TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYARBAKIR BÖLGESİNDE YAPILAN OTOPSİLERDE ALINAN KARACİĞER VE BÖBREK ÖRNEKLERİNDE KURŞUN DÜZEYLERİNİN TESPİTİ

Enes ARICA

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

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI

ANKARA-2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYARBAKIR BÖLGESİNDE YAPILAN OTOPSİLERDE ALINAN KARACİĞER VE BÖBREK ÖRNEKLERİNDE KURŞUN DÜZEYLERİNİN TESPİTİ

Enes ARICA

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

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI

Bu tez "Otopsi Dokularında Ağır Metal Düzeyleri Tespiti " başlıklı ve 14-MYO-82 numaralı Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) projesi kapsamında desteklenmiştir.

ANKARA - 2015

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Diyarbakır Bölgesinde Yapılan Otopsilerde Alınan Karaciğer ve Böbrek Örneklerinde Kurşun Düzeylerinin Tespiti" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.
Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Enes ARICA
25.10.2015

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Doktora Programında

Enes ARICA tarafından hazırlanan

"Diyarbakır Bölgesinde Yapılan Otopsilerde Alınan Karaciğer ve Böbrek Örneklerinde Kurşun Düzeylerinin Tespiti" adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından **DOKTORA** olarak

OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

16.11.2015

Prof.Dr. Aslıhan AVCI
Ankara Ü. Tıp Fakültesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Sinan SÜZEN
Ank.Ü. Eczacılık Fakültesi
Üye

Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI
Ank.Ü. Adli Bilimler Enstitü
Üye

Prof.Dr. Cemal AKAY
G.A.T.A.
Üye

Doç.Dr. Onur ERDEM
G.A.T.A.
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof.Dr.K.Zafer KARAER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul ve Onay iii
İçindekiler iv
Önsöz vi
Simgeler Kısaltmalar vii
Şekiller Dizini x
Çizelgeler Dizini xiii

1. GİRİŞ
1.1. BİYOLOJİK MATERYALLER 1
1.1.1. Karaciğer 1
1.1.1.2. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi 2
1.1.1.3. Karaciğer Damar ve Lenf Sistemi 4
1.1.1.4. Karaciğerin Metabolik İşlevleri 7
1.1.1.5. Karaciğerin Embriyolojik Gelişimi 9
1.1.2. Böbrek 10
1.1.2.1. Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi 11
1.1.2.2. İdrar Oluşumu 16
1.1.2.3. Böbrek Damar Sistemi 18
1.1.2.4. Böbrek Fonksiyonları 19
1.1.2.5. Böbreğin Embriyolojik Gelisimi 21
1.2. KURŞUN METALİ 24
1.2.1. Kurşun Tarihçesi, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 25
1.2.2. Kurşun Bileşikleri ve Kullanım Alanları 28
1.2.2.1. İnorganik Kurşun Bileşikleri ve Kullanım Alanları 28
1.2.2.2. Organik Kurşun Bileşikleri ve Kullanım Alanları 29
1.2.3. Kurşun Maruziyet Yolları 30
1.2.4. Kurşun Absorbsiyonu ve Metabolizması 33
1.2.5. Kurşun Toksisitesi 37
1.2.5.1. Nörolojik Etkiler 38
1.2.5.2. Hematolojik Etkiler 40
1.2.5.2.1. Hem Biyosentazi ve Kurşun İnhibisyon Basamakları 42
1.2.5.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri 44
1.2.5.4. Böbrek Üzerine Etkileri 45
1.2.5.5. Kemik Üzerine Etkileri 46
1.2.5.6. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri 48
1.2.5.7. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri 48
1.2.5.8. İmmün Sistem Üzerine Etkileri 50
1.2.5.9. Karsinojenik ve Mutajenik Etkiler 50
1.2.6. Kurşun Zehirlenmelerinde Tanı ve Tedavi 52
1.3. METAL ANALİZİ İÇİN KULLANILAN TEMEL YÖNTEMLERİ 54
1.3.1. Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi 56
1.3.2. İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Atomik Emisyon Spektrometrisi 57

1.3.3. İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi 57
1.3.4. ICP-MS Cihazının Yapısı 59
1.3.4.1. Numune Giriş Sistemi 59
1.3.4.2. Plazma 61
1.3.4.3. Örnekleme Arabirimi 63
1.3.4.4. İyon Yönlendiriciler 66
1.3.4.4.1. Oktopol Reaksiyon Sistemi (ORS) 68
1.3.4.5. Quadrupole Kütle Analizörü 73
1.3.4.6. Elektron Çoğaltıcı Dedektör 75

2. GEREÇ ve YÖNTEM
2.1. Metal Analizi 77
2.1.1. Gereçler 77
2.1.1.1. Numuneler 77
2.1.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler 77
2.1.1.3. Kullanılan Aletler 77
2.1.2. Yöntem 78
2.1.2.1. Örneklerin Alınması 78
2.1.2.2. Örneklerin Kurutulması 78
2.1.2.3. Örneklerin Analiz Öncesi Ön İşlemleri 79
2.1.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri 79

3. BULGULAR
3.1. Örneklerin Genel Değerlendirilmesi 85
3.2. Bulguların İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi 91
3.2.1. Tanımlayıcı İstatistiksel Bilgiler 91
3.2.2. Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Kurşun Düzeylerinin Birbirleriyle Olan Korelasyonun Değerlendirilmesi 92
3.2.3. Yaş ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi 93
3.2.4. Sigara Kullanımı ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 94
3.2.5. Mesleki Risk ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 96
3.2.6. Yerleşim Yeri ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 97
3.2.7. Cinsiyet ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 98

4. TARTIŞMA 99
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 108
ÖZET 110
SUMMARY 111
KAYNAKLAR 112
EKLER 130
ÖZGEÇMİŞ 133

ÖNSÖZ

Kurşun, insan sağlığı üzerinde zararlı etkilere sebep olan ağır bir metaldir. Çalışmamızdaki amacımız doğada yaygın şekilde bulunan ve çeşitli sebeplerle maruz kalınan kurşunun otopsi karaciğer, böbrek korteks ve böbrek medulla dokularındaki düzeylerinin belirlenmesidir.

Doktora eğitimimin her aşaması boyunca bana destek olan ve yönlendiren sayın hocam Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na;

Tez çalışmalarım boyunca zaman mevhumu gözetmeden bana yardımını esirgemeyen, herkonuda bilgilerini paylaşan, özellikle tez bulgularımın istatistiksel olarak yorumlanmasında büyük emeği geçen, azim ve çalışkanlığıyla kendime örnek aldığım anlayışlı danışman hocam sayın Doç. Dr. Zeliha KAYALTI'na;

Tez çalışmam boyunca en zorlandığım kısım olan, otopsi materyallerinin toplanmasında bana desteklerini esirgemeyen Adli Tıp Kurumu Diyarbakır Grup Başkanı sayın Prof. Dr. Süleyman GÖREN hocam ve dokuların alımında yardımcı olan otopsi teknisyeni sayın Cemal BAŞ'a; Danışmanlığı döneminde yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ahmet SAYAL hocama;

Analiz aşamasında, zorlandığım her anda yanımda olan sevgili arkadaşım Uzman İsmail YENER'e ve tez yazımı esnasında telkin ve tavsiyeleriyle desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Dilek KAYA AKYÜZLÜ hocama; Ayrıca, zorlu ve uzun bu süreçte beni sürekli motive etmeye çalışan sevgili aileme;

ÇOK TEŞEKKÜR EDERİM.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS	Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi
ADH	Antidiüretik Hormon
Ag_2S	Gümüş Sülfür
ALA	Amino Levülinik Asit
ALAD	Amino Levülinik Asit Dehidrataz
ALAS	Amino Levülinik Asit Sentaz
Ar	Argon
Asetil-Koa	Asetil Koenzim+a
BAL	British Anti-Lewiste
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BMD	Kemik Minarel Yoğunluğu
BUN	Kan Üre Nitrojeni
Ca	Kalsiyum
CCI_4	Karbon Tetraklorür
Cd	Kadmiyum
cGMP	Siklik-Guanozin-Monofosfatın
$C_6HN_3O_8Pb$	Kurşun Sitifnat
Cl	Klor
COOH	Karboksil
Cu	Bakır
Cys	Sistein
DC	Dogru Akım
DMSA	Dimerkaptosüksinik Asid
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPASV/ASV	Diferansiyel Puls/Anodik Sıyırma Voltametrisi
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EEG	Elektroensefalografi
EPA	Çevre Koruma Enstitüsü
eV	Elektron volt

Fe	Demir
FECH	Ferroşelaz
GF-AAS	Grafit Fırınlı Atomik, Absorbsiyon Spektrometresi
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
Gly	Glisin
GSH	Glutatyon
HCl	Hidroklorik Asit
He	Helyum
HEM	Hem Protein Grubu
Hg	Civa
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HMOX	Hem Oksijenaz
HNO_3	Nitrik Asit
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICP-AES	İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Atomik Emisyon Spektrmetrisi
ICP-MS	İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi
IDMS	İzotop Seyreltimi Kütle Spektrometrisi
IgE	İmmünoglobülin-E
IEUBK	Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model
IGF1	İnsülin Tipi Büyüme Hormonu
K	Potasyum
LXRF/KXRF	L-Kabuğu/K-Kabuğu X-Işını Floresan
Mg	Magnezyum
Mo	Molibden
MTs	Metallotiyoneinler
Na	Sodyum
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmaları
Pb	Kurşun
$PbCO_3$	Kurşun Karbonat
$PbCl_2$	Kurşun Klorür
PBG	Porfobilinojen
PbF_2	Kurşun Florür

PbI_2	Kurşun İyodür
PbN_6	Kurşun Azid
$Pb(NO_3)_2$	Kurşun Nitrat
PbO	Kurşun Oksit
Pb_3O_4	Kurşun Tetraoksit
PbS	Kurşun Sülfür
$PbSO_4$	Kurşun Sülfat
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic modelling
PIXE	Yüklü Parçacıklı X-Işını Emisyonu
PO_4	Fosfat
ppb	Milyarda Bir Ölçütü
ppm	Milyonda Bir Ölçütü
ppt	Trilyonda Bir Ölçütü
Pt	Pilatin
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RF	Radyo Frekans
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SH	Sülfidril
Sn	Kalay
SO_4	Sülfat
ORS	Oktobol Reaksiyon Hücresi
T_1, T_2	Timus Yardımcı Hücreleri
TEL	Tetraetil Kurşun
TML	Tetrametil Kurşun
TİN	Tubulointerstisyel Nefrit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Zn	Çinko
ZPP	Çinko Protoporfirin
$1,25\text{-}(OH)_3D_3$	1,25-Dihidroksikolekalsiferolün

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.1.1. Bir karaciğer lobülünün temel yapısı 3

Şekil 1.1.1.2. Karaciğer damar sistemi 5

Şekil 1.1.2.1. Böbreklerin insan vücudundaki lokasyonu ve eksenel kesiti 10

Şekil 1.1.2.2. Böbreğe kan sağlayan ana damarlar ve bir nefronun mikrodolaşım şemasını gösteren insan böbreği kesiti 12

Şekil 1.1.2.3. Glomerülus, Bowman Kapsülünün yapısı ve filtrasyon bariyerini oluşturan yapıların şematik görünümü 13

Şekil 1.1.2.4. Nefron kesitinde; Bowman Kapsülü ve Glomerül Porlar 14

Şekil 1.1.2.5. Korteksteki ve junkstamedulladaki nefronların kan damarları ve tübül yapıları arasındaki farkların şeması 15

Şekil 1.1.2.6. Nefronda nihai idrar oluşumu 17

Şekil 1.1.2.7. Böbrek damar yapıları 19

Şekil 1.1.2.8. Sodyum alımında 10 kat artışın idrarla sodyum uzaklaştırılması ve hücredışı sıvı hacmine etkisi 20

Şekil 1.1.2.9 Ektopik böbrek anomalileri 23

Şekil 1.2.1. Kurşunun benzinden uzaklaştırılmasıyla zamanla çocuklarda kan kurşun seviyeleri 30

Şekil 1.2.2. Çevresel kurşun maruziyeti 32

Şekil.1.2.3. Yetişkinler ve çocuklar üzerinde kurşun toksisitesinin karşılaştırılması 37

Şekil.1.2.4. Hem sentezi basamakları ve kurşun inhibisyon aşamaları 41

Şekil.1.2.5. ALAdehitrataz Enzim inhibisyonu 42

Şekil.1.2.6. Hemoglobin sentezi 44

Şekil.1.3.1. ICP-MS cihazının diğer yöntemlerle beraber Hassasiyet-Analiz Sayısı grafiği 55

Şekil.1.3.2. Atomik Spektroskopi 56

Şekil.1.3.3. Bir atom için uyarılma, iyonlaşma ve emisyon basamakları. Atom için enerji seviyeleri yatay çizgilerle ve enerji geçişleri dikey oklarla gösterilmiştir 57

Şekil.1.3.4. Emisyon enerjisi 57

Şekil.1.3.5. ICP-MS'de elementlerin gözlenebilme sınır değerleri 58

Şekil.1.3.6. Tipik bir ICP-MS şematik gösterimi 59

Şekil.1.3.7. ICP-MS Numune giriş sistemi 60

Şekil.1.3.8. Elementlerin iyonlaşma enerjisi 61

Şekil.1.3.9. Torch ve RF Bobini eksenel kesiti 62

Şekil.1.3.10. Plazmanın basitleştirilmiş modeli 63

Şekil.1.3.11. Örnekleme Arabirimi (Interface) kesiti 64

Şekil.1.3.12. Sample ve Skimmer Cone 65

Şekil.1.3.13. Sample ve Skimmer Cone uzun süre kullanımdan sonrası 65

Şekil.1.3.14. İyon yönlendiriciler 66

Şekil.1.3.15. İyon-Omega Lensler ve Octopole Reaksiyon Hücresi 67

Şekil.1.3.16. Octopole Reaksiyon Hücresi 68

Şekil.1.3.17. Reaksiyon Hücresinde He etkileşimi 70

Şekil.1.3.18. İnterferans yapan moleküllerin parçalanması 70

Şekil.1.3.19. ORS Hidrojen etkileşmesi 71

Şekil.1.3.20. Etkin potansiyel kuyusu 72

Şekil.1.3.21. Quadropole 73

Şekil.1.3.22. Quadropole teorisi 74

Şekil.1.3.23. X-ekseni DC, RF dalga alanları 74

Şekil.1.3.24. Y-ekseni DC,RF dalga alanları 75

Şekil.1.3.25. Bağımsız Dinot Elektron Çoğaltıcı Dedektör 75

Şekil.1.3.26. Bağımsız Dinot Elektron Çoğaltıcı Dedektör çalışma prensibi 76

Şekil.2.1. Agilent marka 100ml, 10ppm‘lik Multi-element stok çözeltisi 80

Şekil.2.2. Agilent 100 ml, 100ppm’lik Mix İnternal Standart 81

Şekil.2.3. ERM 200mg, Domuz Ciğeri SRM ve Element değerleri 81

Şekil.2.4. 6 noktalı kurşun kalibrasyon grafiği 84

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.2.1. Kurşun kimyasal ve fiziksel özellikleri 27

Çizelge 1.2.2. Kronik maruziyet sonucu kurşun zehirlenmesi sonrası laboratuvar ve klinik bulguları 54

Çizelge 1.3.1. Genel interferanslar 69

Çizelge 2.1. Mikrodalga fırına ait dokuları yakma programı 79

Çizelge 2.2. Elementlere göre cihaz modları ve internal standartlar 82

Çizelge 2.3. ICP-MS Cihaz Ayar Raporu 83

Çizelge 3.1. Otopsi olgularına ait bilgiler 85

Çizelge 3.2. Karaciğer, böbrek korteksi ve medullasındaki Pb düzeyleri 88

Çizelge 3.3. Cinsiyetlerine göre olgulara ait yaş ve beden kitle indeksi ile dokulardaki kurşun metal konsantrasyonlarının genel değerlendirilmesi 92

Çizelge 3.4. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonlarının (ppb) birbirlerine göre korelasyonlarına ait istatiksel veriler 93

Çizelge 3.5. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin yaşları arasındaki korelasyona ait istatiksel veriler 94

Çizelge 3.6. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin sigara kullanımları arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler 95

Çizelge 3.7. Cinsiyete göre sigara kullanımı 95

Çizelge 3.8. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin meslek grubları arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler 96

Çizelge 3.9. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin yerleşim yerleri arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler 97

Çizelge 3.10. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin cinsiyetleri arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler 98

1.GİRİŞ

1.1. BİYOLOJİK MATERYALLER

1.1.1. Karaciğer

Vücudun en büyük organı olan karaciğer, vücudun sağ tarafında, diyafragmanın hemen altında, büyük bir bölümü sağ hipokondriak bölgede bulunan ve epigastrik bölgeye doğru yayılan bir organdır. Karaciğer sağ ve sol lob olmak üzere temel iki loba ayrılır. Karaciğerin üst tarafında diyafragmatik yüzü, arka tarafında omurga yüzü ve alt tarafında visseral yüzü olmak üzere üç yüzü bulunur. Karaciğer Diyafram, transvers kolon, duodenum, özfagus, mide, sağ böbrek, adrenal bez ve vena kava inferior komşuluğunda bulur. Koni görünümünde olan karaciğer yetişkinlerde yaklasık 1500-2000 gram ağırlığında koyu kırmızı solid bir organ olup vücut ağırlığının çocuklarda %52i yetişkinlerde %2'ni oluşturur (Guyton ve Hall, 2013a). Karaciğer tek bir organ olmasına karşın yaşam için gerekli birçok kimyasal olay ve farklı işlevi gerçekleştir ve bunların birbirleriyle bağlantısını sağlar (Özen ve ark., 1996; Guyton ve Hall, 2013a; Friedman, 2008). Sistemik ve portal dolaşımlar karaciğerde birleşerek ortak bir toplardamar kan akımı oluştururlar. Vücuda zararlı olan toksik maddelerin temizlenmesi ile canlı sistemler için önemli olan reaksiyonların enzimatik katalizinin gerçekleştiği yer karaciğerdir (Robins ve Kumar, 1990). Vücudun en önemli detoksifikasyon merkezi olduğu için toksik saldırılara en açık olan organ karaciğerdir. Birçok kimyasal bileşiğin karaciğer üzerine olan etkileri ve etkileme oranları serumdaki çoğunlukla aspartat veya alanin transferaz ölçülmesiyle belirlenmektedir. Safraya salgılanarak dışkıyla atılan sarı yeşil renkli Bilirubin Hemoglobin yıkımındaki son ürünlerin başında gelmesinin yanı sıra hem hemolitik kan hastalıkları hemde çeşitli karaciğer hastalıkları yönünden son derece değerli bir tanı ölçütüdür (Akay, 2004). Karaciğer kendini olağanüstü bir şekilde yenileme yeteneğine sahiptir. %70'nin çıkarıldığı hepatektomiden sonra, kalan loblar büyüyerek karaciğerin orijinal boyutuna gelmesini sağlar. Bu yeniden

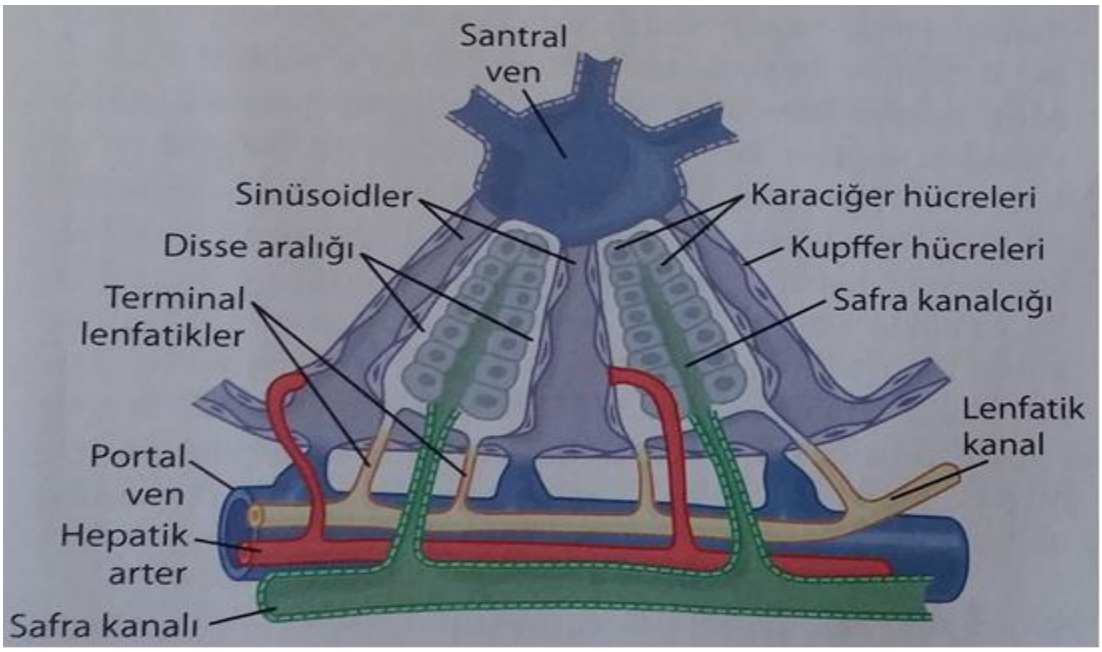
oluşum olağanüstü bir hızda gerçekleşir ve sıçanlarda 5-7 gün arasında tamamlanır. Karaciğerin %70-85 gibi miktarını oluşturan ve karaciğerin ana parankimal hücresi hepatositlerin büyümesi ve bölünmesine neden olan hepatosit büyüme faktörü (HGF) hızlı oluşumda etkilidir. Karaciğer ve diğer dokulardaki mezenkimal hücreler tarafından üretilir. Kısmi hepatoktamiden sonra HGF kan seviyeleri %20 oranında artar ve karaciğer normal boyutuna ulaştıktan sonra kandaki seviyesi normala düşerek ve büyüme bölünme durur. %10-%20 fonksiyonla çalışması bir karaciğerin yaşamı sürdürmesine yeterlidir (Guyton ve Hall, 2013a).

Karaciğerin çok etkili makrofaj sistemi bulunmaktadır. Bağırsak kapillerinden akan kan beraberinde birçok bakteriyi portal vene taşır. Portal venlerdeki kan örneklerinde kapılan kültürde kolon basili ürer iken sistemik dolaşımdaki kanda kolon basili üremesi son derece nadirdir. Hepatik venöz sinüslerde yer alan büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücreleri geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebilirler. Kandaki bakteriler Kupffer hücrelerine temas ettiği anda itibaren 0,01 saniyeden daha az sürede hücrelerin duvarından içeriye girerek parçalanana kadar orada tutulurlar. Portal kana girerek karaciğerden geçip sistemik dolaşıma ulaşmayı başaran bakteri miktarı yaklaşık %1'dir (Guyton ve Hall, 2013a).

1.1.1.2. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Karaciğer glisson kapsülü adı verilen bir bağ dokusu liflerinden oluşan kapsülle sarılıdır. Glisson kapsülü damarların çevresinde derine doğru karaciğer parankimi içinde ilerler. Karaciğer üst yüzeyi diyafram ile sarılıdır, alt yüz ise böbrek, adrenal bez, duodenum, kolon, özofagus ve mide ile komşudur. Karaciğer; önde safra kesesi sol yanından, arkada posterior vena kava sol yanına uzanan ve 'Portal Fissür' adı verilen düzlem ile sağ ve sol olmak üzere iki temel loba ayrılır. Sol lop içyan (medial) ve dışyan (lateral) parçalara ayrılır. Sağ lopta ise ön (anterior) ve arka (posterior) bölümleri vardır ancak bu segmentleri ayıran bir yüzey isareti

yoktur (Özen ve ark., 1996). Sağ üst sınırı 5. interkostal aralık seviyesinde olan karaciğer sola doğru, sternumun alt ucu hizasından geçerek solda 6. kostanın kıkırdak seviyesine kadar uzanır. Sağ hipokondriyak bölgedeki karaciğer sağ alt kenarı 9. sağ kıkırdak kosta ucundan epigastrik bölgeyi çaprazlayaçak şekilde 8. sol kostaya uzanır (Smith ve ark., 1998; Altıntaş, 2012).



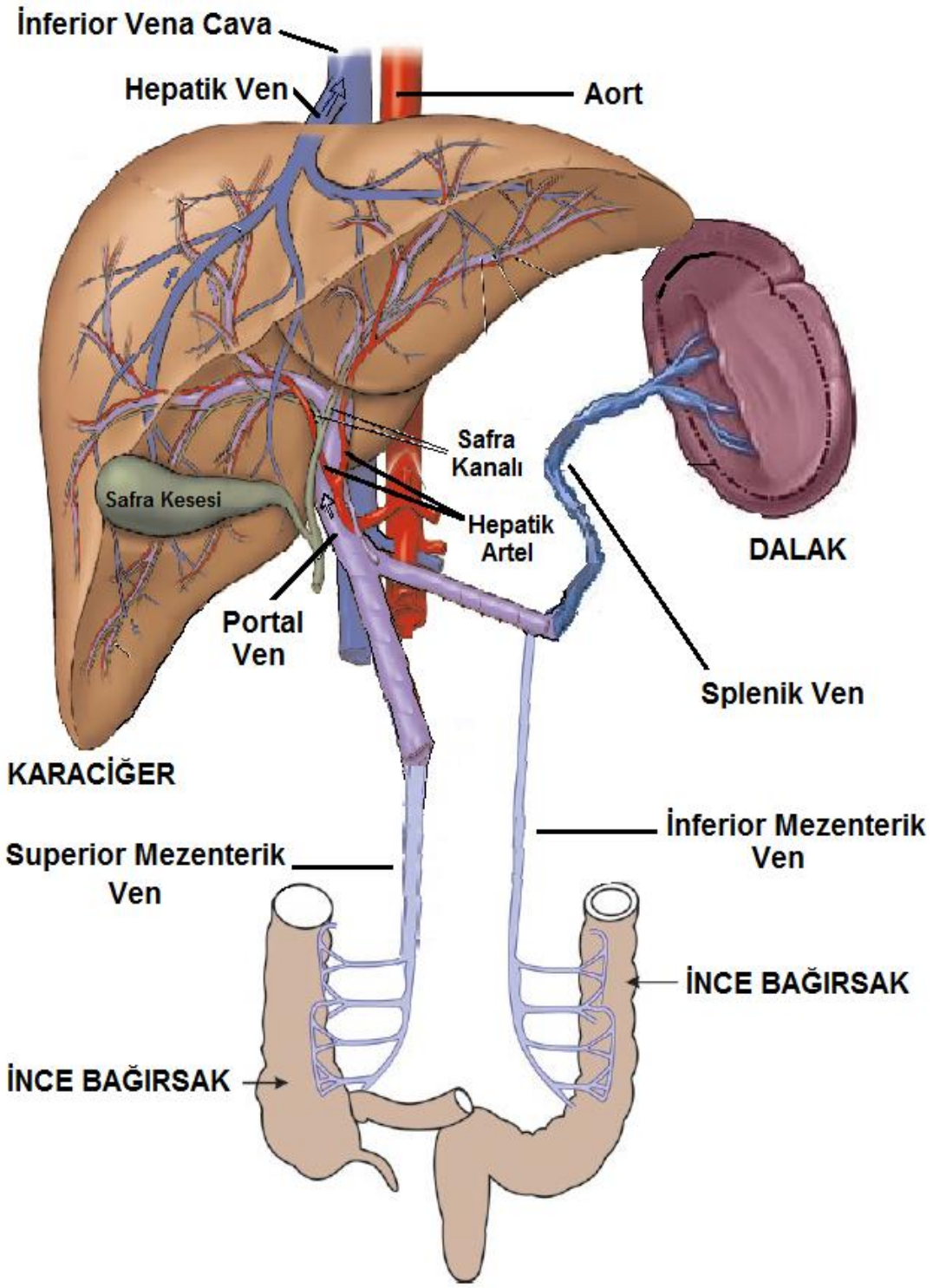
Şekil 1.1.1.1. Bir Karaciğer Lobülünün Temel Yapısı. Hepatik hücresel plakar, kan damarları, safra-toplayıcı sistemi, Disse aralıkları ve interlobüler lenfatiklerden oluşan lenf sistemi (Hall ve Guyton, 2013a).

İnsan karaciğerinde ortalama 50.000-100.000 adet bulunan karaciğer lobülü birkaç milimetre uzunluğunda 0,8-2 mm çapında olup karaciğerin işlevsel birimidir. Şekil 1.1.1.1'de kesiti görülen karaciğer lobülleri hepatik venler, vena kavaya boşalan bir santral ven ve etrafındaki yapılardan oluşur. Lobüller; santral venden etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plakalardan oluşur ve genenllikle iki hücre kalınlığındadır. Hücreler arasında bulunan küçük safra kanalları, lobülleri ayıran bağ dokusu liflerinden oluşan bölme içindeki safra kanallarına dökülür. Bölmeler içindeki küçük portal venüller, portal venler yolu ile gastrointestinal kanaldan ayrılan venlerden kanlanır. Bu venüllerden hepatik plakalar arasında dallanarak uzanan kan, yassı hepatik sinüsoidlere, oradan da santral vene akar ve böylece karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kanı alırlar. Lobüller arasındaki bölmelerde hepatik

arteriyollerde yer almaktadır ve bunlar interlobüler septanların arteriyel kanını sağlarlar, bu kan hepatik sinüsoidlere boşalır. Venöz sinsoidler tipik endotel hücreler ve büyük kupffer hücreler ile döşelidir. Makrofaj tipi olan bü hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve diğer yabancı maddeleri fagosite ederler. Sinsoidleri çevreleyen bu endotel hücrelerinde bir mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Endotel hücreler ile karaciğer hücreleri arasında disse aralığı denen çok dar doku boşluğu vardır ve lenfatik damarlara bağlanır. Lenfatikler yardımıyla bu aralardaki sıvının fazlası uzaklaştırılır. Plazma proteinlerinin birçoğu plazmadaki maddeler gibi serbestçe disse aralığına endotel hücreler üzerindeki porlar sayesinde serbestçe difüze olabilirler (Sielaff ve Curley, 2005; Guyton ve Hall, 2013a).

1.1.1.3. Karaciğer Damar ve Lenf Sistemi

Karaciğere hepatik arter ve portal ven olmak üzere iki farklı kan akımı ile kan girişi olur. Bunlar karaciğer içinde sinusoid birimlerde karışır ve kan hepatik ven ile karaciğerden çıkar. Hepatik artere kan aortan gelirken, portal ven; İncebağırsaktan gelen süperior mezenterik ven ve inferior mezenterik ven ile dalaktan gelen splenik ven olmak üzere üç önemli venin birleşmesi sonucu oluşmuştur (Şekil 1.1.1.2). Hepatik arter karaciğerdeki kanın %25 ini tasır ve bu organın oksijen ihtiyacını karsılar. Portal ven ise geri kalan %75 lik kan akımını sağlar ve absorbsiyonla portal dolasıma geçmis besin ve metabolitleri karaciğere ulaştırır (Özen ve ark., 1996; Reichen, 1999).



Şekil 1.1.1.2. Karaciğer Damar Sistemi; Portal Ven Oluşumu, Hepatik Artel ve Hepatik Ven ((1); (2); (3)'den faydanılarak uyarlanmıştır).

Karaciğerde vasküler direnç düşük olmasına rağmen kan akımı yüksektir. Karaciğere yaklaşık olarak dakikada 1050 ml kan portal ven yoluyla 300ml kan ise hepatik arter yoluyla ggelir ve sinusoidlere dökülür, böylece toplamda 1350 ml/dk'ya ulaşan kan hacmi kalp debisinin %27'sini oluşturur. Karaciğere giren portal vendeki basınç ortalama 9 mmHg iken, karaciğerden çıkarak vena kavaya giren hepatik vendeki basınç ortalama 0 mmHg'dır. Bu basınç farkı, sinusoidlerdeki kan akımına direncin çok düşük olduğunu gösterir. Bu durum özellikle bu yoldaki kan akımının dakikada 1350 ml olduğu düşünüldüğünde çok önemli kazanmaktadır. Karaciğer sirozu, kan akımına karşı direnci büyük ölçüde artırır. Karaciğerin parankim hücreleri tahrip olduğunda, bunların yerini kan damarlarını daraltan ve portal vende kan akımını azaltan fibrotik doku alır. Bu hastalık karaciğer sirozu olarak bilinir. Kronik alkolizme veya karaciğerde fazla yag depolanması karaciğer infalamasyonuna neden olur. Birçok ülkede karaciğer hastalıklarının en sık nedeni obozite ve tip II diyabettir. Karbon tetraklorüre (CCl_4) bağlı zehirlenmeler, enfeksiyoz hepatit gibi viral hastalıklar, safra kanallarının tıkanması ve safra kanallarının enfeksiyonları da siroza neden olabilir (Moore, 1992).

Portal ven veya ana dallarında gelişen büyük pıhtılar ile tıkanma sonucu bağırsak ve dalaktan gelen kan büyük ölçüde engellenerek portal hipertansiyona neden olur. Buna bağlı olarak bağırsak duvarındaki kapiller basınç normalin 15-20 mmHg üzerine çıkar ve kapillerden ince bağırsak duvarı dışına sıvı geçişi olur ve aşırı sıvı kaybı nedeniyle birkaç saat içinde ölüm gözlenir.

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, damarlarında yüksek miktarda kan depolayabilir. Hepatik venler ve sinüslerdeki kan ile karaciğerin normal kan hacmi 450 mililitre, yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin %10'u kadardır. Vücutta kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği ile ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olarak görev yapabilen, büyük bir venöz organdır (Hall ve Guyton, 2013a).

Karaciğer yüksek miktarda lenf üretir ve bu lenfler %80 oranında portal kanal olmak üzere, sublobar kanal ve yüzeysel kanallar olarak üç kanala taşınır. Çok

geçirgen porlara sahip hepatik sinüsoidler sayesinde hem sıvı hem de proteinler disse aralıklarına kolayca geçebilirler. Temel olarak hepatik lenf hepatik sinüsoidlerden gelir. Karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6gr/dl protein içerir bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür. Karaciğer sinüsoid epitelinin aşırı geçirgenliği lenf oluşumunu artırır, böylece dinlenme koşullarında, vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanır (Ohtana, 2008).

1.1.1.4. Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğer hücreleri yüksek metabolizma hızına sahip, kimyasal aktif bir havuz oluştururlar. Burada çeşitli metabolik sistemler, substrat ve enerjilerini paylaşırlar. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok madde sentezlenir, işlenir ve başka birçok metabolik işlevler yürütülürken ayrıca önemli üç temel metabolizma; karbonhidrat protein ve yağ metabolizmaları gerçekleşir.

Karbonhidrat Metabolizması; Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında büyük miktarlarda glikojen depolama, galaktoz ve früktozu glikoza çevirme, glikoneojenez ve ara ürünlerde birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması gibi işlevleri yürütür. Kandaki glikoz konsantrasyonunun stabilitesi için karaciğer çok öemlidir. Glikojenin depo edilmesiyle karaciğer fazla glikozu kandan alıp glikojen şeklinde depo eder ve glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zamanda tekrar kana verir. Buna glikoz tamponlaması denir. Büyük miktarda amino asitin, tri gliseritlerden kaynaklanan gliserolün ve laktat gibi karbonhidrat dışı kaynaklardan glikoz üretimi (Glikoneojenez) kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığı zaman önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşerek denge sağlanır. Karaciğerde fonksiyonel sorunu olan bir bireyde, yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten hemen sonra, kan şekeri düzeyi normal göre üç kat artış gösterebilir (Sozio ve Crabb, 2008).

Yağ Metabolizması; Vücuttaki bütün hücrelerde yağ metabolizması yürütülür fakat enerji sağlamak için yağ asitlerinin oksidasyonu, büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi, karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi sadece karaciğerin yağ metabolizmasında gerçekleşen işlemlerdir ayrıca karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük çoğunlukla karaciğerde gerçekleşir. Nötral yağlar enerji elde etmek için öncelikle gliserol ve yağ asitlerine ayrılırlar. Yağ asitleri daha sonra iki karbonlu asetil köklerine burdanda asetil KoA'yı oluştururlar. Krebs döngüsüne girerek okside olan asetil KoA büyük miktarda enerji açığa çıkmasını sağlar. Yağ asitlerinin enerji üretimi amacı ile yıkımında en önemli yolak olan beta oksidasyonu vücutta her hücrede gerçekleşsede karaciğer hücrelerinde bu olay çok daha hızlıdır. Kolay eriyebilen bir asit olan ve karaciğer hücrelerinden hücre dışı sıvılara geçerek bütün vücuda taşınan asetoasetik asit, asetil KoA'nın fazlasının depolanması için karaciğerde üretilir. İki asetil KoA molekülünün birleşmesiyle oluşan aseto asetik asit dokular tarafından absorbe edilip depolanır. Dokular da asetoasetik asidi tekrar asetil-KoA'ya dönüştürülerek normal yollarla okside olur. Bu nedenlerden dolayı karaciğer yağ metabolizmasında büyük ölçüde sorumludur (Hall ve Guyton, 2013a).

Kolesterol ve fosfolipitler hücre zarı ve hücre içi yapılarında ve hücre işlevleri için önemli maddelerin üretiminde kullanılır. Kolesterol ve fosfolipitlerin sentezinde direk rolü olan karaciğer, üretilen kolesterolün %80'nini safra tuzlarına dönüştürerek safraya gönderir, geri kalan kolesterolde fosfolipitlerle beraber diğer lipoproteinler içinde vücudun diğer doku hücrelerine taşınırlar. Protein Metabolizması**;** Karaciğerin protein metabolizmasına katkısı olmaksızın vücut sadece 24 saat hayati fonksiyonlarını sürdürebilir. Aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ayrıca amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması ile plazma proteinlerin oluşumu ve aminoasitlerin birbirine dönüşümü gibi protein metabolizmasındaki önemli işlemler karaciğerde gerçekleşir. Aminoasitlerin yağ ve karbonhidrata dönüştürülmesi ya da enerji elde edilmesi için amingrubunun uzaklaştırılması gerekir ve bu işlem büyük oranda karaciğerde gerçekleşir. Aminoasitlerin ekstrahepatik deaminasyonu karaciğerdekine kıyasla çok düşük miktardadır. Karaciğer esansiyel olmayan aminoasitlerin hepsini sentezleyebilir (Hall ve Guyton, 2013a).

Karaciğerin diğer önemli metabolik işlemlerinden biride vitaminleri depo etme özelliğidir. Birçok hastalıkta karaciğerin vücut için vitamin kaynağı olmasını sağlar. A vitamini eksikliğini 10 ay, D vitamini eksikliğini 3-4 ay önleyecek kadar, B_{12} vitamini ise 1 yıldan daha uzun süre eksikliğini önleyecek kadar depo edebilir. Kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, en fazla demir vücutta karaciğerde ferritin olarak depo edilir. Demirle birleşebilen bir protein olan apoferritin karaciğer hücrelerinde bol miktarda bulunur. Dolayısıyla demir miktarı arttığında apoferritin ile birleşerek ferritini oluşturu ve daha sonra gerektiği zaman kullanılmak üzere depolanır. Kan demirinin tamponu işlevinide yürütür (Ryter, 2006).

Kan pıhtılaşmasında önemli olan fibrinojen, akselerator globülin, protombin gibi birçok önemli koagülasyon faktörü karaciğerde üretilir. Sulfonamidler, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi ilaçların detoksifikasyonu gerçekleştirildikten sonra safra ile vücuttan uzaklaştırlır. Ayrıca iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve trioksin karaciğer tarafından elimine edilirler (Hall ve Guyton, 2013a).

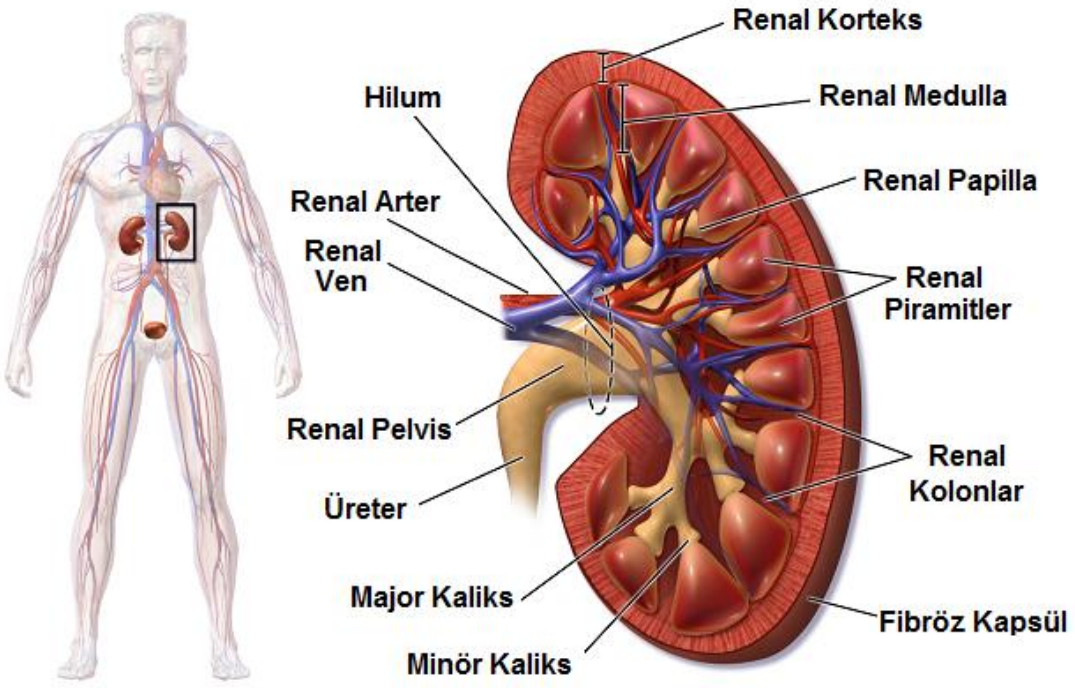
1.1.1.5. Karaciğerin Embriyolojik Gelişimi

Gestasyonun 4.haftasında itibaren embriyonun sefalik yöne doğru katlanması ön bağırsağın oluşumunu sağlar ve karaciğer de burdan şekillenir. Ön bağırsağın alt kısmından bir tomurcuk ortaya çıkar ve kraniyal yönde oluşan küçük parça safra kesesi ve yollarını oluştururken, kaudal yönde oluşan büyük kısım karaciğer oluşumu başlar. Büyük kısım vitellin kese ve umblikal venlerin bulunduğu transfer septum içine doğru büyür. Bir hafta sonra intrahepatik damar ve duktusların olusumu tamamlanır. Karaciğer 9-24 haftalar arasında kan hücrelerini üretir, bu süre içinde safra yolları hepatik hücrelerden farklılasır ve ekstra hepatik safra yolları gelisir. Karaciğer 11.haftadan itibaren safra üretmeye baslar. Doğuma doğru sağ lobun karaciğere oranı artar (Akay ve ark., 1996; Filipponi, 2000).

1.1.2. Böbrek

Omurganın her iki tarafında, karın zarının arkasında retroperiton bölgeye yerleşmiş bir çift organ olan böbreklerin asıl görevi; toksik maddeler, üre, elektrolitler gibi metabolizma sonucu oluşan metabolik atıklar ve vücuda giren yabancı maddeler ile fazla suyun idrar olarak uzaklaştırılmasıdır.

Sol böbrek omurganın 11. torasik vertebrası ile 2. lumbar vertebrası arasında bulunurken, sağ böbrek ise karaciğerin pozisyonu nedeniyle omurgaya göre sol böbreğin tam simetriğinde olmayıp 1,5 cm daha aşağıda lokaliza olmuştur ve 12. Torasik vertebra ile 3. Lumbar vertebrası arasında yer almaktadır. Böbrekler solunum anında diyafram hareketi nedeniyle vertikal yönde 2 cm kadar hareket eder. Ortalama 10 cm uzunluk, 5 cm en ve 3 cm kalınlığa sahip yetişkin böbrek yaklaşık olarak 135-150 gr ağırlığındadır (Moore ve Dalley, 1999; Snell, 1998).

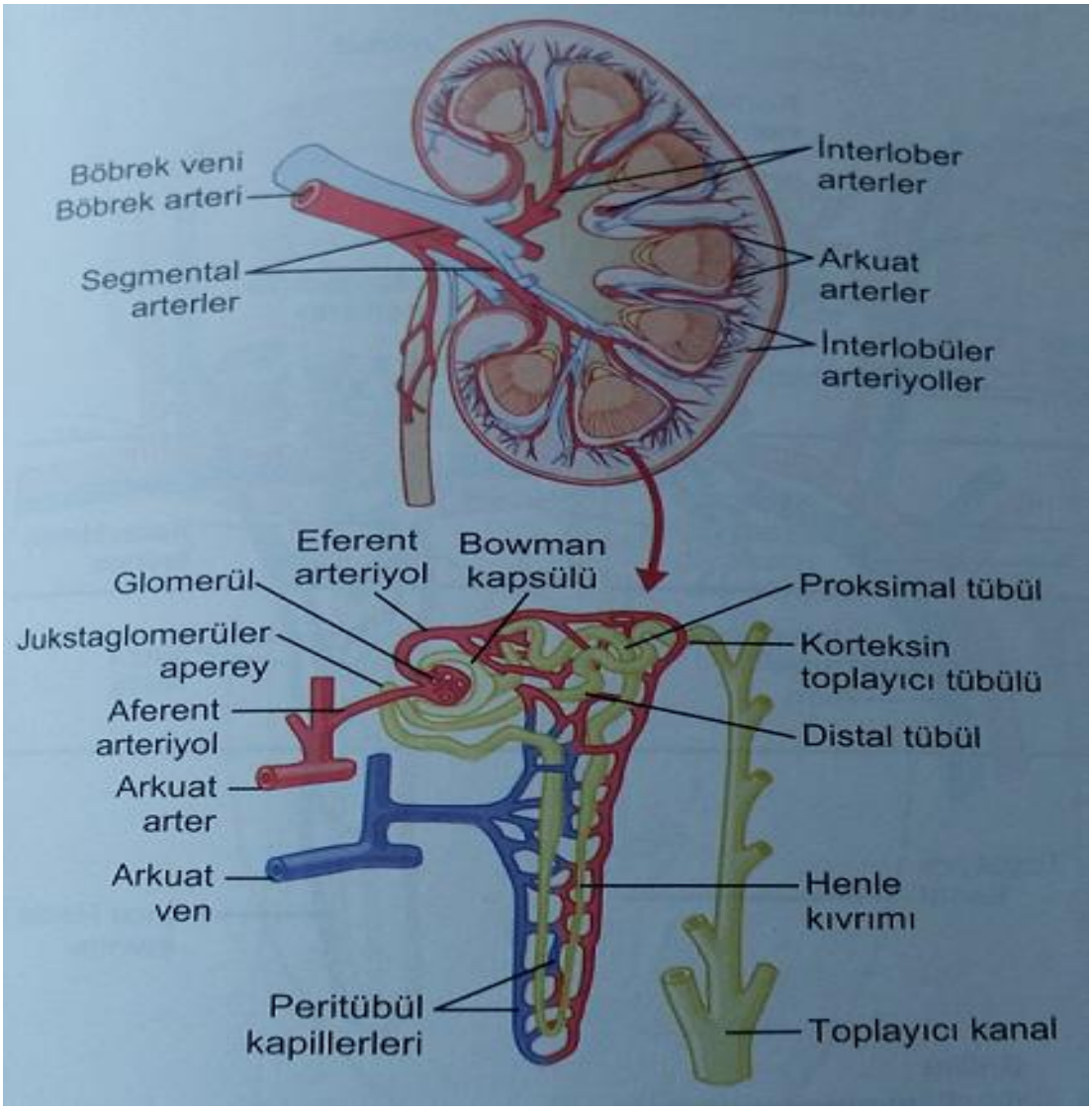


Şekil 1.1.2.1. Böbreklerin insan vücudundaki lokasyonu ve eksenel kesiti **(**Wikiversity Journal of Medicine Blausen gallery, 2014).

1.1.2.1. Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi

Böbreğin orta kısmında; böbrek ven ve arterlerinin, idrarın mesaneye taşınmasını sağlayan üreterin, sinirlerin ve lanfatiklerin girip çıktığı çukur bölğeye Hilum adı verilir. Güçlü fibröz kapsül bir yapı, böbreklerin içyapısını çevreleyerek korur. Eksenel olarak kesilen böbreğin; dış kısmı korteks, iç kısmı ise medulla adı verilen iki önemli bölgeden oluştuğu görülür. Böbreğin medullasında koni şeklinde 8 ila 10 adet böbrek pramitleri adı verilen doku kütleleri bulunur, bu dokuların alt kısmı korteks sınırını oluşturur. Böbrek pramitlerinin tavanı ise böbrek pelvisi adı verilen ve üreterin huni biçimli üst kısmının devamında oluşan papillaya kadar uzanır. Pramitlerden gelen idrarı papillalardan toplayan minör kaliksler, böbrek pelvisine doğru uzanan majör kaliksler denen açık ceplere ayrılır. İşeme ile uzaklaştırılıncaya kadar saklanan idrarın, mesaneye ulaşabilmesi için üreter, pelvis ve kalikslerin duvarı ilerlemeyi sağlayan kasılabilir yapılardan oluşur (Şekil 1.1.2.1.).

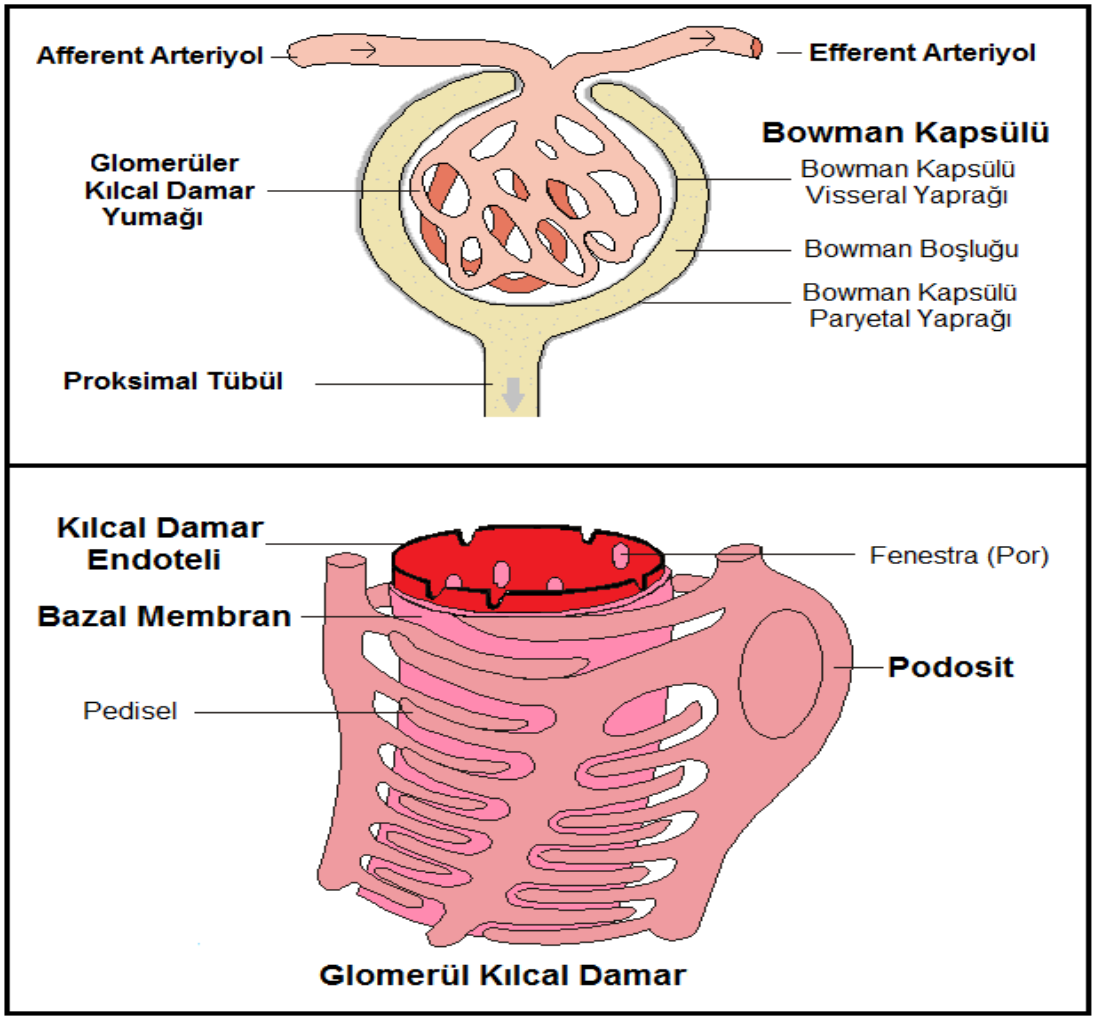
Böbreğin en küçük işlevsel birimi nefronlardır. İnsan böbreğinde, idrar oluşturma yeteneğine sahip yaklaşık 2 milyon kadar nefron bulunur. Nefronlar yenilenemediği için böbreklerdeki nefron sayısı hastalık veya normal yaşlanma ile giderek azalır. Genellikle 40 yaşından sonra her 10 yıl içinde işlev gören nefron sayısı %10 azalır. Fakat geriye kalan nefronlardaki uyumsal değişiklikler nedeniyle, 40 yaşındaki birine göre %40 daha az işlevsel nefrona sahip 80 yaşındaki bireyin hayati tehlikesi tehdit edici düzeyde değildir (Gökmen, 2003; Hall ve Guyton, 2013b).



Şekil 1.1.2.2. Böbreğe kan sağlayan ana damarlar ve bir nefronun mikrodolaşım şemasını gösteren insan böbreği kesiti (Hall ve Guyton, 2013b).

Büyük miktarda sıvı, nefronun glomerül kapiller yumağı ve böbrek pelvisi içi boyunca uzanan proksimal tübül, distal tübül ve henle kulpunun oluşturduğu uzun bir tübül ağ tarafından filitre edilir (Şekil 1.1.2.2). Glomerül kapiller yumağı; 40 nm kalınlığında birbiriyle temas halinde olan ve aralarında 200-500 Å çapında Fenestra adı verilen porların bulunduğu endotel hücrelerden oluşur. Endotel hücreler; yetişkinlerde yaklaşık 300 nm kalınlığında, plazmanın serbest geçişine izin veren bariyer görevinde olan bazal bir membranla çevrili olup, bazal memran üzerinde ise birbirlerine girmiş parmak şeklinde pedisel adında yapıların oluşturduğu podosit bulunur. Yani filtrasyon bariyerini; kılcal damar endoteli, bazal membran ve

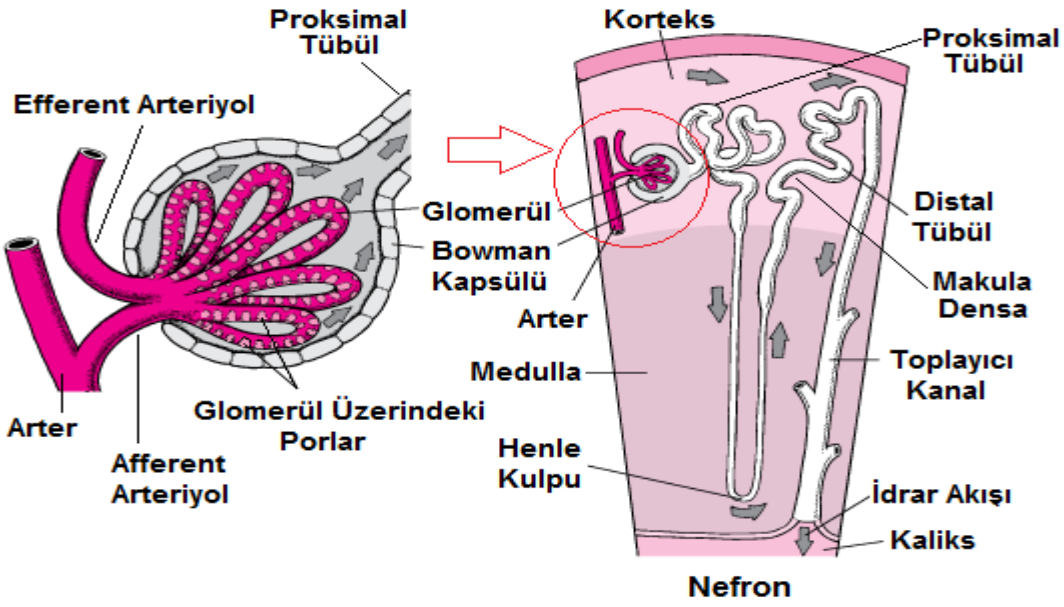
podositler oluşturur. Bu üç tabakalı yapı glomerül kapillerinin filtrasyon kabiliyetini oluşturur (Köylü, 2014; Barrett ve ark., 2015; Newman ve ark., 1999).



Şekil 1.1.2.3. Glomerülus, Bowman Kapsülünün Yapısı ve Filtrasyon Bariyerini Oluşturan Yapıların Şematik Görünümü (Köylü, 2014'den uyarlanmıştır).

Bir glomelür kapiler endotelinin toplam yüzeyi 0,8 m^2 dir. Yüküne bakılmaksızın 15 Å kadar olan moleküller ve negatif yüklü olup maksimum 40 Å büyüklüğündeki moleküller glomerüllerden geçiş yapabilir. Glomerül endotel hücreleri, hidrostatik basınç, kan akımı, otonom sinir ve hormonlar gibi nedenler dolayısı ile filtrasyon yeteneği değişebilir. Bowman boşluğuna glomerül kapiller yumağından süzülerek akan filtrat protein ve kan hücreleri içermez. Glomerülar filtrat daha sonra tübül segmentlerinin ilki olan ve korteksde lokalize olmuş proksimal tübüle geçer (Şekil 1.1.2.3.).

Sekresyon ve geriemilimin kapasitesinin en yüksek olduğu tübüler segment olan proksimal tübül şekil 1.1.2.4'de gösterildiği gibi böbrek korteksinde yer almaktadır. Proksimal tübülden sonra filtrat, medulla derinliklerine doğru yerleşmiş Henle kulpuna doğru akar. Henle kulpu ince ve kalın kısım olmak üzere iki önemli kısma ayrılır. Henle kulpu kıvrım şeklinde olup, inen ve çıkan kollardan oluşur. Proksimal tübül ile henle kulpunun birleştiği bölge kalın olup aşağıya medulla içlerine doğru iner. İnen kolun altkısımlarının duvarları ince olduğu için bu bölgeye ince kısım denir. İnce kısım medulla ekseninde ilerlerken ters döner ve yukarı kortekse doğru pozisyon alır, kolun dönüşünden sonraki kısımda incedir. Kortekse doğru dönüş yapan Henle kulpu yukarı kolu, başka bir segment olan distal tübüle yaklaşırken kalınlaşır. Bu kalınlaşan bölgenin sonunda özelleşmiş epitel hücrelerden oluşan ve nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynayan kısa bölüme makula densa denir (Şekil 1.1.2.4.), (Sancak ve Cumhur, 1999; Köylü, 2014; Hall ve Guyton, 2013b).

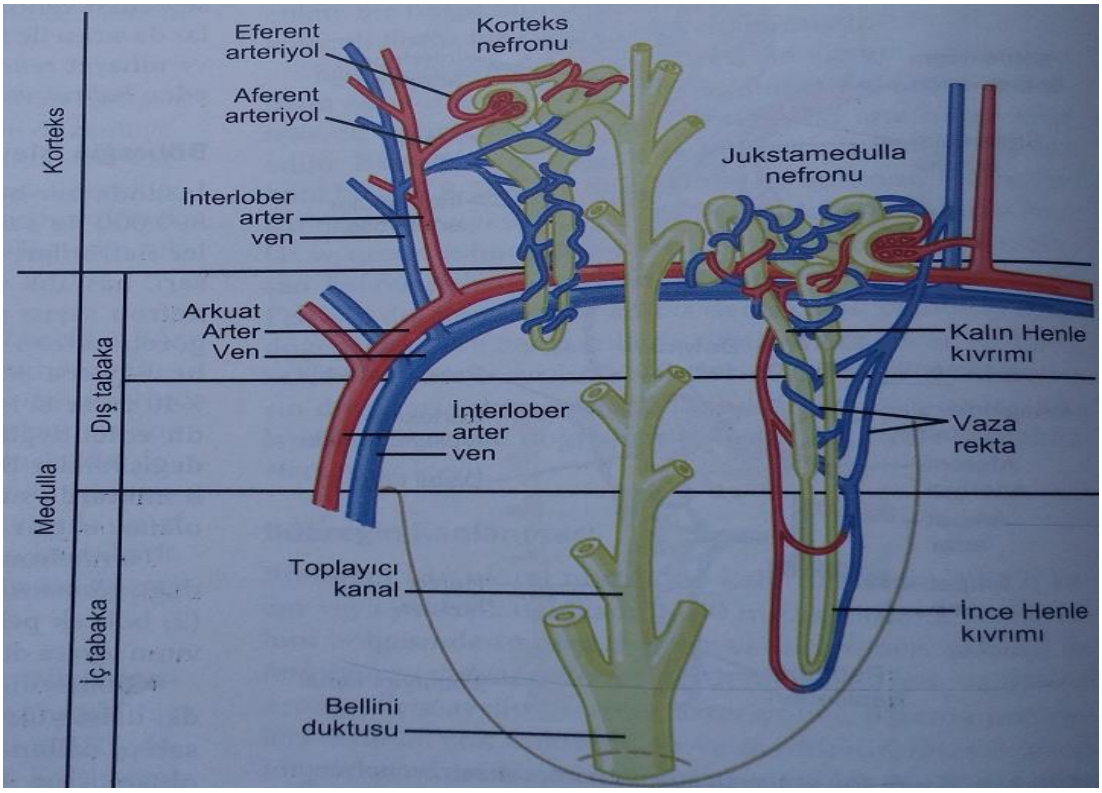


Şekil 1.1.2.4. Nefron Kesitinde; Bowman Kapsülü ve Glomerül Porlar ((5)'den faydanılarak uyarlanmıştır).

Filtrat, makula densadan sonra böbreğin korteksine yerleşmiş olan distal tübüle ulaşır. Distal tübülden sonraki segmentler sırasıyla, birleştirici tübül ve korteks toplayıcı tübül ve kortek toplayıcı kanalı şeklinde devam eder. 8 ila 10 tane

korteks toplayıcı kanalları birleşerek daha geniş olan medulla toplayıcı kanallarını oluşturururlar. Medulla toplayıcı kanalları giderek daha da genişler ve sonunda böbreğin papillasınından doğru böbrek pelvisine boşalırlar. Böbreklerde yaklaşık 4000 nefrondan idrar toplayan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanal vardır.

Böbreklerde tek başına idrar oluşturma yeteneğine sahip ve 50 mm uzunluğunda, yaklaşık 2 milyon kadar nefron, böbrek yapısının içinde yerleştiği derinliğe bağlı olarak bazı faklılıklar gösterir. Korteks ve Jukstamedulla bölgesinin nefronları olarak ikiye ayrılırlar. Böbrekteki nefronların %85 'i korteks nefronu %15'i ise juxtamedullar nefronlardır. Glomerülleri korteksin üst kısmında yerleşmiş olan korteks nefronların tübül segmentlerinden sadece, medulla içerinde kısa bir derinliğe kadar ilerleyen Henle kulpunun, inen ve çıkan ince kısım kıvrımları korteks dışında yerleşmiş olup, geri kalan nefron segmentleri kortkeste konuşludur (Şekil 1.1.2.5.).



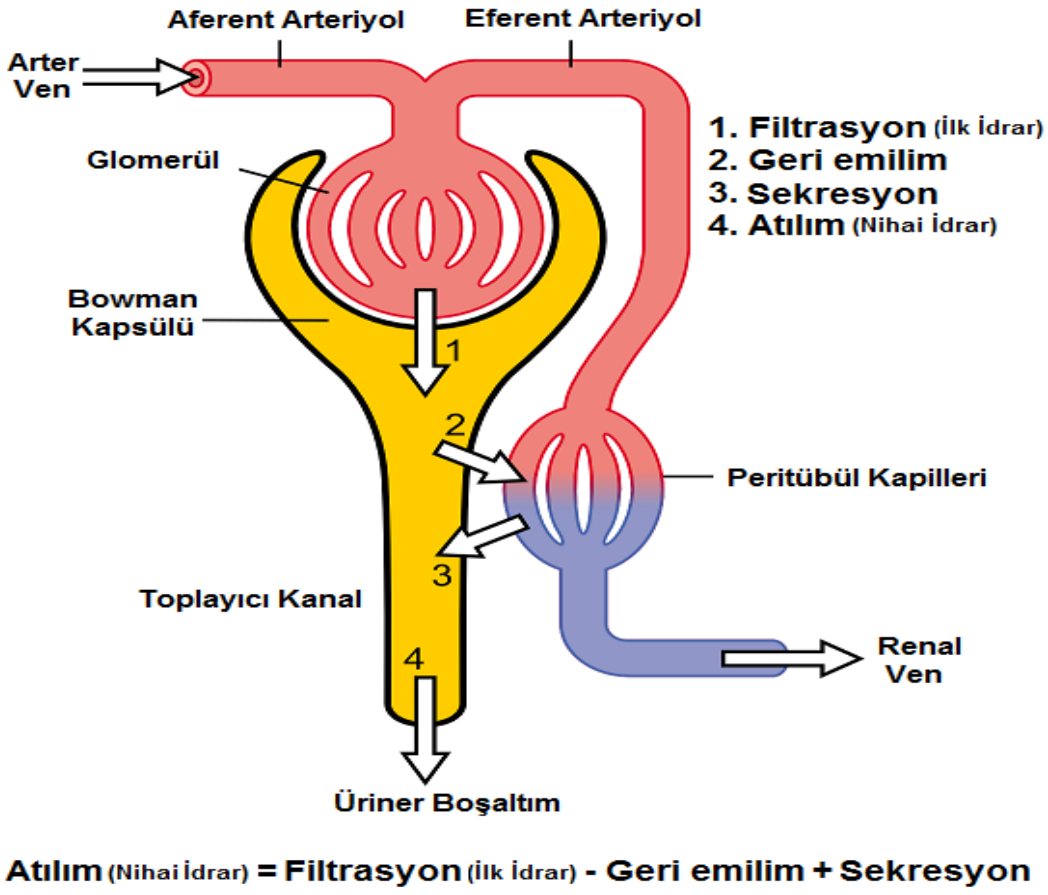
Şekil 1.1.2.5. Korteksteki ve junkstamedulladaki nefronların kan damarları ve tübül yapıları arasındaki farkların şeması (Hall ve Guyton, 2013b).

Jukstamedulla nefron glomerülleri, medulla dış tabakasında kortekse yakın bölgelere yerleşmiştir. Jukstamedulla nefronları korteks nefronlarına göre daha uzun Henle kulpuna sahiptir. Medulla dokusunun derinliklerine doğru uzanan Henle kulpunun bazıları böbrek papillasının uç noktasına kadar ilerler. Damar yapıları birbirlerinden farklıdır. Jukstamedulla nefronlarının tübül segmentleri korteks nefron tübüllerine kıyasla çok daha yoğun şekilde kapiler damar ağı ile çevrilidir. Segresyon ve geriemilim açısından önemli olan vaza rekta, sadece medulla nefron glomerüllerinden çıkan ve medulla iç tabakasına kadar ilerleyip, tekrar kortekse dönerek korteks venlerine dökülen eferent arteriyolün oluşturduğu kapiler bir ağdır (Hall ve Guyton 2013b).

1.1.2.2. İdrar Oluşumu

Protein içermeyen plazmanın, glomeruler kapillerlerdeki porlardan geçerek Bowman boşluğuna akmasına glomerüler filitrasyon. Bu ultrafilitrasyon ile oluşan süzüntüye primer idrar denir. Yaklaşık 2 milyon glomerülden 1,2 litre/dakika kan geçer ve 125 ml/dakikası süzülerek primer idrarı oluşturur. Glomerül flitrasyonu ile oluşan yaklaşık 180 litre/gün filtrat (primar idrar) ile majör kalikslerden böbrek pelvisine doğru akan nihayi idrar arasında fark vardır. Çünkü Bowman boşluğundan renal pelvise oluşmak için tübüllere doğru akan filtrat, tübüllerin farklı kısımlarında geri emilim ve sekresyona uğrar (Şekil 1.1.2.6.). Tübüler geri emilim ve tübüler sekresyon; sırasıyla proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanalarda gerçekleşir. Proksimal tübül epitel hücrelerinin yüksek metabolik olması ve çok miktarda mitokondri içermesi nedeniyle pasif ve aktif geriemilim açısından tübüller içerisinde en aktif kısmı oluşturur. Yüksek reabsorbsiyon kapasitesine sahip proksimal tübül bütün glomerül filtratının %65'nin geri emilimini sağlar. Proksimal tübülde Na^+, Cl^-, HCO_3^-, K^+, PO_4^{-3} , SO_4^{-2} yanı sıra su, glikoz ve aminoasitlerin büyük çoğunluğunun geri emilimi sağlanır. Proksimal tübül aynı zamanda sekresyon açısından işlevsel bir segmenttir. Metabolik artık olan ve hızla vücuttan uzaklaştırılması gereken; oksalat, ürat, katekolaminler ve safra tuzu gibi organik asit ve bazların sekresyonu burada gerçekleşir. Henle kulbu ince asendan kısmı

reabsorbsiyon açısından su geçirğenliği iyi olmasına karşın filtratların geri emilimi ve sekresyon çok düşük miktarda meydana gelir. Henle kulbu kalın desendan kısmında ince asendana göre yüksek miktarda geriemilim meydanagelir. Na^+, Cl^-, HCO_3^-, K^+ , yanı sıra Mg^{++} reabsorbsiyonu gerçekleşen bu segmentte total glomerül filtratının %25'i geriemilir ve yüksek oranda H^+ sekresyonu meydanan gelir. Distal tüplerde ve kollektör kanallarda H^+ ve K^+ iyonların segresyonu gerçekleşirken bu segmentlerde su geriemilimi aldosteron tarafından, Na^+ geriemilimi ise antidiüretik hormon (ADH) tarafından düzenlenir (Aronson, 2002).



Şekil 1.1.2.6. Nefronda nihai idrar oluşumu.

Böbrekler tarafından oluşturulan niai idrar vücuttan atılmak için detrusor adıverilen düz kaslardan oluşan mesanede toplanır. Mesane idrarın toplandığı gövde kısmı ve üretraya bağlanan huni biçimindeki boyun kısmı olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Mesane dokusu boyunca dağılan düz kas lifleri kasıldığı zaman

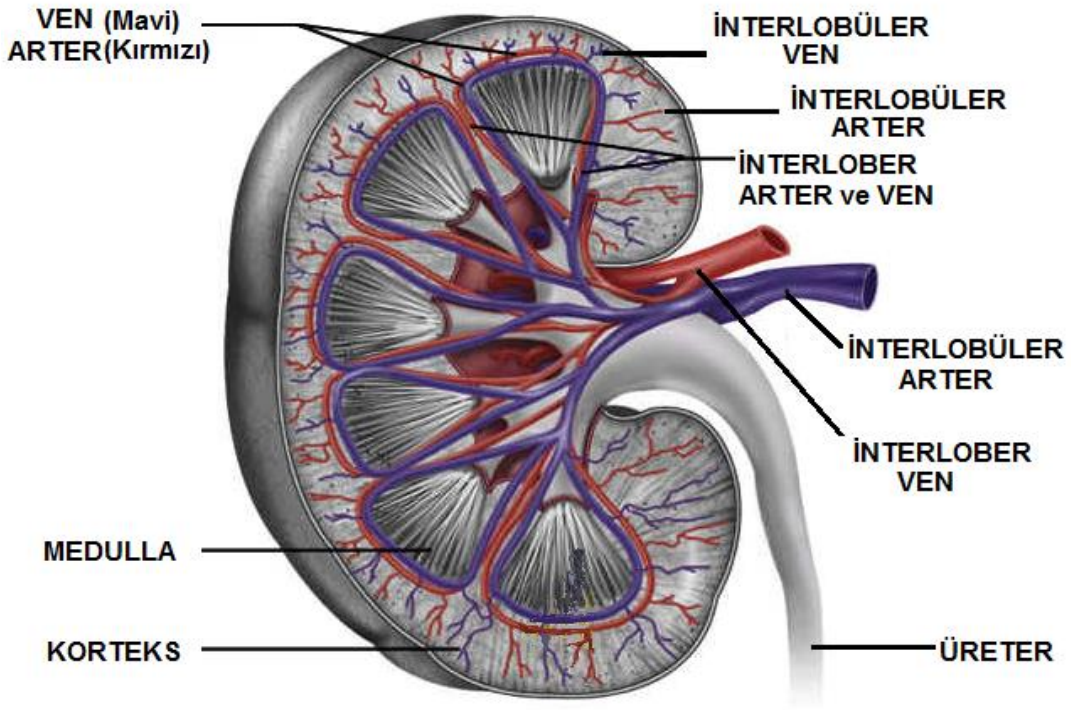
mesane içi basıncın 40-60 mm Hg ya kadar arttırabilir. Mesane boşalması için esas adım olan kasılmalar, detrusor kas hücrelerinin birbirleriyle düşük dirençli yollar oluşturarak elektriksel akım ile etkileşmesi sonucu aynı anda kasılmalarıyla gerçekleşir. İşeme otonom bir spinal kord refleksi olmasına rağmen beyin korteks ve sapı tarafından baskılanır (Benos ve ark., 1997; Hall ve Guyton, 2013b; Barette ve ark., 2015).

1.1.2.3. Böbrek Damar Sistemi

Normal nabızda, kalpte pompalanan 5 litre/dakika kanın %25'i kadar debi yani 1200ml/dakika kan hilumdan nefro arter ile böbreğe akar. Giren kan interlober arter, arkuat arter, interlobüler arter, ve aferent arteriyoller ile glomerül kapiller tübüllere ulaşır. İlk filtrasyondan geçen kan daha sonra eferent arteriyole geçer burdan nefron tübülleri sarmalayan peritübül denen kapiller damar ağlarına ulaşır. Eferent arteriyol hidrostatik basıncı düzenleyerek Glomerül tübüllerdeki kan ile perütübüller arasında kanın ayrılmasına yardımcı olur (Şekil 1.1.2.2.), (Lote, 1994).

Kan glomerül kapiler yumağa aferent arteriyol ile gelir eferent arteriyol ile uzaklaşır. Aferent arteriyol çapı eferent arteriyole göre daha büyüktür. Glomerül kapillerindeki 60 mm Hg'lık yüksek hidrostatik basınç filtrasyonun hızla gerçekleşmesine neden olur ama eferent arteriyolün hidrostatik basıncı 13 mm Hg ya düşürmesi ile geriemilim daha iyi ve çabuk gerçekleşmesi için önemli düşük peritübül basıncı elde edilmiş olur. Vücudun ihtiyacına göre glomerül filtrasyon hızı veya tübül reabsorbsiyon oranlarını böbrekler glomerüllere giren aferent ve çıkan eferent arteriyollerin direncini değiştirerek ayarlar (Burton ve ark, 1996; Lote, 1994).

Peritübül kapilleri, arteriyol damarlar ile paralel lokalize olmuş venöz sistem damarlarına boşalırlar. Böbrek venöz damar sistemini sırasıyla interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve üreterin yanında böbreği terk eden böbrek veni oluşturur (Şekil 1.1.2.7.).

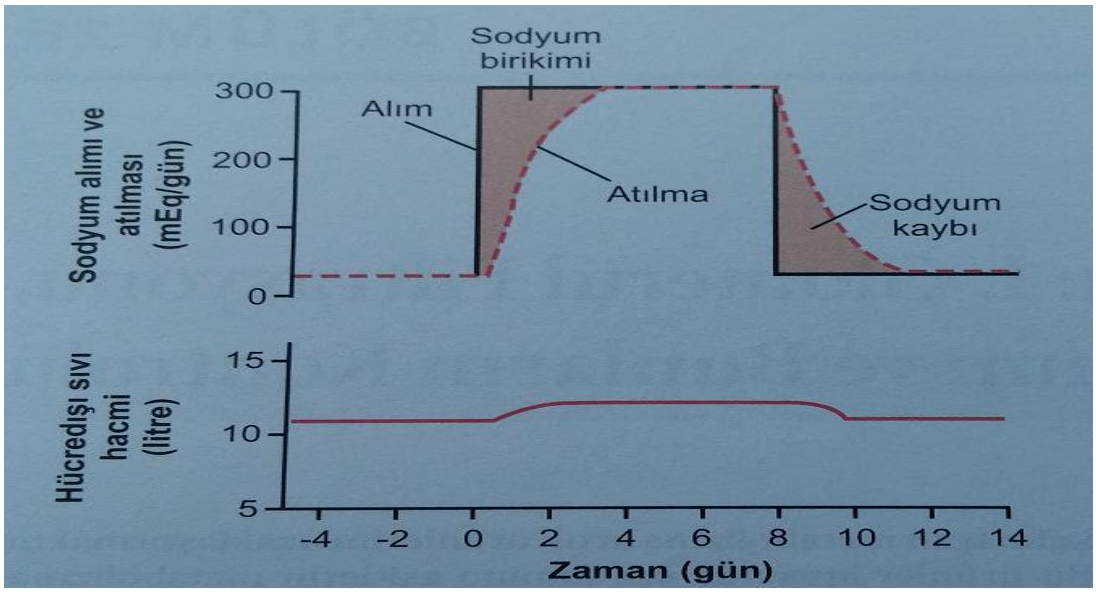


Şekil 1.1.2.7. Böbrek damar yapıları ((6)' dan uyarlanmıştır).

1.1.2.4. Böbrek Fonksiyonları

Plazmayı filtre ederek böbrekler, vücudun ihtiyacı olamayan veya istenmeyen zararlı maddeleri uzaklaştırırlar. Böbrekler; vücut sıvılarının ozmolitesi, elektrolit dengesinin düzenlenmesi, arteriyel kan basıncının ayarlanması ve asit-baz dengesinin sağlanmasının yanı sıra hormonların salgılanması, parçalınıp uzaklaştırılması enson olarakda glikoneojenez işleminin gerçekleşmesini sağlar. Böbreklerin uzun süreli açlık sonrası karbonhidrat dışı kaynaklardan glikoz sentezi ve buşekilde kana glikoz ilave kapasitesi karaciğer kadar yüksektir. Vücudun hızla uzaklaştırmak istediği metabolizma artık ürünleri arasında aminoasit metabolizmasından üre, nükleik asitlerden ürik asit, kaslardan kreatin, hemoglobin yıkım ürünü olan bilüribin ve farklı hormon metabolitleri yer almaktadır. Böbrekler vücutta üretilen toksinlerin yanı sıra ilaçlar, pestisitler ve besinlerle alınan diğer yabancı maddeleride uzaklaştırır (Hall ve Guyton, 2013b).

Vücut içi dengenin devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır. Alınan atılanı aşarsa vücuttaki miktarı artacağı gibi, atılan alınandan fazla olur ise vücuttaki miktarı azalır. Su ve birçok elektrolitin vücuda girmesi bireyin gıda alım miktarı ile belirlenir. Bu yüzden böbrekler uzaklaştırma hızını maddelerin alımına göre belirlemesi gerekir. Şekil 1.1.2.8'de sodyum alınımında günlük 10 katlık bir ani artış sonrası böbreklerin verdiği cevabı göstermektedir. Ani alımdan sonraki 2-3 gün içerisinde böbrekten atılımı, alımdaki konsantrasyona ulaşır. Böbrekler sodyum atım hızını, sodyum alımındaki artışa yanıt olarak değiştirme yetenekleri çok fazladır. Böbreklerin fazla sodyum alımına karşı 2-3 günlük uyum sırasında hücre dışı sıvıda hafif artış olup, orta derecede sodyum birikimi gerçekleşir buda böbreklerin sodyum atılımını artırması için gerekli tetiklemeyi yapan hormonal değişiklerin gerçekleşmesini sağlar (Hall ve Guyton, 2013b).



Şekil 1.1.2.8. Sodyum alımında 10 kat artışın (30 mEq/gün'den 300 mEq/gün'e artışı) idrarla sodyum uzaklaştırılması ve hücredışı sıvı hacmine etkisi. Taranmış kısımlar alınan ile atılan sodyum arasındaki farktan hesaplanan net sodyum birikimi ve kaybını temsil etmektedir (Hall ve Guyton, 2013b).

Böbrekler farklı miktarlarda su ve sodyumu vücuttan uzaklaştırarak arter basıncını düzenlemesinde etkilidir. Kan damarlarının çapı üzerine etki gösteren anjiyotensinojen II maddesi, kan basıncının artmasını sağlar. Bu vazoaktif madde anjiyotensinojen proteininden, böbreklerde üretilen renin enzimi sayesinde

sentezlenir. Buda kısa süreli arter basıncının düzenlenmesinde, böbreklerin bir diğer katkısı olduğunu gösterir. Böbrekler vücuttan asit uzaklaştırarak akciğerler ile birlikte asit-baz dengesini düzenler. Protein metabolizmasında oluşan sülfürük asit ve fosforik asitleri uzaklaştıran tek organ böbreklerdir. Eritrositlerin üretiminde önemli rol oynayan böbrekler, eritropoietin hormonunu sentezler. Eritropoiet hormonu eritrositin üretilmesi için kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerini uyarır. Hipoksi, eritrosit üretiminde önemli bir uyaran görevi üstlenir. Böbrek dokusuna gelen oksijen miktarının azalması hemoglobin sayısının yani eritrosit miktarının azalması anlamına gelir dolayısıyla böbrekler eritropoietin üretimine başlar. Yetişkin sağlıklı bir bireyin dolaşımındaki eritropoietin miktarının %90'nından sorumlu olan böbreklerdir (Seeley ve ark., 2003).

Kemiklerde normal kalsiyum birikimi ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi gibi önemli görevleri sağlayan kalsitriol, D3 vitaminin büyük çoğunlukla böbreklerde biyotransformasyona uğraması sonucu oluşur. Böbrekler kalsitriolün yanı sıra fosfat ve kalsiyum dengesinde etkilidir (Nyengaard, 1992; Lote, 1994; Burton ve ark, 1996; Hall ve Guyton 2013b).

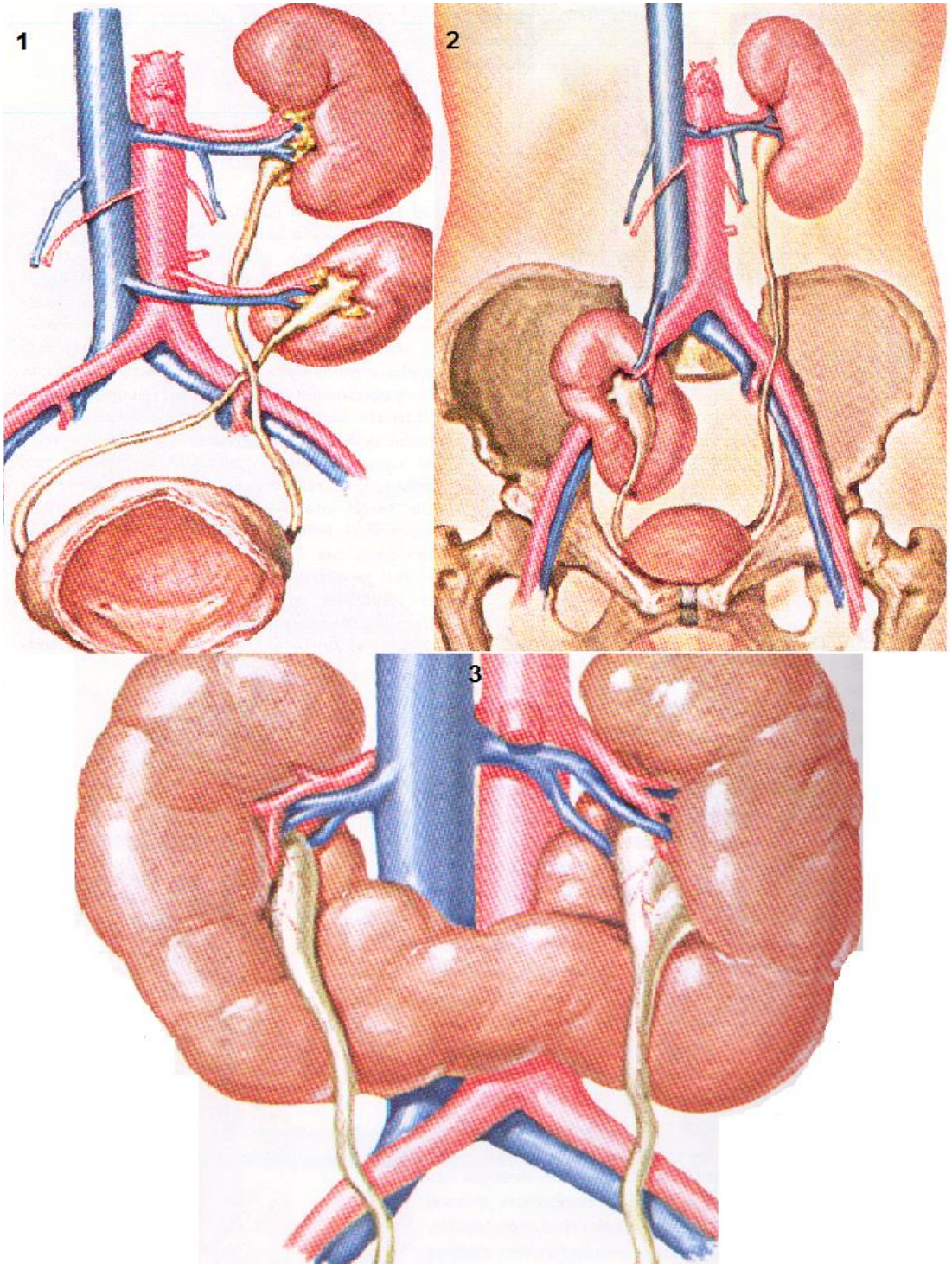
1.1.2.5. Böbreğin Embriyolojik Gelisimi

Dorsal mezoderm kökenli ve üriner sistemin önemli organı olan böbrekler insanlarda, peşepeşe gelişen herbiri nefrogenik kordun uzun şeritlerinden olan üç aşamalı yapılar sonrası oluşur (Davies ve Bard, 1998). Birinci aydan sonra intermediyer mezoderm, çevresindeki dokulardan ayrılarak nefrotomu oluşturur. Nefrotomlar tübül şeklini alana kadar dışarıya doğru büyürler. Aorttan gelen küçük dallar nefrik tübüller içine doğru uzanarak iç ve dış glomerülleri oluştururlar. Glomerüler filitrasyonda gestasyonun 9. haftasında başlar (Seçkin, 2008).

Fonksiyon görmeyen ve geçici olan pronefroz yapı servikal bölgede 3.hafta sonunda farklılaşır ve 4.haftada mezonefroz yapıya dönüşür. Mezonefroz yapı

gelişmemiş pronefrozun alt kısmında farklılaşarak oluşur ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar fonksiyon görürler. Mezonefrik tübüller internal sonları çöküntü yaparak yarım daire şeklini alır ve buraya aortan gelen bir arteriyel kıvrım uzanarak yerleşir, buda tübülün sonunda iki tabakalı Bowman kapsülü oluşmasına dolayısyla şlkel bir böbreğin gelişmesine neden olur. İkinci ayın sonunda metanefroz yapı oluşur. Metanefroz; üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem olmak üzere iki farklı yapıda şekillenir. Üreter tomurcuğundan; üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplardamarlar oluşurken, metanefrik blastemden; bowman kapsülü, proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübül oluşur (Sadler, 2010). Doğum sonrası 1.000.000 nefron bulunan herbir böbrek başlangıçta pelviste lokalize iken vücudun büyümesine bağlı olarak karın içine çekilir ve 9.haftada yetişkin pozisyonuna 90°lik bir rotasyona uğrayarak geçer.

Böbreklerin pozisyonlarına bağlı doğumsal anomalilere ektopik böbrek anomalileri denir. Bir veya iki böbreğin normal pozisyonunda olmaması durumu yaklaşık 1000 doğumda bir görülür (Bauer, 2007). Ektopik böbrekler; pelvik bölgesinde, abdominal bölgede ya da kalça kemiği çevresinde bulunabilir. Ayrıca böbreklerden birinin diğer böbrek tarafına geçerek konuşlanmasıda kros renal ektopi denir (Şekil 1.1.2.9.). Birleşme anomalisi olan ve normalden daha aşağıda bulunan iki böbreğin birleşmesiyle oluşan atnalı şeklindeki böbrek anomalileri 400-800 doğumda bir görülmektedir (Şekil 1.1.2.9.), (Newman ve Price, 1999; Litwinowicz ve ark., 2011; Hall ve Guyton 2013b).



Şekil 1.1.2.9. Ektopik Böbrek Anomalileri (Netter, 1973).

1.2. KURŞUN METALİ

Hava, su ve toprağın kirlenmesi çevre sorunlarının temelini oluşturmaktadır. Canlıların yaşamını sürdürdüğü çevrenin kirlilikten dolayı giderek tehlikeli olması, insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Olumsuz etkiler solunum ve beslenme yoluyla insanlara ulaşmaktadır. Artan nüfus, kentleşme ve özellikle endüstriyel gelişim sadece insanların değil tüm canlıların ağır metaller ile temasını artırmıştır (Wong ve Lye 2008; Jarup, 2003). Ağır metaller; endüstriyel ürünlerin imalatında sıklıkla kullanılması sebebiyle insanların ağır metallere olan maruziyeti artmaktadır (Conor, 2004).

Su önemli bir çözücü ve taşıyıcı görevindedir. Sanayi atıklarının sulara karışması su kirliliğinin yanısıra toprak kirliliğinide meydana getirmektedir. Endüstri ve madencilik faaliyetlerindeki artış, topraktaki ağır metal kirliliğini ve birikimini artırmaktadır. Toprakta ağır metallerden kaynaklı kirlilik, sadece toprak verimliliği üzerinde değil aynı zamanda besin zinciriyle hayvan ve insan sağlığı üzerinde de önemli etki oluşturur. Ağır metaller endüstriyel aktiviteler, araç egzozları, zirai ilaçlar ve atıklar gibi temel unsurların yanı sıra en önemli maruziyet nedenlerinden biride sigaradır (Gibbs ve Mulligan, 1997).

Öncelikli kirleticiler olarak adlandırılan ağır metaller kimyasal kirleticiler sınıfına girer (Metcalf ve Eddy, 2003). Suyun özgül ağırlığı 4 ^{o}C ‘de 1gr/cm^{3} dür. Suyun spesifik ağırlığının en az 5 katı özgül ağırlığa sahip olan ağır metaller, atom ağırlıkları 40akb’den büyük, benzer elektron dağılımına sahip elementlerdir. İz elementlerde denen ve B grubu (Cu, Hg vb.) ile sınır elementleri (Fe, Zn, Cd) olarak ikiye ayrılan, 60’tan fazla metalin oluşturduğu ağır metaller genellikle; karbonat (CO_3^{-2}), silikat (SiO_4^{-4}), oksit ve sülfür bileşikleri oluşturmaktadır (Camelo ve ark., 1997; Lide, 1992; Martin ve Coughtrey, 1982).

Kobalt (Co), Demir (Fe), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Magnezyum (Mg), Mangan (Mn), Molibden (Mo), Selenyum (Se), Krom (Cr^{+3}) gibi bazı ağır metaller esansiyel olup vücut fonsyonlarının işleyişinin devamı için gereklidirler fakat belli konsantrasyonun üstünde toksik etki potansiyeline sahiptirler. Majör toksik metaller grubunu; Arsenik (As), Berilyum (Be), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb), Civa(Hg), Nikel (Ni), Krom (Cr^{+6}) oluşturur. Minör toksik metaller ise; Antimon (Sb), Baryum (Ba), Sezyum (Cs), Flor (F), İndiyum (İn), Germanyum (Ge), Paladyum (Pd), Gümüş (Ag), Tellür (Te), Talyum (Tl), Kalay (Sn), Titanyum (Ti), Uranyum (U) ve Vanadyum (V). Ayrıca tıbbi amaçlı kullanılan ve düşük toksik etki potansiyeline sahip metaller gurubuna; Alüminyum (Al), Bizmut (Bi), Platin (Pt), Lityum (Li), Altın (Au), ve Galyum (Ga) girmektedir (Liu ve ark., 2008).

İnsan vücudu ağır metaller belli konsantrasyondan sonra metabolize edemez ve buda ağır metallerin yumuşak dokularda birikmeye başlamasına akebinde toksik hale gelmesine neden olur (Roberst, 1999). Genel olarak metallerin çoğu hedef organları olmasına rağmen birdenfazla organ ve biyolojik sistemi etkilemektedirler. Enzimlerin bulunduğu hücre membranları ve organeller bu toksik etkilerin görüldüğü yerleri. Majör toksik metaller esansiyel amino asitlerin; sülfhidril (SH) veya karboksil (COOH) gruplarına yüksek afinite gösterirler vebu şekilde proteinlerle etkileşerek, enzimatik veya yapısal fonksiyonların değişimine neden olurlar (Vural, 1996).

1.2.1. Kurşun Tarihçesi, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Mavi-gri renkli, suda çözünmeyen, kolay dövülüp biçimlendirilebilen ve doğada tuz ya da kurşun metali olarak bulunan kurşunun kullanımı M.Ö. 7000 yıllarına kadar dayanır (Lesser, 1988). Kimyasal sembolü Pb olan kurşun; Kökeni eski yunanca olan “mólubdos” kelimesinden türeyen latince “plumbum” kelimesinin kısaltmasıdır ve yumuşak metal anlamın gelir (Liu ve ark., 2008). Türkiye Cumhuriyeti toprakları üzerinde bulunan Çatalhöyükte çıkarılan kurşun kolyeler,

şuana kadar keşfedilmiş en eski kurşun eşyalardır (Gilbert, 2012). Eski Mısır'da kurşunun boya ve çömlek, hatta kozmetik malzeme yapımında kullanıldığı mısır lahitlerinden anlaşılmaktadır (Lesser, 1988). Roma impratorluğu kurşunu etkin kullanan toplumların başında gelir. Özellikle su boru hatlarının kullanımında, askeri mazemelerde ve çömlek sırlamada kullanılmıştır. Kurşun asetatı şarabı tatlandırmak için kullanan Romalılar üzümleri kurşun çömleklerde pişiriyorlardı (Hernberg, 2000). Osmanlı İmparatorluğu'nda kurşun kullanımı büyük çoğunlukla silah yapımınında gerçekleşsede, çatılarda ve cami kubbelerinde kullanılıyordu (7).

Kurşun; doğada kurşun metali şeklinde bulunsada yüzdesi çok düşüktür ve genellikle iki veya daha fazla element ile bileşik oluşturur ve doğada bu şekilde bulunur. Kuşun büyük çogunlukta insan faliyeti sonrası ortaya çıkar ve son 300 yılda çevresel kurşun düzeyi 1000 kat artı göstermiş olup endüstriyel aktiviteler ile bu artışın dogru orantılı olduğu görülür. Yakıtlarda kullanılmasından sonra çevresel kurşun mikarı, en yüksek artışı 20.yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşmiştir (WHO, 2000). Su ve havaya dayanıklı olduğundan dolayı metalik kurşun paslanmaz. İnce bir film tabakası ile kurşun bileşiklerinin üst yüzeyi kaplıdır buda havaya ve suya karşı korumaoluşturur (Awad ve ark., 1986).

Kurşunun kimyasal ve fiziksel özellikleri Çizelge 1.2.1.'de gösterilmiştir.

Çizelğe 1.2.1. Kurşun kimyasal ve fiziksel özellikleri (U.S. DHHS, 2003; Budavari ve ark., 1996).

Periyodik Tablodaki Yeri	6. periyot - 4. grup - p bloğu
Simgesi	Pb
Atom Numarası	82
Atom Ağırlığı	207.2 g / mol
Valens Değerleri	+2 ve +4
Rengi	Mavimsi gri
Kokusu	Kokusuz
Fiziksel Durumu	Yumuşak metal
Kristal Yapısı	Yüzey merkezli kübik
Erime Noktası	327,43 °C
Kaynama Noktası	1740 °C
Yoğunluğu	11,4 g / cm^3 (20 °C' de)
Sıvı Haldeki Yoğunluğu	10,66 g / cm^3
Atom Yarıçapı	180 pm
İyonlaşma Enerjisi	715,6 kJ / mol
İzotopları	202 g/mol'den 214 g/mol'e kadar
Buhar Basıncı	1,77 mm Hg (1,000 °C' de)

Kurşun cevheri madenden çıkartıldığında gümüş renkte olmasına rağmen, havayla temas etmesinden sonra oksitlenerek mavimsi gri (silverbluish) bir renge dönüşür. Diğer metaller gibi ısı ve elektrik iletkenliğine sahip olan kurşunun kristal yapısı; yüzey merkezli kübik yapıda olması ve ayrıca büyük kütle numarası nedeniyle yüksek yoğunluklu olmasını sağlar. Ayrıca düşük erime noktasına sahip döküm işlerinde kullama uygun yumuşak bir metaldir. Yüksek yoğunluğa sahip olması x ve gama ışınlarının, ses dalgalarının etkisini azaltmasını sağlar buda radyosyonlu mekânlar ve ses yalıtımı istenen şartlarda kullanılmasını sağlar. Yüksek ağırlıklar altında kırılmak yerine biçimlerek esnek şekilde geri çevrilebilir deformasyona uğrar. Plastikten bile düşük çekme dayanımına sahip saf kurşun yaklaşık 15 MPa'lık çekme gücüne sahip olup sünme davranışı kalay (Sn), bakır (Cu) gibi metallerle çok düşükmiktarlarda karıştırılmasıyla artmaktadır (ATSDR, 1999).

Kurşun doğada demir (Fe), çinko (Zn), ve gümüş sülfür (Ag_2S) bileşikleri ile beraber bulunur. Kurşun İnorganik bileşiklerinde genellikle divalen yapıda organik bileşiklerinde ise tetravalen formda bulunur (Liu ve ark., 2008). Doğada Kurşun bileşikleri arasında en fazla parlak halde kurşunsülfür (PbS) bileşikleri bulunurken daha sonra anglezit ($PbSO_4$) ve seruzit ($PbCO_3$) gelir. Bunun nedeni kurşunun fosfat ve sülfür olan afinitesidir (U.S. DHHS, 2003). Kurşun; demir (Fe) ve kalay (Sn)'dan daha az bakırdan (Cu)'dan ise daha reaktif olup tamamamen inert bir metal değildir (Liu ve ark., 2008).

1.2.2. Kurşun Bileşikleri ve Kullanım Alanları

Kurşun genellikle iki veya daha fazla element ile bilesik oluşturur ve doğada genellikle bileşikler halinde bulunur. Kursun kolay şekil alabilen ve döküm yapılarak kullanılabilen bir metaldir. Diğer elementlerle bileşik yaparak cesitli alasımlar oluşturulabilir. Sanayileşme ile 19.yüzyıldan itibaren kurşun kullanımı çok fazla çeşitlenmiştir. Eski su tesisatları kurşun içeren maddelerden yapılmıştır (Maas ve ark., 2002). Şarj edilebilinen piller, kantarlar, askeri mazemeler, kablo kaplamalarında otomobil parçaları ve akülerde kullanılır. Giderek azalsada seramik cilası ve boya yapımında da kullanılır. Seramik kaplamalarda ve yiyecek saklama kaplarındaki kurşun içeren boyalar bulunabilir. İnorganik ve Organo kurşun olarak iki grub kurşun bileşikleri şeklinde ayırabiliriz (Grandjean,1992; Awad ve ark., 1986).

1.2.2.1. İnorganik Kurşun Bileşikleri ve Kullanım Alanları

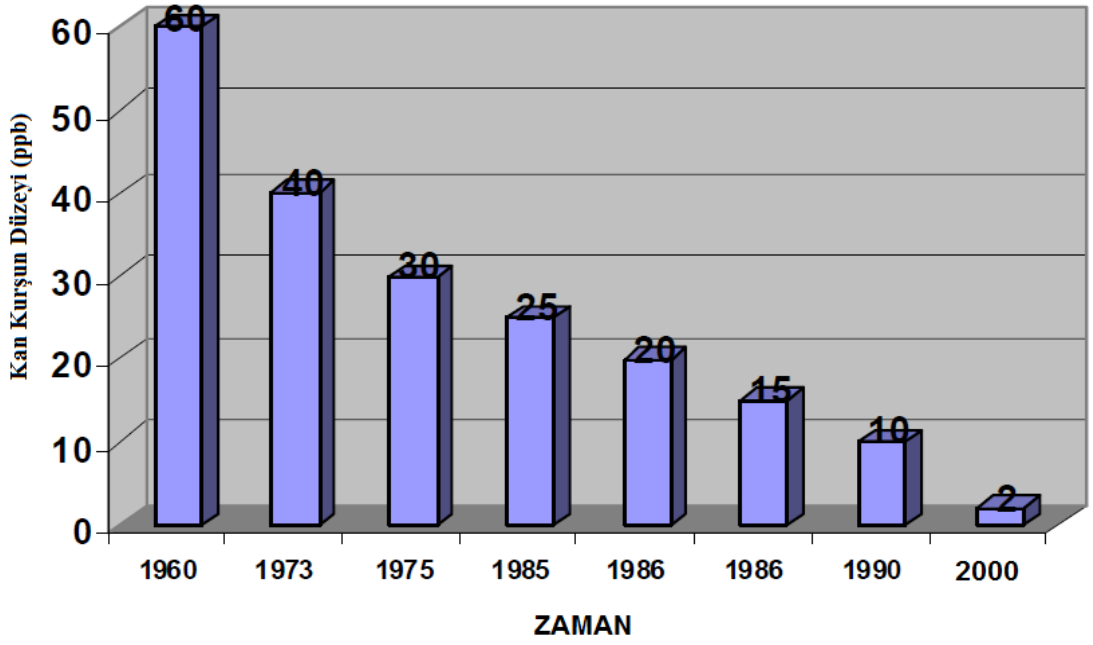
Genel olarak Kurşun %85'lik oran ile ağır sanayi ve akü imalatında, %5 kimyasallar, pigmentler ve boyalar, %4 askeri teçhizat, %4 alaşım ve kablo kaplamalarında %1'de diğer endüstri kollarında kullanılmaktdır.

İnorganik kurşun bileşikleri ve kullanım alanları şu şekildedir. Roket imalatın da istenmeyen nemin uzaklaştırılması amacıyla kullanılan Kurşun Sülfür (PbS) ayrıca seramik sektöründe iletkenlik elde etmek için ve aynaların kaplanmasındada kullanılır. Toprak ve taş baskı sanatında kullanılan Kurşun Sülfat ($PbSO_4$) ayrıca galvanik bataryalarda, fotografcılıkta, inşaat sektörün de baraj ve yolların yapımında kullanılır. Kurşun Karbonat ($PbCO_3$): Taş baskıda foto iletken olarak Yüksek basınca dayanımı olan ağır sanayi yağlarında katalizör olarak, termografik kaplamalarda kullanılır. Eskiden boyalarda kullanılır. Kurşun Klorür ($PbCl_2$); Amyant asbest kaplama veya fren balatalarında kullanılır. Kurşun Nitrat ($Pb(NO_3)_2$); Patlayıcı madde imalatında, Kibrit üretiminde ve plastiklerde mazemelerin bazılarında kullanılır. Patlayıcı madde imalatında kullanılan bir diğer kurşun bileşiği Kurşun Azid (PbN_6)'dir. Kurşun Florür (PbF_2); Sigortalar ve elektronik cihazlarda katalizör olarak ve kolay eriyen camlarda kullanılır. Kurşun İyodür (PbI_2); Fren balataları ve termoelektrik materyallerde kullanılır. Çok geniş kullanım alanı olan Kurşun Oksit (PbO) ise genelde seramik ve cam imalatında, bazı boyalarda ayrıca kauçuk imalatındada yer almaktadır. Kurşun Tetraoksit (Pb_3O_4); Kauçuk renklendirmesi, seramik sırlanmasında, alçı ve verniklerde, aküler kullanılmakta ayrıca yüksetgen olarak boyalarda kullanılır. Kurşun Stifnat ($PbC_6HO_2(NO_2)_3$): Askeri amaçlı malzeme ve cephanelerde kullanılır. Özrellikle anapatlamayı gerçekleştirmek için kullanılan fünyelerin imalatında yer almaktadır. Kurşun stearat kablo ve plastik yapımında kullanılır plastiğe kayganlık özelliğini kazandırı (U.S. DHHS, 2003).

1.2.2.2. Organik Kurşun Bileşikleri ve Kullanım Alanları

Organik kurşun bileşikleri, benzine katılan kurşun alkilleridir. Bunlar tetraetil kurşun ve tetrametil kurşun olup suda çözünmezler. Tetrametil Kurşun (TML) ($Pb(CH_3)_4$) ve Tetraetil Kurşun (TEL) ($Pb(C_2H_5)_4$) benzinle çalışan motorlu taşıtlarda yakıtın patlayarak yanması sonucu oluşan vuruntunun engellenmesi için patlamalı yanmayı önlem amacıyla kullanılmıştır (Kovarik, 2005). Kullanımı insan sağlığını etkilediği tespit edildikten sonra 1981 yılından itibaren dünyada yavaş yavaş

kaldırılmış olup, Amerika Birleşik Devletlerinde 1995 yılında Avrupa Birliğinde 2003, Türkiyede ise 2004 yılında tamamen yasaklandı. Benzinden kurşunun kaldırılması sonrası yapılan araştırmalarda çocuklardaki kan kurşun seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir (Şekil 1.2.1). Günümüzde saddece hava araçlarında, yarış sporlarındaki arabaları, traktörler, iş makineleri ve deniz araçlarında kullanılmaktadır (U.S. DHHS, 2003; Gilbert, 2012).



Şekil 1.2.1. Kurşunun Benzinden Uzaklaştırılmasıyla Zamanla Çoçuklarda Kan Kurşun Seviyeleri (Gilbert 2012'den uyarlanmıştır).

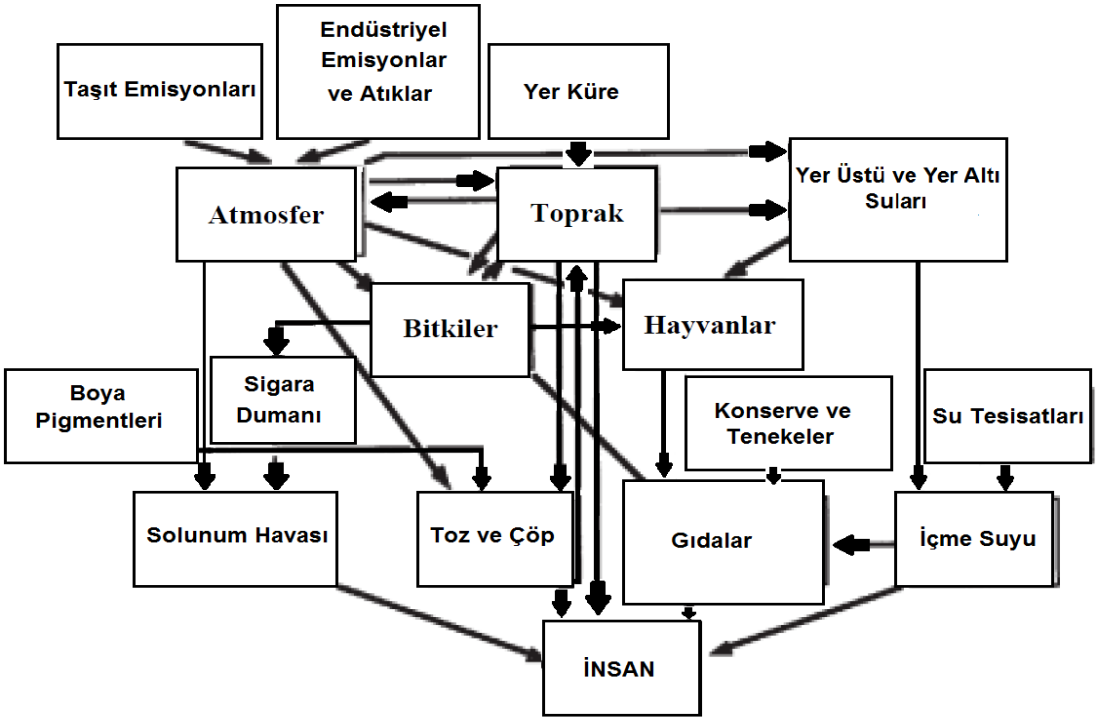
1.2.3. Kurşun Maruziyet Yolları

Dünya genelinde oldukça yüksek oranda yayılmış önemli bir ağır metal olan kurşuna yaklaşık olarak eşit oranda olmak üzere hava ve gıdalar yoluyla maruz kalınır (Rzymski ve ark., 2015). Çevresel ve mesleki maruziyet olmak üzere iki temel yolla insanlar kurşuna maruz kalırlar. Vücut için esansiyel olmayan kurşun, doğada kendi kendine yok olabilen (biodegradable) olmadığı için besin zinciriyle insanlara ulaşması kolaydır (De Francisco ve ark., 2003). Büyük çoğunlukla insan

aktiviteleri sonucu maruz kalınan kurşun, toksik maddeler listesinde üst sıradadır. Temel olarak gıda ve içme suları ile maruz kalınır. İnsanlar tarafından günde maruz kalınan kurşunun %20'si içme suları ile gerçekleşmektedir (Jones, 1989). En büyük nedenlerinde biri ise su tesisatlarının kurşun içeren borulardan yapılıyor olması (Berkowitz, 1995). 2004 yılında Amerika birleşik Devletlerinde içme suların %71'de ortalama 5 ppb, %3,6 'sında 15 ppb miktarında kurşun tespit ediliş. Amerika Birleşik Devletlerinin batısında yapılan çalışmalar gösteriyor ki şehirlerdeki havada kırsal kesime göre hava fazla kurşun tespit edilmiş. Kırsal kesimde ortalama 6–10 ng/m^3 miktarında kurşun tespitedilmiştir (ATSDR, 2005). Evlerin eski boyaların kurşun içermesi ve bu boyaların evlerde kullanılmasından dolayı yaşam alanında kurşun maruziyeti gerçekleşmiş olur (EPA, 1999). Çocuklarda kurşun maruziyetine neden olan temel etken kurşun ihtiva eden boyalardır (Liu ve ark, 2008). Yenidoğan ve yürüme evresine yeni girmiş çoçuklarda sadece solunum yoluyla değil aynı zamanda ellerini ağızlarına götürmeleri ya da oyuncakları ısırmaları sonucunda da kurşuna maruz kalırlar (Manton ve ark, 2000; Von Lindren ve ark, 2003). Yeni doğan, yürüme evresine yeni girmiş ve ilkokul çağındaki çocuklarda günlük ortalama kurşun maruziyeti <5 μg olarak tespit edilmiştir (Manton ve ark., 2005). Sigara kullanımı ile oluşan kurşuna maruziyet önemli bir yol olup, Sigara içenlerin kan kurşun düzeyi sigara kullanmayanlara göre daha yüksektir (Mannino ve ark, 2003). Ayrıca bitkisel ilaçlar kurşun maruziyetin için potansiyel teşkil etmektedirler. Uzak doğu ülkelerinden gelen tedavi amaçlı çeşitli otlar kurşun ihtiva etmektedir (Jones, 2009). Bu bitkiler üzerinde yapılan çalışmalarda kurşun düzeylerinin 5-37,000 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir (Saper ve ark., 2004). Bitkisel ilaç kullanımı sonrası zehirlenen 55 vakada 37 mg/g oranında yüksek konsantrasyonda kurşun tespit edildi (Patrick, 2006).

Kurşun tozları veya kurşun buharlarına maruziyet, mesleki kurşun maruziyetinin temelini oluşturur. Birçok meslek ve iş dalı kurşun maruziyeti açısından potansiyel içermektedir. Akü üretimi, dökümhane işçileri, dönüşüm, kurşunlu kimyasl işçileri ve radyatör tamircileri **devamlı yüksek maruziyet** iş gruplarıdır. Trafikte görevli kolluk kuvveti, maden işçileri, basım işçileri, plastik işçileri ve ev dekorasyon işçileri **orta sıklık yüksek maruziyet** iş grubuna girer.

Düşük sıklık yüksek maruziyet iş alanları ise; oto tamircileri, kablo üretiminde çalışan işçiler, su tesisatçıları, gemi işçileri, seramik çömlek sırlama işçileridir. Büyük çoğunlukla inhalasyon yoluyla maruz kalındığı için maruz kalınan kurşun miktarına, çalışma ortamı hava kurşun seviyesine bakılarak ya da işçilerin kan kurşun düzeylerin ölçülmesi ile elde edilir (U.S. DHHS, 2003).



Şekil 1.2.2. Çevresel Kurşun Maruziyeti (Skerfving ve Bergdahl, 2007'den uyarlanmıştır).

1.2.4. Kurşun Absorbsiyonu ve Metabolizması

Mesleki veya çevresel maruziyet sonucu kurşun absorbsiyonu; inhalasyon, oral ve dermal yollaklar ile gerçekleşir. Organik kurşun bileşikleri inorganik bileşiklere göre daha fazla dermal yolla etkili olsada deri yoluyla kurşun toksisitesi oldukça sınırlı olup asıl ana yolaklar inhalasyon ve gastrointestinaldir (Chisolm ve Harrison, 1956; ATDS2005).

İnhalasyon yoluyla alınan kurşun absorbsyonu, partikül çapı ve konsantrasyon ile direk alakalıdır. Ortam havasında bulunan kurşun partiküllerinin %90'ı alveollerde etkili olarak kana karışması için yeterli boyuttadırlar. Bu nedenle, kurşuna inhalasyonla yoluyla maruz kalınması gastrointestinal yolla maruziyete göre daha etkindir (Liu ve ark., 2008). Kurşun genelde havada karbonat, fosfat, halojenür, sülfat ve oksitli bileşikleri şeklinde bulunur. Sanayi bölgelerinde ortam havasında ise daha çok oksitli bileşikleri vardır. İnhalasyon yolağından akciğerlere giren kurşunun yaklaşık % 30 ila %40'ı alıkoyularak kan dolaşımına ulaşır (Phillip ve Gerson, 1994).

Gastrointestinal yolla alınan kurşunun absorbsiyon miktarı ve hızı yaş ve beslenme şekline göre bireysel olarak değişir. Sanayi ve çevresel atıklar sonucu toprağa ve oradanda besinlere geçen kurşunun yanısıra atmosferde bulunan kurşun partiküllerininde besinlere yapışması sonucu insan vücuduna besinler aracılığıyla ortalama 300-500 mg/gün kurşun girmektedir (Vural, 1984). Yetişkinler gastrointestinal yolla alınan kurşunun sadece %5-10'nu absorbe olabilir ve absorblanan miktarın %5'i vücuttan atılamaz. Çocuklarda ise oral yolla maruz kalınan kurşun miktarı toplam absorblanan kurşunun %42'ni oluşturup bu miktarın %32'si alıkoyunur (Ziegler ve ark. 1978; Gilbert, 2012). Bunun nedeni çocuklardaki sinir sisteminin tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle, toksik ajanlara karşı yetişkinlere göre daha hassas olmalarıdır (Jones., 2009). Çoçuklarda; oyuncak veya buldukları nesneleri ağızlarına götürüp ısırmaları ya da yutmaları nedeniyle ayrıca evlerin yüzeylerindeki toz ile dışardaki toprağı elleriyle ağızlarına taşımaları sonucu oral yollu kurşun maruziyeti yetişkinlere nazaran daha fazladır. Ayrıca kurşun emilimi bağırsaklarda demir tarafından baskılandığı düşünülmektedir dolayısıyla çocuklarda demir (Fe) eksikliği kurşun absorbsiyonunu artırır (Mahaffey, 1985). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda; besinlerinden demiri uzaklaştıran bir diyet uygulanan ratların idrarlarında yüksek miktarda amino levülinik asit dehidrataz (d-ALAD) tespitedilmiştir buda yüksek kurşun miktarı göstergesidir (Six ve Goyer, 1972). Çevresel kurşuna maruz kalmış çocuklar; demir eksikliği olmayan ve demir eksikliği olan şeklinde ayrıldığında, demir eksikliği olan çocukların kanlarındaki kurşun düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (Brandman ve ark., 2001). Fe eksikliği

yanı sıra beslenme bozuklukları nedeniyle kalsiyum (Ca), fosfor (P), çinko (Zn) ve C vitamini eksikliği kurşun absorbsiyonunu artırır (Liu ve ark., 2008).

Deri boyunca organik kurşun tuzlarının inorganik kurşun bileşiklerine göre daha hızlı ve geniş ölçüde absorbe olur. Ratlarla yapılan çalışmalar sonunda kurşun asetatın deriden absorbiyonunun tetraetil kurşuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir (Laug ve Kunze, 1948). Bir diğer çalışmada ise hintdomuzlarının sırtları tıraşlanarak 7 gün boyunca 300mg/kg tetrabutil kurşun, kurşun naftanat, kurşun nuolat, kurşun asetat ve kurşun oksit sürülmüş, absobsiyon miktarları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak absorbsiyon miktarları yüksekten düşüğe doğru tetrabutil kurşun > kurşun nuolat > kurşun naftanat > kurşun asetat şeklinde olmuş, kurşun oksitte ise hiç emilim gözlemlenmemiştir (Bress ve Bidanset, 1991).

Yetişkinlerde kan kurşun seviyesi; maruziyet faktörleri, yaş ve fizyolojik duruma göre değişiklik gösterir. Kandaki kurşunun %99'u yaklaşık 30-40 gün eritrositlerdeki hemoglobinlere ve plazma proteinlerine bağlanır geri kalan ve %1'lik kurşun ise dokulara dağılmak üzere kan serumunda sülfidril bileşikleri kompleksler oluşturarak bulunmaktadır (ATSDR,2005). Kandaki kursun seviyesi erişkinler için 50 μg/dl, cocuklarda ise 40 μg/dl üzerine çıkmadığı taktirde hemoglobin düzeyinde düşüş gözlenmez (Paglia ve ark., 1977). Serbest haldeki kurşun öncelikle karaciğer ve böbrek gibi yumuşak dokulara dağılır. İlk 4-6 haftadan sonra eritrositlerden ayrılan kurşun için majör dağılım yolağı karaciğer, böbrek, beyin aort ve akciğer gibi yumuşak dokulara dağılır. Kurşun kanda 40 günden fazla kalmadığı ve dokulara dağıldığı için akut maruziyetlerde 6 haftadan sonra kan kurşun tespiti için uygun biyolojik materyal değildir (Silbergeld ve ark., 1988). Yumuşak dokulardan sonra kuşun kalsiyumca zengin kemik ve diş dokularında ayrıca saçta birikir (Hu ve ark., 2007). Kemikteki yarılanma ömrü 20 yıl olan kurşunun kemikteki oranı yaş ile artmaktadır. 30 ila 50 yaş arasındaki bireylerde kurşun konsantrasyonları yaklaşık 17 ppm iken bu oran; 75 yaş üstü yetişkinlerde 30 ppm civarında (Wittmers ve ark., 1988). Kronik maruziyet sonrası yetişkinlerde kurşunun vücuttaki yükünün %95'i kemik dokusundadır. Çocuklarda ise bu oran % 70'dir (Hodgeson, 2004). Trabeküler

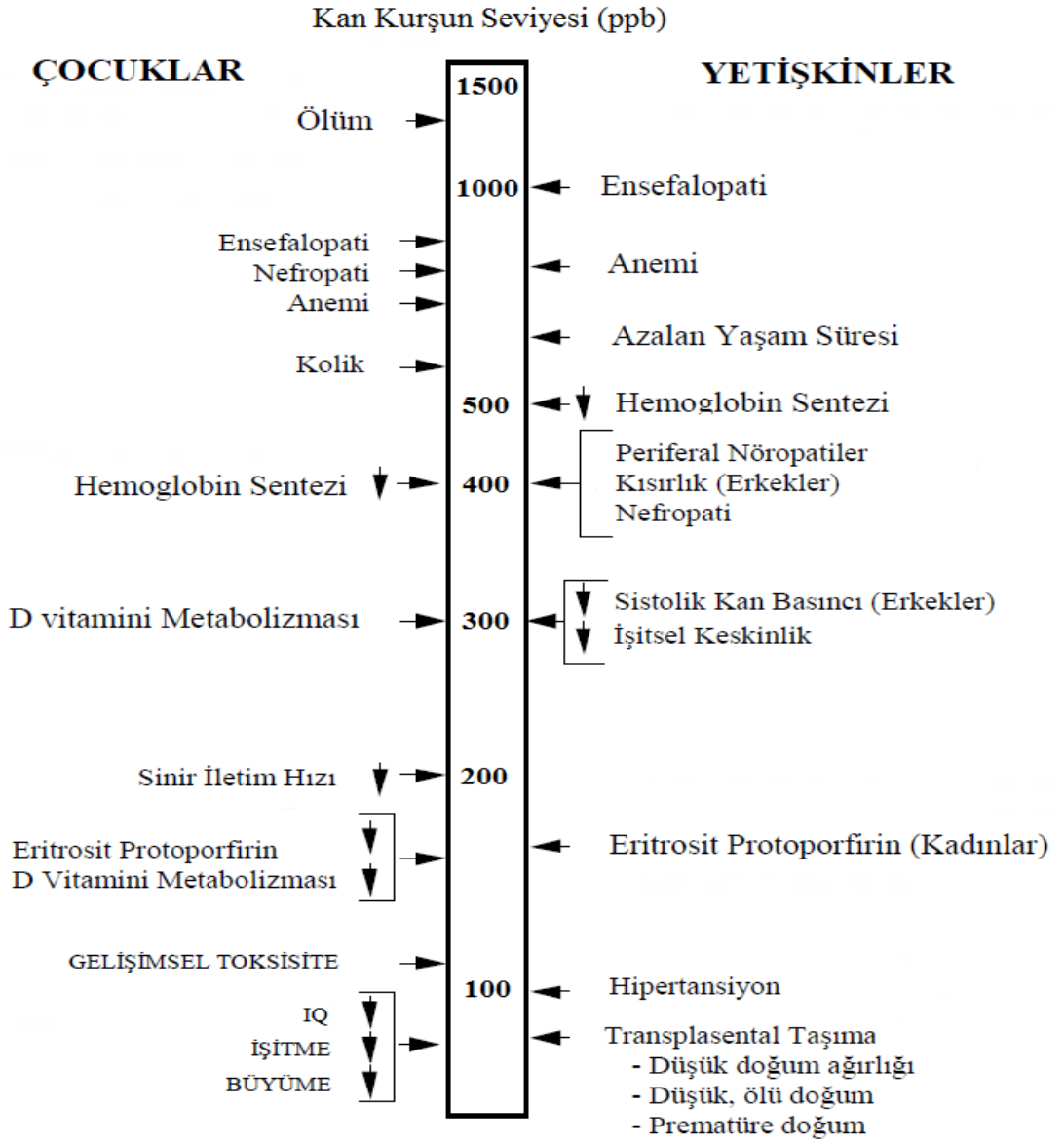
kemikteki kurşun kortikal kemiğe göre daha kararsız ve eksilme zamanı daha kısadır. Mesleki maruziyet sonrası gerçekleşen kurşun birikimi, yetişkinlerde kemik dokusundan kana salınan kurşun miktarının yükselmesine ve daha tehlikeli olmasına neden olur. Ayrıca kadınlarda hamilelik, emzirme, menapoz dönemlerinde ve kemik erimesi durumlarında, kemikten salınan kurşun düzeyi artar (Silbergeld ve ark., 1988; Gulson, ve ark., 2003; Liu ve ark., 2008).

Kurşunun kemiklerde birikimi, tutulmasıı ve kemikten kana geri geçmesi kalsiyum metabolizmasıyla aynıdır ve yapılan birçok çalışmada kalsiyum ve kurşun arasındaki ilişki gösterilmiştir (Ziegler ve ark., 1978; Bogden ve ark., 1992; Goyer, 1995). 1.19 A˚ iyon çapına sahip kurşun, 1.00 A˚ gibi çok yakın iyonik çapına sahip kalsiyum ile iyonik olarak birbirlerine benzerler, buda kurşun iyonunun da aynı mekanizma ile taşındığı varsayılmaktadır (Bridges ve Zalups, 2005). Kalsiyumun-kurşun absorbsiyonu birbiriyle ters orantılıdır. Kandaki kalsiyum miktarının artması kurşunu kan ve yumuşak dokulardan uzaklaştırarak kemiklerde depolanmasına neden olur (Barton, 1984; Vural, 1984). Yaklaşık olarak 2-3 gr kurşun maruziyeti akut zehirlenmelere neden olur. Kronik zehirlenmeler ise uzun süreli maruziyetler sonucu günlük 1-2 µg kurşun absorbsiyonlarında gözlenir. Temel olarak kurşunun enzim ve proteinlerin sülfhidril (tiyol) gruplarının (-SH) engellenmesiyle meydana geldiği düşünülmektedir (Mutschler ve ark., 2001).

Vücuttan atlılımı yavaş olan kurşun yetişkinlerde yaklaşık olarak 500 µg/gün çocuklarda ise 30 µg/gün elimine olur (Vural, 1984). İnorganik kurşun bileşikleri metabolize olmadan renal atılım ile idrar yoluyla uzaklaştırılır. Böbreklerde gerçekleşen glomerüler filtrasyon ile plazmada serbest halde bulunan kurşunun vücuttan uzaklaşmasını sağlanır. Hemoglobinlere bağlı kurşunbileşiklerinin uzaklaşmasında aynı başarıyı gösteremese de böbrekler, kurşunun vücuttan atılımında en önemli organolup, kurşun yükünün yaklaşık olarak % 76'sı böbrekler tarafından elimine edilir (Bernard ve Becker, 1988). Kurşun gastrik sıvı, safra ve tükürük ile atılır ayrıca kalınbağırsaktan feçes ile atılım gerçekleşir (Rabinowitz ve ark., 1976). Vücut kurşun yükünün yaklaşık olarak % 16'sı safrayla atılır. Oral yolla

vücuda giren fakat absorblanmayan kurşunun yaklaşık %90'ıda feçes yoluyla uzaklaştırılr (UKPID, 1996). Temel eliminasyon yolaklarının dışında; gözyaşı, anne sütü, semen, kopan epitel hücreler ve ter %8'lik diğer minör atılım yolaklarıdır. Organik kurşun olan ve benzin katkı maddesi olarak kullanılan alkil kurşun bileşiklerinden tetraetil veya tetrametil kurşunlar karaciğerde oksidatif dealkilasyon ile çok daha tehlikeli ve nörotoksik olan trietil ve trimetil kurşunlara metabolize olurlar. (Bolanowska, 1968; Vural, 1984).

Fizyolojik temelli farmakokinetik modeli (PBPK) kurşun risk değerlendirmesi için geliştirilmiş, ayrıca yine fizyolojik temelli bir bilğisayar modeli olan O'Flaherty modeli çocuklar ve yetişkinler için kurşun eğilimini değerlendiri. Çocuklarda kan kurşun seviyesini öngören bir model olan bütünleşik maruziyet alımı adlı (IEUBK) model EPA tarafından geliştirildi. Legget modeli yetişkin ve çocuklarda öngörülen kan kurşun seviyesini kulanarak, hayat boyu maruziyet simulasyonunu kabul eder (ATSDR, 2005; Liu ve ark. 2008).



Şekil 1.2.3. Yetişkinler ve Çocuklar Üzerinde Kurşun Toksisitesinin Karşılaştırılması (Gilbert, 2012'den uyarlanmıştır.)

1.2.5. Kurşun Toksisitesi

Kurşun bileşikleri; insan sağlığı üzerinde, maruziyet miktarları ve sürelerine göre değişen çok geniş aralıklarda zararlı etkilere sebep olur. Kurşun; önemli bir patolojik durum ya da ölüme sonuçlanacak enzim inhibisyonlarına neden olan toksik etki aralığına sahiptir (Goyer, 1990). Çocuklarda kurşun bileşiklerine en fazla santral

sinir sistemi hassas iken yetişkinlerde ise periferik nöropati ve hipertansiyon ilk kaygılardır. Kurşundan kaynaklı toksisite sonucu gastrointestinal, bağışıklık, iskelet, sinir, renal endokrin ve solunum yolu gibi birçok sistemler direk olarak etkilenir (Liu ve ark. 2008). Kurşun miktarının yetişkin ve çocuklar üzerindeki toksisitesi Şekil 1.2.3'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

1.2.5.1.Nörolojik Etkiler

Çocuklar özellikle gastrointestinal yolla yüksek miktarda alınan kurşun maruziyetine oldukça duyarlı olup, kurşun kan beyin bariyerini geçebilmektedir (Jarup, 2003; Rzymski ve ark., 2015). Çocuklarda klinik açıdan açık kurşun ensefalopatisi, yüksek dozda maruziyet sonrası gerçekleşir ve yaklaşık olarak kan kurşun seviyesi 70 μg/dL (700ppb) ve ya daha yüksek değerde olur. Kurşun ensefalopati belirtileri; uyuşukluk, iştah kaybı, kusma ve asabiyet ile başlar daha sonra başdönmeleri, gelişen ataksi ve bilinçkayıpları şeklinde gerçekleşir. Ayrıca nöronal hücrelerin eksilmesi ve gliyal hücrelerde artış mevcut duruma eşlik eder. Sonuç olarak mental retarde, bazı durumlarda optik nöropati ve körlük görülebileceği gibi koma hatta ölüm ile sonlanabilir. Otopsideki patolojik bulgular beyin sonucu beyin kapillerinden gelen ekstravazasyon sıvı nedeniyle yüksek oranda ödem oluştuğu görülmüştür (Goyer, 1990; Bellinger, 2004; ATSDR, 2005; Laraque ve Trasande, 2005). Kurşun birçok farklı mekanizma ile beyini etkileyebilir (Goyer, 1996). Kurşun, kalsiyum gibi davranarak kasiyum homoestasını bozar. Kurşun nedeniyle protein kinaz C uyarımı, kan beyin bariyerinde değişikliğe ve sinoptik transmisyonun glutamat ile alakalı kolinerjik değişiminde inhibisyona neden olur. Kurşun beyindeki; glutamaterjik, dopaminerjik, kolinerjik sistemler gibi nörotransmitter sistemeleri olumsuz etkiler. Bütün bu sistemler, sinaptik plastisite ve öğrenme ezberleme gibi bilişsel işlevlerde önemli olan hücresel mekanizmalarda kritik rol oynar (Liu ve ark., 2008).

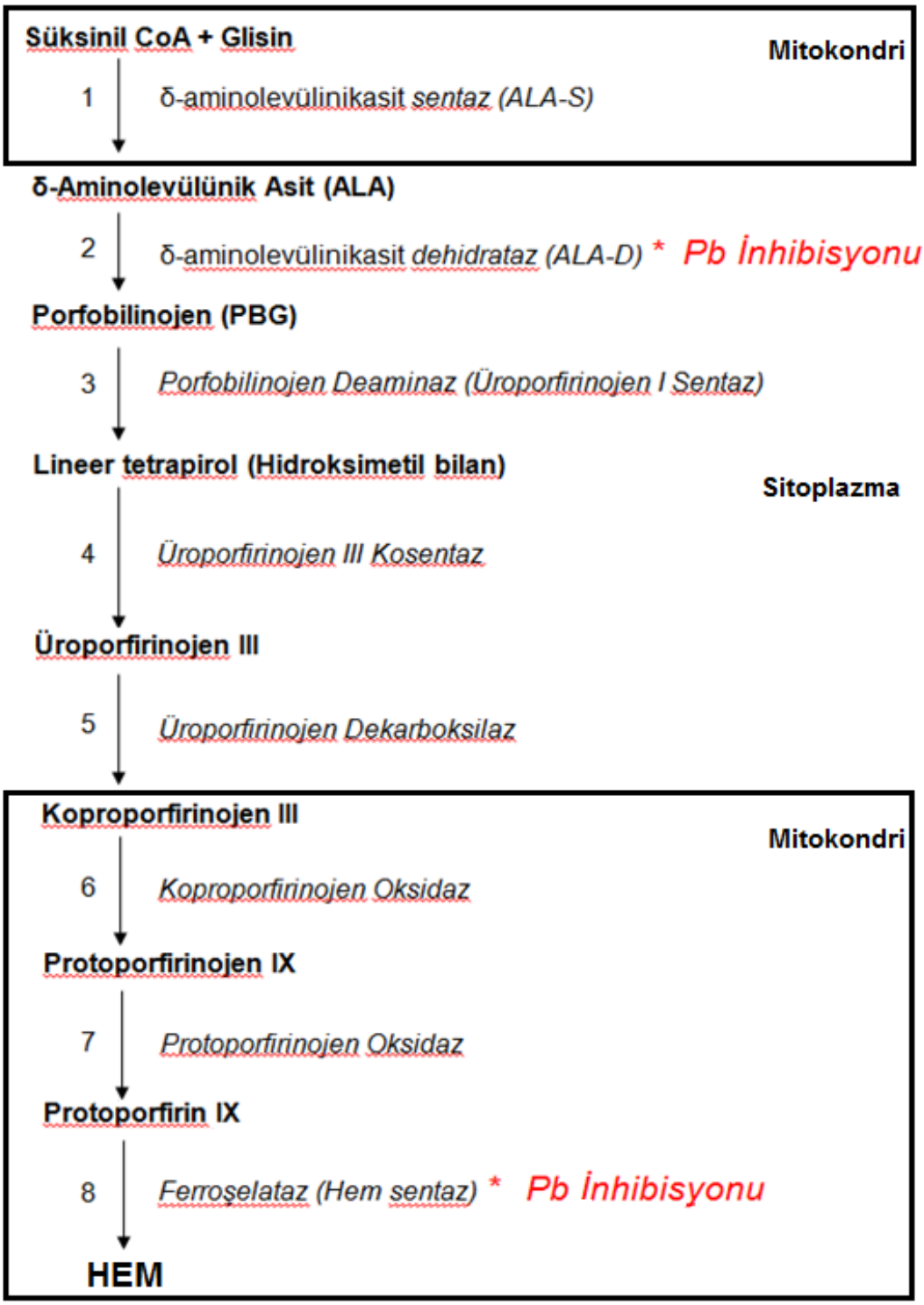
Kurşundan kaynaklı nörotoksik belirtiler, mesleki maruziyetler sonucunda sıklıkla karşılaşılan ve ilişkilendirilen bir durum olup, bireylerde; unutkanlık, huzursuzluk, yorgunluk, letarji, baş dönmesi, irritabilite gibi bulgular görülür. Bu olgularla ilğili birçok çalışma yapılmıştır (Baker ve ark., 1979; Haenninen ve ark., 1979; Zimmerman-Tanselia ve ark., 1983; Campara ve ark., 1984; Awad El Karim ve ark., 1986; Pollock ve Ibels, 1986; Holness ve Nethercott, 1988; Marino ve ark., 1989; Pasternak ve ark., 1989; Matte ve ark., 1989; Schneitzer ve ark., 1990; Pagliuca ve ark., 1990; Lucchini ve ark., 2000; Rosenman ve ark., 2003). Yetişkinlerde mesleki maruziyet sonucu kan kurşun seviyesi kümülatif miktar olarak 400 ppb üstüne çıkınca nöronaldavranışlarda farklı anomaliler görülür (Lindgren *ve ar*k., 1996). Periferik nöropati yetişkinlerde görülen en açık kurşun toksisitesi sonucudur. Yaklaşık olarak yarım asır önce evleri boyuyan işçiler ve diğer kurşun maruziyetine uğrayan işçilerde el ve ayak kismi felçleri görülürdü. Periferik nöropati segmental demiyelinizasyon ve aksonal bozulma ile nitelendirilir. Elektrofizyolojik ölçümler ile klinik olarak sinir iletimi hızları incelendiğinde, motor sinirlerinde fonksiyon bozuklukların yaklaşık olarak 40 μg/dL kurşun maruziyetinden kaynaklandığı görülmüştür (Goyer, 1990).

Kronik kurşun maruziyeti otonom sinir sistemini ve görsel işitsel bölgeleri etkiler (Skerfving ve Bergdahl, 2007). Epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi katekolaminlerin miktarında kurşundan kaynaklı artışın oluşması ayrıca kurşunun molekül ve reseptör yapılarının bozulmasına neden olarak, sinaps dendrit oluşumunda baskılayıcı rol oynaması sebebiyle sinirsel iletimin işleyişinde hassasiyete ve aksamasına neden olur (Doğan 2005; Liu ve ark., 2008). Kurşun toksisitesi sonucu vücutta artan δ-ALA molekülü, nörütransmitter olan gama-aminobütirik asite yapı olarak çok benzediği için GABA reseptörlerini sürekli uyararak zarar verir. Glutamat üretimini artırır ve glutamat reseptörlerinin yüksek aktivasyonuna neden olarak eksitotoksisiteye neden olur. Nöronların %50'sinin eksitatör nörotrasmitter olarak kullandığı glutamatların, glutamat taşıyıcıları etkileyerek tersinmez olarak glutamatın astrositler tarafından alınımını azaltır (Sobin ve ark., 2011; Choi 1988).

1.2.5.2. Hematolojik Etkiler

Kurşun maruziyeti; idrarda porfirin, korporfirin, delta-aminolevülinik asit (ALA), ve çinko protoporfirin (ZPP) artışından anemiye kadar çeşitli hematolojik etkilere neden olur. Periferel kırmızı kan hücrelerinin bazofilik renklenmesi ile kurşun kaynaklı anemi tespit edilir (Liu ve ark., 2008).

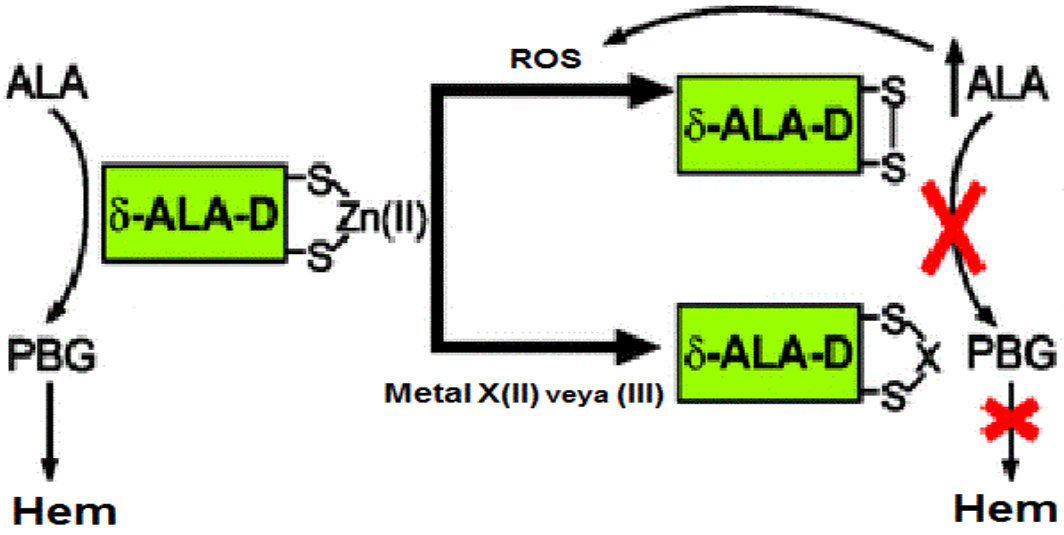
Demirli tetrapirol halka yapısındaki porfirin bileşiği olan hem proteini; insan metabolizması için çok önemli olan aktivitelerin içinde olması yanı sıra birçok biyomolekülün yapısında bulunmaktadır (Dolphin, 1978). Kana kırmızı rengi veren hemoglebinin ve kasa kırmızı rengi veren miyoglobin yapısında bulunan hem proteini ayrıca antioksidan enzim olan ve metabolizma için önemli olan hem oksijenaz (HMOX) gibi enzim olarak görev alırlar. Sitokrom P450 sistemi, sitokrom oksidaz, mitokondriyal elektron taşıyıcılar gibi sitokromlar ile glutatyon peroksidaz, trioperoksidaz, katalaz, myeloperoksidaz gibi peroksidazlar ve triptofan pirrolaz gibi önemli yapılarda hem proteinin bulunmaktdır. Çekirdekli tüm hücrelerde sentezi mümkün olsada temel olarak kemik iliği eritrosit üreten hücrele ve karaciğer hücrelerinde gerçekleşir. Karaciğerde hem sentezinin hızı hem proteinlerine olan gereksinimdeki değişikliklere yanıt olarak değişim gösteren hücresel hem havuzuna göre farklılık gösterir. Oysa eritrosit hücrelerinde hem sentezi globin sentezi ile paralellik gösterir ve oldukça sabittir. Hem sentezindeki ilk reaksiyon ve son üç reaksiyon mitokondride gerçekleşirken diğer basamaklar sitozolde meydana gelir. Bu basamakların bazılarında görevli olan enzimler kurşun tarafından inhibe edilirler (Şekil 1.2.4), (Champe ve ark., 2007; Diwan, 2008; Wong ve ark., 2000; ATSDR, 2005; Dirican, 2013).



Şekil 1.2.4. Hem Sentezi Basamakları ve Kurşun İnhibisyon Aşamaları (Champe ve ark., 2007; Wong ve ark., 2000'den uyarlanmıştır).

1.2.5.2.1. Hem Biyosentezi ve Kurşun İnhibisyon Basamakları

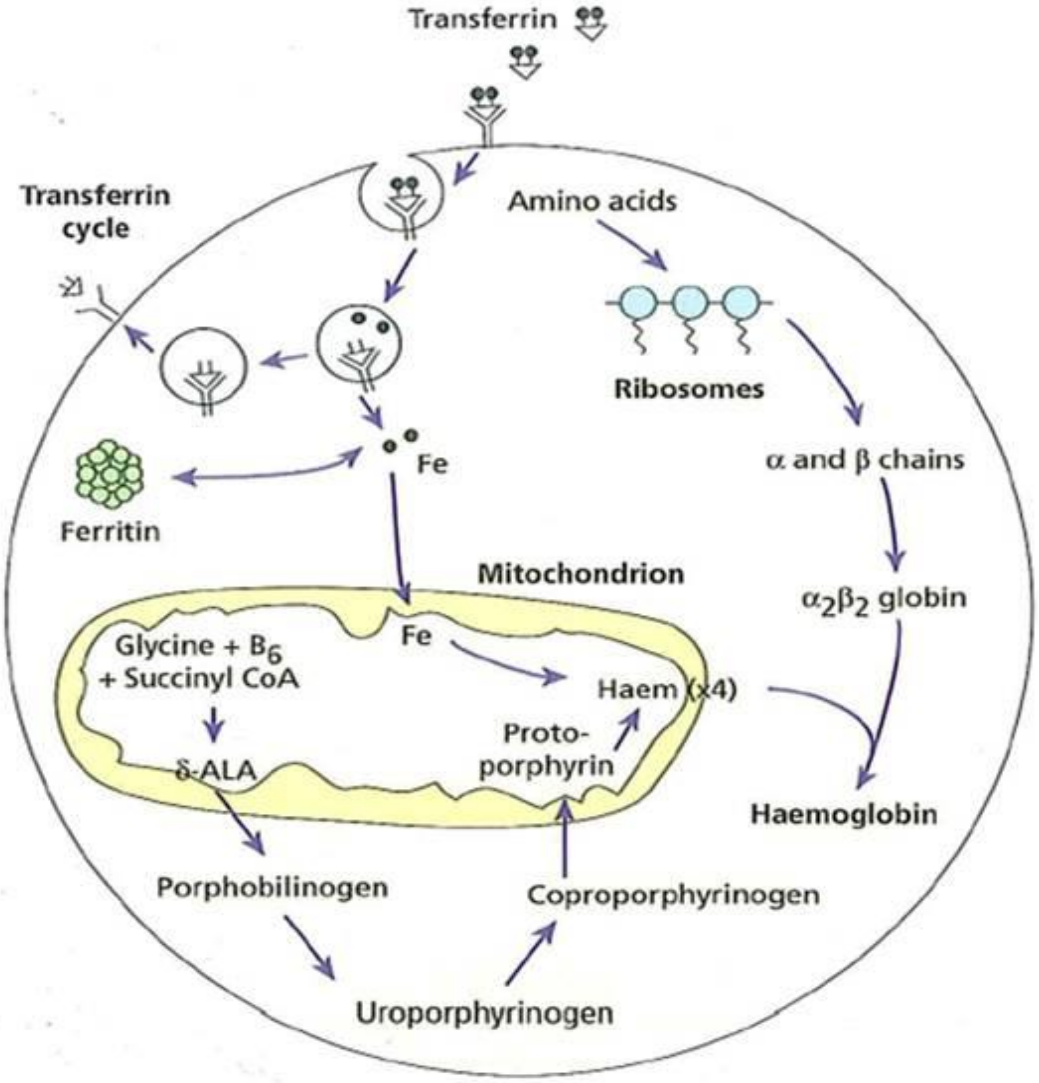
Hem sentezinin ilk reaksiyonu mitokondri içerisinde gerçekleşir. Krebs (sitrik asit) döngüsünden gelen süksinil KoA ile glisin (Gly)'nin delta-aminolevulinik asit sentaz (ALAsentaz) enzimi ve pridoksal fosfat kofaktörü eşliğinde gerçekleşen reaksiyonlar sonrasında delta-aminolevülinat (ALA) oluşur. Bu ilk reaksiyon ALAsentazdan dolayı tüm hem sentezinin kısıtlayıcı basamaktır. Son ürün olan Hem konsantrasyonundaki artış ALAsentazı baskılar ve tüm sentezi inhibe eder, buda tüm sentez hızının ALAsentaz aktivitesi ile ayarlandığını gösterir. Mitokondride Oluşan ALA molekülleri sitoplazmaya çıkar, daha sonra hem biyosentezinin ikinci basamağında iki adet ALA molekülü ALAdehidrataz (porfobilinojen sentaz) enzimi ile sitoplazmada porfobilinojen (PBG)'i oluşturur. ALAdehidrataz enzimi sülfhidril grupları taşır ve Zn^{+2} içerir. ALAdehitrataz; kurşun Pb(II), civa Hg(II) ve arsenik As(III) gibi yüksek nükleoifilik ağır metaller tarafından oksidasyona karşı hassas olup enzim inhibisyonuna çok açıktır. Ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından da inhibisyona uğraması oksidatif stress belirteci olmasına nedenolur (Şekil1.2.5.), (Altınısık, 2009; Rocha ve ark., 2012).



Şekil 1.2.5. ALAdehitrataz Enzim İnhibisyonu (Rocha ve ark., 2012'den alınmıştır).

Porfobilinojen (PBG)'den sonra sitoplazmik enzimler ile sitozolda birbirlerine dönüşerek sırasıyla; hidroksi metil bilan, üroporfirinojen III ve koproporfirinojen III oluşur. Koproporfirinojen III mitokondriye taşınarak hem sentezinin son üç basamağı başlatılır. Mitokondri içerisinde sırasıyla biribirine dönüşerek protoporfirinojen IX ve protoporfirin IX oluşur daha sonra Hem sentez basamaklarının son aşaması ise; mitokondriyal enzim olan ferroşelataz (Hem sentaz) katalizinde protoporfirinojen IX molekülünün içine Fe^{+2} demir yerleştirilmesi ve Hem molekülünün meydan gelmesiyle gerçekleşir. Son basamakta reaksiyonun oluşumunu sağlayan ferroşelaz (FECH) enzimi kurşun inhibisyonuna çok açıktır. Ayrıca protoporfirinojen IX molekülüne eklenemk üzere demir yerine substrat olarak çinko kullanımı sonrası oluşan yapı çinkoprotoporfirin (ZPP) demir eksikliğinden kaynaklanır ve demir eksikli tespiti açısından iyi bir belirteçtir. Kurşun (Pb) zehirlenmelerinde, Hem biyosentezi içinde ALAdehitrataz ve ferroşelataz (Hem sentaz) enzimleri inhibisyona uğradığı için idrarda ALA ve protoporfirin birikimi oluşur (Ferreira ve ark., 1995; Altınısık, 2009; Wong ve ark., 2000; Layer ve ark., 2010; Rocha ve ark., 2012).

Hem sentezindeki inhibisyon hemoglobin üretiminide etkiler. 4 adet Hem ve ribozomlarda sentezlenmiş 1 adet globin içeren kuaterner bir yapıya sahip, taşıyıcı bir protein olup akciğerlerden dokulara O_2, dokulardan akciğerlere CO_2 taşınmasın da görev alan ve eritrositlerin içnde yer alan hemoglobin sentezi şekil 1.2.6'da gösterilmiştir (Adugna ve ark 2004; Hoffbrand ve ark., 2011).



Şekil 1.2.6. Hemoglobin sentezi (Hoffbrand ve ark., 2011).

1.2.5.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Yapılan birçok çalışmada kuşun maruziyeti ile hipertansiyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gonick ve Behari, 2002; ATSDR, 2005; Tekbas, 2008). 590 erkek birey üzerinde yapılan çalışmada yüksek kemik kurşun değerine sahip şahıslarda yüksek basıncı ve hipertansiyon artışı görülmüş (Hu ve ark., 1996). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Beslenme İnceleme Ajansı (NHANES)'nın 12-74 yaş aralığın da 5803 birey üzerinde yapmış olduğu bir araştırmada kan kurşun seviyesi

ile kan basıncı arasında kolerasyon olduğu tespit edilmiş (Harlan, 1988). 1980- 2001 yılları arasında ABD'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada kan kurşun seviyesi ile hipertansiyon arasında bağlantı olduğu ve orta yaşlı bireylerin genç yaşlı bireylere göre daha yüksek kanbasıncına sahip olduğu görülmüş (Nawrot ve ark., 2002). Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında kronik maruziyet sonucu oluşan düşük loz kurşun, yüksek doz kurşun miktarına göre daha tutarlı sonuçlar vererek hipertansiyona neden olduğu tespit edilmiş (Victery, 1988). Kurşun kaynaklı hipertansiyon hastalığı birçok faktör tarafından oluşmaktadır. Bunların ilki; reaktif oksijen türlerinin kurşun tarafından oluşturulması sonucu endojen nitrik oksit (NO) ve siklik-guanozin-monofosfatın (cGMP) inaktive olmaları. Birdiğer önemli neden ise sempatik aktivitede artış ve sıvı dengesini kan basıncını düzenleyen hormonal bir sistem olan renin anjiyotensin aldosteron sistemindeki (RAAS) değişikliklerin gerçekleşmesi. Ayrıca Na+/K+-ATPase enziminin aktivitesinin azalması ve sodyum-kalsiyum değişim pompasının uyarılması sonucu vasküler düz kas hücrelerindeki kalsiyum aktivite fonksiyonlarında tahribatına, kalbin kontraktibilitesinin azalmasına ve tromboksan ile endotelin miktarının artışına nedenolur (Gonick and Behari, 2002; Vaziri and Sica, 2004; Liu ve ark., 2008). Hipertansiyon böbreklerdeki filitrasyonu azaltacağından kan kurşun seviyesinin artmasına neden olur. Kurşun, kalbin uyarılabilme ve kasılabilme yeteniğine olumsuz etki yapar. Kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık % 2'sinin kaynakğının kurşun olduğu düşünülüyor (Skerfving ve Bergdahl, 2007).

1.2.5.4. Böbrek Üzerine Etkileri

Böbrek; vücudun temel boşaltım organı olduğu için metal toksisitesi açısından ortak hedef organ olup birçok metal potent nefrotoksikanttır. Düşük dozda metal maruziyeti poliüri, glükozüri, aminoasidür görülür. Artan doz miktarları ile renal nekroz, anüri, kan üre nitrojeninde (BUN) ve ölüm görülebilir. Metal toksisiteyi aza indirgeyen birçok mekanizma bulunmakta bunlardan biride renal lizozomlarım metallere bağlanması. Hasar gören organellerin otofaj ile alınması protein metal komplekslerinin endozitoz ile lizozoma alınması böbreklerin metallera

karşı korunma mekanizmalarından bazılarıdır. Böbrekte temel olarak; proksimal tübül fonksiyon bozukluğu, dokular arası fibroz oluşumu ve glomerüllerin sertleşmesi gibi nefropatiler kurşun kaynaklıdır (Loghman-Adham, 1997; Diamond, 2005). Proksimal tübül fonksiyon bozukluğu akut maruziyet sonucu oluşan kurşun nefrotoksisitesi olup şelatlaştırıcı ajanlar ile fonksiyon bozukluğu tedavi edilebilir. Kurşun (Pb^{+2}) proksimal tübül hücrelerindeki mitokondri hasarına ve mitokondri fonksiyon inhibisyonuna neden olur (Hodgson 2004). Yüksek miktarda akut kurşun maruziyeti sonucu 2 ay 6 yaş aralığındaki çocuklarda kan kurşun miktarları 1000 ppb üstünde olan durumlarda Fanconi Sendromu görülür (Sanlı ve ark., 2005). Kronik kurşun nefrotoksisine örnek olarak interstisyel fibrozis, gelişen nefron kayıpları, azotemi, tübülointerstisyel nefrit (TİN), hipertansiyon ve böbrek hasarları şeklinde sıralanabilir (Goyer, 1989). Vücutta kurşun protein kompleksleri bulunmaktadır. Asidik olan proteinler yüksek miktarda aspartik, glutamik asit ve az miktarda sistin içermektedir. Metallotiyoneinler (MTs) gibi Metal bağlayan proteinler kurşun toksisitesini azaltır. Kurşun kaynaklı nefropati aynı zamanda hipertansiyona neden olmaktadır (Gonick and Behari, 2002). Kurşun tarafından böbrek mitokondriyal solunumun baskılanması, nefrotoksisiteye neden olan temel sebeplerden biri olduğu düşünülmektedir (Skerfving ve Bergdahl, 2007; Lopes ve Port, 2003). Kurşun nefrotoksisitesi böbrekte sentezlenen ve Hem içeren enzimlerin işlevlerini olumsuz etkiler. Böbrekte sentezlenen, monooksijenaz enzim olan ve hem içeren Hidroksilaz D vitamini metabolizmasında önemli rolü bulunmaktadır dolayısıyla kurşun kaynaklı nefropati kemik harabiyetine neden olur (ATSDR, 2005). Hiperürisemi ve gut hastlığı kurşun kaynaklı nefrotoksisitede ile daha sık karşılaşlır (Batuman, 1993; Pergande ve ark., 1994).

1.2.5.5. Kemik Üzerine Etkileri

Kurşun, kemiklerde oldukça uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Kemik, kurşun için hedef organlardan biridir. Vücutta akümüle olmuş toplam kurşunun yetişkinler için %90'ı, çocuklar için ise %70'i kemiklerde bulunmaktadır. Yaş ile kemik kurşun miktarları arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Kurşun maruziyeti kesilse

bile kemiklerde akümüle olmuş kurşun, kan kurşun miktarının düşüşünü engeller buda kemiğin kurşun için hedefin yanı sıra kaynak olmasına neden olur. Ayrıca gebelerde plasentadan geçerek bebek oluşumu sırasında kemiklere yerleşir (cd). Kurşun maruziyeti bebeğin baş çevresi, ilk ağırlığını, bebeğin boyunu ve daha sonra kilo alımını etkiler. Gebliğin 12. Haftasından sonra kurşun bebeğe geçmeye başlar ve doğuştan kurşun zehirlenmesine sebep olur. Gestasyon periyodunun sonuna doğru kurşun kemikten hareketine göre %10'dan %65'e doğru değişir. Kalsiyum takviyesi kurşun tarafından neden olunan mineralsizleştirmeyi azaltacagından ve kurşun hareketini kısıltacağından gebelik döneminde alınması önemlidir. Annenin kemik kurşun miktarı yükselmesi bebeğin mental durumunu yaklaşık %10 oranında etkiler (Sanlı ve ark., 2005; Bellinger, 2004; Needleman, 2004; Mckinney, 2003; Campbell ve ark., 2004; Hu ve ark., 1998).

Kurşun kalsiyum (Ca) mekanizmasını etkileyerek; paratiroid hormon, kalsitonin, D vitamini ve birçok hormonun içinde olduğu metabolik ve homestatik mekanizmaları inhibe eder. Kemikte kurşun kalsiyum ile yer değişmektedir (Pounds ve ark., 1991). Kemik ve dişlerde kalsiyum fosfat miktarının artması ve mineral tuzlarının oluşumu ile kalsifikasyon doku sertleşmesi gerçekleşir. Kurşun kalsifikasyonun en fazla olduğu bölgelerde yani yetişkinlik döneminde kortikal ve trabeküler kemikte, çocukluk döneminde ise trabeküler kemikte birikir. Kemikteki kurşun miktarı yaş ile artmaktadır. Kurşun kemik miktarı özellikle kaval kemiği (tibia) ve diz kapağı (patella)'ndan x-ray floresan tekniği ile tespit edilir (Aufderheide ve Wittmers, 1992).

Kurşun toksisitesi; osteoblast, osteoklast ve kondrosit etkilemesi sonucu kemik erimesi ve kırık tedavisinde gecikmeye neden olur (Carmouche ve ark., 2005). Çocuklarda kurşun maruziyeti sonrası yüksek oranda kemik minarel yoğunluğu (BMD) gözlemlenir. Buda peptid ile ilgili paratiroit hormon inhibisyonu sonrası kemik olgunlaşma hızını azaltır (Campbell ve ark., 2004). Yapılan birçok çalışmada, çocuklarda kurşun maruziyeti ve diş çürükleri ile doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kurşun dişte birikmektedir. Kurşun diş minesi ve dentin

mineralizasyonun inhibe olmasına ayrıca diş sinirindeki hücrelerin metabolizmasına neden olur (ATSDR, 2005).

1.2.5.6. Endokrin Sistem Üzerine Etkisi

Arsenik, civa, kadmiyum gibi kurşunda endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri olan ağır metallerin başında gelir (Tabb ve Blumberg, 2006; Çetinkaya, 2009). 2003 yılında yapılan bir çalışmaya ile endokrin bozucu olarak tanımlanan kurşun kız çocuklarında ergenlik gelişiminin gecikmesine neden olduğu tespit edilmiştir (Selevan ve ark., 2003; Çetinkaya, 2009). Belçikanın Flemiş bölgesinde yapılan bir çalışmada kurşundan imal edilmiş çöp imha fırını etrafında yaşayan erkeklerin testis boyutlarında hacim düşüklüğü tespit edilmiş (Gladen, 2000).

Büyümeye yönelik kurşun olumsuz etkileri, rahim içi dönemde başlar. Anne kan kurşun seviyesi ile orantılı olarak düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği görülür. Kan kurşun seviyesi 50-350 ppb olan gelişim dönemindeki çocuklarrın boy uzunlukları olması gerekenden % 1.5 daha kısa oldukları tespit edilmiş. Karaciğerde gerçekleşen somatomedin-C yani insülin tipi büyüme hormonu (IGF1) salımını, etkilediği ve azalttığı için kurşunun boy kısalığına neden olduğu düşünülmektedir (Ericson ve ark, 2005; Camurdan, 2007). Kurşun; böbrekteki mitokondriyal P450 enzimi olan 1alfa-hidroksilaz enzimini inhibe ederek, D vitamini en aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolün ($1,25\text{-}(OH)_3D_3$) miktarını düşürüp D vitamini ile gerçekleşen birçok aktivitenin olumsuz etkilenmesine ve ayrıca kalsiyum metabolizmasının bozulmasına neden olur (Koo ve ark 1991; Sanlı ve ark., 2005).

1.2.5.7. Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Çalışma koşulları nedeniyle maruz kalınan kurşun, üreme sistemi işlev bozukluklarına, oligosperme ve doza bağlı olarak kısırlığa neden olur (Hamiltin ve

Hardly, 1949; Lancranjam, 1975; Rom, 1976). Yapılan bir çalışmada; akü fabrikasında çalışan işcilerin kan ve semen örnekleri incelendiğinde, kan-kurşun seviyeleri ile sperm hacim ve konsantrasyonları arasında ters orantılı bir ilişkinin olduğu belirlenmiş. Aynı şekilde yapılan başka çalışmalarda yine batarya fabrikalarında semptomatik kurşun zehirlenmeleri görülen işçilerde spermatogenez azalması görülmüştür (Rachootin ve Olsen, 1983; Cullen, 1984; Assennato ve ark., 1987; Mcgregor ve Mason, 1990; Queiroz ve Waissmann, 2006).

Kurşun, dehidrataz ve protoporfirin düzeyleri ile sperm yoğunluğunda, sperm hareketliliğinde ve canlı sperm sayısında düşüş arasında anlamlı bir korelasyon despit edilmiştir. Ayrıca Kurşun maruziyeti ile anormal sperm morfolojisi arasında ilişki olduğu belirtilmiş (Telisman, 2000). Kurşun döküm işçileri üzerinde yapılan çalışmalarda inorganik kurşuna maruz kalan çalışanlarda hipogonadizm görülmüş, serumdaki testesteron düzeyinde azalmalar belirlenmiş ve ayrıca hipotalamus hipofiz ve testis eksenine doğru endokrin etkide azalma görülmüş (Cullen ve ark., 1983; Cullen ve ark., 1984). Bu azalmalar laboratuvarda yapılan hayvan deneylerinde de gözlemlenmiş (Saxena, 1989; Eyden ve ark., 1978). Üç yıldan fazla kurşuna maruz kalan kurşun döküm çalışanlarında testesteron miktarlarında ve testesteron/ steroid taşıyıcı protein oranında düşüş belirlenmiş ayrıca maruziyet boyunca testiküler fonksiyon bozukluğu olduğu tespit edilmiş (Rodamilans, 1988; Queiroz ve Waissmann, 2006).

Dişi ratlarda intrauterine sürekli olarak kurşun maruziyetinin oluşması dişi ratlarda cinsel olgunluk açısından zararlı etkilere neden olmakla beraber, yenidoğan sex hormonlarında azalma görülür. Prostat salgı fonksiyonunda değişmeye neden olur. Donovan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma; kurşun maruziyetinin prostat ve sperma kesesindeki özel reseptörlere dihidrotestesteron'nun bağlanmasını inhibe ettiğini gösterir (Donovan, 1980). Yapılan başka bir çalışmada mesleki maruziyet ile kurşundan etkilenen erkek bireylerde semen anomolisi, libido düşüklüğü ve testis boyu ile ağırlığında azalmaların olduğu tespit edilmiş (Lancranjam, 1975; Queiroz ve Waissmann, 2006).

Sigara kullanan kadınların endometriyumlarında yüksek miktarda kurşun tespit edilmiştir (Rzymski ve ark., 2014). Birkaç çalışma sonrası kabul gören düşünce; kurşunun düşüklere neden olduğu ve teratojenik potansiyele sahip olduğudur (Oldereid, 1993; Borja-Aburto ve ark., 1999).

1.2.5.8. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Kurşunun toksik etkilerine karşı gelişmekte olan immün sistemler daha hassasdır. (Dietert ve ark., 2004) T yardımcı hücreleri (Timüs) Th_1 ve Th_2 arasındaki denge kurşun toksisitesi sonucunda, Th1'nin zararına olacak şekilde Th2'ye doğru artış gerçekleşerek bozulur ve bu dengenin bozulması kanda bulunan bir antikor olan immünoglobülin-E (IgE) seviyesinde yükselmeye neden olur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda kan kurşun seviyesi ile total IgE miktarı arasında doğru orantı ilişki olduğu belirlenmiş (Karmaus ve ark., 2005; Luebke ve ark., 2006). Dolayısıyla kurşun immünotoksisitesi çocukluk dönemi astımı riskini arttıran bir faktördür (Dietert ve ark., 2004; Liu ve ark., 2008). Yapılan hayvan deneyleri sonucunda, çalışmalar; kurşunun T hücreleri özellikle $CD4^+T$' nin ve makrofajı hedef aldığı göstermiştir. Mesleki maruziyetler sonucunda kurşunun immünoglobülin düzeyinde azalmaya sebep oldugu ve T hücrelerinin alt grublar arasında değişime neden olarak dengeyi bozduğu tespit edilmiştir. Kurşun maruziyeti ayrıca polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitelerinin azalmasını tetikler buda enfeksiyonlara karşı vücut direncinin düşmesine neden olur (Dietert ve ark., 2004; Luebke ve ark., 2006; Liu ve ark., 2008).

1.2.5.9. Karsinojenik ve Mutajenik Etkiler

Son dönemlerde yapılan birçok çalışma ile kurşun maruziyetinin kansere neden olduğu görüşü kuvvetlenmiştir (ATSDR, 2005). İnorganik kurşun bileşikleri; insanlar için muhtemel karsinojenik sınıflandırılmasına girer (IARC, 2004). 20700

gönüllü işçi ile yapılan bir çalışmada, kurşun ve egzoz dumanına maruz kalan ve yüksek kan kurşun seviyesine sahip bireylerde tüm kanser çeşitlerinin görülme insidansı 1,4 kat daha fazla olup, özellikle akciğer kanserinin görülme oranı 1,8 kattır (Anttila ve ark., 1995). Başka bir epidemiolojik çalışmada ise 1984-1992 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde, 27060 beyin kanseri vakası ve ölümcül bir hastalık nedeniyle ölmemiş olan 108240 kontrol gurubu beyni üzerinde yapılan araştırmalar sonunda mesleki kurşun maruziyet ile beyin kanseri arasında potansiyel bir bağlantı tespit edilmiş (Cocco ve ark., 1998; Steenland ve Boffetta, 2000). Farklı endüstrilerde çalışan ve kanser görülme insidansı yüksek işçiler üzerinde yapılan epidemiolojik çalışmalar sonucunda kurşun maruziyeti ile mide kanseri, akciğer kanseri, mesane kanserleri ile oluşan ölümler arasında önemli ilişki olduğu tespit edilmiş (Fu ve Boffetta, 1995). İnvitro yada invivo çalışmalarla kurşun tek başına direk olarak genotoksik olduğu belirlenememiş, fakat arsenik kadmiyum gibi diğer metaller ve kimyasal karsinojenezler ile beraber etkinin oluşmasına yardım ettiği düşünülmektedir (Silbergeld, 2003).

Yetişkin rodentler üzerinde yapılan çalışmalarda kurşunun nefro karsinojen olduğu tespit edilmiştir (Waalkes ve ark.,1995, 2004; IARC, 2006). Kurşun renal tümörlerin oluşumunu artırır (Waalkes ve ark., 1995). Farelerde artan kurşun seviyeleri yüksek karaciğerde hassasiyet ve proliferative lezyonların oluşmasına neden olur (Waalkes *ve* ark., 2004).

Kurşun ile oluşan karsinojenezi açıklamak için birkaç mekanizma belirtilmiştir, bunlar; DNA sentezinin ya da onarımının inhibe edilmesi, DNA'da oksidatif hasara neden olan oksijen türlerinin meydana getirilmesi, kurşunun transkripsiyonel düzenleyicilerdeki çinko yerine geçmesi, DNA bağlayıcı proteinlerin etkileşimi ve anormal gen ekpresyonu. (Silbergeld ve ark., 2000; Qu ve ark., 2002; Silbergeld, 2003).

1.2.6. Kurşun Zehirlenmelerinde Tanı ve Tedavi

Zehirlenme öyküsünde kurşun maruziyeti sorulmalıdır. Kurşun kaynaklı zehirlenmelerde bireyin maruziyet yolu ve süres, kişide oluşan klinik işaretler ile akut ya da kronik maruziyetten hangisi olduğu tespit edilmeye çalışılır. Agızda metalik tat hissi, kusma, aşırı karınağrısı, koyu renkli gaita, normalden daha az idrar oluşumu, idrarda fosfat tuzlarının tespiti ve aminoasit artışı ayrıca hemolitik anemi serebral ödem oluşumu, ensefalopati, kollaps ve koma akut maruziyetli kurşun zehirlenmelerinde görülen bulgulardır. Daha sık görülen kronik maruziyet sonrası kurşun zehirlenmelerinde; hipertansiyon, halsizlik, kusma, baş ağrıları, konsantrasyon bozukluğu, üst ekstremtelerde özellikle ekstansör kaslarda kuvvet kaybı, diş etlerinde burton kurşun çizgileri, sinirlilik hali, ekstremite ve eklem ağrıları, kadınlarda adet bozuklukları, ataksi, konvülziyon, papilla ödemi ve görme bozuklukları görülür.

Kan kurşun seviyesinin belirlenmesi en güvenilir yoldur. Örnekler kurşun ihtiva etmeyen özel üretilmiş EDTA'lı tüplere alınmalıdır. 100 ppb çocuklar için tölare edilebilir miktardır. Yetişkinlerde ise 250-600 ppb aralığında hafif nöropsikiyatrik ve anemi belirtileri görülmeye başlar bu miktar 600-800 ppb seviyesinde olursa sindirim sistemi ve böbrek işlevselliğinde sıkıntılar başlar, 800-1000 ppb arasındada kurşun koliği denen ani başlayan batıcı ve şiddetli karın ağrıları, periferik nöropati görülür.

Akyuvar hücrelerinin granülosit grubundan olan bazofil içeren eritrositlerin sayısında artma gözleni dolayısıyla bazofil granülasyonlu eritrosit sayımı yapılmalı ve bazofilik noktalanma gözlenmeli. İdrarda koproporfirin III ve δ-ALAD ölçümü ile protoporfirin IX 'in eritrositlerde ölçümü yapılmalı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yanı sıra kurşun miktarının kemik ve dişlerdeki oranın belirlenmesi kronik maruziyet durumlarında gerçekleştirilmeli ve ayrıca radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Radyolojik incelemede; fibula ve kaval kemiği üst ucun ile kalça kemiği alt ucunda, diyafiz ile epifiz arasındaki arabölge olan ve metafizde yoğunluk

artışına bağlı belirgin kalsifikasyon oluşur. Kafatası grafilerinden sütürlerde genişleme gözlenir. Ayakta alınan karın grafilerinde radyo opak ışın geçirmeyen kurşun parçacıklarının görülmesi veya kemik dokuda aşırı belirginleşme gözlemlenir. Ayrıca barsaklarda opasitelere rastlanır. Sinir ileti zamanında uzamalar oluşur, elektroensefalografi (EEG)'de diffüz yavaşlama görülür. İdrardaki kurşun düzeyi şelatör ilaçlarla ile tespit edilir zehirlenme tanısında yardımcı olur. Elektrolit düzeylerinin ölçümü elektrolit dengesizliği olan hiponatremi tanısı için gerekli olup, serum kreatin ve kan üre nitrojen miktarlarının tepiti renal bozuklukların tanısın için gereklidir (Tuncok ve Kalyoncu, 2007).

Kan kurşun seviyesi 600ppb olan işçilerde şelasyon uygulaması garantili bir tedavi yöntemidir (Laraque ve Trasande, 2005). Oral olarak verilen şelasyon ajanlarından süksimer olarak bilinen dimerkaptosüksinik asid (DMSA) kan kurşun seviyesini düşüren ve yine oral yolla verilen tipik şelasyon ajanı etilen diamino tetraasetik asit (EDTA)'ya göre daha avantajlıdır. EDTA kullanımının endikasyonu olarak nefropati oluşumu ve demir çinkoseviyelerinin azalmasıdır. Kemikte depolanan kurşuna etki eden D-penisilamin ve kan kurşun seviyesinin düşürmeye yarayan British Anti-Lewiste (BAL) diğer önemli şelasyon ajanlarıdır. BAL kullanımında; bulantı, terleme, hipertansiyon, vücutta karıncalanma hissi gibi yanetkileri bulunmaktadır. DMSA uzun süreli kurşun maruziyeti altındaki çocuklarda kullanıldığında iyileşme etkisi gözlenmez ayrıca kurşun maruziyeti kesilse bile beyin kurşun seviyesinin azalmasında etkin değildir. Kurşun zehirlenmelerinde laboratuar ve klinik bulguları Çizelge 1.2.2.'de verilmiştir. (Dietrich ve Swenberg., 1991; Cremin ve ark., 1999; O'Connor ve Rich, 1999; Dietert ve ark., 2004).

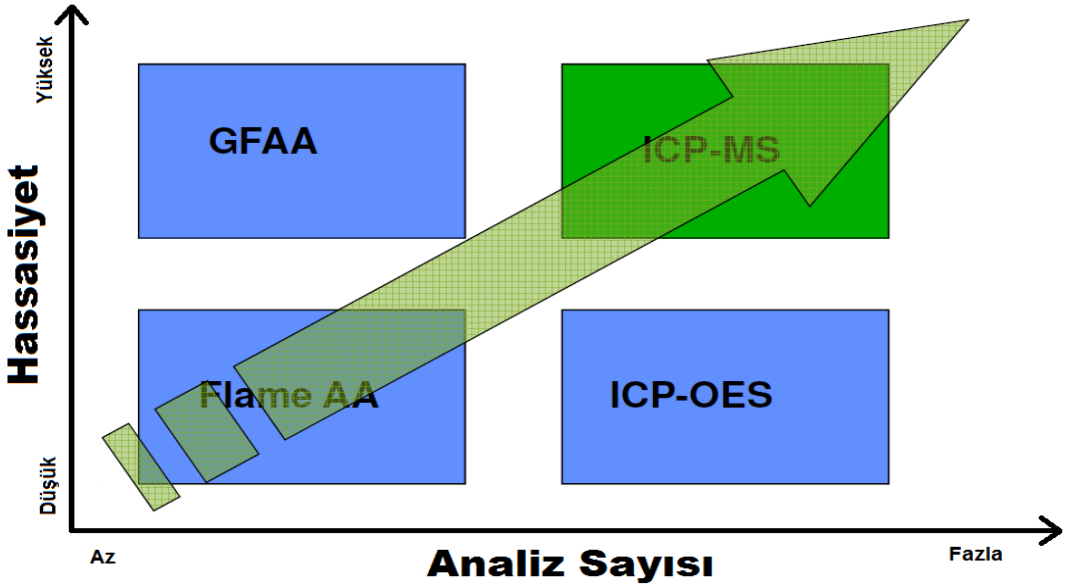
Çizelge 1.2.2. Kronik Maruziyet Sonucu Kurşun Zehirlenmesi Sonrası Laboratuvar ve Klinik Bulguları

HAFİF	ORTA	AGIR
Klinik: • Kurşun teması genellikle toz veya topraktan • Asemptomatik demir eksikliği yok veya hafif	**Klinik:** • Boya teması öyküsü • Genellikle asemptomatik, pozitif allerji öyküsü • Demir eksikliği anemisine bağlı iştahsızlık, davranış değişiklikleri • Bilişsel bozukluk	**Klinik:** • Pika öyküsü • Demir eksikliği, karın ağrısı, irritabilite, letarji, ateş, hepatosplenomegali • Ataksi, konvülziyon, koma, KİBAS, nörolojik sekeller • Bilişsel bozukluk
Laboratuar • Tam kan kurşun düzeyi : 25-49 mcg/dl • Tam kan EP düzeyi : 35-125 mcg/dl • Diz grafisi : Belirti yok • Serum Fe/Demir bağlama kapasitesi : <= % 16 • Serum ferritin : < 40 mcg/dl • Kan Sayımı : Normal • Kurşun mobilizasyon testi : <= 1.0	**Laboratuar** • Tam kan kurşun düzeyi : 40-70 mcg/dl • Tam kan EP düzeyi : 125-250 mcg/dl • Diz grafisi : Kalsifiye çizgiler • Serum Fe/Demir bağlama kapasitesi : <= % 16 • Serum ferritin : < 20 mcg/dl • Kan Sayımı : Hafif anemi • Kurşun mobilizasyon testi : 1.0	**Laboratuar** • Tam kan kurşun düzeyi : >70 mcg/dl • Tam kan EP düzeyi : >250 mcg/dl • Diz grafisi : Kalsifiye çizgiler • Serum Fe/Demir bağlama kapasitesi : <= % 16 • Serum ferritin : < 10 mcg/dl • Kan Sayımı : Anemi,Eritrositlerde bazofilik stippling • Kurşun mobilizasyon testi : > 1.0 Sinir ileti zamanı uzamış BBT'de KİBAS bulguları Aminoasidüri,glükozüri

1.3. METAL ANALİZİ İÇİN KULLANILAN TEMEL YÖNTEMLERİ

Metal analizleri için analiz öncesi birçok inorganik ve organik ortamların bütün yada sınırlı oranlarda çözümleleştirilerek uygun örnkeler oluşturulur (Oliveira 2003). Kuru veya yaş küllendirme metodu uzun protokollü ve yavaştır. Dolayısıyla metal analizlerinde yakma işlemi; yani asit yardımı ile mikrodalga fırında çözme, daha kullanışlı, işlevsel ve kabul görmüş bir yöntemdir. (Tüzen, 2002). İnorganik veya organik matrikselerden doğru analiz yapılacak örneklerin ön işlemlerle hazırlanması tüm çalışmanın %60-%80' ini oluştururken, çalışmada ve analizde oluşacak tüm hataların yaklaşık % 30'una sebepolur (Oliveira, 2003; Buszewski ve Szultka, 2012). Metal analizleri için kullanılan temel yöntemler şunlardır. Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi (AAS), Grafit Fırınlı Atomik, Absorbsiyon

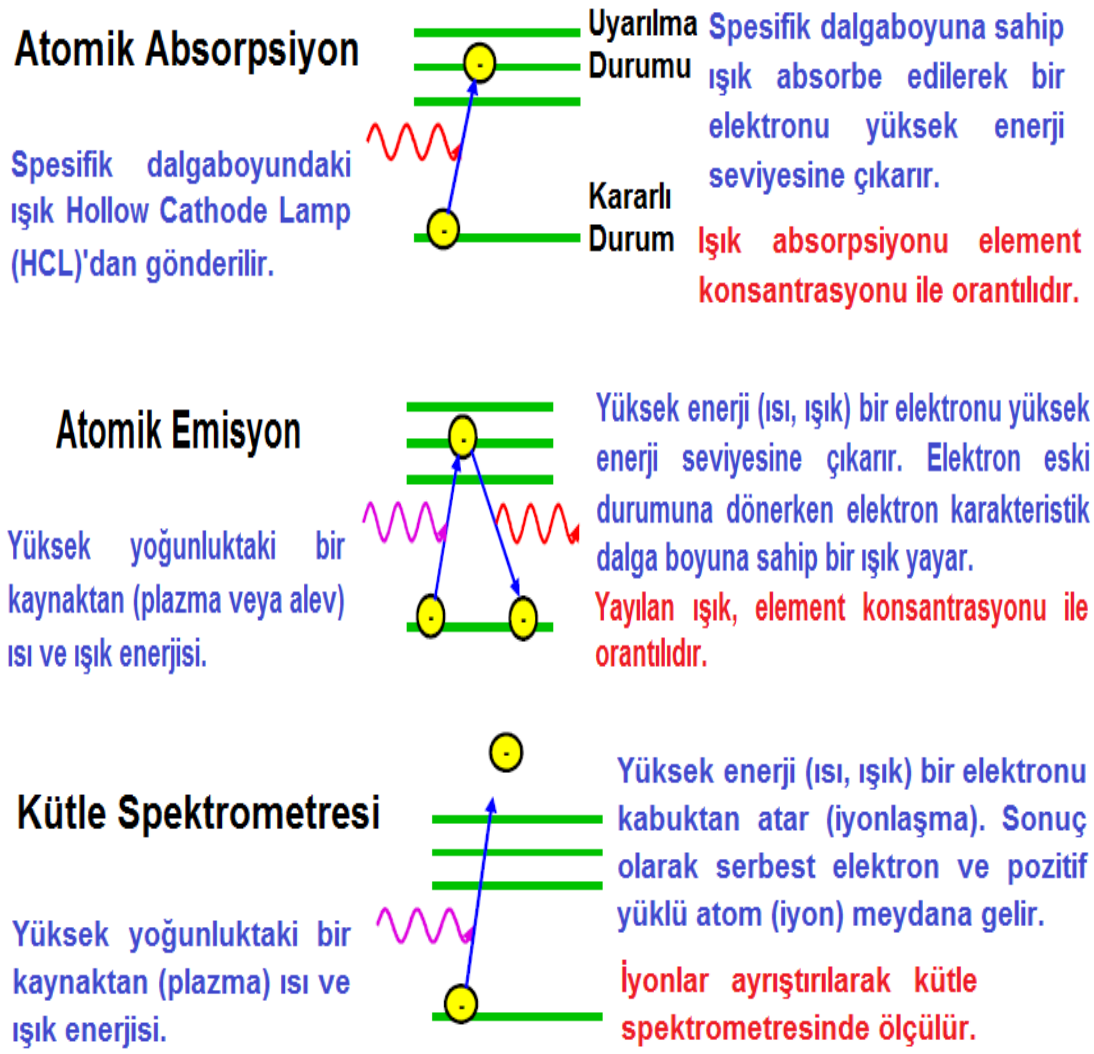
Spektrometresi (GF AAS), İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Atomik Emisyon Spektrometrisi (ICP-AES), İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), L-Kabuğu/K-Kabuğu X-Işını Floresan (LXRF / KXRF), Yüklü Parçacıklı X-Işını Emisyonu (PIXE), Diferansiyel Puls/Anodik Sıyırma Voltametrisi (DPASV/ASV), İzotop Seyreltimi Kütle Spektrometrisi (IDMS) (U.S.DHHS, 2003).



Şekil 1.3.1. ICP-MS cihazının diğer yöntemlerle beraber Hassasiyet-Analiz Sayısı Grafiği (Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır.).

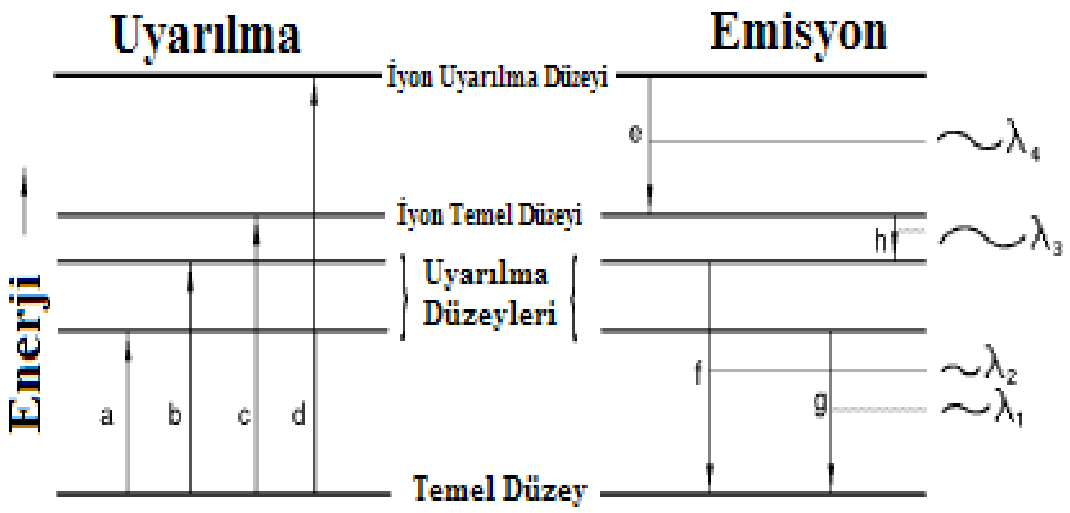
(AAS), (GF AAS), (ICP-AES), (ICP-MS) bu 4 temel yöntem en yaygın kullanılan olup, hassasiyet ve analiz sayısı ile ilgili değerlendirme grafik olarak Şekil 1.3.1'de gösterilmektedir. İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Atomik Emisyon Spektrometrisi (ICP-AES), İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Optik Emisyon Spektrometrisi (ICP-OES) olarak da adlandırılır.

Gaz halindeki atomların veya gaz halindeki tek atomlu iyonların absorpsiyon, emisyon ve floresans özellikleri üzerine kurulmuş olan spektroskopi dalına atomik spektroskopi denir. Atomik absorbsiyon spektroskopisi ; Alevli (Flame) (AAS) ve Grafit tüplü (GF AAS) olarak ikiye ayrılırken, ICP yöntemide emisyon (ICP AES) ve kütle spektroskobisi (ICP MS) olarak ikiye ayrılır



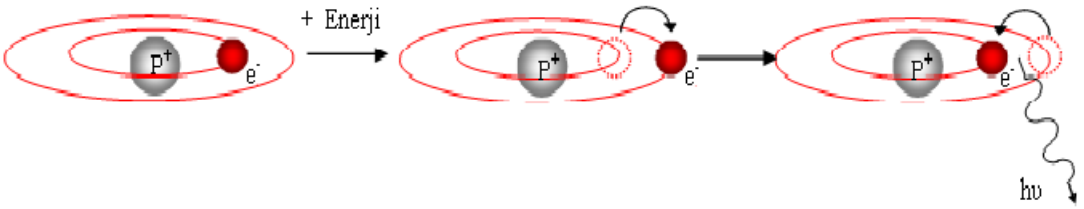
Şekil 1.3.2. Atomik Spektroskopi

1.3.1. Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi: Tüm atomlar ışığı absorplayabilir bu sebeple örnek içerisinden analite özel bir dalgaboyuna sahip ışık geçirilir. Absorbe edilen ışık miktarı konsantrasyonla orantılıdır. Uygun bir sıcaklıkta gaz halinde atomlar ve gaz halinde tek atomlu iyonlar haline getirilir. Bundan sonra numunenin absorpsiyon spektrumu alınır, ve sonuç olarak, atomlar hem kalitatif, hem de kantitatif tayinleri yapılır.



Şekil 1.3.3. Bir atom için uyarılma, iyonlaşma ve emisyon basamakları. Atom için enerji seviyeleri yatay çizgilerle ve enerji geçişleri dikey oklarla gösterilmiştir. (Varian Australia Pty Ltd (A.C.N. 004 559 540) 1997).

1.3.2. İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Atomik Emisyon Spektrometrisi: Plazmadan kaynaklanan enerji, elektronu daha yüksek bir enerji seviyesine çıkarır, elektron tekrar eski seviyesine dönerken karakteristik bir ışık yayar, yayılan ışık miktarı konsantrasyonla orantılıdır.



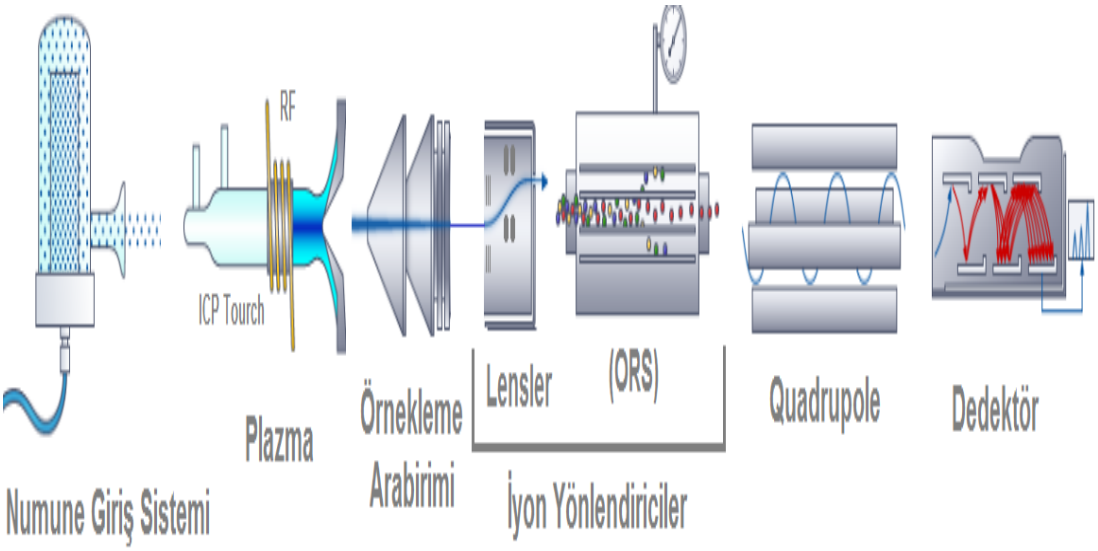
Şekil 1.3.4. Emisyon enerjisi.

1.3.3. İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi: Plazmadan kaynaklanan enerji, elektronu kabuğun dışına atar (iyonlasma), böylece pozitif yüklü analit iyonu olusur. İyonlar kütle spektrometresi (MS) ile ayrıştırılarak ölçülür. Ölçülen iyon miktarı analit konsantrasyonu ile orantılıdır.

Şekil 1.3.5. ICP-MS'de elementlerin gözlenebilme sınır değerleri (PerkinElmer Inc. Guide Book 2004).

1.3.4. ICP-MS Cihazının Yapısı

ICP-MS, farklı örnek matrikslerinde eser ve ultra eser seviyede ve aynı anda pek çok ağır metalin hızlı tayinini sağlayan en duyarlı analitik tekniklerden biridir (Rao ve Talluri, 2007). Ticari olarak 1983' lerde ilk modelleri piyasaya çıkan ICP-MS cihazı şekil 1.3.6' da görüldüğü üzere; numune girişi, plazma, örnekleme arabirimi, iyon yönlendiriciler, quadrople yani kütle ayırma kısmı ve dedektör bölümü olmak üzere 6 temel parçadan oluşmaktadır (Ha ve ark., 2011).

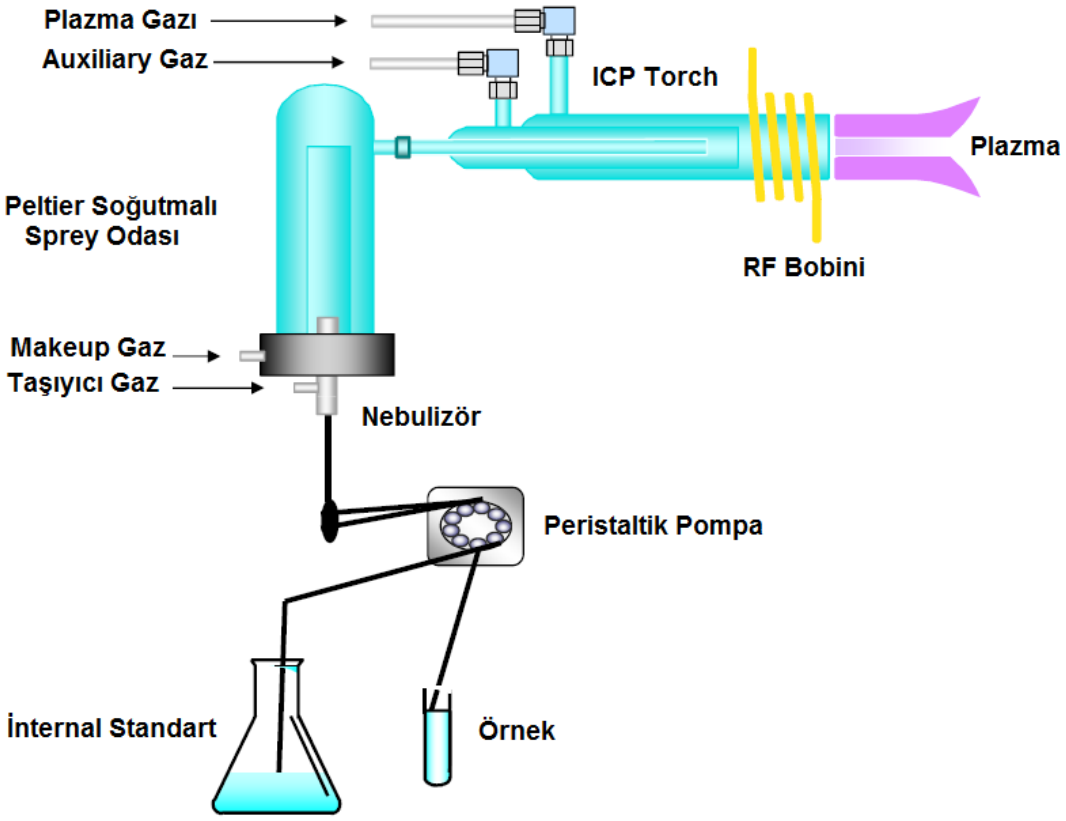


Şekil 1.3.6. Tipik bir ICP-MS şematik gösterimi (Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

1.3.4.1. Numune Giriş Sistemi: Numune Giriş Sistemi; Peristaltik Pompa, Nebülizör (Sisleştirici) ve gaz girişleri bulunmaktadır.

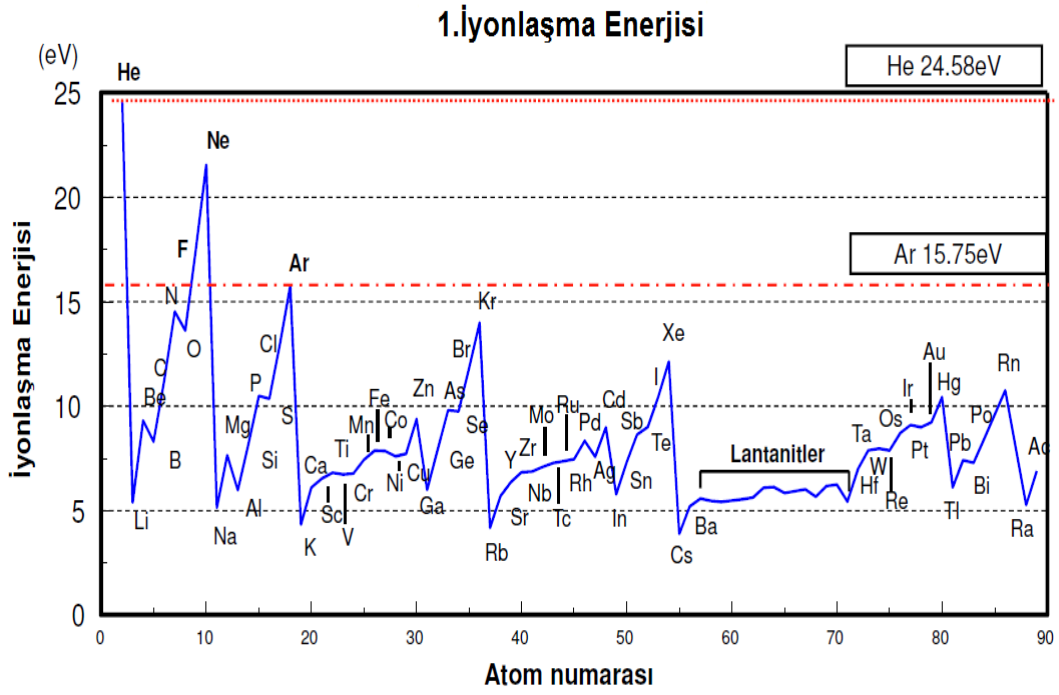
Şekil 1.3.7'de görüldüğü gibi peristaltik pompa yardımıyla nebülizöre gelen sıvı örnek Peltier Sogutmalı Sprey Odasında (Peltier Cooled Cyclonic Spray Chamber) Ar gazı tarafından örnek aerosoluna dönüştürülür. Peltier Soğutmalı Sprey Odası plazmaya gidecek olan partikül boyutlarının belli büyüklükte oluşmasını sağlar ve plazmaya yüklenen su miktarını azaltır bunun sonucu olarak plazma sıcaklığının

yüksek ve sabit kalması sağlanır buda iyonlaşma etkinliğini artırı ve sinyal kararlığı ile daha iyi matris ayrışımına neden olur. Azaltılmıs su buharı poliatomik interferanslarıda (ArO, ArOH) azaltır. En küçük sıvı damlacıkları sprey odasından geçerek iyon kaynagına (plazma) ulasır. Plazmada sıvı damlacıklar buharlasır ve iyonlar olusur (Agilent Technologies Guide Book 2013)



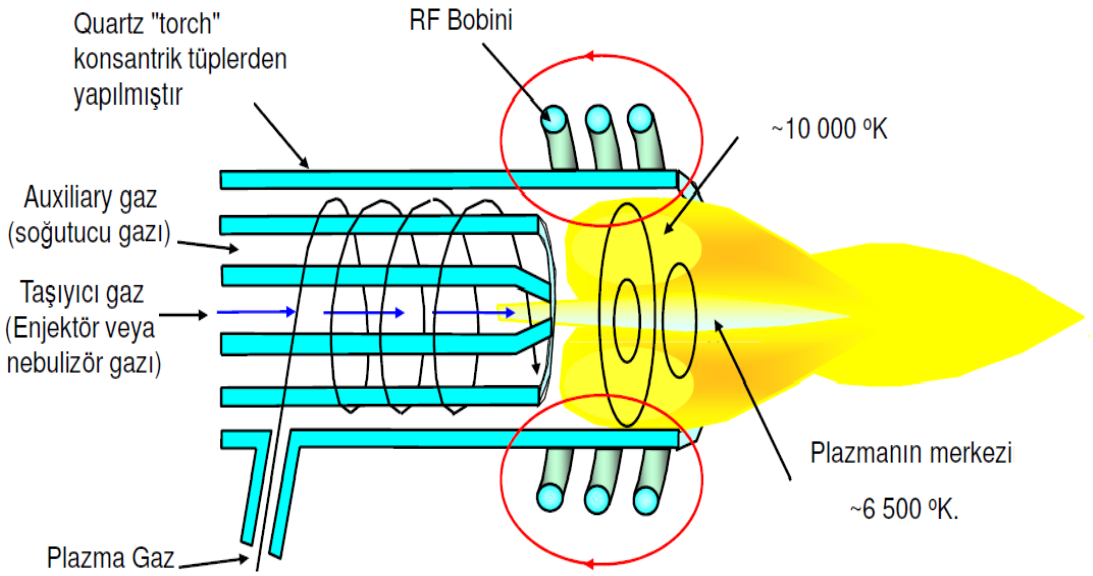
Şekil 1.3.7. ICP-MS Numune giriş sistemi. (Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

Ar inert bir gaz olup yüksek saflıkta kolayca elde edilebilir ve nispeten daha ucuzdur. Şekil 1.3.8 de görüldüğü gibi Argonun 1. iyonlasma enerjisi 15.75 elektron volt (eV) ve hemen hemen bütün diğer elementlerin 1. iyonlasma enerjilerinden büyük (He, F, Ne hariç) ve bütün diger elementlerin 2. iyonlasma enerjisinden küçük (Ca, Sr, Ba, gibi). Plazma iyonizasyon ortamı Ar tarafından tanımlandıgı için hemen tüm elementler etkin bir sekilde tek atomlu iyonlar olusturur.



Şekil 1.3.8. Elementlerin iyonlaşma enerjisi

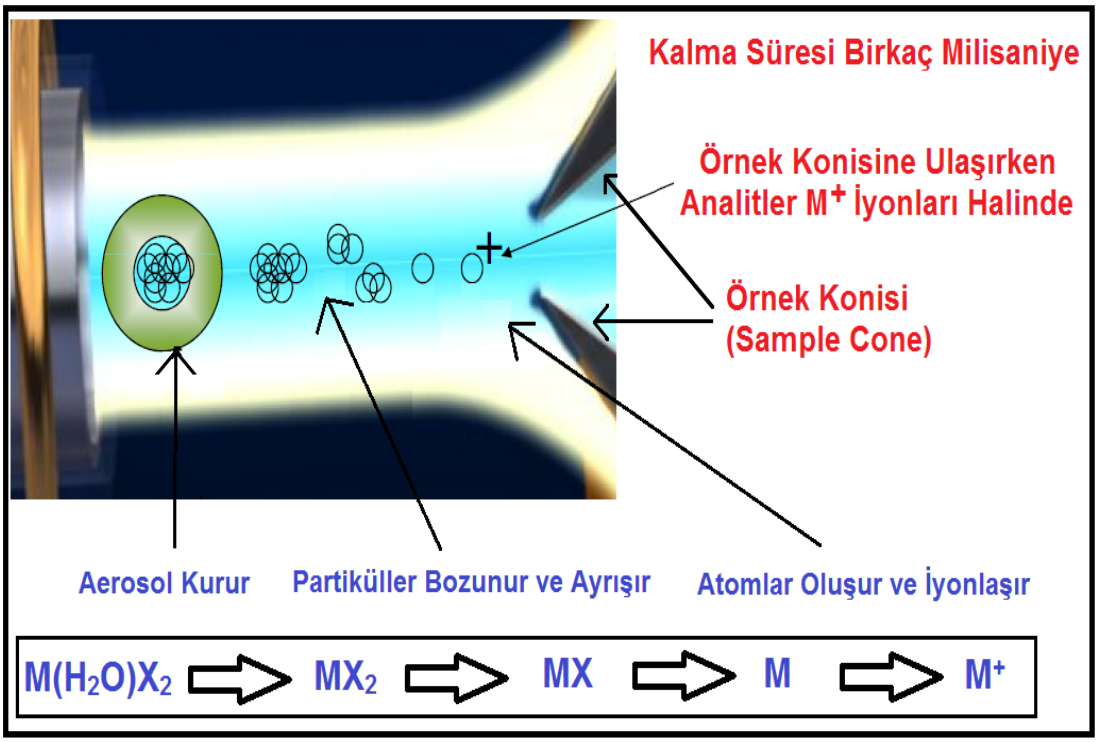
1.3.4.2. Plazma: Endüktif olarak eşleşmiş plazma elektriksel bir yük boşalması olup kimyasal bir alev değildir. Plazma görüntüsü alev gibi olmasına rağmen bir yanma olayı yoktur. ICP kaynağı iyonlaşmış bir argon gazı akışı ile genellikle 27 veya 40 MHz'lik güçlü ve hızlı salınan radyofrekans alanının serbest elektronların endüktif birlesmesi sonucu olusturulur. Argon gazının kullanıldığı plazma atmosfer basıncında olup çok yüksek sıcaklıktadır. Plazma; quartz bir tüp (torch) içerisinden geçen gaz akısında tutulur. Örnek aerosolü yaklasık 6000-8000 ^{o}C sıcaklıktaki plazmanın merkezinden geçer ve enerji çarpışma ile argon moleküllerine geçer. Plazmada; ayrısma, atomizasyon ve iyonizasyon gerçekleşir ve iyonlar spektrometre içerisine yönlendirilir.



Şekil 1.3.9. Torch ve RF Bobini eksenel kesiti. (Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

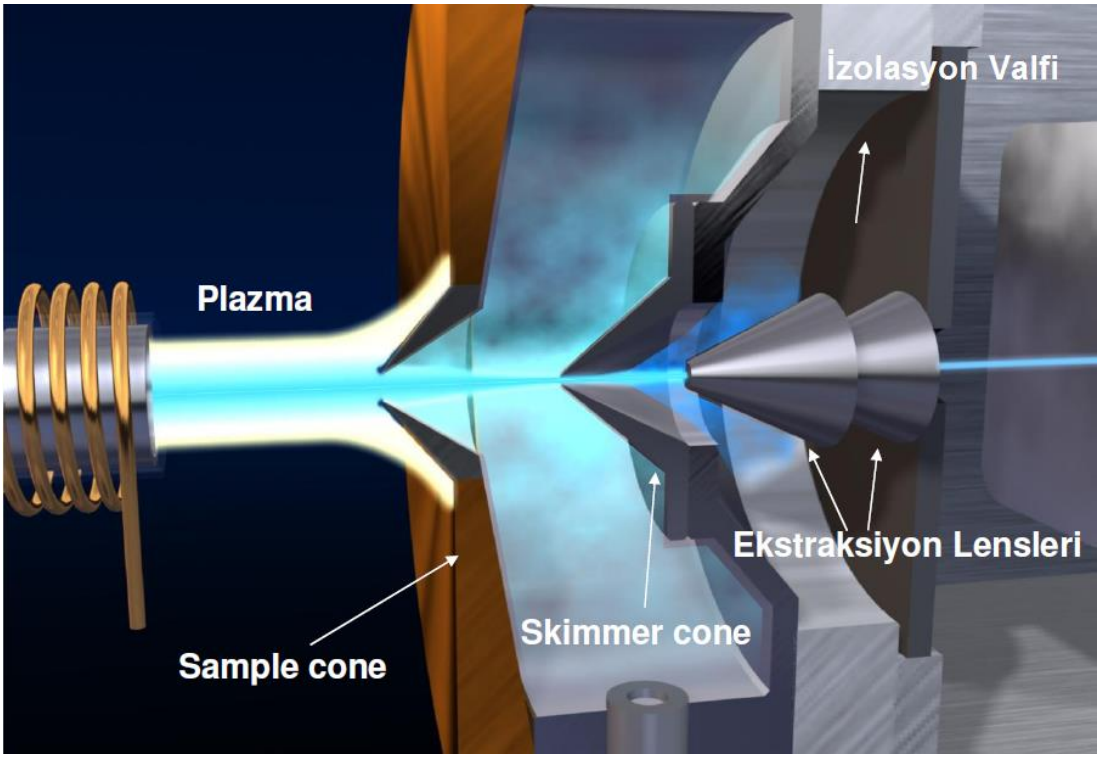
Plazmayı başlatmak için tesla bobini ile argonda ilk iyonlaşma yapılır ve oluşan ilk çekirdek elektronlar güçlü radyofrekans alanda yüksek enerjiye ulaşarak çarptıkları diğer argon atomlarını da iyonlaştırırlar. İstenen enerji alanı Radyo Frekans Bobini (RF) ile sağlanır aynı zamanda enerji yüklü Ar iyonlarının ve elektronlarının ani salınımını indükler. Şekil 1.3.9'da görüldüğü gibi plazmanın en sıcak kısmı yaklaşık 10.000 ºK olup örnek aerosolün plazmanın merkezine taşınması nedeniyle oluşan ısı kaybı merkezin 6500 ºK olmasına neden olur.

Taşıyıcı gaz ile numune giriş sisteminden plazma merkezine getirilen örnekler aerosolları burada kuruma, ayrışma atomlaşma ve iyonlaşma safhalarından geçerler. Pozitif yüklü iyon oluşma mekanizması basitçe şekil 1.3.10'da gösterilmiştir.



Şekil 1.3.10. Plazmanın basitleştirilmiş modeli (Ha ve ark., 2011 ve Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

1.3.4.3. Örnekleme Arabirimi: Sample Cone ve Skimmer Cone ile Ekstraksiyon Lenslerinde oluşan 3 ana kısımdan oluşur. Arabirim plazmada iyonlaşan atomların ekstraksiyon lenslerine ulaşmasını sağlar (Şekil 1.3.11). Sırasıyla 1 mm ve 0.4 mm delik çapına sahip bu konların kirlenmesi analiz sonuçlarının önemli miktarda etkilediği için çözelti hazırlanırken fazla derişik olmaması ve temiz çalışılmasının yanı sıra dikkat edilmesi gereken bir diğer husus ise belli kullanım dan sonra konların dikkatlice temizlenmesi yada gerekirse yenisi ile değiştirilmesi şarttır. Plazmadan gelen pozitif yüklü iyonlar konların delik çaplarını zamanla genişletip iyon yönlendiricilere doğru şekilde ulaşmayı engeller (Şekil 1.3.13).



Şekil 1.3.11. Örnekleme Arabirimi (Interface) kesiti. (Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

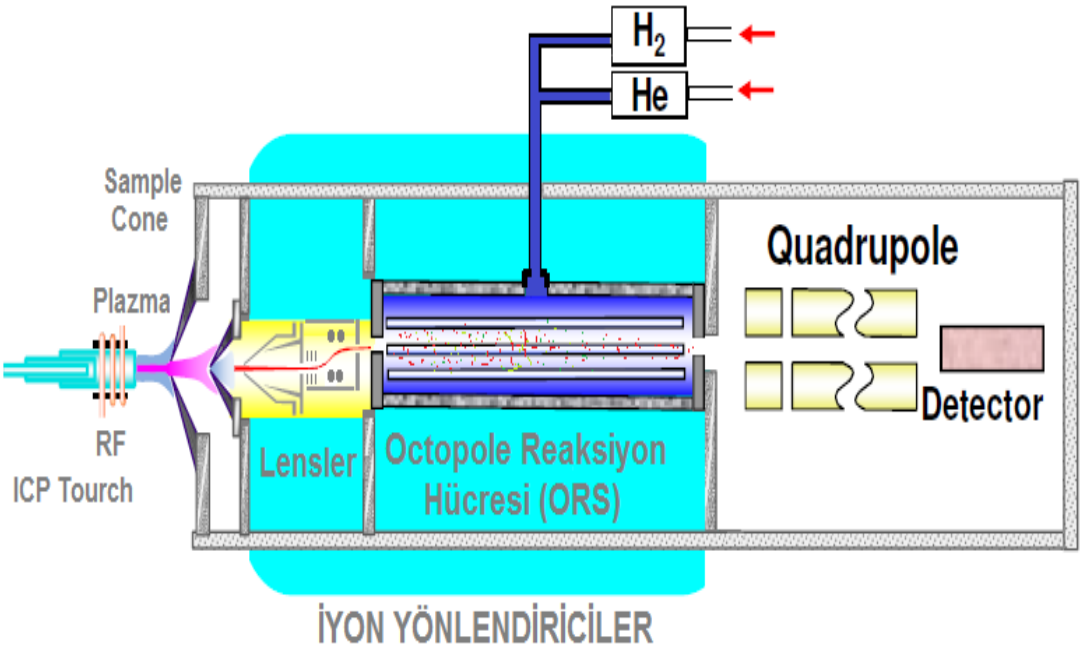
Tipik olarak nikel Ni ve opsiyonel olarak platin Pt üretilen konlar bakır Cu tarafından kaplıdır, buda ısı iletkenliği ve konların ömrünün uzamasını sağlar. Konların mükemmel elektirikiletkenliği ile plazmanın topraklanmasını sağlanır. Oluşan iyonlar, arabirim bölmesindeki ekstraksiyon lensleri tarafından plazmadan ekstrakte edilirler. İkili ekstraksiyon lensi skimmer cone'un arkasından iyonları oldukça etkin bir sekilde toplar. İkili konik lens tasarımı, iyonların çoğunun (özellikle hafif kütleli olanların) toplanamadan ve spektrometreye giremeden kaybedilmesini engeller. Plazma atmosfer basıncında gerçekleşmekte fakat örnek arabirimden sonraki kısımlar vakum altında olduğu için ekstraksiyon lenslerinden sonra izolasyon valfi bulunmaktadır. (Şekil 1.3.11.)

Şekil 1.3.12. Sample ve Skimmer Cone

Şekil 1.3.13. Sample ve Skimmer Cone uzun süre kullanımdan sonrası.

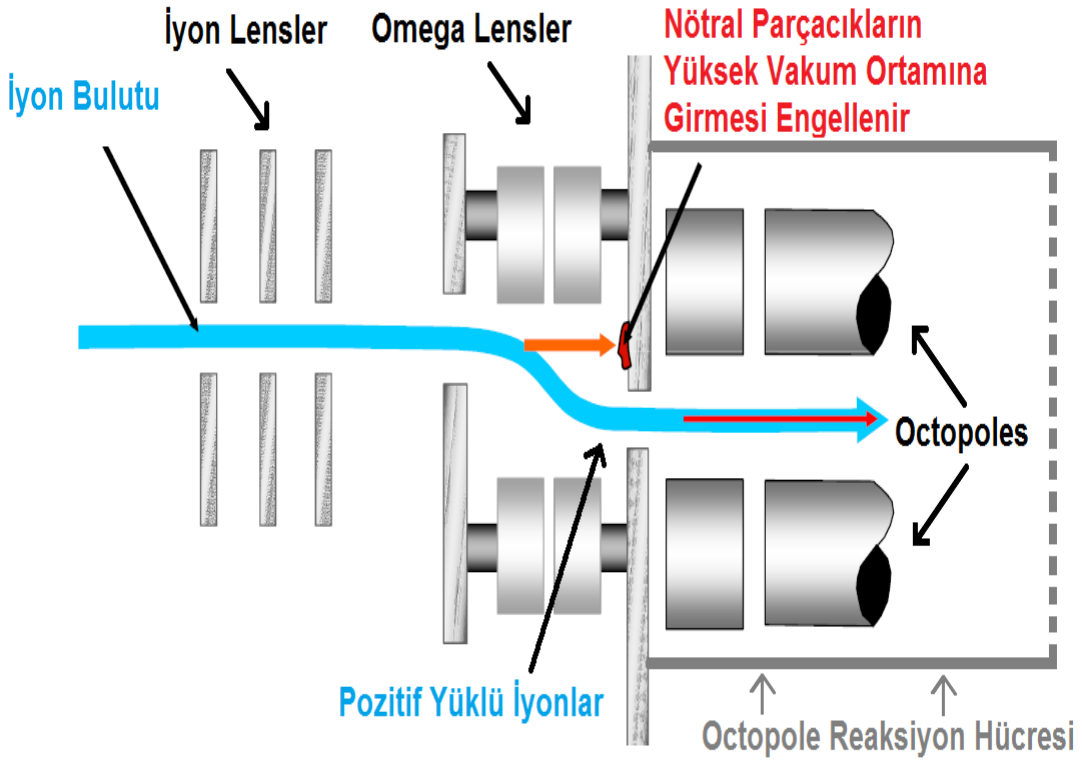
1.3.4.4. İyon Yönlendiriciler: Örnek giris kısmı ile analizör (spektrometre) arasındaki izolasyon valfi, vakumlu bölgeyi ayırarak bakım islemlerini kolaylastırır.

İyonlar, fotonlar ve nötral parçacıkların tümü arabirimden geçerek spektrometreye girer. Dedektör iyonlara hassas oldugu gibi, fotonlara ve nötrallere de hassastır. İyonlar yüklü parçacıklardır ve elektrik alanlar kullanılarak saptırılabilirlerken fotonlar dogrusal olarak hareket eder. İyonlar eksen dısına saptırılırsa yüksüz parçacıklardan (fotonlar ve nötraller) ayrılmış olurlar ayrıca iyonlar saptırılırken kütle sapmasının (mass bias) oluşmaması sağlanır.



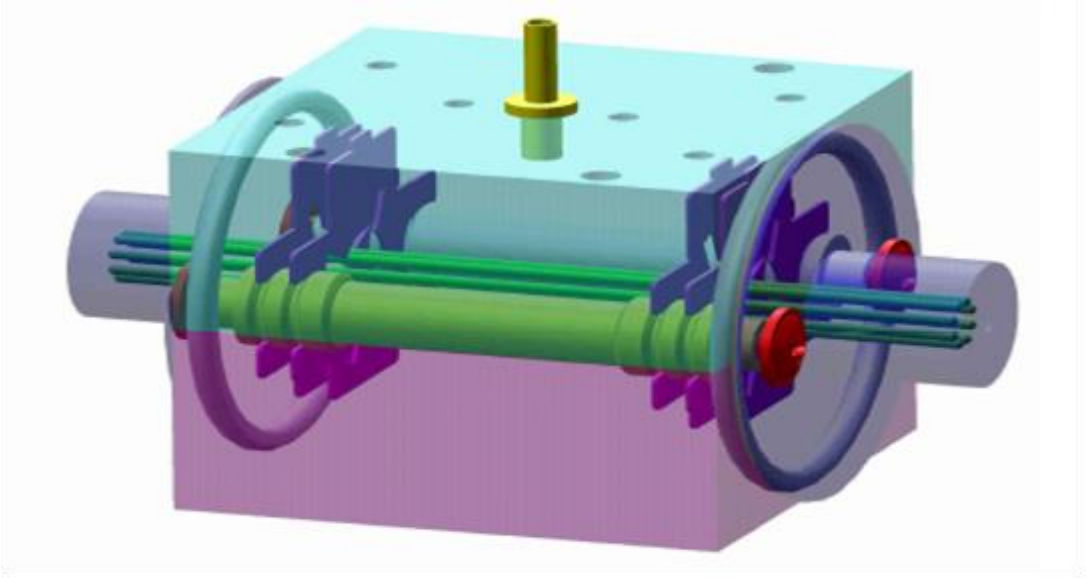
Şekil 1.3.14. İyon Yönlendiriciler.

İyon lensleri ve octopole, iyonları odaklar ve yönlendirir. Omega lensleri iyon akısının eksenini değistirerek fotonların dedektöre ulasmasını engeller.



Şekil 1.3.15. İyon-Omega Lensler ve Octopole Reaksiyon Hücresi

İyon bulutu daima odaklanmış olarak ilerlediğinden Kütle Sapması (mass bias) meydana gelmez, iyonlar hâlâ foton ve nötrallerden ayrılmamıs durumdadır fakat nötral kalıntılar iyon odaklamayı etkilemez. İyon lenslerinde (düsük voltajlı lensler) sapma azdır daha kolay kontrol edilebilir ayrıca hafif iyonlar daha tutarlıdırlar. iyonlar ancak düsük enerji ile seyrederken saptırılabilirler. Omega lenslerinde nötral parçacıkların vakum ortamına girmesi engellenir (Şekil 1.3.15).



Şekil 1.3.16. Octopole Reaksiyon Hücresi

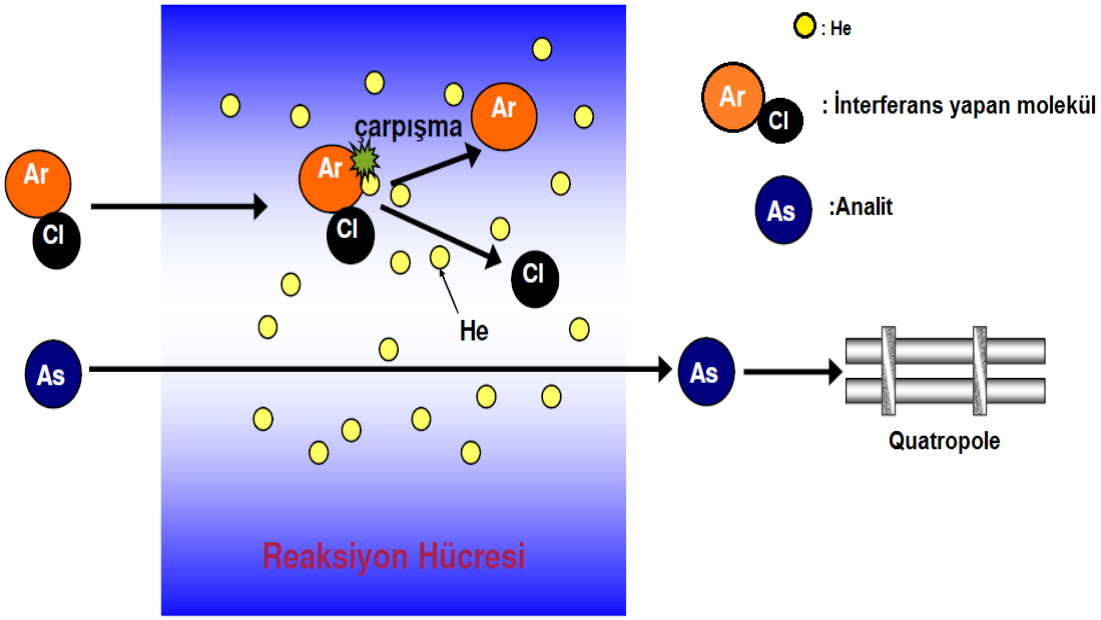
1.3.4.4.1. Oktopol Reaksiyon Sistemi (ORS): Oktopol reaksiyon hücresi H_2 veya He gazlarıyla doldurulan paslanmaz çelik bir gövde içerisine yerlestirilmis, sekiz-kutuplu (octopole) iyon yönlendiricisidir. ORS kapalı bir hücre ortamı olup (Şekil 1.3.16) omega ve iyon lensler takımı ile quadrupol (kütle filtresi) arasında bulunur (Şekil 1.3.14). İyonlar bu hücreye girdiklerinde içerideki gaz ile etkileşerek moleküler interferansları azaltır. Böylece bu interferanslar, blank çözeltideki seviyelerinin altına inerler. ORS yüksek reaktif gazlar kullanılmadan da çalıstırılabilir. Octopole tasarımı, daha iyi iyon odaklama ile yüksek hücre basıncı sayesinde reaksiyon alanının genislemesine olanak saglar. Deniz suyu ve klinik örnekler gibi kompleks matrislerde uzaklaştırılamayan interferansları elimine eder. He gazıyla çarpıştırılarak interferans yapan moleküllerin parçalanmasının yanı sıra enerji transferinden faydanılarak kinetik enerji dağılımına göre quadropole sadece analitin girmesine olanak verilir. Moleküler interferans (ör: ArCl), analite (ör: As) oranla daha genis geçis alanına ihtiyaç duyar buda He ile daha sık çarpışmalara yol açar ve interferans yapan molekülün parçalanmasına neden olur. Çizelge 1.3.1 ‘de genel interferansların listesi görülmektedir.

Çizelge 1.3.1. Genel İnterferanslar(Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

Genel İnterferanslar

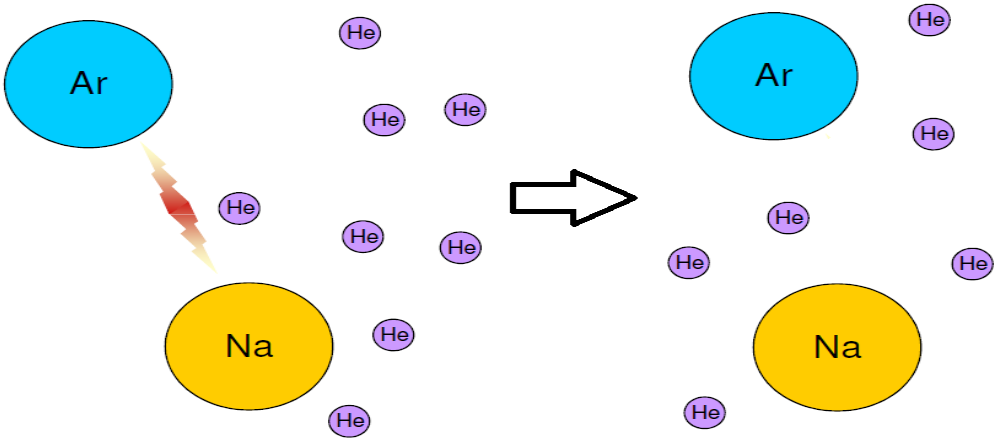
Element (amu)	Interferanslar
Si (28)	N_2 , CO
K (39)	ArH
Ca (40)	Ar
V (51)	ClO, ArC
Cr (52)	ArC, ClOH
Mn (55)	ClO, KO
Fe (56)	ArO, CaO
Co (59)	ArNa, CaOH
Cu (63)	ArNa
Zn (66)	ArMg
As (75)	ArCl
Se (78)	ArAr, Br

Şekil 1.3.17'de görüldüğü gibi atom ağırlığı analit ile aynı olan interferans yapan molekül He molekülleriyle parçalanarak Quatropole geçmesi engellenmiştir.



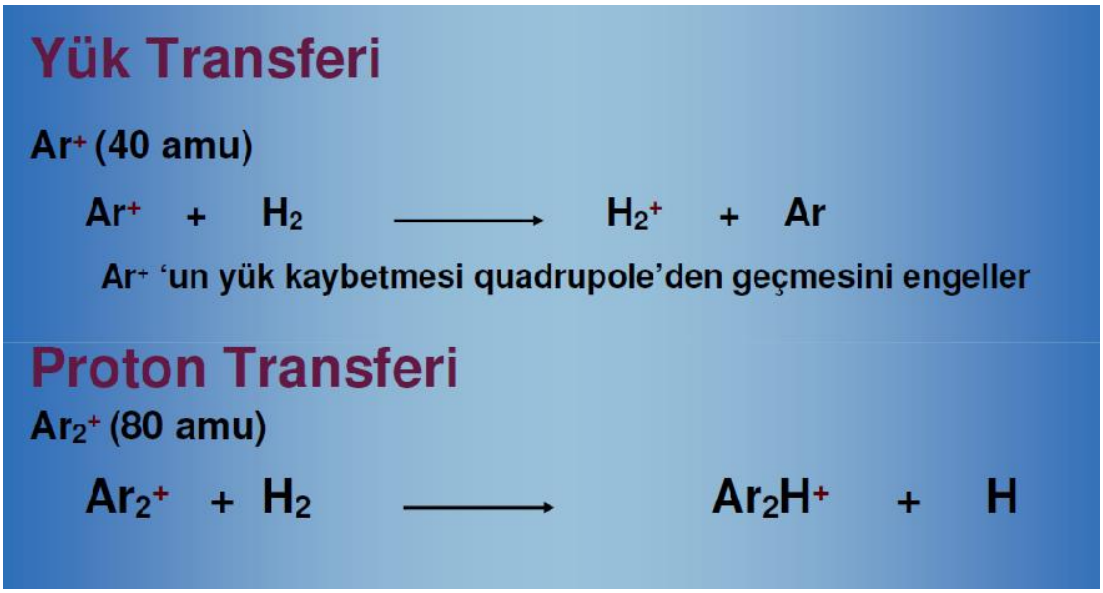
Şekil 1.3.17. Reaksiyon Hücresinde He etkileşimi.

Çarpışmasal olarak endüklenmis ayrıştırma ile interferans ortandan kaldırılır. (Şekil 1.3.18.). Çarpışma sonucu parçalanma olmayan poliatomik interferanslar analite göre kinetik enerjisinde önemli ölçüde azalma meydana gelir bu elektriksel potansiyel farkı enerji dağılımına göre filtreleme gerçekleştirir buda quadrupole sadece analitin girmesine olanak verir.



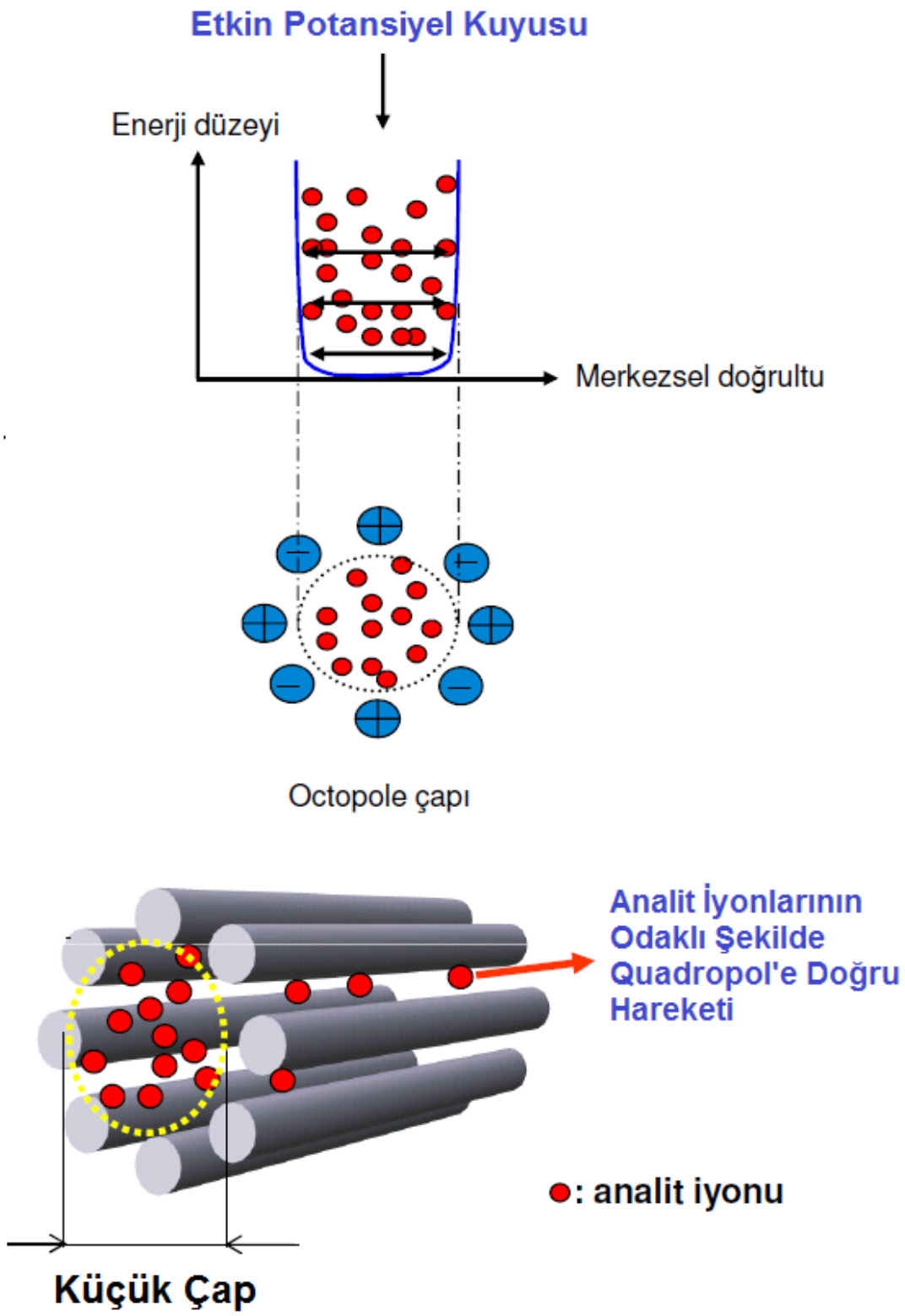
Şekil 1.3.18. İnterferans Yapan Moleküllerin Parçalanması

Octopole Reaksiyon Hücresi içerisinde interferansları elimine etmeye yarayan diğer mekanizma ise H_2 gazı ile gerçekleşen yük ve proton transferiyle oluşan reaksiyonlar (Şekil 1.3.19).



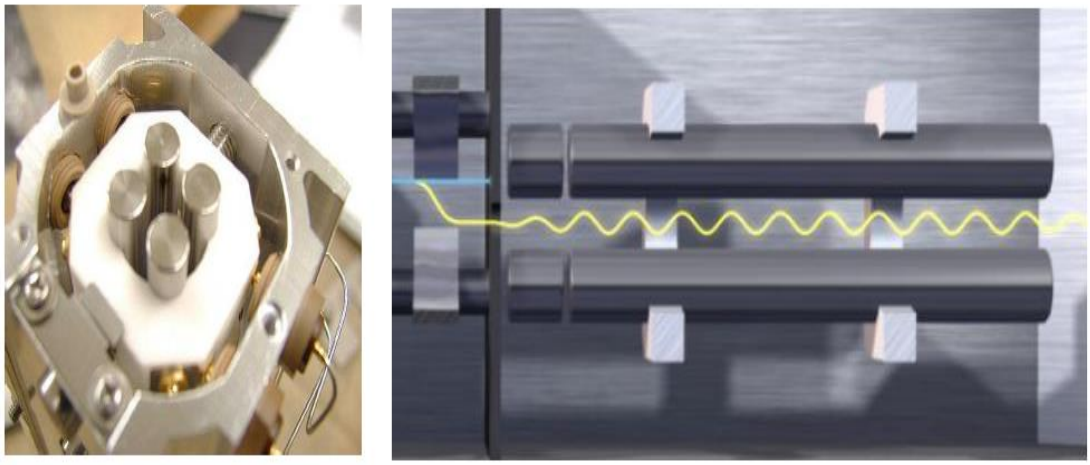
Şekil 1.3.19. ORS Hidrojen Etkileşmeleri

ORS'de reaksiyon gazı kullanılsa da kullanılmasa da, quadrupol'e etkin iyon geçişi sağlanır. İyon akımının fiziksel boyutu, merkezsel doğrultuda hareket eden iyonların kinetik enerjisi ve etkin potansiyel kuyusunun sekli tarafından önceden belirlenmiştir (Şekil 1.3.20). ORS'de, potansiyel kuyusunun, octopole'ün quadrupole oranla daha küçük çapı ile birlestirilmis geometrisi (yassı dipli) reaksiyon gazı kullanılsın veya kullanılmasın, etkin bir iyon geçişini çarpışmalı odaklama gerktirmeden sağlar.



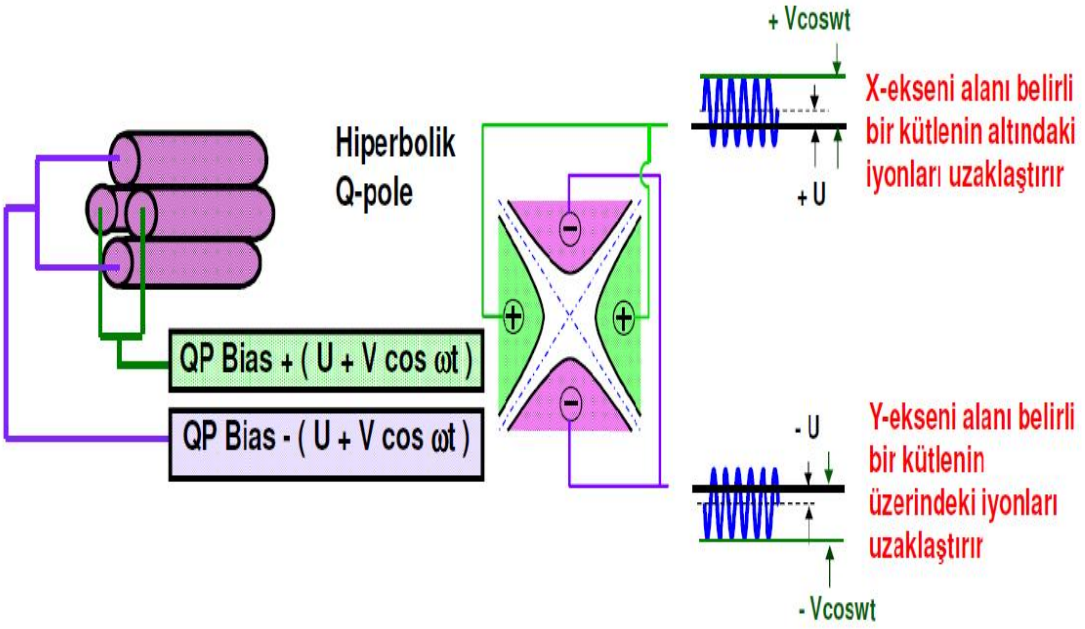
Şekil 1.3.20. Etkin Potansiyel Kuyusu

1.3.4.5. Quadrupole Kütle Analizörü: Quadrupole dördel düzenle tam olarak hizalanmıs iki çift bakır (Cu) üzerine molibden (Mo) kaplı çubuklardır. Çubukların yüksek ısıyla esnemesini engellemek için Mo kullanılmıştır. İyonlar çubukların arasında alt merkez boslukta ilerler ve kütle/yük oranına göre ayrılırlar.



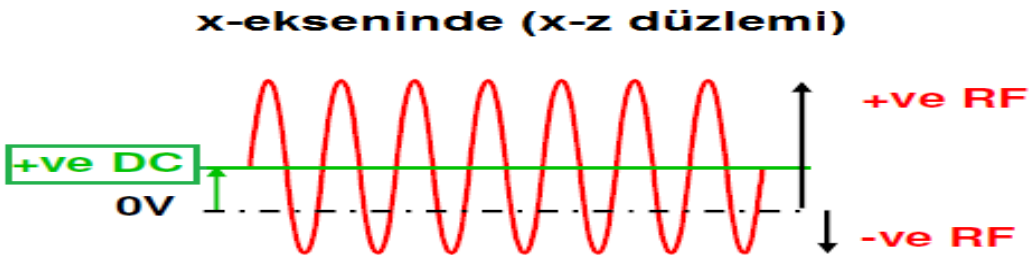
Şekil 1.3.21. Quadropole

X-ekseni ve y-ekseni kütle kesimi arasındaki fark quadrupole içerisinden kararlı bir sekilde geçecek olan kütlelerin aralıgını verir (band pass). Verilen bir RF ve Dogru Akım DC (Direct Current) voltajları kombinasyonu için, quadrupole sadece spesifik kütledeki iyonların dedektöre geçisine izin verir.



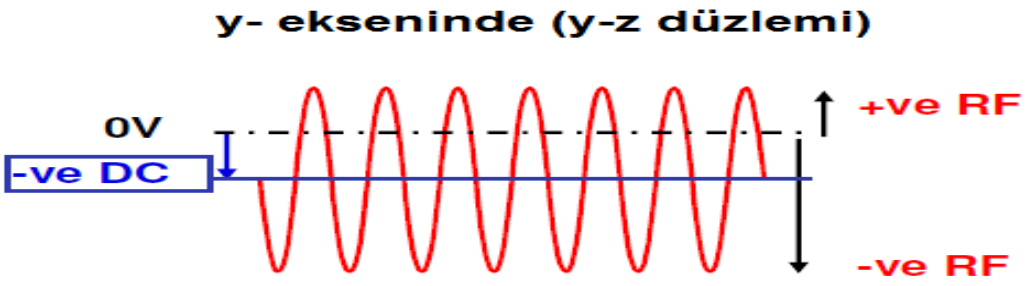
Şekil 1.3.22. Quadropole Teorisi

Hafif iyonların kaybı; +ve (wave; dalga) alanı, iyonları çubuklardan, kararlı merkezi yörüngelere dogru iter. Bununla birlikte –ve RF dalgaları iyonların salınmasına neden olur. Hafif iyonlar daha düsük momente sahiptir ve kararsız yörüngelere neden olacak kadar fazla salınırlar (Şekil 1.3.23).



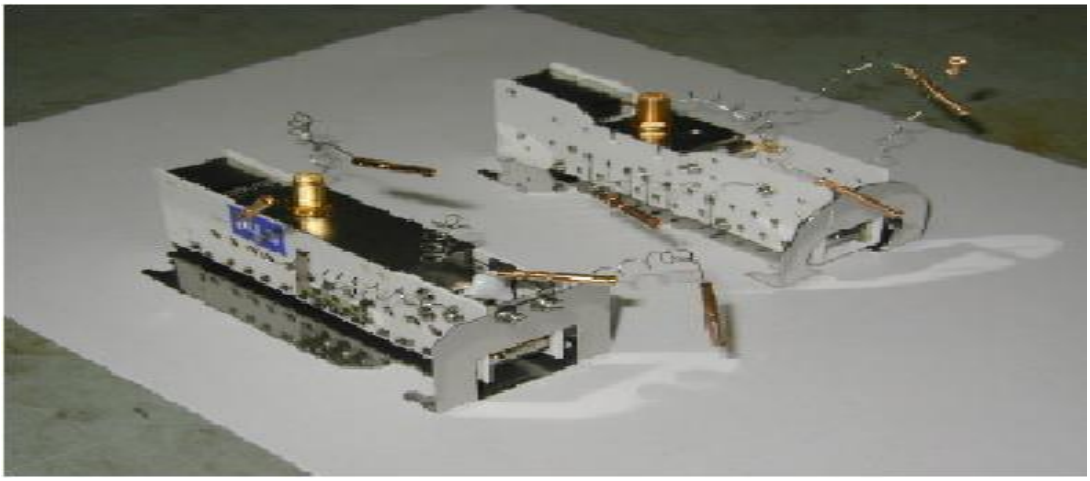
Şekil 1.3.23. X-ekseni DC, RF dalga alanları

Ağır iyonların kaybı; -ve (wave; dalga) alanı iyonları çekerek kararlı merkez yörüngelerden uzaklastırır. Bununla birlikte +ve RF salınımı iyonların çubuklardan itilmesine neden olur. Ağır iyonlar daha fazla momente sahiptir ve kararlı merkez yörüngelere itilemezler (Şekil 1.3.24).



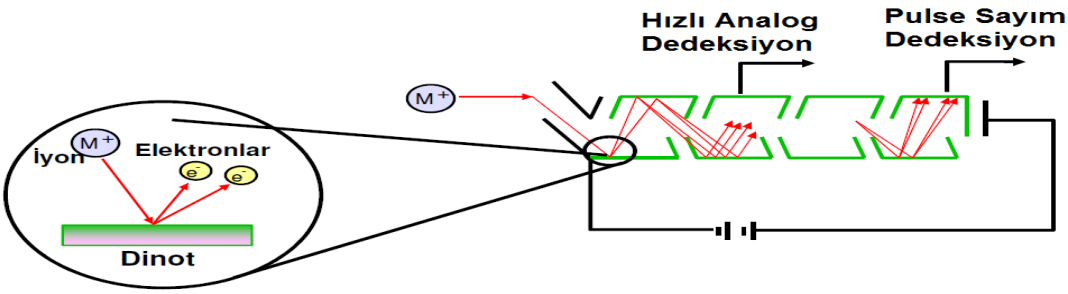
Şekil 1.3.24. Y-ekseni DC, RF dalga alanları

1.3.4.6. Elektron Çoğaltıcı Dedektör: Modern ICP-MS sistemlerinde Hamamatsu veya ETP Electron Multipliers tarafından üretilen bağımsız dinot elektron çogaltıcı dedektörler kullanılır (Şekil 1.3.25).



Şekil 1.3.25. Bağımsız Dinot Elektron Çoğaltıcı Dedektör

İki modda 10^9 aralığında ölçüm yapabilen (<1ppt'den, >500ppm'e) elektron çoğaltıcı dedektörler kullanılır. İyonun bir dinota çarpması elektronlar oluşturur, birbiri ardına dizilmis dinot serisi içerisindeki seri çarpısmalarla bir elektron yağmuru oluşur bu şekilde sinyal çoğaltılır ve her bir iyon gelişi ölçülebildiğinden Sinyal/Gürültü oranı mükemmeldir ve çok düsük dedeksiyon limitlerine ulaşılır. Aynı anda çok hassas, çok eser ölçümler için pulse sayım modu ve daha az hassas, minor ve major konsantrasyonlar için analog modu bulunmaktadır.



Şekil 1.3.26. Bağımsız Dinot Elektron Çoğaltıcı Dedektör Çalışma Prensibi

Kurşun, insan sağlığı üzerinde, maruziyet miktarları ve sürelerine göre değişen çok gniş aralıklarda zararlı etkilere sebep olan ağır bir metaldir. Çalışmamızdaki amacımız doğada yaygın şekilde bulunan ve çeşitli sebeplerle maruz kalınan kurşunun otopsi karaciğer, böbrek korteks ve böbrek medulla dokularındaki düzeylerinin belirlenmesi ve organlar arasındaki kurşun düzeyinin tespit edilmesidir.

2.GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Metal Analizi

2.1.1. Gereçler

2.1.1.1. Numuneler

Tez çalışması kapsamında toplanan örnekler, Adli Tıp Kurumu Diyarbakır Grup Başkanlığı'na Aralık 2013–Eylül 2014 tarihleri arasında gelen adli nitelikli ölüm vakaları arasında erişkin otopsi olgularından alındı. Karsinom veya organlara yayılma özelliği göstermiş tümorlü dokular çalışmaya alınmadı. Çalışma, Adli Tıp Kurumu Diyarbakır Grup başkanlığına bölge il ve ilçelerden otopsi yapılmak üzere gelen vakalardan alınan karaciğer, böbrek kosta ve böbrek medulla doku örnekleri ile yapılmıştır. Örnekler sınıflandırılmış, cinsiyet, yaş, boy, kilo, sigara kullanım bilgileri, ikamet ve meslek bilgileri kaydedilmiştir.

2.1.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Nitrik asit (%65 HNO_3) Merck
- Multi-element Calibration Standart 2A (10 mg/L, 100ml) Agilent
- BB186 Pig Kidney (Pb) (0.040 mg/kg, 200mg) ERM

2.1.1.3. Kullanılan Aletler

- ICP-MS 7700x Agilent
- Sample Cup 2 ml Vial Pothtech Elkay
- Hassas Terazi Mettler Toledo 4 digit

- Mikrodalga Fırın — Mars X press
- Manyetik Karıştırıcı — MIRAK
- Su Pürifikasyon Sistemi — Human UP 900 Scholar-UV
- Etüv — Memmert
- Otomatik Pipetler — Ephendorf
- Polipropilen, Kapaklı Tüpler (15, 50 ml' lik)
- Cam Malzemeler
- Yüksek Saflıkta Helyum Tüpü
- Yüksek Saflıkta Argon Tüpü

2.1.2. Yöntem

2.1.2.1. Örneklerin Alınması

Adli Tıp Kurumu Diyarbakır Grup Başkanlığı'na gelen 18-90 yaş aralığında 100 ölüm vakasında karaciğer ve böbrek örnekleri alındı. İkincil gevşeme dönemine geçmemiş ve maksimum 24 saat içerisinde ölümü gerçekleşmiş olan vakalardan alınan doku örnekleri 50 ml'lik polipropilen tüplere konuldu. Doku örnekleri, analiz öncesi ön işlemlere kadar polipropilen tüpler içinde ağzı ayrıca parafilm ile sarılarak kapalı şekilde -25ºC' de derin dondurucuda muhafaza edildi.

2.1.2.2. Örneklerin Kurutulması

Derin dondurucuda -25°C de bekletilen dokular ependorf tüpler içerisinden alınıp oda sıcaklığında bekletildi. Cam tabla üzerindeki dokular, tabla ile birlikte, 12 saat çeker ocak altında kurumaya bırakıldı daha sonra önceden 75°C'ye ayarlanmış etüvde 24 saat kurumaya bırakılarak doku ağırlığının sabitlenmesi amaçlandı.

2.1.2.3. Örneklerin Analiz Öncesi Ön İşlemleri

Kurumaya bırakılan doku örnekleri etüvden çıkarılarak hassas terazi ile kuru ağırlıkları (nihai ağırlık) belirlenmek üzere tartıldı ve ortalama kuru karaciğer, böbrek dokusu ağırlığı 0.3584 ± 0.1206g olarak tespit edildi. Nihai ağırlığa ulaşmış olan dokular yüksek sıcaklığa dayanıklı teflon tüplerin içine konuldu. Daha sonra teflon tüplerin içine yani dokuların üzerine 10 ml %65'lik HNO_3 ilave edilerek, mikrodalga fırında yakma işlemi gerçekleştirildi.

Mikrodalga fırını yakma işlemine ait program Çizelge 2.1'de verilmiştir. Yaklaşık olarak hacmi 10 ml olan yakılan doku örnekleri 15 ml'lik polipropilen tüplere aktarılıp, toplam hacim deiyonize su ile 14 ml'ye tamamlandı. Daha sonra 1ml alınarak son hacim 5 ml olacak şekilde başka bir 15 ml döner kapaklı polipropilen tüplere alındı ve toplamda 7 kat seyreltme gerçekleşmiş oldu. Örnek çözelti analiz işlemine kadar +4 ^{0}C' de muhafaza edildi.

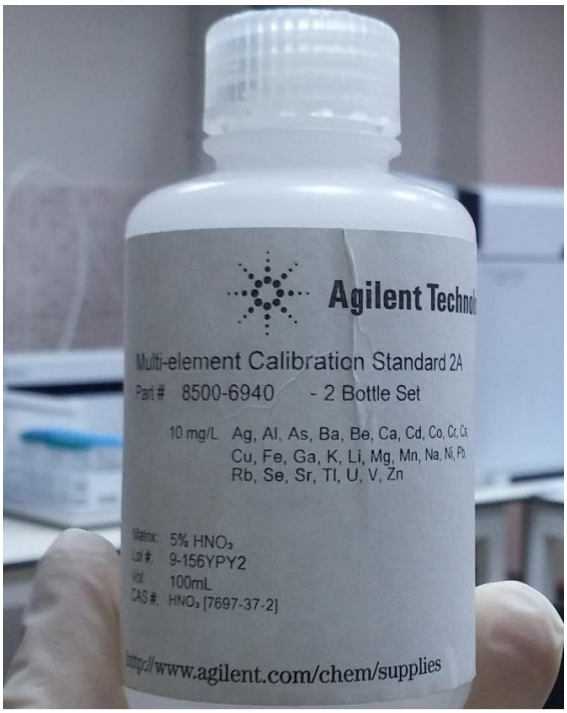
Çizelge 2.1. Mikrodalga fırına ait karaciğer-böbrek dokuları yakma programı.

Max. Güç (Watt)	**Güç %**	**Zaman (dak.)**	**Basınç (psi)**	**Sıcaklık (□C)**	**Bekleme (dak.)**
600	100	10:00	350	200	10:00

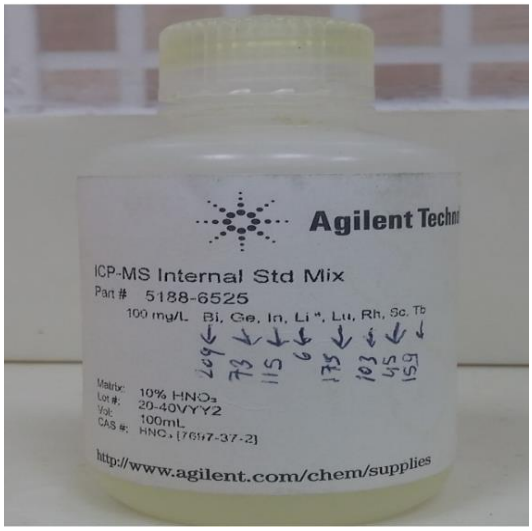
2.1.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri

Asit ile mikrodalga fırında yakılarak çözelti haline getirilen ve analize hazırlanan karaciğer-böbrek dokularında kurşun düzeyleri; Agilent marka 7700x model, İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) cihazı ile belirlenmiştir.

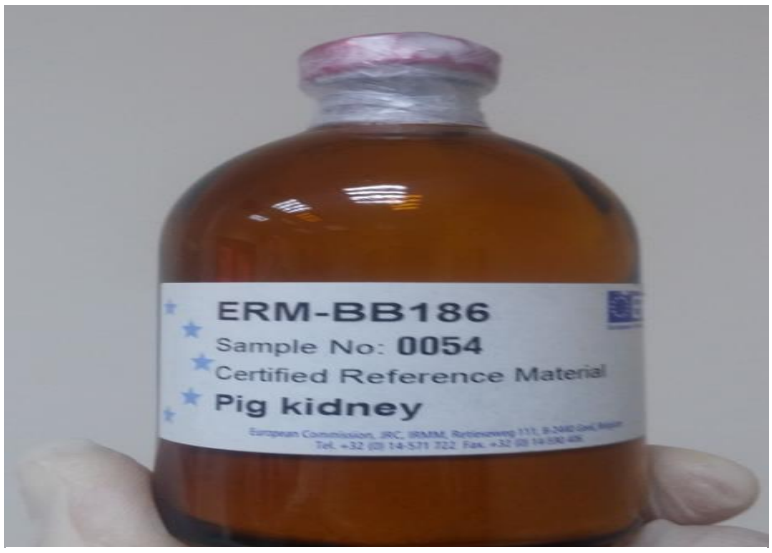
10 ppm'lik multi-element calibration standard 2A Agilent® (Şekil 2.1.) stok solisyonundan, öncelikle 1 ppm'lik daha sonrada 100 ppb'lik ara stok çözeltileri hazırlandı. Kalibrasyon eğrisini oluşturmak için 1 ppm'lik ara stok çözeltisinden yararlanılarak 50 ppb, 25 ppb ve 10 ppb konsantrasyonları hazırlandı, 100 ppb'lik ara stok çözeltisinden faydanılarakta 5ppb ve 1ppb çözeltiler oluşturuldu. İnternal standart olarak 100 ppm'lik ^{209}Bi (Bizmut) içeren ICP-MS İnternal Std Mix Agilent® kullanıldı (Şekil 2.2.). Standart referans maddesi ERM® marka BB186 domuz ciğeri kullanıldı (Şekil 2.3.). Toplam da 6 farklı konsantrasyon ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 2.4.). Hazırlanan standartlara, kirliliği ve gürültüyü önlemek için 5 µl %65 saflıkta HNO_3 eklendi.



Şekil 2.1. Agilent marka 100ml, 10ppm'lik Multi-element stok çözeltisi



Şekil 2.2. Agilent 100 ml, 100ppm'lik Mix İnternal Standart



CERTIFICATE OF ANALYSIS

ERM®- BB186

PIG KIDNEY		
	Mass Fraction	
	Certified value [mg/kg]	Uncertainty [mg/kg]
Cd	1.09	0.05
Cu	36.5	1.8
Fe	255	13
Mn	7.26	0.25
Pb	0.040	0.005
Se	10.3	0.9
Zn	134	5

Şekil 2.3. ERM 200mg, Domuz Ciğeri SRM ve Element değerleri

Çizelge 2.2. Elementlere göre cihaz modları ve internal standartlar (Agilent Technologies Guide Book 2013).

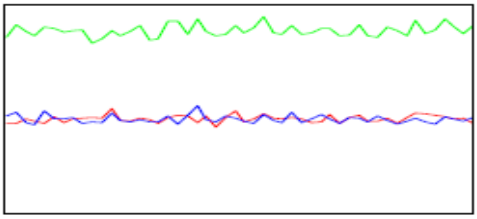
Element	Mass	Confirmation Mass[1]	Mode	Internal Standard[2]	Approx. Integration Time (sec/Point)
Be	9		No gas	^{6}Li	0.3
B	11		No gas	^{6}Li	0.1
Na	23		He	^{45}Sc	0.05
Mg	24		He	^{45}Sc	0.05
Al	27		He	^{45}Sc	0.3
P	31		No Gas	^{6}Li (^{72}Ge, ^{45}Sc)[3]	0.1
K	39		He	9 or 71	0.05
Ca	44	43	He	9 or 71	0.1
V	51		He	^{45}Sc	0.5
Cr	52	53	He	^{45}Sc	1
Mn	55		He	^{45}Sc	0.1
Fe	56	57	He	^{45}Sc	0.1
Co	59		He	^{45}Sc	0.1
Ni	60		He	^{45}Sc	1
Cu	63	65	He	^{45}Sc	0.1
Zn	66	64	He	^{72}Ge	0.1
As	75		He	^{72}Ge	1
Se	78		He or (H_2)[4]	^{72}Ge	5
Br	79		No Gas	^{72}Ge	0.1
Mo	95	98	He	^{103}Rh	0.1
Ag	107	109	No Gas	^{115}In	0.1
Cd	111	114	No Gas	^{115}In, (^{209}Bi)	1
Sn	118		No Gas	^{103}Rh (^{115}In, ^{209}Bi)	0.1
Sb	121		No Gas	^{115}In, (^{209}Bi)	0.1
I	127		No Gas	^{103}Rh (^{115}In, ^{209}Bi)	0.1
Ba	137	135	No Gas	^{115}In, (^{209}Bi)	0.1
Hg	201	202	No Gas	^{209}Bi	1
Tl	205		No Gas	^{175}Lu, (^{209}Bi)	0.1
Pb	208		No Gas	^{175}Lu, (^{209}Bi)	0.1
Th	232		No Gas	^{175}Lu, (^{209}Bi)	0.1
U	238		No Gas	^{175}Lu, (^{209}Bi)	1

Kalibrasyon eğrisinde kullanılan 6 standart çözelti (100 ppb, 50 ppb, 25ppb, 10ppb, 5ppb ve 1ppb) için 3 tekrarlı ölçümler yapıldı. Örnekler için de 3 tekrarlı ölçüm yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir tekrarlandı. Cihazda Argon gazı; yürütücü gaz olarak, plazmanın yakılması ve soğutucu gaz olarak kullanıldı. Üretici firma Agilent Techology tavsiye ettiği üzere He gazı ile interferans gidermeye gerek olmadığı için No gaz modunda çalışıldı (Çizelge 2.2.). Analiz öncesi cihaza tune çözeltisi verilerek cihaz ayarları yapıldı (Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.3. ICP-MS Cihaz Ayar Raporu.

Tune Report

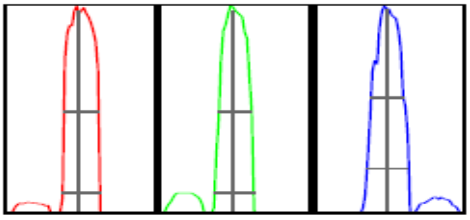
[No Gas]



Mass	Range	Count	RSD%	Background
7	10000	4566	3.812	3.700
89	20000	17610	3.257	4.300
205	20000	9098	4.153	20.200

Ratio (oxide) 156/140 0.953 % Ratio (2+) 70/140 2.114 %

Integration Time [sec] 0.1 Sampling Period [sec] 0.311



Mass	Peak Height	Axis	W-50%	W-10%
7	4650.18	7.00	0.68	0.741
89	17510.68	88.95	0.64	0.778
205	9207.94	204.90	0.64	0.834

Integration Time [sec] 0.1 Acquisition Time [sec] 22.74 Y Axis Linear

Tune Parameters
Plasma Paramters

RF Power	1550 W	Nebulizer Pump	0.10 rps
RF Matching	1.80 V	S/C Temp	2 ℃
Smpl Depth	8.0 mm	Gas Switch	Makeup Gas
Carrier Gas	1.09 L/min	Makeup/Dilution Gas	0.00 L/min
Option Gas	0.0 %		

Lenses Parameters

Extract 1	0.0 V	Cell Entrance	-30 V
Extract 2	-175.0 V	Cell Exit	-50 V
Omega Bias	-80 V	Deflect	12.0 V
Omega Lens	7.3 V	Plate Bias	-40 V

Cell Parameters

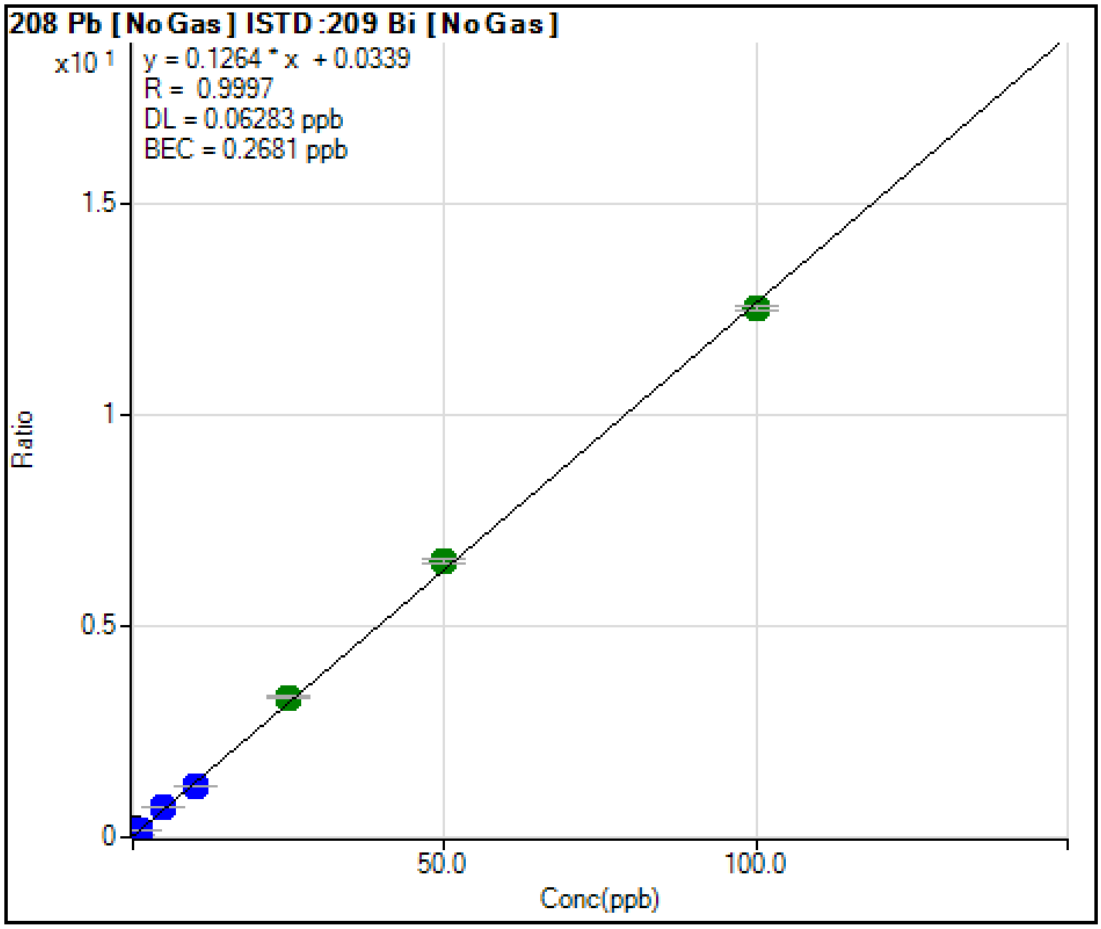
Use Gas	false	OctP Bias	-8.0 V
He Flow	0.0 mL/min	OctP RF	200 V
H2 Flow	0.0 mL/min	Energy Discrimination	5.0 V
3rd Gas Flow	0 %		

[He]

Mass	Range	Count	RSD%	Background
59	5000	2044	4.993	0.600
89	2000	1031	5.761	0.200
205	5000	4334	4.893	0.200

Ratio (oxide) 156/140 0.896 % Ratio (2+) 70/140 1.743 %

Integration Time [sec] 0.1 Sampling Period [sec] 0.31



Conc.	Calc Conc.	CPS	Ratio	RSD
1	0.862117447	118174.9033	0.1428652	1.49345858
5	5.223753031	592163.73	0.7194781	1.22313022
10	9.603589349	1000035.387	1.2225487	1.61031519
25	25.97095447	2698831.207	3.3167441	0.93947276
50	51.55708304	5323119.06	6.5509549	1.1354264
100	99.0185521	10365703.62	12.550315	0.97364958

Şekil 2.4. 6 noktalı kurşun kalibrasyon grafiği.

3. BULGULAR

3.1. Örneklerin Genel Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen toplam 100 örnekten, 77 tanesi erkek 23 tanesi kadın olgudur. Kurşun analizleri için dokuların alındığı otopsi vakalarına ait yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), sigara kullanımı, meslek bilgileri ve ikamet yer bilgileri toplanmıştır ve bu veriler ve Çizelge 3.1.'de listelenmiştir. Otopsi olguları mesleklerine göre sınıflandırılırken riskli ve risksiz olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Riskli guruba fabrika ve inşaat işçileri, oto tamircileri, boya sektöründe çalışanlar, temizlik işçileri ve şoförler alınmıştır. Beden kitle indeksi hesaplanırken bireylerin ağırlıkları, boylarının karesine bölünmüştür. Mezra, köy ve çok düşük nüfuslu ilçelerden gelen olgular kırsal alanda yaşıyor olarak değerlendirilmiştir. Meslek ve ikamet bilgilerinde en az 3 yıl devamlılık aranmıştır.

Çizelge 3.1. Otopsi olgularına ait bilgiler.

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	BKİ (kg/m^2)	Meslek	Yerleşim Yeri	Sigara Kullanımı
1	Erkek	72	38.8	Risksiz	Kırsal	Yok
2	Kadın	26	22.6	Risksiz	Kırsal	Yok
3	Erkek	19	23.8	Risksiz	Merkez	Var
4	Erkek	41	28	Riskli	Merkez	Var
5	Erkek	25	26.2	Riskli	Merkez	Var
6	Kadın	38	27.6	Risksiz	Merkez	Yok
7	Erkek	31	29.4	Riskli	Merkez	Var
8	Kadın	21	27.6	Risksiz	Kırsal	Yok
9	Erkek	59	22.6	Riskli	Merkez	Var
10	Kadın	21	21.3	Risksiz	Kırsal	Yok

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	BKİ (kg/m^2)	Meslek	Yerleşim Yeri	Sigara Kullanımı
11	Erkek	42	31.4	Riskli	Merkez	Var
12	Erkek	37	31.4	Riskli	Kırsal	Yok
13	Kadın	21	25.9	Risksiz	Kırsal	Yok
14	Erkek	51	29.6	Riskli	Kırsal	Var
15	Erkek	34	28.7	Risksiz	Kırsal	Var
16	Erkek	90	24.7	Risksiz	Kırsal	Var
17	Kadın	80	20.7	Risksiz	Merkez	Yok
18	Erkek	18	20.6	Riskli	Merkez	Var
19	Erkek	41	21.3	Riskli	Kırsal	Var
20	Kadın	66	33.5	Risksiz	Merkez	Yok
21	Erkek	18	22.9	Risksiz	Merkez	Yok
22	Kadın	18	25.1	Risksiz	Merkez	Var
23	Erkek	40	30.7	Risksiz	Kırsal	Var
24	Erkek	21	23.6	Riskli	Kırsal	Yok
25	Erkek	33	26.8	Risksiz	Merkez	Var
26	Kadın	40	27.2	Risksiz	Kırsal	Yok
27	Erkek	42	27.6	Riskli	Merkez	Var
28	Erkek	49	28.3	Risksiz	Kırsal	Yok
29	Kadın	30	20.7	Risksiz	Merkez	Var
30	Erkek	30	32.1	Riskli	Kırsal	Var
31	Erkek	21	27.8	Riskli	Merkez	Var
32	Erkek	61	32.7	Risksiz	Merkez	Var
33	Erkek	18	24.7	Riskli	Merkez	Var
34	Erkek	33	22.6	Riskli	Kırsal	Yok
35	Erkek	36	24.6	Risksiz	Kırsal	Var
36	Erkek	32	22	Riskli	Kırsal	Var
37	Erkek	45	33.9	Riskli	Kırsal	Yok
38	Erkek	29	20.1	Risksiz	Kırsal	Var
39	Erkek	44	23.8	Risksiz	Merkez	Var
40	Kadın	81	26.9	Risksiz	Kırsal	Yok
41	Erkek	20	22	Riskli	Merkez	Var
42	Kadın	19	28	Risksiz	Kırsal	Yok
43	Erkek	30	22.5	Riskli	Kırsal	Var
44	Kadın	22	22.1	Risksiz	Kırsal	Yok
45	Erkek	18	22.3	Risksiz	Kırsal	Yok
46	Erkek	61	33.7	Risksiz	Merkez	Yok
47	Erkek	77	25.4	Risksiz	Merkez	Yok
48	Erkek	31	26.2	Risksiz	Kırsal	Yok
49	Erkek	19	27.7	Riskli	Kırsal	Yok
50	Erkek	74	32.3	Risksiz	Kırsal	Var

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	BKİ (kg/m^2)	Meslek	Yerleşim Yeri	Sigara Kullanımı
51	Erkek	42	26.8	Risksiz	Kırsal	Yok
52	Erkek	22	26.8	Riskli	Merkez	Var
53	Erkek	22	25.3	Riskli	Kırsal	Yok
54	Erkek	56	26.6	Riskli	Kırsal	Yok
55	Erkek	27	28.8	Riskli	Merkez	Var
56	Kadın	52	27	Risksiz	Merkez	Var
57	Kadın	22	20.1	Risksiz	Kırsal	Var
58	Kadın	79	27	Risksiz	Kırsal	Var
59	Erkek	75	21.8	Riskli	Kırsal	Yok
60	Erkek	49	23.5	Riskli	Merkez	Var
61	Erkek	90	29.7	Risksiz	Merkez	Yok
62	Erkek	42	29.4	Riskli	Kırsal	Var
63	Erkek	24	26.8	Risksiz	Merkez	Yok
64	Erkek	19	23.8	Riskli	Merkez	Var
65	Erkek	45	23.8	Riskli	Merkez	Var
66	Kadın	44	30.5	Risksiz	Merkez	Yok
67	Erkek	53	23.1	Risksiz	Kırsal	Var
68	Erkek	35	27.8	Risksiz	Merkez	Yok
69	Erkek	54	23.8	Riskli	Merkez	Var
70	Erkek	41	35.9	Risksiz	Kırsal	Yok
71	Kadın	60	30.5	Risksiz	Kırsal	Var
72	Erkek	65	31.7	Riskli	Merkez	Yok
73	Kadın	39	24.1	Risksiz	Merkez	Var
74	Erkek	39	24	Riskli	Merkez	Var
75	Erkek	48	25.3	Riskli	Merkez	Var
76	Erkek	33	23.8	Riskli	Kırsal	Var
77	Erkek	70	22.3	Risksiz	Merkez	Var
78	Erkek	50	25.3	Risksiz	Merkez	Var
79	Kadın	28	24.6	Risksiz	Kırsal	Var
80	Erkek	37	28.7	Riskli	Kırsal	Yok
81	Erkek	39	22.8	Risksiz	Kırsal	Var
82	Erkek	44	23.8	Riskli	Merkez	Var
83	Kadın	18	23.6	Risksiz	Merkez	Yok
84	Erkek	41	23	Risksiz	Kırsal	Var
85	Erkek	74	31.6	Risksiz	Merkez	Var
86	Kadın	18	29.2	Risksiz	Kırsal	Yok
87	Erkek	45	27.1	Risksiz	Kırsal	Var
88	Erkek	80	20.7	Risksiz	Kırsal	Var
89	Erkek	16	21.1	Riskli	Kırsal	Var
90	Erkek	42	28.7	Risksiz	Kırsal	Yok

Çizelge 3.1.(devamı) Otopsi olgularına ait bilgiler.

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	BKİ (kg/m^2)	Meslek	Yerleşim Yeri	Sigara Kullanımı
91	Erkek	31	32.4	Risksiz	Kırsal	Yok
92	Erkek	52	29.4	Risksiz	Merkez	Var
93	Erkek	71	28.7	Risksiz	Merkez	Yok
94	Erkek	25	24.6	Riskli	Merkez	Var
95	Erkek	46	23	Riskli	Merkez	Var
96	Erkek	30	24.7	Risksiz	Kırsal	Var
97	Erkek	35	22.1	Risksiz	Merkez	Var
98	Kadın	59	25.4	Risksiz	Kırsal	Yok
99	Erkek	26	26.8	Risksiz	Merkez	Var
100	Erkek	20	25.6	Risksiz	Merkez	Var

100 adet otopsi vakasında; karaciğer, böbrek korteksi ve böbrek medullası olmak üzere toplam 300 adet dokuda kurşun düzeyleri tespiti için yapılan analizler sonucunda elde edilen konsantrasyon değerleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Karaciğer, böbrek korteksi ve medullasındaki Pb düzeyleri.

Olgu No	Böbrek Medullası (µg/kg) (ppb)	Böbrek Korteksi (µg/kg) (ppb)	Karaciğer (µg/kg) (ppb)
1	145.5307309	153.9139454	157.2782166
2	72.25817327	117.6180895	129.7935237
3	657.0869189	678.400049	778.8882279
4	286.0861759	339.2653434	432.7688105
5	250.2572775	380.551245	450.0378136
6	132.2905	281.5622491	125.0367631
7	333.9193255	348.4404654	450.1038481
8	159.465788	229.5900592	283.3103237
9	699.5041156	751.4438883	794.234776
10	172.3496151	237.1537609	106.8313076

Olgu No	Böbrek Medullası (µg/kg) (ppb)	Böbrek Korteksi (µg/kg) (ppb)	Karaciğer (µg/kg) (ppb)
11	399.6812828	343.9996521	509.6573078
12	146.6226284	172.0972019	300.6141166
13	68.95655865	190.0855635	120.50068
14	231.8138932	192.4733278	213.7888045
15	116.8766312	132.5922725	202.7621217
16	172.018131	283.4563326	140.2691337
17	204.6056776	287.9779721	294.8890877
18	193.8026848	217.6761144	303.7076518
19	231.3190952	266.4907469	440.4888885
20	175.9535195	211.5853561	356.1555008
21	90.25472922	124.1393289	136.9099431
22	457.0503515	178.6296643	183.8727426
23	102.9098942	248.0175669	245.6057802
24	70.6327609	100.7935591	117.7524061
25	216.8669751	134.2344406	171.7751678
26	241.2356614	165.8312655	222.7505138
27	343.4868023	371.3373007	463.9373128
28	136.084225	172.4262302	173.3616139
29	217.7794049	531.5584326	257.1977618
30	170.1747135	237.9489218	214.9152416
31	355.1545064	312.5050022	448.3962068
32	299.2197445	74.42181076	263.6843679
33	386.9744493	260.9646722	317.4812104
34	118.7734285	119.910122	231.6021972
35	195.8249699	168.8733083	133.765342
36	181.860815	192.8817947	330.4429679
37	157.4786257	125.6058709	216.6741715
38	151.1195815	292.8507144	191.6486816
39	365.35397	374.3866219	424.2095245
40	133.6177506	141.8857037	151.3603954
41	283.4894122	345.7148346	438.5500213
42	157.9670055	162.17201	210.8095371
43	401.1760816	377.7518564	343.8648711
44	209.5724051	229.2686657	246.836432
45	145.575048	217.3942538	211.952208
46	260.0840023	360.9536381	220.1408459
47	214.7966306	318.9580392	274.4329754
48	156.355952	160.5905153	196.3858996
49	1067.730992	908.3048774	1296.710727
50	1187.001949	1266.473208	1483.470532

Olgu No	Böbrek Medullası (µg/kg) (ppb)	Böbrek Korteksi (µg/kg) (ppb)	Karaciğer (µg/kg) (ppb)
51	127.008618	150.3406777	218.622398
52	1585.112729	1932.082897	1771.943448
53	142.459202	169.4947884	183.5335807
54	276.4796096	333.8166685	416.2323189
55	577.713041	526.2829866	622.9404915
56	404.0933166	529.5446886	608.0970591
57	241.8930768	265.9524892	283.7255121
58	271.3375109	375.5035827	329.4496993
59	247.7751172	339.8605003	489.002736
60	999.4426182	1103.487627	1237.996264
61	111.0837348	97.65273479	42.44858991
62	448.4257086	335.8622499	363.2192505
63	370.5387238	532.45031	499.2851243
64	1329.513232	1328.984736	1461.830786
65	470.4353899	595.6403734	1415.428954
66	238.1043393	264.5234926	333.7591171
67	449.470178	480.4772033	599.491966
68	377.141947	350.6764183	361.8305294
69	341.7038786	441.5778464	847.3681482
70	150.7085341	152.5586429	185.8787675
71	250.1743384	264.0182151	283.100189
72	364.413146	156.3150698	111.0940556
73	198.7796235	285.8941976	266.6113608
74	234.9067049	258.9056124	335.2823333
75	318.2840876	374.7953388	403.1506543
76	176.7516709	253.2798792	315.2456602
77	185.4131041	310.6364735	510.5362647
78	173.8810269	168.5710199	368.3184267
79	278.8808613	316.1132554	397.6400187
80	155.0488385	247.9571616	238.9596785
81	161.7899295	141.2062325	225.5487643
82	355.2684184	329.3200389	465.1279911
83	125.3643727	130.3271215	185.4926475
84	223.8201603	135.6017725	376.4692221
85	321.3476091	345.1115074	481.86558
86	159.5231004	180.9326157	194.7759031
87	199.1702465	136.7551013	154.8690287
88	145.6350883	129.4293575	740.4198584
89	177.0720623	250.7926033	452.2344931
90	103.7877791	107.590804	136.0642777

Çizelge 3.2.(devamı) Karaciğer, böbrek korteksi ve medullasındaki Pb düzeyleri.

Olgu No	Böbrek Medullası (µg/kg) (ppb)	Böbrek Korteksi (µg/kg) (ppb)	Karaciğer (µg/kg) (ppb)
91	124.7946388	148.7159308	151.9794303
92	128.0624001	142.1623303	301.3759586
93	286.9205119	164.386338	129.8462263
94	196.2817325	268.4870863	383.1150959
95	222.433934	236.5983222	419.0431132
96	303.366335	322.1535677	397.8173376
97	114.5260427	92.19203719	163.6705371
98	86.04541078	112.8682639	114.0048979
99	61.44808832	61.67853365	131.9743872
100	154.1150383	78.03261796	119.5001269

3.2. Bulguların İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Çizelge 3.1.' de listelenmiş olan 100 adet otopsi olgusuna ait bilgiler ile çizelge 3.2.'de verilen, bu olgulara ait böbrek medulla, böbrek korteks ve karaciğer örneklerdeki kurşun konsantrasyonları SPSS 15 paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.2.1. Tanımlayıcı İstatistiksel Bilgiler

77 erkek, 23 kadın olmak üzere toplam 100 adet olgudan oluşan çalışmada, olgulara ait yaş ve beden kitle indeksi bilgilerinin yanısıra bu olgulara ait böbrek medulla, böbrek korteks ile karaciğer dokularındaki kurşun metali konsantrasyonlarının minimum, maksimun, ortalama ve standart sapma değerleri SPSS 15 programı tarafından hesaplanarak çizelge 3.3.' de sunulmuştur. Kurşun metali konsantrasyonu tespit edilirken dokuların kuru ağırlıkları üzerinden hesaplamalar yapılmıştır.

Çizelge 3.3. Cinsiyetlerine göre olgulara ait yaş ve beden kitle indeksi ile dokulardaki kurşun metal konsantrasyonlarının (ppb) genel değerlendirilmesi.

Cinsiyet	N	Bilgiler Dokular		Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalma Değer	Std Sapma
Erkek	77	Yaş		18,00	90,00	42,13	17,86
		BKİ		20,10	38,80	26,36	3,94
		Pb (ppb)	Medulla	52,57	1585,11	305,01	282,87
			Korteks	61,68	1771,94	321,75	295,25
			Karaciğer	111,09	1932,08	413,48	357,39
Kadın	23	Yaş		18,00	81,00	37,78	21,52
		BKİ		20,10	33,50	25,70	3,51
		Pb (ppb)	Medulla	68,96	457,05	202,49	93,95
			Korteks	112,87	531,56	247,42	111,77
			Karaciğer	106,83	608,10	247,22	114,72
Toplam	100	Yaş		18,00	90,00	41,13	18,74
		BKİ		20,10	38,80	26,21	3,84
		Pb (ppb)	Medulla	52,57	1585,11	281,42	255,47
			Korteks	61,68	1771,94	304,65	265,86
			Karaciğer	106,83	1932,08	375,24	325,46

3.2.2. Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Kurşun Düzeylerinin Birbirleriyle Olan Korelasyonun Değerlendirilmesi

Çalışılan bütün örneklerdeki kurşun düzeylerinin birbirleriyle olan korelasyonu SPSS 15 programı kullanılarak Pearson Korelasyon Testi ile hesaplanmış ve korelasyon katsayıları Çizelge 3.4.' de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonlarının (ppb) birbirlerine göre korelasyonlarına ait istatiksel veriler.

Dokular (N:100)	Medulla		
Medulla	r=1	Korteks	
Korteks	r= 0,949***	r=1	Karaciğer
Karaciğer	r= 0,896***	r= 0,913***	r=1

(*** p<0,001)

Böbrek medulla ile böbrek korteksdeki kurşun konsantrasyonları arasında çok anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (r= 0,949 ve p< 0,001). Bununla birlikte, böbrek medulla ve karaciğerdeki kurşun konsantrasyonları arasında aynı şekilde çok anlamlı ve pozitif korelasyon katsayısı bulunmuştur (r= 0,896 ve p< 0,001). Ayrıca böbrek korteks ve karaciğer aralarında da çok anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (r= 0,913 ve p< 0,001).

3.2.3. Yaş ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Otopsi sonucu böbrek medulla, böbrek korteks ve karaciğer dokuları alınan, 18-90 yaş arası 100 bireyin yaşları ile dokularındaki kurşun düzeyleri arasındaki korelasyon, SPSS 15 programı kullanılarak Pearson Korelasyon Testi ile hesaplanmış ve korelasyon katsayıları Çizelge 3.5.' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin yaşları arasındaki korelasyona ait istatiksel veriler.

		Medulla	Korteks	Karaciğer
YAŞ	Korelasyon katsayısı (r)	0,133	0,177	0,204
	p degeri	0,188	0,078	**0,042***
	N	100	100	100

(*p<0,05)

Yaş arttıkça, böbrek medulla, böbrek korteks ve karaciğer dokularındaki kurşun miktarı artıyor. Ancak sadece karaciğer dokusundaki kurşun miktarı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (r = 0,204 ve p = 0,042).

3.2.4. Sigara Kullanımı ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Bireylerin sigara kullanımı ile karaciğer, böbrek medulla, böbrek korteks doku örneklerine ait kurşun metal konsantrasyon ilişkileri SPSS 15 programı kullanılarak student-T testi analiziyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılmıştır ve çizelge 3.6.' da gösterilmiştir. Dokulardaki kurşun konsantrasyonları ppb cinsinden verilmiştir.

Çizelge 3.6. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin sigara kullanımları arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler.

Dokular	Sigara Kullanımı	N	Ortalama Değer	Standart Sapma	p Değeri
Medulla	Var	60	340,77	287,94	**0,004****
	Yok	40	192,40	163,40	
Korteks	Var	60	359,87	312,79	**0,010***
	Yok	40	221,84	140,31	
Karaciğer	Var	60	455,95	366,92	**0,002****
	Yok	40	254,18	200,39	

(* p<0,05),(** p<0,01)

100 birey içerisinde cinsiyete göre sigara kullanımı ile ilgili bilgi çizelge 3.7.'de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Cinsiyete göre sigara kullanımı.

Sigara Kullanımı	Cinsiyet		
	Erkek	Kadın	Toplam
Var	52	8	60
Yok	25	15	40
Toplam	77	23	100

3.2.5. Mesleki Risk ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Otopsi sonucu böbrek medulla, böbrek korteks ve karaciğer dokuları alınan bireylerin meslekleri ile dokularındaki kurşun konsantrasyonları arasındaki ilişki SPSS 15.0 programı kullanılarak, student-T testi analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve çizelge 3.8.' de gösterilmiştir. Dokulardaki kurşun konsantrasyonları ppb cinsinden verilmiştir.

Çizelge 3.8. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin meslek grubları arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler.

Dokular	Meslek Kriteri	N	Ortalama Değer	Standart Sapma	p Değeri
Medulla	Risksiz	61	216,60	166,66	
	Riskli	39	382,81	329,98	0,001**
Korteks	Risksiz	61	242,23	180,26	
	Riskli	39	402,29	341,76	0,003**
Karaciğer	Risksiz	61	280,59	216,16	
	Riskli	39	523,29	406,57	0,000***

(*** p<0,001), (** p<0,01)

3.2.6. Yerleşim Yeri ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Otopsi sonucu böbrek medulla, böbrek korteks ve karaciğer dokuları alınan bireylerin yaşadıkları yer ile dokularındaki kurşun konsantrasyonları arasındaki ilişki SPSS 15.0 programı kullanılarak, student-T testi analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve çizelge 3.9.' da gösterilmiştir. Dokulardaki kurşun konsantrasyonları ppb cinsinden verilmiştir.

Çizelge 3.9. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin yerleşim yerleri arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler.

Dokular	Yerleşim Yeri	N	Ortalama Değer	Standart Sapma	p Değeri
Medulla	Kırsal	52	220,31	202,02	
	Şehir	48	347,63	290,83	**0,012***
Korteks	Kırsal	52	246,34	192,15	
	Şehir	48	367,83	317,78	**0,022***
Karaciğer	Kırsal	52	301,69	255,19	
	Şehir	48	454,92	374,14	**0,018***

(* p<0,05)

3.2.7. Cinsiyet ile Böbrek Medulla, Böbrek Korteks ve Karaciğer Dokularındaki Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Otopsi sonucu böbrek medulla, böbrek korteks ve karaciğer dokuları alınan bireylerin cinsiyetleri ile dokularındaki kurşun konsantrasyonları arasındaki ilişki SPSS 15.0 programı kullanılarak, student-T testi analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve çizelge 3.10.'da gösterilmiştir. Dokulardaki kurşun konsantrasyonları ppb cinsinden verilmiştir.

Çizelge 3.10. Böbrek medulla, böbrek kortek ve karaciğer dokularında belirlenen kurşun konsantrasyonları (ppb) ile bireylerin cinsiyetleri arasındaki iliskiye ait istatistiksel veriler.

Dokular	Cinsiyet	N	Ortalama Değer	Standart Sapma	p Değeri
Medulla	Kadın	23	202,49	93,95	
	Erkek	77	305,01	282,87	0,091
Korteks	Kadın	23	247,42	111,77	
	Erkek	77	321,75	295,25	0,241
Karaciğer	Kadın	23	247,22	114,72	
	Erkek	77	413,49	357,39	**0,031***

(* p<0,05)

4. TARTIŞMA

İnorganik kurşunun toksik etkileri antik çağlardan beri bilinmesine rağmen şuan bu metal hala toplum ve insan sağlığı açısından dünyanın birçok kısmında önemli sağlık problemi nedenidir (Needleman ve Gatsonis, 1990; Tong ve ark., 2000; Laraque ve Trasande 2005;). Dünya genelinde yüksek oranda yayılmış önemli bir ağır metal olan kurşuna insanlar; çevresel ve mesleki maruziyet olmak üzere, solunan hava, tüketilen gıdalar ve su aracılığıyla maruz kalır (Rzymski ve ark., 2015). Akut kurşun zehirlenmelerine, semptomik vakalarda en çok görülen inhalasyon veya oral kaynaklı kronik zehirlenmelere nazaran daha az rastlanır (Carton ve ark., 1987; Braithwaite ve Brown, 1988; Newton ve ark., 2005; St Clare ve Benjamin, 2008). Endüstriyel aktiviteler, araç egzozları, zirai ilaçlar, atıklar gibi temel unsurların yanı sıra kurşun ihtiva eden su boruları, günlük kullanılan nesneler ve yiyecek saklama kaplarının kullanımı ayrıca ateşli silahlar ile yaralanma ve son olarak sigara kullanımı, kurşun maruziyetine neden olan başlıca sebeplerdir (McQuirter ve ark., 2001; Behr ve Novac, 2002).

Kurşun bileşikleri; insan sağlığı üzerinde, maruziyet miktarları ve sürelerine göre değişen çok geniş aralıklarda zararlı etkilere sebep olur. Kurşun oksidatif stressi artırır, endotel disfonksiyon oluşumu ile enflamasyonu yükseltir ayrıca endojen bir hormon olan nitrik oksit (NO) sentezlenme düzeninin bozulmasını ve böbrek fonksiyonlarını inhibe eder. Kurşun serbest radikal oluşumuna nedenolur.. Deneysel çalışmalar kurşun metalinin reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu indükler ve oksidatif strese neden olur (Stohs ve Bagchi, 1995; Vaziri ve ark., 2001). Ayrıca reaktif oksijen türleri, yağların yükseltgenerek bozulmalarında artışa ve Hücrelerde savunma sistemi, antioksidan olan proteinlere bağlı sülfhidril (tiyol) gruplarının harcanmasına sebep olur (Yiin ve ark., 1999; Ding ve ark., 2000; Gurer ve Ercal, 2000). Kurşun detoksifikasyonu için sistein ihtiyacının artması glutatyon biyosentezini ve homosisteinin sisteine dönüşümünü olumsuz etkiler (Ercal ve ark., 2001; McGovan, 1989). Ayrıca kurşun; demir ve çinko gibi homosistein

mekanizması için önemli metallerin transportu için gerekli proteinlere bağlanmasını ve dokularda dağılımını da etkiler (Evans ve ark., 2002). Yüksek dozda kurşun maruziyeti, akut tübüler nekroz sonucu ortalama 125 ml/dk olan glomerüler filtrasyon hızının (GFR) etkilenerek azalmasına nedenolur (Pergande ve ark., 1994). Enzim inhibitörü olan kurşun, maruziyet sonrasında kan basıncında artışa neden olur (Nawrot ve ark., 2002). Kan ve sinir hücrelerine olumsuz etkileri sebebiyle klinik açıdan önemli olan kurşun hem metabolizmasının, farklı basamaklarında enzimleri etkileyerek hemoglobin sentezini engeller (Champe ve ark., 2007; Wong ve ark., 2000; Rocha ve ark., 2012).

Literatürde, otopsi olgularından temin edilen dokuların metal konsatrasyonlarının tespiti ile alakalı çalışmalarda metal düzeyleri; gram kuru doku ya da gram yaş doku üzerinden verilmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise gram kuru doku üzerinden verilmiştir. Yaş ve kuru doku üzerinden verilen değerlerin karşılaştırabilmek için dönüştürme faktörünün kullanılması tavsiye edilmektedir. Dönüştürme faktörü hesaplanırken, Yaş Ağırlık Konst.= Kuru Ağırlık Konst. x [1 - (%Doku Nem oranı/100)] formülünden faydalanılır. Livingston, kuru/yaş doku için bu faktörü 0.234 olarak belirtmiştir, dolayısıyla dönüşüm ‘’Yaş Ağırlık Konst.= Kuru Ağırlık Konst. x 0,234’’ şeklinde gerçekleşir (Livingston, 1972).

1975 yılında Japonyanın Hyogo bölgesinde yapılan bir çalışmada 15 kadın ve 15 erkek olmak üzere toplam 30 otopsi olgusundan alınan karaciğer dokularında kurşun düzeyi, yaş doku üzerinden erkeklerde 550 ppb, kadınlarda 370 ppb ve toplamda ortalama 470±230 ppb olarak tespit edilmiş (Sumino ve ark., 1975). Japonyanın başka bir bölgesi olan Okayamada yapılan başkabi çalışmada 8 erkekten oluşan otopsi olgularından alınan karaciğerdeki kurşun düzeyleri 2000±1200 ppb olarak tespit edilmiş (Teraoka, 1981). 1992 yılında, İspanya Zaragoza bölgesinde yapılan çalışmada ise 44 otopsi olgusundan alınan karaciğer dokularında, tespit edilen kurşun konsantrasyonu 443±312 ppb olarak verilmiştir (Bona ve ark., 1992). Oldereid ve arkadaşlarının Norveçte yapmış oldukları bir çalışmada 1988 yılı mart

haziran ayları arasında yapılan 41 erkek otopsisinden elde edilen karaciğer dokularında tespit edilen kurşun düzeyi 860 ppb olarak bulunmuş (Oldereid, 1993). 1997 yılında Kanada da yapılan bir çalışmada 42 erkek, 31 kadın olmak üzere toplam 73 otopsi olgusundan alınan karaciğer dokularında, kurşun konsantrasyonları; erkeklerde 480±290 ppb, kadınlarda 250±240 ppb olarak tespit edilmiş (Treble ve Thompson, 1997). İspanya Tarragona bölgesinde yapılan bir çalışmada, 1997 ile 1999 yılları arasında mesleki maruziyeti olmayan 57 erkek, 21 kadın toplam 78 otopsi olgusundan alınan karaciğer dokularında kurşun düzeyleri yaş doku üzerinden, erkeklerde 510±290 ppb, kadınlarda 310±300 ppb olarak tespit edilmiş ayrıca sigara kullanan bireylerin karaciğer kurşun konsantrasyonu 450±280 ppb iken sigara kullanmayanlarda bu düzey 430±330 ppb olarak tespit edilmiş (Garcia ve ark.,2001). 1993 yılında 43 otopsi olgusuyla Bursa'da yapılan çalışmada ise; yaş doku üzerinden genel populasyonda kurşun düzeyi ortalama miktarı 446,7±59,1 ppb, bu değer kadınlarda 294,3±94,1 ppb, erkeklerde ise 476,4±67,5 ppb. Şehir dışında ikamet edenlerde ortalama kurşun miktarı 283,3±81,8 ppb, sehir içinde yasayanlarda ise kurşun konsantrasyonu 490,9±70,1 ppb olarak tespit edilmiş (Yılmaz, 2002). 2008 yılında Ankarada 94 erkek 24 kadın olmak üzere 118 otopsi olgusu ile yapılan çalışmada, karaciğerlerdeki kurşun düzeyleri erkekler için 419,61±31,99 ppb, kadınlarda 257,59±36,64 ppb ve tüm bireylerde ise 393,717 ppb olarak bulunmuş. Ayrıca sigara kullanmış bireylerin karaciğer kurşun düzeyi 437,65±37,16 ppb, sigara kullanmayanlarda 295,94±39,80 ppb olarak bulunmuş (Irıtas, 2008).

Bizim çalışmamızda; 77 erkek ve 23 kadın olmak üzere toplam 100 adli içerikli ölüm olgusundan alınan karaciğer dokularındaki kurşun konsantrasyonu ortalama değerleri; erkek bireyler için 413,48±357,39 (111,09-1932,08) ppb, kadın bireyler için 247,22±114,72 (106,83-608) ppb toplamda ise 375,24±325,46 (106,83-1932,08) ppb olarak tespit edilmiştir. Bu değerler ile yurt dışı ve içinde yapılmış diğer çalışmalar karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızın sonuçlarının hepsinden daha düşük karaciğer kurşun düzeyine sahip olduğu görülmektedir. Yurt dışındaki çalışmaların çoğunun endüstriyel gelişmeden kaynaklı kurşun maruziyetinin yüksek olduğu bölgelerde ve özellikle kurşunsuz benzinlerin araçlarda henüz yaygın olarak kullanılmadığı yıllarda yapılması ile açıklanabilir. Diyarbakır bölgesinde endüstriyel

gelişmelerin ve sanayi yapılanmalarının diğer çalışmaların gerçekleştiği bölgelere göre bariz şekilde daha az olması sebebi ile çevresel maruziyetlerin neden olduğu inhalasyon ve gıda kaynaklı kurşun maruziyetinin daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda cinsiyet farklılığının karaciğer kurşun konsantrasyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ve erkek olgularda, kadın olgulara göre kurşun düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p= 0,031$, $p< 0,05$). Bulmuş olduğumuz bu sonuç bir çok çalışma ile paralellik göstermektedir (Saltzman ve ark., 1990; Lopez-Artigues ve ark., 1995; Garcia ve ark.,2001; Yılmaz, 2002; Irıtaş 2008). Bunun sebebine; erkek bireylerin mesleki maruziyetleri neden olabileceği gibi, erkeklerin çevresel etkileşimi kadın bireylere göre daha fazla olması ve buda çevresel maruziyet sonucu metal birikiminin artışına neden olabilir. Çalışmamızda 77 erkek bireyinden 52'si, 23 kadn bireyden ise 8'i, toplamda 100 bireyden 60 tanesi sigara kullanmış olup kullanan bireylarin karaciğer kurşun düzeyleri 455,95±366,92 ppb ve kullanmayan bireylerin ise 254,18±200,39 ppb olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanımı ve karaciğer kurşun düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p= 0,002$, $p< 0,005$). Bu sonuçlarda gösteriyor ki sigara önemli bir kurşun maruziyet nedeni olmaktadır ve diğer çalışmalar ile paralellik göstermektedir (Yılmaz, 2002; Irıtaş 2008). Çalışmamız kapsamında şehir merkezinde yaşayan 52 bireyin ortalama karaciğer kurşun düzeyi 454,92±374,14 ppb, kırsalda yaşayan 48 bireyin ise 301,69±255,19 ppb olarak tespit edilmiş olup karaciğer kurşun düzeyi ile yaşam alanları arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p= 0,018$, $p< 0,05$). Kırsal bölge olarak çevresel maruziyetin çok düştüğü bazı ufak ilçeler, köy ve mezraları çalışmamıza dâhil ettiğimiz için bu bölgelerde yaşan bireylerin şehir merkezinde yaşayan bireylere göre dokularında biriken kurşun miktarının daha az olması beklenen bir sonuçtur ve diğer çalışmalar ile paralellik göstermektedir (Yılmaz, 2002; Irıtaş 2008). Çalışmamızda sadece oto sanayisinde çalışan bireyleri, inşaat işçilerini, karayolları işçilerini, boya sektöründe çalışan işcileri, profosyonel şoförler ve temizlik işçilerini mesleki açıdan riskli grupdan saydık. Sayıları 39 olan bu bireylerin ortlama karaciğer kurşun düzeyleri 523,29±406,57 ppb olarak tespit edilmiş olup risksiz meslek grubu olarakda; ev hanımı, memur, çifçi, öğrenci, esnaf

belirlendi ve bu 61 bireyin ortalama karaciğer kurşun konsantrasyonu ise 280,59±216 ppb olarak tespit edildi. Kurşun maruziyet ihtimalinin mesleki açıdan daha yüksek olduğu riskli gurubun ortalam karaciğer kurşun miktarı daha yüksek çıktı ve riskli meslek gurubu ile karaciğer kurşun düzeyleri arasında oldukça anlamlı ilişki tespit edildi ($p< 0,001$).

Esansiyel metallerle ile absorbsiyon, taşınım ve akümilasyon açısından kompetitif davranan kurşun ve birçok agır metalin, reabsorbe olduğu ve biriktiği hedef organı böbreklerdir (Kjellstrom 1971, Nordberg ve Kjellstrom 1979, Satarug ve ark 2002, Barbier ve ark.2005). Böbrekler; bir populasyonun toksik metallere maruziyetinin öncelikli göstergesi olduğundan, birçok bölge ve ülke için insan dokularında metal konsantrasyonlarının tespiti ile ilğili çalışmalarda otopsi dokularından böbrekler ile özellikle çalışılmıştır (Elinder ve ark., 1976; Aalbers ve ark., 1987; Muramatsu ve Parr, 1988; Cikrt ve ark., 1990; Alessio ve ark., 1993; Bush ve ark., 1995; Barregard ve ark., 1999; Bem ve ark., 1993; Benes ve ark., 2000; Satarug ve ark 2002; Bocio ve ark., 2005;). Böbrekte metal düzeylerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, genellikle böbreğin korteks kısmı kullanılırken (Sumino ve ark., 1975; Saltzman ve ark., 1990; Oldereid, 1993; Schuhmacher ve ark., 1993; Lopez-Artigues ve ark., 1995; Llabet ve ark., 1998; Barregart, 1999; Benes ve ark., 2000; Garcia ve ark., 2001; Satarug 2002; Barregart, 2010), böbreğin merkezi yani medullasından da analiz için doku alındığı birkaç çalışmada mevcut olup ayrıca tam olarak böbreğin hangi bölgesinden dokunun alındığı belirtilmiş çalışmalara mevcuttur (Teraoka, 1981; Xia ve ark., 1989; Caroli, 1992; Kato ve ark., 2002; Schuhmacher ve ark., 2003). Birkaç çalışmada böbreğin hem medulla hemde korteks kısımlarından dokular alınara kurşun düzeylerine bakılmış ve farklılıklar bulunmuştur (Subramanian ve ark., 1985; Saltzman ve ark., 1990; Rahil-Khazen ve ark., 2002; Hayashi 2011). Bu nedenle karşılaştırma da yapabilmek ve farkın nekadar olduğunu tespit etmek amacıyla çalışmamızda böbreğin her iki kısmı da alınmıştır.

Japonyanın Okayama bölgesinde yapılan çalışmada 8 erkekten oluşan otopsi olgularından alınan böbrek dokularındaki ortalama kurşun düzeyleri 1300 ppb olarak

tespit edilmiş (Teraoka, 1981). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmada ise erkek bireylerin böbrek korteks kurşun düzeyleri ortalama 770 ppb kadınlarda ise bu değer 410 ppb olarak tespit edilmiş (Saltzman ve ark., 1990). 1988 yılında Norveçte yapılmış bir çalışmada 41 erkek otopsiden elde edilen böbrek dokularında tespit edilen kurşun düzeyi 700 ppb olarak tespit edilmiş (Oldereid ve ark., 1993). Norveçte 28 otopsi olgusu üzerinde yapılan başka bir çalışmada böbrek korteks ortalama kurşun konsantrasyonu yaş doku üzerinden 70 ppb , böbrek medulla ortalama kurşun düzeyi yaş doku üzerinden 40 ppb olarak tespit edilmiştir (Rahil-Khazen ve ark., 2002). Benes ve arkadaşlarının Çek Cumhuriyetinde yaptığı çalışmada böbrek korteks kurşun değeri yaş doku üzerinden 100 ppb bulunmuş (Benes ve ark., 2000). İspanyada Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında böbrek korteks ortalama kurşun konsantrasyonu yaş doku üzerinden 310 ppb olarak tepit edilmiş (Garcia ve ark., 2001). İspanyada yapılan başka bir çalışmada böbrek korteks kurşun düzeyi yaş doku üzerinden 260 ppb olarak tespit edilmiş (Lopez-Artigues ve ark., 1995). Yapılan çalışmalarda Japonyada böbrek korteks kurşun değeri 470 ppb olarak tespit edilmiş (Sumino ve ark., 1975). Macaristan da yapılan çalışmada ise böbrek korteksin kurşun konsantrasyonu yaş doku üzerinden 240 ppb düzeyinde tespit edilmiş (Takacs ve Tatar, 1987). İspanyada Schuhmacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; böbrek korteks kurşun konsantrasyonu erkek bireylerde 290 ppb kadın bireylerde 180 ppb olarak tespit edilmiştir (Schuhmacher ve ark., 1993). Bursada yapılan bir çalışmada şubat-eylül 1993 döneminde, 36 erkek 7 kadın olmak üzere toplam 43 otopsi olgusundan alınan böbrek dokusunda (medulla ve korteks karışık) kurşun düzeyleri 429±52 ppb olarak tespit edilmiş (Yılmaz, 2002). Ankarada 114 otopsi olgusu ile yapılan geniş kapsamlı bir çaışmada ise ortalama böbrek korteks kurşun düzeyleri 490±830 ppb olarak tespit edilmiştir (Yılmaz, 2008).

Bizim çalışmamızda erkek olguların ortalama böbrek korteks kurşun düzeyi 321,75±295,25 (61,68-1771,94) ppb, yine erkek olgularda ortalama böbrek medulla kurşun düzeyi 305,01±282,87 (52,57-1585,11) ppb, kadın olgulardan alınan böbrek korteks dokularındaki ortalama kurşun konsantrasyonu 247,42±111,77 (112,87-531,56) ppb, kadın bireylerde böbrek medulla ortalama kurşun düzeyleri ise 202,49±93,95 (68,96-457,05) ppb, toplam bütün olgulardaki böbrek korteks ortalama

kurşun düzeyi 304,65±265,86 (61,68-1771,94) ppb ve tüm olgulardaki böbrek medulla ortalama kurşun düzeyi 281,42±255,47 (52,57-1585,11) ppb olarak tespit edilmiştir. Bizim bulgularımız Amerika Birleşik Devletleri ve Japonyadaki çalışmalarda tespit edilen düzeylerle karşılaştırıldığında arada oldukça büyük farkın olduğu ve bizim konsatrasyonlarımızın belirğin şekilde düşük olduğu görülmektedir. Diğer çalışmalarda ise sadece Rahil-Khazen ve arkadaşlarının 2002 yılında Norveçte yaptıkları çalışmada yaş doku üzerinden verilen korteks ve medulla kurşun düzeyleri bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz konsantrasyondan daha düşük olduğu görülmektedir (Rahil-Khazen ve ark., 2002). Diger çalışmalarda ise böbrek korteks ve medulla kurşun düzeyleri bizim çalışmamızdaki konsantrasyon miktarlarından fazladır. Bu farklılık aynen karaciğer dokularındaki kurşun sonuçları ile paralellik göstermekte ve çalışmamızın yapıldığı Diyarbakır bölgesinde çevresel maruziyetin artıracak sanayi kuruluşlarının olmamasından ve diğer çalışmaların kurşunsuz benzin kullanımın yaygın olmadığı dönemlerde yapılmış olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda böbrek korteks ve böbrek medulla kurşun konsantrasyonları arasında oldukça yüksek anlamlı pozitif korelasyon olup ($r= 0,949$; $p< 0,001$), korteks kurşun konsantrasyonu medulla kurşun konsantrasyonundan daha yüksek olarak tespit edilmiştir buda yapılan başka çalışmalar ile paralellik göstermektedir (Rahil-Khazen ve ark., 2002; Subramanian ve ark., 1985; Hayashi, 2011). Böbreğin farklı bölgelerinde kurşun düzeyleri farklılık gösterdiği için böbrek kurşun konsantrasyonu ifadesinden ziyade böbrek medulla ya da böbrek korteks kurşun düzeyi olarak belirtilmesi daha doğru olacaktır. Böbrek korteksinde böbrek medullaya göre daha fazla kurşun birikmektedir. Karaciğer kurşun düzeyi ile böbrek korteks ve böbrek medulla kurşun düzeyleri arasında oldukça yüksek anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla, $r= 0,913$; $p< 0,001$ ve $r=0,896$; $p< 0,001$). Karaciğer kurşun düzeyi, böbrek korteks kurşun düzeyinden oda böbrek medulla kurşun düzeyinden daha yüksek olduğu çalışmamızda tespit edilmiştir. Dolayısıyla karaciğer dokusunda böbreğe nazaran daha çok kurşun birikmektedir.

Çalışmamızda böbrek korteks ve böbrek medulla kurşun değerleri ile sigara kullanımı arasında karaciğer dokusunda olduğu gibi anlamlı bir ilşki bulunmaktadır. Sigara kulanan bireylerin böbrek korteks kurşun düzeyleri 359,87±312,79 ppb, içmeyen bireylerin 221,84±140,31 ppb olarak tespit edilmiş olup sigara kullanımı ile biriken kurşun miktarı anlamlı olarak artış göstermiştir (p= 0,01, p< 0,05). Aynışekilde çalışmamızda sigara kullanan bireylerin böbrek medulla dokusundaki ortalama kurşun miktarı 340,77±287 ppb iken sigara kullanmayan bireylerde bu değer 192,40±163,40 ppb olup sigara kullanımı ile biriken kurşun miktarında anlamlı artış tespit edilmiştir (p= 0,004, p< 0,01). Bu sonuçlar sigaranın kurşun maruziyeti için bir kaynak olduğunu göstermekte ve başka çalışma ile paralellik arz etmektedir (Yılmaz, 2002; Yılmaz, 2008). Çalışmamızda böbrek korteks ve medulla kurşun düzeyleri ile meslek kriteri arasında karaciğer dokusunda olduğu gibi anlamlı ilişki bulunmuştur. Önceden tanımlanan riskli meslekler ve risksiz mesleklerde çalışan bireylerin böbrek kortek ortalama kurşun düzeyleri sırasıyla 402,29±341,76 ppb ve 242,23±180,26 ppb olarak tespit edilmiş olup riskli meslek guruplarında çalışan bireylerde kurşun düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p= 0,003, p< 0,01). Böbrek medulla dokularında tespit edilen kurşun düzeyleri, riskli ve risksiz meslek grupları olmak üzere sırasıyla 382,81±329,98 ppb ve 216,60±166,66 ppb olarak tespit edilmiştir ve kurşun şekilde riskli meslek gurubundaki bireylerde düzeyi anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur (p= 0,001, p<0,01). Çalışmamızda, yaşam alanları ile böbrek korteks ve böbrek medulla değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. Şehir merkezinde yaşan bireylerin ortalama böbrek korteks kurşun düzeyleri 367,83±317,78 ppb iken kırsalda yaşan bireylerde bu değer 246,34±192,15 ppb olarak tespit edilmiş olup, şehir merkezinde yaşan bireylerde çevresel maruziyetlerin daha fazla olmasından ötürü kurşun düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek düzeydedir (p= 0,022, p< 0,05). Böbrek medulla kurşun düzeyleri ise şehir merkezi ve kırsalda yaşayan bireyler için sırasıyla 347,63±290,83 ppb ve 220,31±202,02 ppb olarak tespit edilmiş olup kraciğer ve böbrek korteks dokularında olduğu gibi şehir merkezinde yaşayan bireylerde biriken kurşun miktarı anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p= 0,012, p< 0,05). Böbrek korteks ve böbrek medulla dokuları ile bireylerin cinsiyetleri arasında; erkek bireylerdeki

ortalama kurşun düzeyleri kadınlara göre daha fazla olmasına rağmen anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda karaciğer ve böbrek dokularında tespit edilen ortalam kurşun düzeyleri ile çalışmaya dahil olan 100 bireyin yaşları arasında sadece karaciğer dokusunda anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r= 0,204$; $p= 0,042$, $p< 0,05$).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Adli Tıp Kurumu Diyarbakır Grup Başkanlığı'na gelen 100 adet adli nitelikli ölüm olgusuna yapılan otopsiler sonucunda toplanan karaciğer, böbrek korteks ve böbrek medulla dokularında Pb düzeylerinin belirlenmesi için ICP-MS cihazı ile yöntem oluşturuldu ve örneklerdeki Pb düzeyleri belirlendi. Karaciğer, böbrek korteks ve böbrek medulla dokularındaki kurşun düzeylerinin birbirleri arasındaki korelasyonları incelendi. Çalışmaya dahil edilen 23 kadın ve 77 erkek bireylere ait; cinsiyet, meslek alanları, yaşadıkları yerler, sigara kullanım bilgileri ile dokulardaki Pb düzeyleri arasında ilişki olup olmadığına ve Pb düzeyleri ile bireylerin yaşları arasındaki korelasyonuna bakıldı.

Yapılan istatistiksel çalışmalar sonucunda karaciğer dokularındaki kurşun düzeyi böbrek dokularındaki kurşun düzeylerinden daha fazla olduğu ve böbrek korteksi kurşun düzeyininde böbrek medullasındaki kurşun düzeyinden yüksek olduğu tespit edildi. Karciğer ile böbrek korteks dokuları arasında ($r= 0,913$; $p< 0,001$), karaciğer ile böbrek medulla dokuları arasında ($r=0,896$; $p< 0,001$) ve özellikle böbrek korteksi ve böbrek medulla dokuları arasında yüksek anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r= 0,949$; $p< 0,001$). Böbrek dokusunun farklı bölgelerinde kurşun konsantrasyonunun değişkenlik gösterdiği tespit edilidi. Böbrek dokusu üzerinde yapılan kurşun düzeyi tespiti ile ilgili çalışmalarda hangi segmentle çalışıldığı belirtilmeli veya yüksek konsantrasyon saptandığından dolayı böbrek kurşun düzeyi için korteks tercih edilmeli.

Elde edilen sonuçlar sonrası, bireylerin cinsiyeti ile sadece karaciğer dokusundaki kurşun düzeyi anlamlı oranda ilişkili olup erkekler olgularda daha yüksek konsantrasyon tespit edilmiştir ($p< 0,05$). Sigara kullanımı ile tüm dokulardaki kurşun düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup sigara alışkanlığı olan bireylede kurşun düzeyi daha yüksektir (medulla için $p< 0,01$; korteks için $p< 0,05$; karaciğer için $p<0,01$). Meslek grupları ile dokulardaki kurşun

düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ve riskli meslek guruplarında çalışan bireylerin dokularındaki kurşun konsantrasyonu daha yüksek olduğu saptanmıştır (böbrek dokuları için $p< 0,01$; karaciğer için $p< 0,001$). Bireylerin yaşadığı bölgeler ile dokulardaki kurşun düzeyleri arasında anlmalı ilşiki saptanmış ve sehir merkezinde yaşayan bireylerin dokularında kırsalda yaşayan bireylere göre daha fazla kurşun biriktiği tespit edilmiştir ($p< 0,05$). Bireylerin yaşları ile böbrek dokularındaki kurşun konsatrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanamasada karaciğer dokusundaki kurşun düzeyleri ile anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r= 0,204$; $p< 0,05$). Bireylerin dokularındaki Pb değeri ile BKİ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.

Yapılan bu çalışma ile Diyarbakır bölgesinde yaşayan ve endüstriyel kirliliğe çok fazla maruz kalmayan bireylerin dokularında kurşun düzeyi belirlenmiş olup ülkemiz için oluşturulacak bir veri tabanı için yâda belli bölgeler ile karşılaştırma yapılması durumunda yardımcı olacağı düşünüldü.

ÖZET

Diyarbakır Bölgesinde Yapılan Otopsilerde Alınan karaciğer ve böbrek Örneklerinde Kurşun Düzeylerinin Tespiti

Çalışmanın amacı, önemli bir ağır metal olan, doğada yaygın şekilde bulunan ve çeşitli sebeplerle maruz kalınan kurşun metalinin otopsi olgularından temin edilen karaciğer, böbrek korteks ve böbrek medulla dokularında düzeyinin belirlenmesi ve dokulardaki kurşun düzeylerinin birbirleri arasındaki korelasyonunun tespitidir.

Adli Tıp Kurumu Diyarbakır Grup Başkanlığı'na gelen 18-90 yaş aralığında olan 77 erkek, 23 kadın toplam 100 adet adli nitelikli ölüm olgusuna yapılan otopsiler sonucunda toplanan karaciğer, böbrek korteks ve böbrek medulla dokularından alınan örnekler sabit ağırlığa gelene kadar kurutulduktan sonra mikrodalga fırında nitrik asitle yakıldı. Oluşturulan metod ile İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) cihazı kullanılarak kurşun düzeylerinin tespiti sağlandı.

Karaciğer dokularında ortalama kurşun konsantrasyonu 375,24±325,46 (106,83-1932,08) ppb, böbrek korteks dokularında bu deger 304,65±265,86 (61,68-1771,94) ppb, böbrek medulla dokularında ise 281,42±255,47 (52,57-1585,11) ppb olarak tespit edildi. Dokulardaki kurşun düzeylerinin birbirleri arasındaki korelasyonu incelendi ayrıca kurşun düzeyleri ile örneklere ait cinsiyet, yerleşim yeri, meslek alanları, sigara kullanımı arasındaki ilişkiler ve bireylerin yaşları arasındaki korelasyon değerlendirildi. İstatiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 istatistik programı ile gerçekleştirildi.

Karaciğer dokularındaki kurşun düzeyleri böbrek dokularındaki kurşun düzeyinden daha yüksek olduğu tespit edildi ve karaciğer dokusu ile böbrek dokuları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (karaciğer-korteks için $r= 0,913$; $p< 0,001$ ve karaciğer-medulla için $r=0,896$; $p< 0,001$). Böbrek dokuları arasında; korteks kurşun düzeyi medulla kurşun düzeyinde daha yüksek olduğu saptandı ve aralarında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r= 0,949$; $p< 0,001$). Bireylerin yaşları ile sadece karaciğer dokusu arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r= 0,204$; $p< 0,05$). Sigara kullanımı ile dokulardaki kurşun düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi (medulla $p< 0,01$; korteks $p< 0,05$; karaciğer $p<0,01$). Sehir merkezinde yaşayan bireylerin dokularındaki kurşun düzeyi, kırsalda yaşayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı ve yaşam yeri ile dokulardaki kurşun konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p< 0,05$). Tüm dokulardaki kurşun düzeyi ile meslek gurupları arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (böbrek $p<0,01$ ve karaciğer $p<0,001$).

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Böbrek-Korteks Böbrek-Medulla, Kurşun, Sigara, Otopsi, ICP-MS

SUMMARY

Determination of Lead Levels From Liver and Kidney Autopsy Samples Performed in Diyarbakır Region.

The aim of this study was to determine of the level of most abundant heavy metal like lead which is explosured by many different factors, from human liver, kidney cortex and kidney medulla tissues of the autopsy cases and to search the correlation of the lead levels between tissues.

Autopsy tissues of individuals who were 77 males, 23 females totaly 100 between 18 to 90 years old collected in Council of Forensic Medicine, Diyarbakir Group Chairmanship, Diyarbakir. Liver and kidney tissue samples were ignited in microwave oven with nitric acid before the analysis. Lead were analyzed by Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

Average value of lead level in liver, kidney cortex and kidney medulla tissues was found respectively as 375,24±325,46 (106,83-1932,08) ppb, 304,65±265,86 (61,68-1771,94) ppb, 281,42±255,47 (52,57-1585,11) ppb. The correlation of the results with individual informations was assessed by SPSS 15.0 statistical programme.

Lead levels in liver tissues were found greater than in kidney tissues and significant positive correlation was found between liver-cortex ($r= 0,913$; $p< 0,001$) and liver-medulla ($r=0,896$; $p< 0,001$). Also lead levels in kidney-cortex tissues were found greater than in kidney medulla tissues and significant positive correlation was found between the kidney fragments ($r= 0,949$; $p< 0,001$). Significant positive correlation was shown in between age and lead levels just in liver tissues ($r= 0,204$; $p< 0,05$). It is also found that smoking habit is one of the most effective parameter for lead accumulation in all tissues (medulla $p< 0,01$; cortex $p< 0,05$; liver $p<0,01$). There was significant increase in lead levels in city residents than in rural areas ($p< 0,05$). There was significant relation found between lead levels in all tissues and occupations of the individuals (kidney fragments $p<0,01$ and liver $p<0,001$).

Key Words: Liver, Kidney-Cortex, Kidney-Medulla, Lead, Smoking, Autopsy, ICP-MS

KAYNAKLAR

AALBERS MG, HOUTMAN JPW, MAKKINK B (1987) Trace-Element Concentrations in Human Autopsy *Tissue. Clin. Chem*. **33(11)**: 2057-2064.

AÇIKALIN E, BAYÇU C, GÜRER F, ARAL E (1995). HİSTOLOJİ T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI No: 894, Açıköğretim Fakültesi Yayınları No: 480.

ADUGNA S, ALEMU LAM, KELEMU T, et al. (2004). Ethiopia Public Health Training Initiative, Chapter5 Hemoglobin and Mioglobin. *Medical Biochemistry*., 135-137.

AKAY C (2004). Biyomarkörlerin Toksikolojide Kullanımı. *Gülhane Tıp Dergisi,*. **46(1):**73-83.

ALESSIO L, APOSTOLI P, FORNI A, TOFFOLETTO F (1993). Biological monitoring of cadmium exposure--an Italian experience. *Scand J Work Environ Health.,* **(19):**27-33.

ALTINISIK M (2009). Porfirin Metabolizması; Hem ve Hemoglobin Sentezi, ADÜTF Biyokimya Ders Notları.

ALTINTAŞ E (2012). Karaciğerin Sonoanatomisi, *Güncel Gastroenteroloji.,* **16(1):**75-81.

ANTILLA A, HEIKKILA P, PUKKALA E, et al. (1995). Excess lung cancer among workers exposed to lead. Scand. *J Work Environ Health.,* **21:**460–469.

ARONSON PS (2002). Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule. *Cell Biochem Biophys.*, **36:**147.

ASSENNATO G, PACI C, BASER ME, MOLLINI R, CANDELA RG, ALTAMURA BM, GIORGINO R (1987). Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health.*, **42:**124-127.

ATSDR (1999). Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia. 1-497.

ATSDR (2005). Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia. 1–577.

AWAD EL KARIM MA, HAMED AS, ELHAIMI YAA (1986). Effects of exposure to lead among lead-acid battery factory workers in Sudan. *Arch Environ Health.,* **41:**261-265.

AUFDERHEIDE AC, WITTMERS LE (1992). Selected aspects of the spatial distribution of lead in bone. *Neurotoxicology*., **13:**809-820.

BAKER EL, LANDRIGAN PJ, BARBOUR AG, et al. (1979). Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br J Ind Med.,* **36:**314-322.

BARBIER O, DAUBY A, JACQUILLET G, TAUC M, POUJEOL P, COUGNON M (2005). Zinc and cadmium interactions in a renal cell line derived from rabbit proximal tubule. *Nephron Physiol.,* **99:**74–84.

BARREGARD L, SVALANDER C, SCHUTZ A, WESTBERG G, SALLSTEN G, BLOHME I, et al. (1999). Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect.,* **107:**867-871.

BARREGARD L, FABRICIUS-LAGGING E, LUNDH T, MOLNE J, WALLIN M, OLAUSSON M, MODING C, SALLSTEN G (2010). Cadmium, mercury and lead in kidney cortex of living kidney donors: Impact of different exposure sources. *Environmental Research.,* **110:**47–54.

BARRETT KE, BARMAN SM, BOITANO S, BROOKS HL (2015). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 24. Baskı, Bölüm 37 Böbrek işlevleri ve idrar yapma. 673-696.

BARTON JC (1984). Active transport of lead-210 by everted segments of rat duodenum. *Am. J. Physiol.,* **247:**193–198.

BATUMAN V, LANDY E, MAESAKA JK, et al., (1983). Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med.,* **309(1):**17–21.

BAUER SB (2007). Anomalies of the upper urinary tract. In: Wein A, ed. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 3269–3304.

BEHR J AND NOWAK D (2002). Tobacco smoke and respiratory disease. ERS Journals Ltd. *European Respiratory Monograph.,* **21:**161-179.

BELLINGER DC (2004). Lead. Pediatrics., **113(4):**1016-22.

BEM EM, ORLOWSKI C, PIOTROWSKI JK, JANUSZEWSKI K, PAJAK J (1993). Cadmium, zinc, copper, and metallothionein levels in the kidney and liver of inhabitants of upper Silesia. *Int Arch Occup Environ Health.,* **65(1):**57-63.

BENES B, JAKUBEC K, SMID J, SPEVACKOVA V (2000). Determination of thirty-two elements in human autopsy tissue. *Biol Trace Elem Res.,* **(75):**195-203.

BENOS DJ, FULLER CM, SHLYONSKY VG (1997). Amiloridesensitive Na+ channels: insights and outlooks. *News Physiol Sci.,* **12:**55-61.

BERKOWITZ M (1995). Survey of New Jersey schools and day care centers for lead in plumbing solder. Identification of lead solder and prevention of exposure to drinking water contaminated with lead from plumbing solder. *Environ. Res.,* **71:**55-59.

BERNARD BP, BECKER CE (1988). Environmental Lead Exposure and the Kidney. *Clinical Toxicology.,* **26(1&2):**1-34.

BRAITHWAITE RA, BROWN SS (1988). Clinical and subclinical lead poisoning: alboratory perspective. *Hum Toxicol.,* **7:**503-513.

BRANDMAN A, ESKENAZI B, SUTTON P, ATHANASOULIS M, GOLDMAN LR (2001). Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. Environ. *Health Perspect.,* **109:**1079–1084.

BRESS WC, BIDANSET JH (1991). Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. *Vet Hum Toxicol.,* **33:**212-214.

BRIDGES CC, ZALUPS RK (2005). Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Tox. Appl. Pharm.,* **204:**274–308.

BOCIO A, NADAL M, GARCIA F, DOMINGO JL (2005). Monitoring metals in the population living in the vicinity of a hazardous waste incinerator: concentrations in autopsy tissues. *Biol Trace Elem Res.,* **(106):**41-50.

BOGDEN JD, GERTNER SB, CHRISTAKOS, S, KEMP FW, YANG Z, KATZ SR, CHU C (1992). Dietary calcium modified concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J. Nutr.,* **122:**1351– 1360.

BOLANOWSKA W (1968). Distribution and excretion of triethyllead in rats. *Br. J. Ind. Med.,* **25:**203-208.

BONA MA, CASTELLANO M, PLAZA L, FERNANDEZ A (1992). Determination of heavy metals in human liver. *Hum Exp Toxicol.,* **11(5):**311-313.

BORJA-ABURTO V, HERTZ-PICCOTTO I, ROJAS LM, FARIAS P, BLANCO C, RIOS J (1999). Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol.,* **150(6):**590–597.

BUDAVARI S, O'NEIL MJ, SMITH A, HECKELMAN PE (1996) The Merck Index, 12th ed. Rahway, N.J.: Merck & Co., Inc.

BURTON C, HARRIS KPG (1996). The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.,* **27:**765-775.

BUSH VJ, MOYER TP, BATTS KP, PARIS JE (1995). Essential and Toxic Element Concentrations in Fresh and Formalin-Fixed Human Autopsy Tissues. *Clin Chem.,* **41:**284-294.

BUSZEWSKI B, SZULTKA M (2012). Past, present, and future of solid phase extraction: A review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry.,* **42:** 198–213.

CAMELO LGL, MIGUEZ SR, MARBAN L (1997). Heavy Metals Input with Phosphate Fertilizers used in Argentina. *The Science of The Total Enviroment.,* **3:**245-250.

CAMPARA P, D'ANDREA F, MICCIOLO R, et al. (1984). Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value. *Int Arch Occup Environ Health.,* **53:**233-246.

CAMPBELL JR, ROSIER RN, NOVOTNY L, PUZAS JE (2004). The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environ Health Perspect.,* **112:**1200-1203.

CAMURDAN AD (2007). ÇOCUK SAĞLIĞI ve KURŞUN. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.,* **1(1):**48-56.

CARMOUCHE JJ, PUZAS JE, ZHANG X, et al. (2005). Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency. *Environ Health Perspect.,* **113:**749–755.

CAROLI S, MENDITTO AM, MENOTTI A, FALCONIERI P, ALIMONTI A, et al., (1992). Role of Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry in the Assessment of Reference Values for Trace Elements in Biological Matrices. *J. Anal At. Spectrom.,* **7:**859-864.

CARTON JA, MARADONA JA, ARRIBAS JM (1987). Acute-subacute lead poisoning. Clinical findings and comparative study of diagnostic tests. *Arch Intern Med.,* **147(4):**697-703.

CETINKAYA S (2009). Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri *Dicle Tıp Dergisi.,* **36(1):**59-66.

CHAMPE PC, HARVEY RA, FERRIER DR (2007). Biochemistry (Lippincott Illustrated Reviews Series) third edition, edit by Harvey R.A. Chptr1,1-53.

CHISOLM JJ, HARRISON HE (1956). The exposure of children to lead. *Pediatrics.,* **18:**943-958.

CHOI DW (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron.* **1(8):**623-34.

CIKRT M, LEPSI P, KASPAROVA L, NEMECEK R, BLAHA K, NERUDOVA J, BITTNEROVA D, TICHY M (1990). The study of exposure to cadmium in the general population. I. Autopsy studies. *Pol J Occup Med.,* **3:**177-184.

COCCO P, DOSEMECI M, HEINEMAN EF (1998). Brain cancer and occupational exposure to lead. *J Occup Environ Med.*, **40:**937–942.

CONOR R, (2004). The Nutritional Trace Metals, Blackwell Publishing, Iowa State Press.

CREMIN JD, LUCK ML, LAUGHLIN NK, et al. (1999). Efficacy of succimer chelation for reducing brain lead in a primate model of human lead exposure. Toxicol Appl Pharmacol., 161:283–293.

CULLEN MR, ROBINS JM, ESKENAZI B (1983). Adult organic lead intoxication: presentation of 31 new cases and review of the recent advances in literature. *Medicine*., **62:**221-247.

CULLEN MR, KAYNE RD, ROBINS JM (1984). Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch Environ Health.*, **39:**431-440.

DAVIES JA, BARD JB (1998). The development of the kidney. Curr Top *Dev Biol.*, **39:**245-301.

DE FRANCISCO N, RUIZ TJD, AGUERA EL (2003). Lead and lead toxicity in domestic and free living birds. *Avian Pathol.*, **32:**3–13.

DIAMOND GL (2005). Risk assessment of nephrotoxic metals. In: Tarloff J, Lash L, eds. The toxicology of the kidney. London: CRC Press, 1099-1132.

DIETERT RR, LEE JE, HUSSAIN I, et al., (2004). Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol.*, **198:**86–94.

DIETRICH DR, SWENBERG JA (1991). NCI–Black–Reiter (NBR) male rats fail to develop renal disease following exposure to agents that induce α-2uglobulin (α2u) nephropathy. *Fundam Appl Toxicol.*, **16:**749–762.

DING Y, GONICK HC, VAZIRI ND (2000). Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells. *Am. J. Hypertens.*, **13:**552–555.

DIRICAN M (2013). Biyokimya Hem Sentezi, Uludağ Ünv. Ders Notları.

DIWAN JJ (2008). Molecular Biochemistry II, Biochemistry of Metabolism. Ders Notları. Rensselaer Unv. USA.

DOĞAN P (2005). The Biosynthesis and The Metabolic Effects of Catecholamines. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.*, **1(3):**88-92.

DOLPHIN D (1978). Structure and Synthesis, THE PORPHYRINS, R.Bonnet. **1:**1-27.

DONOVAN MP, SCHEIN LG, THOMAS JA (1980). Inhibition of androgen-receptor interaction in mouse prostate gland cytosol by divalent metal ions. *Mol Pharmacol.*, **17:**156-62.

ELINDER CG, LIND B, KJELLSTROM T, LINNMAN L, FRIBERG L (1976). Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of

biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch Environ Health.,* **(31):**292-302.

ERCAL N, GURER-ORHAN H, AYKIN-BURNS N (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.,* **1:**529-539.

ERICKSON L, THOMPSON T (2005). A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning. *J Spec Pediatr Nurs*., **10(4):**171-182.

EPA (1999) U.S. Environmental Protection Agency. Lead exposure associated with renovation and remodeling activities: Phase III. Wisconsin Childhood Blood Lead Study. Washington, DC. 747-R-99-002.

EVANS JC, HUDDLER DP, JIRACEK J (2002). Betaine-homocysteine methyltransferase: zinc in a distorted barrel. *Struct.,* **10:**1159–1171.

EYDEN BP, MAISIN JR, MATELIN G (1978). Long-term effects of dietary lead acetate on survival, body weight and seminal cytology in mice. *Bull Environ Contam Toxicol.,* **19:**266-72.

FERREIRA GC, FRANCO R, LLOYD SG, et al. (1995). Structure and function of ferrochelatase. *J Bioenerg Biomembr.,* **27(2):**221-229.

FILIPPONI F, ROMAGNOLI P, MOSCA F, COUINAUD C (2000). The dorsal sector of human liver: Embryological, anatomical and clinical revelance. *Hepatogastroenterology.,* **47:**1726-1731

FRIEDMAN SL (2008). Hepatic stellate cells: protean, multifunctional and enigmatic cellof the liver, *Physiol Rev.,* **88:**125-172.

FU H, BOFFETTA P (1995). Cancer and occuparional exposure to inorganic lead compounds: A meta-analysis of published data. *Occup Environ Med.,* **52:**73–81.

GARCIA F, ORTEGA A, DOMINGO JL, CORBELLA J (2001). Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*,. **36(9):**1767-1786.

GLADEN C RAGAN NB, ROGAN WJ (2000). Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatrics.,* **136:**490-496.

GILBERT SG (2012). A Small Dose of Toxicology, The Health Effects of Common Chemicals. 2nd Edition. *Healthy World Press.,* 95-107.

GONICK HC, BEHARI JR (2002). Is lead exposure the principal cause of essential hypertension? *Med Hypotheses.,* **59:**239–246.

GOYER RA (1989). Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett.,* **46:**153–162.

GOYER RA (1990). Lead toxicity: From overt to subclinical to subtle health effects. *Environ Health Perspect*., **86:**177–181.

GOYER RA, CHERIAN MG, JONES MM (1995). Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals. Environ. *Health Perspect.,* **103:**1048–52.

GOYER RA (1996). Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences. *Environ Health Perspect.,* **104:**1050–1054.

GÖKMEN, G.F. (2003). Üriner sistem. Sistematik Anatomi, Güven Kitabevi, İzmir., **13:**531-546.

GRANDJEAN P (1992). Health significance of metal-lead. MaxcyRosenau Last Public Health and Preventive Medicine. Ed. Last JM, Wallace RB. 13.baskı:389-391.

GULSON BL, MIZON KJ, KORSCH MJ, et al. (2003). Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation a summary of long-term research. *Sci Total Environ.,* **303:**79–104.

GUYTON AC, HALL JE (2013a). Bir Organ Olarak Karaciğer, Tıbbi Fizyoloji 12. Baskı, Ünite 8, Chapter 70, 837-841.

GUYTON AC, HALL JE (2013b). Böbreklerde İdrar Oluşumu, Tıbbi Fizyoloji 12. Baskı, Ünite 5, Chapter 26, 303-322.

GURER H, ERCAL N (2000). Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med*., **29(10):**927-945.

GIBBS BF, MULLIGAN CN (1997). Review Styrene toxicity: An ecotoxicological assessment. *Ecotoxicol Environ Safety.,* **38:**181–194.

HA Y, TSAY, OG, CHURCHILL DG (2011). A tutorial and mini-review of the ICP-MS technique for determinations of transition metal ion and main group element concentration in the neurodegenerative and brain sciences. *Monatsh Chem.,* **142:**385–398.

HAENNINEN H, MANTERE P, HERNBERG S, et al. (1979). Subjective symptoms in lowlevel exposure to lead. *Neurotoxicology*., **1:**333-347.

HARLAN WR (1988). The relationship of blood lead levels to blood pressure in the US population. *Environ Health Perspect*., **78:**9–13.

HAMILTIN A, HARDLY IL (1949). Industrial toxicology. Paul B. Hoeber 2ndEd. New York.

HAYASHI C, KOIZUMI N, NISHIO H, KOIZUMI N, IKEDA M (2011). Cadmium and Other Metal Levels in Autopsy Samples from a Cadmium-Polluted Area and Non-polluted Control Areas in Japan. Biol Trace Elem Res., DOI 10.1007/s12011-011-9155-1.

HERNBERG S (2000). Lead Poisoning in a Historical Perspective. *American Journal of Industrial Medicine.,* **38:**244-254.

HOFFBRAND AV, MOSS PAH, PETTIT JE (2011). Erythropoiesis and general aspects of anaemia. 6th Edn., Wiley-Blackwel, Chapter2, *Essential Haematology*., 15-33.

HODGSON E (2004). A Textbook of Modern Toxicology, Classes of Toxicants, Metals, W. Gregory Cope, Ross B. Leidy, and Ernest Hodgson, 3th Edition. A John Wiley & Sons Inc., 49-54.

HOLNESS DL, NETHERCOTT JR (1988). Acute lead intoxication in a group of demolition workers. *Appl Ind Hyg.,* **3:**338-341.

HU H, ARO A, PAYTON M, et al. (1996). The relationship of bone and blood lead to hypertension. *JAMA.,* **275:**1171–1176.

HU H, RABINOWITZ M, SMITH D (1998). Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect*., **106:**1-8.

HU H, SHIH R, ROTHENBERG S, SCHWARTZ BS (2007). The Epidemiology of Lead Toxicity in Adults: Measuring Dose and Consideration of Other Methodologic Issues. *Environmental Health Perspectives.* **115(3):**455-462.

IARC (2004). International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic in Drinking Water: Some Drinking Water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic, Lyon, France: IARC, **84:**269–477.

IARC (2006). International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Inorganic Lead and Organic Lead Compounds, vol. 87.Lyon, France: IARC.

IRITAS S (2008). Otopsi sonucu alınan karaciğer doku örneklerinde kadmiyum kurşun bakır ve çinko düzeyleri. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Saglık Bilimleri Enstitüsü.

JARUP L (2003). Land contamination and renal dysfunction. *Occup Environ Med.,* **60(7):**461-462.

JONES RR (1989). The continuing hazard of lead in drinking water. *Lancet.,* **2(8664):**669-670.

JONES A (2009). Emerging Aspects of Assessing Lead Poisoning in Childhood. *Emerging Health Threats Journal.***, 2(3):**1-9.

KARMAUS W, BROOKS KR, NEBE T, et al. (2005). Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: A cross-sectional study. *Environ Health.,* **4:**1–10.

KATOH Y, SATO T, YAMAMOTO Y, (2002). Determination of multielement concentrations in normal human organs from the japanese. *Biological Trace Element Research.,* **90:**57-70.

KJELLSTROM, T. (1971). A mathematical model for the accumulation of cadmium in human kidney cortex. *Nord Hyg Tidskr.,* **(52):**111-119.

KOO WW, SUCCOP PA, BORNSCHEIN RL, KRUG-WISPE SK, STEINCHEN JJ, TSANG RC, BERGER OG (1991). Serum vitamin D metabolites and bone mineralization in young children with chronic low to moderate lead exposure. *Pediatrics.,* **87(5):**680-687.

KOVARIK W (2005). Ethyl-leaded Gasoline: How a Classic Occupational Disease Becamean International Public Health Disaster. *Int J Occup Environ Health.,* **11:**384-397.

KÖYLÜ H (2014). Boşaltım fizyolojisi. Tıbbi Fizyoloji Klinik Anlatımlı Nobel Kitabevi. **12(1):**283-390.

LARAQUE D, TRASANDE L (2005). Lead poisoning: successes and 21st century challenges. *Pediatr Rev.,* **26:**435–443.

LANCRANJAM I (1975). Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health.,* **30:**396-401.

LAYER G, REICHELT J, JAHN D, HEINZ DW (2010). Structure and Function of Enzymes in Heme Biosynthesis. Protein Science. *Wiley-Blackwell Pub.,* **19:**1137-1161.

LAUG EP, KUNZE FM (1948). The penetration of lead through the skin. *J Ind Hyg Toxicol.,* **30:**256-259.

LESSER MA (1988). Lead and Lead Poisoning from Antiquity to Modern Times. *Ohio J. Sci.,* **88(3):**78-84.

LIDE D (1992). CRC Handbook of Chemistry and Physics, 73rd Edition Boca Raton, FL:CRC Press.

LINGREN KN, MASTEN VL, FORD DP (1996). Relation of cumulative exposure to inorganic and neuropsychological test performance. *Occup Environ Med.,* **53:**472–477.

LIVINGSTON HD (1972). Measurement and distribution of zinc, cadmium, and mercury in human kidney tissue. *Clin. Chem.,* **18:**67–72.

LITWINOWICZ R, SZPOR J, JANUS G, WOREK M, OKON K (2011). Primary carcinoid tumour in horseshoe kidney. *Pol J Pathol.,* **62(1):**72-74.

LIU J, GOYER RA, WAALKES MP (2008). Toxic Effects of Metals. C.D. Klaassen, Eds. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology: The Basic Science of Poisons, 7th ed. McGraw-Hill, New York., 943-980.

LLOBET JM, GRANERO S, SCHUHMACHER M, CORBELLA J, DOMINGO JL (1998). Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metaLs in Tarragona, Spain. II. LeveLs in autopsy tissues. *Trace Elem. Electr.,* **15:**44-49.

LOGHMAN-ADHAM M (1997). Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect.,* **105:**928-939.

LOPES AA, PORT FK (2003). Environmental lead exposure and chronic renal disease. *N Engl J Med.,* **348:**1810-1812.

LOPEZ-ARTIGUES M, CAMEAN A, GONZALEZ G, REPETTO M (1995). Cadmium Concentrations in Human Renal Cortex Tissue (Necropsies). *Bull Environ Contam Toxicol.,* **(54):**841–847.

LOTE CJ (1994). Essential anatomy of the kidney. In:Principles of Renal Physiology. 3rd Ed. C.J. Lote, Ed. London, Chapman and Hall. 84-93.

LUCCHINI R, ALBINI E, CORTESI I, et al. (2000). Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. Neurotoxicology., **21(5):**805-812.

LUEBKE RW, CHEN DH, DIETERT R (2006). The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental or adult exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.,* **9:**1–26.

MAAS RP, PATCH SC, PARKER AF (2002). An assessment of lead exposure potential from residential cutoff valves. *J. Environ. Health*., **65:**9-14,28.

MAHAFFEY KR (1985) Factors modifying susceptibility to lead toxicity, Dietary and Environmental Lead, Human Health Effects. New York: Elsevier. 373–420.

MANNINO DM, ALBALAK R, GROSSE S, et al. (2003). Second-hand smoke exposure and blood lead levels in U.S. children. Epidemiology. **14(6):**719-727.

MANTON WI, ANGLE CR, STANEK KL, et al. (2000) Acquisition and retention of lead by young children. Environ Res. **82:**60–80.

MANTON WI, ANGLE CR, KROGSTRAND KL (2005). Origin of lead in the United States diet. *Environ Sci Technol.,* **15:**8995–9000.

MARINO PE, FRANZBLAU A, LILIS R, et al. (1989). Acute lead poisoning in construction workers: The failure of current protective standards. *Arch Environ Health.,* **44:**140-145.

MARTIN MH, COUGHTREY PJ (1982). Biological Monitoring of Heavy Metal Pollution: Land and Air. Applied Science. 1-475.

MATTE TD, FIGUEROA JP, BURR G, et al. (1989). Lead exposure among lead-acid battery workers in Jamaica. *Am J Ind Med.,* **16:**167-177.

MCGOWAN C (1989). Influence of vitamin B6 status on aspects of lead poisoning in rats. *Toxicol. Lett.,* **47:**87–93.

MCGREGOR AJ, MASON HJ (1990). Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. *Human Exp Toxicol.,* **9:**371-376.

MCKINNEY PE (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain.,* **126(1):**5-19.

MCQUIRTER JL, ROTHENBERG SJ, DINKINS GA, MANALO M, KONDRASHOV V, TODD A.C. (2001).The effect of retained leadbullets on body lead burden. J Trauma., 50:892-899.

METCALF CS and EDDY FB, (2003). Wastewater Engineering: Treatment and Reuse. George Tchobanoglous, Franklin L. Burton Editor, H. David Stensel, New York, Mcgraw–Hill Pub. **27:**77–80.

MOORE KL (1992). The Abdomen. Clinically Oriented Anatomy. 3 rd ed. Williams Wilkins:171-209.

MOORE KL, DALLEY AF (1999). Clinically Oriented Anatomy, The Abdomen Williams & Wilkins, Int ed. 2;210-224, 229-237.

MURAMATSU Y, PARR RM (1988). Concentrations of some trace elements in hair, liver and kidney from autopsy subjects--relationship between hair and internal organs. *Sci Total Environ.,* **(76):**29-40.

MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, SCHAFER-KORTING M (2008). Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toksikologie. *Endo-Praxis.,* **24(3):** 29.

NAWROT TS, THIJS L, DENHOND EM, et al. (2002). An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: A metaanalysis. *J Hum Hypertens.,* **16:**123–131.

NEEDLEMAN HL, GATSONIC CA (1990). Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA.,* **263:**673-678.

NEEDLEMAN HL (2004). Lead poisoning. *Annu Rev Med.,* **55:**209-22.

NETTER FH (1973) The Netter Collection of Medical İllustrations, volume 6 Kidneys Ureters and Urinary Bladder, Elsevier Chapter 7 Congenital and Hereditary Disorders of Kidney, Ureters and Urinerry Bladder. 231-232.

NEWMAN DJ, PRICE CP (1999). Renal function and nitrogen metabolites. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry.3rd Ed. Burtis C.A., Ashwood E.R., Ed. Tokyo, W.B. Saunders. 1204-1270.

NEWTON KE, LEONARD M, DELVES HT, BOWEN-JONES D (2005). A problem with her lead weight. *Ann Clin Biochem.,* **42:**145–148.

NORDBERG GF, KJELLSTROM T (1979). Metabolic model for cadmium in man. *Environ Health Perspect.,* **(28):**211-217.

NYENGAARD J, BENDSTEN T (1992). Glomerular number and size in relation to age, kidney weight and body surface in normal men. *Anat. Rec.,* **(232):**194-200.

OHTANI O ve OHTANI Y (2008) Lymph Circulation in the Liver. *The Anatomical Record.,* **291:**643–652.

OLDEREID NB, THOMASSEN Y, ATTRAMADAL A, OLAISEN B, PURVIS K (1993). Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *J Rep Fertil.,* **99:**421–425.

OLIVEIRA ED (2003). Sample preparation for atomic spectroscopy: Evolution and Future Trends. *J. Braz. Chem. Soc.*, **14(2):**174-182.

ÖZEN ÖK, MALAZGIRT N (1996) Genel Cerrahi Ders Kitabı. 382-386.

PAGLIA DE, VALENTINE WN, FINK K (1977). Lead poisoning. Further observations on erythrocyte pyrimidinenucleotidase deficiency and intracellular accumulation of pyrimidine nucleotides. *J. Clin. Invest.,* **60:**1362-1366.

PAGLIUCA A, MUFTI GJ, BALDWIN D, et al. (1990). Lead-poisoning: Clinical, biochemical, and hematological aspects of a recent outbreak. *J Clin Path.,* **43:**277-281.

PASTERNAK G, BECKER CE, LASH A, et al. (1989). Cross-sectional neurotoxicology study of lead exposed cohort. *Clin Toxicol.,* **27:**37-51.

PATRIC L (2006) Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev.,* **11:**2–22.

PERGANDE M, JUNK K, PRECHT S, FELS LM, HERBORT C, STOLTE H (1994). Changed excretion or urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant.,* **(9):**613-618.

PHILLIP AT, GERSON B (1994). Lead poisoning – Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. *Clin. Lab. Med.,* **14:**423-444.

POLLOCK CA, IBELS LS (1986). Lead intoxication in paint removal workers on the Sidney Harbour Bridge. *Med J Aust.,* **145:**635-639.

POUNDS JG, LONG GJ, ROSEN JF (1991). Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect*., **91:**17–32.

QU W, DIWAN BA, LIU J, et al. (2002). The metallothionein-null phenotype is associated with heightened sensitivity to lead toxicity and an inability to form inclusion bodies. *Am J Pathol.,* **160:**1047–1056.

QUEIROZ EKR, WAISSMANN W (2006). Occupational exposure and effects on the male reproductive system, a review. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, **22(3):**485-493.

RABINOWITZ MB, WETHERILL GW, KOPPLE JD (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J. Clin. Invest.,* **58:**260-270.

RACHOOTIN P, OLSEN J (1983). The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med.,* **25:**394-402.

RAHIL-KHAZEN R, BOLANN BJ, MYKING A, ULVIK RJ (2002). Multi element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J Trace Elem Med Biol.,* **(16):**15-25.

RAO RN, TALLURI MVNK (2007). An overview of recent applications of inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) in determination of inorganic impurities in drugs and pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* **43:**1–13.

REICHEN J (1999). The role of the sinusoidal endothelium in liver function, *News Physiol Sci.,* **14:**117

ROBERTS JR (1999). Metal toxicity in children, In Training Manual on Pediatric Environmental Health: Putting It into Practice, Jun. Emeryville, CA: Children's Environmental Health Network.

ROBINS SL, KUMAR V (1990). Basic Patology. Ankara Günes Kitapevi. Sayfa: 735.

ROCHA JBT, SARAIVA RA, GARCIA SC, et al. (2012). Aminolevulinate dehydratase (δ-ALA-D) as marker protein of intoxication with metals and other pro-oxidant situations. *Toxicol. Res.,* **1:**85-102.

RODAMILANS M, OSABA MJ, FIGUERAS J, RIVERA FF, MARQUES JM, PEREZ P, et al. (1988). Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. *Hum Toxicol.,* **7:**125-128.

ROM WN (1976). Effects of lead on the female and reproduction: a review. *Mt Sinai J Med.,* **43:**542-52.

ROSENMAN KD, SIMS A, LUO Z, et al. (2003). Occurrence of lead-related symptoms below the current Occupational Safety and Health Act allowable blood lead levels. *J Occup Environ Med.,* **45(5):**546-555.

RYTER SW, ALAM J, CHOI AM (2006). Heme oxygenase-1/carbon monoxide from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev.,* **86(2):**583-650.

RZYMSKI P, TOMCZYK K, NIEDZIELSKI P, JAKUBOWSKI K, PONIEDZIALEK B, OPALA, T. (2014). Metal status in human endometrium: Relation to cigarette smoking and histological lesions. *Environmental Research*., **132:**328–333.

RZYMSKI P, TOMCZYK K, PONIEDZIALEK, B., OPALA, T., WILCZAK, M. (2015) Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med.*, **22(2):**259-64.

SADLER TW (2010). Langman's Medical Embryology (11th. ed.) edition: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Chptr. 15, 235-263.

SALTZMAN BE, GROSS SB, YEAGER DW, MEİNERS BG, GARTSİDE PS (1990). Total Body Burdens and Tissue Concentrations of Lead, Cadmium, Copper, Zinc and Ash in 55 Human Cadavers. *Environ Res.*, **(52):**126–145.

SANCAK B, CUMHUR M (1999). Böbrekler ve üreter, Fonksiyonel Anatomi, Baş-Boyun ve İç Organlar, Metu Press, Ankara. 290-302.

SANLI C, HIZEL S, ALBAYRAK M, (2005). Lead and Child Health. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.,* **14:(4)**70-75.

SAPER RB, KALES SN, PAQUIN J, BURNS MJ, EISENBERG DM, DAVIS RB, PHILLIPS RS (2004). Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA.* **292(23):**2868-2873.

SATARUG S, BAKER JR, REILLY PE, MOORE MR, WILLIAMS DJ (2002). Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health.,* **(57):**69-77.

SAXENA DK (1989). Lead induced testicular changes in protein malnourished rats. *Folia Histochem Cytobiol.,* **1:**57-62.

SCHNEITZER L, OSBORN HH, BIERMAN A, et al. (1990). Lead poisoning in adults from renovation of an older home. *Ann Emerg Med.,* **19:**415-420.

SCHUHMACHER M, BOSQUE MA, DOMINGO JL, CORBELLA J (1993). Lead and Cadmium Concentrations in autopsy Tissues of inhabitants of Tarragona Province, Spain. *Trace Elem. Med.,* **(10):**115–119.

SEELEY RR, STEPHENS TD, TATE P (2003). Anatomy and Physiology, Chpt 23 The Urinary System Physiology: The Unity of Companies, Form and Function 3th Edition. McGraw-Hill. 879-913.

SECKIN I (2008). "Ürogenital Sistemin Gelişimi, Gözün Gelişimi", EMBRİYOLOJİ DERS KİTABI, Seçkin İ, Ertürkoğlu Ş, Taşyürekli M, Arda O, Alkan F, Oktar H, Ed., İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi İstanbul. 215-260, 261-274.

SELEVAN SG, RICE DC, HORGAN, K.A., EULING, S.Y., PFAHLES-HUTCHENS, A., BETHEL, J. (2003). Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New Engl of Med.*, **348:**1527-1536.

SIELAFF TD, CURLEY SA (2005). Liver. In: F. Charles Brunicardi et al editors. Swartz's Principles of Surgery. 8 th ed. The McGraw-Hill Com., 1139-1144.

SILBERGELD EK, SCHWARTZ J, MAHAFFEY K (1988). Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ. Res.*, **47:**79- 94.

SILBERGELD EK, WAALKES M, RICE JM (2000). Lead as a carcinogen: Experimental evidence and mechanisms of action. *Am J Ind Med.*, **38:**316–323.

SILBERGELD EK (2003). Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat Res.*, **533:**121–133.

SIX KM, GOYER RA, (1972). The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **79:**128– 136.

SKERFVING S, BERGDAHL IA (2007). Lead, Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed. Academic Press, Inc., USA, SWEEDEN. Chapter:31.

SMITH D, DOWNEY D, SPOUGE A, SONEY S (1998). Sonographic demonstration of Couinaud's liver segments. *J Ultrasound Med.*, **17:**375-81.

SNELL RS (1998) Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Fonksiyonel Anatomi, (Çeviri Editörü: Yıldırım M.), Spatium retroperitoneale-Üriner Sistem, Karın arka duvarındaki arterler, Karın arka duvarındaki sinirler, Nobel Tıp Kitabevleri ve Yüce Yayımcılık, **5:**224-237.

SOBIN C, PARISI N, SCHAUB T, GUTIERREZ M, ORTEGA AX (2011). δ-Aminolevulinic Acid Dehydratase Single Nucleotide Polymorphism 2 and Peptide Transporter 2*2 Haplotype May Differentially Mediate Lead Exposure in Male Children. *Arch Environ Contam Toxicol.*, **61:**521-529.

SOZIO M, CRABB DW (2008). Alcohol and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **295(1):**10-16.

SUBRAMANIAN KS, MERANGER JC, BURNETT RT (1985). Kidney and liver levels of some major, minor and trace elements in two Ontario communities. *Sci. Total Environ.*, **42(3):**223-235.

SUMINO K, HAYAKAWA K, SHIBATA T, KITAMURA S (1975). Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch. Environ. Health*., **30(10):**487–494.

STEENLAND K, BOFFETTA P (2000). Lead and cancer in humans. *Am J Ind Med.*, **38:**295–299.

ST CLAIR, WS, BENJAMIN J. (2008). Lead intoxication from ingestion of fishing sinkers: a case study and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila).*, **47:**66-70.

STOHS SJ, BAGCHI D (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic. Biol. Med.,* **18:**321–336.

TABB MM, BLUMBERG B (2006). New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Mol Endocrinol.,* **20:**475-482.

TAKACS S, TATAR A (1987). Trace Elements in the Environment and in *Human Organs Environ. Res.,* **42:**312–320.

TAKEMOTO K, KAWAI H, KUWAHARA T, NISHINA M, ADACHI S. (1991). Metal Concentrations in Human Lung Tissue, with special reference to Age, Sex, Cause of Death, Emphysema and Contamination of Lung Tissue. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.,* **62:**579–586.

TEKBAŞ ÖF (2008). Environmental Factors and Cardiovascular Diseases. *TAF Prev Med Bull.,* **7(5):**435-444.

TELISMAN S, CVITKOVIC P, JURASOVIC J, PIZENT A, GAVELLA M, ROCIC B. (2000). Semen Quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect.,***108:**45-53.

TERAOKA H, (1981). Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan, *Arch. Environ. Health*., **36(4):**155–164.

TONG S, VON SCHIRNDING YE, PRAPAMONTOL T (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ.,* **78(9):**1068-1077.

TREBLE RG, THOMPSON TS (1997). Preliminary Results of a Survey of Lead Levels in Human Liver Tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.,* **59:** 688-695.

TUNCOK Y, KALYONCU İN (2007). T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, Birinci Basamağa Yönelik ZEHİRLENMELER TANI ve TEDAVİ REHBERLERİ, ISBN: 978-975-590-228-9, 189-191.

TÜZEN M (2002). A comparison of sample preparation procedures for the determination of heavy metals in Lichen samples by GFAAS. *Analytical Letters.,* **35(10):**1667–1676.

UKPID (1996). Monograph for Lead. http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid25.htm.

U.S. DHHS (2003). U.S. Department of Health and Human Services. Report on Carcinogens Background Document for Lead and Lead Compounds. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/newhomeroc/roc11/Lead-Public.pdf.

XIA L, LIANG S, ZHOU X, XIA Y (1989). Concentration of trace eLements in human tissues in Hunan, China, and the relation of ratios of mutual metals to human health. *Trace Elem. Med.,* **6:**114-118.

Varian Basic Atomic Absorption Theory Australia Pty Ltd. (1997). (A.C.N. 004 559 540).

VAZIRI ND, DING Y, NI Z (2001). Compensatory up-regulation of nitric-oxide synthase isoforms in lead-induced hypertension: reversal by a superoxide dismutase-mimetic drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **298:**679–685.

VAZIRI ND, SICA DA (2004). Lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *Curr Hypertens Rep.,* **6:**314–320.

VICTERY W. (1988). Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: An overview. *Environ Health Perspect.*, **78:**71–76.

VON LINDER IH, SPALINGER SM, BERO BN, et al. (2003). The influence of soil remediation on lead in house dust. *Sci Total Environ.,* **303:**59–78.

VURAL N, (1996) Toksikoloji, Ankara: Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları. No.73, S:513-518, S:532-539.

WAALKES MP, DIWAN, BA,WARD JM, et al. (1995). Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy. Cancer Res., 55:5265–5271.

WAALKES MP, LIU J, GOYER RA, DIWAN BA (2004). Metallothionein-I/II double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney carcinogenesis: Role of inclusion body formation. *Cancer Res.*, **64:**7766–7772.

WITTMERS LE JR, AUFDERHEIDE AC, WALLGREN J (1988). Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch. Environ. Health.,* **43:**381-391.

WHO (2000). Air quality guidelines. 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization. http://www.euro.who.int/air/Activities/20050104_1.

WONG CK, YEUNG, H.Y., CHEUNG, R.Y., et al., (2000). Ecotoxicological assessment of persistent organic and heavy metal contamination in Hong Kong coastal sediment. *Arch Environ Contam Toxicol.,* **38(4):**486-493.

WONG, S.L., LYE, E.J. (2008). Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. *Health Reports.,* **19(4):**31-36.

Wikiversity Journal of Medicine Blausen gallery (2014). commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0592_KidneyAnatomy.

YIIN SJ, CHERN CL, SHEU JY (1999). Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *J. Toxicol. Environ. Health A.,* **57:**403–413.

YILMAZ H (2008). Otopsi Böbrek Dokusu Örneklerinde İz Element ve Toksik Metal Düzeyleri, Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Saglık Bilimleri Enstitüsü.

YILMAZ O (2002). Cadmium and lead levels in human liver and kidney samples obtained from Bursa Province. *International Journal of Environmental Health Research.,* **12:**181–185.

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

ZIMMERMAN-TANSELIA C, CAMPARA P, D'ANDREA F, et al., (1983). Psychological and physical complaints of subjects with low exposure to lead. *Hum Toxicol.,* **2:**615-623.

(1)[http://www.medivisuals1.com/internal-anatomy-of-liver-20304204xr.aspx]. Erişim Tarihi: 12/5/2015.

(2)[https://www.imaios.com/en/e-Anatomy/Thorax-Abdomen-Pelvis/Digestive-system-Illustrations]. Erişim Tarihi: 16/2/2015.

(3)[http://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/liver/portal_hypertension.pdf]. Erişim Tarihi: 1/3/2015.

(4)[https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=portal+system&lang=1]. Erişim Tarihi: 12/5/2015.

(5)[http://www.merckvetmanual.com/pethealth/dog_disorders_and_diseases/kidney_and_urinary_tract_disorders_of_dogs/noninfectious_diseases_of_the_urinary_system_in_dogs.html]. Erişim Tarihi: 20/6/2015.

(6)[http://www.rrnursingschool.biz/unity-companies/blood-supply.html]. Erişim Tarihi: 13/4/2015.

(7)[http://www.ila-lead.org/lead-facts/history-of-lead]. Erişim Tarihi: 13/4/2015.

EKLER

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

04

KARAR

Yrd.Doç.Dr. İbrahim DOLAK, Öğr.Gör. Enes ARICA araştırmacılar tarafından planlanan "Diyarbakır bölgesinde yapılan otopsilerde alınan doku örneklerinde metal düzeylerinin tespiti ve Divalan Metal Taşıyıcı Proteindeki (DMT1) polimorfizmin metal düzeylerine etkisi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Determination of metal leves in the autopsied tissue samples in Diyarbakır and effect of the Divalent Metal Transporter protein (DMT1) polymorphism to this metal levels " planned İbrahim DOLAK, Enes ARICA has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 25.12.2013	Saat (Hour): 13:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof.Dr.Aydın ECE	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hst.	
2	Prof. Dr.	Nuriye METE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç.Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç . Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Abdurrahim EMHAN	Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	İktisadi Bilimler	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Recep ÖTER	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

Gel.: 383

T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/ 529 03/09/2013
Konu: Bilimsel Kurul

DİYARBAKIR ADLİ TIP GRUP BAŞKANLIĞINA

Kim.Müh.Enes ARICA'ya ait, "Diyarbakır bölgesinde yapılan otopsilerde alınan doku örneklerinde metal düzeylerinin tespiti ve Divalan Metal Taşıyıcı Proteindeki (DMT1) polimorfizmin metal düzeylerine etkisi" isimli çalışma önerisi; 03/09/2013 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş olup, kemik örneklerinin dışında örnek alınması koşuluyla uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK
BAŞKAN

Adli Tıp Kurumu, Telefon: (0 212) 454 15 00 Faks:(0 212) 454 15 82
Çobançeşme Mah. Kımız Sok. Bahçelievler/İST. Elektronik Ağ: www.atk.gov.tr

T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/486 03/09/2013
Konu: Bilimsel Kurul

Sayın, Kim.Müh. Enes ARICA

"Diyarbakır bölgesinde yapılan otopsilerde alınan doku örneklerinde metal düzeylerinin tespiti ve Divalan Metal Taşıyıcı Proteindeki (DMT1) polimorfizmin metal düzeylerine etkisi" isimli çalışma öneriniz; 03/09/2013 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş olup, kemik örneklerinin dışında örnek alınması koşuluyla uygun görülmüştür.

Bilginize rica ederim.

Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK
BAŞKAN

Adli Tıp Kurumu, Telefon: (0 212) 454 15 00 Faks:(0 212) 454 15 82
Çobançeşme Mah. Kımız Sok. Bahçelievler/İST. Elektronik Ağ: www.atk.gov.tr

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Enes

Soyadı : ARICA

Doğum Yeri ve Tarihi : Karabük, 29 / 09 / 1983

Medeni Hali : Evli

Askerlik Durumu : 17 Ocak 2012 itibarıyla tamamlandı.

İletişim Adresi : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilimdalı. Kıtılbıl Mah, SUR/D.BAKIR
+90 (412) 2488001

e-mail : enesarica@gmail.com

II- Eğitimi

2009-2010 Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü Disiplinlerarası Adli Kimya ve Adli Toksikoloji (Yüksek Lisans: Plasenta Dokusunda Krom Düzeyinin Tespiti) - ANKARA

2002-2007 Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisligi (Lisans: Biyolojik Materyalden Aktif Karbon Üretimi) - ANKARA

Yabancı Dil: İngilizce (İyi düzeyde), Portekizce (Orta seviyede)

IV- Mesleki Deneyimi

2013-2014 Erasmus Değişim Programı ile 6 ay süreyle Portekiz-Porto Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji ABD araştırmacı.

2012-Halen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilimdalı- Öğretim Görevlisi.

V- Kongre Sempozyum ve Seminerler

***Türkiye'de Adli Toksikolojinin Bugünün ve Geleceği** kursu 20 Aralık 2010, (Hacettepe Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı ve Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı) (Ankara).

***I.Adli Toksikoloji Günleri** 14-16 Nisan 2011, (Adli Tıp Kurumu) (İstanbul).

***Strategic Action Plan for Improving Access to Opioid Medication Conference** 2 Mayıs 2012, ATOME (Acces to Opioid Medication In Europe) (Ankara).

***22nd Congress of the International Academy of Legal Medicine** 5-8 Temmuz 2012, IALM (International Academy of Legal Medicine) (İstanbul).

***Trafikte Alkol ve Uyuşturucu İle Etkin Mücadele Sempozyumu** 15-16 Ekim 2012, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı (Manisa).

***8.Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi** 15-18 Kasım 2012, TTD (Türk Toksikoloji Derneği) (Antalya).

***10.Adli Bilimler Kongresi** 22-24 Kasım 2012, ATUD (Adli Tıp Uzmanları Derneği) (İstanbul).

***Kromatografi Kongresi** 19-22 Haziran 2013, (Uludağ Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Fen Fakülteleri Kimya Bölümleri ortaklaşa) (Bursa).

***49th Congress of the European Societies of Toxicology** 1-4 Eylül 2013, (EUROTOX) (Interlaken, Switzerland).

***1.Uygulamalı Kromatografi Lisansüstü Yaz Okulu** 24-27 Eylül 2013, (Onzekiz Mart Üniversitesi, Ege Üniversitesi ortaklaşa) (Çanakkale).