri (ppm) |            |              |            | Kaynak                  |
|------------------|--------------------------------|------------|--------------|------------|-------------------------|
|                  | Kuru Plasenta                  |            | Yaş Plasenta |            |                         |
|                  | N                              | Cıva (ppb) | N            | Cıva (ppb) |                         |
| Avusturya        |                                |            | 135          | 0,008      | Iyengar and Rapp (2001) |
| Belçika          |                                |            | 474          | 0,011      | Roels ve ark. (1978)    |
| Almanya          | 33                             | 0,0026     |              |            | Schramel ve ark. (1988) |
| İtalya           | 22                             | 0,076      |              |            | Capelli ve ark. (1986)  |
| Suudi Arabistan  | 1568                           | 0,064      |              |            | Al-Saleh ve ark. 2011   |
| Tayvan           |                                |            | 46           | 0,019      | Hsu ve ark. (2007)      |
| Bizim Çalışmamız | 113                            | 0,012      |              |            |                         |

Çalışmamızdaki plasenta, anne kanı, saç, idrarı ve kordon kanında belirlenen cıva konsantrasyon aralıkları sırasıyla, 3,08-87,58 ppb, 0,72-8,05ppb, 12,58-2542,65ppb, 0,13-20,02ppb ve 0,15-25,18ppb'di, bununla birlikte, ortalamaları ise

sırasıyla  $12,3208 \pm 11,25283$  ppb,  $3,3122 \pm 1,37972$  ppb,  $121,2740 \pm 279,25711$  ppb,  $2,7445 \pm 2,45164$  ppb ve  $3,6184 \pm 3,68838$  ppb olarak bulundu. Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, herhangi bir maruziyet bulunmayan annelerin dahil olduğu cıva seviyeleri ile sonuçlarımız tutarlılık göstermektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran 113 gönüllü annenin plasenta, anne kanı, kordon kanı, saç ve anne idrarı numunleri kullanılmıştır. Her bir biyolojik materyalde soğuk buhar yöntemli atomik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak cıva seviyeleri ölçülmüştür.

Çalışmaya katılan annelerden, belirlenen cıva seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasının yapılabilmesi açısından, yaş, diyet balık tüketimi, gri dolgu sayısı ve sigara kullanımı ile bilgiler alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bütün biyolojik dokulardaki cıva konantrasyonlarının birbiri ile alakası incelenmiş ve plasenta ve kordon kanı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ( $P<0,01$ ). Sonrasında, sırasıyla cıva düzeylerinin sigara kullanımı, meslek, diyet balık tüketimi, yaş, ikametgah ve amalgam dolgu sayısında göre anlamlı bir değişiklik gösterip göstermediği araştırılmıştır. Bu istatistiksel analizler sonucunda, diyet balık tüketimi ve anne kanı cıva konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışmada, sigara kullanımı, gri dolgu sayısı ve yaş ile biyolojik numunelerdeki cıva seviyeleri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır. Sonuçları değerlendirecek olursak, diyet balık tüketiminin cıva seviyelerinde artışa neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bizim çalışmamızda balık tüketim sıklığı dört grup altında toplanmıştır. Birinci grup haftada 2-3 kez, ikinci grup haftada 1-2 kez, üçüncü grup ayda 1-2 kez ve dördüncü grup nadir olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda sigara kullanımı ve biyolojik materyallerdeki cıva seviyeleri arasındaki istatistiksel bağlantı bulunamamasını nedeni, sadece 17 annenin sigara kullanması ve günlük sigara tüketim sayısına bakıldığında hamilelik nedeniyle sigara kullananlar arasında bu sayının çok düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda yaş ve biyolojik materyallerdeki cıva seviyeleri arasındaki istatistiksel bağlantı

bulunamamasını nedeni ise annelerin yaşlarına bakıldığında en düşük 19 ve en yüksek 41 yaşında oldukları görülmektedir. Gruplandırma yapılırken 35 yaş altı ve üstü olacak şekilde bir gruplandırma yapılmıştır. Fakat yaşlar arasında çok büyük bir farklılık bulunmaması nedeniyle cıva seviyeleride sigara kullanımına göre bir değişiklik göstermemiştir. Gri dolgu sayısı ve cıva seviyelerinin araştırıldığı ve sonucunda dolgu sayısının cıva seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur. Fakat bizim çalışmamızda gri dolgu sayısı ve biyolojik numunelerdeki cıva seviyeleri arasında bir istatistiksel bağıntı bulunmamıştır. Bunun nedeni, yirmi gönüllüye ait gri dolgu sayısı verisinin eksik olması ve kırkbeş gönüllünün hiç gri dolgusunun bulunmaması, istatistiksel anlamlılığı karşılaştırırken bir etken teşkil etmiş olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bilgilerin ve günümüze kadar yapılmış olan toplumlar üzerinde ve özellikle hamilelik üzerinde toksik metallerin etkisinin, ilgili toplumunun popülasyonu ve maruziyet hakkında önemli veriler sağladığı görülmüştür. Bu nedenle özellikle balık tüketiminin çok olduğu bölgelerde benzer bir çalışmanın genetik etkenlerle birlikte değerlendirilerek yapılması toplumumuz açısından faydalı olabilecektir.



## ÖZET

### **Anne Biyolojik Örnekleri, Plasenta ve Kordon Kanında Cıva Düzeyleri**

Bu çalışmanın amacı hamile kadınlardan alınan plasenta, anne kanı, kordon kanı, idrar ve saç numunlerinde toksik bir metal olan cıva düzeylerinin belirlenmesi ve bilimsel literatüre cıva metalinin risk faktörü olarak rolü ile ilgili katkıda bulunulması ve ülkemizdeki hamile kadınların kronik cıva toksisitesi açısından risk altında olup olmadıklarının belirlenmesidir.

Örnekler analizlerden önce mikrodalga fırında asitle yıkılama basamağından geçirildiler. Biyolojik örneklerde cıva seviyesini belirlemek için soğuk buhar yöntemi atamik absorpsiyon spektroskopisi kullanıldı.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne başvuran 113 gönüllü annenin plasenta ve anne biyolojik örneklerindeki cıva düzeyleri belirlenmiştir. Çalışmamızdaki plasenta, anne kanı, saç, idrarı ve kordon kanında belirlenen cıva konsantrasyon aralıkları sırasıyla, 3,08-87,58 ppb, 0,72-8,05ppb, 12,58-2542,65ppb, 0,13-20,02ppb ve 0,15-25,18ppb'di, bununla birlikte, ortalamaları ise sırasıyla  $12,3208 \pm 11,25283$  ppb,  $3,3122 \pm 1,37972$  ppb,  $121,2740 \pm 279,25711$  ppb,  $2,7445 \pm 2,45164$  ppb ve  $3,6184 \pm 3,68838$  ppb olarak bulunmuştur.

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesinin yapılması amacıyla SPSS 19.0 programı kullanılmıştır. İlk olarak cıva seviyelerinin plasenta ve biyolojik materyaller arasındaki korelasyonu incelenmiş ve kordon kanı ve plasenta arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Sonrasında plasenta ve biyolojik materyallerdeki cıva seviyelerinin, annelerin sigara kullanımı, yaşı, diyet balık tüketimi ve gri dolgu sayısı faktörleri ile istatistiksel ilişkisi incelenmiştir. İstatistiksel analiz yapılırken balık tüketim sıklığı dört grup altında toplanmıştır. Birinci grup haftada 2-3 kez, ikinci grup haftada 1-2 kez, üçüncü grup ayda 1-2 kez ve dördüncü grup nadir olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak diyet balık tüketimi ve anne kanı cıva seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

Plasenta ve anne biyolojik örnekleri cıva seviyelerinin, yaş, gri dolgu sayısı ve sigara kullanımı arasındaki istatistiksel ilişki incelendiğinde anlamlılık bulunamamıştır ( $p < 0,05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** AAS, Anne Biyolojik Örnekleri, Cıva, Hidrür Oluşturma Yöntemi. Plasenta,

## SUMMARY

### Mercury Levels in Maternal Biological Materials, Placenta and Cord Blood

The aim of this study is to determine toxic metal mercury levels in placenta, maternal blood, cord blood, urine and hair samples that taken from pregnant woman to contribute to scientific literature regarding the role of mercury as a risk factor and also to state whether Turkish population is under risk with regard to chronic mercury toxicity.

Samples were digested with microwave oven prior to mercury analysis. Cold vapor atomic absorption spectroscopy was utilized in order to determine mercury levels.

Mercury levels were determined in placenta and maternal biological materials of 113 healthy volunteer mother who applied to Ankara University Medicine Faculty. Mercury concentration range of placenta, maternal blood, hair, urine and cord blood were evaluated as respectively, 3,08-87,58 ppb, 0,72-8,05ppb, 12,58-2542,65ppb, 0,13-20,02ppb and 0,15-25,18ppb, mean of mercury levels were evaluated as respectively,  $121,2740 \pm 279,25711$  ppb,  $2,7445 \pm 2,45164$  ppb and  $3,6184 \pm 3,68838$  ppb.

SPSS 19.0 statistical program was used for evaluating of mercury results. Primarily, correlation between mercury levels of placenta and maternal biological samples was evaluated and statistical positive correlation was found between mercury levels of placenta and cord blood ( $p < 0,05$ ). After that, statistical relation of placenta and maternal biological samples were evaluated according to pregnant smoking habits, age, diet fish consumption and number of amalgam tooth filling. Fish consumption of mothers were classified under four groups while performing statistical analysis. Groups were defined as respectively, 2-3 times a week, 1-2 times a week, 1-2 times a month and rarely. Consequently, mercury levels of maternal blood and diet fish consumption were found statistically significant ( $p < 0,05$ ).

No statistical significance found between placenta and maternal biological samples according to age, amalgam tooth filling and smoking habit ( $p < 0,05$ ).

**Key Words:** AAS, Hydride Generation, Mercury, Maternal Biological samples, Placenta.

## KAYNAKLAR

- ADAMS C, ZIEGLER D, LIN J. (1983). Mercury intoxication simulating amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA*; **250**:642-643.
- ALCSER KH, BIRX KA, FINE LJ. (1989). Occupational mercury exposure and male reproductive health. *Am J Ind Med*; **15(5)**:517-529.
- ALVES MF, FRAIJI NA, BARBOSA AC, DE LIMA DS, SOUZA JR, DOREA JG. (2006). Fish consumption, mercury exposure and serum antinuclear antibody in Amazonians. *Int J Environ Health Res*; **16**:255-62.
- AMIN-ZAKI L, ELHASSANI S, MAJEED MA, CLARKSON TW, DOHERTY RA, GREENWOOD M. (1974). Intra-uterine methyl mercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*; **54(5)**:587-595.
- ANWAR M, ANDO T, MAAZ A, GHANI S, MUNIR M, QURESHI IU. (2007). Scalp hair mercury concentrations in Pakistan. *Environ Sci*; **14**:167-75.
- ARONOW R, CUBBAGE C, WISNER R, et al. (1990). Mercury exposure from interior latex paint. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; **39(8)**:125-126.
- ASHE W, LARGENT E, DUTRA F, et al. (1953). Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *Arch Ind Hyg Occup Med*; **17**:19-43.
- ATSDR. (1999). Toxicological Profile for Mercury. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- BAHIA MO, DE AMORIM MI, BURBANO RR, VINCENT S, DUBEAU H. (1999). Genotoxic effects of mercury on in vitro cultures of human cells. *An Acad Bras Cienc*; **71**:437-43.
- BAIRD C, CANN M. (2004). Environmental chemistry. New York: W.H. Freeman.
- BALLATORI N, CLARKSON TW. (1985). Biliary secretion of glutathione and glutathione-metal complexes. *Fundam Appl Toxicol*; **5**:816-831.
- BALLATORI N, LIEBERMAN NMW, WANG W. (1998). N-Acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning. *Environ Health Perspect*; **106**:267-271.
- BARANSKI B, SZYMCZYK I. (1973). Effects of mercury vapor upon reproductive functions of female white rats. *Med Pr*; **24**:248.
- BARREGARD L, HULTBERG B, SCHUTZ A, et al. (1988). Enzymuria in workers exposed to inorganic mercury. *Int Arch Occup Environ Health*; **61(1-2)**:65-69.
- BARREGARD, I.; HEGSTEDT, B.; SCHULTZ, A.; KARLSSON, A.; SLLSTEN, G.; THIRINGER, Y. (1991). Effects of occupational exposure to mercury vapour on lymphocyte micronuclei. *Stand. J. Environ. Health*; **17**:263-268.

- BENCKO V, WAGNER V, WAGNEROVA M, et al. (1990). Immunological profiles in workers occupationally exposed to inorganic mercury. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*; **34(1)**:9-15.
- BJERREGAARD, P., HANSEN, J.C. (2000). Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the Disko Bay area in Greenland. *Sci. Total Environ.*; **245**: 195– 202.
- BJÖRKMAN L, S,BORGH-ENGLUND G, EKSTRAND J. (1997). Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol*; **144**:156-162.
- BLAYNEY MB, WINN JS, NIERENBERG DW. (1997). Handling dimethylmercury. *Chemical and Engineering News*; **75(19)**:7.
- BLUHM RE, BOBBITT RG, WELCH LW, et al. (1992a). Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers: Part I. History, neuropsychological findings and chelator effects. *Hum Exp Toxicol*; **11(3)**:201-210.
- BLUHM RE, BREYER JA, BOBBITT RG, et al. (1992b). Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers: Part II. Hyperchloraemia and genitourinary symptoms. *Hum Exp Toxicol*; **11(3)**:211-215.
- BROWN IA. (1954). Chronic mercurialism: A cause of the clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol Psychiatry*; **72**:674-681.
- BUCHET J, ROELS H, BERNARD A, et al. (1980). Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium, or mercury vapor. *J Occup Med*; **22**:741-750.
- BURBACHER TM, MOHAMED MK, MOTTETT NK. (1988). Methylmercury effects on reproduction and offspring size at birth. *Reprod Toxicol*; **1(4)**:267-278.
- BUTLER WALKER, J., HOUSEMAN, J., SEDDON, L., MCMULLEN, E., TOFFLEMIRE, K., MILLS, C., CORRIVEAU, A., WEBER, J.P., LEBLANC, A., WALKER, M., DONALDSON, S.G., VAN OOSTDAM, J. (2006). Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environ. Res.*; **100**: 295–318.
- CAMPBELL J. (1948). Acute mercurial poisoning by inhalation of metallic vapor in an infant. *Can Med Assoc J*; **58**:72-75.
- CAPELLI, R., MINGANTI, V., SEMINO, G., BERTARINI, W. (1986). The presence of mercury (total and organic) and selenium in human placentae. *Sci. Total Environ.*; **48**; 69–79.
- CARDENAS A, ROELS H, BERNARD AM, et al. (1993). Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *Br J Ind Med*; **50(1)**:17-27.
- CARRICO LC. (1985). Mercury. In: Mineral facts and problems. Bulletin 675. Washington, DC: U.S. Department of the Interior, Bureau of Mines; 499-508.

- CARTER, A.M. (2009). Evolution of factors affecting placental oxygen transfer. *Placenta* 30 (Suppl. A); S19–25.
- CAVANAUGH JB. (1988). Long term persistence of mercury in the brain. *BrJ Ind Med*; **45**:649-51.
- CERNICHIARI E, BREWER R, MYERS GJ, MARSH DO, LAPHAM LW, COX C, SHAMLAYE CF, BERLIN M, DAVIDSON PW, CLARKSON TW. (1995). Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology*; **16(4)**:705–710.
- CHATT A, KATZ SA. (1989). Hair Analysis: Applications in the Biomedical and Environmental Sciences. New York: VCH Publishers.
- CHRISTENSEN H, KROGH M, NIELSEN M. (1937). Acute mercury poisoning in a respiration chamber. *Nature*; **139**:1026-1027.
- CLARKSON TW, CRAMER J, SIVULKA DJ, SMITH R. (1984). Mercury health effects update: health issue assessment EPA-600/8-84- 019F. Research Triangle Park, NC: US EPA.
- CLARKSON TW. (1989). Mercury. *Journal of the American College of Toxicology*; **8**:1291-5.
- CLARKSON TW. (1997). The toxicology of mercury. *Crit Rev Clin Lab Sci*; **34**:369–403.
- CLARKSON TW. (2002). The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect*; **110**(1).
- COLE HS, HITCHCOCK AL, COLLINS R. (1992). Mercury warning: The fish you catch may be unsafe to eat - A study of mercury contamination in the United States. Washington, D.C.: Clean Water Fund/Clean Water Action.
- CORDIER S, DEPLAN F, MANDEREAU L. (1991). Paternal exposure to mercury and spontaneous abortions. *Br J Ind Med*; **48(6)**:375-381.
- COUNTER SA, BUCHANAN LH, ORTEGA F. (2005). Mercury levels in urine and hair of children in an Andean gold-mining settlement. *Int J Occup Environ Health*; **11**:132–7.
- COUNTER SA, BUCHANAN LH, ORTEGA F. (2006). Neurocognitive screening of mercury-exposed children of Andean gold miners. *Int J Occup Environ Health*; **12**:209–14.
- COUNTER SA, BUCHANON LH. (2004). Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*; **198**:209–30.
- CRESPO-LOPEZ ME, HERCULANO AM, CORVELO TC, DO NASCIMENTO JLM. (2005). Mercurio y neurotoxicidad. *Rev Neurol*; **40**:441–7.
- CROSS, J.C. (2006). Placental function in development and disease. *Reprod. Fertil. Dev.*; **18**: 71–76.

- DANZIGER SJ, POSSICK PA. (1973). Metallic mercury exposure in scientific glassware manufacturing plants. *J Occup Med*; **15**:15-20.
- DE SA AL, HERCULANO AM, PINHEIROMC, SILVEIRA LCL, DO NASCIMENTO JLM, CRESPO- LOPEZ ME. (2006). Human exposure to mercury in the west region of Para State. *Rev Para Med*; **20**:19-25.
- DENCKER L, DANIELSSON B, KHAYAT A, LINDGREN A. (1983). Disposition of metals in the embryo and fetus. In: Reproductive and Developmental Toxicity of Metals (Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR, eds). New York: *Plenum Press*; 607-631.
- DEROBERT L, TARA S. (1950). Mercury intoxication in pregnant women. *Ann Med Leg*; **30**:222-225
- DEWAILLY, E., SUHAS, E., MOU, Y., DALLAIRE, R., CHATEAU-DEGAT, L., CHANSIN, R.. (2008). High fish consumption in French Polynesia and prenatal exposure to metals and nutrients. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*; **17**: 461-471.
- DIEZ S, MONTUORI P, PAGANO A, SARNACCHIARO P, BAYONA JM, TRIASSI M. (2008). Hairmercury levels in an urban population from southern Italy: fish consumption as a determinant of exposure. *Environ Int*; **34**:162-7.
- DOS SANTOS LS, MULLER RC, DE SARKIS JE, ALVES CN, BRABO ES, SANTOS EO. (2000). Evaluation of total mercury concentrations in fish consumed in the municipality of Itaituba, Tapajos River Basin, Para, Brazil. *Sci Total Environ*; **261**: 1-8.
- DRAKE HJ. (1981). Mercury. In: Mark HF, Othmer DF, Overberger CG, et al. eds. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. New York, NY: *John Wiley and Sons, Inc*; 143-156.
- DRASCH G, SCHUPP I, HOFL H, REINKE R, ROIDER G. (1994). Mercury burden of human fetal and infant tissues. *Eur J Pediatr* **153**:607-610.
- DUTCZAK WJ, BALLATORI N. (1994). Transport of the glutathionemethyl mercury complex across liver canalicular membranes on reduced glutathione carriers. *J Biol Chem*; **269**:9746-9751.
- ELFERINK JG. (1999). Thimerosal: a versatile sulfhydryl reagent, calcium mobilizer, and cell function-modulating agent. *Gen Pharmacol*; **33(1)**:1-6.
- EPA. (1996). Mercury study report to Congress Volume II: An inventory of anthropogenic mercury emissions in the United States. U.S. Environmental Protection Agency. EPA452/R-96-001b.
- EPA. (1997). Locating and estimating air emissions from sources of mercury and mercury compounds. Office of Air Quality Planning and Standards and Office of Air and Radiation. U.S. Environmental Protection Agency Research Triangle Park, NC. EPA-454/R-97-012.

- ERFURTH EM, SCHUTZ A, NILSSON A. (1990). Normal pituitary hormone response to thyrotropin and gonadotropin releasing hormones in subjects exposed to elemental mercury vapour. *Brit J Ind Med*; **47**:639-644.
- ERNST E, LAURITSEN JG. (1991). Effect of organic and inorganic mercury on human sperm motility. *Pharmacol Toxicol*; **69(6)**:440-444.
- ESTEBAN, M., ARGELIA CASTANO (2009). Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environ. Int*; **35**: 438–449.
- FAGALA GE, WIGG CL. (1992). Psychiatric manifestations of mercury poisoning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; **31(2)**:306-311.
- FISHBEIN L. (1991). Indoor environments: The role of metals. In: Merian E, ed. Metals and their compounds in the environment. *Weinheim, Fed Rep Germany*; VCH 287-309.
- FOK, T.F., LAM, H.S., NG, P.C., YIP, A.S.K., SIN, N.C., CHAN, I.H.S., GU, J.S.G., SO, H.K., WONG, E.M.C., LAM, C.W.K. (2007). Fetal methylmercury exposure as measured by cord blood mercury concentrations in a mother–infant cohort in Hong Kong. *Environ. Int*; **33**: 84–92.
- FOULDS D, COPELAND K, FRANKS R. (1987). Mercury poisoning and acrodynia. *Am J Dis Children*; **141**:124-125.
- FREDRIKSSON A, DAHLGREN L, DANIELSSON B. (1992). Behavioral effects of neonatal metallic mercury exposure in rats. *Toxicology*; **74(2-3)**:151-160.
- FRIBERG L, HAMMARSTROM S, NYSTROM A. (1953). Kidney injury after chronic exposure to inorganic mercury. *Arch Ind Hyg Occup Med*; **8**:149-153.
- FUNDAMENTALS OF ENVIRONMENTAL SAMPLING AND ANALYSIS. (2007). Chunlong (Carl) Zhang University of Houston-Clear Lake.
- FUYUTA M, FUJIMOTO T, HIRATA S. (1978). Embryotoxic effects of methylmercuric chloride administered to mice and rats during organogenesis. *Teratology*; **18**:353-366.
- GALE TF. (1974). Embryopathic effects of different routes of administration of mercuric acetate on the hamster. *Environ Res*; **8**:207-213.
- GAO Y, YAN CH, WANG Y, XIE HF, ZHOU X, YU XG. (2006). Status and influencing factors of mercury exposure in neonates and their mothers in Zhoushan. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*; **40**:42–5.
- GAO, Y., YAN, C.H., TIAN, Y., WANG, Y., XIE, H.F., ZHOU, X., YU, X.D., YU, X.G., TONG, S., ZHOU, Q.X., SHEN, X.M. (2007). Prenatal exposure to mercury and neurobehavioral development of neonates in Zhoushan City, China. *Environ. Res.*; **105**: 390–399.
- GARDELLA, C. (2001). Lead exposure in pregnancy: a review of the literature and argument for routine prenatal screening. *Obstet. Gynecol. Surv*; **56**: 231–238.

- GARNIER R, FUSTER J, CONSO F, et al. (1981). Acute mercury vapor poisoning. *Toxicol Environ Res* 3:77-86. (French)
- GIBICAR D, HORVAT M, NAKOU S, SARAFIDOU J, YAGER J. (2006). Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands. *Greece Sci Total Environ*; **367**: 586–95.
- GINSBERG, G., SLIKKER, W., BRUCKNER, J., SONAWANE, B. (2004). Incorporating children's toxicokinetics into a risk framework. *Environ. Health Perspect*; **112**: 272–283.
- GOCHFELD M. (2003). Cases of mercury exposure, bioavailability, and absorption. *Ecotoxicol Environ Safety*; **56**:174–9.
- GOERING, P. L.; GALLOWAY, W. D.; CLARKSON, T. W.; LORSCHIEDER, F. L.; BERLIN, M.; ROWLAND, A. S. (1992). Symposium overview. Toxicity assessment of mercury vapor from dental amalgams. *Fundam. Appl. Toxicol.* **19**:319-329;
- GOLDMAN L.R., SHANNON M.W. (2001). Committee on Environmental Health. Technical report: mercury in the environment: implications for pediatricians. *Pediatr*; **108**:197–205
- GORE I, HARDING SM. (1987). Sinker lung: Acute metallic mercury poisoning associated with the making of fishing weights. *Ala J Med Sci* 24:267-269.
- GRANDJEAN P, WEIHE P, WHITE R, DEBES F. (1998). Cognitive performance of children prenatally exposed to 'safe' levels of methylmercury. *Environ Res*; **21**:165–72.
- GRANDJEAN P, WEIHE P, WHITE RF, DEBES F, ARAKI S, YOKOYAMA K, MURATA K, SORENSEN N, DAHL R, JORGENSEN PJ. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*; **19**:417–428.
- HADDAD J, STENBERG E. (1963). Bronchitis due to acute mercury inhalation: Report of two cases. *Am Rev Respir Dis*; **88**:543-545.
- HAIKEL, Y.; GASSER, P.; SALEK, P.; VOEGEL, I. C. (1990). Exposure to mercury vapour during setting, removing and polishing amalgam restorations. *J. Biomed. Mater. Res.*; **24**:1551-1558.
- HALLEE TJ. (1969). Diffuse lung disease caused by inhalation of mercury vapor. *Am Rev Respir Dis*; **99**:430-436.
- HILL W. (1943). A report on two deaths from exposure to the fumes of a di-ethyl mercury. *Can J Pub Health*; **34**:158-160.
- HIRANO M, MITSUMORI K, MAITA K. (1986). Further carcinogenicity study on methylmercury chloride in ICR mice. *Jap J Vet Sci*; **48(1)**:127-135.
- HOLMESM, P., JAMES, K.A., LEVY, L.S. (2009). Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Sci. Total Environ.*; **408**: 171–182.



- HOOK O, LUNDGREN K-D, SWENSSON A. (1954). On alkyl mercury poisoning. *Acta Med Scand*; **150**:131-137.
- HSU, C.S., LIU, P.L., CHIEN, L.C., CHOU, S.Y., HAN, B.C. (2007). Mercury concentration and fish consumption in Taiwanese pregnant women. *BJOG*; **114**: 81–85.
- HUGHES JA, ANNAU Z. (1976). Postnatal behavioral effects in mice after prenatal exposure to methylmercury. *Pharmacol Biochem Behav*; **4**:385-391.
- HUNTER D, BOMFORD RR, RUSSELL DS. (1940). Poisoning by methyl mercury compounds. *Quart J Med*; **9**:193-213.
- IARC (1993). Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry: Evaluation of carcinogenic risks to humans. *International Agency For Research On Cancer*; Vol 58.
- IMAN AL-SALEHA,\*, NEPTUNE SHINWARIA, ABDULLAH MASHHOURA, GAMAL EL DIN MOHAMEDB, ABDULLAH RABAHC. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women infant. *Can Med Assoc J*; **58**:72-75.
- INOUYE M, KAJIWARA Y. (1988). Developmental disturbances of the fetal brain in guinea-pigs caused by methylmercury. *Arch Toxicol*; **62(1)**:15-21.
- IYENGAR, G.V., 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**: 221–238.
- JAFFE KM, SHURTLEFF DB, ROBERTSON WO. (1983). Survival after acute mercury vapor poisoning--role of intensive supportive care. *Am J Dis Child* **137**:749-751.
- JEDRYCHOWSKI, W., JANKOWSKI, J., FLAK, E., SKARUPA, A., MROZ, E., SOCHACKA-TATARA, E., LISOWSKA-MISZCZYK, I., SZPANOWSKA-WOHN, A., RAUH, V., SKOLICKI, Z., KAIM, I., PERERA, F. (2006). Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in one-year-old infants: epidemiologic cohort study in Poland. *Ann. Epidemiol.*; **16**: 439–447.
- JONES, E.A.J., MICHAEL WRIGHT, J.M., RICE, G., BUCKLEY, B.T., MAGSUMBOL, M.S., BARR, D.B., WILLIAMS, B.L. (2010). Metal exposures in an inner-city neonatal population. *Environ. Int.*; **36**: 649–654.
- KANLUEN S, GOTTLIEB CA. (1991). A clinical pathologic study of four adult cases of acute mercury inhalation toxicity. *Arch Pathol Lab Med*; **115(1)**:56-60.
- KARPATIOS T, ZERVOUDAKIS A, THODORIDIS C, et al. (1991). Mercury vapor poisoning associated with hyperthyroidism in a child. *Acta Paediatr Scand* **80(5)**:551-552.
- KAZANTZIS G, SCHILLER K, ASSCHER A, et al. (1962). Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds. *Q J Med*; **3**:403-419.

- KELMAN GR. (1978). Urinary mercury excretion in dental personnel. *Br J Ind Med*; **35**: 262-5.
- KERPER LE, BALLATORI N, CLARKSON TW. (1992). Methylmercury transport across the blood-brain barrier by an amino acid carrier. *Am J Physiol*; **267**:R761–R765.
- KHERA KS, TABACOVA SA. (1973). Effects of methylmercuric chloride on the progeny of mice and rats treated before or during gestation. *Food Cosmet Toxicol*; **11**:245-254.
- KING M, RAMACHANDRAN V. (1995). Lead. In: Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. 4th edition. New York, NY: John Wiley & Sons, 69-113.
- KINGMAN A, ALBERTINI T, BROWN LJ. (1998). Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US Military population. *J Dent Res*; **77**:461–71.
- KNIPP, G.T., AUDUS, K.L., SOARES, M.J. (1999). Nutrient transport across the placenta. *Adv. Drug Deliv. Rev.*; **38**: 41–58.
- KNOBELOCH L, GLIORI G, ANDERSON H. (2007). Assessment of methylmercury exposure in Wisconsin. *Environ Res*; **103**:205–10.
- KOSTA L, BYRNE AR, ZELENKO V. (1975). Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature*; **254**:238-9.
- LAMPERTI AA, PRINTZ RH. (1973). Effects of mercuric chloride on the reproductive cycle of the female hamster. *Biology of Reproduction*; **8**:378-387.
- LANGWORTH S, ELINDER CG, SUNDQUIST KG, et al. (1992). Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med*; **49**(6):394-401.
- LANGWORTH S, ROJDMARK S, AKESSON A. (1990). Normal pituitary hormone response to thyrotrophin releasing hormone in dental personnel exposed to mercury. *Swed Dent J*; **14**:101-3.
- LAUWERYS R, BERNARD A, ROELS H. (1983). Anti-laminin antibodies in workers exposed to mercury vapor. *Toxicol Lett*; **17**:113-116.
- LAUWERYS R, BUCKET JP, ROELS H, HUBERMONT S G. (1978). Placental transfer of lead, mercury cadmium and carbon monoxide in women. Comparison of the frequency distribution of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. *Environ Res*; **5**:278–89.
- LEDERMAN, S.A., JONES, R.L., CALDWELL, K.L., RAUH, V., SHEETS, S.E., TANG, D., VISWANATHAN, S., BECKER, M., STEIN, J.L., WANG, R.Y., PERERA, F.P. (2008). Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ. Health Perspect.*; **116**: 1085–1092.

- LEE IP, DIXON RL. (1975). Effects of mercury on spermatogenesis studies by velocity sedimentation cell separation and serial mating. *J Pharmacol Exp Ther*; **194**:171-181.
- LEGRAND M, SOUSA PASSOS CJ, MERGLER D, HING MC. (2005). Biomonitoring of mercury exposure with single human hair strand. *Environ Sci Technol*; **39**:4594-8.
- LILIS R, MILLER A, LERMAN Y. (1985). Acute mercury poisoning with severe chronic pulmonary manifestations. *Chest*; **88**:306-309.
- LIVARDJANI F, LEDIG M, KOPP P, et al. (1991). Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: Effect of N-acetylcysteine treatment. *Toxicology*; **66(3)**:289-295.
- LOIACONO NJ, GRAZIANO JH, KLINE JK, POPOVAC D, AHMEDI X, GASHI E, MEHMETI A, RAJOVIC B. (1992). Placental cadmium and birthweight in women living near a lead smelter. *Arch Environ Health*; **47**:250-255.
- LORSCHIEDER FL, VIMY MJ, SUMMERS AO. (1995). Mercury exposure from " silver " tooth fillings: Emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *The FASEB Journal*; **9(7)**:504-508.
- LUNDGREN KD, SWENSSON A. (1949). Occupational poisoning by alkyl mercury compounds. *J Indust Hyg Toxicol*; **31**:190-200.
- MALM O. (1998). Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. *Environ Res*; **77**:73-8.
- MAREK, M. (1990).The release of mercury from dental amalgam: The mechanism and in vitro testing. *J. Dent. Res.*; **69**:1167-1173;
- MARQUES RC, GARROFE DOREA J, RODRIGUES BASTOS W, DE FREITAS REBELO M, DE FREITAS FONSECA M, MALM O. (2007). Maternal mercury exposure and neuro-motor development in breastfed infants from Porto Velho (Amazon). *Brazil Int J Hyg Environ Health*; **210**:51-60.
- MATTHES F, KIRSCHNER R, YOW M, et al. (1958). Acute poisoning associated with inhalation of mercury vapor: Report of four cases. *Pediatrics*; **22**:675-688.
- MATTISON, D.R. (2010). Environmental exposures and development. *Curr. Opin. Pediatr.*; **22**: 208-218.
- MCFARLAND R, REIGEL H. (1978). Chronic mercury poisoning from a single brief exposure. *J Occup Med* ;**20**:534-534.
- MCGREGOR AJ, MASON HJ. (1991). Occupational mercury vapour exposure and testicular, pituitary and thyroid endocrine function. *Hum Exp Toxicol*; **10(3)**:199-203.
- MELKONIAN R, BAKER D. (1988). Risks of industrial mercury exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*; **43(11)**:637-641.

- MERCK. (1989). Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11th ed. Budavari S, ed. Rahway NJ: Merck & Co., Inc.
- MERCURY CONTAMINATION OF AQUATIC ECOSYSTEMS.2010 By Krabbenhoft, David P.; Rickert, David A.
- MILNE J, CHRISTOPHERS A, DE SILVA P. (1970). Acute mercurial pneumonitis. *Br J Ind Med*; **27**:334-338.
- MITSUMORI K, HIRANO M, UEDA H. (1990). Chronic toxicity and carcinogenicity of methylmercury chloride in B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*; **14**:179-190.
- MOHAMED M, BURBACHER T, MOTTET N. (1987). Effects of methyl mercury on testicular functions in *Macaca fascicularis* monkeys. *Pharmacol Toxicol*; **60(1)**:29-36.
- MONTUORI P, JOVER E, DIEZ S, RIBAS-FITO N, SUNYER J, TRIASSI M. (2006). Mercury speciation in the hair of pre-school children living near a chlor-alkali plant. *Sci Total Environ*; **369**:51-8.
- MORRISSETTE, J., TAKSER, L., ST-AMOUR, G., SMARGIASSI, A., LAFOND, J., MERGLER, D. (2004). Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. *Environ. Res.*; **95**: 363-374.
- MURATA K, SAKAMOTO M, NAKAI K, DAKEISHI M, IWATA T, LIU XJ. (2006). Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health*; **79**:379-86.
- MYREN, M., MOSE, T., MATHIESEN, L., KNUDSEN, L.E. (2007). The human placenta – an alternative for studying foetal exposure. *Toxicol. in Vitro*; **21**: 1332-1340.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. (2001). Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC, USA: National Academy Press.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL/NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (NRC). (2000). Toxicological Effects of Methylmercury. Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences. Washington, DC: National Academy Press.
- NILSSON, B.; GERHARDSSON, L.; NORDBERG, G. F. (1990). Urine mercury levels and associated symptoms in dental personnel. *Sci. Total Environ.* **15**:179-185.
- NYLANDER M, WEINER J. (1991). Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general population. *Br J Ind Med*; **48**: 729-34.
- NYLANDER, M.; FRIBERG, L.; LIND, B. (1987). Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swed. Dent. J.* **11**:179-187.

- OHNO T, SAKAMOTO M, KUROSAWA T, DAKEISHI M, IWATA T, MURATA K. (2007). Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environ Res*; **103**:191–7.
- OKEN E, WRIGHT RO, KLEINMAN KP, BELLINGER D, AMARASIRIWARDENA CJ, HU H. (2005). Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect*; **113**:1376–80.
- PALKOVICOVA, L., URSINYOVA, M., MASANOVA, V., YU, Z., HERTZ-PICCIOTTO, I. (2008). Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*; **18**: 326–331.
- PIIKIVI L, RUOKONEN A. (1989). Renal function and long-term low mercury vapor exposure. *Arch Environ Health* 44(3):146-149.
- PINHEIRO MCN, CRESPO-LOPEZ ME, VIEIRA JLF, OIKAWA T, GUIMARAESGA, ARAUJO CC. (2007). Mercury pollution and childhood in Amazon riverside villages. *Environ Int*; **33**:56–61.
- PINHEIRO MCN, MULLER RCS, SARKIS JE, VIEIRA JLF, OIKAWA T, GOMES MSV. (2005). Mercury and selenium concentrations in hair samples of women in fertile age from Amazon riverside communities. *Sci Total Environ*; **349**:284–8.
- PINHEIRO MCN, OIKAWA T, VIEIRA JL, GOMES MS, GUIMARAES GA, CRESPO-LOPEZ ME. (2006). Comparative study of human exposure to mercury in riverside communities in the Amazon region. *Braz J Med Biol Res*; **39**:411–4.
- PINHEIRO MCN, MACCHI BM, VIEIRA JLF, OIKAWA T, AMORASWW, GUIMARAES GA. (2008). Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon. *Environ Res*; **107**:53–9.
- PREM AS, VACHHRAJANI KD, BOSE M. (1992). Action of mercuric chloride during one cycle of seminiferous epithelium in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*; **48(6)**:865-868.
- RAMIREZ GB, CRUZ MC, PAGULAYAN O, OSTREA E, DALISAY C. (2000). Tagum Study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infants hair. *Pediatr*; **106**:774–81.
- RAMIREZ-MUNOZ, J. (1968). Atomic-absorption spectroscopy and analysis by atomic-absorption flame photometry. Amsterdam, New York, [etc.] Elsevier Pub. Co.,
- RAMON, R., MARIO MURCIA, M., BALLESTER, F., REBAGLIATO, M., LACASANA, M., VIOQUE, J., LLOP, S., AMURRIO, A., AGUINAGALDE, X., MARCO, A., LEON, G., IBARLUZEA, I., RIBAS-FITO, N. (2008). Prenatal exposure to mercury in a prospective mother-infant cohort study in a Mediterranean area, Valencia, Spain. *Sci. Total Environ.*; **392**: 69–78.
- REESE RG. (1990). Mercury. In: Minerals yearbook. Washington, D.C.: US Dept of the Interior, Bureau of Mines. 743-747.

- REIS, M.F., SAMPAIO, C., BRANTES, A., ANICETO, P., MELIM, M., CARDOSO, L., GABRIEL, C., SIMAO, F., SEGURADO, S., MIGUEL, J.P. (2007). Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators – Part 2: biomonitoring of lead in maternal and umbilical cord blood. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*; **210**: 447–454.
- RIEBER M, HARRIS DP. (1994). Mercury pollution: The impact of U. S. government stockpile releases. In: Watras CJ, Huckabee JW, eds. Mercury pollution integration and synthesis. Boca Raton, Florida: *Lewis Publishers*; 615-620.
- ROELS HA, LAUWERYS R, BUCHET JP, et al. (1982). Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed. *Int Arch Occup Environ Health* 50:77-93.
- ROELS, H., HUBERMONT, G., BUCHET, J.P., LAUWERYS, R. (1978). Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in women. 3. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in the maternal and cord blood. *Environ. Res.*; **16**: 236–247.
- ROJAS M, NAKAMURA K, SEIJAS D, SQUIUANTE G, PIETERS MA. (2007). Infante S. Mercury in hair as a biomarker of exposure in a coastal Venezuelan population. *Invest Clin*; **48**: 305–15.
- ROLLIN, H.B., RUDGE, C.V., THOMASSEN, Y., MATHEE, A., ODLAND, J.Ø. (2009). Levels of toxic and essential metals in maternal and umbilical cord blood from selected areas of South Africa—results of a pilot study. *J. Environ. Monit.*; **11**: 618–627.
- ROWENS B, GUERRERO-BETANCOURT D, GOTTLIEB CA, et al. (1991). Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor: A clinical and histologic perspective. *Chest* 99(1):185-190.
- ROWLAND AS, BAIRD DD, WEINBERG CR, ET AL. (1994). The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants [see comments]. *Occup Environ Med* 51;1:28-34.
- RUDGE, C.V., ROLLIN, H.B., NOGUEIRA, C.M., THOMASSEN, Y., RUDGE, M.C., ODLAND, J.O. (2009). The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *J. Environ. Monitor* 11; 1322–1330.
- SADLER T.W. (1995). Langman’s Medical Embryology, Seventh ed. Williams & Wilkins Baltimore.
- SAKAMOTO, M., KANEOKA, T., MURATA, K., NAKAI, K., SATOH, H., AKAGI, H. (2007). Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ. Res.*; **103**: 106–111.
- SANFELIU C, SEBASTIA J, CRISTOFOL R, RODRIGUEZ-FARRE E. (2003). Neurotoxicity of organomercurial compounds. *Neurotox Res*; **5**:283–305.

- SANTOS, E.O., JESUS, I.M., CAMARA, VDE, M., BRABO EDA, S., JESUS, M.I., FAYAL, K.F., ASMUS, C.I. (2007). Correlation between blood mercury levels in mothers and newborns in Itaituba, Para State. Brazil. *Cad. Saude Publica*; **23**: S622–629.
- SCHETTER T. (2001). Toxic threats of neurologic development of children. *Eviron Health Perspect*; **109**:813–6.
- SCHOETERS, G., DEN HOND, E., ZUURBIER, M., NAGINIENE, R., VAN DEN HAZEL, P., STILIANAKIS, N., RONCHETTI, R., KOPPE, J.G. (2006). Cadmium and children: exposure and health effects. *Acta. Paediatr. Suppl.*; **95**: 50–54.
- SCHRAMEL P, HASSE S, OVCHAR-PAVLU J. (1988). Selenium, cadmium, lead and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood and the blood of the newborn. *Biol Trace Elem Res*; **15**:111\_124.
- SCHWARTZ JG, SNIDER TE, MONTIEL MM. (1992). Toxicity of a family from vacuumed mercury. *Am J Emerg Med* 10(3):258-261.
- SEXTON D, POWELL K, LIDDLE J, et al. (1976). A nonoccupational outbreak of inorganic mercury vapor poisoning. *Arch Environ Health* 33:186-191.
- SIBLERUD RL. (1990). The relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system. *Sci Total Environ* 99(1-2):23-36.
- SIDLE WC. (1993). Naturally occurring mercury contamination in a pristine environment? *Environ Geology*; **21**:42-50.
- SIKORSKI R, JUSZKIEWICZ T, PASZKOWSKI T, ET AL. (1987). Women in dental surgeries: Reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health*; **59**:551-557.
- SILBERGELD, E.K., PATRICK, T.E. (2005). Environmental exposures, toxicologic mechanisms, and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **192**: S11–21.
- SLY, P.D., FLACK, F. (2008). Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; **1140**: 163–183.
- SMART ER. (1985). The hazards of mercury in dentistry. *Reviews on Environmental Health*; **5**:59-86.
- SMOLDERS, R., SCHRAMM, K.W., NICKMILDER, M., SCHOETERS, G. (2009). Applicability of non-invasively collected matrices for human biomonitoring. *Environ. Health: A Global Access Sci. Source* ;**8**: 8–18.
- SNODGRASS W, SULLIVAN JB, Rumack BH, et al. (1981). Mercury poisoning from home gold ore processing: Use of penicillamine and dimercaprol. *JAMA* 246:1929-1931.
- SONI JP, SINGHANIA RU, BANSAL A, et al. (1992). Acute mercury vapor poisoning. *Indian Pediatr* 29(3):365-368.

- SORENSEN N, MURATA K, BUDTZ-JORGENSEN E, WEIHE P, GRANDJEAN P. (1999). Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiol*; **10(4)**: 370–5.
- SPECTROCHEMICAL ANALYSIS BY ATOMIC ABSORPTION AND EMISSION 2ND EDITION L. H. J. (2004). Lajunen and P. Peramaki University of Oulu, Finland.
- STERN, A.H., SMITH, A.E. (2003). An assessment of the cord blood:maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environ. Health Perspect.*; **111**: 1465–1470.
- STEUERWALD U, WEIBE P, JORGENSEN PJ, BJERVE K, BROCK J, HEINZOW B. (2000). Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurological function. *J Pediatr*; **136**:599–605.
- STEWART W, GUIRGIS H, SANDERSON J, et al. (1977). Urinary mercury excretion and proteinuria in pathology laboratory staff. *Br J Ind Med* 34:26-31.
- STONARD MD, CHATER BR, DUFFIELD DP, et al. (1983). An evaluation of renal function in workers occupationally exposed to mercury vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 52:177-189.
- SUNDERMAN FW Sr. (1978). Clinical response to therapeutic agents in poisoning from mercury vapor. *Ann Clin Lab Sci* 8(4):259-269.
- SUTER KE. (1975). Studies on the dominant-lethal and fertility effects of the heavy metal compounds methylmercuric hydroxide, mercuric chloride and cadmium chloride in male and female mice. *Mutat Res*; **30**:365-374.
- TAUEG C, SANFILIPPO DJ, ROWENS B, et al. (1992). Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury. *J Toxicol Clin Toxicol* 30(1):63-67.
- TENG C, BRENNAN J. (1959). Acute mercury vapor poisoning: A report of four cases with radiographic and pathologic correlation. *Radiology* 73:354-361.
- TENNANT R, JOHNSTON H, WELLS J. (1961). Acute bilateral pneumonitis associated with the inhalation of mercury vapor: A report of five cases. *Conn Med* 25:106-109.
- THORPE JM JR, BOYETTE D, WATSON WJ. (1992). Elemental mercury exposure in early pregnancy. *Obstet Gynecol*; **79(5 Pt 2)**:874-876.
- TORIBARA TY, CLARKSON TW, NIERENBERG DW. (1997). More on working with dimethylmercury. *Chemical and Engineering News.*; **75(24)**:3,6,11,12.
- TORO EC, DAS HA, FARDY JJ. (1994). Toxic Heavy metals and other trace elements in foodstuffs from 12 different countries. In: Schrauzer GN., *Biological Trace Element Research*. Humana Press Inc.
- TUBBS R, GORDON D, GEPHARDT N, et al. (1982). Membranous glomerulonephritis associated with industrial mercury exposure--study of pathogenic mechanisms. *Am J Clin Pathol* 77:409-413.



- U.S. EPA. (1997) Mercury Report to Congress Office of Air Quality and Standards. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA. (2001). Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methyl Mercury. EPA 0823-R-01-001. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. (1997). Mercury study report to congress: health effects of mercury and mercury compounds. EPA-4562/R-97-007. Washington, DC, USA: U.S. EPA.
- UNUVAR, E., AHMADOV, H., KIZILER, A.R., AYDEMIR, B., TOPRAK, S., ULKER, V., ARK, C. (2007). Mercury levels in cord blood and meconium of healthy newborns and venous blood of their mothers: Clinical, prospective cohort study. *Sci. Total Environ.*; **374**: 60–70.
- US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). (2001). Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methyl Mercury.
- USGS. (1997). Mercury. United States Geological Survey.
- VACHHRAJANI KD, CHOWDHURY AR, DUTTA KK. (1992). Testicular toxicity of methylmercury: Analysis of cellular distribution pattern at different stages of the seminiferous epithelium. *Reprod Toxicol*; **6(4)**:355-361.
- VAN WIJNGAARDEN E, BECK C, SHAMLAYE CF, CERNICHIARI E, DAVIDSON PW, MYERS GJ (2006). Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year follow-up of the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*; **27**:702–9.
- VASCULAR BIOLOGY OF THE PLACENTA. (2010). Wang Y, Zhao S. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; Body, Development of the Fetal Membranes and Placenta
- VIMY, M. J.; TAKAHASHI, Y.; LORSCHIEDER, F. L. (1990). Maternal-fetal distribution of mercury (Hg) released from dental amalgam fillings. *Am. J. Physiol.*; **258**:939-945.
- WADA O, TOYOKAWA K, SUZUKI T, et al. (1969). Response to a low concentration of mercury vapor: Relation to human porphyrin metabolism. *Arch Environ Health* **19**:485-488.
- WARFVINGE K. (2000). Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after mercury vapor exposure of pregnant squirrel monkeys. *Environ Res*; **83**:93–101.
- WEIL M, BRESSLER J, PARSONS P, BOLLA K, GLASS T, SCHWARTZ B. (2005). Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA*; **293**:1875–82.
- WELLS, P.G., LEE, C.J., MCCALLUM, G.P., PERSTIN, J., HARPER, P.A. (2010). Receptor- and reactive intermediate-mediated mechanisms of teratogenesis. *Handbook Exp. Pharmacol.*; **196**: 131–162.

- WHO (1990). Methyl mercury. Vol. 101. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- WHO (1991). Inorganic mercury. Vol. 118. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 168.
- WHO. (1990). Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. International Program on Chemical Safety. Geneva:World Health Organization.
- WILHELM, M., EWERS, U., SCHULZ, C. (2004). Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*; **207**: 69–73.
- WILLIAMS TM, APOSTOL JR AN, MIRANDA CR. (2000). Assessment by hair analysis of mercury exposure among mining impacted communities of Mindanao and Palawan, The Philippines. *Environ Geochem Health*; **22**:19–31.
- WINSHIP KA. (1985). Toxicity of mercury and its inorganic salts. *Adverse Drug React Acute Poisoning Review*; **4(3)**:129-160.
- YOUNG HA, GEIER DA, GEIER MR. (2008). Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci*; **271(1–2)**:110–8.
- ZHANG L, WANG Q. (2006). Preliminary study on health risk from mercury exposure to residents of Wujiazhan town on the Di'er Songhua river. Northeast China. *Environ. Geochem. Health*; **28**:67–71.
- ZHANG L, WONG MH. (2007). Environmental mercury contamination in China: sources and impacts. *Environ Int*; **33**:108–21.
- ZOLFAGHARI T, ESMAILI-SARI A, GHASEMPOURI SM, FAGHIHZADEH S. (2007). Evaluation of environmental and occupational exposure to mercury among Iranian dentists. *Sci Total Environ*; **381**:59–67.

## EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU  
DEĞERLENDİRME FORMU

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu       |
| 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                      | Metallerin toksikokinetiğinde rol oynayan enzim ve proteinlerin gen polimorfizminin anne biyolojik örnekleri, plasenta ve kordon kanında metal düzeylerine etkisi |   |  |
|                   | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU                |   |   |  |
|                   | EUDRACT NUMARASI                           |   |   |  |
|                   | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI      | Prof.Dr.Tülin Söylemezoğlu  |   |  |
|                   | SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI      | Toksikoloji   |   |  |
|                   | KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI            |   |   |  |
|                   | KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI               |   |   |  |
|                   | ARAŞTIRMA MERKEZİ                          | Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü   |   |  |
|                   | ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ           |   |   |  |
|                   | BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI  | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu  |   |  |
|                   | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ                |   |   |  |
|                   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ |   |   |  |
|                   | UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI              | UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>  | AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/> |  |

|                          |       |                          |                       |
|--------------------------|-------|--------------------------|-----------------------|
| ARAŞTIRMANIN FAZ 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"/> | DİĞER İSE BELİRTİNİZ: |

|                               |                                     |                                       |                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | İLACI DİŞİ ARAŞTIRMA                | <input type="checkbox"/>              | Belirtiniz:                           |
|                               | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/>       |
|                               |                                     |                                       | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı                           | Tarihi              | Versiyon Numarası | Dili                            |                                    |                                    |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                          |                                     | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ |                   |                                 | Türkçe <input type="checkbox"/>    | İngilizce <input type="checkbox"/> |
|                          | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |                     |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>     |
|                          | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |                     |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>     |
|                          | OLGU RAPOR FORMU                    |                     |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/>     |

| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı               | Açıklama                 |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                |                         | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ        |
|                                | SIGORTA                 | <input type="checkbox"/> |
|                                | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ  | <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"/> |

Hasan TUNA  
A. Ü. Tıp Fakültesi  
İdari Personel Bürosu Şefi

|                        |   |                              |
|------------------------|---|------------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No:33-730</b>  | <b>Tarih: 11 Temmuz 2011</b> |
|                        | Prof.Dr.Tülin Söylemezoğlu'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. |                              |

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| <b>DEĞERLENDİRME KURULU BİLGİLERİ</b>                                       |                                  |
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b>  | İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| <b>DEĞERLENDİRME KURULU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ</b> |                                  |
| <b>DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ</b>   |                                  |

| Unvanı/Adı/Soyadı        | Uzmanlık Alanı              | Kurumu                       | Cinsiyet                            |                                     | İlişki *                            |                                     | Katılım **                          |                                     | İmza        |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Prof.Dr.Mehmet Mellî     | 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. Mellî    |
| Prof.Dr.Cihan Yurdaydın  | Gastroenteroloji            | 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.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.Tanju Özçelikay  | Eczacı-Farmakolog           | Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |             |
| Prof.Dr.Cem Atbaşoğlu    | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |             |
| Prof.Dr.Hakan Uncu       | Genel Cerrahi               | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | İZİNLI      |
| 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"/> | YURTDIŞINDA |
| 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | İZİNLI      |
| 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"/>            |             |
| Prof.Dr.Muhammed Özen    | Avukat-Öğr.Üyesi            | Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | TOPLANTIDA  |
| Prof.Dr.Barın 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"/>            |             |
| 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

Hasan TUNA  
A.Ü. Tıp Fakültesi  
İdari Personel Bürosu Şefi

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı** : Seda  
**Soyadı** : Kaya  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Balıkesir 13 / 12 / 1979  
**İletişim Adresi** : A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü Tıp Fakültesi Cebeci  
 Kampüsü Dikimevi/ANKARA +90 (312) 3192734  
**E-Posta** : sedakaya03@gmail.com

### II- Eğitimi

**2004-2007** Ankara Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü-  
 Disiplinlerarası Adli Tıp, Adli Kimya ve Adli  
 Toksikoloji (Yüksek Lisans)-Ankara  
**2006-2007** University of Ljubljana - Forensic Medicine  
 Institute Ljubljana- Slovenia  
 Josef Stefan Institute, Biochemistry Department  
 Ljubljana- Slovenia  
**1997-2002** Hacettepe Üniversitesi - Fen Edebiyat Fakültesi-  
 Kimya Bölümü (Lisans)- Ankara  
**1993-1996** Atatürk Lisesi- Bursa  
**Yabancı Dil** İngilizce

### III- Mesleki Deneyimi

**2012-** Terra Analiz ve Ölçüm Cihazları Tic. AŞ. Ankara  
**2009-2010** Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Tubitak  
 Projesi- Bursiyer  
**2008-2009** Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Proje  
 Destek Uzmanı (BİYEP Görevlisi) / Kimyager

#### IV- Bilimsel İlgi Alanları

- Biyolojik materyallerde toksik ve esansiyel metal tayinleri
- Biyolojik materyallerde uyuşturucu madde analizleri
- MALDI – TOF, LC – QTOF cihazları ile mikrobiyolojik tanımlama ve toksik tarama testleri

#### V- Uluslararası Yayınlar ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiriler:

- **Seda Kaya**, Vugar Aliyev, Servet B. Iritas and Tülin Soylemezoglu  
Determination of mercury and lead levels in autopsy brain tissue samples  
Toxicology Letters, Volume 189, Supplement 1, 13 September 2009,  
Page S220.
- Emer E.,Kaplan B., **Kaya S.**, Aliyev V.,Arıca E. and Soylemezoglu T.  
Effect of high dose sibutramine application on serum serotonin, plasma  
noradrenaline and on zinc and iron levels in liver, kidney, adrenal glands  
in rats Toxicology Letters, Volume 196, Supplement 1, 17 July 2010,  
Pages S238-S239.
- Gökem Mergen, Zeliha Kayaaltı, Emrah Dural, Vugar Aliyev, **Seda Kaya**, Serap Yalçın, Ayse Karakus, Tülin Söylemezoglu, Simultaneous  
Headspace-GC–FID Analysis for Methanol and Ethanol in Blood, Saliva,  
and Urine: Validation of Method and Comparison of Specimens LCGC  
NORTH AMERICA, Jul 1, 2010.