



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENÇ ERİŞKİNLERİN (18-24 YAŞ) KAN VE İDRAR
ÖRNEKLERİNDE AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

NİLAY TOPAL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fehime Aksungar

İSTANBUL-2023



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENÇ ERİŞKİNLERİN (18-24 YAŞ) KAN
VE İDRAR ÖRNEKLERİNDE AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

NİLAY TOPAL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fehime Aksungar

İSTANBUL-2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

01/06/2023

Nilay TOPAL

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle her zaman kendimi geliştirmeme katkı sağlayan, motive edici ve çözümcül tavrıyla moralimi hep yüksek tutan, iş hayatımda olduğu gibi öğrenciliğim boyunca da kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Fehime Aksungar’a,

Yüksek lisans eğitimimde emeği geçen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Aysel Özpınar’a ve bölümdeki değerli hocalarıma,

Lisansüstü eğitim yapma fikrine beni teşvik eden ve bu süreçte manevi desteğiyle yanımda olan sevgili arkadaşım Julide Coşkun’a, ilk günden son güne kadar güzel enerjisiyle katkısını esirgemeyen çalışma arkadaşım Meltem Pak’a ve okyanus ötesinden farklı bakış açılarıyla bakmamı sağlayarak hayatıma yön veren Türker Topal’a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında beni destekleyen ve yüreklendiren, aldığım kararlarda yanımda duran, bu hayattaki en büyük şanslarım babam Kenan Düz’e ve sevgili eşim Soner Topal’a,

Bu süreçte vakit geçiremediğimiz her anı yaşından daha olgun karşılayarak aslında en büyük fedakarlığı ve desteği gösteren canım oğlum Yağız Efe Topal’a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 Toksik Ağır Metaller	8
2.1.1 Kurşun.....	8
2.1.2 Arsenik.....	15
2.1.3 Cıva.....	21
2.1.4 Kadmiyum	26
2.1.5 Krom	31
2.2 Fizyolojik Eser Elementler	36
2.2.1 Bakır.....	36
2.2.2 Çinko	40
2.2.3 Selenyum.....	43
2.2.4 Molibden	48
2.2.5 Manganez.....	50
2.2.6 Kobalt.....	53
2.3 Ölçüm Yöntemi	56
2.3.1 ICP-MS cihazı çalışma prensibi.....	56
3 GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1 Örneklerin Toplanması.....	59
3.2 Gereçler.....	60
3.3 Yöntem	60

3.3.1 Solüsyonların hazırlanması.....	60
3.3.2 Kalibrasyon ve kontrol çalışması	61
3.3.3 Örneklerin çalışılması	61
3.4 İstatistiksel Analiz.....	62
4 BULGULAR	63
5 TARTIŞMA	73
6 SONUÇ	85
7 KAYNAKLAR.....	86
8 EKLER.....	94
9 ÖZGEÇMİŞ	101



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALAD	δ - aminolevulinik asit dehidrataz
ALAS	Aminolevulinik asit sentetaz
ALS	Amyotrofik lateral skleroz
As	Arsenik
ATSDR	Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı
CAT	Katalaz
Cd	Kadmiyum
CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
Cr	Krom
Co	Kobalt
Cu	Bakır
DMA	Dimetil arsenik asit
EDTA	Etilendiamin tetra asetik asit
EPA	Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	Gama-aminobütirik asit
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hg	Cıva
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
ICP-MS	İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDA	Malon dialdehit
MeHg	Metil cıva
MMA	Monometil arsenik asit

MMT	Metilsiklopentadienil manganez trikarbonil
Mn	Manganez
Mo	Molibden
NHANES	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik oksit
O²⁻	Süperoksit
OSHA	Amerika Birleşik Devletleri İş Güvenliğı ve Sağlığı İdaresi
Pb	Kurşun
RBP	Retinol bağlayıcı protein
ROS	Reaktif oksijen türleri
Se	Selenyum
SOD	Süperoksit dismutaz
VKİ	Vücut kitle indeksi
VYA	Vücut yüzey alanına
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Zn	Çinko

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Periyodik tablo	6
Şekil 2. Ağır metallerin hücreye saldırısı sonucu ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması.	6
Şekil 3. Ağır metallere maruz kalmayı takiben oksidatif stres ve organ toksisitesi	7
Şekil 4. Vücutta konsantrasyona bağlı olarak ağır metallerin etkileri	8
Şekil 5. Kurşun toksisitesinin çeşitli mekanizmalarının sistematik gösterimi	12
Şekil 6. Kan kurşun seviyesindeki artış ile korele IQ seviyesinin etkilenişi	13
Şekil 7. İnorganik arseniğin metabolizması.	17
Şekil 8. Altı değerlikli kromun hücre içi toksisitesinin olası mekanizması ve hücre döngüsünün durmasına yol açan kanserojenik etkileri	33
Şekil 9. Selenyumun metabolizması	45
Şekil 10. ICP-MS cihazı bölümleri.	58
Şekil 11. Katılımcıların sosyo-ekonomik ve beslenme ile ilgili durumları	64
Şekil 12. Kan örneklerinde ölçülen ağır metal seviyelerinin dağılım grafikleri	66
Şekil 13. Serum örneklerinde ölçülen ağır metal seviyelerinin dağılım grafikleri	67
Şekil 14. İdrar örneklerinde çalışılan ağır metal seviyelerinin dağılım grafikleri	68

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Arsenik toksisitesine bağı tırnaklarda beliren Mees çizgileri	19
Resim 2. Arsenikozis hastasında ellerin ve ayakların üst yüzeylerini etkileyen keratoz	19
Resim 3. Avuç içi derinin hiperkeratinizasyonu	20
Resim 4. Krom maruziyetine bağı kontakt dermatit ve ülserleşme	35
Resim 5. ICP- MS 7500c model Agilent marka cihaz	57



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Başlıca bakır metaloenzimleri ve fonksiyonları	38
Tablo 2. Kullanılan araç ve gereçler	60
Tablo 3. ICP-MS çalışma koşulları	62
Tablo 4. Katılımcıların demografik özellikleri	63
Tablo 5. Katılımcıların kan, serum ve idrar örneklerinde ağır metal seviyelerinin karşılaştırması	65
Tablo 6. Kan örneklerinden ölçülen ağır metal düzeylerinin istatistiksel analizleri..	66
Tablo 7. Serum örneklerinden ölçülen ağır metal düzeylerinin istatistiksel analizleri.....	67
Tablo 8. İdrar örneklerinden ölçülen ağır metal düzeylerinin istatistiksel analizleri.	68
Tablo 9. Sigara kullanımına göre kan örneklerinde ağır metal seviyeleri	69
Tablo 10. Cinsiyete göre kan örneklerinde ağır metal seviyeleri.....	69
Tablo 11. Deniz ürünü tüketimine göre kan örneklerinde ağır metal seviyeleri.....	70
Tablo 12. Cinsiyete göre serum örneklerinde ağır metal seviyeleri.....	70
Tablo 13. Deniz ürünü tüketimine göre serum örneklerinde ağır metal seviyeleri....	71
Tablo 14. Alkol tüketimine göre idrar örneklerinde ağır metal seviyeleri.....	71
Tablo 15. Cinsiyete göre idrar örneklerinde ağır metal seviyeleri.....	72
Tablo 16. Deniz ürünü tüketimine göre idrar örneklerinde ağır metal seviyeleri.....	72

ÖZET

Genç Erişkinlerin (18-24 Yaş) Kan ve İdrar Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Araştırılması

Ağır metaller yer kürede doğal olarak bulunurlar ve antik dönemlerden beri insanlar tarafından çeşitli amaçlar için kullanılmaktadırlar. Son yüzyılda endüstriyel kullanımlarının artması ağır metallerin, hem çevre kirleticisi unsuru olmalarına hem de canlılar ile temasının önemli ölçüde artmasına neden olmuştur. İnsanlar için toksik olan bu ağır metallerin toksisiteleri doza, maruziyet yoluna ve süresine bağlı olmanın yanı sıra bireylerin beslenme durumu ve yaşı gibi birçok faktöre bağlıdır. Özellikle çocukluk ve ergenlik dönemi ağır metal maruziyetleri, ilerleyen yaşlarda mental ve fiziksel hastalıklara neden olabilmektedir. Bu dönemlerde maruz kalınan ağır metal toksisitesi, ileri yaşlarda değişik bulgular gösteren bireylerde ayırıcı tanıda akla gelse bile, o anda ağır metal düzeyleri normal bulunmakta ve toksisite ispat edilememektedir. Dolayısı ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkeleri okul öncesi çocuklarda tarama programları başlatmıştır. Toprak, hava ve suyun ağır metal konsantrasyonları bölgesel olarak farklılık gösterir. Bu nedenle maruziyetin tespiti için biyolojik ve ekolojik sistemlerde ağır metal seviyelerinin belirlenmesi dünya çapında önem kazanmıştır. Bu çalışmada, ülkemizde nüfusun ve çevre kirliliğinin yoğun olduğu İstanbul'da yaşayan gençlerin ağır metal seviyeleri İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) ile ölçülmüştür. 18-24 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerin kan, serum ve idrar örneklerinde ölçülen ağır metal seviyeleri, ABD Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıtları Ajansı'nın (ATSDR) belirttiği sağlıklı insanlarda kabul edilebilir üst sınır seviyelere göre değerlendirilmiştir ve Türkiye'de yapılan ender çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamız ile ilk defa İstanbul'da ve Marmara bölgesinde bu yaş grubunda ağır metal düzeyleri ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ağır Metal, Eser Element, ICP-MS, Arsenik, Cıva

ABSTRACT

Investigation of Heavy Metal Levels in Blood and Urine Samples of Young Adults (18-24 Ages)

Heavy metals are found naturally in the earth and have been used by humans for various purposes since ancient times. The increase in their industrial use in the last century has caused heavy metals to be an environmental pollutant and their contact with living things has increased significantly. The toxicities of these heavy metals, which are toxic to humans, depend on the dose, route and duration of exposure, as well as many factors such as the nutritional status and age of the individuals. Especially childhood and adolescence heavy metal exposures can cause mental and physical diseases in later ages. Although heavy metal toxicity exposed during these periods comes to mind in the differential diagnosis of individuals with different findings in advanced ages, heavy metal levels are found to be normal at that time and toxicity cannot be proven. Therefore, the United States (US) and European countries have started screening programs for preschool children. Heavy metal concentrations in soil, air and water vary regionally. For this reason, determination of heavy metal levels in biological and ecological systems for the detection of exposure has gained worldwide importance. In this study, heavy metal levels of young people living in Istanbul, where the population and environmental pollution are intense in our country, were measured by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS). Heavy metal levels measured in blood, serum and urine samples of healthy young adults aged 18-24 were evaluated according to the acceptable upper limit levels in healthy humans as specified by the US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and compared with rare studies conducted in Turkey. With our study, heavy metal levels in this age group were revealed for the first time in Istanbul and the Marmara region.

Keywords: Heavy Metal, Trace Element, ICP-MS, Arsenic, Mercury

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır metaller genel olarak yoğunluğu 5g/cm^3 'ten fazla olan metaller olarak tanımlanmaktadır. Tıpta bu tanım tüm toksik etkiye sahip olan elementleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir (1). Doğada kendiliğinden hidroksitler, oksitler, sülfatlar, silikatlar ve organik bileşikler halinde bulunan ağır metaller, çeşitli doğa olayları sonucu çevreye yayılmaktadır (2). Doğal süreçlerin yanında endüstriyel, tarımsal, medikal, evsel ve teknolojik uygulamalarda kullanımlarının artması, ağır metallerin canlılar ile temasını önemli ölçüde arttırmıştır (3).

Ağır metallerin endüstriyel kullanımlarının artması sonucu insanların maruziyeti de artmış ve bu durum küresel çapta bir halk sağlığı endişesi haline gelmiştir. Toprak, içme suyu ve solunan hava başta olmak üzere elektronik ürünler, metal eşyalar, kozmetik ve tıbbi ürünler, mutfak gereçleri, plastikler ve boyalar ağır metal maruziyeti için risk oluşturmaktadır. Mevcut riski tespit etmek için belirlenmiş referans değerleri ile mevcut popülasyona dayalı diyet, demografik bilgi ve sosyal alışkanlıkların karşılaştırıldığı çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır.

Ağır metaller, insan vücudunda etkilerini reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine neden olarak ve oksidatif stresin toksisitesinde rol oynayarak göstermektedirler. Bu, metabolizma, detoksifikasyon ve hasar onarımında yer alan bazı enzimlerin, hücre organellerinin ve bileşenlerin etkilenmesine, DNA hasarına, karsinojeneze veya apoptoza neden olabilmektedir (4). Hücre içi metabolik süreçlerde oluşan bu hasarlar renal, kardiyovasküler, gelişimsel ve nörolojik hastalıklara, üreme bozukluklarına ve çeşitli kanserlere yol açan organ ve sistemlerin etkilenmesine neden olmaktadır (3).

Arsenik (As), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) ve krom (Cr^{+6}) biyolojik bir fonksiyonu olmayan ve çok düşük dozlarda bile toksik etki gösteren ağır metallerdir. Bakır (Cu), selenyum (Se), çinko (Zn), demir (Fe), molibden (Mo), manganez (Mn) ve kobalt (Co) gibi biyolojik fonksiyonlara sahip fizyolojik eser elementlerin ise besinler yolu ile alınması gerekir. Fizyolojik eser elementler, bazı enzimlerin önemli bileşeni olabilir ya da çeşitli oksidasyon ve indirgeme tepkimelerinde önemli rollerde

bulunabilirler. Ancak vücutta gerekli dozu aştıklarında fizyolojik eser elementler de toksik etki göstermektedirler (1).

Toksik metallerin vücuda etkileri üzerine yapılan çok sayıda çalışma otizm ile ağır metal biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (5). Kurşunun çok düşük konsantrasyonlarda bile dikkat eksikliği ve hiperaktivite için bir risk faktörü olduğu (6) ve ergenlerde saldırganlık davranışları ile yüksek ağır metal seviyelerinin ilişki olduğu belirtilmektedir (7). Özellikle çocukluk dönemindeki bireyler kronik ağır metal zehirlenmesine erişkinlerden daha duyarlıdır ve çok daha düşük kan konsantrasyonlarında etkilenme göstermektedirler (8). Vücut ağırlıklarına göre daha geniş bir vücut yüzey alanına (VKA) sahip olduklarından çocukların, toksisiteye duyarlılıkları farklı metabolizma, absorpsiyon ve atılım hızlarıyla ilişkilendirilmektedir (9).

Genç erişkinlik dönemi ise aileden bağımsız çevre ile iletişimin, trafikte geçirilen zamanın, hazır gıda yeme alışkanlıklarının, teknolojik ve kozmetik ürünlerin kullanımının arttığı ve sosyal çevrede sigara dumanı gibi daha fazla zararlı maddelere maruz kalındığı bir dönemdir. Ülkemizde çocuk ve ergen yaş gruplarında ağır metal düzeyi belirlemesine yönelik bazı çalışmalar bulunurken (10, 11) özellikle genç erişkinlik dönemini içeren yaş gruplarına özgü ağır metal düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile Türkiye’de özellikle çevre kirliliğinin yoğun yaşandığı İstanbul’da yaşayan 18-24 yaş aralığındaki sağlıklı genç erişkinlerin kan, serum ve idrar örneklerinde ağır metal düzeyleri incelenmiştir. Kan örnekleri ile son maruziyeti yansıtan dolaşımdaki ağır metal seviyelerinin, idrar örnekleri ile kronik maruziyeti yansıtacak dokularda biriken seviyelerin tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Bu tez çalışması ile ilk defa ülkemizde, bu yaş grubunda ağır metal düzeyleri belirlenmiş ve çevresel maruziyet araştırılmıştır. Ayrıca bu yaş grubunda, risk içermeyen bireylerde ağır metal düzeyleri ortaya konmuştur.

2 GENEL BİLGİLER

Metaller kendine özgü renklere sahip, parlak, pozitif iyon oluşturmak için istekli olarak elektronlarını veren elementlerdir. Periyodik cetvelde bulunan 118 elementin 84 tanesi metal özelliği taşır. Elektrik ve ısıyı iyi iletme ve işlenebilirlik özelliklerinin yüksek olması nedeniyle metallerin çoğu sanayide kullanılmaktadırlar. Ağır metaller genel olarak yoğunluğu 5 gr/cm^3 'ten büyük olan metaller olarak tanımlansa da tıp biliminde bu tanım, elementlerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın biyolojik sistemlerde toksik etki gösteren metaller olarak ifade edilir. Bu gruba kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, selenyum, bakır, nikel, cıva ve çinko olmak üzere 60 tan fazla metal dahildir (12) (Şekil 1).

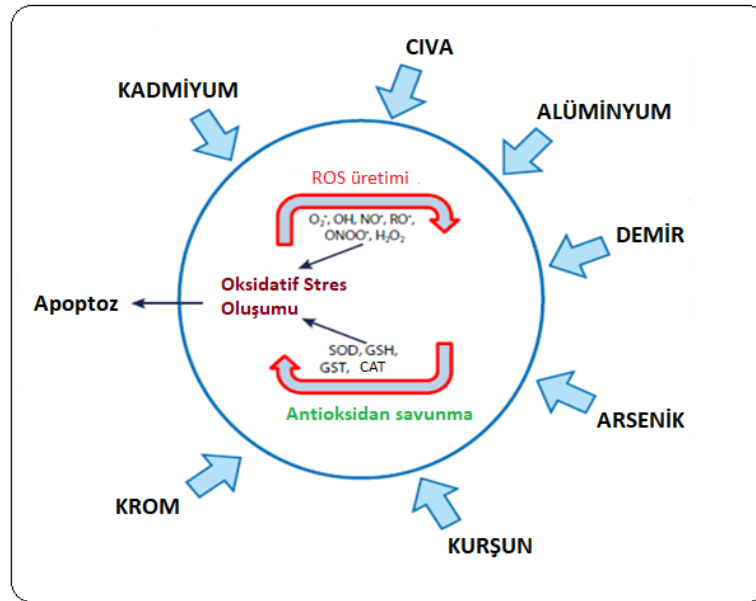
Yeryüzünde doğal şekilde bulunan ağır metaller, yanardağ patlamaları, atmosferik yağış, kayaçların parçalanması, deniz tuzunun serpilmesi, orman yangınları, erozyon, rüzgar gibi doğa olayları sonucu bulundukları alanlarından farklı çevresel bölgelere salınmaktadırlar (2). Ağır metallerin insan kökenli yayılımları takı, su borusu, silah gibi çeşitli amaçlar için kullanılmalarıyla antik dönemlere kadar uzanmaktadır ve asırlar boyunca insanlara biyolojik etkileri bilinmeden kullanılmıştır. Sanayileşme dönemi ile giderek artan kullanımları yayılımlarının da hızla artmasına neden olmuş ve canlılar ile temasını da arttırmıştır. İnsan kökenli faaliyetler, doğal süreçlerle kıyaslandığında, krom ve arseniğin 3 kat, kurşun ve cıvanın 6 kat, kadmiyumun 8 kat, selenyumun 19 kat daha fazla yerküreye salınmasına sebep olmaktadır (13).

Ağır metallerin ekosfere yayılmasında en etkili olan endüstri alanları içinde demir çelik sanayi, atık yakma ve enerji üretim tesisleri, gübre sanayisi, klor-alkali sanayisi ve cam üretimi yer almaktadır (13). Sanayi atık sularındaki ağır metallerin önemli bölümü arıtma çamurunda bulunur, çözünmüş kısımları ise yeryüzünün yüzey sularına ve denizlere ulaşır. Buralardan hareketle içme suyuna, havaya, toprağa karışan ağır metaller besin zincirine ulaşırlar. Besin zincirinin ilk basamağından en üst basamağına ulaşana kadar birikerek gelen ağır metaller, solunum, deri ve ağız yoluyla insan vücuduna girdikten sonra da yarı ömürleri çok uzun olduğundan ve kolay metabolize olamadıkları için dokularda birikme eğilimindedirler (13, 14).

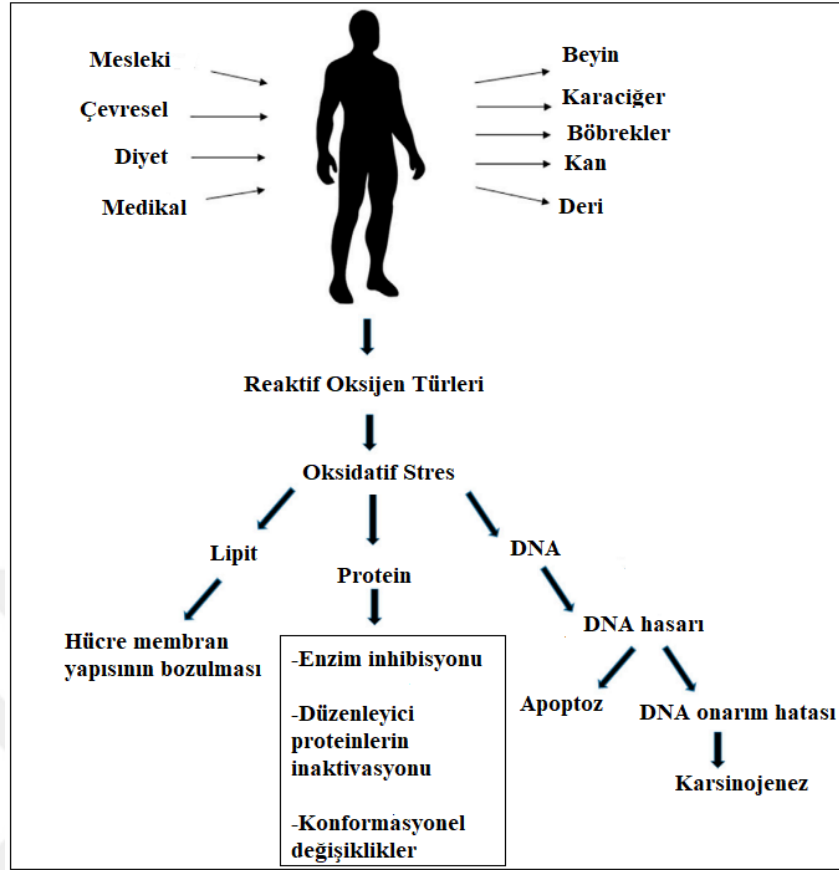
Group→	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
↓Period																			
1	1 H																	2 He	
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr	
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe	
6	55 Cs	56 Ba	*	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	*	103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
			*	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb		
			*	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No		

Şekil 1. Periyodik tablo

Ağır metaller etkilerini, enzim ve proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu yoluyla gösterirler. Hayati makromoleküllerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olan ROS, oksidatif stresin ortaya çıkmasına da neden olur. Oksidatif stresi, hücre membran yapısının bozulması, enzim ve proteinlerin inhibisyonları, konformasyonel değişiklikler, DNA hasarı, apoptoz ve karsinogenez süreçleri takip edebilmektedir (15) (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. Ağır metallerin hücreye saldırısı sonucu ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması (16).

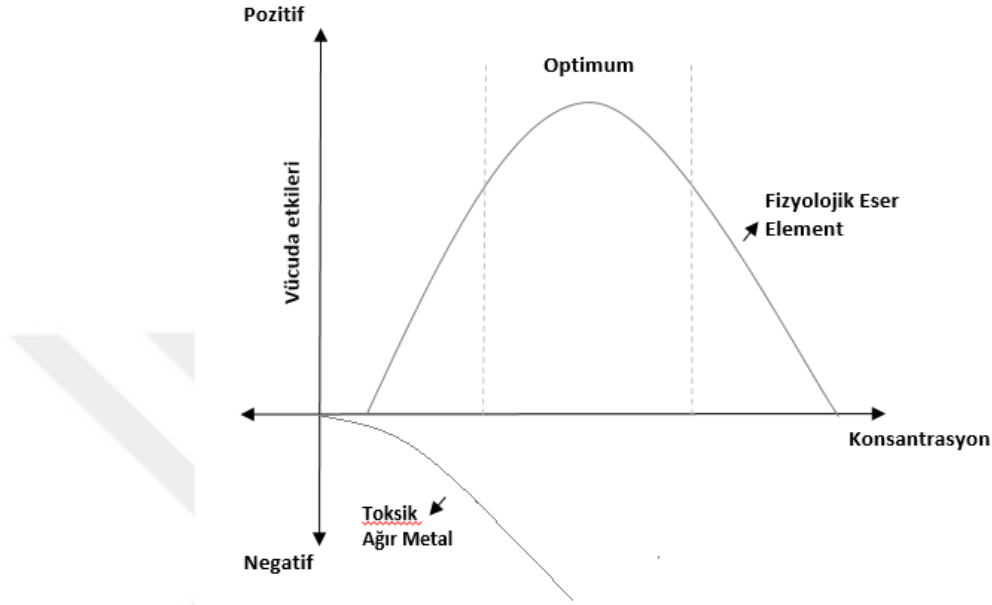


Şekil 3. Ağır metallerle maruz kalmayı takiben oksidatif stres ve organ toksisitesi (15).

Ağır metaller, vücutta biriktiği hedef organı etkilemekle beraber metallerle karşı duyarlı olan birçok organ ve sistemleri de etkilemektedirler. Bu etkiler, organ fonksiyon bozuklukları, metabolik anormallikleri, hormon etkilerinde değişiklikleri, konjenital bozuklukları, bağışıklık sistemi işlev bozuklukluklarını ve kanseri içermektedir (12, 15).

Ağır metaller vücutta çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan eser elementler olarak sınıflandırılır. Vücutta bulunma durumlarına göre eser elementler fizyolojik ve toksik olarak ikiye ayrılırlar. Bakır (Cu), selenyum (Se), çinko (Zn), molibden (Mo), manganez (Mn) ve kobalt (Co) gibi çeşitli fizyolojik eser elementler bazı enzim, vitamin, hormonların önemli bileşeni olabilir ve çeşitli tepkimelerde kofaktör olarak rol oynayabilirler. Vücutta belli bir derişimde (1-10 ppm (mg/L)) bulunması gereken bu fizyolojik eser elementlerin eksikliği çeşitli hastalıklara neden olduğu gibi vücutta bulunmaları gereken dozu aştıklarında da ağır metaller gibi toksik etki gösterebilirler. Kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg), arsenik (As) ve krom (Cr)

gibi toksik ağır metaller ise vücutta hayati bir fonksiyonu olmayan ve çok düşük derişimlerde (1-10 ppb ($\mu\text{g/L}$)) bile insan vücudunda toksik etki gösteren metallerdir (4, 12) (Şekil 3).



Şekil 4. Vücutta konsantrasyona bağlı olarak ağır metallerin etkileri (13).

2.1 Toksik Ağır Metaller

Kurşun, cıva, kadmiyum, arsenik ve bazı krom bileşikleri (Cr^{6+}) düşük maruziyet seviyelerinde bile toksik etki göstererek çoklu organ hasarına neden olduğu bilinen sistemik toksik ağır metallerdir. Amerika Çevre Koruma Ajansı (EPA) ve Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre bu metaller "bilinen" veya "muhtemel" insan kanserojenleri olarak sınıflandırılmaktadır (4).

2.1.1 Kurşun

Atom numarası 82, yoğunluğu $11,34 \text{ g/cm}^3$ olan kurşun (Pb), periyodik cetvelde IV A sütununda bulunur (Şekil 1) ve bu grupta en metalik özellik taşıyan metaldir (12). Mavimsi gri renkte ve parlak olan kurşun, işlenebilirlik özelliği yüksek, korozyona karşı dirençli ve yumuşak bir metaldir (17). Kurşun yerkabuğunda yaygın olarak dağılmış halde 16 ppm seviyesinde bulunur. Genelde kükürt, karbon, oksijen içeren

minerallerde (+2) veya (+4) oksidasyon halinde bulunan kurşunun metalik formuna (Pb^0) nadiren rastlanır. Doğada en yaygın kurşun içeren mineraller, galen (PbS), anglesit ($PbSO_4$), serüzit ($PbCO_3$) ve minium (Pb_3O_4)'dur. Kurşun, başlıca kurşun arsenat, kurşun kromat, kurşun nitrat, kurşun arsenit ve kurşun tiyosinat gibi inorganik bileşikler yaparken tetrametil kurşun ve tetraetil kurşun gibi organik bileşikler de yapabilir (18).

2.1.1.1 Maruziyet

Kurşun insan etkinliği sonucu doğaya ve canlılığa en çok zarar veren ağır metaller arasında birinci sırada yer almaktadır. Roma imparatorluğu döneminde su sistemlerinde, takı ve süs eşyaları yapımında, yiyecek ve içecek kaplarında ve hatta şarapta tatlandırıcı olarak kullanılmıştır. 19. yy'da kurşunun en yaygın kullanımı, benzinde kullanılan organik kurşun bileşikleri şeklindedir. Ayrıca evlerin korozyona karşı korunması için boyalarda, su borularında, ev eşyalarında ve perde ağırlıklarında yaygın olarak kurşun kullanılmıştır. Bu kullanımları günümüzde kısıtlanmış olsa da hala kullanımda olabilmekte ve sürekli kurşun yayabilmektedir. Ayrıca evlerde bir kez kullanılan kurşun içerikli boyalar, iyi temizlenmezse üzerine modern boyalar gelse dahi, kurşun yaymaya devam etmektedir. Kurşun ev tozuna karışmakta ve inhalasyon yolu ile vücuda alınmaktadır (17).

Günümüzde kurşunun en yaygın kullanımı akü ve endüstriyel pil imalatıdır (%71). Ayrıca pigment (%12), askeri mühimmat (%6) ve kablo izolasyonu (%3) üretimleri de kurşunun en çok kullanıldığı alanlarıdır. Bunların yanında kurşun seramik kaplamada, cam üretiminde, lehim yapımında, bronz ve pirinç alaşımlarda, kozmetik ürünlerde ve saç boyalarında, böcek ilaçlarında, fungusit üretiminde ve plastik oyuncak yapımında kullanılmaktadır. Kurşun boyalı evlerdeki tozlar ve kurşun yayan endüstrilerin yakınlarındaki topraklar yüksek düzeyde kurşun içerebildiğinden özellikle çocuklar için önemli maruziyet kaynakları olmaktadır. Bu gözlemlere dayalı çalışmalar, en yüksek kurşun alımının yaklaşık 2 yaşındaki çocuklarda görüldüğünü bildirmiştir. Çocukların nesneleri elden ağıza götürme ve parmaklarını emme davranışları kurşun alımı için ciddi risk oluşturmaktadır (17). Ayrıca özellikle büyük

şehirlerde bina artıkları ve molozlarından solunum havasına bol miktarda kurşun karıştığı gösterilmiştir (18).

Genel popülasyonun solunum yoluyla kurşuna maruz kalmasının en büyük sebebi 1920'li yıllarda organik tetraetil ve tetrametil kurşun bileşiklerinin benzine eklenmesidir. 1973 yılında EPA, insanlarda ciddi sağlık riski oluşturduğu için kurşun emisyonunu azaltma programı başlatmıştır ve 1990 yılında kurşun içeren benzin kullanımı yasaklanmıştır. Ancak 1996 yılında bu yasak, kurşunsuz benzinin eser miktarda kurşun içermesi kuralı ile değişikliğe uğramıştır. Günümüzde kurşun katkı maddesi içeren benzin, uçak, yarış arabası, tarım ekipmanı ve deniz motoru gibi motorlarda kullanılmaya devam etmektedir (18). Bununla birlikte Amerika'da 1983'ten 1995'e kadar yürütülen çalışmalar, kurşunsuz benzin kullanımıyla beraber kan kurşun seviyelerinin önemli oranda düştüğünü göstermektedir (19). Kurşuna solunumla maruziyetin bir diğer önemli sebebi sigara kullanımıdır ve bir adet sigara 3-12 µg kurşun içerebilmektedir.

Kurşunla lehimlenmiş bakır borular ya da kurşun içeren pirinç bağlantılı plastik borular içme suyunun kurşunla kontamine olmasına neden olmaktadır. Suyun boruda ne kadar süre durduğu da kurşun seviyesini etkilemektedir. Hamburg'da eski tesisat sistemlerinde kurşun boruların yaygın olduğu bir bölgede yapılan bir araştırma, suyun içilmeden önce borulardan akıtılmasının kan kurşun düzeyini önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir (20).

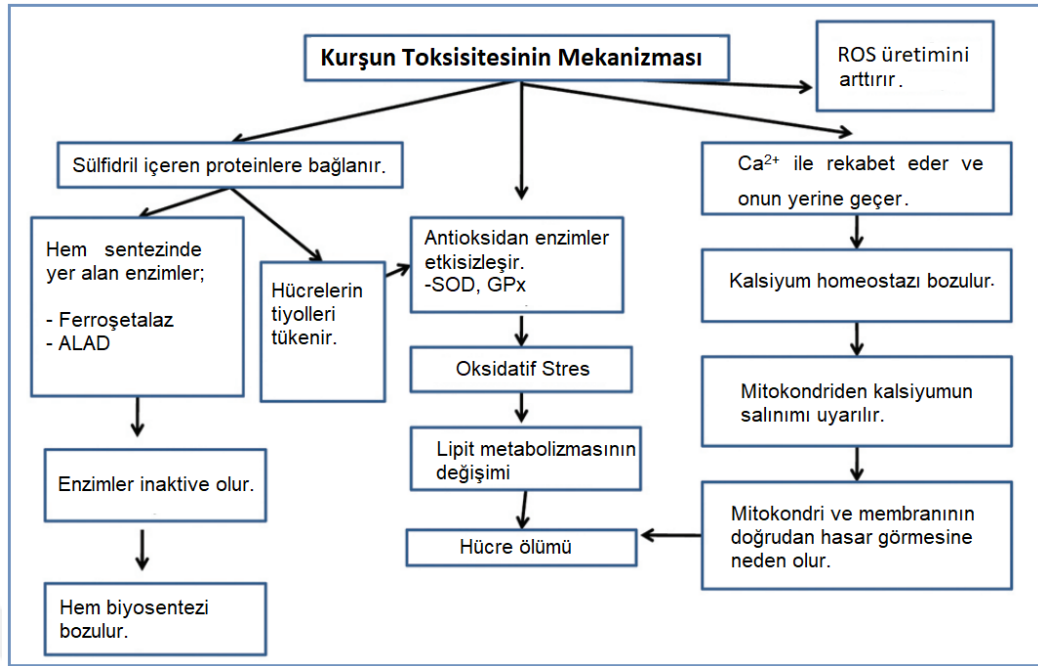
Kurşunun havadan birikimi sonucu bitkilere ve dolayısıyla hayvansal gıdalara ulaşmasına bağlı olarak birçok gıda diyetle kurşun alımına katkıda bulunabilir. Üzüm bağlarında fungusit olarak kullanılan kurşun arsenat içeren şaraplar, metalik kurşun mermileri içerebilen av etleri, kurşun sırlı veya kurşunla kaplanmış çanak çömlekler oral yolla kurşun maruziyetlerine neden olabilmektedir. Mesleki kurşun maruziyetlerinin ana nedeni ise kurşun buharlarının ve tozlarının havadan solunum yoluyla alınmasıdır (17). Amerika İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi (OSHA), işçilerin kan kurşun seviyelerini 40 µg/dL'nin altında tutmak için ortalama 8 saatlik iş yeri ortam havasında kurşun konsantrasyonunu 50 µg/m³ ile sınırlandırmıştır (18).

2.1.1.2 Toksisite Mekanizması

Kurşunun toksik etkilerinin çoğu, kalsiyum, çinko, magnezyum, selenyum ve manganez gibi metal iyonlarının yerini alarak iyon homeostazını bozmasıyla meydana gelmektedir. Kurşunun kalsiyum iyonu ile rekabeti, protein kinaz C, kalmodulin, osteokalsin ve NAD(P)H oksidaz gibi birçok kalsiyuma bağımlı proteinlerin işlevini bozarak sinyal iletimi, gen ekspresyonu, enerji metabolizması, hormonal düzenleme ve apoptoz gibi hayati süreçlerin bozulmasına neden olabilmektedir. Kurşun pikomolar konsantrasyonlarda bile nöral uyarılma ve hafıza depolamayı düzenleyen protein kinaz C'ye etkili kalsiyumun yerini alabilmektedir. Ayrıca kurşun, Na^+/K^+ , Ca^{+2} ve Mg^{+2} bağımlı ATPazları inhibe ederek kritik iyonların hücre membranında taşıma mekanizmasını bozabilmektedir (18).

Düz kas kasılması ve gevşemesinde sinyal düzenleyici magnezyum bağımlı bir enzim olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) fosfodiesterazın inhibisyonuna neden olmakta ve eritrositlerin sitozolünde bulunan pirimidin 5'-nükleotidaz enzimine magnezyum bağlanmasını inhibe ederek pirimidin nükleotitlerinin birikmesine neden olmaktadır (17). Ayrıca GATA proteinleri ve transkripsiyon faktörlerindeki çinko bağlayıcı alanlara bağlanan kurşun, bunların DNA'ya bağlanmasını engelleyerek gen ekspresyonunu düzenleme yeteneklerini bozmaktadır (18).

Hem biyosentezinde ise önemli enzimler olan ferroşelataz, aminolevulinik asit sentetaz (ALAS) ve δ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) enzimlerini inhibe eden kurşun, hematopoietik sistemi doğrudan etkiler. Ayrıca eritrositlerle ekstra sellüler sıvı arasındaki su-elektrolit alışverişini bozarak eritrositlerin su ve potasyum kaybetmesine neden olur. Her iki sürecin sonunda da anemi oluşmaktadır (21). Kurşun toksik etkileri Şekil 5'de özetlenmiştir (22).



Şekil 5. Kurşun toksisitesinin çeşitli mekanizmalarının sistematik gösterimi (22).

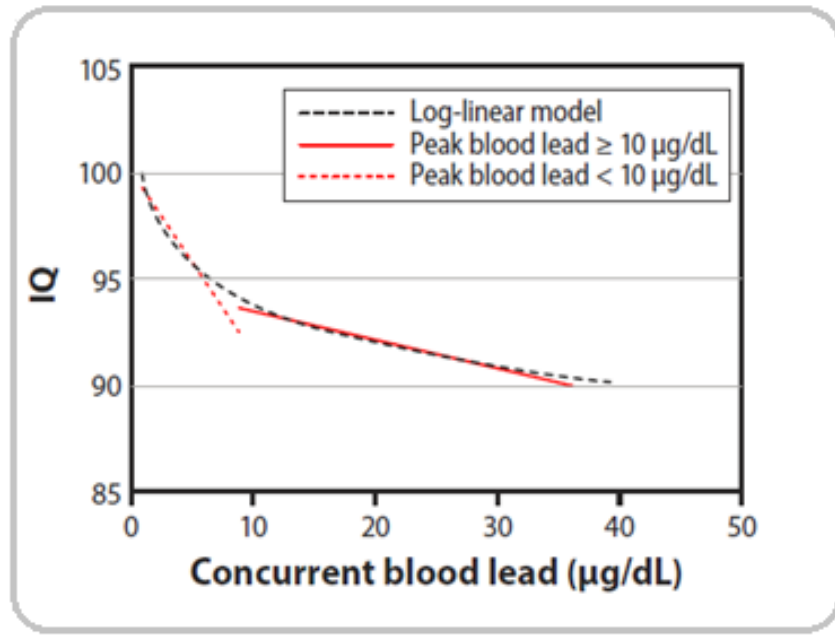
2.1.1.3 Vücuda etkileri

2.1.1.3.1 Nörolojik etkiler

Kurşun toksisitesinin en duyarlı hedefi sinir sistemidir. Erişkinlerde periferik sinir sistemi etkileri daha belirginken çocuklarda merkezi sinir sistemi daha çok etkilenmektedir. Kurşun maruziyeti ile ensefalopati oluşabilir ve başlıca belirtileri arasında dikkat süresinde azalma, baş ağrısı, halüsinasyonlar, kas titremesi, saldırganlık ve hafıza kaybı yer alır. Aşırı maruziyetlerde ise koordinasyon eksikliği, konvülsiyonlar, ataksi, deliryum, felç ve koma görülebilmektedir. Kurşun, periferik sinir sisteminde miyelin kılıfının kaybına neden olur. Bu, motor aktivitede azalmayı takiben periferik nöropatiye sebep olur. Sinir uyarılarının iletimi bozulur ve özellikle kas zayıflığı, kas koordinasyon eksikliği ve yorgunluğa neden olur (21).

Çocuklar genel olarak kurşunu yetişkinlerden daha fazla absorbe ederler. Dolaşımdaki kurşunun beyne ulaşımı kan beyin bariyerinin az gelişmişliğine bağlı olarak daha fazladır. Beyinde kurşun, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü ile etkileşime girerek esas olarak hipokampus bölgesini etkiler. NMDA-reseptör alt

birimlerinin ekspresyonunu değiştirir ve hipokampusta kalsiyuma duyarlı sinyal yolaklarının düzensizliğine yol açan kompleksler oluşturur (23). Çocuklarda güvenli kan kurşun seviyeleri son yıllarda ölkelerin endişe kaynağı haline gelmiştir. alışmalar 5 µg/dL'nin altındaki seviyelerin bile, azalmış zeka ve akademik başarı, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, davranış bozuklukları ve suçluluk dahil olmak üzere bir dizi olumsuz sağlık sonucuyla ilişkili olduğunu göstermektedir (24) (şekil 6).



şekil 6. Kan kurşun seviyesindeki artış ile korele IQ seviyesinin etkilenişi (24).

2.1.1.3.2 Kemik üzerine etkisi

Kemik ve dişlerde biriken kurşun, kalsiyumun yerine geçerek kemik hücresi işlevinde ve farklılaşmasında, büyüme hormonları ve kalsitropik hormonların işlevinde değişikliklere yol açar. Kemikle ilişkili proteinlerin kalsiyum tarafından inhibisyonu, D vitamini ile uyarılan osteokalsin üretimini baskılamaktadır. Bu etkilerine bağlı olarak çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun artmasına, diş çürüklerine, diş kaybına ve yetişkinlerde osteoporoza neden olmaktadır. Yüksek kurşun maruziyetleri diş etlerinde mavi-siyah kurşun çizgisi (burton çizgisi) ile karakterizedir (18).

2.1.1.4 Biyobelirteçler

Kurşunun %85-90'ı kanda eritrositlerde taşınır ve vücutta en çok kemikte, kemikten sonra karaciğer ve böbrekte birikim gösterir. Kan beyin bariyerini geçebilen kurşun özellikle hipokampusta, amigdalada ve koroid pleksusta yüksek seviyelerdedir. Kandaki kurşunun yarılanma ömrü 35 gün iken, yumuşak dokularda 40 gün ve kemiklerde 20-30 yıldır. Kurşunun vücuttan ana atılım yolu ise idrardır. Bunun yanında bir kısmı dışkı, tükürük ve ter ile de atılır. Kurşun ayrıca plasenta, süt ve meniye de dahil edilir (18).

Kan kurşun ölçümü, toksisitenin klinik değerlendirmesi için en iyi testtir. Kandaki kurşun konsantrasyonu esas olarak önceki birkaç ayın maruziyetini yansıtmaktadır. Kurşunun tüm organ sistemlerindeki sağlık etkilerini değerlendiren çalışmalar en düşük kan kurşun konsantrasyonlarında bile ($\leq 3,5 \mu\text{g/dL}$) nörolojik, renal, kardiyovasküler, hematolojik, immünolojik, üreme ve gelişimsel etkilerin olduğunu göstermiştir (18). Bu nedenle Amerika'da uzun yıllardır yapılan kan kurşun taramalarında üst sınır seviyesi, 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) önerisi üzerine $5 \mu\text{g/dL}$ 'ye düşürülmüştür. 2015-2018 yılları arasındaki Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verilerine dayanarak bu değer 1-5 yaş arası çocuklarda $3,5 \mu\text{g/dL}$ 'ye düşürülmüştür (25).

Klinik olarak kurşun maruziyetinin değerlendirilmesi için gram kreatinin başına idrar kurşun konsantrasyonu önemlidir ($\mu\text{g/gr}$ kreatinin). Sağlıklı insanlarda kabul edilebilir üst sınır idrar değeri $4 \mu\text{g/g}$ kreatinin, mesleki maruziyetlerde üst sınır $150 \mu\text{g/g}$ kreatinin'dir. 24 saatlik üriner kurşun ölçümü ise şelasyon tedavisinin izlenmesi için tercih edilir ve şelasyon tedavisi sonrası idrarda günlük kurşun atılımı için referans değer $600 \mu\text{g}$ 'dır (26, 27).

Plazmada kurşun konsantrasyonunun doğru bir şekilde ölçülmesi son derece zordur. $10 \mu\text{g/dL}$ 'lik kan kurşunun yaklaşık $0,04 \mu\text{g/dL}$ 'lik plazma düzeyleri, çoğu analitik tekniğin kantitasyon limitlerine yakındır ve tipik analitik uygulamalarla ortaya çıkan hemoliz nedeniyle önemli ölçüm hatasına katkıda bulunabilir. Ancak ICP-MS, plazmadaki kurşun ölçümleri için yeterli hassasiyeti sunmaktadır (18). Çalışmamızda

katılımcıların kan ve serum kurşun değerleri eş zamanlı olarak ölçülmüş ve karşılaştırmaları yapılmıştır.

2.1.2 Arsenik

Yoğunluğu 5,7 g/cm³ ve atom numarası 33 olan Arsenik (As), periyodik tablonun VA grubunda, fosfor ile antimon elementleri arasında yer alan bir metalloiddir (Şekil 1). Arsenik doğada elemental arsenik (As⁰), arsin gazı (As⁻³), organik ve inorganik bileşikler (+3 ve +5 değerlikli) halinde ve yaklaşık 3,4 ppm seviyesinde bulunur. En yaygın 3 değerlikli inorganik bileşikler; arsenik trioksit, sodyum arsenit ve arsenik triklorür' dür. 5 değerlikli inorganik bileşikler arasında da arsenik pentoksit, arsenik asit, kurşun arsenat ve kalsiyum arsenat gibi arsenatlar yer alır. Doğada en çok bulunan organik formları ise arsenekolin, arsenobetain veya organizmalar tarafından inorganik bileşiklerin metilasyonu sonucu oluşan monometilarsenik asit (MMA) ve dimetilarsinik asit (DMA) metabolitleridir (17).

2.1.2.1 Maruziyet

İnorganik arsenik bileşikler çok eski zamanlardan beri tedavi amaçlı kullanılmaktadır. 19. yy'da sedef ve astım gibi hastalıkların tedavisinde inorganik arsenik bileşiği olan Fowler çözeltisi kullanılmıştır (17). Günümüzde de çeşitli arsenik bileşikler küçükbaş ve kümes hayvanların parazitik tedavisinde kullanılmaktadır. Arsenik trioksit, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından akut promiyelositik lösemi tedavisinde bir antikanser ajan olarak onaylanmıştır ve kullanılmaktadır (4).

Arseniğin başlıca güncel kullanımları pestisitler, herbisitler, pamuk kurutucular, pigment yapımı, tekstil boyası, matbaa boyası, deri koruyuculuk ve ahşap koruyuculukta kullanılan arsenit ve arsenat bileşiklerini içerir. Son yıllarda yapay galyum arsenit ve indiyum arsenit kristalleri, yarı iletkenlerde, güneş pillerinde ve uzay araştırmalarında kullanılan malzemelerde önemli bileşen haline gelmiştir (17).

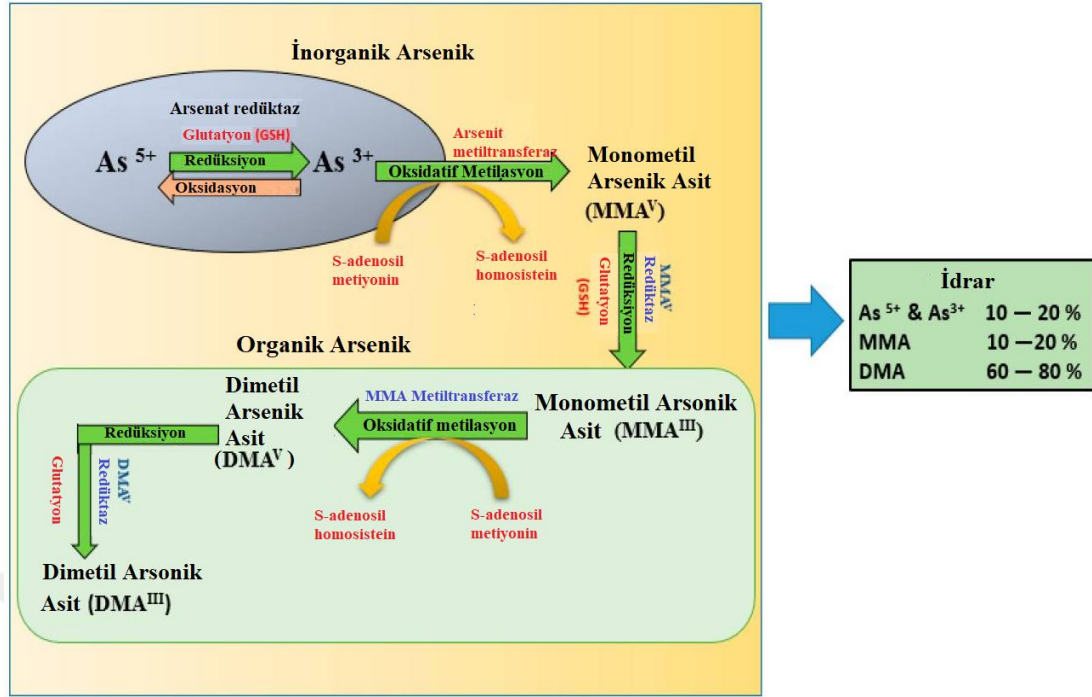
Arsenik, yüzey sularında, yeraltı sularında ve içme sularında yaygın olarak bulunur. Diyetle alınan arsenik miktarı içme suları ve deniz ürünleri tüketimi ile

önemli ölçüde etkilenir. Çoğu yiyecek, normalde 0,25 mg/kg'ın altında arsenik içerirken birçok kemikli balık türü 1 ila 10 mg/kg, dip balıkları, kabuklular ve deniz yosunları 100 mg/kg'dan fazla arsenik içerebilmektedir. Arsenikli pestisitlerle işlenmiş tarım arazilerinde ve arsenikle kirlenmiş sulama suyunda yetişen belirli bitkilerde yüksek arsenik tutulumu meydana gelmektedir. Bu, son yıllarda pirinç bazlı bebek mamaları için endişe kaynağı olmuştur (17). Arsenik pestisitleri püskürtülmüş üzüm ve tütün de insanların şarap yoluyla litrede 0,5 mg ve bir adet sigara dumanıyla 0,04-0,12 µg kadar arseniğe maruz kalmasına neden olabilmektedir (28). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), içme sularındaki arsenik konsantrasyonu için 10 µg/L (ppm)'lik maruz kalma sınırı belirlenmiştir. Ayrıca EPA oral yolla alınan arsenik maruziyetini kronik seviyede 0,3 µg/kg/gün, akut seviye de ise 5 µg/kg/gün olarak sınırlandırmıştır (17, 28).

Havadaki arsenit ve arsenat bileşiklerine maruz kalma, genelde arsenik içeren böcek ilaçları ve ahşap koruyucularla çalışan işçilerde meydana gelir. Arsenik koruyuculu ahşabın yakılması ve işlenmesi genel nüfus için de bir risk oluşturmaktadır. İnsektisit üretiminde en yüksek maruziyet karıştırma, eleme, kurutma, torbalama ve varil doldurma işlemlerinde bildirmiştir. Bunların dışında cevher eritme ve izabe testilerinde de arsenik dumanı ve tozlarına yüksek düzeyde maruz kalma meydana gelebilir. Mesleki maruziyetleri önlemek için OSHA, 8 saat süreli çalışma havasında inorganik arsenik bileşikleri için 0,01 mg/m³ ve arsin gazı için 0,05 mg/m³ maruziyet sınırı belirlemiştir (17).

2.1.2.2 Toksisite mekanizması

İnorganik arsenik vücuda alındığında iki ana süreç söz konusudur. Birincisi arsenat ve arseniti birbirine dönüştüren redüksiyon/oksidasyon reaksiyonları, ikincisi arseniti MMA ve DMA'ya dönüştüren metilasyon reaksiyonlarıdır. Metilasyonun ana merkezi karaciğer olup metabolik yolun sonucunda tüm metabolitler, %60-80 DMA'nın ana metabolit olduğu idrar yoluyla atılır (29) (Şekil 7).



Şekil 7. İnorganik arseniğin metabolizması (29).

Bu metilasyon sürecinin bir arsenik detoksifikasyon yolu olduğu düşünülse de son çalışmalar bir ara ürün olan üç değerlikli monometilarsonik asitin (MMA III) yüksek toksisiteye sahip olduğunu ve potansiyel olarak arsenik kaynaklı karsinogenezden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir (29).

İnorganik üç değerlikli arsenit, beş değerlikli arsenattan 2-10 kat daha toksiktir. Arsenit proteinler üzerindeki tiyol veya sülfhidril gruplarına bağlanarak 200'den fazla enzimi etkisiz hale getirirken, arsenat birçok biyokimyasal yolda yer alan fosfatın yerini alabilmektedir (4).

Fizyolojik koşullar altında arsenitin arsenata dönüşümü de hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşumuyla sonuçlanır. Arsenik mitokondri zar bütünlüğünü bozarak ve mitokondriyal kompleks II'de elektron taşıma sistemine katılan süksinat dehidrogenaz aktivitesini inhibe ederek süperoksit anyon (O²⁻) üretimine neden olur.

Arsenat, yapısal benzerlikleri nedeniyle fosfatla rekabet ederek ATP üretimini önemli ölçüde etkileyebilir. Normal glikolitik yolda, 1,3-bifosfo-D-gliserat, fosfatın D-gliseraldehit-3-fosfata enzimatik bağlanmasıyla oluşturulur. Ancak arsenat varlığında fosfat ile değiştirilerek geleneksel 1,3-bifosfo-D-gliserat yerine anhidrit 1-

arsenato-3-fosfo-D-gliserat oluşur. Oluşan anhidrit, 3-fosfo-D-gliserata ve arsenata hidrolize olur. Bu adımlar ATP üretiminin azalmasına neden olur (29).

Hem deneysel hem de insan dokularında arseniğin kromozomal anormallik, oksidatif stres ve değiştirilmiş büyüme faktörleri üzerinden karsinogenez etkisine dair kanıtlar yeterli olduğundan IARC, inorganik arsenik bileşiklerini insanlarda karsinogenik olan “Grup I maddeler” arasında sınıflandırmaktadır. İnsanlarda metabolize edilmeyen organik arsenik bileşikleri ise karsinogen olarak sınıflandırılmayan “Grup III maddeler” arasındadır (4, 30).

2.1.2.3 Vücuda etkileri

Arsenik akut zehirlenme vakaları genelde inorganik arsenik maruziyetlerinden kaynaklanmaktadır. 8 mg/kg arseniğe akut oral maruz kalma, solunum sıkıntısı, hemorajik bronşit ve pulmoner ödem dahil olmak üzere ciddi solunum etkilerine neden olabilir. Arsenik alımını takiben dakikalar veya saatler içinde kusma ve hemorajik ishal gerçekleşebilir. İlk günlerde baş ağrısı, zihinsel karışıklık, karın ağrısı, yüzde ödem, üst solunum yolu güçlüğü, nöbetler ve koma görülebilir. Ayrıca akut ensefalopati ($>2\text{mg As/kg/gün}$), böbrek yetmezliği ve obstrüktif hepatomegali ile sarılık gelişebilir. Alındıktan yaklaşık 2-3 hafta sonra saç dökülmesi olabilir ve tırnaklarda enine beyaz 'Mees' çizgileri belirebilir (31, 32, 33) (Resim 1). Arseniğin en toksik şekli olan arsin gazına 25 ppm'den yüksek konsantrasyonlarda maruziyetin bir saatten az bir sürede ölümcül olduğu bildirilirken, 250 ppm'in üzerinde anında ölümcül olduğu bildirilmiştir (34).



Resim 1. Arsenik toksisitesine bağı tırnaklarda beliren Mees çizgileri (35).

2.1.2.3.1 Dermal etkiler

İnorganik arsenik bileşiklerine uzun süreli/kronik oral maruziyetin en karakteristik etkisi cilt lezyonlarının gelişmesidir; bu lezyonlar genellikle arsenikozis için tanı kriteri olarak kullanılır. Kronik arsenikozis ile en sık ilişkilendirilen üç lezyon, özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında derinin hiperkeratinizasyonu, çoklu hiperkeratinize nasırların veya siğillerin oluşumu ve serpiştirilmiş hipopigmentasyon lekeleri ile derinin hiperpigmentasyonudur (Resim 2, 3). Bu lezyonların varlığı genel olarak günlük 0,02 mg/kg'dan daha fazla kronik maruz kalma seviyelerinde ortaya çıkmaktadır (33).



Resim 2. Arsenikozis hastasında ellerin ve ayakların üst yüzeylerini etkileyen keratoz (36).



Resim 3. Avuç içi derinin hiperkeratinizasyonu (36).

2.1.2.3.2 Nörolojik etkiler

İnorganik arseniğe oral ya da solunum yoluyla kronik maruz kalma sonucu periferik nöropati gelişebilir. Periferik nöropati semptomları karıncalanma hissi ile karakterize edilen ve ayak bileği düşmesini takip eden, ellerde ve ayaklarda uyuşma, kas güçsüzlüğü, azalmış hassasiyet ve reflekslerde gerileme ile karşımıza çıkmaktadır. Nöropatinin histolojik özellikleri ise ölen bir aksonopati ve demiyelinizasyon içerir. Çalışmalar sinaptik plastisite ve demiyelinizasyon kaybının arsenik maruziyetinden kaynaklandığını güçlü bir şekilde kanıtlamıştır (29, 33).

Arsenik, kan-beyin bariyerini kolayca geçerek striatum ve hipokampus gibi beyin çeşitli bölgelerinde birikebilir. Beyin hücreleri arasındaki iletişimden sorumlu serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini değiştirerek nörotoksik etkilere neden olabilmektedir (29). Çeşitli çalışmalar 10 µg/L'den düşük kronik arsenik maruziyetinde çocuklarda IQ ve hafıza performansını azalttığını göstermiştir ve bu durum hipokampustaki azalmış glutamat seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (37). Ek olarak ergenlerde kronik arsenik maruziyetinin psikolojik davranışsal etkilere neden olduğu da bildirilmiştir. Çocuklukta bilinmeyen arsenik maruziyeti, sonraki yaşlarda uzun süreli hafıza, dikkat ve konuşmayı anlama performanslarında düşüklüğe neden olabilmektedir (29).

2.1.2.3.3 Arsenik ve kanser

İnorganik arsenik bileşiklerinin cilt, mesane, akciğer kanseri ve solunum yolu tümörlerinin gelişmesine neden olduğu çok sayıda epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Arseniğin sebep olduğu en yaygın mesane kanseri türü geçiş hücresi kanserleridir. En sık görülen dermal tümörler, hiperkeratotik siğillerden veya nasırlardan gelişebilen skuamöz hücreli karsinomlardır (33). Arseniğe bağlı cilt kanserleri, genellikle avuç içi ve ayak tabanları gibi güneş ışığına maruz kalmayan bölgelerde oluşur ve çoklu lezyonlar şeklinde ortaya çıkmaları nedeniyle ultraviyole ışık kaynaklı tümörlerden farklıdır (3).

2.1.2.4 Biyobelirteçleri

Arseniğin vücuttan başlıca atılım yolu idrardır. İdrarla atılan arseniğin %20'sinden daha azı arsenit ve arsenat içerirken %60-80 oranında ana metabolit DMA'dır. İnorganik arseniklerin biyolojik yarı ömrü 4-6 saat, metillenmiş metabolitlerinki 20-30 saattir. Deniz ürünleriyle alınan organik arsenobetain ve arsenolin biyotransformasyona uğramadan direkt idrarla atılır ve yutulmasından sonra 1-2 gün içinde tamamen elimine edilir (17, 29).

Arsenik tespiti için kan, maruziyetten sonra 2 gün içinde alınmadıkça iyi bir örnek değildir, ancak tedavinin etkinliğini takip etmek için periyodik kan seviyeleri belirlenebilir. Arsenik maruziyetinin değerlendirilmesinde idrar örneği tercih edilir. İdrar arsenik konsantrasyonu inorganik ve metillenmiş arsenik türlerinin toplamını gösterir. Kanda 12 µg/L arsenik konsantrasyonu ve 24 µg/g kreatinin'den yüksek idrar seviyesi önemli maruziyeti göstermektedir (26).

2.1.3 Cıva

Cıva (Hg), atom numarası 80, yoğunluğu 13,54 g/cm³ olan ve periyodik cetvelde II B grubunda geçiş metalleri arasında yer alan bir ağır metaldir (Şekil 1). Doğada çözünmeyen kararlı bir bileşik halinde genelde cıva sülfür (cinnabar) olarak bulunur. Yer kabuğunda yaklaşık 0,5 ppm konsantrasyonda bulunan cıva, 0, +1 ve +2 olmak

üzere üç oksidasyon formunda bulunur. Metalik cıva (Hg^0), suda çözünmez ve toksik düzeyde buharlaşma özelliği vardır. Metalik cıvanın bir (Hg^+) veya iki elektron (Hg^{2+}) kaybettiği iki yüksek oksidasyon durumuna sırasıyla merküröz ve merkürük cıva denir.

İnorganik cıva tuzları, cıva iyonlarının nitrat, sülfat ve klor gibi tuzlarla bileşikler oluşturmasıyla oluşur. Cıva klorür en toksik inorganik cıva bileşiklerindendir ve cilt rengini açıcı krem, antiseptik ve dezenfektan olarak kullanımları mevcuttur. Merkürük cıva iyonlarının alkil grupları ile kompleks oluşturmasıyla organik cıva bileşikleri oluşur ve mikroorganizmalar tarafından biyodönüşüme uğrayarak oluşan metil cıva ($MeHg$) insan maruziyeti açısından en önemli organik formdur (3, 38).

2.1.3.1 Maruziyet

Cıva endüstriyel kullanım öncesi keçe şapka yapımında, sifiliz tedavisinde antibiyotik olarak ve cerrahi işlemlerde dezenfektan olarak kullanılmıştır. Elektriği çok iyi iletmesi ve alaşım yapma yeteneği gibi fiziksel özellikleri 19. yy'dan itibaren birçok sanayi alanında kullanılmasına neden olmuştur (1). Günümüzde kloralkali sanayisinde katalizör olarak, tarımda fungusit olarak ve boya sanayisinde boyanın yosun tutmasını önleyen biosit olarak kullanılmaktadır. Elektrik sanayisinde ise pil, floresan lamba, devre anahtarı ve termostat yapımında yaygın kullanılır. Cıvanın tıbbi ve laboratuvar kullanımları arasında gastrointestinal dilatör, manometre, sfigmomanometre ve termometre gibi tıbbi cihazla, elektrotlar ve ölçümleme tüpleri yer alır. Cıvanın gümüş, kalay, çinko ve bakır metalleriyle yaptığı amalgam alaşımları %50 oranında cıva içerir ve diş dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır. Aşıları kontaminasyondan korumak için kullanılan thimerosal çok dozlu şişelerde grip aşısı için kullanılmaktadır. Çocukluk aşılarında thimerosal kullanımı 2003'de durdurulmuştur. Cıvanın birçok alanda kullanımı kademeli olarak durduruluyor olsa da bu tarihsel kullanımlar hala önemli bir emisyon kaynağı oluşturmaktadır (38).

Balık, kabuklu deniz ürünleri, amalgam dolgu, cilt beyazlatıcı kremler dahil kozmetik ürün ve cıva içeren farmosotik ürünlerin kullanımı genel popülasyon maruziyetinin ana nedenleridir. Endüstriyel faaliyetler sonucu atmosfere salınan cıva, en çok göllerin ve okyanusların dip tortusunda birikir ve dip tortuları 20-250 $\mu g/kg$

cıva içerebilir. Bu nedenle kılıç balığı, köpek balığı, uskumru, tile (kiremit balığı) ve ton balığının bazı çeşitleri kaçınılması gereken balık tipleridir. Amerika Çevre Koruma Ajansı (EPA) hamile ve emziren kadınlar dahil yetişkinlerde metilcıva için referans dozu 0,1 µg/kg/gün olarak belirlemiştir (38).

Amalgam dolgu günlük 3-17 µg cıva salınımına neden olabilmektedir. Sakız çiğneme ve diş gıcırdatma alışkanlıkları cıva salınımını daha da arttırabilmektedir. Amalgam kaynaklı cıva riski WHO'nun belirlediği 45 µg/gün'lük riskin altında kalsa da uzun süreli maruziyetlerde merkezi sinir sistemini etkilediği bilinmektedir. Ayrıca amalgam kaynaklı cıvanın fetüse geçtiği, annesi amalgamlı olan fetüslerin beyin ve böbreklerinde ortalama iki kat daha fazla cıva seviyeleri ile tespit edilmiştir (19).

En çok cıva zehirlenmesi riski altından olan meslek grupları, cıva madenciliği veya üretim sahalarında, geri dönüşüm tesislerinde, belediye veya tıbbi atık yakma tesislerinde veya kömürle çalışan elektrik santrallerinde çalışan işçilerdir. Mesleki maruziyetleri önlemek için OSHA, 8 saatlik çalışma ortamında cıva bileşikleri konsantrasyonunu maksimum 0,1 mg/m³ olarak sınırlandırmıştır. Ciddi yaşamsal tehdit oluşturan ortam cıva seviyeleri ise 10 mg/m³'tür. Cıva klorürün kazara oral yolla 0,5-2 g alınması ise öldürücüdür (32, 38).

2.1.3.2 Toksisite mekanizması

Metalik cıva buharı %85 oranında alveoller tarafından emilir ve çözünmüş halde kanda tüm vücuda dağılır. Lipofilik özelliği sayesinde metalik cıva %80 oranında depolanır ve en çok böbreklerde yoğunlaşır. Eritrositlerce alındıktan sonra katalaz (CAT) enzimi aracılığıyla Hg²⁺'ye oksitlenen metalik cıvanın bir kısmı metabolize edilmeden dokulara, özellikle beyine taşınır. Metalik cıva buharının vücuttaki toksik etkisi dokulardaki oksidasyonu sonucu oluşan Hg²⁺ iyonu ile gerçekleşir (3, 38).

2.1.3.2.1 İnorganik merkürük (Hg²⁺) cıva toksisitesi

Oral yolla alınan inorganik cıva bileşikleri için hedef organ böbrektir. Lipitte çözünürlüğü düşük olan inorganik cıvanın kan beyin bariyerini geçmesi zordur, ancak

kronik maruziyetlerde merkezi sinir sisteminde birikebilir ve plasenta yoluyla fetüse de geçebilir (3, 38). İnorganik cıvanın toksik etkileri beyin, böbrek ve eritrositlerdeki cıva seviyeleri ile ilişkilidir. İnorganik Hg^{2+} iyonu, hücre içi antioksidan olan glutatyon (GSH) ile selenoenzim olan tioredoksin redüktaz'a bağlanarak bunları inhibe edebilir. Ayrıca selenyum, bakır, çinko gibi metalleri metalotiyonin üzerindeki bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak metalotiyonin sentezini indükleyebilir. Tioredoksin redüktazların ve GSH'ların inhibisyonu sonucu antioksidan sistemlerin bozulması, ROS oluşumuna, lipid peroksidasyonuna, nekroza ve apoptoza yol açar, ayrıca eritrositlerde methemoglobin oluşumunu destekler (38).

İnorganik Hg^{+2} iyonları elektron taşıma sisteminde ubikinon-sitokrom b5 basamağını etkileyerek oksidatif fosforilasyonu ve elektron taşınımını azaltabilir. Böylece intrasellüler O_2^- birikmesine neden olur (3). Sitokrom P450 ve nitrik oksit sentazı içeren heme-tiolat proteinlerindeki tiyol gruplarına bağlanan merkürük cıva, nitrik asit sentazın inhibisyonu ile vasküler direncin düzensizliğine, sitokrom P450 sentazın inhibisyonu ile kardiyotoksisiteye katkıda bulunabilir (38).

2.1.3.2.2 Metil cıva toksisitesi

Metil cıvanın (MeHg) lipofilik özelliği yüksek değildir ancak proteinlere güçlü sülfhidril bağları ile bağlanarak dokularda birikir. En çok birikim beyin, karaciğer ve böbreklerde olur. Metil cıvanın tiyollere olan yüksek afinitesi hücre yapı ve işlevinin düzenlenmesinde görevli enzimleri inhibe etmesine neden olur. Metil cıva ayrıca selenollerle kompleks oluşturarak glutatyon peroksidaz ve tioredüktaz gibi selenoenzimlerin de işlevini bozar. Bu da selenyumun protein veya diğer fizyolojik süreçlere dahil edilmesini engeller. Mikrotübülle ilişkili proteinlerde tiyollerle kompleksler oluşturması tübülün organizasyonunu ve mikrotübüllere bağlı hücresel iskelet yapısının bozulmasına neden olur. Bu, hücre bölünmesi ve fetal beynin normal gelişiminde çok önemli olan nöronal göç için gerekli mikrotübüllerin polimerizasyonunun inhibisyonuna neden olur (19, 38).

Metil cıva, mitokondride elektron taşıma zincirinde elektron transfer hızını arttırarak O_2^- ve H_2O_2 birikimine neden olabilir. Ayrıca nöronal uyarıcı N-metil-D-

aspartat (NMDA) glutamat reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum akışını hızlandırır ve ROS üretimine yol açabilir. Metil cıva, nöronal gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri üzerindeki tiollere bağlanarak GABA sinyalini inhibe edebilir. Bunun yanında fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K/AKT), fosfolipaz C ve kalsiyum hücre sinyal yollarını da bozabilir (38).

2.1.3.3 Vücuda etkileri

Metalik cıva buharına yoğun maruziyetlerde baş ağrısı, saldırganlık, halusinasyonlar, titreme gibi sinir sistemi etkileri ile solunum yolu irritasyonu, kimyasal trakeobronşit, akciğer iltihabı ve pulmoner ödem gerçekleşebilir. Bunun yanında daha ciddi olgularda tübüler nekroza, böbrek yetmezliğine ve solunum yetmezliğine neden olur.

Oral yolla metalik (amalgam) veya organik cıva (deniz canlısı) alımında akut belirtiler tükürükte artış, diş etinde iltihaplanma, kusma, ishal, karın ağrısı, ağızda metalik tat, dengesizlik, elde ve ayakta uyuşma belirtilerini içerebilir (31).

2.1.3.3.1 Nörolojik etkileri

Kronik cıva zehirlenmesinde ani duygu değişimleri, aşırı tepki, utangaçlık ve anksiyete ile karakterize olan eretizm ve yorgunluk, baş ağrısı, depresyon belirtileri içeren nevrasteni gibi psikiyatrik bulgular görülür. Ayrıca ellerde, ayaklarda, göz kapaklarında istemsiz titreme ile karakterize olan tremor gerçekleşebilir (31). Metil cıva toksisitesinin hedef organı merkezi sinir sistemidir ve beynin arka korteksine büyük bir afinitesi vardır. Metil cıva plasentayı serbestçe geçer ve fetal beyin üzerinde de yıkıcı etkileri vardır (3, 38).

İnorganik ve organik cıvaya kronik maruz kalan yetişkinlerde ince motor koordinasyon performansının, kas gücü, dokunma hissi ve görsel kontrast duyarlılığının, hafıza ve öğrenme yeteneğinin düştüğünü gösteren kanıtlar vardır (38). Son yıllarda Multipl skleroz ve Alzheimer hastalıklarının amalgam dolgulardan salınan cıva ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Çeşitli amalgam türlerinden elüatları

ölçen çalışmalar gerçekten de cıvanın bu dolgulardan salındığını göstermiştir (19). Doğum öncesi metilcıvaya maruz kalan bebeklerde bilişsel ve nöromotor gelişim geriliği görülebilmektedir. Otizm ve cıva arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların %75'i cıvanın otizm için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (39).

2.1.3.4 Biyobelirteçleri

Cıva toksisitesinin tanısı tam kan ve idrar seviyelerinin ölçümü ile yapılmaktadır. İdrar cıva atılımı 2-3 aylık maruziyeti yansıtırken kan maruziyetin yakın zamanda olup olmadığını teyit eder. Çünkü kan cıvasının eliminasyonu için ilk yarılanma ömrü 3 gündür. Tüm vücut cıvasının eliminasyon yarı ömrü 60-90 gündür. İdrar cıva seviyeleri, cıva büyük ölçüde böbrekler tarafından atıldığı için vücudun toplam cıva yükünü gösterir. İdrar cıva seviyeleri genellikle 10 µg/L'nin altındadır. Günlük 50 µg'dan fazla idrar atılımı toksik konsantrasyonu gösterir. Cıvaya uzun süreli maruz kalma, saçtaki seviyelerden de tahmin edilebilir (38). Yetişkinler için referans değerleri tam kan ve idrarda sırasıyla 10 µg/L (ppm) ve 2 µg/g kreatinin'dir (26).

2.1.4 Kadmiyum

Atom numarası 48, yoğunluğu 8,65 g/cm³ olan kadmiyum (Cd), periyodik tabloda II B grubunda geçiş metalleri bölümünde bulunan toksik ağır metaldir (Şekil 1). Yer kabuğunda 0,1-0,5 ppm konsantrasyonda bulunur ve genellikle çinko, kurşun ve bakır üretiminde bir yan ürün olarak elde edilir (40).

Kadmiyum +2 oksidasyon halinde bileşikler oluşturur ve doğada saf halde bulunmaz. Diğer ağır metallerle karşılaştırıldığında kadmiyum suda çözünme özelliği en yüksek olanıdır. Kimyasal özellikleri açısından çinko ve cıva arasında olup çinkoya daha yakındır. Asitlerle de tepkimeleri sonucu suda kolay çözünen kadmiyum nitrat, kadmiyum klorür ve kadmiyum sülfat gibi tuzları oluşturur. Alkol gibi bazik ortamlarda ise kadmiyum çözünmez (12, 41).

2.1.4.1 Maruziyet

Kadmiyum, fiziksel özellik açısından çok yumuşak olduğundan kolayca işlenerek tel ve levha yapılabilir. Kadmiyum yaygın şekilde Ni-Cd pil üretiminde elektrot bileşeni olarak kullanılır. Kadmiyum bileşikleri mühendislik plastikleri, seramikler, camlar, emayeler ve tonerlerde pigment amaçlı kullanılmaktadır. Korozyona karşı direnç özelliği kadmiyumun çelik ve demir gibi metaller üzerinde kaplama malzemesi olarak yaygın kullanımını sağlar. Kadmiyum ayrıca plastiklerde stabilizatör olarak, ısı ve ışığa karşı polivinil klorür (PVC) üretiminde dengeleyici olarak ve çimlerde fungusit olarak kullanılır (17, 40).

Kadmiyum, metal üretim faaliyetleri, fosil yakıt yakma ve atık yakma yoluyla atmosfere salınabilir. Bu alanların yakınında yaşayanlar dışında atmosfer havası kadmiyumun önemli bir maruz kalma kaynağı değildir. Kadmiyuma solunum yolu ile maruziyet, en fazla sigara dumanı ve mesleki endüstriyel kazalarla gerçekleşmektedir. Tütün yaprakları yüksek konsantrasyonda kadmiyum biriktirir. Bir adet sigarada bulunan 1-2 µg kadar kadmiyum, yaklaşık olarak 0,1-0,2 µg metalin solunmasına neden olmaktadır.

Musluklarda ki galvanizli boru ve lehimler, armatürler, su ısıtıcıları ve soğutucuları kadmiyumun içme suyuna geçmesine neden olur. Kadmiyum oksit çamurundan yer altı suyuna kadmiyum sızıntısı da içme suyunun kirlenmesine neden olabilir. İçme suyu için kadmiyum maruziyet sınırını EPA, 5 µg/L olarak belirtmiştir.

Hem su hem de hava kaynaklı kadmiyum, toprakta kadmiyum konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Özellikle marul ve ıspanak gibi yapraklı sebzeler ile pirinç en yüksek kadmiyum konsantrasyonlarına sahiptir. Düzenli olarak kabuklu deniz ürünleri, karaciğer ve böbrek gibi organ etleri tüketen kişilerde, bu organlar kadmiyum biriktirme eğiliminde olduklarından kadmiyuma maruz kalma riski artmaktadır. Kadmiyum kaplı metal kaynakçılığı ve gümüş-kadmiyum lehim kullanan işçiler son derece tehlikeli olan, ölümcül düzeyde yüksek akut maruziyete uğrayabilirler. Kurşun, çinko ve kadmiyum izabe tesislerinde, galvanik kaplama endüstrisinde ve kadmiyum içeren elektrotların kullanıldığı elektrikli kaynak işlerinde de önemli ölçüde kadmiyum maruziyeti meydana gelebilir. Bu tesislerde çalışan işçilerin sigara içmesi, kadmiyum

dozlarını sigara başına önemli ölçüde arttırmaktadır. Kadmiyum ile ilgili iş kollarında çalışan işçilerin sağlığını korumak için OSHA, 8 saatlik bir çalışma süresi içinde havadaki kadmiyum konsantrasyon sınırını $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ olarak belirlemiştir (17, 40).

2.1.4.2 Toksisite mekanizması

Kadmiyum iyonları oksidatif stres üzerine etkisini glutatyon gibi sülfidril grubu içeren antioksidanlara bağlanarak gösterir. Ayrıca kadmiyum çinko, magnezyum, selenyum, kalsiyum ve demir metallerinin bağlı olduğu metaloenzimlere bağlanarak fonksiyonlarını bozar. Glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süper oksit dismutaz (SOD) enzimlerinin bu şekilde inhibe edilmesi serbest radikallerde artışa neden olur. Oksidatif stres, kadmiyum toksisitesinde esastır (Şekil 2). Mutajenez ve hücre döngüsü üzerindeki etkileri yoluyla tümör gelişimini desteklemektedir. Kadmiyum kaynaklı başlıca karsinogenik mekanizmalar, enflamatuar süreçlerin indüklenmesini, oksidatif stresi, apoptozun yavaşlamasını, DNA hasarını, DNA onarım kapasitesinin azalmasını, gen ekspresyonunda değişikliği, hücre proliferasyonunu ve anormal DNA metilasyonunu içerir (42).

Kadmiyumun çinkoya kimyasal benzerliği, histon demetilazın aktif merkezinde yer alan çinko yerine bağlanmasını, steroid hormon reseptörlerinde ve diğer DNA bağlayıcı moleküllerde çinko parmak motiflerine bağlanarak biyolojik fonksiyonlarında değişikliklere neden olmasını sağlar. Kadmiyuma mesleki (solunum) maruz kalma ile akciğer kanseri arasında ilişki olduğunu kanıtlayan epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle IARC, kadmiyum ve bileşiklerini, insanlarda karsinogenik olan “Grup I maddeler” arasında sınıflandırır. Oral yolla alındığında kanserojen olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (30).

2.1.4.3 Vücuda etkileri

Daha fazla çözünür olan kadmiyum klorür, kadmiyum oksit dumanı ve kadmiyum karbonat, kadmiyum bileşikleri arasında en toksik olanlarıdır. Kadmiyum oksit dumanına maruziyet halsizlik, baş ağrısı, titreme, boğazda ve burunda kuruluk, tahriş ve ateş ile karakterize olan metal dumanı ateşine neden olur. Kadmiyum dumanlarının

veya diğerk ısıtılmış kadmiyum içeren malzemelerin solunması, akut kimyasal pnömoni ve pulmoner ödem oluşturabilir. Yüksek dozlarda solunum ise öldürücü olabilir (3, 31).

Kanda albumine bağlı taşınan kadmiyum büyük ölçüde karaciğerk tarafından alınır ve burada metallothionein (MT) sentezini indükler. Kadmiyum-metallothioneinin kompleksi plasental ve kan beyin bariyerlerini kolayca geçemediğı için fetüsler ve merkezi sinir sistemi için çok düşük toksisite gösterir. Kadmiyum vücutta en çok karaciğerkde ve böbreklerde olmak üzere kemikte, pankreasta ve kaslarda da birikir. Böbrek uzun süreli maruziyetten sonra kritik organ olarak kabul edilir (17).

2.1.4.3.1 Renal etkisi

Dokularda metallothioneine bağlı kadmiyum toksik değildir. Ancak, kadmiyumun en fazla yoğunlaştığı böbreklerde kronik maruziyetten sonra metallothioneine bağlı kadmiyum doymuş hale gelirse, renal birikimlerle birlikte tübüler ve glomerüler fonksiyon bozuklukları görülür. Morfolojik değişiklikler ilk olarak tübüler hücre dejenerasyonundan oluşur, interstisyel inflamatuvar reaksiyon ve fibrozisle ilerler. Renal tübüler disfonksiyon, proteinüriye neden olur. Baskın olarak beta-2 mikroglobulin ve retinol bağlayıcı protein (RBP) gibi düşük moleköl ağırlıklı proteinler kaybedilir (3, 31).

2.1.4.3.2 Akciğerklere etkisi

Uzun süreli kadmiyum maruziyeti alt solunum yollarının fibrozisi, amfizeme yol açan alveolar hasar, kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğerk hastalığına (KOAH) sebep olur. Alveolar makrofajların parçalanması akciğerk de beliren lezyonunun kaynağıdır. Serbest kalan enzimler, septa rüptürü ve interstisyel fibrozis dahil olmak üzere alveolar bazal membranlarda geri dönüşümsüz hasar oluşturur. Kadmiyumun pulmoner toksisiteyi alfa 1-antitripsin aktivitesini azaltarak arttırdığı bulunmuştur (3, 31).

2.1.4.3.3 Kemik üzerine etkisi

Ciddi kadmiyum nefropatisi olan bireylerde böbrek taşı ve artan idrar kaybıyla ilişkili aşırı kalsiyum atılımı olabilir. İskelet değişiklikleri muhtemelen kalsiyum kaybıyla ilişkilidir ve kemik ağrısı, osteomalazi veya osteoporozu içerir. Itai-Itai hastalığı, ciddi kemik deformasyonu ve kronik böbrek hastalığı semptomlarını içeren kadmiyum zehirlenmesine bağlı olduğu saptanan ilk hastalıktır (3, 31).

2.1.4.3.4 Kanser

Epidemiyolojik araştırmalar, kadmiyuma mesleki (solunum) maruz kalma ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Belçika ve ABD'de 20.459 katılımcıyı kapsayan epidemiyolojik bir çalışmanın sonucu kreatinin idrar kadmiyum ölçümleri ile kadmiyuma yaşam boyu çevresel maruz kalmanın akciğer kanserine neden olduğuna dair tutarlı kanıtlar göstermiştir (43). Başka bir kohort çalışma meme kanseri hastalarının ortalama 3 µg/L' nin üzerindeki kan kadmiyum konsantrasyonunun kontrollere göre 2,35 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırmacı grubu kanda kadmiyum varlığı ile nazofaringeal karsinomlar arasındaki ilişkiyi araştırmış ve vakalarda ortalama kan kadmiyum konsantrasyonunun kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir (44, 45). Çevrede bu toksik metale maruz kalmanın prostat, mesane, pankreas ve böbrek kanserleri ile ilişkili olabileceğini gösteren başka çalışmalar da bildirilmiştir (42).

2.1.4.4 Biyobelirteçleri

Kanda kadmiyumun %90'ı eritrositlere bağlıdır ve yarı ömrü 70±120 gün, kaslar, böbrek korteksi ve karaciğerde 10-40 yıldır. İdrar kadmiyum düzeyi böbrek hasarı olmadığı sürece vücuttaki kadmiyumun göstergesidir. Maruziyetin ilk 4 ayında kan seviyesi yüksektir. Üriner kadmiyum atılımı mesleki maruziyetler haricinde düşüktür ancak sigara içenlerde hem kan hem de idrar konsantrasyonları daha yüksektir (17, 19). Sağlıklı yetişkinler için idrar atılımı ortalama 0,210 µg/g kreatinin ve kan seviyeleri için güven sınırı 0,4 µg/L'dir. İdrar kadmiyum seviyeleri 10 µg/g

kreatinin'den yüksek olduğunda böbrek fonksiyon bozukluğu olası görülmektedir. Ayrıca 5 µg/L veya daha yüksek tam kan düzeyi tehlikeli kabul edilmektedir (40).

2.1.5 Krom

Krom (Cr), atom numarası 24 ve özgül ağırlığı 7,1 g/cm³ olan, periyodik cetvelin VI B sütununda geçiş elementleri grubunda yer alan bir ağır metaldir (Şekil 1). Yerkürede en fazla bulunan yedinci element olan krom, toprakta 1-3.000 mg/kg arasında değişen konsantrasyonlarda bulunabilir (4).

Krom doğada -2 ile +6 arasında değişen değerlik durumlarına sahiptir. Elemental krom (Cr⁰) tabii olarak oluşmaz. Trivalent (Cr⁺³) ve heksavalent (Cr⁶⁺) bileşikleri en yaygın ve kararlı halleridir (46). İnsanlar için en toksik olan heksavalent krom bileşikleri genellikle antropojenik (insan kaynaklı) süreçlerle üretilir ve nadiren doğal bulunur (47). Trivalent krom bileşikleri ise toprakta ve kayalarda doğal olarak bulunur ve bitkiler aracılığıyla besin zincirine girmektedir. İnsan diyetinin bir parçası olan trivalent krom, şeker ve yağ metabolizmasında görevli mikro besin maddesidir. Günlük yeterli alım miktarı kadınlarda 25 µg, erkeklerde 35 µg'dır (48).

2.1.5.1 Maruziyet

Krom eklendiği nikel, demir ve kobalt alaşımlarını sağlam, sert ve korozyona karşı dirençli hale getirir. Ticari kullanımının %90'ını paslanmaz çelik ve krom kaplama oluşturmaktadır. Paslanmaz çelik sanayinde en çok kullanılan ferrokrom (FeCr) alaşımı günlük hayatta kullandığımız çatal-bıçak, tencere-tava üretiminden, otobüs, tren vagonu, sokak aydınlatmaları ve binaların dış kaplamasına kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Sağlık alanında da krom alaşımlarından yapılan metal eklem protezleri ve diş implantları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Korozyona dirençli krom kimyasalları gemi ve uçak sanayinde, pigment olarak boya sanayinde, su işleme-temizlemede, seramik yapımında, konserve kutularında ve parlaticı materyaller gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Krom dikromat ahşap ürünlerin çürümesini önlemede ve en yaygın olarak da deri tabaklamasında kullanılır.

Zümrüt, safir, yakut gibi kıymetli taşların rengini de vermek için yine krom bileşikleri kullanılmaktadır (41, 46).

Havadaki krom endüstriyel kullanımdan, özellikle ferrokrom üretiminden, fosil yakıt kullanımından ve sigara içilmesinden kaynaklanmaktadır. Fosil yakıtların sanayide, ulaşımda ve ısınmada kullanımı sonucu şehir havasındaki krom konsantrasyonu kırsal alanlara göre 30 kat fazladır. Sigara içilerek enfekte olmuş iç hava, dış hava konsantrasyonlarından 400 kata kadar daha fazla krom içerebilmektedir. Antropojenik süreçler neticesinde atmosfere salınan hegzavalent krom bileşikleri 10 günden daha az sürede toprağa ve suya çöker. Toprakta yetişen bitkiler ve içme suyu yoluyla besin zincirine ulaşan krom, düşük dozda maruziyete neden olabilmektedir. Amerika Çevre Koruma Ajansı (EPA) temiz topraktaki ortalama krom derişimini 37 mg/kg olarak, üst sınır seviyesini de 100 mg/kg olarak belirlemiştir, ayrıca içme suyundaki 0,1 mg/L'lik total krom konsantrasyonunu da kirletici limit olarak belirlemiştir (46).

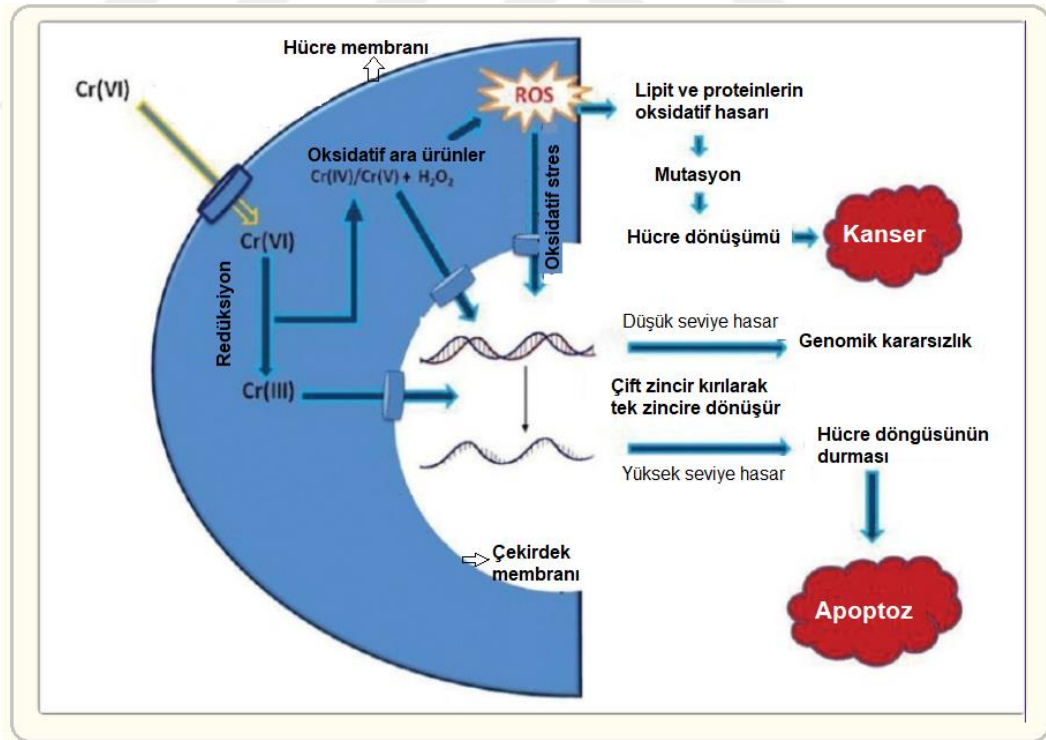
Akut ve şiddetli oranlarda krom zehirlenmeleri mesleki maruziyetle ilişkili krom tozunun solunmasıdır. Özellikle deri tabaklama ve metalurji sanayi çalışanları yüksek dozda kromu bir anda soluyabilirler ve krom dikromata direkt temas yoluyla maruziyet yaşayabilirler (12). İşçi maruziyetlerini önlemek için OSHA, 8 saatlik çalışma süreli işyeri havasında hegzavalent krom konsantrasyonu üst sınırını 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ olarak belirlemiştir (46).

2.1.5.2 Toksisite mekanizması

Fizyolojik pH'ta Cr^{6+} , yapısal olarak fosfata ve sülfata benzeyen kromatı (CrO_4)²⁻ oluşturur ve hücre yüzeyindeki genel sülfat taşıyıcılarını kullanarak hücreye girer (46). Hücre içine giren Cr^{6+} , askorbat, GSH veya sistein gibi biyolojik tiyollerin etkisiyle Cr^{3+} 'e indirgenir. Bu indirgenme esnasında oluşan Cr^{5+} ve Cr^{4+} ara ürünleri kararlı değildir ve serbest radikal türlerinin oluşmasını indükleyebilirler. Özellikle alınan Cr^{6+} miktarının metabolizmanın indirgeme kapasitesini aştığı nokta toksisitenin başladığı noktadır (47). Cr^{6+} indirgenmesine eş zamanlı olarak Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon gibi serbest

radikalleri üretir (49). Oksidatif strese yol açan bu radikallerin oluşumu genomik DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna ve proteinlerin oksidatif bozulmasına yol açar (46).

Hekzavalent kromun indirgendiği süreç DNA iplik kırılmaları, krom-DNA eklentileri, DNA-DNA iplikler arası çapraz bağlar ve DNA-protein çapraz bağlar gibi oksidatif DNA lezyonları dahil birçok DNA hasarına neden olabilir. Hekzavalent krom, DNA eklentilerinin indüklenmesine neden olan tek metaldir. Bu DNA eklentileri askorbik asit, glutatyon ve sistein gibi indirgemede yer alan maddeleri ve son ürün olan Cr^{3+} 'ü içerir. DNA hasarını protein kinaz C aktivasyonu, apoptotik hücre ölümü ve gen ifadelerinin değişmesi süreçleri takip eder. Hücre apoptozunun yokluğunda, hasarlı DNA içeren hücreler daha fazla DNA değişikliğine ve genetik plastisiteye maruz kalabilir. Cr^{5+} ve Cr^{4+} DNA hasarına neden olabilir ancak Cr^{4+} apoptoza yol açmaz. Bu bulgu, Cr^{4+} ün en güçlü kanserojen krom türü olduğunu göstermektedir (17, 50) (Şekil 8).



Şekil 8. Altı değerlikli kromun hücre içi toksisitesinin olası mekanizması ve hücre döngüsünün durmasına yol açan kanserojenik etkileri (50).

Hekzavalent krom güçlü bir mitokondri inhibitörüdür. Mitokondri iç membranında malondialdehit (MDA) ve konjuge dienlerin artışına neden olarak oksidatif hasar ve reaktif oksijen türleri toksisitesinin belirteçleridir (12).

2.1.5.3 Vücuda etkileri

Mesleki olarak yüksek düzeyde krom içeren havanın solunması sonucu konjunktivit, alerjik dermatit, burun kanaması, üst solunum yollarında tahriş, nefes darlığı, farenjit, larenjit, bronşit ve akciğer ödemine kadar giden alt solunum yolları enfeksiyonlarına neden olur. Kazara krom çözeltilerinin içilmesi, gastrointestinal sistem kanamaları, karın ağrısı, kusma, kanlı ishal, mide-bağırsak ülserasyonu, karaciğer nekrozu ve akut renal tübüler nekroza neden olabilmektedir (31, 46).

2.1.5.3.1 Solunuma etkisi

Hekzavalent krom bileşiklerinin ana hedefi solunum yollarıdır. Daha çok krom ile ilgili iş kollarında çalışan işçilerin kronik maruziyetlerinde burun kanaması, kronik burun akıntısı ve kaşıntısı, atrofik rinit, burun septumunda perforasyon ve ülser, bronşit, pnömonokonyoz, astım, KOAH, akciğer fonksiyonlarında azalma ve pnömoni semptomları görülmüştür (31, 46).

2.1.5.3.2 Dermal etkiler

Hekzavalent kromun dermal etkileri genellikle mesleki kronik maruz kalma veya yüksek seviyelerde akut maruz kalma nedeniyledir. Cilt ve mukoza zarları üzerinde tahriş, yanıklar, ülserler ve alerjik tipte bir dermatite neden olur. Kromik asitle doğrudan temas geniş cilt yanıklarına sebep olur. Uyuz tedavisinde potasyum kromat içeren bir merhem deriye uygulanması ve bu bölgelerin enfeksiyon kapması sonucu ölüm bildirilmiştir. Kromat tuzları, tırnak köklerinde, parmaklar arasında ve el sırtında görülen krom ülserlerine neden olur. Uzun süreli maruziyetlerde krom ülserleri cilde derinlemesine nüfuz edebilir ve maruz kalma kesilse bile iz bırakarak iyileşme gerçekleşir (31, 46) (Resim 4).



Resim 4. Krom maruziyetine bağı kontakt dermatit ve ülserleşme (51).

2.1.5.3.3 Kanser

Epidemiyolojik çalışmalar kalsiyum kromat, çinko kromat ve kromik aside maruz kalan işçi gruplarında akciğer kanseri riskinin arttığını doğrulamaktadır (17, 46). Kromat üretim işçileri arasında kanser ölümlerine ilişkin çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Daha az tutarlı olarak, burun kanserleri de rapor edilmiştir (46). Bu nedenle IARC, hegzavalent krom bileşiklerini insanlarda karsinogenik olan “Grup I maddeler” arasında sınıflandırır. Metalik krom ve trivalent krom bileşikleri ise karsinogen olarak sınıflandırılmayan “Grup III maddeler” arasındadır (30).

2.1.5.4 Biyobelirteçleri

Emilen kromun atılımı büyük oranda idrar yolu ile olur. Absorbe edilen hegzavalent kromun %60’ı 8 saat içinde trivalent krom olarak atılır, %10’u ise safra atılımı ile uzaklaştırılır. Atılım daha az oranlarda saç, tırnak, süt ve ter ile gerçekleşir. İdrar krom atılımı 1 veya 2 gün içindeki maruziyeti yansıtır. Yeterli zaman geçmişse, idrar klirensi geçmiş maruziyet için iyi bir gösterge olmayabilir. Hekzavalent kromun eritrositler içine girebilmesi ancak trivalent kromun girememesi, eritrosit kromunu ölçerek maruziyet türünü ayırt etmeyi mümkün kılar. Krom kandan hızla elimine edildiği için son maruziyeti yansıtır. Sağlıklı erişkinlerde tam kan krom

konsantrasyonları 0,2 µg/L–0,3 µg/L arasında tespit edilir. Kırsal alanlarda düşük seviyeler görülürken şehir merkezlerinde daha yüksek seviyeler görülür (46).

1 µg/L'den düşük tam kan krom değerleri ile 0,8 µg/g kreatinin idrar değerleri normal değer kabul edilir. Krom bazlı implant maruziyetinin değerlendirilmesi için serum örneği tercih edilir. Krom bazlı implantı olan insanda 0,6 µg/L serum değeri normaldir. Ancak 1 µg/L'nin üzerindeki serum konsantrasyonları önemli protez aşınmasına işaret eder (26).

2.2 Fizyolojik Eser Elementler

Mineraller ve eser elementler canlı organizmaların gereksinim duyduğu kimyasal elementlerdir. Mineral (Na, K, Mg, P, Ca gibi) ve eser elementler (Se, Cu, Zn, Mn, Mo, I gibi) vücutta gerekli oldukları miktarlara göre sınıflandırılır. Eser elementler vücut için sadece birkaç gram veya mikrogram gerekli iken mineraller yüzlerce gram gerekli olabilirler. Yetişkinler için önerilen eser element alım miktarı 1-100 mg/gün arasında değişirken mineraller için 100 mg/gün'den daha fazladır (52).

2.2.1 Bakır

Atom numarası 29 ve yoğunluğu 8,93 gr/cm³ olan bakır (Cu), periyodik cetvelin I B sütununda geçiş metalleri grubunda yer alır (Şekil 1). Yerkabuğunun çeşitli komponentlerinde ortalama bakır konsantrasyonu 36 mg/kg'dır (53).

Bakırın en önemli endüstriyel kullanımı, elektrik iletimi için tel ve kablo imalatıdır. İklimlendirme gibi otomasyon sistemleri, elektrik endüstrisi uygulamaları, su arıtma sistemleri ve yapı kaplama malzemeleri bakırın diğer önemli uygulama alanlarıdır. Bakır bileşikleri, ahşap koruyucularda, fungusitlerde, boyalarda pigment ve çürüme önleyici maddeler olarak, hayvan besinleri ve gübrelerde katkı maddesi olarak kullanılır. En önemli alaşımları pirinç (bakır-çinko), bronz (bakır-kalay) ve madeni para olarak kullanılan bakır-nikeldir. Sağlık alanında merhem ve kremlerde, doğum kontrol yöntemi olarak rahim içi cihazlarda ve diş köprülerinde de kullanımları vardır (17).

Bakır diyetle düzenli olarak alınması gereken temel bir elementtir. Yetişkin erkekler ve kadınlar için önerilen bakır diyet ödeneği 900 µg/gün'dür. Kritik yan etkisi olan karaciğer hasarından korunmayı sağlayan tolere edilebilir üst alım seviyesi ise 10 mg/gün' dür (48). Bakır glukonat ve bakır sülfat FDA tarafından güvenli kabul edilen gıda katkı maddeleridir (54). Karaciğer ve böbrek gibi organ etleri yüksek düzeyde bakır içerir. Balık, meyveler, tahıllar, yemişler ve yeşil sebzeler iyi bakır kaynaklarıdır. Et, süt ve süt ürünleri düşük bakır seviyeleri içerir (17). Bakır, yeterli büyüme, vasküler fonksiyon, nöroendokrin ve demir metabolizması gibi vücutta hayati öneme sahip yüzlerce reaksiyona katılır (54).

2.2.1.1 Fizyolojik görevleri

Bakırın biyokimyasal rolü öncelikle katalitiktir. Bakır, vücutta tek değerlikli ve iki değerlikli formları arasında geçiş yapar, ancak vücuttaki bakırın çoğu iki değerliklidir.

Bakırın oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarındaki ve serbest radikalleri yakalamadaki önemli rolü, elektronları kolayca alıp verme yeteneği ile sağlanır. Vücutta bakır içeren metaloenzimlerin çoğu moleküler oksijenin azalmasını sağlayan oksidazlar olarak işlev görür. Tablo 1'de insanlarda bulunan başlıca bakır metaloenzimleri ve görevleri özetlenmiştir (48).

Tablo 1. Başlıca bakır metaloenzimleri ve fonksiyonları

Metaloenzimler	Fonksiyonları
Diamin Oksidaz	Alerjik reaksiyonlar sırasında salınan histamini etkisiz hale getirir.
Monoamin Oksidaz	Serotoninin atılabilir metabolitlere parçalanmasında ve katekolaminlerin metabolizmasında önemlidir.
Lisil Oksidaz	Kalp ve kan damarlarındaki bağ dokusunun bütünlüğünün ve esnekliğinin korunmasına yardımcı olur, aynı zamanda kemik oluşumunda da rol oynar.
Ferroksidaz	Demir oksidasyonunda ferröz demirin ferrik demire yükseltgenmesini sağlayarak demirin transferine bağlanmasını sağlar.
Sitokrom C Oksidaz	Elektron taşıma zincirinde elektronların sitokromdan C'den moleküler oksijene taşınmasını ve oksijenin suya indirgenmesini sağlar.
Dopamin-β Monooksijenaz	Dopamini nöronal ve adrenal bez hücrelerinde üretilen norepinefrine dönüştürür. Bunun için askorbat, bakır ve oksijen gereklidir.
A-Amidasyon Monooksijenaz	Peptitlerin bir C-terminal glisininden iki karbon çıkararak amid oluşturmak için bakır ve askorbat kullanır.
Cu/Zn-Süperoksit Dismutaz	Reaktif oksijen türlerine karşı savunma sisteminin en önemli enzimidir. Süperoksit anyonunun oksijene ve daha az reaktif olan hidrojen peroksite dönüşümü sağlar. Bunun için iki bakır atomu kullanır.

2.2.1.2 Bakır eksikliğine bağlı klinik bulgular

Düşük serum bakırı çoğunlukla aşırı demir veya çinko alımına, nadiren de diyetle düşük bakır alımına bağlı olarak görülür. Bakır düşüklüğü çoğunlukla çocuk ve bebeklerde ortaya çıkar. Demir takviyesine dirençli anemi, bakır eksikliğinin ana belirtisidir ve mekanizması Fe^{2+} yi Fe^{3+} e oksitlemek için gerekli olan seruloplazminin ferroksidaz aktivitesi ile ilgilidir (17). Daha şiddetli bakır eksikliğinde nötrofillerde azalma ve kemik deformasyonları meydana gelebilir. Osteoporoz, uzun kemik kırıkları veya epifiz ayrışması gibi kemik anormallikleri en sık düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve küçük çocuklarda görülür. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde artış, kalp ritim bozuklukları, enfeksiyon insidansında artış, çocuklarda büyüme bozukluğu ve saçta hipopigmentasyon bakır eksikliğinin diğer potansiyel

belirtileridir. Sitokrom C oksidaz aktivitesine bağlı olarak düşük kas tonusu, apne, zihinsel ve motor faaliyetlerde yavaşlama gibi nörolojik bozukluklar meydana gelebilir.

Menkes hastalığı, bakırın portal dolaşımda taşınmasını sağlayan ve bakır enzimlere yönlendirmek için hücre dışına pompalayan ATP7A enzimindeki kusurla ilgilidir. ATP7A'nın eksprese edilmediği karaciğer dışındaki tüm doku ve organlarda bakır birikimi olur. Bakırın, transporter moleküllere teslim edilememesi, bakır eksikliği fenotipiyle sonuçlanır ve Menkes bebekleri genellikle 3 yaşından önce ölür. Hastalık, ilerleyici nörolojik bozukluk, bağ dokusu bozuklukları ve  elik yapılı sa  kolları ile karakterizedir (17).

2.2.1.3 Bakır fazlalığına bağlı klinik bulgular

Bakırla kontamine solüsyonların oral alımı, bakır kaplardan yiyip içme veya bakır içeren fungusitlere maruz kalma ile bakır toksisitesi meydana gelebilir. Hafif bakır zehirlenmelerinde kusma, epigastrik yanma ve diyare ile karakterize semptomlar oluşur. Daha şiddetli zehirlenmelerde hepatotoksite, gastrointestinal sistem kanaması, akut böbrek yetmezliği ve intravasküler hemoliz, anuri ve oligüri görülür. Bakır tuzlarının uzun süreli solunması, burun mukoza zarlarında mukozal ve şüpheli atrofik değişikliklerle, dispne, göğüs ağrısı, amfizem ve pulmoner fibrozise neden olabilir (17).

Wilson hastalığı, karaciğerde eksprese edilen ve bakır safra atılımına yönlendiren ATP7B enzimindeki kusurla ilgilidir. ATP7B genindeki mutasyon hepatik bakır birikimine, ardından ciddi karaciğer patolojisine ve hücrelerin tahrip olmasına neden olan kusurlu bir biliyer bakır atılımına neden olur. Bakır ayrıca böbreklerde, iskelet kaslarında ve beyinde birikir. Semptomlar karaciğer sirozu, renal glomerüler ve tübüler fonksiyon bozuklukları, hemolitik anemi, nörolojik bozukluklar ve kemik lezyonlarını içerir. Ayrıca bakır, Wilson hastalarında sıklıkla biriktiği korneada sarı-kahverengi renkli Kayser-Fleischer halkasına neden olur (17).

2.2.1.4 Biyobelirteçleri

Bakırın biyolojik sıvılarda ölçümü için serum ve idrar örnekleri tercih edilmekle birlikte idrar, öncelikle bakır dengesini ve karaciğeri etkileyen hastalıkları test etmek için kullanılır. Yetişkin insanlarda normal serum bakır seviyesi 70-140 µg/dL'dir (54). Üriner bakır referans değerleri yetişkin kadın ve erkeklerde sırasıyla 7-72 µg/g kreatinin ve 9-43 µg/g kreatinin'dir (26, 27). Günlük 60 µg'dan fazla üriner bakır atılımı Wilson hastalığı, obstrüktif biliyer hastalık, nefrotik sendrom, şelasyon tedavisi, östrojen tedavisi ve çinko içeren vitaminlerin mega dozlanması durumlarında gerçekleşebilir (26). Wilson hastalarında 100 µg'dan fazla günlük üriner bakır atılımı görülebilir. Kan seruloplazmini ile üriner bakır konsantrasyonları Wilson hastalığı teşhis için birlikte kullanılır. Karaciğerdeki yüksek bakır konsantrasyonu ile düşük kan seruloplazmini korelasyon halindedir (17).

2.2.2 Çinko

Atom numarası 30 ve yoğunluğu 7,13 g/cm³ olan çinko (Zn), periyodik cetvelin II B grubunda geçiş elementleri arasında yer alır (Şekil 1). Çinko yüzey kayalarda doğal olarak oluşur ve yeryüzünde ortalama 78 mg/kg seviyesinde bulunur (17, 55). Çinko insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci eser elementtir. Toksisitesi nadirdir ve çok yüksek seviyelerde gerçekleşir (48). Kepekli tahıllar, etler, deniz ürünleri, süt ve süt ürünleri, baklagiller ve yemişler çinko içeriği yüksek gıdalardır. Sebzeler ise daha düşük çinko içeriğine sahiptir (3). Yetişkinler için önerilen miktar, kadınlar için 8 mg/gün ve erkekler için 11 mg/gün'dür. Yetişkinler için tolere edilebilir üst alım seviyesi eritrosit bakır-çinko süperoksit dismutaz aktivitesindeki azalmaya dayalı bir değer olan 40 mg/gün'dür (48).

Endüstriyel çinko tüketiminin yaklaşık %50'si galvanize çelik üretimini içerir. Çinko bileşikleri ahşabın korunmasında, kumaş imalatı ve boyanmasında, beyaz boya, seramik, kauçuk ve sis bombası üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca ilaç endüstrisinde vitamin takviyeleri, güneş kremleri, pişik merhemleri, deodorantlar, ayak mantarı ve akne için farmosotik ilaçlarda ve kepek önleyici şampuanlar çinko içerebilir. Metalik çinko kuru pil yapımında kullanılır ve bakır ile alaşımından kuruş yapılır (55).

Genel popülasyonun çinko alımı en çok gıdalar ile olmakla birlikte içme suyu, galvanizli metal kaplarda saklanırsa veya galvanizli borulardan akarsa yüksek düzeyde çinko içerebilir. Genel olarak, havadaki çinko seviyelerinin insan sağlığı üzerindeki etkilerine dair kanıtlar yoktur. Çinko ile ilgili iş kollarında mesleki maruziyetler çoğunlukla çinko klorür ve çinko oksit bileşiklerinin duman ve tozlarının solunması ile gerçekleşir. Bu nedenle OSHA, 8 saat çalışma süreli bir işyeri havasındaki çinko klorür dumanları için 1 mg/m^3 ve çinko oksit (toz ve duman) için 5 mg/m^3 'lük bir ortalama yasal sınır belirlemiştir (55).

2.2.2.1 Fizyolojik görevleri

Çinkonun biyolojik fonksiyonları katalitik, yapısal ve düzenleyici olmak üzere 3 kategoriye ayrılabilir. Oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar, liyazlar, izomerazlar ve ligazlar dahil olmak üzere altı ana kategoriye ait 200 metaloenzim kofaktör olarak çinko gerektirir (56). Çinko bir elektron alıcısı olarak bu enzimlerin çoğunda katalitik aktiviteye katkıda bulunur (48).

Çinkonun proteinlerdeki yapısal görevi, biyolojik olarak aktif moleküller üretmek için protein katlanmasını kolaylaştıran alanlar oluşturmasını içerir. Protein-protein, protein-DNA/RNA veya protein-lipid tanıma için bölgelerinde şelatörler tarafından "çinko parmak motifi" yapısını oluşturur (3, 48).

Çinkonun düzenleyici görevi metalloitiyoenin sentezini indüklemesi ile ilişkilidir. Metalloitiyoneine bağlı çinko, hücreyi serbest radikal oluşumundan ve oksidatif strese korur. Ayrıca redoks aktif olan çinko, demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçerek hücrede metal homeostazını sağlar (56, 57).

2.2.2.2 Çinko eksikliğine bağlı klinik bulgular

Çinko eksikliği yaygın gözlemlenir ve dünya nüfusunun yaklaşık %30'unu etkiler. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, bölgesel enterit, bağırsak baypası, neoplastik hastalık, anoreksiya ve açlık koşulları da düşük çinko seviyelerine neden olur (26).

Tahıl, baklagil çekirdek ve tohumlarında bulunan fitat bağırsakta çinkoya bağlanarak emilimini azaltır ve çinko eksikliğini arttıran önemli bir sebeptir (58).

Çinko, tirozin kinazın T-lenfosit gelişimi ve aktivasyonu için gerekli olan T-hücre reseptörlerine bağlanması için gereklidir (48). Çinko eksikliğinde T lenfosit gelişimi engellenir ve timik hormon sentezini azalır. Sonuç olarak kemik iliğinde yetersiz lenfosit üretimi, interlökin-1, interlökin-2, interferon gibi sitokinlerin üretiminde ve immün yanıtta azalma olmaktadır. Çinko eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlık artar ve ishal gelişebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ishal tedavisinde çinko takviyesini önermektedir. İshale bağlı bebek ölüm oranlarının çinko takviyesi ile önemli derecede azaldığı açıklanmıştır (56).

Retinanın fotoreseptör tabakasında, retinal pigment hücrelerinde, olfaktör (koku reseptör hücresi) epitel hücrelerinde ve dil epitel hücrelerinde metallothioneinler antioksidan olarak işlev görmektedir. Çinko eksikliğinde metallothioneinlerin ekspresyonlarındaki azalmaya bağlı olarak koku ve tat duyularında azalma olmakta ve gözde konjunktivit, blefarit, korneal ödem ve keratomalazi gelişebilmektedir.

DNA ve RNA sentezi için major olan polimerazlar ve timidin kinaz enzimlerinin etkinliğinde çinko elzemdir. Çinko eksikliğinde DNA sentezi bozularak gelişme geriliğine ve gebelikte doğum öncesi defektlere neden olduğu düşünülmektedir. Çinko hücre bölünmesinin hormonal düzenlemesini de etkiler. Çinko yetersizliğinde, IGF-1'e yanıt olarak membran sinyal iletim sistemi olumsuz etkilenir, ayrıca büyüme hormonunun hipofiz bezinden salınımı ve dolaşımdaki konsantrasyonu azalır (56, 57).

Beyinde çoğu enzimin yapısında görevli olan çinko özellikle hipokampüste sinaptik yanıtı etkiler. Ayrıca beyinde yağ asidi metabolizmasında ve amino asit cevabında, tiroid hormonlarının merkezi sinir sistemine taşınması ve reseptör cevabında etkilidir. Yetersiz çinko alımında öğrenme yeteneğinin ve zihinsel fonksiyonların azaldığı, epilepsi eşiğinin düştüğü gözlenmiştir (56, 57). Ayrıca beyindeki β -amiloid çözünürlüğünü modüle eden çinkonun eksikliğinde, Alzheimer hastalarının beyinlerinde dejeneratif plakların oluşumuna katkıda bulunduğu da bildirilmiştir (3)

Vücuttaki çinkonun önemli bir oranı deride bulunur ve burada antioksidan özellik gösterir. Ultraviyole ışınların radyasyonundan korumakta ve yaraların iyileşmesini hızlandırmaktadır. Çinko eksikliğinde parakeratoz, hiperkeratoz (nasır), akantoz, alopesi (saç dökülmesi) gibi ciddi rahatsızlıklar görülmektedir.

Çinko eksikliğinde hem sentezinde görevli olan alfa-aminolevülinik asit dehidrataz ve normal eritropoez için gerekli Gfi-1B çinko parmak proteininin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak anemi gelişebilmektedir. Tedaviye yeterince cevap vermeyen demir eksikliği anemilerinde, çinko eksikliğinin de düşünülmesi gereklidir (56).

2.2.2.3 Biyobelirteçleri

Plazmada çinkonun üçte ikisi albümine, geri kalanı birincil olarak alfa 2-makroglobuline ve amino asitlere bağlanır. İlk olarak karaciğerde yoğunlaşan çinko, tüm organlara dağılır ve en çok kaslarda, kemiklerde ve deride birikim gösterir. Çinkonun vücuttaki biyolojik yarı ömrü yaklaşık 280 gündür, temel atılım yolu bağırsaklardır. Normal fizyolojik koşullar altında plazma/serum çinko seviyesi yaklaşık 100 µg/dL ve idrar seviyesi 500 µg/g kreatinin'dir (55).

Serum çinko seviyelerinin düşük olması ile birlikte idrar seviyelerinin yüksek olması karaciğer sirozunu, artmış katabolizmayı veya tümör büyümesine neden olan durumları düşündürür (26). Çinko bağımlı bir enzim olan alkalen fosfataz aktivitesi de çinko eksikliği olan hastalarda daha düşük seviyelerde görülür (58).

2.2.3 Selenyum

Atom numarası 34, yoğunluğu 4,81 g/cm³ olan Selenyum (Se) periyodik cetvelin VI A grubunda kükürt ve tellür arasında bulunur (Şekil 1). Selenyum kimyasal özellikleri yönünden sülfüre benzemekle birlikte metaller ve ametaller ile çözeltiler oluşturabilir (59). Doğada özellikle kaya ve toprakta bulunan selenyumun ortalama konsantrasyonu 0,09 ppm'dir.

Selenyum, 25 adet selenoprotein kofaktörü olarak önemli metabolik yollarda görevli olan temel bir eser elementtir. Yer fıstığı, susam, keten gibi yağlı tohumlar, kabuklu yemişler, deniz ürünleri, tahıllar, kümes hayvanları, sığır eti, yumurta ve selenyum mayalı ekmek selenyum içeriği yüksek gıdalardır (60). Yetişkin erkek ve kadınlar için selenyum alım miktarı 55 µg/gün ve tolere edilebilir üst alım seviyesi 400 µg/gün olarak belirlenmiştir (61).

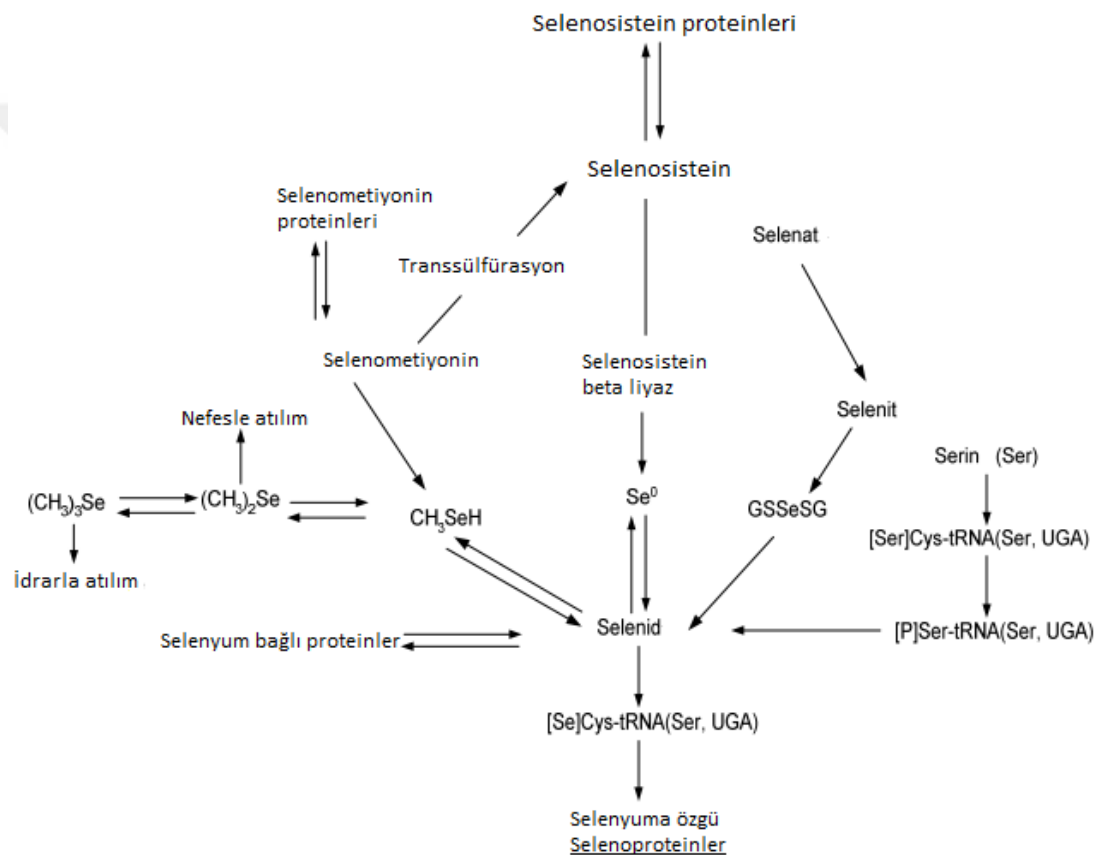
Selenyumun en önemli ticari kullanımı cam sanayisidir. Selenyum sayesinde cama hem renksiz ve şeffaf görüntü verilebilir hem de yakut renkli camlar üretilebilir. Selenyum fotovaltaik (ışık fotonundan elektrik üretimi) ve fotoiletken özellikleri nedeniyle güneş panelleri, ışık sensörü, kamera, fotokopi ve fotoğraf makineleri üretiminde kullanılmaktadır. Selenyumun yarı iletkenlik özelliği ile redresör (alternatif akımı direk akıma dönüştüren cihaz) üretiminde kullanımı yaygındır. Niasin ve kortizon içeren farmasotiklerin hazırlanmasında katalizör olarak, şampuanlarda kepek önleyici olarak ve fungusitlerin bir bileşeni olarak da selenyum sülfid kullanılır. Plastiklerde, boyalarda, emayelerde, mürekkeplerde ve kauçukta selenyum pigment olarak kullanılır. Ayrıca radyoaktif selenyum tıpta malign tümörlerin tanısı ve incelenmesinde imaj alımına yardımcı olur (59).

Genel popülasyonda gıda ürünleri selenyumun ana kaynağıdır. Tahıllardan, tohumlardan ve yem bitkilerden selenometiyonin ve hayvan kaynaklı gıdalardan selenosistein aminoasitleri olarak alınmaktadır. Diyetteki selenyum miktarının en az %50'sinin selenometiyonin olduğu tahmin edilmektedir. İnorganik selenat ve selenit bileşikler ise takviye edici gıdalarla alınmaktadır. (62). Sebze ve meyvelerin selenyum içeriği düşüktür ancak sarımsak 0,25 µg/g ve mantar 0,12 µg/g selenyum içerir.

İş kollarında selenyum içeren malzemelerin ısıtılması sonucu salınan selenyum dioksitin solunması mesleki maruziyetin temel sebebidir (17).

2.2.3.1 Fizyolojik görevleri

İnorganik selenyum eritrositler tarafından alındıktan sonra glutatyon aracılığıyla proteinlere bağlanabilen selenide (Se^{-2}) indirgenir. Selenid daha sonra iki farklı yol izleyebilir. Birinci yolda selenid, plazmada albumin aracılığıyla karaciğere taşınarak burada metillenlenmiş metabolitelere dönüştürülür ve idrarla atılır. İkinci yolda ise selenid, selenosisteinil kalıntısını kodlayan UGA kodonuna göre selenofosfata ve selenosisteinil tRNA'ya dönüştürülerek selenoproteinlere dahil edilir (Şekil 9).



Şekil 9. Selenyumun metabolizması (59).

25 adet tanımlanan bu selenoproteinlerden fizyolojik açıdan en önemlileri selenoprotein P, glutatyon peroksidazlar, tip 1-iyodotironin deiodinaz ve tioredoksin redüktazdır (59).

- Selenoprotein P, plazmadaki ana selenoproteindir. Antioksidan aktivite göstermesiyle birlikte plazma da selenyum taşınımında görev alır.

- Glutatyon Peroksidazlar, substrat olarak glutatyon (GSH) kullanarak organik hiperoksitlerin ve hidrojen peroksitin indirgenmesini katalize ederler. Böylece hücreleri oksidatif hasardan korunur (59, 63).
- Deiyodinazlar, çeşitli tiroid hormonlarını ve hormonal metabolitleri aktive eder. Endokrin sistemde selenyum, aktif tiroid hormonu yapımındaki rolü açısından çok önemlidir. Selenyum inaktif tiroid hormonunu (T4) aktif tiroid hormonuna (T3) dönüştüren bir enzim olan tip I iyodotironin 5'-deiyodinaz aktivitesi için gereklidir (63).

2.2.3.2 Selenyum eksikliğine bağlı klinik bulgular

Selenyum eksikliği bölgedeki toprak içeriğinin selenyumca az olması, diyetle yeterli alınmaması, mide ve bağırsak operasyonları sonrası emilimin azalması ile ortaya çıkabilmektedir. Dünya genelinde 500 milyon-1 milyar insanın selenyum eksikliği olduğu düşünülmektedir (60).

İlk kez Çin’de selenyum açısından fakir toprağa sahip bölgelerde ergenlik çağındaki çocuklarda ve hamile kadınlarda görülen Keshan hastalığı, endemik bir kardiyomiyopati olarak tanımlanmıştır. Hastalık, kalp büyümesi, elektrokardiyogram (EKG) anormallikleri ve kardiyojenik şokla ilişkili konjestif kalp yetmezliği ile karakterizedir. Selenyum takviyesi ile hastalığın insidansı azalmaktadır (59).

Selenyum eksikliği glutatyon peroksidaz-3 aktivitesinin düşüklüğüne bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin metabolize edilememesi sonucu hem arteriyel hem de serebral pıhtılar ve inme için risk artışına neden olur (64).

Tiroid, gram doku başına en yüksek selenyum içeriğine sahip organdır (65). Tiroid hormonu metabolizmasında 3 farklı İyodotironin deiyodinaz görevlidir. Bunlar tiroid hormonlarının aktivasyonunu veya deaktivasyonunda rol oynar (60). Otoimmün tiroidit sonucu gelişen Hashimoto hastalarında ve anti-TPO antikoru olan hamile kadınlarda, selenyum takviyesi anti-tiroid antikor seviyelerini azaltır ve tiroid bezinin ultrason yapısını iyileştirir. Bu etki selenoproteinlerin bağışıklık sistemi üzerindeki

etkisine, reaktif oksijen türlerinin ve metabolitlerinin üretiminin düzenlenmesine bağlanmaktadır (65). Ayrıca selenyum ve iyotun birlikte eksikliği bebeklerde kretinizm riskini artırmaktadır (17).

Testis dokusu büyük konsantrasyonlarda selenyum içerir. Glutasyon peroksidaz 4 (GPx4) spermin önemli bir yapısal proteindir. Testosteron biyosentezi ve normal spermatozoanın oluşumu ve gelişimi için gereklidir. Selenyum eksikliğinde azalan GPx4 aktivitesi sperm canlılık ve hareketliliğini etkilemektedir (60, 64).

Selenyum eksikliğinde hücre membranlarını ve lipit içeren organelleri peroksidatif hasardan koruyan glutasyon peroksidaz aktivitesi azalır. HIV ile enfekte olmuş hastalarda selenyum takviyesi çok önemlidir. Çoğu çalışma selenyum düşüklüğüne paralel olarak CD4⁺ T hücrelerinin sayısında azalma gözlemlemiştir. Selenyum takviyesi ile CD4⁺ T hücrelerinin T-yardımcı-1 (Th1) hücrelerine farklılaşması desteklenir ve bu da HIV'in AIDS'e ilerlemesinin önlenmesiyle ilişkilendirilir. Selenyum ayrıca Hepatit B veya C ile enfekte hastalarda maligniteye ilerleyen hastalarda da koruyucudur (60).

2.2.3.3 Selenyum fazlalığına bağlı klinik bulgular

Selenyum toksisitesi çok sık görülmemektedir. Solunum yoluyla akut selenyum tozlarına veya dumanlarına maruziyetlerde birincil hedef organ akciğer olmakla birlikte kardiyovasküler, hepatik, sinir ve böbrek birikimi eşlik edebilir. Akut yüksek seviye metalik selenyum tozuna maruz kalan işçilerde, mide ağrısı ve baş ağrısı, selenyum dioksit tozuna maruz kalan işçiler de ise pulmoner ödem, bronşiyal spazmlar, boğulma semptomları ve kalıcı bronşit, yüksek nabız, düşük kan basıncı, kusma, mide bulantısı ve sinirlilik gibi solunum semptomları görülmüştür (59).

Çok yüksek dozlarda selenyumun kronik oral alımı ise dermal ve nörolojik etkileri olan selenoza neden olabilir. Çin'deki endemik selenozun dermal belirtileri arasında saç dökülmesi, tırnakların deformasyonu ve kaybı, dişlerin renk değişikliği ve aşırı çürümesi bulunurken, nörolojik etkiler arasında uyuşma, felç ve ara sıra hemipleji yer alır. Bu kişilerde selenoz ile ilişkili selenyumun ortalama diyet alımının 1.270 µg/gün olduğu bildirilmiştir (59).

2.2.3.4 Biyobelirteçleri

Plazma ve serum özgün şekilde tam kan selenyumun yaklaşık %75'ini içerir. Selenyum doku depolarını değerlendirmek için tam kan konsantrasyonları ölçülebilir. Selenyuma bağlı eksiklik veya toksisitenin belirlenmesi için selenyum idrar testi tercih edilir (26).

Tüm yaşlar ve her iki cinsiyet için selenyum serum konsantrasyonunun ortalama 125 µg/L olduğu öngörülmektedir. Plazma ve tam kan selenyum konsantrasyonlarının 100 µg/L'nin altına düşmesi halinde GPx aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (59). Sağlıklı erişkinlerde selenyum referans aralığı tam kanda 150-241 µg/L, serumda 110-165 µg/L olarak kabul edilmektedir (26). Yetişkinlerde idrar kreatinin selenyum referans değeri 160 µg/g/kreatinin'dir (27).

2.2.4 Molibden

Molibden (Mo), atom numarası 42, yoğunluğu 10,2 g/cm³ olan, periyodik cetvelin VI B grubunda geçiş metalleri arasında yer alan elementtir (Şekil 1). Kimyasal özellikleri aynı grupta bulunan krom ile benzerlik gösterir. Molibden doğada serbest metal formunda bulunmayıp molibdenit, wulfenit, ferrimolibdat ve jordisit minerallerinden elde edilir.

Molibden bitki, hayvan ve mikroorganizmalar için gerekli bir eser elementtir. İnsan vücudunda sınırlı sayıda enzimin kofaktörü olarak görevlidir ve eksikliğinde kemik anomalileri, anemi, büyüme geriliği ve gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilmektedir. Yapraklı sebzeler ve fasulye, bezelye, mercimek gibi baklagillerde bol bulunur. Hayvansal ürünler ise daha düşük miktarda molibden içerir. Molibden için yetişkin erkekler ve kadınlarda önerilen miktar 45 µg/gün'dür. Tolere edilebilir üst alım seviyesi üreme ve büyüme bozukluklarına dayalı verilerden elde edilen 2 mg/gün'dür (17).

Molibdenit, molibdenin en önemli ticari kaynağıdır. Alaşımlara sağlamlık, sertlik ve paslanmazlık özelliği kazandıran molibdenin kullanımının %75'ini paslanmaz çelik ve döküm demir sanayisi oluşturur. Molibden alaşımları otomobil, silah ve havacılık

endüstrisinde kullanılır. Kimya endüstrisinde molibden bileşiklerinden katalizör, kimyasal reaktif, yağlayıcı ve pigment üretiminde faydalanılır. Petrolden kükürtün giderilmesi işleminde kobalt ile birlikte molibden kullanılır. Bakır toksisitesini azalttığı için sodyum molibdat hayvan yemi olarak kullanılır (17, 66). İçme suyu vücuda günde 2 ila 8 µg arasında molibden katkısında bulunur. Ancak molibden cevherinin çıkarıldığı alanlara yakın topraklarda ve içme sularında molibden kirlilikleri meydana gelebilmektedir (3).

2.2.4.1 Fizyolojik görevleri

Molibden vücutta metabolize olmaz ancak oksidasyon ve redüksiyona uğrayabilir. Molibdenin enzimler ile etkileşime giren esas formu molibdat anyonu (MoO_4^{2-}) olarak Mo(VI)'dır. Molibdat hücreye girdikten sonra molibdopterinine dahil edilerek molibden kofaktörünü oluşturur. Bu, bir kükürt-molibdat kompleksidir ve molibden bağımlı enzimlerde prostetik gruptur (66).

Molibdenin kofaktör olarak bulunduğu en önemli enzimler, sülfat oksidaz, ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz'dır. Sülfat oksidaz, sülfiti sülfata oksitleyerek Mo^{6+} 'yı Mo^{4+} 'e indirger ve kükürt amino asitlerinin metabolizması için gereklidir. Ksantin oksidaz, nükleotitlerin ürik asite parçalanmasını katalize eder. Aldehit oksidaz, ksantin oksidazla beraber bir dizi hidroksilasyon reaksiyonunu katalize ederek ilaçların ve toksik maddelerin metabolizmasında rol oynar (17).

2.2.4.2 Molibden eksikliğine bağlı klinik bulgular

Molibden özellikle bitkilerde bol miktarda bulunduğu için eksikliği çok nadirdir. Bununla beraber "Molibden kofaktör eksikliği" otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık sonucunda görülebilmektedir. Molibden kofaktör eksikliği, sülfat oksidaz, ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz fonksiyonlarında eksikliğe neden olur. Ksantin ve hipoksantin atılımında artma, kan ve idrar ürik asit seviyelerinde azalma görülür. Bu kusurlara sahip bebeklerin çoğu ilk günlerde yaşamını kaybeder, hayatta kalanlarda ciddi nörolojik anomaliler görülür. Ciddi beyin hasarı ile karakterize olan

hastalığın semptomları; ağır mental motor retardasyon, dirençli konvülsiyon, aksiyal hipotoni, mikrosefali ve oküler lenslerin yerinden çıkmasıdır (48, 67).

2.2.4.3 Molibden fazlalığına bağlı klinik bulgular

Molibden fazlalığı, bakır emilimini engellemesine bağlı olarak hipokromik anemi ve nötropeniye, ayrıca ksantin oksidazın inhibisyonuna bağlı olarak ürik asit birikimine neden olur (26). Molibden toksisitesi endüstriyel ortamlarda çalışan insanların inhalasyonla maruziyeti sonucu görülebilir. Aşırı molibdene kronik maruz kalma, serum ve idrarda yüksek ürik asit seviyeleri, baş-eklem-sırt ağrıları, iştahsızlık, ishal, anemi ve yavaş büyüme ile karakterize edilir (3).

2.2.4.4 Biyobelirteçleri

Molibdenin plazmadan eliminasyonu iki evrelidir ve yarılanma süreleri 30 dakika ila 6 saattir. Absorbe edilen molibden dozunun yaklaşık %75-90' ı, 5 veya daha fazla gün boyunca idrarla atılır. Plazma molibden düzeyleri diyet alımının bir göstergesidir, yine de idrar düzeylerinin diyet alımıyla doğrudan ilişkisi olduğu düşünülmektedir (66). Serum molibden referans aralığı 0,3-2 µg/L'dir ve 0,3 µg/L 'nin altındaki serum molibden seviyeleri potansiyel eksikliği gösterir. Molibden maruziyeti olmayan sağlıklı yetişkinlerin normal kan konsantrasyon aralığı ise 0,6-4,0 µg/L'dir. Maruz kalan bireylerde molibden kan konsantrasyon aralığı 1,2-4,8 µg/L'dir (26, 27). 2015–2016 yıllarında Amerika popülasyonu için yapılan çalışmalarda sağlıklı yetişkinlerin idrar molibden ortalama seviyesi 34,9 µg/g kreatinin bulunmuştur (66).

2.2.5 Manganez

Atom numarası 25, yoğunluğu 7,44 g/cm³ olan Manganez (Mn), periyodik cetvelin VII B grubunda bulunan bir geçiş elementidir (Şekil 1). Manganez yer kabuğunun %0,1'ini kaplayacak şekilde bulunur. Doğada metal formunda bulunmaz, ancak oksitler, karbonatlar ve silikatlar başta olmak üzere yüzden fazla mineral içeriğinde yer alır (17).

Manganez özellikle fosforilasyon, kolesterol ve yağ asitleri sentezinde yer alan enzimlerde bir kofaktör olarak tüm canlı organizmalar için gerekli bir elementtir. Kepekli tahıllar, ıstırıdye, midye, fındık, soya fasulyesi ve diğer baklagiller, pirinç, yapraklı sebzeler, kahve, çay ve karabiber gibi birçok baharat dahil olmak üzere çok çeşitli gıdalarda bulunur (3). Yetişkin erkekler ve kadınlar için yeterli alım miktarı sırasıyla 2,3 mg/gün ve 1,8 mg/gün olarak belirlenmiştir. Olumsuz etki göstermeyen etki seviyesine dayanarak tolere edilebilir üst alım seviyesi de yetişkinler için 11 mg/gün'dür (48).

Biyolojik sistemlerde Mn^{2+} bileşikleri manganezin yaygın olan formudur. SOD enzimindeki oksidatif hali olan Mn^{3+} , Fe^{3+} ile etkileşime giren formudur. Mn^{2+} ve Mn^{3+} arasındaki dönüşüm, serbest radikaller oluşturabileceği için vücutta toksik olabilmektedirler (3).

Manganez kullanım alanlarının %90'ını metalürji sanayisi kaplar. Manganez deokside edici ve kükürt giderici özelliğiyle çelik üretiminde katkı maddesi ve alaşım olarak kullanılır. Kimya endüstrisinde manganez bileşikleri kuru pil, seramik ve cam üretiminde, gübre ve hayvan yemlerinde, organik bileşiklerin klorlanması katalizör olarak ve su arıtım maddesi olarak kullanılmaktadır. Tıpta manyetik rezonans görüntüleme (MRI) karaciğer ve pankreasa özgü tümörlü ve normal doku arasındaki kontrastı artırıcı madde olarak kullanılır (17, 68).

Mesleki maruziyetler manganez dumanı veya tozlarının solunması ile gerçekleşir. Özellikle ferromangan işçi maruziyetlerinde bir endişe kaynağıdır. İşçi maruziyetlerini önlemek için OSHA, 8 saat çalışma süreli bir iş yeri ortamındaki manganez partikülleri için $0,2 \text{ mg/m}^3$, WHO ise $0,3 \text{ mg/m}^3$ yasal sınır önermektedir. Ancak madencilik faaliyetlerinde 250 mg/m^3 ve daha yüksek manganez konsantrasyonları bildirilmiştir. Kanada'da garaj tamircilerinin manganez maruziyetinin %10'unun metilsiklopentadienil manganez trikarbonil (MMT)'den kaynaklandığı belirtilmiştir (17).

2.2.5.1 Fizyolojik görevleri

Vücutta en iyi bilinen manganez metaloenzimleri piruvat karboksilaz, karaciğer arginaz ve mitokondriyal süperoksit-dismutazdır. Ayrıca dehidrogenaz, transferaz, sentetaz, dekarboksilaz, hidrolaz, liyaz ve sentetaz gibi birkaç enzim sistemi katalitik ve düzenleyici işlevleri için manganezle etkileşime girmektedir.

Manganez çinko ve bakır gibi doğum öncesinde ve yenidoğan gelişimde gereklidir. Kemik oluşumunda, protein ve karbonhidrat metabolizmasında ve glikozaminoglikanların sentezinde görev alır. Glikoziltransferazlar ve ksilosiltransferazlar proteoglikan sentezinde ve dolayısıyla kemik oluşumunda önemlidir. Manganez kırık ve bağ dokusunun önemli bir bileşeni olan kondroitin sülfat sentezini de uyarır (17, 48).

2.2.5.2 Manganez eksikliğine bağlı klinik bulgular

İnsanların yeterli günlük diyet alımından daha az manganez almasına rağmen, büyük ölçekli bir eksiklik bildirilmemiştir. Amyotrofik lateral skleroz (ALS), akromegali, epilepsi gibi hastalıkların ve bazı katabolik bozuklukların doku manganez eksiklikleri ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır ancak sınırlıdır. Maternal manganez eksikliği ataksi ve kusurlu otolitlere neden olabilmektedir. Düşük manganez diyeti uygulanan çalışmalarda kolesterol, saç ve tırnakların yavaş uzaması ve pullu dermatit belirtileri gözlenmiştir. Diyetle tekrar manganez eklendiğinde semptomların ortadan kalktığı bildirilmiştir (17).

2.2.5.3 Manganez fazlalığına bağlı klinik bulgular

Manganez, metallerin çoğundan daha az toksik olmakla beraber toksisitesinin en yaygın şekli manganez dioksit solunması sonucu gerçekleşir. Yüksek seviyelerde manganez tozunun solunması kimyasal pnömoni geliştirebilir. Klinik olarak manganez pnömonisi, belirgin bir dispne ve akut alveoler inflamasyon olarak karakterize edilmiştir (3). Sigara içme alışkanlığı ile birlikte uzun süreli manganez maruziyeti de kronik akciğer hastalığının gelişimine katkıda bulunmaktadır (17).

Merkezi sinir sistemi manganez toksisitesinin birincil hedefidir. Manganez dioksite iki yıldan daha fazla süreli maruziyette Parkinson benzeri hastalık olarak da bilinen ‘‘Manganizm’’ gerçekleşir. Sebebi, her iki hastalığın da beyinde işlevsel olarak aynı bölgeleri etkilemeleri ve hastaların davranışlarında ki benzerliklerdir. Manganizm semptomları arasında halsizlik, uyuşukluk, yürüme ve konuşma bozuklukları, maske benzeri bir yüz ve titreme görülür. Daha fazla maruziyet konuşma bozukluğuna neden olabilir ve kas hipertonisine bağlı olarak yazma ve yürüme güçlüğü, kas sertliği ve üst ekstremitelerde titreme görülür. Nöron hasarı kalıcı olabilir. Semptomlara saldırganlık, halüsinasyon, psikoz gibi psikiyatrik sorunlar da eşlik edebilir (3). Manganez, yetişkinlere kıyasla daha fazla emilim gösteren çocuklarda da nörotoksik etkilere neden olabilir. Yüksek seviyelerde manganez içeren kuyu suyuna maruz kalan çocuklarda yapılan çalışmalarda zihinsel işlev bozuklukları, düşük IQ seviyeleri ve sözel öğrenmede düşüklük bildirilmiştir (69, 70).

2.2.5.4 Biyobelirteçleri

Dolaşımdaki manganezin esas hücresi eritrositlerdir ve manganezin vücuttaki yarılanma ömrü ortalama 37 gündür. Bir yetişkinin vücut döngüsü yaklaşık 10 mg mangan içerir ve manganezin sadece yaklaşık % 0,01' i günlük olarak idrarla atılır, asıl atılım dışkı ile olmaktadır (17). Üriner manganez yüksekliği vücuttaki fazla manganezin atılımını gösterir. İdrarda 5 µg/g kreatinin'den yüksek değeri manganez maruziyetini veya aşırı besin alımının göstergesidir (27).

Sağlıklı insanlarda manganez tam kan konsantrasyonları ortalama 10 µg/L'dir ve serum değerinin yaklaşık 10 katıdır (68). Yetişkin insan tam kan manganez konsantrasyonu için referans değer 4,7-18,3 µg/L, serum manganezi için ise 0,5-1,2 µg/L'dir (26).

2.2.6 Kobalt

Atom numarası 27, yoğunluğu 8,90 gr/cm³ olan kobalt (Co), periyodik cetvelin IX B grubunda geçiş elementleri arasında yer alır (Şekil 1). Kobalt yerkabuğunda % 0,001 oranında bulunur ve başta bakır olmak üzere diğer metallerin yan ürünü olarak

elde edilir. Kobaltın birincil cevherleri kobaltit (CoAsS) ve eritrittir ($\text{Co}_3(\text{AsO}_4)_2$) (41).

Kobalt kobalamin formunda kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve pernisiyöz aneminin önlenmesi için gerekli olan B12 vitamininin temel bir bileşenidir. Bu nedenle insanlarda gerekli olan eser elementler grubundadır. Kobalt başlıca B12 vitamini içeren karaciğer gibi organ etlerinde, istiridye ve midye gibi yumuşakçalarda bol bulunur (3). Kobaltın insan diyet alımı oldukça değişkendir ve genellikle 5-50 $\mu\text{g/gün}$ arasındadır. İnsanlar tarafından alınan kobaltın çoğu inorganiktir ve B12 vitamini sadece küçük bir kısmını temsil eder. Kobalamin dışındaki kobalt bileşikleri ise canlılar için toksik etkiye sahip olabilmektedir (17).

Genel popülasyonun kobalta maruz kalması başta yiyecek ve içme suyunun alınması ile gerçekleşir. Ancak kobalt çok çeşitli uygulamalarda kullanıldığından, insanlar tüketim ürünlerinde kobalt ile temasa geçebilir. Maruziyet kaynakları arasında deri eşyalar (ayakkabı, takı, giysi) mücevherler, mobil telefonlar, kimyasallar, kesme yağı, çimento ve diz üstü bilgisayarlar yer alır. Kobalt, mesleki olmayan kullanımda dermatite neden olan en sık maruz kalma kaynağıdır. İnsanlar kozmetik ürünlerinde de kobalta maruz kalabilmektedir Yapılan çalışmalar özellikle Çin’de üretilen göz farlarının 10 $\mu\text{g/g}$ ’den yüksek kobalt konsantrasyonuna sahip olduğunu bildirmiştir. Rujlarda 1,30 $\mu\text{g/g}$ ve cilt kremlerinde 2,2 $\mu\text{g/g}$ ’ye varan kobalt konsantrasyonları ölçülmüştür (75). Kobalt tuzlarından boya kurutucularında, katalizör olarak ve çok sayıda pigment üretiminde faydalanılmaktadır. Yüzyıllardır porselen, cam, çömlek, fayans ve emayeyi renklendirmek için kullanılmıştır (3, 71).

2.2.6.1 Fizyolojik görevleri

Kobalt, insan sağlığı için gerekli olan B12 vitamininin bir parçası olduğu için insanlar için faydalıdır. Kobalt, kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyardığı için hamile kadınlarda anemi tedavisinde kullanılır. Ancak aşırı miktarda kobalt alındığında eritropoietik bir etkiye sahiptir. Anemi tedavisi için yüksek düzeyde kronik oral kobalt uygulaması guatr üretimine neden olabilir ve epidemiyolojik çalışmalar, su ve toprakta yüksek düzeyde kobalt içeren bölgelerde guatr insidansının daha yüksek olduğunu

göstermektedir. Bu guatrojenik etki, orak hücreli anemi tedavisi sırasında çocuklara 3 ila 4 mg/kg oral uygulama ile ortaya konulmuştur (3).

2.2.6.2 Kobalt eksikliğine bağlı klinik bulgular

Kobalt ve vitamin B12 eksikliği pernisiyöz anemi ile sonuçlanır. Semptomlar, ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve şiddetli yorgunluğu içermektedir. Daha ileri semptomlarda sinir fonksiyonlarının azalması görülebilir (72).

2.2.6.3 Kobalt fazlalığına bağlı klinik bulgular

Kobalt (+2) iyonları genotoksiktir ve çeşitli kobalt türlerinin deney hayvanlarında kanserojen etkisi gösterilmiştir. Solunum sistemi, insanlarda kobaltın ana hedef organıdır. Mesleki ortamlarda işçiler esas olarak inorganik kobalt bileşiklerine tozun solunması ile maruz kalmaktadır. Gözlenen sağlık etkileri arasında akciğer fonksiyonunda azalma, astım, interstisyel akciğer hastalığı, hırıltı ve nefes darlığı yer alır (17).

Diğer hedef organlar arasında hematopoietik sistem, miyokard, tiroid bezi ve sinir sistemi bulunur. Kobalt alaşımlı implantları, özellikle metal kalça protezleri olan hastalarda bazen lokal veya sistemik toksisite ile ilişkili olan kobalta endojen maruziyet meydana gelebilir. (17). Köpürme özelliğini arttırmak için biraya eklenen kobaltın kardiyomiyopatiye neden olduğu ve belirtilerin konjestif kalp yetmezliğine benzer olduğu da bildirilmiştir (3). Kanser tedavisinde faydalanan radyoaktif kobalt izotoplarının radyasyonu da kısırlık, saç dökülmesi, kusma, ishal gibi sağlık etkilerine neden olabilir (73).

2.2.6.4 Biyobelirteçleri

Kobalt vücutta birikmez ve başta idrar olmak üzere hızla atılır. İdrar veya kandaki kobalt konsantrasyonu, yakın zamanda çözünür kobalt türlerine maruz kalmanın bir biyobelirteci olarak kullanılabilir (17). Maruz kalma nispeten yüksek olduğunda, yaklaşık 24 saat boyunca atılımda hızlı ve sürekli bir azalma olur, ardından daha yavaş

bir atılım fazı gelir. Maruz kalma düşük olduğunda, idrarda kobalt atılımı nispeten sabittir ancak maruz kalmayan kişilere göre 4-10 kat daha yüksek olabilir. Yavaş atılım, maruziyetten sonra en az 4 hafta devam edebilir. Kandaki kobalt konsantrasyonlarındaki değişimler daha küçüktür, ancak maruziyeti takip eder (74).

Sağlıklı bireylerde ortalama kan kobalt düzeyi 0,6 µg/L, idrar kobalt düzeyi 0,42 µg/g kreatinindir (75). Yetişkin insan tam kan ve serum kobalt konsantrasyonu için referans değer 1 µg/L, idrar kobaltı için ise 1,7 µg/g kreatinin'dir (26).

2.3 Ölçüm Yöntemi

Ağır metal ve eser elementlerin ölçümü için günümüzde en çok tercih edilen yöntemler, İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometresi (ICP-MS), Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrometresi (F-AAS), Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektrometresi (GF-AAS) ve İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES)'dir. Bu çalışmada tüm elementlerin ölçümü diğer üç yöntemle göre en hassas ve tek ölçümde en fazla analiz sayısına sahip olan ICP-MS cihazı ile yapılmıştır.

2.3.1 ICP-MS cihazı çalışma prensibi

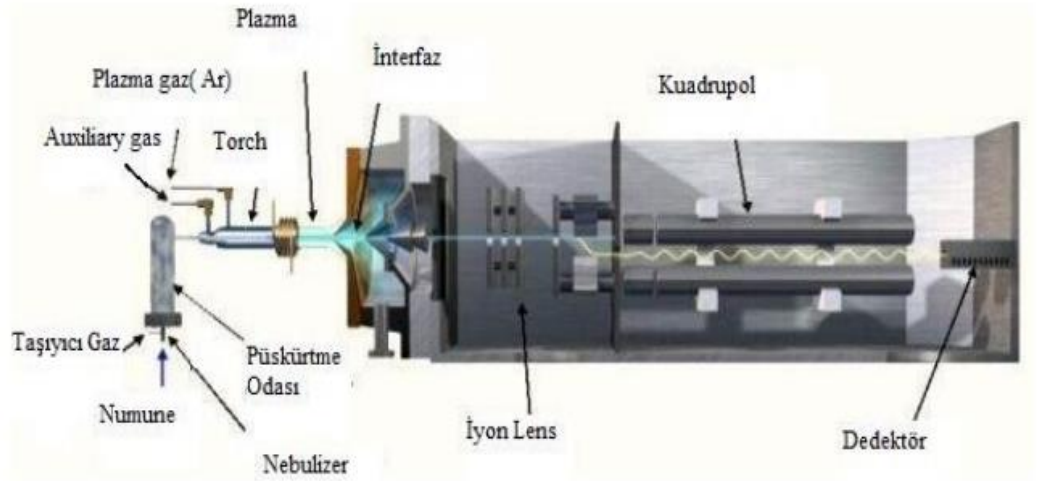
ICP-MS, katı ve sıvı numunelerde çok sayıda elementin tek çalışmada analiz edilmesine, elementlerin niceliksel, niteliksel ve yarı-niteliksel ölçümlerine ve izotop oranlarının belirlenmesine olanak sağlar. Ayrıca az maliyetli ve çalışma aralığı diğer yöntemlere oranla çok daha geniş olan bir yöntemdir (12, 76).



Resim 5. ICP- MS 7500c model Agilent marka cihaz (77).

ICP-MS cihazı temel olarak 7 bölümden oluşur (Şekil 10)

- 1- Numune giriş sistemi
- 2- ICP Torch bölümü,
- 3- İnterfaz bölümü,
- 4- Vakum sistemi,
- 5- İyon lens sistemi
- 6- Kütle seçici (Kuadrupol)
- 7- Dedektör



Şekil 10. ICP-MS cihazı bölümleri (78).

ICP-MS, örneklerin genellikle argon olmak üzere yüksek sıcaklıktaki bir plazmaya gönderilerek molekül bağlarının kırılması ve atomlarının iyonlaştırılması esasına dayanan bir tekniktir. Örnekler bir çözelti halinde örnek giriş sistemi vasıtasıyla nebulizöre ve püskürtme odacığına iletilir. Bu bölümde yüksek hızda argon akışı sayesinde örnek solüsyonu sis haline getirilir ve büyük damlacıklar atığa yönlendirilir. Enjektörle ICP-torch bölümüne iletilen argon gazı 6000°K civarındaki sıcaklıkta plazma haline gelir. Yüksek sıcaklıktaki argon gazı örnekteki çözücüyü tamamen buharlaştırır ve elementleri iyonize eder. İnterfaz bölümü, iyonların atmosferik basınç altındaki ICP bölümünden yüksek vakumlu MS bölümüne iletilmesini sağlar. Burada süzücü konlar sayesinde sadece pozitif yüklü iyonların geçişi sağlanır. İyonlar, yüksek vakum altında çarpışmadan iyon lensleri ve quadropole odaklanarak kütle filtresine yönlendirilir (Şekil 10). Kütle spektrometresinde iyonlar kütle/yük oranına göre ayrılarak ölçülürler (12, 76).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklerin Toplanması

Bu çalışma Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Etik Kurul'unun 25.11.2022 tarihli 2022- 18/12 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunmuştur. Çalışmamızın amacı doğrultusunda genç erişkinlerin tam kan, serum ve idrar örneklerinde ağır metal seviyelerini tespit etmek için 18-24 yaş aralığındaki gönüllü bireylerden örnekler toplanmıştır.

10-12 saatlik açlık sonrası 65 katılımcının tam kan örnekleri için Vacusera marka 3 mL hacimli K2EDTA içeren tüpler, serum örnekleri için Vacusera marka 6 mL hacimli pıhtı aktivatörü içeren eser element tüpleri ve idrar örnekleri için steril idrar kapları kullanıldı. Gönüllü katılımcılara daha önce hazırlanan onam formları imzalatıldı ve araştırma konusunda sözlü olarak bilgilendirme yapıldı. Ayrıca katılımcılara sosyo-ekonomik, beslenme, sağlık ve demografik bilgileri içeren 24 soruluk bir anket uygulandı (Ek 1). Çalışma 65 denek ile başlatılmış olup anket değerlendirmesi sonrası, önceden belirtilmeyen kronik hastalığı olan, düzenli ilaç kullanan ve kan, serum ve idrar örneklerinin tamamının alınamadığı katılımcıların verileri kullanılmamıştır. Çalışmaya 43 katılımcı ile devam edilmiştir. Eser element tüplerine alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar, numaralandırılmış eser element tüplerine aktarıldı. İdrar örnekleri de steril idrar kaplarından, numaralandırılmış steril 15 mL hacimli eser element ölçümleri için kullanılan falkon tüplere aktarıldı. Tam kan, serum ve idrar örnekleri buz akülü strafor köpük kutular içinde çalışılacak laboratuvara transfer edildi ve çalışma saatine kadar 2-8 °C'de muhafaza edildi.

Analizler yapılırken solüsyonların hazırlanışı, kalibrasyon ve kontrol çalışmaları, kontaminasyonun önlenmesi için yapılan ara yıkamalar ve örnek analizleri çalışma grubunun gözetimi altında yapıldı. Analizi yapılan her bir parametre için validasyon çalışmaları incelendi ve geçerlilikleri tespit edildi.

3.2 Gereçler

Çalışmada kullanılan malzemeler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan araç ve gereçler

MALZEME	MARKA
ICP-MS cihazı	Agilent Technologies 7500c
ICP-MS otomatik örnekleyici	Agilent Technologies ASX-520
Yazılım programı	Agilent Technologies MassHunter Workstation 7201A/B Software Version A.01.02 (Full version)
Internal Standart Mix	Agilent Technologies
Pb,As, Cd, Cr, Hg, Cu, Se, Zn, Mo, Mn standartları	Sigma
Tuning Solüsyonu	Agilent Technologies
Nitrik asit	Merck

3.3 Yöntem

3.3.1 Solüsyonların hazırlanması

Triton çözeltisinin hazırlanması: Hassas terazide tartılan 0,5 g EDTA ve 500 µL triton X100 balon jojeye aktarılır. 25 mL bütanol ve 22 mL amonyak da balon jojeye eklendikten sonra son hacim distile su ile 1000 mL’ye tamamlanarak triton çözeltisi hazırlanır.

%1’lik HNO₃ Çözeltisinin Hazırlanması: 500 mL’lik balon jojeye 5,4 mL %65’lik nitrik asit eklenir ve son hacim distile su ile 500 mL’ye tamamlanır.

3.3.2 Kalibrasyon ve kontrol çalışması

Bakır ve çinko elementleri için 50 µg/mL (ppm)'lik ara stok çözeltileri hazırlanır. Bunun için, her bir elementin 10.000 µg/mL'lik ana stok çözeltilerinden 250'şer µL çekilerek 50 mL'lik triton bulunan balon jojelere aktarılır.

Diğer elementler (Pb, As, Hg, Cd, Cr, Se, Mo, Mn, Co) için 100 µg/mL (ppm)'lik ara stok çözeltileri hazırlanır. Bunun için, her bir elementin 10.000 µg/mL'lik ana stok çözeltilerinden 500'er µL çekilerek 50 mL'lik triton bulunan balon jojelere aktarılır.

Serum, tam kan ve idrar için mix çözeltileri hazırlanır. Bunun için; 50 mL'lik balon jojelere, her bir element için hazırlanan ara stok çözeltilerinden Pb için 2.500 µL, As için 100 µL, Hg için 250 µL, Cd için 100 µL, Cr için 25 µL, Se için 250 µL, Mo için 25 µL, Mn için 100 µL, Co için 50 µL, Cu için 5.000 µL ve Zn için 5.000 µL eklenir. Son olarak son hacimleri tritonla 50 mL'ye tamamlanır ve bu stok çözeltiler standart-9 olarak işaretlenir ve standart serisi standart-9'dan standart-1'e kadar seri dilüsyonla hazırlanır.

Her bir elementin serum, kan ve idrar kontrolleri için iki seviye kontrol çalışılmıştır ve RECIPE Clinchek marka kontrol numunesi kullanılmıştır. 100 µL kontrol örneği ile 1900 µL triton çözeltisi tüplerin içerisine aktarılarak 10 saniye vortekslenir ve autosampler'a yerleştirilir.

3.3.3 Örneklerin çalışılması

Serum, tam kan ve idrar örnekleri için dilüsyon kat sayısı 20'dir. Tüplerin içerisine 1900 µL triton çözeltisi eklendikten sonra 100'er µL serum, tam kan ve idrar örnekleri eklenerek analize hazır hale getirilir. Tam kan örnekleri çalışılırken her bir örnek arasında cihaza triton ile yıkama yaptırılır. İdrar örnekleri çalışılırken her 10 örnek arasında cihaza %1'lik nitrik asit ile yıkama yaptırılır. Agilent marka 7500c model ICP-MS cihazının çalışma koşulları Tablo 3'de gösterilmiştir

Tablo 3. ICP-MS çalışma koşulları (79).

ICP-MS	Ayarlar
RF (Radyo frekans) gücü	1500 W
Nebulizatör gaz akış hızı	0.75 L/dk
Düzenlenmiş gaz akış hızı	0.19 L/dk
Numune alımı	0.7 mL/dk
Örnekleme derinliği	5 mm
Örnekleiyici	1.0 mm, Pt
Süzücü	0.4 mm, Pt
İyon optikleri	$^{24}\text{Mg}^+$, $^{103}\text{Rh}^+$ ve $^{238}\text{U}^+$ hassasiyeti için optimize edilmiş
Ölçülen izotoplar	^{55}Mn , ^{65}Cu , ^{66}Zn , ^{95}Mo , ^{98}Mo , ^{103}Rh , ^{110}Cd , ^{111}Cd , ^{175}Lu , ^{208}Pb
Bekleme süresi/izotop	500 ms
Tekrarlar	3

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler parametrik ve parametrik olmayan yöntemler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Anlamlılık için alfa değeri 0,95 olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel yöntemler için GraphPad Prism 9.5.1 programı kullanılmıştır. Sigara kullanımı, alkol tüketimi, cinsiyet ve deniz ürünü tüketimi arasındaki farklılıklar her bir matriks için ayrı ayrı normal standart sapma testleriyle test edilmiştir. Tüm istatistik yaklaşımlarda p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

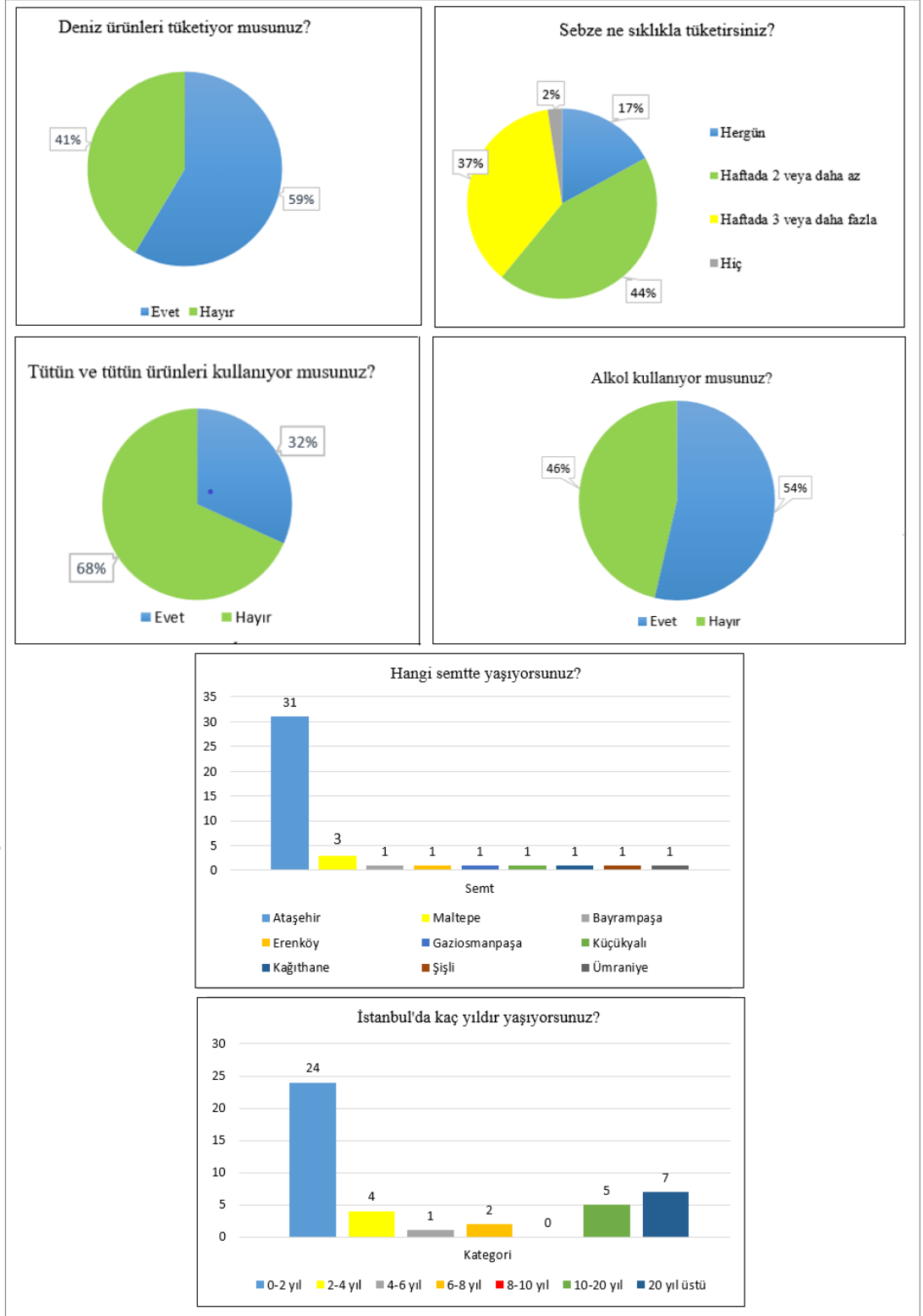
Çalışmamızda genç erişkinlerin kan, serum ve idrar örneklerinde toksik ağır metallerin (Pb, As, Hg, Cd, Cr) ve fizyolojik eser elementlerin (Cu, Zn, Se, Mo, Mn, Co) düzeyleri araştırılmıştır. Üç örnek matriksi ağır metal seviyeleri açısından karşılaştırılmış olup elde edilen sonuçlar tablolarda ve grafiklerde sunulmuştur. Ayrıca katılımcılara sosyo-ekonomik, beslenme, sağlık ve demografik bilgileri içeren bir anket uygulanmış olup deneklerin verdiği cevaplara göre çalışma grubu, alt gruplara bölünerek incelenmiştir. Anket soruları Ek 1’de verilmiştir. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4’de görülebilir.

Tablo 4. Katılımcıların demografik özellikleri

	Kadın	Erkek
n	15	28
Yaş (yıl)	21.07 ± 2.017	20.5 ± 1.836
Kilo (kg)	66.38 ± 14.14	78.58 ± 11.44
Boy (cm)	1.65 ± 0.067	1.79 ± 0.064
VKİ (kg/m ²)	24.53 ± 5.46	24.51 ± 2.95
VYA (m ²)	1.52 ± 0.33	1.95 ± 0.33

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. VYA değerleri DuBois formülüne göre hesaplanmıştır (VKİ= Vücut kitle indeksi, VYA= Vücut yüzey alanı).

Katılımcıların sosyo-ekonomik ve beslenme ile ilgili durumlarını içeren grafikler Şekil 11’de gösterilmiştir.



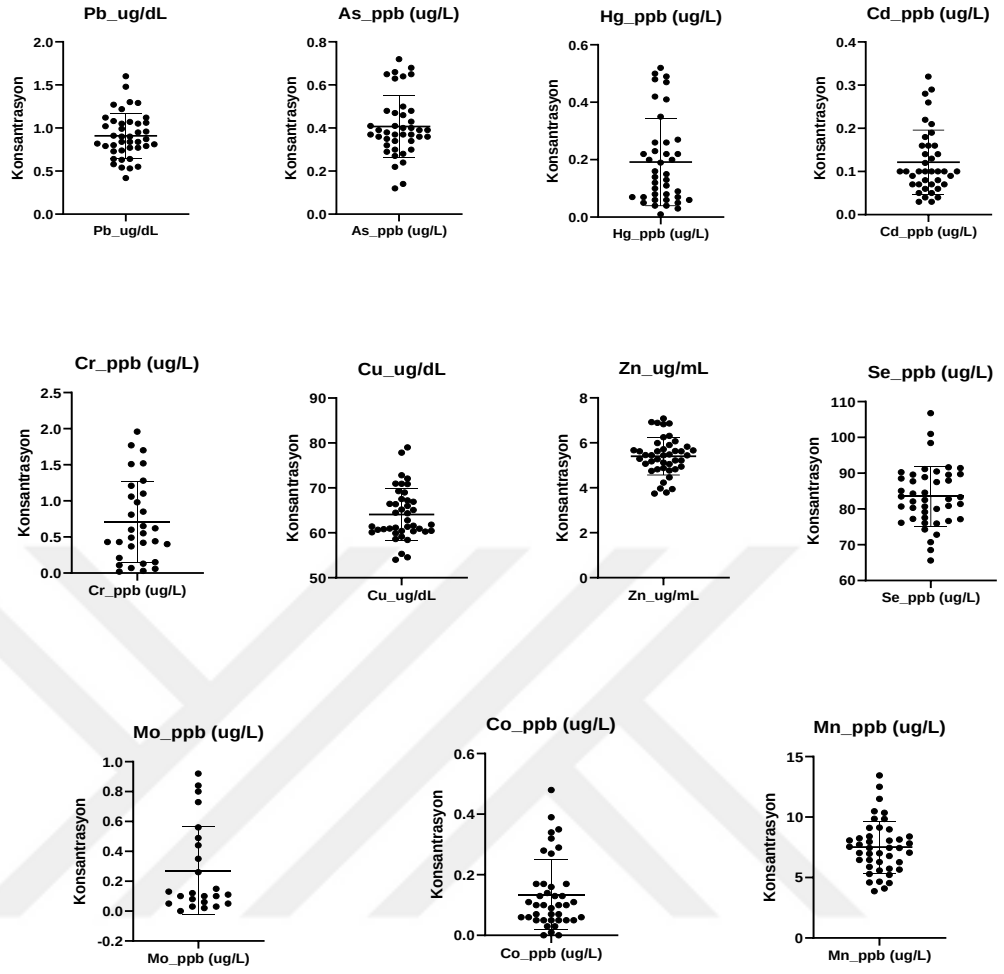
Şekil 11. Katılımcıların sosyo-ekonomik ve beslenme ile ilgili durumları

Tablo 5. Katılımcıların kan, serum ve idrar örneklerinde ağır metal seviyelerinin karşılaştırması

Ağır metaller	Kan	Serum	İdrar kreatinin (ug/gr kreatinin)
Pb (ug/dL)	0.91 ± 0.26		0.37 ± 0.21
As (ppb)	0.41 ± 0.14	7.02 ± 1.88	5.90 ± 2.18
Hg (ppb)	0.19 ± 0.15	0.05 ± 0.04	0.08 ± 0.08
Cd (ppb)	0.12 ± 0.07		0.07 ± 0.04
Cr (ppb)	0.71 ± 0.56	0.55 ± 0.41	0.30 ± 0.23
Cu (ug/dL)	64.08 ± 5.73	75.56 ± 10.70	6.82 ± 3.05
Zn (ug/mL)	5.40 ± 0.83	0.93 ± 0.13	320.1 ± 133.3
Se (ppb)	83.5 ± 8.29	66.73 ± 9.22	12.96 ± 3.15
Mo (ppb)	0.27 ± 0.30	0.74 ± 0.43	44.73 ± 18.11
Mn (ppb)	7.52 ± 2.16	9.74 ± 3.21	0.1 ± 0.08
Co (ppb)	0.13 ± 0.12	0.26 ± 0.16	0.41 ± 0.40

Değerler, uç değerler çıkarıldıktan sonra ortalama ± SD olarak verilmiştir. Serumda Pb ve Cd analizleri gerçekleştirilmiş olmakla birlikte, seviyeleri alt ölçüm sınırlarının altında bulunduğundan değerlendirmeye alınmamıştır. Bunun nedeni bu iki ağır metalin %85-90 oranında eritrositlerde taşınmasıdır.

Katılımcıların kan, serum ve idrar örneklerinde ölçülen ağır metal düzeylerinin dağılım grafikleri Şekil 12, 13 ve 14’ de gösterilmiştir.

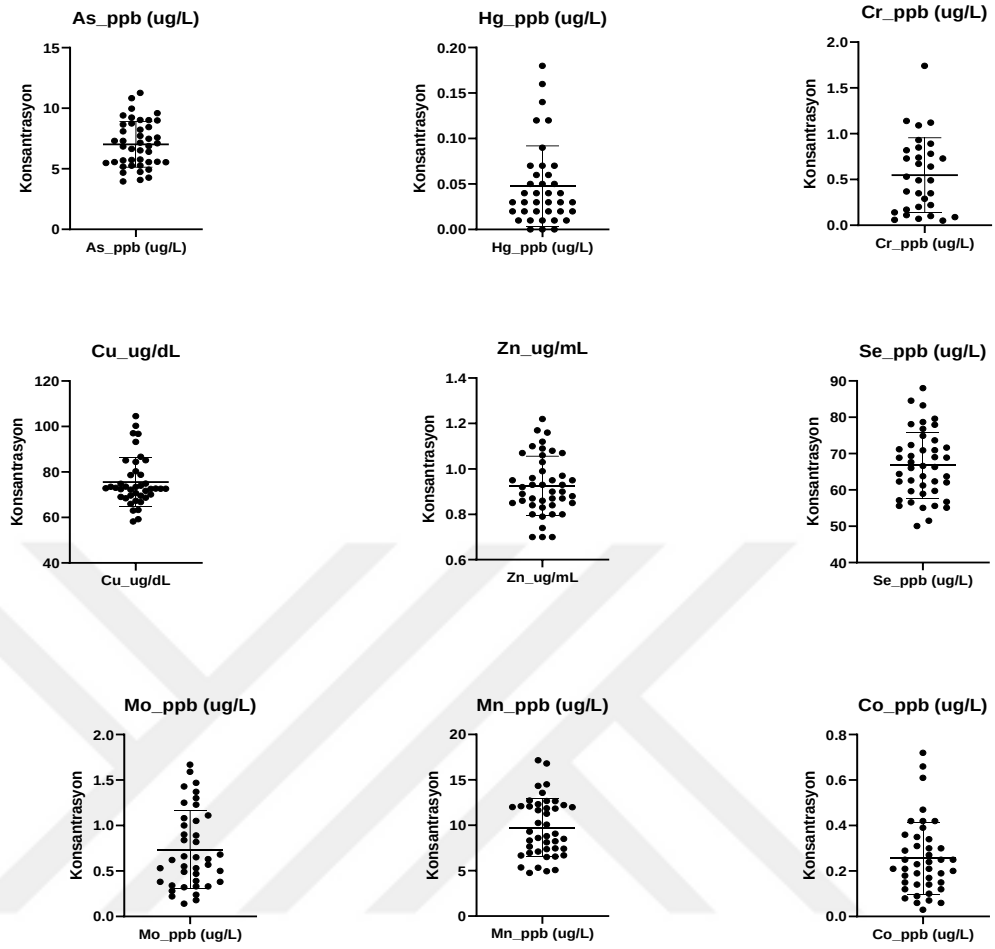


Şekil 12. Kan örneklerinde ölçülen ağır metal seviyelerinin dağılım grafikleri

Tablo 6. Kan örneklerinden ölçülen ağır metal düzeylerinin istatistiksel analizleri

Kan	n	Medyan	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Pb (ug/dL)	41	0.87	0.42	1.60	0.91	0.26
As (ppb)	41	0.38	0.12	0.72	0.41	0.14
Hg (ppb)	40	0.15	0.01	0.52	0.19	0.15
Cd (ppb)	39	0.10	0.03	0.32	0.12	0.07
Cr (ppb)	31	0.55	0.02	1.96	0.71	0.56
Cu (ug/dL)	41	61.83	54.00	79.00	64.08	5.73
Zn (ug/mL)	43	5.44	3.74	7.08	5.40	0.83
Se (ppb)	43	82.75	65.59	106.80	83.50	8.29
Mo (ppb)	24	0.12	0.00	0.92	0.27	0.30
Mn (ppb)	43	7.44	3.87	13.45	7.52	2.16
Co (ppb)	40	0.10	0.00	0.48	0.13	0.12

Ölçülen ağır metallerin uç değerleri çıkarıldıktan sonra analizler yapılmıştır.

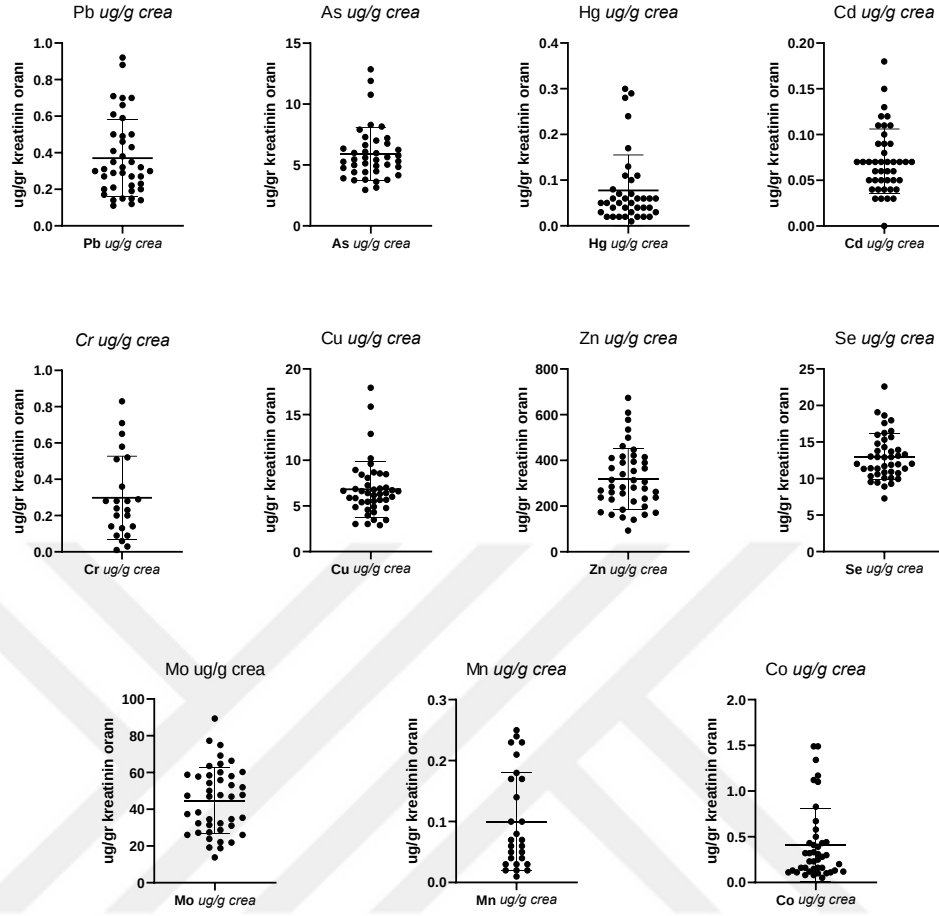


Şekil 13. Serum örneklerinde ölçülen ağır metal seviyelerinin dağılım grafikleri

Tablo 7. Serum örneklerinden ölçülen ağır metal düzeylerinin istatistiksel analizleri

Serum	n	Medyan	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
As (ppb)	43	6.88	3.96	11.27	7.02	1.88
Hg (ppb)	38	0.03	0.00	0.18	0.05	0.04
Cr (ppb)	31	0.49	0.05	1.74	0.55	0.41
Cu (ug/dL)	41	72.70	58.26	104.60	75.56	10.70
Zn (ug/mL)	43	0.90	0.70	1.22	0.93	0.13
Se (ppb)	43	66.32	50.07	88.03	66.73	9.22
Mo (ppb)	40	0.63	0.14	1.67	0.74	0.43
Mn (ppb)	43	9.07	4.76	17.16	9.74	3.21
Co (ppb)	42	0.22	0.03	0.72	0.26	0.16

Ölçülen ağır metallerin uç değerleri çıkarıldıktan sonra analizler yapılmıştır.



Şekil 14. İdrar örneklerinde çalışılan ağır metal seviyelerinin dağılım grafikleri

Tablo 8. İdrar örneklerinden ölçülen ağır metal düzeylerinin istatistiksel analizleri

İdrar ug/gr kreatinin	n	Medyan	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Pb	40	0.31	0.11	0.92	0.37	0.21
As	40	5.44	2.96	12.86	5.90	2.18
Hg	38	0.05	0.01	0.30	0.08	0.08
Cd	43	0.07	0.00	0.18	0.07	0.04
Cr	23	0.24	0.01	0.83	0.30	0.23
Cu	43	6.41	2.89	17.94	6.82	3.05
Zn	43	285.10	93.07	673.40	320.10	133.30
Se	43	12.04	7.28	22.59	12.96	3.15
Mo	43	46.94	13.79	89.38	44.73	18.11
Mn	27	0.07	0.01	0.25	0.10	0.08
Co	42	0.27	0.05	1.49	0.41	0.40

Ölçülen ağır metallerin uç değerleri çıkarıldıktan sonra analizler yapılmıştır.

Katılımcılar anket bilgilerine göre sigara kullanımı, alkol tüketimi, cinsiyet ve deniz ürünleri tüketimine göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Tablo 9-16 arasındaki tablolarda alt grupların ağır metal düzeyleri karşılaştırılmıştır ve p değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak fark görülmeyen alt grupların tabloları verilmemiştir (*p <0,05).

Tablo 9. Sigara kullanımına göre kan örneklerinde ağır metal seviyeleri

Kan	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	p
n	10	31	
Pb (ug/dL)	1.04 ± 0.24	0.96 ± 0.43	0.5999
As (ppb)	0.38 ± 0.11	0.43 ± 0.17	0.4203
Hg (ppb)	0.25 ± 0.28	0.21 ± 0.16	0.5684
Cd (ppb)	0.41 ± 0.35	0.11 ± 0.07	<0.0001*
Cr (ppb)	0.66 ± 0.64	0.82 ± 0.81	0.6564
Cu (ug/dL)	64.72 ± 6.0	65.97 ± 10.30	0.72
Zn (ug/mL)	5.32 ± 0.92	5.48 ± 0.81	0.6193
Se (ppb)	82.06 ± 9.0	84.26 ± 8.31	0.4797
Mo (ppb)	0.23 ± 0.31	0.31 ± 0.29	0.5583
Mn (ppb)	7.66 ± 1.27	7.42 ± 2.43	0.7731
Co (ppb)	0.15 ± 0.11	0.14 ± 0.17	0.9014

Tablo 10. Cinsiyete göre kan örneklerinde ağır metal seviyeleri

Kan	Kadın	Erkek	p
n	15	28	
Pb (ug/dL)	0.80 ± 0.26	1.06 ± 0.41	0.0281*
As (ppb)	0.40 ± 0.20	0.44 ± 0.16	0.4945
Hg (ppb)	0.31 ± 0.48	0.23 ± 0.18	0.3996
Cd (ppb)	0.21 ± 0.19	0.17 ± 0.23	0.5372
Cr (ppb)	0.57 ± 0.43	0.90 ± 0.84	0.2643
Cu (ug/dL)	70.71 ± 13.0	62.95 ± 4.80	0.0069*
Zn (ug/mL)	4.82 ± 0.65	5.72 ± 0.75	0.0003*
Se (ppb)	80.19 ± 6.15	85.28 ± 8.82	0.0539
Mo (ppb)	0.20 ± 0.26	0.33 ± 0.32	0.2964
Mn (ppb)	8.64 ± 2.26	6.92 ± 1.87	0.0106*
Co (ppb)	0.31 ± 0.21	0.09 ± 0.07	<0.0001*

Tablo 11. Deniz ürünü tüketimine göre kan örneklerinde ağır metal seviyeleri

Kan	Deniz Ürünü Tüketen	Deniz Ürünü Tüketmeyen	p
n	23	18	
Pb (ug/dL)	0.95 ± 0.37	1.02 ± 0.42	0.576
As (ppb)	0.45 ± 0.19	0.37 ± 0.09	0.1062
Hg (ppb)	0.27 ± 0.22	0.16 ± 0.14	0.0904
Cd (ppb)	0.20 ± 0.20	0.16 ± 0.25	0.5639
Cr (ppb)	0.98 ± 0.89	0.61 ± 0.60	0.1916
Cu (ug/dL)	68.85 ± 11.17	61.59 ± 3.73	0.0119*
Zn (ug/mL)	5.39 ± 0.78	5.50 ± 0.92	0.6724
Se (ppb)	84.67 ± 9.50	82.51 ± 6.87	0.423
Mo (ppb)	0.34 ± 0.35	0.20 ± 0.18	0.2628
Mn (ppb)	8.04 ± 2.18	6.76 ± 2.04	0.0611
Co (ppb)	0.17 ± 0.17	0.12 ± 0.13	0.3384

Tablo 12. Cinsiyete göre serum örneklerinde ağır metal seviyeleri

Serum	Kadın	Erkek	p
n	15	28	
Pb (ug/dL)			
As (ppb)	6.85 ± 1.88	7.11 ± 1.91	0.6695
Hg (ppb)	0.07 ± 0.09	0.06 ± 0.05	0.4911
Cd (ppb)			
Cr (ppb)	0.54 ± 0.54	0.55 ± 0.33	0.9683
Cu (ug/dL)	87.31 ± 22.98	73.41 ± 9.42	0.0075*
Zn (ug/mL)	0.85 ± 0.09	0.96 ± 0.13	0.0058*
Se (ppb)	62.54 ± 8.00	68.98 ± 9.17	0.0272*
Mo (ppb)	0.73 ± 0.40	0.74 ± 0.45	0.9411
Mn (ppb)	9.94 ± 3.00	9.64 ± 3.37	0.7678
Co (ppb)	0.41 ± 0.23	0.19 ± 0.11	<0.0001*

Tablo 13. Deniz ürünü tüketimine göre serum örneklerinde ağır metal seviyeleri

Serum	Deniz Ürünü Tüketen	Deniz Ürünü Tüketmeyen	p
n	23	18	
Pb (ug/dL)			
As (ppb)	7.07 ± 2.0	6.84 ± 1.82	0.7004
Hg (ppb)	0.06 ± 0.06	0.05 ± 0.04	0.5655
Cd (ppb)			
Cr (ppb)	0.49 ± 0.33	0.64 ± 0.51	0.3224
Cu (ug/dL)	84.46 ± 20.37	70.56 ± 4.69	0.0073*
Zn (ug/mL)	0.92 ± 0.15	0.94 ± 0.10	0.7772
Se (ppb)	66.43 ± 10.09	67.8 ± 8.42	0.6474
Mo (ppb)	0.86 ± 0.45	0.58 ± 0.38	0.0442*
Mn (ppb)	9.84 ± 3.24	9.52 ± 3.39	0.7567
Co (ppb)	0.27 ± 0.21	0.25 ± 0.14	0.7929

Tablo 14. Alkol tüketimine göre idrar örneklerinde ağır metal seviyeleri

İdrar ug/g kreatinin	Alkol Tüketen	Alkol Tüketmeyen	p
n	22	19	
Pb	0.36 ± 0.21	0.68 ± 0.91	0.1123
As	7.03 ± 3.76	5.86 ± 2.08	0.2351
Hg	0.08 ± 0.08	0.13 ± 0.17	0.2609
Cd	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.04	0.7597
Cr	0.26 ± 0.27	0.51 ± 0.48	0.1494
Cu	5.82 ± 1.76	7.83 ± 3.94	0.0371*
Zn	366.4 ± 157.0	268.9 ± 76.58	0.0182*
Se	12.9 ± 3.44	12.91 ± 2.94	0.9882
Mo	45.94 ± 20.3	44.38 ± 16.47	0.7906
Mn	0.08 ± 0.06	0.30 ± 0.51	0.0983
Co	0.47 ± 0.41	0.35 ± 0.41	0.3533

Tablo 15. Cinsiyete göre idrar örneklerinde ağır metal seviyeleri

İdrar ug/g kreatinin	Kadın	Erkek	p
n	15	28	
Pb	0.57 ± 0.57	0.54 ± 0.77	0.8769
As	7.09 ± 3.23	6.31 ± 3.35	0.4659
Hg	0.12 ± 0.16	0.10 ± 0.11	0.5969
Cd	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.04	0.5967
Cr	0.28 ± 0.21	0.44 ± 0.45	0.3292
Cu	8.27 ± 4.34	6.04 ± 1.70	0.0203*
Zn	284.0 ± 148.7	339.4 ± 122.7	0.197
Se	13.63 ± 3.37	12.6 ± 3.02	0.316
Mo	50.43 ± 15.66	41.67 ± 18.85	0.1325
Mn	0.30 ± 0.53	0.11 ± 0.18	0.1803
Co	0.88 ± 0.66	0.24 ± 0.21	<0.0001*

Tablo 16. Deniz ürünü tüketimine göre idrar örneklerinde ağır metal seviyeleri

İdrar ug/g kreatinin	Deniz Ürünü Tüketen	Deniz Ürünü Tüketmeyen	p
n	23	18	
Pb	0.57 ± 0.84	0.43 ± 0.24	0.5072
As	7.11 ± 3.76	5.69 ± 1.85	0.1504
Hg	0.10 ± 0.10	0.11 ± 0.16	0.8909
Cd	0.08 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0.0205*
Cr	0.46 ± 0.51	0.32 ± 0.24	0.4179
Cu	6.80 ± 3.07	6.70 ± 3.23	0.9184
Zn	323.2 ± 140.8	318.7 ± 129.9	0.9164
Se	13.09 ± 3.40	12.67 ± 2.94	0.6856
Mo	51.99 ± 17.95	36.57 ± 15.48	0.0062*
Mn	0.15 ± 0.19	0.23 ± 0.52	0.5909
Co	0.44 ± 0.43	0.37 ± 0.39	0.5829

5 TARTIŞMA

İnsanların şehirlerde toplu olarak yaşamaya başladığı son 50 yıldan beri çevre kirliliği önemli derecede artmıştır. Buna sanayi gelişimi ve endüstriyel atıkların artması da eklenince insan başta olmak üzere tüm canlılar birçok toksik kimyasal maddeye maruz kalmaktadır. Toksik maddelerin başında ağır metaller gelmektedir. Ağır metallerin sanayide kullanımı arttıkça insanlık ile teması da önemli ölçüde artmıştır. Özellikle çocukluk çağında maruz kalınan ağır metaller, vücutta birikerek yıllar içinde ciddi hastalıklara neden olabilmektedir. Okul öncesi dönemde maruz kalınan ağır metaller, ileri yaşlarda değişik nörolojik ve sistemik bulgular gösteren bireylerde ayırıcı tanıda düşünülse de, o zaman diliminde ağır metal düzeyleri normal bulunmakta ve toksisite ispat edilememektedir. Bu nedenle çeşitli yaş gruplarında ağır metal seviyelerinin belirlenmesi global çapta önem arz etmektedir (29).

Bu çalışma ile Türkiye’de hava ve çevre kirliliğinin yoğun olduğu İstanbul ilinde yaşayan genç erişkinlerin kan, serum ve idrar örneklerinde ağır metal düzeylerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Ülkemizde bu yaş grubunu monitorize eden çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca çalışmamızda üç ayrı örnek matrisinde (tam kan, serum ve idrar) ağır metal dağılımı ve korelasyonları da incelenmiştir.

Ağır metallerin özgül ağırlıkları suya göre yaklaşık 5 kat büyüktür. Dolayısı ile göreceli olarak ağır oldukları için “Ağır metal” olarak tanımlanmaktadırlar. Bazı elementler fizyolojik olarak vücudumuzda bulunmakta ve proteinlerin yapısında yer almaktadır. Demir, çinko, bakır, selenyum, manganez ve molibden bu tip elementlerdir ve vücudumuzda mikrogram düzeylerinde bulundukları için “eser element” olarak sınıflandırılmaktadırlar. Eksikliklerinde çeşitli hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Ancak bazı ağır metaller çok düşük dozlarda bile vücudumuz için zararlıdır. Toksisiteleri yüksek olduğu için özellikle arsenik, kadmiyum, krom, kurşun ve cıva maruziyeti, meslek hastalıkları ve halk sağlığı için önemli hale gelmiştir. Bu metaller, düşük dozlarda bile multipl organ hasarı yapabilmekte ve muhtemel karsinojenik madde sınıfına girmektedirler (4).

Ağır metallere maruziyet düşünüldüğünden daha ciddi sonuçlara neden olmaktadır ve günlük hayatımızda “Yoğunluktan ya da yorgunluktan” diye düşündüğümüz bir çok nörolojik bulgunun nedeni ağır metal maruziyeti olabilmektedir. Toksisiteleri, maruz kalınan doz, vücuda giriş şekilleri, kimyasal özellikleri, yaş, cinsiyet, genetik durum ve beslenme durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Ağır metaller, oldukça stabil moleküllerdir ve bir kez alındıktan sonra uzun yıllar çeşitli dokularda birikme eğilimindedirler (13, 14).

Ağır metallerin toksisite mekanizmalarının başında vücutta oksidan hasara neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) çoğalması gelmektedir (Şekil 2). Bunun dışında proteinlerin oksijen, nitrojen ve sülfidril gruplarına bağlanarak fonksiyon bozukluğuna neden olmakta, dokuya çökme ve birikme eğilimindedirler. Bahsedilen bu mekanizmalar ile hücrelerin özellikle nöronların apoptoza girerek ölmesine neden olmakta, kronik nöron kaybına ve çeşitli nörolojik bulgulara yol açmaktadırlar. Ayrıca bazı ağır metaller, fizyolojik fonksiyonları olan metallerle yarışarak onların yerini almaktadır. Örneğin kurşun kalsiyum yolaklarını izler, nöronların yanısıra kemik ve gingivada birikim yapar. Vücut, talyuma potasyum gibi, arseniğe de fosfor gibi davranmaktadır (15).

Ağır metallere bağlı nörolojik bulgular geniş bir spektruma dağılmıştır ve bir çok hastalık ayırıcı tanısında yer almaktadır. Benin pozisyonel vertigo, unutkanlık, esansiyel tremor, Alzheimer hastalığı, Multiple skleroz ve demans durumlarında mutlaka ağır metal maruziyetleri de araştırılmalıdır. Üstelik kişinin hayatının sadece bir döneminde bu metallere maruz kalmış olması bulguların çok daha sonra ortaya çıkmasına engel değildir (23, 80).

Çalışmamıza 18-24 yaşları arasındaki Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi öğrencileri gönüllü olarak katılmışlardır. Öğrenciler ile yapılan ön görüşmelerde çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 65 denek ile çalışma başlatılmış ve örnekler alınmıştır. Örnekler üç ardışık günde toplanmış ve deneklere örnek alımından hemen sonra 24 soruluk detaylı bir anket uygulanmıştır (Ek 1). Anket soruları sosyo-ekonomik, beslenme, sağlık ve demografik bilgileri içermektedir. Katılımcıların verdiği cevaplara göre çalışma grubu, alt gruplara bölünerek incelenmiştir. Referans aralıklarının ve grubun genel dağılımının dışında çıkan

katılımcıların sonuçları, uç değer olarak değerlendirilmiş ve ankete geri dönülerek bu değerlerin nedenleri irdelenmiştir. Anket değerlendirmesi sonrası, önceden belirtilmeyen kronik hastalığı olan, düzenli ilaç kullanan ve idrar, kan ve serum örneklerinin tamamının alınamadığı katılımcıların verileri kullanılmamıştır. Çalışmaya 43 gönüllünün verileri ile devam edilmiştir ve çalışmada toplam 11 ağır metal düzeyi değerlendirilmiştir.

Katılımcıların demografik bilgilerine bakıldığında (Tablo 4) 15 kadın, 28 erkek çalışmaya dahil edilmiştir ve yaş, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanları karşılaştırıldığında, erkeklerde vücut yüzey alanının farklı olmasının dışında homojen bir topluluk olduğu tespit edilmiştir. Sigara içenler % 32, sigara içmeyenler % 68, alkol kullananlar %54, alkol kullanmayanlar % 46, deniz ürünü tüketenler %59, deniz ürünü tüketmeyenler %41 olarak tespit edilmiştir. Oranlar Şekil 11’de gösterilmiştir.

Kan, serum ve idrar örnek matrisleri ağır metal düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında (Tablo 5) serumda kurşun ve kadmiyum değerlerinin kan ve idrar değerlerine nazaran daha az güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni bu iki ağır metalin %85-90 oranında eritrositlerde taşınması olduğu düşünülmüştür (18, 19). Bu parametreler dışında diğer metallerin üç örnek matrisinde de değerlendirilebileceği gösterilmiştir (Tablo 5). Bununla birlikte kan ve serum değerlerinin kısa süreli maruziyeti, idrar ağır metal değerlerinin ise kronik maruziyeti gösterdiği akılda tutulmalıdır. Şelasyon tedavileri sonrası, dokulardan mobilize olan ağır metallerin atılımı idrar düzeyleri ile takip edilmektedir (3).

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere 1970 yılından itibaren ev eşyalarında ve boyalarda, 1980 yıllarından itibaren de benzinde kurşun kullanımı yasaklanmıştır. Bu konu üzerine yapılan çok sayıda araştırma kurşun kullanımının yasaklanmasına bağlı olarak kurşun maruziyetinin düştüğünü göstermiştir (12). Ülkemizde de 20 yıl arayla Ankara’da yapılan iki çalışmada kan kurşun değerleri arasında yaklaşık 7 katlık bir düşüş gözlenmiştir. Vural ve Güvendik’in 1983 yılında Ankara’da yaptıkları çalışmada katılımcıların kan kurşun ortalaması 16,54 µg/dL saptanırken, Akıncı’nın 2012 yılında yaptığı çalışmada katılımcıların kan kurşun ortalaması 2,51 µg/dL bulunmuştur (81, 82). İstanbul’da 1995 yılında yapılan bir çalışmada 201 sağlıklı çocuğun ortalama kan kurşunu 5,5±3,51 µg/dL olarak bildirilirken, 2004 yılında 760

öğrencinin kan kurşun düzeylerinin incelendiği başka bir çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi 8,4 µg/dL olarak bildirilmiştir (83, 84). İki çalışma arasındaki bu artış, o yıllar arasında trafikteki araçların ve çevre kirliliğinin artışı ile uyumludur. İstanbul'da bildirilen bu oranlar bizim çalışmamızda saptadığımız ortalama kan kurşun değerinin çok üzerindedir. 2004 yılında ülkemizde kurşunlu benzin kullanımının tamamen yasaklanmasına bağlı olarak çalışmamızın sonucu, kurşun maruziyetinin 20 yıl arayla düştüğünü de göstermektedir (Tablo 6).

Dünyanın çeşitli ülkelerinde başta WHO olmak üzere uluslararası kurum ve kuruluşlar insan kanındaki kabul edilebilir kurşun seviyeleri için üst sınırlar belirlemiştir. Örnek olarak CDC, kan kurşun seviyesi için kritik sınırı 10 µg/dL belirlese de başta çocuklar olmak üzere tüm yaş gruplarında kan kurşun seviyesinin 1 µg/dL'nin altında olmasına yönelik çalışmaktadır (12). Çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'ye göre sağlıklı insanlarda kan kurşun seviyesi için kabul edilebilir üst sınır değer 1,5 µg/dL'dir (12) ve çalışmamızda ortalama kan kurşun seviyeleri (0,91 µg/dL) bu değerin altında bulunmuştur (Tablo 6). Gelişmiş ülkelerde ağır metal düzeyleri belli periyotlarla yapılan sağlık tarama programlarına dahil edilmiştir. Bunlardan biri Kanada'da yapılan Kanada Sağlık Ölçüleri Anketi'dir. 2007-2009 yılları arasında Kanada genelinde 15 merkezde 5600 kişiden alınan kan örneklerinde ortalama kan kurşun değeri 6-19 yaş arası bireylerde 0,88 µg/dL, 20 yaş üzeri bireylerde 1,50 µg/dL olarak belirlenmiştir (10). 2003-2014 yıllarını kapsayan dönemdeki 1660 yetişkini kapsayan ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) sonuçlarına göre 18-29 yaş aralığındaki gençlerin ortalama kan kurşun değeri 1,01 µg/dL olarak belirlenmiştir (85). Fransa'da ICP-MS yöntemi ile 100 katılımcının dahil olduğu başka bir çalışmada (86) da kan ortalama kurşun seviyesi 2,6 µg/dL olarak bildirilmiştir. Sonuçlarımız üç ülkenin de ortalama kan kurşun değerlerine göre düşük bulunmuştur (Tablo 6). Çalışmamızdaki ortalama idrar kurşun seviyeleri (0,37 µg/g kreatinin) de 1999-2018 yıllarını kapsayan NHANES verilerindeki 20 yaş üstü yetişkinlerin ortalama idrar kurşun (1,26 µg/g kreatinin) seviyesinden düşük bulunmuştur (87). Söz konusu iki çalışmada (86, 87) kan ve idrar kurşun seviyelerinin çalışmamız sonuçlarına göre yüksek olmasının sebebi, kurşun birikiminin daha fazla olduğu erişkin yaş gruplarını da içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Arsenik kandan hızla elimine edildiği ve dolayısıyla popülasyonları izlemede uygun olmadığından sağlık tarama programlarına dahil edilmemektedir (33). Fransa’da ICP-MS yöntemi ile 100 katılımcının dahil olduğu çalışmada ortalama kan arsenik düzeyi 5,0 µg/L ve ortalama serum arsenik düzeyi 6,2 µg/L olarak bildirilmiştir (86). Çalışmamızdaki genç erişkinlerin ortalama kan arsenik düzeyleri (0,41 µg/L) bu çalışma ile karşılaştırıldığında oldukça düşükken, ortalama serum düzeyi (7,02 µg/L) yüksek bulunmuştur. 1999-2018 yıllarını kapsayan NHANES verilerindeki 20 yaş üstü yetişkinlerin ortalama idrar arsenik düzeyi 1,12 µg/g kreatinin olarak bildirilmiştir (87). Çalışmamızdaki ortalama idrar arsenik (5,90 µg/g kreatinin) düzeyi NHANES verilerine göre 5 kat yüksek tespit edilmiştir. Arsenik, yüzey sularında, yeraltı sularında ve içme sularında yaygın olarak bulunur. Diyetle alınan arsenik miktarı içme suları ve deniz ürünleri tüketimi ile önemli ölçüde etkilenir. Çoğu yiyecek, normalde 0,25 mg/kg’ın altında arsenik içerirken birçok kemikli balık türü 1 ila 10 mg/kg, dip balıkları, kabuklular ve deniz yosunları 100 mg/kg’dan fazla arsenik içerebilmektedir (28). Arsenik düzeylerinde bulduğumuz bu farklılık bölgesel ve beslenme alışkanlıklarında ki değişikliklere bağlanabilir. Sonucumuz ABD Mayo Klinik Laboratuvar’ının belirlediği idrar arsenik üst sınırı olan 24 µg/g kreatinin’den düşük olmasına rağmen arsenik toksisitesi yüksek bir ağır metal olduğu için bu bulgumuz değerlidir ve incelenmelidir.

Dünya’da sağlık ve çevre ile ilgili birçok kuruluş sağlıklı insan için kabul edilebilir kan cıva seviyeleri belirlemiştir. Örneğin WHO’ya göre sağlıklı insanda kan cıva düzeyi 10 µg/L’den daha düşük olmalıdır (12). Referans aldığımız ATSDR’ye göre de sağlıklı insanlarda kan cıva seviyesi için kabul edilebilir üst sınır değer 0,7 µg/L’dir (38) ve çalışmamızda ortalama kan cıva seviyeleri (0,19 µg/L) bu değer in altında bulunmuştur (Tablo 6). 2007-2009 yıllarını kapsayan Kanada Sağlık Ölçüleri Anketine göre ortalama kan cıva değerleri 6-19 yaş arasındaki bireylerde 0,29 µg/L, 20-39 yaş arası bireylerde 0,65 µg/L olarak belirlenmiştir (10). 2011-2018 yıllarını kapsayan ABD NHANES verilerine göre de 18-29 yaş arası bireylerde ortalama kan cıva değeri 0,63 µg/L olarak bildirilmiştir (88). Fransa’da ICP-MS yöntemi ile 100 katılımcının dahil olduğu çalışmada (86) ise ortalama kan cıva seviyesi 3,0 µg/L olarak belirtilmiştir. Çalışmamızdaki genç erişkinlerin ortalama kan cıva seviyeleri (0,19 µg/L) üç ülkede bildirilen seviyeye göre düşük tespit edilmiştir. 1999-2018 yıllarını

kapsayan NHANES verilerindeki 20 yaş üstü yetişkinlerin ortalama idrar cıva seviyesi 1,12 µg/g kreatinin olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki ortalama idrar cıva seviyeleri de (0,08 µg/g kreatinin) bu değerden oldukça düşüktür (87).

Mesleki olarak maruziyeti olmayan insanların iki temel kadmiyum kaynağı diyet ve tütün mamulleridir. Bunun dışındaki en büyük risk endüstriyel nedenli olaylardır. IARC'a göre çevresel veya mesleki olarak kadmiyuma maruz kalmamış sigara içmeyen ve sigara içen sağlıklı kişilerin kabul edilebilir sınırlardaki kan kadmiyum konsantrasyonları sırasıyla 0,4-1 µg/L ve 1,4-4 µg/L iken çevresel maruziyetlerde bu düzeyler 10 µg/L'nin üstüne çıkabilmektedir (12). 2012 yılında Ankara'da Akıncı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kan kadmiyum ortalama değeri 1,27 µg/L ve 2020 yılında Türkiye'nin çeşitli illerindeki 13-19 yaş arası adolesanları kapsayan çalışmada ortalama kan kadmiyum seviyesi 0,23 µg/L olarak belirlenmiştir (7, 82). 2007-2009 Kanada Sağlık Ölçüleri Anketi verilerine göre ortalama kan kadmiyum seviyeleri 6-19 yaş arası bireylerde 0,15 µg/L, 20-79 yaş arası bireylerde 0,42 µg/L olarak, 2011-2018 yıllarını kapsayan ABD NHANES verilerine göre de 18-29 yaş arası bireylerde ortalama kan kadmiyum değeri 0,64 µg/L olarak bildirilmiştir (10, 88). Fransa'da ICP-MS yöntemi ile 100 katılımcının dahil olduğu çalışmada da ortalama kan kadmiyum seviyesi 0,31 µg/L olarak bulunmuştur (86). Referans aldığımız ATSDR'ye göre sağlıklı insanlarda kan kadmiyum seviyesi için kabul edilebilir üst sınır değer ise 0,32 µg/L'dir (12) ve çalışmamızda ortalama kan kadmiyum seviyeleri (0,12 µg/L) bu değerlerin altında bulunmuştur (Tablo 6). 1999-2018 yıllarını kapsayan NHANES verilerindeki 20 yaş üstü yetişkinlerin ortalama idrar kadmiyum seviyesi 1,25 µg/g kreatinin olarak bildirilmiştir (87). Çalışmamızdaki ortalama idrar kadmiyum seviyeleri de (0,07 µg/g kreatinin) bu değerden oldukça düşüktür (Tablo 8).

Diğer ağır metaller gibi krom içinde birçok uluslararası ve ulusal kuruluş kan, saç ve idrar gibi biyolojik örneklerde kabul edilebilir üst sınırlar belirlemiştir. Bu çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'nin kan krom seviyesi için kabul edilebilir gördüğü üst sınır 0,16 µg/L'dir (12). Çalışmamızdaki genç erişkinlerin kan örneklerinde ölçülen ağır metal düzeyleri incelendiğinde (Tablo 6) kan krom ortalama değerinin (0,7 µg/L) ATSDR'nin sağlıklı insanlar için belirlediği üst sınır değerinin oldukça üstünde olduğu tespit edilmiştir. Krom için, serum değerleri incelendiğinde

(Tablo 7), serum krom ortalama değerin de (0,55 µg/L) klinik olarak anlamlı maruz kalmayı gösteren 0,3 µg/L'den yüksek olduğu görülmüştür (26). Genel populasyon kroma ortam havasını teneffüs ederken, yiyecek ve su alımında, fosil yakıt, tütün ürünleri ve sanayi ürünlerinin kullanımında maruz kalmaktadır (12). Fosil yakıtların sanayide, ulaşımda ve ısınmada kullanımı sonucu şehir havasındaki krom konsantrasyonu kırsal alanlara göre 30 kat fazladır. Sigara içmenin bir sonucu olarak da kromla enfekte olmuş iç hava, dış hava konsantrasyonlarından 400 kata kadar daha fazla krom içerebilmektedir. Ayrıca diş implantlarında, su işleme-temizlemede, seramik yapımında, konserve kutularında ve parlaticı materyaller gibi birçok alanda krom kimyasalları kullanılmaktadır (46). Çalışmamızda bulduğumuz yüksek krom seviyelerinin, gençlerin tütün ürünleri (nargile, sigara) ile kontamine olmuş kapalı sosyal alanlarda fazla vakit geçirmesi, yüksek çevre kirliliği olan İstanbul'da yaşaması ve hazır gıda yeme alışkanlıklarının da fazla olmasına bağlı olarak çevresel maruziyetle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ortalama serum bakır seviyeleri için ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalar incelendiğinde 18-29 yaş aralığındaki bireylerin ortalama serum bakır seviyelerinin Tokat bölgesinde yapılan bir çalışmada 137,78 µg/dL, Denizli ilinde yapılan başka bir çalışmada 138±14 µg/dL olarak belirlendiği görülmüştür (89, 90). Ayrıca Fransa'da yapılan benzer bir çalışmada da ortalama serum bakır seviyesi 107 µg/dL olarak bildirilmiştir (86). Her üç çalışmaya göre çalışmamızda incelenen genç erişkinlerin ortalama serum bakır seviyeleri (75,56 µg/dL) düşük bulunmuştur. Yetişkin insanlarda normal serum bakır seviyesi 70-140 µg/dL'dir (54). Düşük serum bakır çoğunlukla aşırı demir veya çinko alımına ve diyetle düşük bakır alımına bağlı olarak görülür. Karaciğer ve böbrek gibi organ etleri ile balık, meyveler, tahıllar, yemişler ve yeşil sebzeler iyi bakır kaynaklarıdır (17). Düşük tespit ettiğimiz ortalama serum bakır seviyelerinin beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Çalışma grubumuzu oluşturan genç erişkinlerin ortalama serum selenyum değeri (66,73 µg/L), referans olarak aldığımız ATSDR'ye göre (125 µg/L) 2 kat düşük bulunmuştur (59). Fransa'da yapılan benzer bir çalışmada ortalama kan ve serum selenyum seviyeleri sırasıyla 119 µg/L ve 112 µg/L olarak belirlenmiştir (86). Bu çalışmaya göre de kan ve serum selenyum ortalama değerlerimizin düşük olduğu

gözlemlenmiştir (Tablo 6 ve 7). Yapılan bazı çalışmalar serumda 100 µg/L'nin altındaki değerleri düşük GPx aktivitesi ile ilişkilendirmektedir (59) ve ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan diğer çalışmalarda da ortalama serum selenyum seviyelerinin (Tokat'ta 73,35 µg/L, İstanbul'da 51,5 µg/L, Kahramanmaraş'ta 72,42 µg/L, Ankara'da 63,66 µg/L) bu değerden düşük olduğu gözlemlenmiştir (89, 91, 92, 93). Selenyum eksikliği bölgedeki toprak içeriğinin selenyumca az olması ve diyetle yeterli alınmaması durumlarında ortaya çıkmaktadır. Glutasyon peroksidaz 1 (GPx1) merkezi sinir sistemini reaktif oksijen türlerinin neden olduğu nörodejenerasyondan koruyabilir. Parkinson ve demansı olan insanlar, sıkıntılı nöronlarla ilişkili yüksek GPx1 aktivitesine sahip mikrogliya gösterir. Farelerin hipokampusundeki GPx4 tükenmesinin beyin nöronlarında oksidatif hasara neden olduğu ve Parkinson Hastalığında görülene benzer hücre ölümüne ve Alzheimer Hastalığında görülene benzer beta-amiloid üretimine neden olduğu gösterilmiştir (64). Selenyum takviyesinin down sendromlu bireylerin bilişsel becerilerinde gelişmeyi, Multiple sklerozis hastalarında E vitamini ile selenyum desteğinin atak sayılarının azalmayı sağladığı bildirilmiştir (94, 95). Ayrıca çalışmalar selenyum yoksunluğunun depresif ruh haline ve şiddet davranışlara yol açabileceğini göstermiştir. Bazı nörotransmitterlerin devir hızının da selenyum eksikliğinden etkilendiği bulunmuştur (60).

Fransa'da ICP-MS yöntemi ile 100 katılımcının dahil olduğu çalışmada (86) ortalama serum değerleri molibden için 0,95 µg/L, manganez için 1,12 µg/L ve kobalt için 0,49 µg/L olarak belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada ortalama kan düzeyleri molibden için 2,9 µg/L, manganez için 7,6 µg/L ve kobalt için 0,25 µg/L olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre çalışmamızda incelenen genç erişkinlerin kan ve serum örneklerinde molibden, manganez ve kobalt seviyeleri değerlendirildiğinde (Tablo 6 ve 7) serumda molibden (0,74 µg/L) ve kobalt (0,26 µg/L) seviyelerinin düşük olduğu, ayrıca ortalama kan molibden seviyesinin (0,27 µg/L) 10 kat düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu değer Amerika Mayo Klinik Laboratuvarı tarafından belirlenen molibden kan referans değerinin (0,6-4 µg/L) de altındadır (26). Bu değişiklikler yine bölgesel ve beslenme alışkanlıklarında ki değişikliklere bağlanabilir. Özellikle bitkilerde bol miktarda bulunan molibdenin beslenme durumuna bağlı olarak kanda düşük seviyelerde çıktığı düşünülebilir. Ancak bu

değerlerin aynı yaş grubunda daha fazla katılımcının yer aldığı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Yukarıdaki değerlendirmelerin dışında katılımcıların verdiği cevaplara göre çalışma grubu, alt gruplara bölünerek incelenmiştir. Bu alt gruplar incelendiğinde, kanda sigara içenlerde kadmiyum değerleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Tablo 9). Tütün bitkisinin yapraklarında yüksek miktarda kadmiyum olduğu gösterilmiştir (42). Bir adet sigara 1-2 µg kadmiyum içermekte, ayrıca sigara dumanından ise ortam havasına 0,1-0,2 µg kadmiyum salındığı düşünülmektedir (17). Yapılan çalışmalar sigara içenlerin kanda kadmiyum düzeylerinin, içmeyenlerden 3-4 kat daha yüksek olduğunu belirtmiştir (42). Çalışmamızda bu oran 4 kat olarak literatürle uyumlu bulunmuştur. İdrar örnekleri incelendiğinde ise sigara içenler ile içmeyenlerin ağır metal düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Alkol tüketenler incelendiğinde, özellikle idrarda bakır atılımı düşmüş, çinko atılımı artmış olarak bulunmuştur (Tablo 14). Uzun süreli alkol kullanımının mineral ve eser elementlerde eksiklik yaptığı bilinmektedir. Özellikle karaciğerde taşıyıcı proteinlerin sentezinin azalmasından dolayı mineral kayıpları söz konusu olabilir. Çinko ise alkol dehidrogenaz enziminin kofaktörüdür. Vücuda alınan alkolün detoksifikasyonu sırasında enzimin döngüsünün artması çinko atılımını hızlandırmış olabilir (56).

Deniz ürünü tüketenlerde kan ağır metal düzeyleri, deniz ürünü hiç tüketmeyenlerle karşılaştırıldığında (Tablo 11), arsenik, cıva, molibden, bakır ve manganezin ortalama değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark sadece bakır seviyelerinde bulunmuştur ($p=0,011$). Serumda ise (Tablo 13) sadece molibden anlamlı ($p=0,0044$) derecede deniz ürünü tüketenlerde yüksek bulunmuştur. Deniz ürünlerinde, özellikle dip balıkları ve deniz kabukluları tüketenlerde kan cıva ve arsenik düzeylerinin yüksek olduğu bir çok yayın tarafından gösterilmiştir (17, 38), ancak molibden, bakır ve mangan değerlerinin yüksek olması yeni bir bulgudur. Deneklerin tükettikleri deniz ürünlerinin çeşitleri, yemeğin yanında tüketilen sebze, salata ve içeceklerin de araştırılması bu bulgunun yorumlanması açısından önem kazanmaktadır. Özellikle molibden artışının hazır, konservelemiş

deniz ürünleri tüketimine bağlanabilir (96), deneklerimizin çoğu anketlerde konserve ton balığı tükettiklerini belirtmişlerdir.

Kadın ve erkek ağır metal düzeyleri incelendiğinde (Tablo 10), erkeklerde kadınlara oranla anlamlı derecede yüksek kan kurşun değerleri ($p=0,028$) bulunmuştur. Bakır ($p=0,006$), mangan ($p=0,001$) ve kobalt ($p<0,0001$) değerleri ise kadınlarda daha yüksektir. Cinsiyete göre aynı farklılıklar, serum ve idrarda değerlendirildiğinde, serumda manganez değerlerinde fark bulunamazken, bakır ve kobalt değerleri yine kadınlarda yüksek tespit edilmiştir (Tablo 12). Söz konusu metallerdeki fark, idrar örneklerinde de tespit edilmiştir (Tablo 15). Kurşun eritrositlerde konsantrasyon olan bir ağır metaldir. Erkeklerde kurşun değerlerinin yüksekliği, eritrosit miktarlarının kadınlara göre yüksek olması ile açıklanabilir (97). Gebe kadınlarda bakır ve mangan değerlerinin yüksek olduğu, tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda ise bu ağır metal seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (98). Çalışmamızda bu iki eser elementin kadınlarda yüksek olması yüksek estrogen ve progesteron seviyeleri ile açıklanabilir. Kadınlarda kobalt değerlerinin yüksekliği araştırıldığında, 2017-2018 NHANES verilerine göre kadınların idrar örneklerinde yüksek kobalt atılımı tespit edilmiştir (75). Genel popülasyonun kobalta maruz kalması başta yiyecek ve içme suyunun alınması ile gerçekleşir. Ancak kobalt çok çeşitli uygulamalarda kullanıldığından, genel halk tüketim mallarında kobalt ile temas geçebilir (75). Maruz kalma kaynakları arasında deri ürünler (kemer, ayakkabı, çanta), mobil telefonlar, diz üstü bilgisayarlar, takılar (kolye, saat, küpe) ve kozmetik ürünler yer almaktadır (99, 100). Yapılan çalışmalar özellikle Çin’de üretilen göz farları, ruj ve cilt kremlerinin yüksek kobalt konsantrasyonuna sahip olduğunu bildirmiştir (101, 102). Çalışmamızda erkeklere oranla kadınlarda yüksek kobalt seviyelerinin takı, deri giyim ve kozmetik ürün kullanımının daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuçları referans aralıklarının ve grubun genel dağılımının dışında çıkan katılımcıların sonuçları uç değer olarak değerlendirilmiş ve ankete geri dönülerek bu değerlerin nedenleri irdelenmiştir; Bir katılımcının (32 no’lu katılımcı) idrar örneğinde krom ($1,7 \mu\text{g/g}$ kreatinin), mangan ($0,78 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve kurşun ($3,5 \mu\text{g/g}$ kreatinin) seviyeleri katılımcıların ortalama değerine göre yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Bu

katılımcının 3 yıldır İstanbul'da yaşadığı, daha öncesinde Kayseri'de ikamet ettiği, apandektomi operasyonu geçirdiği ve ayda bir deniz ürünü olarak midye tükettiği görülmüştür. Sonuçların bölgesel olarak farklılıktan kaynaklandığını ve kişinin bu üç ağır metale kronik maruziyet sonrası doku birikimi gösterdiği düşünülmüştür. Katılımcı için aile taraması önerilecektir. Başka bir katılımcının (18 no'lu katılımcı) cıva seviyesi serum (0,20 µg/L) ve kan (0,62 µg/L) örneklerinde, arsenik seviyesi de kan (0,84 µg/L) ve idrar (16,96 µg /g kreatinin) örneklerinde diğer katılımcıların ortalama değerlerine göre yüksek tespit edilmiştir. Anket cevapları incelendiğinde örnek alımından önceki 48 saat içinde alkol içtiği ve deniz ürünü olarak suşi ve somon yediği görülmüştür. Ayrıca katılımcı anket cevaplarında ton balığını sık tükettiğini belirtmiştir. Genel popülasyonun cıva maruziyetinin ana nedenleri balık, kabuklu deniz ürünleri, amalgam dolgu, cilt beyazlatıcı kremler dahil kozmetik ürün ve cıva içeren farmasotik ürünlerin kullanımıdır. Endüstriyel faaliyetler sonucu atmosfere salınan cıva, en çok göllerin ve okyanusların dip tortusunda birikir ve dip tortuları 20-250 µg/kg cıva içerebilir. Bu nedenle kılıç balığı, köpek balığı, uskumru, tile (kiremit balığı) ve ton balığının bazı çeşitleri kaçınılması gereken balık tipleridir (38). Diyetle alınan arsenik miktarı da içme suları ve deniz ürünleri tüketimi ile önemli ölçüde etkilenir. Ayrıca arsenikli pestisitlerle işlenmiş tarım arazilerinde ve arsenikle kirlenmiş sulama suyunda yetişen belirli bitkilerde yüksek arsenik tutulumu meydana gelmektedir. Çoğu yiyecek, normalde 0,25 mg/kg'ın altında arsenik içerirken birçok kemikli balık türü 1 ila 10 mg/kg, dip balıkları, kabuklular ve deniz yosunları 100 mg/kg'dan fazla arsenik içerebilmektedir (17). Kan örneğinde krom seviyesi diğer katılımcıların ortalama kan krom seviyesinden yüksek (3,52 µg/L) çıkan bir katılımcı (2 no'lu katılımcı) anket bilgilerinde diş implantı olduğunu belirtmiştir. 1 µg/L'den daha yüksek kan seviyeleri kroma maruz kalmayı gösterir (26). Krom, paslanmaz çelik gibi çeşitli metal alaşımları yapmak için günlük hayatta kullandığımız çoğu ürünlerin üretim süreçlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlık alanında da krom alaşımlardan yapılan metal eklem protezleri ve diş implantları yaygın olarak bulunmaktadır. Krom diş implantlarında korozyonu engellemek amacıyla kullanılmaktadır (46). Protez aşınmasında metal iyonlarının dolaşımdaki konsantrasyonunun artmasına neden olduğu bilinmektedir (26). Bu katılımcının kan krom seviyesinin yüksekliğinin diş implantından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız 65 katılımcı ile planlanmış olup verilerin sağlıklı analiz edilebilmesi için 43 deneğin verisi kullanılmış ve sunulmuştur. Bu kapsamda örneklem sayısı az ancak istatistiksel analiz için yeterlidir. Yine de verileri aktarılmayan, uç değer olarak kabul edilmiş ve herhangi bir ağır metal düzeyi yüksek çıkan deneğin anketine dönülerek nedenleri araştırılmıştır. Gereğinde denek ile görüşülmüş ve bilgi alınmıştır. Kişiler arasındaki alkol, sigara ve deniz ürünü tüketim süresi, sıklığı ve çeşitliliğinin yarattığı farklılıkların verilerimize yansımış olma ihtimali bulunmaktadır. Bu kısıtlarla birlikte çalışmamız özellikle genç erişkinlerde ağır metal düzeylerini ortaya koyan ülkemizdeki nadir çalışmalardan biridir. İstanbul ve Marmara bölgesinde ise bu yaş grubunun incelendiği ilk çalışmadır.

Elde ettiğimiz sonuçların, daha geniş örneklem grubu ile konfirme edilmesi, ayrıca katılımcılarımız üniversitemiz öğrencileri olduğu için 2-4 yıl sonra aynı deneklerin ağır metal düzeylerinin tekrar ölçülerek vücut birikimlerinin monitorize edilmesi gelecek hedeflerimizdendir.

6 SONUÇ

Ağır metallerin endüstriyel kullanımlarının artması canlılar ile temasın önemli ölçüde artmasına neden olmuştur. Özellikle çocukluk çağında maruz kalınan ağır metaller vücutta birikerek yıllar içinde ciddi hastalıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle çeşitli yaş gruplarında ağır metal seviyelerinin belirlenmesi bir çok ülkede sağlık politikası olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde ise yapılan yerel çalışmaların dışında henüz bu konuda bir farkındalık bulunmamaktadır. Bu çalışma ile Türkiye’de hava ve çevresel kirliliğinin en yoğun olduğu İstanbul ilinde yaşayan genç erişkinlerin kan, serum ve idrar örneklerinde ağır metal düzeylerinin belirlenmesi hedeflenmiş ve ortaya konulmuştur.

7 KAYNAKLAR

- 1- Özbolat G, Tuli A. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. Aktd. 2016; 24(4):502-521
- 2- Ali MM, Hossain D, Al-Imran, Khan S, Begum M, Osman MH. Environmental Pollution with Heavy Metals: A Public Health Concern [Internet]. Heavy Metals - Their Environmental Impacts and Mitigation. IntechOpen; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.96805>
- 3- Goyer RA, Clarkson TW. Toxic Effects of Metals. In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. Klaassen CD, Ed 6th ed, New York, McGraw-Hill:2001 811-867
- 4- Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. Exp Suppl. 2012; 101:133-164. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- 5- Amadi CN, Orish CN, Frazzoli C, Orisakwe OE. Association of autism with toxic metals: A systematic review of case-control studies. Pharmacol Biochem Behav. 2022 Jan; 212:173313. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173313. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896416.
- 6- Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, Sakong J, Bae JM, Hong SJ, Roh YM, Jo SJ. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). Neurotoxicology. 2009 Jan;30(1):31-6. doi: 10.1016/j.neuro.2008.11.011. Epub 2008 Nov 30. PMID: 19100765
- 7- Yıldız S. Şiddet Davranışı Gösteren Adolesanlarda Kan, Plazma Ve İdrarda Ağır Metal (Kurşun, Cıva, Kadmiyum, Mangan) Düzeylerinin Değerlendirilmesi. D.Ü. Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2020 (Danışman: Prof. Dr. A. Gözü Pirinçcioğlu)
- 8- Schettler T. Toxic threats to neurologic development of children. Environ Health Perspect. 2001 Dec; 109 Suppl 6(Suppl 6):813-6. doi: 10.1289/ehp.01109s6813. PMID: 11744499; PMCID: PMC1240616.
- 9- Faustman EM, Silbernagel SM, Fenske RA, Burbacher TM, Ponce RA. Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants. Environ Health Perspect. 2000 Mar;108 Suppl 1(Suppl 1):13-21. doi: 10.1289/ehp.00108s113. PMID: 10698720; PMCID: PMC1637781.
- 10- Öztürk T. Kütahya İli Okul Çocuklarında Kan Ağır Metal ve Arsenik Düzeylerinin Saptanması. D.Ü. Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Kütahya, 2017 (Danışman: Yrd. Doç. Dr. A.T. Karakuş)
- 11- Kısmet E, Karataş M, Demirkaya E, Atay AA, Ünay B, Aydın A, Açikel C, Köseoğlu V, Gökçay E. Ankara'da farklı bölgelerde yaşayan değişik yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeyleri. Gülhane Tıp Dergisi. 2004, 46(1):33-37

- 12- Öztoprak FS. Kapalı Otoparklarda Çalışanlarda Egzoz Gazı Maruziyetine Bağlı Ağır Metal ve Total Antioksidan Kapasitesi Seviyelerinin Ölçülmesi. D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Diyarbakır, 2018 (Danışman: Prof. Dr. A CEYLAN)
- 13- Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. Metalurji Dergisi. 2009; 136:47-53
- 14- Bakar C, Baba A. Metaller ve İnsan Sağlığı: 20.Yüzyıldan Bugüne Ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştay Raporu, 30 Ekim- 1 Kasım 2009
- 15- Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. Front Pharmacol. 2021 Apr 13;12:643972. doi: 10.3389/fphar.2021.643972.
- 16- Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. Interdiscip Toxicol. 2014 Jun;7(2):60-72. doi: 10.2478/intox-2014-0009.
- 17- Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. (Ed), Handbook on The Toxicology of Metals. 4th edition, USA: Elsevier Science,2015
- 18- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Lead. Atlanta, GA:U.S. Department of Health and Human Services 2020. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf>
- 19- Baldwin DR, Marshall WJ. Heavy metal poisoning and its laboratory investigation. Ann Clin Biochem. 1999 May;36 (Pt 3):267-300. doi: 10.1177/000456329903600301
- 20- Fertmann R, Hentschel S, Dengler D, Janssen U, Lommel A. Lead exposure by drinking water: an epidemiological study in Hamburg, Germany. Int J Hyg Environ Health. 2004 Jul;207(3):235-44. doi: 10.1078/1438-4639-00285
- 21- Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. Interdiscip Toxicol. 2012 Jun;5(2):47-58. doi: 10.2478/v10102-012-0009-2
- 22- Sangeetha KS, Umamaheswari S. Human Exposure to Lead, Mechanism of Toxicity and Treatment Strategy-A Review. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2020 Dec;14(12):LE01-LE05. doi:10.7860/JCDR/2020/45615.14345
- 23- Karri V, Schuhmacher M, Kumar V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. Environ Toxicol Pharmacol. 2016 Dec;48:203-213. doi: 10.1016/j.etap.2016.09.016
- 24- Taylor MP, Winder C, Lanphear BP. Eliminating childhood lead toxicity in Australia: a call to lower the intervention level. Med J Aust. 2012 Nov 5;197(9):493. doi: 10.5694/mja12.11159
- 25- Ruckart PZ, Jones RL, Courtney JG, LeBlanc TT, Jackson W, Karwowski MP, Cheng PY, Allwood P, Svendsen ER, Breyse PN. Update of the Blood Lead Reference Value - United States, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Oct 29;70(43):1509-1512.
- 26- Mayo Clinic Laboratories Test Catalog. <https://www.mayocliniclabs.com/en/test-catalog>. Erişim tarihi 05.04.2023.

- 27- Acıbadem Labmed Test Kataloğu. <https://www.acibademlabmed.com.tr/tr/Test-Listesi>. Erişim tarihi: 13.04.2023
- 28- World Health Organization (WHO). Air Quality Guidelines for Europe. 2th edition. WHO Regional Publications, European Series No:91, Copenhagen:2000
- 29- Thakur M, Rachamalla M, Niyogi S, Datusalia AK, Flora SJS. Molecular Mechanism of Arsenic-Induced Neurotoxicity including Neuronal Dysfunctions. Int J Mol Sci. 2021 Sep 17;22(18):10077. doi: 10.3390/ijms221810077.
- 30- International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Identificaiton of Carcinogenic Hazards to Human. List of Classifications Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–133. Lyons, France:2023. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> Erişim tarihi: 10.04.2023
- 31- Meslek Hastalıkları ve İş İle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, <https://www.csgeb.gov.tr/medias/4597/rehber20.pdf>, Erişim tarihi:07.03.2023
- 32- TC Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. Yayın no:712, Ankara. Ekim 2007
- 33- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Arsenic. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2.pdf>
- 34- Kuivenhoven M, Mason K. Arsenic Toxicity. 2022 Aug 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31082169
- 35- Huang TC, Chao TY. Mees lines and Beau lines after chemotherapy. CMAJ. 2010 Feb 23;182(3):E149. doi: 10.1503/cmaj.090501.
- 36- Sultana F. Social Dynamics of Arsenic Contamination of Drinking Water: Issues for Policymakers. Tropical Agriculture Association Newsletter.2007 Oct;27(4):12-13.
- 37- Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. Ann Glob Health. 2014 Jul-Aug;80(4):303-14. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.005.
- 38- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mercury. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services 2022 <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>
- 39- Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Haley BE, Geier MR. The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. J Trace Elem Med Biol. 2016 Sep;37:8-24. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.06.002.
- 40- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services 2012.
- 41- TC Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğü. Bilgi merkezi, Metalik Madenler. Ankara <https://www.mta.gov.tr/v3.0/metalik-madenler/metalik-madenler-liste>. Erişim tarihi: 16.04.2023

- 42- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 26;17(11):3782. doi: 10.3390/ijerph17113782.
- 43- Nawrot TS, Martens DS, Hara A, Plusquin M, Vangronsveld J, Roels HA, Staessen JA. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes Control*. 2015 Sep;26(9):1281-8. doi: 10.1007/s10552-015-0621-5.
- 44- Peng L, Huang Y, Zhang J, Peng Y, Lin X, Wu K, Huo X. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Chaoshan population of southeast China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Dec;22(24):19870-8. doi: 10.1007/s11356-015-5212-1.
- 45- Peng L, Wang X, Huo X, Xu X, Lin K, Zhang J, Huang Y, Wu K. Blood cadmium burden and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Chinese Chaoshan population. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Aug;22(16):12323-31
- 46- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Chromium. Atlanta, GA:U.S. Department of Health and Human Services 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>
- 47- DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2019 Apr;14:1-7. doi: 10.1016/j.cotox.2019.05.003.
- 48- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>
- 49- Hossini H, Shafie B, Niri AD, Nazari M, Esfahlan AJ, Ahmadpour M, Nazmara Z, Ahmadimanesh M, Makhdoumi P, Mirzaei N, Hoseinzadeh E. A comprehensive review on human health effects of chromium: insights on induced toxicity. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Oct;29(47):70686-70705.
- 50- Das AP, Singh S. Occupational health assessment of chromite toxicity among Indian miners. *Indian J Occup Environ Med*. 2011 Jan;15(1):6-13. doi: 10.4103/0019-5278.82998
- 51- Chrome allergy, <https://dermnetnz.org/topics/chrome-allergy>. Erişim tarihi: 30.05.2023
- 52- Ferrier DR. Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry. 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017
- 53- Shabbir Z, Sardar A, Shabbir A, Abbas G, Shamshad S, Khalid S, Natasha, Murtaza G, Dumat C, Shahid M. Copper uptake, essentiality, toxicity, detoxification and risk assessment in soil-plant environment. *Chemosphere*. 2020 Nov;259:127436. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127436.
- 54- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Copper. Atlanta,GA:U.S. Department of Health and Human Services 2022. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>

- 55- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Zinc. Atlanta,GA:U.S. Department of Health and Human Services 2005.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.pdf>
- 56- Akdeniz V, Kınık Ö, Yerlikaya O, Akan E. İnsan sağlığı ve beslenme fizyolojisi açısından çinkonun önemi. Akademik Gıda. 2016; 14(3): 307-314.
- 57- Belgemen T, Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2004; 57(3): 161-166.
- 58- Doğan M. Çinko eksikliği ve fazlalığı. Klinik Tıp Pediatri Dergisi.2020; 12(1): 13-19
- 59- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Selenium. Atlanta,GA:U.S. Department of Health and Human Services 2003.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>
- 60- Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482260/>
- 61- Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/>
- 62- Kangalgil M, Yardımcı H. Selenyumun insan sağlığı üzerine etkileri ve diyabetes mellitusla ilişkisi. Bozok Tıp Derg. 2017;7(4):66-71
- 63- Nessel TA, Gupta V. Selenium. [Updated 2022 Apr 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557551/>
- 64- Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. Med Sci Monit. 2012 Aug;18(8):RA127-132. doi: 10.12659/msm.883258.
- 65- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb;78(2):155-64. doi: 10.1111/cen.12066.
- 66- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Molybdenum. Atlanta, GA:U.S. Department of Health and Human Services 2020.
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp212.pdf>
- 67- Güngör İ, Targan Ş, Gülez N, Atlıhan F, Ünalp A, Tanyalçın T, Gerlo E. Molibden kofaktör eksikliği:olgu sunumu. Tepecik Eğitim Hast Derg 2008;18(3):160-3
- 68- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Manganese. Atlanta,GA:U.S. Department of Health and Human Services 2012.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>
- 69- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V, LoIacono NJ, Cheng Z, Zheng Y, Graziano JH. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. Environ Health Perspect. 2006 Jan;114(1):124-9. doi: 10.1289/ehp.8030

- 70- Khan K, Wasserman GA, Liu X, Ahmed E, Parvez F, Slavkovich V, Levy D, Mey J, van Geen A, Graziano JH, Factor-Litvak P. Manganese exposure from drinking water and children's academic achievement. *Neurotoxicology*. 2012 Jan;33(1):91-7. doi: 10.1016/j.neuro.2011.12.002. Epub 2011 Dec 13.
- 71- JLAB Science Education. It's Elemental - The Element Cobalt. Erişim Tarihi: 30.05.2023
- 72- Chitturi RT, Baddam VR, Prasad LK, Lingamaneni P & Kattapagari KK. A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*.2015;4(2) doi:10.4103/2277-8632.158577.
- 73- Lenn Tech. Cobalt (Co) - Chemical Properties, Health And Environmental Effects. Alındığı Tarih: 5 Ocak 2021. Alındığı Yer: Lenn Tech | Arşiv Bağlantısı
- 74- Alexandersson R. Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Arch Environ Health*. 1988 Jul-Aug;43(4):299-303.
- 75- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cobalt. Atlanta, GA:U.S. Department of Health and Human Services 2023. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.pdf>
- 76- ICP-MS Çalışma Prensibi, <http://icpms.kocaeli.edu.tr/calisma-prensibi.php>. Erişim tarihi: 25.04.2023
- 77- Agilent 7500 Series ICP-MS, https://www.agilent.com/Library/brochures/5989-6410DEE_lores.pdf, Erişim tarihi: 16.06.2023
- 78- Deveci T. Gaziantep'te Atık Sulardan Etkilenen Toprak ve Bitkilerde Eser Element (Cu, Co, Mn Ve Zn) ve Fe Konsantrasyonlarının ICP-MS ile Tayini. Kilis 7 Aralık Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Kilis, 2012 (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Halim AVCI)
- 79- Gerber N, Brogioli R, Hattendorf B, Scheeder MR, Wenk C, Günther D. Variability of selected trace elements of different meat cuts determined by ICP-MS and DRC-ICPMS. *Animal*. 2009 Jan;3(1):166-72. doi: 10.1017/S1751731108003212. PMID: 22444183.
- 80- Reuben A, Caspi A, Belsky DW, Broadbent J, Harrington H, Sugden K, Houts RM, Ramrakha S, Poulton R, Moffitt TE. Association of Childhood Blood Lead Levels With Cognitive Function and Socioeconomic Status at Age 38 Years and With IQ Change and Socioeconomic Mobility Between Childhood and Adulthood. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1244-1251. doi: 10.1001/jama.2017.1712
- 81- Vural N, Güvendik G. Ankara'da hava ve insanlarda kan kurşun seviyesinin araştırılması. *Doğa Bilim Dergisi* 1983;7: 191-200
- 82- Akıncı İH. Kan Bankası Donörlerinden Alınan Kanlarda Toksik Metal ve İz Element Düzeyleri. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 2012 (Danışman: Prof. Dr. T Söylemezoğlu)
- 83- Göker ř, Aydın A. İstanbul'un çeşitli semtlerinde oturan çocuklarda kan kurşun düzeyleri ve bu düzeylere etki eden risk faktörleri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2000; 35(1): -.
- 84- Özden TA, Kılıç A, Vehid HE, Toparлак D, Gökçay G, Saner G. Blood Lead Levels in School Children, Indoor Built Environ (2004)13:149–154

- 85- Wang X, Mukherjee B, Park SK. Associations of cumulative exposure to heavy metal mixtures with obesity and its comorbidities among U.S. adults in NHANES 2003-2014. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):683-694. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.035. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30316184; PMCID: PMC6268112
- 86- Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int.* 2005 Oct 4;153(1):39-44.
- 87- Chen L, Sun Q, Peng S, Tan T, Mei G, Chen H, Zhao Y, Yao P, Tang Y. Associations of blood and urinary heavy metals with rheumatoid arthritis risk among adults in NHANES, 1999-2018. *Chemosphere.* 2022 Feb;289:133147. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133147. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34864016
- 88- Zhou J, Meng X, Deng L, Liu N. Non-linear associations between metabolic syndrome and four typical heavy metals: Data from NHANES 2011-2018. *Chemosphere.* 2022 Mar;291(Pt 2):132953. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132953. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800500
- 89- Akarsu T. Tokat İli Bölgesel Eser Elementleri (Selenyum, Çinko, Bakır) Referans Aralıkları. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2023 (Danışman: Yrd. Doç. Dr. H. Vatansev)
- 90- Köseoğlu MH, Aslan D, Kaptanoğlu B, Fadiloğlu M, Örmen M. Miyokard İnfarktüsünde serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;3(1):39-42v
- 91- Günaldı M. Kan selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin akut miyokart enfarktüsü gelişimi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009
- 92- Kılınç M, Coşkun A, Bilge F, İmrek SS, Atli Y. Serum reference levels of selenium zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screening program in southeastern mediterranean region of Turkey. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2010;152-156
- 93- Güvendik G, Tümtürk N. Kalp-damar hastalıklarında serum selenyum düzeyleri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi* 1993;(22)1-2
- 94- Yoldaş K, Yilmazer Y. Down Sendromlu Bireylerde Beslenme. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 2021;(23): 617-626.
- 95- Özkarabulut AH, Onur HN, Yaşar İ. Multiple skleroz (MS) hastalığı öncesi ve sonrası beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması, yeterli ve dengeli beslenmenin MS ataklarına olan etkisinin irdelenmesi. *IGUSABDER.* 2018; (6): 535-550.
- 96- Anke M, Seifert M. The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man. Part 1: Molybdenum in plants. *Acta Biol Hung.* 2007 Sep;58(3):311-24. doi: 10.1556/ABiol.58.2007.3.7
- 97- Huang CH, Wang CW, Chen HC, Tu HP, Chen SC, Hung CH, Kuo CH. Gender Difference in the Associations among Heavy Metals with Red Blood Cell Hemogram. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 24;19(1):189. doi: 10.3390/ijerph19010189. PMID: 35010453; PMCID: PMC8750598.

- 98- Skalnaya MG, Tinkov AA, Lobanova YN, Chang JS, Skalny AV. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 Dec;56:124-130. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.08.009. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31466044
- 99- Cheong SH, Choi YW, Choi HY, Byun JY. Nickel and cobalt release from jewellery and metal clothing items in Korea. *Contact Dermatitis.* 2014 Jan;70(1):11-8. doi: 10.1111/cod.12141. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24152201.
- 100- Midander K, Hurtig A, Borg Tornberg A, Julander A. Allergy risks with laptop computers - nickel and cobalt release. *Contact Dermatitis.* 2016 Jun;74(6):353-9. doi: 10.1111/cod.12525. Epub 2016 Jan 19. PMID: 27133625.
- 101- Corazza M, Baldo F, Pagnoni A, Miscioscia R, Virgili A. Measurement of nickel, cobalt and chromium in toy make-up by atomic absorption spectroscopy. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):130-3. doi: 10.2340/00015555-0595. PMID: 19325995
- 102- Sneyers L, Verheyen L, Vermaercke P. Trace element determination in beauty products by k_0 - instrumental neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 2009;281(2):259-263. 10.1007/s10967-009-0105-8.

8 EKLER

EK 1 GÖNÜLLÜ ANKET FORMU

GÖNÜLLÜ ANKET FORMU

Tarih: __/__/__

Ad Soyad:

Cinsiyet:

Doğum tarihi: __/__/__

Boy/Kilo:

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Bugün kendinizi iyi hissediyor musunuz?	Evet ()	Hayır ()
18-24 yaş aralığında mısınız?	Evet ()	Hayır ()

DIŞLANMA KRİTERLERİ

Kronik bir hastalığınız var mı? (Varsa belirtiniz)	Evet ()	Hayır ()
Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı? (Varsa belirtiniz)	Evet ()	Hayır ()

BESLENME ŞEKLİ

1- Düzenli olarak kullandığınız bir vitamin var mı? (Varsa belirtiniz)	Evet ()	Hayır ()
2- Balık yağı takviyesi kullanıyor musunuz?	Evet ()	Hayır ()
3- Hangi marka su tüketiyorsunuz?		
4- Dış ortamlardaki sebil gibi araçları kullanıyor musunuz?	Evet ()	Hayır ()
5- Vejetaryen mısınız?	Evet ()	Hayır ()
6- Özel bir diyet uyguluyor musunuz? Cevabınız evet ise ne tür?	Evet ()	Hayır ()
7- Alkol tüketiyor musunuz? Örnek alımından önceki 48 saat içinde alkol aldınız mı? Cevabınız evet ise alkolün cinsi ve miktarını belirtiniz.	Evet ()	Hayır ()

EK 1 GÖNÜLLÜ ANKET FORMU (DEVAM)

Ne kadar sıklıkla alkol tüketirsiniz?

Haftada 3 veya daha fazla ()

Haftada 2 veya daha az ()

Ayda 1-2 ()

Yılda 3-4 ()

Hangi tür alkoller tüketiyorsunuz? (Şarap, bira, votka vs..)

Kaç yıldır alkol kullanıyorsunuz?

8- Kırmızı et ne sıklıkla tüketirsiniz?

Hiç ()

Haftada 2 veya daha az ()

Haftada 3 veya daha fazla ()

Hergün ()

9- Sebze ne sıklıkla tüketirsiniz?

Hiç ()

Haftada 2 veya daha az ()

Haftada 3 veya daha fazla ()

Hergün ()

10- Örnek alımından önceki 3 gün içinde bir deniz ürünü tükettiniz mi? Evet () Hayır ()

Cevabınız evet ise ne tür?

11- Tükettiğiniz balıkları nereden temin ediyorsunuz?

Marketlerden ()

Balık pazarından ()

Restoranda ()

Diğer (belirtiniz) ()

EK 1 GÖNÜLLÜ ANKET FORMU (DEVAM)

12- Haftada kaç defa deniz ürünü tüketiyorsunuz? (Tablodan doldurunuz)

	Haftada 3-4 ve daha fazla	Haftada 1-2 defa	Ayda 1 defa	Yılda birkaç defa	Yılda 1 ve daha az	Hiç
Suşi						
Ton balığı						
Palamut						
Çipura						
Hamsi						
İstavrit						
Midye						
Somon						
Levrek						
Lüfer						
Çinekop						
Mezgit						
Sardalya						
Uskumru						
Karides						
Kalamar						
Ahtapot						
Kefal						
Dil balığı						
Sarıkanat						
Barbun						
Havyar						
Fener balığı						
Mercan						
Tekir						
Yengeç						
İstakoz						
Kılıç balığı						
Alabalık						
Diğer (.....)						
Diğer (.....)						
Diğer (.....)						

EK 1 GÖNÜLLÜ ANKET FORMU (DEVAM)

SOSYAL YAŞAM

- 13- Ailenizle mi yaşıyorsunuz? Evet () Hayır ()
- Hangi semtte yaşıyorsunuz?
- Yaşadığınız yeri kısaca tanımlar mısınız? (Otoban kenarı, merkezi, kırsal, ormanlık alan vs.)
- İstanbul'da kaç yıldır yaşıyorsunuz?
- 14- Gün içinde trafikte kaç saat geçiriyorsunuz?
- 15- Sigara içiyor musunuz? Evet () Hayır ()
- Cevabınız evet ise;
- Günde kaç tane içiyorsunuz?
- Kaç yıldır içiyorsunuz?
- 16- Nargile içiyor musunuz? Evet () Hayır ()
- Cevabınız evet ise ne sıklıkla?
- 17- Elektronik sigara kullanıyor musunuz? Evet () Hayır ()
- 18- Kepek önleyici şampuan kullanıyor musunuz? Evet () Hayır ()
- 19- Leke giderici/cilt aydınlatıcı krem kullanıyor musunuz? Evet () Hayır ()
- 20- Vücudunuzda piercing var mı? Evet () Hayır ()
- 21- Dövmeniz var mı? Evet () Hayır ()

TIBBİ GEÇMİŞ

- 22- Herhangi bir operasyon geçirdiniz mi? Evet () Hayır ()
- Cevabınız evet ise ne tür bir operasyon?
- 23- Sürekli yaşadığınız baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, dikkat dağınıklığı, kronik yorgunluk gibi şikayetleriniz var mı?
- 24- Amalgam diş dolgunuz var mı? Evet () Hayır ()
- Cevabınız evet ise kaç yıldır?

EK 2 ETİK KURUL KARARI



EK 3 AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU



EK 3 AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (DEVAM)



9 ÖZGEÇMİŞ

