



T.C

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA AĞIR METAL  
DÜZEYLERİ**

MURAT KOLAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa Serteser

İSTANBUL-2019



## 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.

MURAT KOLAY

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Gestasyonel diyabet, (GDM) hem anne hem de fetüs açısından olumsuzluklara neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışma, ağır metallerin gestasyonel diyabet oluşumdaki rolünü incelemektedir. Ayrıca ağır metallerin anne ve fetüse verebileceği zararlar hakkında bilgilendirme içermekte olup, bu zorlu süreçte anne adaylarının sağlık süreçlerine katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Bu araştırmada kullanılan örneklerin temini için destek veren değerli Dr. Ufuk Navarro Tebar'a,

Çalışma sırasında her türlü teknik desteği sağlayan Jülide Coşkun'a ve Acıbadem Labmed laboratuvarları personeline,

Tez çalışması sırasında bana yol gösteren ve sorunlara farklı bakış açıları sunan Sayın Prof. Dr. Fehime Aksungar'a,

Yüksek lisans programına başladığım günden itibaren desteğini hiç eksik etmeyen Sayın Prof. Dr. Aysel Özpınar'a,

Eğitimimde emeği geçen tüm Acıbadem Üniversitesi Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Yüksek Lisans Programı'nın öğretim üyelerine,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli eşim Dr.Zeynep Dilek Kolay'a ve aileme,

Benim için tez danışmanından çok daha fazlası olan, kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum, çalışma hayatım boyunca bilgi birikimini tüm samimiyeti ile benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr.Mustafa Serteser'e gönülden teşekkürü borç bilirim.

## KISALTMALAR VE SİMGELER

**GDM:**Gestasyonel diabetes Mellitus (Gebeliğe bağlı Őeker)

**Pb:** Kurşun

**Se:** Selenyum

**Zn:** inko

**Sn:** Kalay

**Ni:** Nikel

**Cd:** Kadmiyum

**Co:** Kobalt

**As:** Arsenik

**Hg:** Civa

**Cr:** Krom

**Mn:** Mangan

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**ICP:** İndüktif eşleŐtirilmiŐ plazma

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	4
2.1.1 Tanım ve epidemiyoloji	4
2.1.2. Prevalansı	4
2.1.3. Tarama ve tanı	4
2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi	5
2.3.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus risk faktörleri	6
2.5. Ağır Metaller Katekolaminler ve Serotonin metabolitleri	6
2.5.1. Krom (Cr)	6
2.5.2 Mangan (Mn)	7
2.5.3 Kobalt (Co)	8
2.5.4 Nikel ( Ni )	9
2.5.5 Bakır (Cu)	10
2.5.6 Çinko (Zn)	11
2.5.7 Arsenik (As)	11

2.5.8 Selenyum (Se)	12
2.5.9 Kadmiyum (Cd)	13
2.5.10 Kalay (Sn)	14
2.5.11 Cıva (Hg)	15
2.5.12 Kurşun (Pb)	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Örneklerin Toplanması	21
3.2. Gereç	22
3.3. Yöntem	23
3.3.1. İdrar ağır metallerin tayini.	23
3.4 İstatistik hesaplama	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	37
5.1. Ağır metallerin GDM üzerine etkisi	37
5.1.1 Selenyum	37
5.1.2 Çinko	39
5.1.3 Kurşun	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
6.1. Selenyum	42
6.2. Çinko	42
7.KAYNAKLAR	43
8. EKLER	47
EK 1:Etik kurul onayı	47
9.ÖZGEÇMİŞ	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Sağlıklı gebeler yaş,hafta ve VKİ.....	28
Şekil 2: GDM'li gebeler yaş,hafta,VKİ.....	28
Şekil 3: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kalay düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları	30
Şekil 4: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Arsenik düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .....	31
Şekil 5: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kadmiyum düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .....	31
Şekil 6: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kobalt düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları	32
Şekil 7: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Krom düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları	32
Şekil 8: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Bakır düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .	33
Şekil 9: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Cıva düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları ..	33
Şekil 10: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Çinko düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .....	34
Şekil 11: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Mangan düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .....	34
Şekil 12: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Nikel düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları	35
Şekil 13: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kurşun düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .....	35
Şekil 14: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Selenyum düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları .....	36
Şekil 15: Selenyum diyabetle ilişkisi.....	39
Şekil 16: Log <sub>2</sub> idrar Metal konsantrasyonu .....	41

## RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

**Resim 1:** İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS-Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometer)

23



## TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> OGTT’de GDM tanısı için kabul edilen kan glukoz değerleri .....	5
<b>Tablo 2:</b> Kullanılan araç ve gereçler .....	22
<b>Tablo 3:</b> Standart hazırlama tablosu.....	25
<b>Tablo 4:</b> Yaş ortlaması , gebelik haftaları, VKİ .....	27
<b>Tablo 5:</b> Sağlıklı ve Diyabetli gebelerin Ağır metal Ortalama değer ve standart sapma .....	29
<b>Tablo 6 :</b> Sağlıklı gebe ile GDM'li gebelerin istatistiksel karşılaştırmaları .....	30



## ÖZET

Sudan daha fazla bir yoğunluğa sahip olan ağır metaller aslında doğal elementlerdir. Endüstriyel, tarımsal , medikal, evsel ve teknolojik uygulamalarda kullanımlarının artmasıyla insan maruziyeti buna bağlı olarak artmıştır.

Ağır metallerden arsenik, kurşun, bakır ve cıva etkisi üreme sistemi ve özellikle büyümekte olan fetüs için toksiktirler. Çünkü anneden çocuğa ve doğrudan büyüyen fetal dokuya geçerler. Arsenik, kurşun, bakır, cıva v.b ağır metaller gebelik komplikasyonları ve yeni doğan anormalliklerine neden olmaktadır. Ayrıca tip 2 diyabet ve benzeri metabolizmaları içeren GDM açısından risk teşkil ettiği çalışmalarda ortaya konulmuştur

Bu çalışmada gebelerin ağır metal düzeyleri İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) tarafından tayini ile sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında ki farkların araştırılması amaçlanmıştır. GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında ağır metal düzeyleri arasında anlamlı farklar bulundu. Gestasyonel diyabet teşhisi konmuş gebelerde idrar selenyum ve çinko ortalama değerlerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek, idrar kurşun seviyesi ise daha düşük ölçülmüştür. Yüksek selenyum ile GDM'nin ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Endojen veya eksojen insülinin, böbrek tübülleri üzerindeki etkisi sonucu idrardan yüksek çinko atılımına neden olduğu ve bu bağlı olarak hipergliseminin çinko eksikliğine neden olduğu düşünülmektedir. İdrar selenyum ve çinko seviyesi artıkça idrar kurşun seviyesi azalmaktadır. İdrar selenyum ve çinko seviyesinin, idrar kurşun üzerinde ki etkisi daha detaylı çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Ağır metaller, Çinko, GDM, Kurşun, Selenyum

## **SUMMARY**

### **Heavy Metal Levels in Patients with Gestational Diabetes**

Heavy metals are natural elements with a higher density than water. Human exposure increased with increasing use of heavy metals in industrial, agricultural, medical, domestic and technological applications. Among heavy metals, arsenic, lead, copper and mercury have toxic effects on the reproductive system and especially on the growing fetus. They are easily transported to the child and growing fetal tissue from mother. Heavy metals such as arsenic, lead, copper, mercury, etc. cause pregnancy complications and newborn abnormalities. In addition, it has been demonstrated in studies that they pose a risk for GDM, a disease that share similar mechanisms with type 2 diabetes. In this study, it was aimed to compare the heavy metals levels between healthy and GDM pregnant women using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Significant differences were found between healthy pregnant women and GDM pregnant women in terms of heavy metal levels. In pregnant women diagnosed with GDM, urine selenium and zinc mean values were higher and urine lead level was lower than healthy pregnant women. High selenium levels are thought to be related to GDM. It is hypothesized that endogenous or exogenous insulin causes high zinc levels due to their effect on kidney tubules, hence, hyperglycemia is a cause of zinc deficiency. The urine lead level decreases as the level of urine selenium and zinc increases. The effects of urinary selenium and zinc levels on urine lead level need to be examined in more detailed studies.

**Key words:** GDM, Heavy metal, Zinc, Selenium, Urine, Lead

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sudan daha fazla bir yoğunluğa sahip olan ağır metaller aslında doğal elementlerdir. Endüstriyel, tarımsal , medikal, evsel ve teknolojik uygulamalarda kullanımlarının artmasıyla insan maruziyeti buna bağlı olarak artmıştır(1). Toksisiteleri nedeniyle bu ağır metallerden kadmiyum, arsenik, krom, kurşun, arsenik ve cıva halk sağlığı açısından risk oluşturmaktadırlar(1). Bu riskin hem anne hem de fetüs açısından daha yüksek olduğu görülmektedir(1).

Yapılan çalışmalar ağır metallerin Gestasyonel diabetes mellitus (GDM ) açısından risk oluşturduğunu ortaya koymuştur(2). Ağır metaller ciddi nörolojik bozukluklara neden olabilir(3).

Bu çalışmada GDM'li gebelerle, sağlıklı gebelerin ağır metal seviyeleri İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) tarafından tayini ile aralarında ki farklar araştırılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus**

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM ), hamilelik sırasında ilk kez tespit edilen herhangi bir glukoz intoleransı derecesi olarak tanımlanır(4,5,6).

Geçmişinde diyabet öyküsü olmayan ancak gebeliğinde yüksek kan şekeri seviyesine sahip olan kadınlar gestasyonel diyabet olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet, hamilelikte ihtiyaç duyduğu insülini yapamadığı ve kullanamadığı durumlarda başlar.

Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber gebelikte ki hormonal durumun buna neden olduğu düşünülmektedir. Hamilelikte 3 kat daha fazla insüline ihtiyaç olabileceği düşünülmektedir. Tip 2 diyabet benzeri olarak ta tanımlanmaktadır.

#### **2.1.1 Tanım ve epidemiyoloji**

#### **2.1.2. Prevalansı**

2014 yılında Amerika Hastalık Önleme Merkezi tarafından yapılan analize göre prevalansı % 9,2 ye kadar çıkmaktadır (7). Prevalans Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda %4.8-24.8 arasında olduğu bildirilmiştir (7).

#### **2.1.3. Tarama ve tanı**

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), glukoz ile insulinin dinamik değişimini gösteren DM tanısında kullanılan klinik bir testtir (7). OGTT sadece karbonhidratlardan oluşan standartize bir öğün gibi görülür ve glukozun yanı sıra diğer metabolitlerde de fizyolojik değişimlere neden olur OGTT yaptıracak hastaların ağır egzersizden kaçınması ve test sırasında da oturur pozisyonda olmaları istenir (7). Test için üç günlük karbonhidrattan zengin diyet ile beraber 12 saatlik açlık istenir (7).

2013 yılında “Ulusal Diyabet Kongresi Konsensusu Grubu” çalışmasında gestasyonel diyabet tanısı için 24-28. gebelik haftalarında 75 gram OGTT önerilmesine rağmen ülkemizde pratikte iki farklı yöntem uygulanmaktadır (7). Bunlardan ilki IADPSG önerisi olan 75 gram ile 2 saatlik OGTT'dir (7). İkincisi ise 50 gram glukoz ile öncelikle bir oral glukoz tarama testi sonrası kan şekeri 7.8 mmol/L'den(140 mg/dL) yüksek olanlara uygulanan 3 saatlik 100 gram ile yapılan OGTT'dir(7). GDM tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** OGTT’de GDM tanısı için kabul edilen kan glukoz değerleri

Kan glukozu	75 gram OGTT (IADPSG)	100 gram OGTT (Carpenter-Cousten)
Açlık	≥5.1 mmol/L(92 mg/dL)	≥5.3 mmol/L (95 mg/dL)
1.saat	≥10.0 mmol/L (180 mg/dL)	≥10.0 mmol/L (180 mg/dL)
2.saat	≥8.5 mmol/L (153 mg/dL)	≥8.6 mmol/L (155 mg/dL)
3.saat		≥7.8 mmol/L (140 mg/dL)

**Kaynak:** Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma grubu Derneği (IADPSG)

### 2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

Erken gebelikteki glukoz toleransı, insülin direnci oturdukça adipoz dokudan çok iskelet kasında görülmeye başlar (7). Gebelik sırasında gelişen insülin direnci, Tip 2 DM’te görülenle benzer olup , reseptör sonrası glukoz transportunu etkileyen ve insülin duyarlı dokuların intrasellüler metabolizması kaynaklı insülin aktivitesinde bozulmadır (7). Bu direnç seviyesinin obezite ve genetik özelliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir (7). Normal gebelik ve GDM’li gebelikteki ihtiyaçları karşılamak adına  $\beta$  hücrelerinde önemli değişimler gözlenir. Bunlar insülin sentezi ve

salınımında artış, glukoz kullanım ve oksidasyonunda artış ,  $\beta$ -hücre proliferasyonunun hızlanması ve adacık hücre hacminin artış ve daha yüksek siklik AMP ( cAMP) metabolizmasıdır. Hem GDM'ta hem de Tip 2 DM'ta karbonhidrat intoleransı,  $\beta$ -hücreden insulin sekresyonu yetersiz kaldığı anda başlar (7).

### **2.3.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus risk faktörleri**

- Vücut kitle endeksi  $>25 \text{ kg/m}^2$  olması durumunda risk yüksektir (8).
- Aile ve kişisel geçmişinde prediyabet hastalığı veya birinci derece akrabada görülen tip-2 diyabet varsa GDM riski artar (8).
- 25 yaşından büyük kadınlarda risk daha yüksektir(8).

### **2.5. Ağır Metaller Katekolaminler ve Serotonin metabolitleri**

#### **2.5.1. Krom (Cr)**

Krom kayalarda, hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak bulunan bir elementtir (9). Toprakta diğer elementlerle birlikte bulunur (9).

Üç ana krom türü:

- krom (0),
- krom (III) ve
- krom (VI) .

İnsan sağlığı için küçük miktarlarda krom (III) gereklidir (9).

Krom paslanmaz çelik gibi metal alaşımları gibi bir çok üretim süreçlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yaygın olarak kullandığımız ve bir çok üründe krom bulunabilmektedir. Bunlar;

- Bakır dikromat ile işlenen ahşap,

- kromik sülfat ile tabaklanmış deri ve
- paslanmaz çelik tencere
- metal üzeri kalça değiştirmeleri.

Krom endüstriden salındıktan sonra hava toprak ve suda bulunabilmektedir.

Elektro kaplama , deri gibi krom kullanan endüstriler, bronzlaşma, tekstil üretimi ve krom bazlı üretimde kullanılmaktadır. Ayrıca doğalgaz, petrol veya kömür yakılması ile de çevreye salınım olmaktadır. İnhalasyon, yutma ve dermal temas ile krom vücuda geçer. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından krom (VI bileşikleri) insanlara karsinojenik olarak tanımlanmıştır.

### **2.5.2 Mangan (Mn)**

Mangan, yeryüzünün en bol 12. elementidir (10). Mangan; pil, seramik, çelik, kozmetik, deri, havai fişek, cam ve diğer ürünlerini imalatında kullanılır. Çıkarılan manganın çok büyük kısmı çelik eşya yapımında kullanılmaktadır. Mangan dioksit olarak pil yapımında , potasyum permanganat halinde suyun dezenfektan edilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca ABD gibi bazı ülkelerde yüksek oranlarda kurşun yerine benzine katılmaktadır. Mn-DPDP formunda manyetik rezonans görüntüleme sisteminde kullanılmaktadır. Endüstride boya ve seramik yapımında kullanılmaktadır.

Canlı organizma için mangan esansiyel bir elementtir. Çeşitli biyokimyasal olaylarda rol alırlar. Önemli enzimlerin aktivitesi için gereklidir.

Bitki kaynakları hayvansal kaynaklardan çok daha yüksek mangan konsantrasyonuna sahiptir. Tüm tahıllar, pirinç ve fındık yüksek miktarda mangan içerir (11). İçme sularında da bulunan mangan için ABD çevre koruma ajansı bir limit belirlemiştir (50 ug/L).

Kaynağına bakılmasızın, aşırı Mangan (Mn) maruziyeti Parkinson Hastalığına benzeyen geri dönüşümsüz, ilerleyen bir durum olan manganizm olarak bilinen bir Mn zehirlenmesine yol açabilir (12). Toksisitesi ve eksikliği ciddi anlamda insan

sağlığını tehdit etmektedir. Ciddi Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hasarlarına neden olmaktadır. Karaciğer ve safra yolları hastalıklarına da neden olduğu görülmüştür.

### 2.5.3 Kobalt (Co)

Kobalt, 1737 yılında George Brandth tarafından bulunmuştur. Kobalt, demir ve nikel benzer özelliklere sahip, doğal olarak oluşan bir elementtir ve atom numarası 27'dir (13).

Kobalt bileşikleri baskın olarak iki değerlik durumunda ortaya çıkar: kobalt ( $Co^{2+}$ ) ve kobaltik ( $Co^{3+}$ ). Kobalt ( $Co^{2+}$ ) en ticari ve çevresel olarak mevcuttur (14). Ayrıca, kobalt metal iyonları doğada geniş çapta dağılmış eser elementlerdir. Kobaltın tek bilinen biyolojik işlevi, B12 vitamini metal bileşeni olarak da adlandırılır, aynı zamanda Siyanokobalamin olarak adlandırılır. Diğer kobalt bileşikleri ise çevre ve insan vücudu için aşırı maruziyet sonrası toksik olarak tanımlanmıştır. Manyetik ve paslanmaz çelik elde etmek için ayrıca porselen ve cam sanayilerinde kullanılmaktadır. Kobalt ile kontamine içme suyu, gıdalarla, kobalt içeren materyallerle yada solunum yolu ile temasla bulaş olur (13).

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, hamilelik sırasında yüksek miktarda radyoaktif olmayan kobalta maruz kalınmasının gelişmekte olan fetüsün sağlığını etkileyebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, doğum kusurları, hamilelik sırasında anemi için kobalt ile tedavi edilen annelerden doğan çocuklarda bulunmamıştır. Hayvan çalışmalarında kullanılan kobalt dozları, insanların normal olarak maruz kalabileceği kobalt miktarlarından çok daha yüksekti. Radyoaktif olmayan kobaltın, insanlarda ve hayvanlarda kansere neden olduğu bulunmamıştır. Bununla birlikte, kanser, kobalt soluyan veya kobaltın doğrudan kas içine veya deri altına yerleştirildiğinde, hayvanlarda gösterilmiştir. Hayvan verilerine dayanarak, Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC), kobaltın insanlarda kansere neden olabileceğini belirlemiştir (13). Sıçanların havadaki yüksek kobalt seviyelerine kısa süreli maruz kalması, ölüm ve akciğer hasarına yol açar (13). Sıçanların, kobayların

ve domuzların havada daha düşük kobalt seviyelerine daha uzun süre maruz kalmaları, akciğer hasarına ve kırmızı kan hücrelerinde artışa neden olur. Sıçanların gıda veya içme suyundaki yüksek kobalt seviyelerine kısa süreli maruz kalması, kan, karaciğer, böbrekler ve kalbe etki eder. Sıçanların, farelerin ve gine domuzlarının yiyecek veya içme suyundaki daha düşük kobalt seviyelerine daha uzun süre maruz kalmaları, aynı dokularda (kalp, karaciğer, böbrek ve kan ve testislerde) etkilere neden olur ve ayrıca davranışta da etkilere neden olur (13). Hayvanlarda radyoaktif kobalt maruziyetleri de hücrelerde genetik hasara neden olmuştur. Kobalt metal ve tuzları da, özellikle DNA onarımının inhibisyonu ile birlikte reaktif oksijen türlerinin oksidatif DNA hasarından kaynaklanan genotoksiktir (15).

#### **2.5.4 Nikel ( Ni )**

Saf nikel, alaşım olarak adlandırılan karışımları oluşturmak için diğer metallerle birleşmeyi çok arzu eden özelliklere sahip sert, gümüş-beyaz bir metaldir (16). Nikel 24.en bol elementtir (16). Nikel ile alaşımlanan metallerin bazıları demir, bakır, krom ve çinkodur. Bu alaşımlar metal paralar ve mücevher yapımında ve endüstride vanalar ve ısı eşanjörleri gibi eşyaların yapımında kullanılır. Çoğu Nikel paslanmaz çelik yapmak için kullanılır. Ayrıca klor, kükürt ve oksijen de dahil olmak üzere diğer birçok elementle birleştirilmiş Nikelden oluşan bileşikler de vardır. Bu nikel bileşiklerinin birçoğu suda kolayca çözünürler ve karakteristik bir yeşil renge sahiptirler. Nikel ve bileşiklerinin karakteristik bir kokusu veya tadı yoktur. Nikel bileşikleri, nikel kaplama, renk seramikleri, bazı piller ve kimyasal reaksiyon oranını arttıran katalizörler olarak bilinen maddeler olarak kullanılır. Diğer elementlerle birleştirilmiş Nikel, yer kabuğunda doğal olarak meydana gelir. Tüm topraklarda bulunur ve ayrıca volkanlardan da yayılır. Nikel aynı zamanda yağ yakan enerji santralleri, kömür yakan enerji santralleri ve çöp yakma fırınları tarafından atmosfere salınır.

Nikelin oral yolla alınması bulaş besinlerle olur. Sigaranın bir adedinde 1-3 ug Nikel içermektedir. Toz ve buharların solunması ile maruziyete neden olur.

Maruziyetin oluşturabileceği başlıca sağlık riski solunum sistemi kanserleridir. Burun ve akciğer kanserleri en sık rastlanılan solunum sistemi kanserleridir.

### **2.5.5 Bakır (Cu)**

Bakır, doğal olarak kaya, toprak, su, tortu ve düşük seviyelerde havada oluşan kırmızımsı bir metaldir. Yerkabuğundaki ortalama konsantrasyonu, toprak başına yaklaşık milyon da 50'dir. İnsan ve diğer hayvanlar da dahil olmak üzere tüm bilinen canlı organizmalar için düşük alım seviyelerinde önemli bir elementtir. Daha yüksek seviyelerde, toksik etkiler oluşabilir (17).

Metal yada alaşım olarak (prinç, bronz, tabanca metali) kullanılır. Bakır sülfat halinde fungusit, aljinat ve besin takviyesi olarak ta kullanılmaktadır. Ortamda bulunan bakır, solunum yoluyla alınmaktadır. İçme suları ve besinlerde bulunan Bakır, oral yolla alınmaktadır.

Bakır, 30'dan fazla enzimin normal çalışması için kofaktör olarak görev yapan temel bir elementtir. Bununla birlikte, potansiyel olarak toksik olan Bakır özelliği de, Cu (II) ve Cu (I) arasındaki geçişler, süperoksit radikalleri ve hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olabilir. Çoğu durumda, bir dizi homeostatik mekanizma, fizyolojik olarak temel bir Bakır konsantrasyonunu muhafaza eder. Gastrointestinal sistemden alınan bakır emiliminin, diyet alımı ile ters orantılı olduğunu göstermiştir; Diyet Bakır arttıkça, emilim etkinliği azalır (17).

Yüksek Bakır konsantrasyonları lipidlere, proteinlere ve DNA'ya artmış oksidatif hasara neden olur ve nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunabilir (18).

Bakır toksitesi düşük yapma şansını artırır, komplikasyon doğuma, düşük doğum ağırlığı, yeni doğan bebekte kas zayıflığı, büyüyen çocuklarda nörolojik problemlere yol açar (19).

### 2.5.6 Çinko (Zn)

Çinko, yer kabuğunda ki en yaygın elementlerden biridir. Hava, toprak ve suda ve tüm gıdalarda bulunur. Saf Çinko mavimsi beyaz parlak bir metaldir. Çinko, kuru hücreli pillerdeki paslanmayı önlemek için birçok ticari kullanıma sahiptir ve pirinç ve bronz gibi alaşımlar yapmak için diğer metallerle karıştırılır. Çinko, Çinko bileşikleri oluşturmak için diğer elementlerle birleşir. Tehlikeli atık sahalarında bulunan yaygın Çinko bileşikleri arasında Çinko klorür, Çinko oksit, Çinko sülfat ve Çinko sülfür bulunur. Çinko bileşikleri endüstride, kauçuk, boya, ahşap koruyucu ve merhem yapmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çinko, insanların ve hayvanların çok sayıda fonksiyonu için gerekli olan temel bir besin maddesidir (20).

Çinko toksisitesi; inhalasyon, oral ve dermal yollar yüksek seviyelerde Çinko ve Çinko bileşikleri ile maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir. Çinko toksisitesi organlar da ciddi hasarlara neden olmaktadır (21).

### 2.5.7 Arsenik (As)

Arsenik, yer kabuğunda geniş çapta dağılmış, doğal olarak oluşan bir elementtir. Arsenik, inorganik arsenik bileşikleri oluşturmak için oksijen, klor ve sülfür ile etkileşime girer. Hayvanlarda ve bitkilerde Arsenik, organik Arsenik bileşikleri oluşturmak için karbon ve hidrojen ile birleşir. İnorganik arsenik bileşikleri esas olarak ahşabı korumak için kullanılır. Bakır basınçlı arsenik (CCA) "basınçla işlenmiş" kereste yapmak için kullanılır. Organik Arsenik bileşikleri, öncelikle pamuk bitkileri üzerinde pestisitler olarak kullanılır (22). Seramik, cam, pestisid, boya, cila, emaye, vernik ve lastik sanayinde kullanılmaktadır. Termik santraller endüstri ve evlerde yakıt olarak kullanılan kömür ve fuel-oilde, siyanürle altın elde edilmesinde kullanılmaktadır.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, Arsenik'le yüksek oranda maruz kalan popülasyonlarda Tip 2 diyabet riskinin arttığını göstermiştir (23).

Arsenik kaynaklı diyabet, oksidatif stresin indüksiyonu veya sinyal transdüksiyonu veya gen ekspresyonunda interferans yoluyla arsenik (veya metile edilmiş metabolitleri tarafından) insülin direnci ve beta-hücre disfonksiyonunun indüklenmesiyle ortaya çıkabilir (23).

Arsenik kontaminasyonu olan içme suyu kullanan hamilerde olumsuzluklar daha çok görülmektedir (24).

Solunum, gastrointestinal sistem ve deri yoluyla alınır. Karaciğerde, keratine zengin dokularda birikir.

Kuvvetli enzim inhibitörüdür. Fosfor yerine geçerek oksidatif fosforilasyonu inhibe eder ve ATP oluşumunu engeller. Emilim sonrası oksidatif strese artış görülür. Hemolize yol açar. Emziren annelerden süt yoluyla bebeğe geçebilmektedir. Atılım metabolizması oldukça yavaştır.

### **2.5.8 Selenyum (Se)**

Selenyum, çoğu kaya ve toprakta doğal olarak dağılmış olan doğal olarak bulunan bir mineral elementtir. Saf formunda, siyah altıgen kristallere kadar metalik gri olarak bulunur, ancak doğada genellikle sülfür, gümüş, bakır, kurşun ve nikel mineralleri ile birleştirilir. İşlenen Selenyum en çok elektronik endüstrisinde kullanılmakla beraber, besin takviyesi olarak, cam endüstrisinde, plastikler, boyalar, emayeler, mürekkepler ve kauçuklardaki pigmentlerin bir bileşeni olarak, ilaçların hazırlanmasında, kümes ve çiftlik hayvanları için yem katkı maddesi olarak, pestisit formülasyonlarında, kepek önleyici şampuanlarda bir bileşen olarak ve fungusitlerin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Diagnostik ilaçlarda radyoaktif selenyum kullanılır (25).

Se, 1817 yılında İsveçli kimyacı Jons Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiş ve sülfürik asit üretiminde kullanılan kurşun odalarının duvarında kırmızı bir tortu analiz edilmiştir (26). Selenyum, periyodik tablonun 4. periyodunda, Grup VIA'da kükürt ve tellür ile arsenik ve brom arasında bulunan bir metaloid olarak sınıflandırılmıştır (26).

Selenyum, insanlar için önemli bir eser elementtir. Glutasyon peroksidaz yapısında bulunur. Selenoproteinler aracılığıyla, bu mineral antioksidan savunma, tiroid hormon üretimi ve bağışıklık tepkileri gibi çeşitli biyolojik süreçlere katılır.

Akut zehirlenmelerde zayıflık, görme bozuklukları ve göz akıntısı, yürüme zorluğu, lökomotor bozukluklar, salivasyon, ağrı, yutma zorlukları, felç gibi semptomlar görülürken, kronik zehirlenmelerde ise, tırnaklarda çatlama, yürüme bozuklukları eklemlerde sertlik, anemi, psikolojik sıkıntılar, kıl dökülmeleri gibi semptomlar görülür (25).

Plasentaya geçişi vardır, anne sütüne geçer. İnsanlarda veya diğer memelilerde doğum kusurlarına neden olur (25).

### **2.5.9 Kadmiyum (Cd)**

Kadmiyum, yer kabuğunda doğal bir elementtir. Genellikle oksijen (kadmiyum oksit), klor (kadmiyum klorür) veya kükürt (kadmiyum sülfat, kadmiyum sülfid) gibi diğer elementlerle birlikte bir mineral olarak bulunur (27).

Kömür ve mineral gübreler dahil olmak üzere tüm topraklar ve kayalar kadmiyum içerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan çoğu kadmiyum, çinko, kurşun ve bakır gibi diğer metallerin üretimi sırasında çıkarılır (27). Kadmiyum kolayca paslanmaz ve piller, pigmentler, metal kaplamalar ve plastikler gibi birçok kullanıma sahiptir (27). Kadmiyum çinko üretimine eşlik eden metal olarak üretilmiştir. Çinko üretiminde kullanımı ortaya çıkıncaya kadar havaya, yiyeceklere ve suya doğal süreçlerle önemli miktarlarda karışmamıştır.

Endüstriyel olarak nikel/kadmiyum pillerde, korozyona karşı özellikle deniz koşullarındaki dayanıklılığı nedeniyle gemi sanayisinde çeliklerin kaplanmasında, boya sanayisinde, PVC stabilizatörü olarak, alaşımlarda ve elektronik sanayisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kadmiyum, fosfatlı gübrelerde, deterjanlarda ve rafine petrol türevlerinde bulunur ve yaygın kullanım nedeniyle önemli miktarda Kadmiyum kirliliği ortaya çıkarmaktadır.

Kadmiyum, akut veya kronik maruziyetin ardından çeşitli organlarda ve dokularda rahatsızlık yaratma kabiliyetinden dolayı en zehirli çevresel ve endüstriyel kirleticilerden biri olarak kabul edilmiştir (28). Uzun bir yarılanma ömrüne sahip olan Kadmiyum, solunum yolları, üriner, kardiovasküler, gastrointestinal ve sinir sistemi ile kemiklerde direkt veya dolaylı olarak toksisiteye neden olmaktadır. Vücutta biriken Kadmiyum'un osteoporoz, anemi, eozinofili, anozmi ve kronik rinit gibi birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon ve diyabet riski, Kadmiyum maruziyetinin bir sonucudur (29). Deney hayvanlarında plasenta ve anne sütü geçişi nedeniyle teratojenik ve gelişimsel etkiler gözlenmiştir (30).

#### **2.5.10 Kalay (Sn)**

İnsanlar Bronz Çağı'ndan beri Kalay kullanmışlardır (31). Binlerce yıldır, teneke ve Kalay alaşımları, bu tür tüketici ürünlerinin teneke tabakları veya içme kupaları olarak üretilmesinde kullanılmıştır (31). Sanayi Devrimi ile başlayan inorganik Kalay bileşikleri çeşitli amaçlarla üretildi (31). 1940 civarında, organotin bileşiklerinin endüstriyel üretimi başladı. Bunlar, teknik olarak ve ekonomik açıdan, örneğin biyositler ve plastik stabilizörler olarak önemlidir (31).

Kalay, yer kabuğunda bulunan doğal bir elementtir (32). Suda çözünmeyen yumuşak, beyaz, gümüş rengi bir metaldir (32). Pirinç, Bronz, Kalay ve bazı lehimleme malzemelerinde bulunur. Kalay, yiyecek, içecek ve aerosoller için kullanılan teneke kutuların yapımında kullanılır. Kalay diğer kimyasallarla birleşerek bileşikler oluşturabilir. Klor, kükürt veya oksijen gibi kimyasal maddelerle kombinasyonlar inorganik Kalay bileşikleri (yani, Kalay klorür, Kalay sülfür, stannik oksit) olarak adlandırılır (32). Bunlar diş macunu, parfüm, sabun, gıda katkı maddesi ve boyalarda kullanılır (32). Kalay ayrıca organotin bileşikleri (yani, dibutiltin, tributiltin, trifenilin ) oluşturmak için karbon ile birleştirilebilir. Bu bileşikler plastikler, gıda paketleri, plastik borular, böcek ilaçları, boyalar ve haşere kovucuları yapmak için kullanılır (32). Kalay metalleri ile inorganik ve organik kalay bileşikleri havada, suda ve toprakta, doğal olarak kayaların içinde ya da bunların çıkarıldığı, üretildiği veya kullanıldığı yerlerde bulunur (32).

İnorganik Kalay bileşikleri, Dünya'nın kabuğunda doğal olarak meydana gelir (33). Çevrede, Kalay hem inorganik hem de organik formlarda bulunabilir. İnorganik Kalay bileşikleri doğal ve antropojenik kaynaklardan salınır (33). Metalik Kalay formlarının daha çözünür olabilen bileşiklere dönüşümü, maruz kalma ve toksisite riskini artırır (33).

İnsanlar, kalay elementini gıda, solunum yoluyla ve deri yoluyla almaktadır. Uzun süreli etkilerin yanı sıra akut etkilere de neden olabilir.

Akut etkileri şunlardır:

- Göz ve deri tahrişleri
- Baş ağrısı
- Karın ağrısı
- Hastalık ve baş dönmesi
- Şiddetli terleme ve nefes darlığı
- Ürolojik problemler

Uzun süreli etkiler şunlardır:

- Depresyon
- Karaciğer hasarı
- Bağışıklık sistemlerinde bozukluk
- Kromozom hasarı
- Kırmızı kan hücrelerinin yetersizliği
- Beyin hasarı (öfke, uyku bozuklukları, unutkanlık ve baş ağrılarına neden olur)

### **2.5.11 Cıva (Hg)**

Cıva yüzyıllar boyunca ilaç ve zehir için kullanılmış, günümüzde ise ticari olarak bir çok üründe kullanılan bir ağır metaldir. Cıva periyodik tablodaki en zehirli elementlerden biridir (34).

Pil üretiminde , sıcaklık ve basıncı ölçmek için kullanılan termometre ve manometrede metalik cıva bulunur (34). Cıva tuzları antiseptik , diüretikler, cilt aydınlatıcı kremler ve laksatiflerde kullanılırlar (34). Bazı tüketici ürünleri , otomotiv ekipmanları, floresan ve yüksek yoğunluklu deşarj lambaları , mantar öldürücüler gibi günlük kullanımda bulunan bir çok ürün cıva içerir (34).

$Hg^0$  ,  $Hg^{+1}$  veya  $Hg^{+2}$  gibi tüm formları toksiktir ve zehirlenme, inhalasyonla,beslenme , enjeksiyon veya cilt yoluyla emilimle olabilir (34).

Organik cıvalar , inorganik tuzlardan daha fazla lipitle çözündükleri ve sülfhidril gruplarına bağlandıkları için gastrointestinal traktusundan tuzlardan daha fazla emilirler. Alkil organik cıva bileşikleri yüksek lipid çözünürlüğüne sahip olmasından dolayı beyin, böbrek, karaciğer, saç ve ciltte birikirler. Organik cıvalar ayrıca kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçerler ve nörolojik semptomlara, teratojenik etkilere bağlı olarak eritrositlere nüfuz ederler ve yüksek kan plazma oranına sahip olurlar.

Enzim kolin asetil transferaz enzimini inhibe ederler. Asetilkolin üretiminin son aşamasında yer alan bu enzim inhibisyonu Asetilkolin eksikliğine yol açabilir. Bu eksiklik, motor disfonksiyonu belirtilere ve semptomlara katkıda bulunur.

Cıva sadece sülfhidril gruplarına değil aynı zamanda fosforil, karboksil, amin gruplarına da bağlanır. Proteinler (enzimler dahil) bu tür gruplarla bağ kurarlar. Cıva proteinlere bu gruplarla proteine bağlandığında, çoğu protein inaktif hale getirilir.

Yağmur, yer ve deniz suyu Cıva ile kontamine olabilmektedir (35). Bu durum balık, et ve sebzenin Cıva ile kontamine olmasına yol açar (35). Su ortamında, inorganik Cıva mikrobiyolojik olarak lipofilik organik bileşik metil Cıva'ya dönüştürülür (35). Bu dönüşüm, Cıvanın besin zincirlerinde biyo-genleşmeye daha meyilli olmasını sağlar. Sonuç olarak, taze veya deniz ortamından kaynaklanan gıdaların tüketilmesi Cıva maruziyetini artırır. Rutin olarak balık tüketen veya balıkla çok sık temas eden kişilerde metil Cıva zehirlenmesi riskini artırmaktadır (35). Toksik maddenin insanlara çok yönlü hava, su, gıda, kozmetik ürünler ve hatta aşilar yoluyla kolayca ulaşması, maruz kalmayı artırır. Fetüs ve çocuklar Cıva toksisitesine karşı daha duyarlıdırlar (35). Cıva içeren diyet tüketen anneler, toksik maddeyi fetüse ve

bebeklere anne sütünden geçirirler (35). Muhtemelen güvenli Cıva düzeylerine maruz kalan çocuklar arasında motor fonksiyon ve hafıza alanlarında düşük performans bildirilmiştir (35). Benzer şekilde, düşük Cıva düzeylerine maruz kalan erişkinlerde dikkat, ince motor fonksiyon ve sözel bellek bozulma da bulundu (35). Dişhekimliği personeli, kloralkali fabrikası çalışanları ve altın işi ile ilgilenenler, vb. için mesleki bir tehlikedir (35). Cıvanın nörolojik, nefrolojik, immünolojik, kardiyak, motor, üreme ve hatta genetik dahil olmak üzere çeşitli hastalık bozukluklarına neden olduğu bulunmuştur (35, 36). Son zamanlarda ağır metal aracılı toksisite Alzeihemer'in, Parkinson, Otizm, Lupus, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (35).

Akut zehirlenmede görülen semptomlar:

- Kardiyovasküler sistemde: Hipertansiyon, kalp çarpıntısı, hipovolemik şok
- Solunum sisteminde : Solunum darlığı, pnömoni, ödem, amfizem, pnömatosel, plöritik göğüs ağrısı, öksürük, interstisyel fibrozis,
- Gastrointestinal sistemde : Mide bulantısı, kusma, şiddetli karın ağrısı, ishal, kanlı dışkı.
- Merkezi Sinir Sistemi: Sinirlilik, uyuşukluk, kafa karışıklığı, psikomotor ve EEG anomalileri, konvülsiyonlar, refleksler , sinir iletimi ve duymada azalma.
- Deri ve Keratinize Dokular: Mukozal inflamasyon (stomatit ve grimsi membranlar yanak ağrısı, yanma ve kanama, kontakt dermatit, eritematöz ve kaşıntılı deri döküntüsü, alopesi
- Karaciğer: Yüksek serum enzimleri
- Renal: Oligüri, anüri, hematüri, proteinüri,
- Üreme: Spontan abortus
- Kas iskelet sistemi: Lomber ağrı

- Diğer: Ateş, titreme, metalik tad, kötü nefes, dişleri gevşetme

Kronik zehirlenmede görülen semptomlar:

- Kardiyovasküler sistemde: Hipertansiyon, taşikardi
- Gastrointestinal sistemde : Kabızlık, ishal, genel rahatsızlıklar
- Merkezi Sinir Sistemi: Titreme, uykusuzluk, utangaçlık, hafıza kaybı, depresyon anoreksisi, baş ağrısı, ataksi, dizartri, rölatif yürüme, görme ve vazomotor bozukluklar, periferik nöropati, pareteziler
- Deri ve Keratinize Dokular: Dişeti iltihabı, akrodini (Pembe Hastalık, diş etlerinde ince mavi çizgiler, alopesi
- Renal: Polyuria, polydipsia, albuminuria
- Üreme / Fetal: Spontan abortus, fetal beyin hasarı(retardasyon), koordinasyon, körlük, konuşma sorunları, sağırılık, nöbetler, felç
- Kas iskelet sistemi: Kas güçsüzlüğü, kas tonusu kaybı, titreme, felç
- Diğer: Kilo kaybı, terleme, kızarma, tükürük, fotofobi

### 2.5.12 Kurşun (Pb)

Kurşun, yer kabuğundaki küçük miktarlarda bulunan, doğal olarak oluşan mavimsi gri bir metaldir (37). Kurşun, çevresel ve biyolojik sistemlerin hemen hemen tüm aşamalarında tespit edilmiş her yerde bulunan bir çevresel ve endüstriyel kirletici maddedir (38). 20. yüzyılda kullanılan kurşun miktarı, önceki tüm dönemlerde tüketilen toplamın çok üzerindedir. Bu ağır kullanım, hava, toz ve toprağın yerel ve küresel kirlenmesine neden oldu. Kurşun, laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda geniş bir yelpazede fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal bozukluklara neden olduğu bilinmektedir (38).

İnorganik tuzları: Kurşun arsenat, kurşun arsenit, kurşun kromat, kurşun nitrat, kurşun tiyosiyanat,

Organik tuzları ise tetrametil kurşun, tetraetil kurşundur.

Kurşunun çevresel bulaş yolları şöyledir:

Benzinde (tetrametil kurşun), endüstride (akümülatör), seramik,porselen,kauçuk endüstrilerinde ,boya sanayinde (Kurşun bazlı duvar boyları), oto boyları içme sularında (Kurşun'lu borular), Kurşun içeren endüstriyel emisyonlarla suların kirlenmesi , Kurşun içeren toprakta yetişen sebzeler, seramik kaplar, teneke kutular, balıklar.

Absorbsiyon yolu gastrointestinal ve solunum sistemidir. Absorbe olduktan sonra % 99'u Hemoglobine bağlanır ve bu yolla önce yumuşak dokularda birikir. Atılım hızı çok yavaştır ve maruziyet devam ederse kemik lerde depolanmaya başlar.

Akut ve kronik zehirlenme olarak görülebilir.Akut zehirlenme oral yolla yada kurşun buharının inhalasyonu ile oluşmakta olup ağızda metalik tat, mide bulantısı, karın ağrısı, ve kusma gibi belirtiler ile kendini gösterir.sinir sisteminde ve böbrekler de harabiyet meydana gelir. Kronik kurşun zehirlenmesinde ise gastrointestinal, nöromüsküler, nörolojik, hematolojik ve renal etkiler ortaya çıkar.

Çeşitli çalışmalar kurşunun, plasenta ile fetüse ve doğum sonrası anne sütü ile bebeğe geçtiği göstermiştir (39). Doğum öncesi maruziyetin doğum sonrası maruziyete göre çocuk gelişimi üzerinde daha güçlü ve kalıcı bir etkiye sahip olacağını öne sürülmektedir (39).

#### **Gastrointestinal etkiler:**

- Anoreksi
- Kurşun koliği

#### **Nörolojik etkiler:**

- Çocuklarda IQ skorlarında azalma

- Kurşun ensefalopatisi
- Periferal nöropati

#### **Hematolojik etkiler:**

- Kurşun anemisi
- Hem sentezinin inhibisyonu
- Eritrositlerin yarı ömrünün azalması

#### **Renal etkiler:**

- Proksimal Tubullerde hasar
- İnterstisiyel nefropati
- Gut

#### **Yüksek kan basıncı:**

- Kalsiyum metabolizmasının etkilenmesiyle damar düz kaslarının kontraksiyonu sonucu
- Renal toksisite sonucu

#### **Diğer**

- Gingivada mavi-siyah çizgi

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul'un 26.10.2017 tarihli 2017-16/19sayılı karar ile etik yönden uygun bulunmuş olup çalışma için Dr. Ufuk Navarrrro Tebar'in "Gebelik oral glukoz tolerans testinde idrar organik asit profilinin belirlenmesi" adlı doktora tezi çalışması için topladığı örnekler kullanılmıştır. Toplanan bu örneklerden GDM tanısı konmuş 26 gebe ile 22 sağlıklı gebenin idrar örneklerinden ağır metal düzeyleri ölçülmüştür.

Örneklerin toplanması aşağıda ki gibidir:

Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul'un 12.11.2015 tarihli 2015-13/22 sayılı karar ile etik yönden uygun bulunmuş olup Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliğinin 29.12.2015 tarih ve 77517973-770 sayılı izni ile Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden örneklerin toplanması uygun görülmüştü (Ek 1 ve 2).

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, OGTT yapılmasına karar verilen, bu gebeliğinde bilinen diyabet tanısı olmayan, 18 yaşından büyük gebeler çalışmaya dahil edildi. Hekimleri tarafından OGTT'ye yönlendirilen gebelere tahlilden önceki 3 gün özel bir diyet uygulandı (Ek 3). OGTT materyalleri hastane tarafından sağlandı. Yönlendiren doktorun kararına göre 75 veya 100 gram glukoz ile OGTT yapılırken testin başlangıç ve son noktalarında gebelerden idrar örnekleri alındı. Kan glukozu analizleri Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarında yapıldı, sonuçlar hastane laboratuvarından temin edildi. IADPSG ve Carpenter-Cousten'a göre gebeler sağlıklı ve GDM'li olarak iki gruba ayrıldı.Kontrol grubu 18 yaşından büyük, bilinen diyabet hikayesi olmayan, gebe olmayan kadınlardan oluştu. En az 8 saatlik açlıktan sonra idrar örnekleri alındı.Alınan idrarlar 2 ml alikotlanarak -80 °C'de analiz zamanına kadar bekletildi.

Her katılımcıya demografik ve tıbbi bilgileri hakkında anket yapıldı, katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.İdrar organik asit çalışmaları Acıbadem Labmed Tıbbi Laboratuvarında yapıldı.

### 3.2. Gereç

Kullanılan gereçler Tablo 2’ de gösterilmiştir.

**Tablo 2: Kullanılan araç ve gereçler**

MALZEME	MARKA
ICP-MS	Agilent Technologies7700x
ICP-MS autosampler	Agilent TechnologiesASX-520
Software	Agilent Technologies MassHunter Workstation 7201A/BSoftware Version A.01.02 (Full version)
Se Standart	Sigma
Pb Standart	Sigma
Cr Standart	Sigma
Ni Standart	Sigma
Hg Standart	Sigma
Mn Standart	Sigma
Mo Standart	Sigma
Sn Standart	Sigma
Al Standart	Sigma
Cd Standart	Sigma
As Standart	Sigma
Internal Standart Mix	Agilent Technologies
Tuning Solution for ICP-MS	Agilent Technologies
Nitrik asit	Merck



**Resim 1:** İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS-Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometer)

### 3.3. Yöntem

#### 3.3.1. İdrar ağır metallerin tayini.

Katı ve sıvı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, düşük maliyetli, hassas ve doğru biçimde ölçülmesine olanak sağlayan ileri teknoloji ürünü bir analiz tekniği olan İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS-Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometer) ile idrar örneklerinden ağır metal tayini yapıldı.

##### Kontrol Çalışması

İki seviye kontrol çalışılır ve kontroller her çalışma için taze hazırlanır. Tüplerin içerisine 300 µl kontrol numunesi eklenir, triton çözeltisinden 2700 µl koyulur ve 10 saniye vortekslenir, autosampler'a yerleştirilir. RECİPE ClinChek-Control Urine (Munih-Almanya) marka idrar kontrol numunesi kullanılmıştır.

### Kalibrasyon Çalışması

Se, Pb, Cr, Ni, Hg, Mn, Mo, Sn,Al,Cd,As testlerine ait kalibrasyon solüsyonu hazırlamak için ana stok çözeltilerinden (10 000 µg/ml) her bir element için 50 µl çekilerek 50ml'lik balon jøjede triton ile ara stok çözeltileri hazırlanır. Böylece, her bir element için 10 µg/ml (ppm)'lik ara stok çözeltileri elde edilmiş olur.

Cu ve Zn kalibrasyon solüsyonu hazırlamak için ana stok çözeltilerinden (10.000 µg/ml) her bir element için 250 µl çekilerek 50 ml'lik balon jøjede triton ile ara stok çözeltileri hazırlanır. Böylece, her bir element için 50 µg/ml (ppm)'lik ara stok çözeltileri elde edilmiş olur.

### Mix Çözeltisi Hazırlanması:

50 ml'lik balon jøjeye,

- Mo için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Sn için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Al için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- As için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Cd için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Mn için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Ni için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Se için 10 ppm'lik ara stoktan 100 µl
- Cr için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Hg için 10 ppm'lik ara stoktan 50 µl
- Pb için 10 ppm'lik ara stoktan 100 µl

Çözeltilerden eklenir, son hacim %1 HNO<sub>3</sub> ile 50 ml'ye tamamlanır.

Hazırlanan stok çözelti "Standart-10" olarak işaretlenir. Aşağıdaki tabloda bulunan standart serisi, seri dilüsyonla Standart-10'dan hazırlanır.

**Tablo 3:** Standart hazırlama tablosu

Element	Birim	Std1	Std2	Std3	Std4	Std5	Std6	Std7	Std8
Molibden	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Kalay	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Aluminyum	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Arsenik	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Kadmiyum	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Mangan	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Nikel	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Selenyum	ppb	0	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10	20
Krom	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Civa	ppb	0	0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10
Kurşun	ppb	0	0,312	0,625	1,25	2,5	5	10	20

**Triton Çözeltisinin Hazırlanması:**

0,5 g EDTA ve 0,5 g triton hassas terazide tartıldıktan sonra balon joje'ye aktarılır. Üzerine 25 ml bütanol ile 22 ml amonyak eklenir ve son olarak distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

**% 1'lik HNO<sub>3</sub> Çözeltisinin Hazırlanması:**

%65'lik Nitrik asitten 5,4 ml alınarak 500 ml'lik balon jojeye eklenir. Son hacim su ile 500 ml'ye tamamlanır.

%0,1'lik NH<sub>4</sub>OH Çözeltisinin Hazırlanması:

%30'lik Amonyumhidroksitten 3ml alınarak 1000 ml'lik balon jöjeye eklenir. Son hacim 1 litreye distile su ile tamamlanır.İçine 100 µl triton X100 eklenir.

İdrar Örneklerinin Hazırlanması

Tüplerin içerisine %1'lik nitrik asit çözeltisinden 1900 µl koyulur ve üzerine 100 µl hasta idrar örneğinden eklenerek her bir hasta için analize alınacak örnek hazırlanır. İdrar numunesi için dilüsyon kat sayısı 20'dir. Her 10 hasta numunesi arasında cihaza %1'lik nitrik asit ile yıkama yaptırılmalıdır.

Analiz İşlemi

CP-MS Top ekranında sırasıyla "Sequence" → "Run" ikonları tıklanır. Klinik dosyası içerisinden oluşturulan "Sequence" seçilir ve "Tamam" denilerek, çalışma başlatılır.

3.3.1.5 Sonuçların Alınması

Analiz sonlandıktan sonra Queue panelinde işlemin başarılı olduğuna dair "Succeeded" yazısı yer alır. Sonucun yazdırılması için "Online Data Analysis" sayfasından "File" → "Export" → "Export Table" seçilerek istenilen yere kaydedilir.

Offline olarak da masaüstünden "Offline Data Analysis" açılarak "File" → "Open" tıklanarak istenilen her sonuç görüntülenebilir.

### 3.4 İstatistik hesaplama

Çalışma kapsamında parametrik ve parametrik olmayan istatitiksel yaklaşımlar birlikte uygulanmıştır. Bu kapsamda Student's t test tercih edilmiştir. Elde edilen istatistik verilerin doğrulanmasında ise F test kullanılmıştır. Tüm istatistik yaklaşımlarda P değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

22 sağlıklı gebe 26 GDM'li gebeden alınan idrar örneklerinden ağır metal çalışıldı.

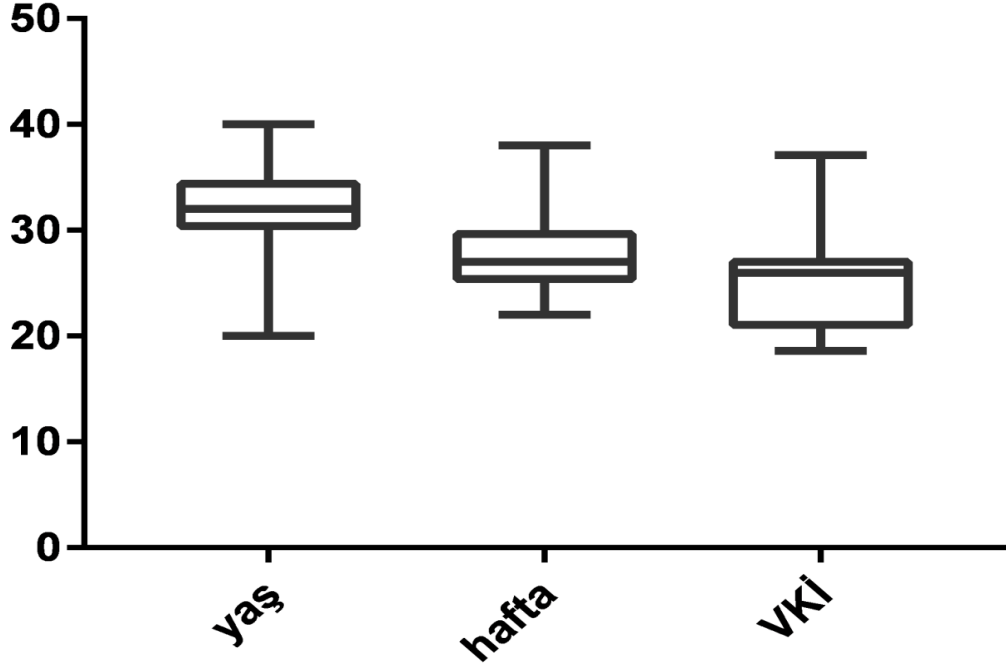
Gebelerin yaş ortalamaları, gebelik haftaları ve VKİ tablo 3'de gösterilmiştir.

Özellikler	Sağlıklı gebeler	GDM'li gebeler
Yaş (Yıl)	31,73 ± 5,42	32,96 ± 5,87
Gebelik haftası	27,77 ± 3,80	26,46 ± 6,03
VKİ	25,55 ± 5.13	27,72 ± 4,91

**Tablo 4:** Yaş ortlaması , gebelik haftaları, VKİ

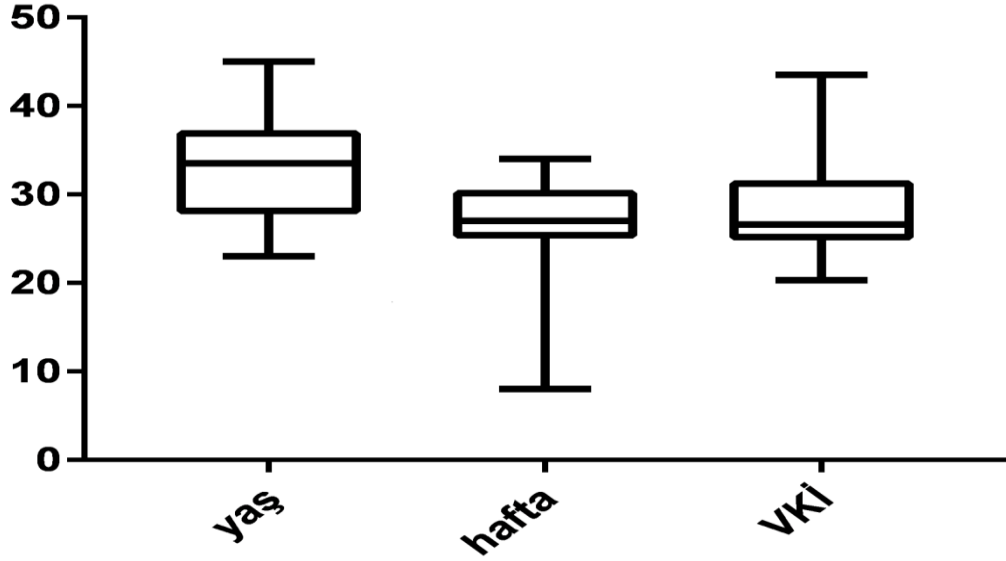
Yaş ortalamaları, gebelik haftaları ortalaması ve VKİ ortalaması Şekil 1 ve 2 'de gösterilmiştir.

## Sağlıklı gebeler



Şekil 1: Sağlıklı gebeler yaş,hafta ve VKİ

## GDM'li gebeler



Şekil 2: GDM'li gebeler yaş,hafta,VKİ

Sağlıklı ve Gestasyonel diyabetli gebelerin ICP-MS sonuçlarının ortalamaları ug/L olarak aşağıda belirtilmiştir.

**Tablo 5:** Sağlıklı ve Diyabetli gebelerin Ağır metal Ortalama değer ve standart sapma

	Mean (SD) Sağlıklı	Mean (SD) GDM'li
As (ug/L)	26.05 (± 9.534 )	38.86 (± 15.36)
Cd (ug/L)	0.4041 (± 0.06868)	0.5177 (± 0.08577)
Co (ug/L)	1.521 (± 0.183)	1.956 (± 0.3895)
Cu (ug/L)	23.87 (± 1.841)	28.7 (± 2.673)
Hg (ug/L)	0.2586 (± 0.05967)	0.3192 (± 0.08507)
Mn (ug/L)	4.222 (± 0.3713)	4.572 (± 0.8577)
Ni (ug/L)	1.376 (± 0.2841)	2.047 (± 0.4759)
Pb(ug/L)	2.789 (± 0.1843)	1.88 (± 0.2077)
Se(ug/L)	15.27 (± 1.612)	28.3 (± 3.568)
Sn (ug/L)	0.3173 (± 0.05411)	0.4365 (± 0.06779)
Zn (ug/L)	343.5 (± 34.88)	650 (± 106.1)
Cr (ug/L)	0.6564 (± 0.1304)	0.785 (± 0.2337)

Çalışma kapsamında uygulanan T test ve F testi her ikisinde de  $p < 0,05$  olanlar çok anlamlı ,T testi  $p < 0,05$  ; F testi  $p \geq 0,05$  olanlar anlamlı , her ikisinde de  $p > 0,05$  olanlar anlamsız kabul edilmiştir.

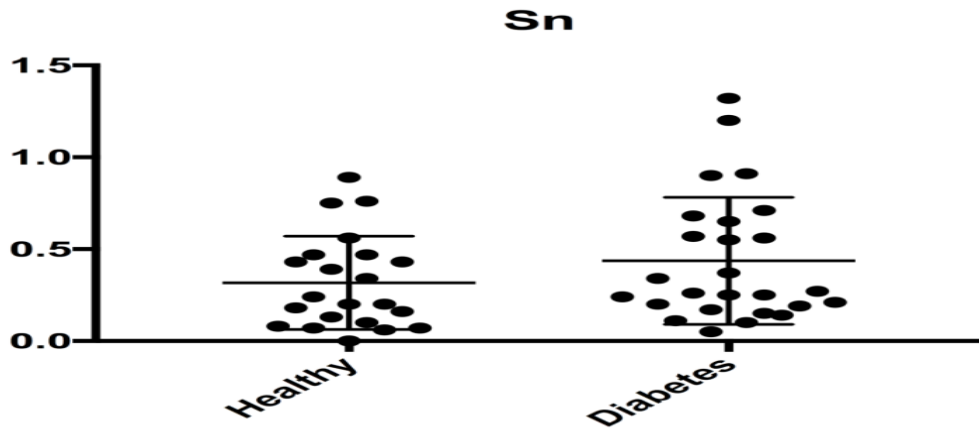
Bu kapsamda yaptığımız değerlendirmede ölçülen 12 parametreden 2 tanesi çok anlamlı, 1 parametre anlamlı, 9 parametre anlamsız bulunmuştur.

Sağlıklı gebe ile GDM'li gebelerin istatistiksel karşılaştırmaları sonucu çıkan değerler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

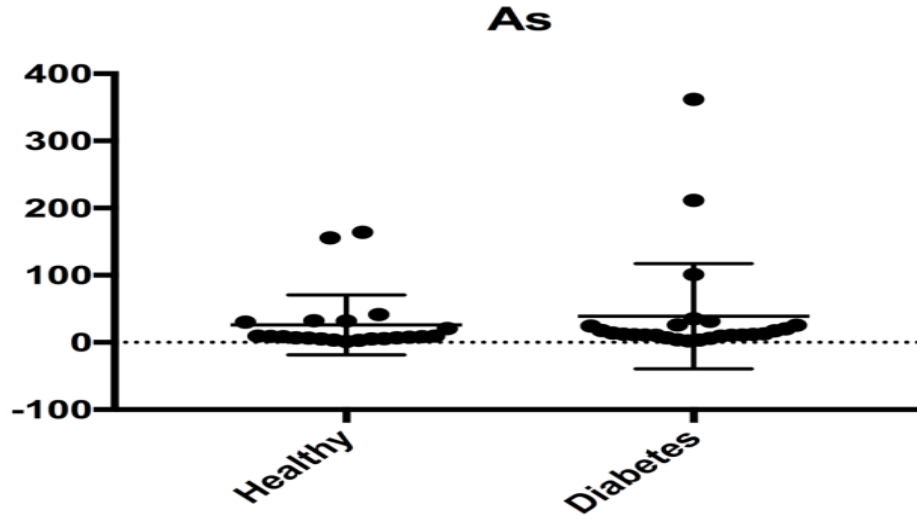
**Tablo 6 :** Sağlıklı gebe ile GDM'li gebelerin istatistiksel karşılaştırmaları

Parametre	Unpaired T test p değeri	F test p değeri
Pb	0,024	0,3474
Se	0,003	0,0001
Zn	0,0139	<0,0001
Cu	0,1579	0,0372
Sn	0,1867	0,1545
Ni	0,2537	0,0069
Cd	0,3187	0,1585
Co	0,345	0,002
As	0,5009	0,0113
Hg	0,5761	0,0452
Cr	0,6495	0,0028
Mn	0,727	<0.0001

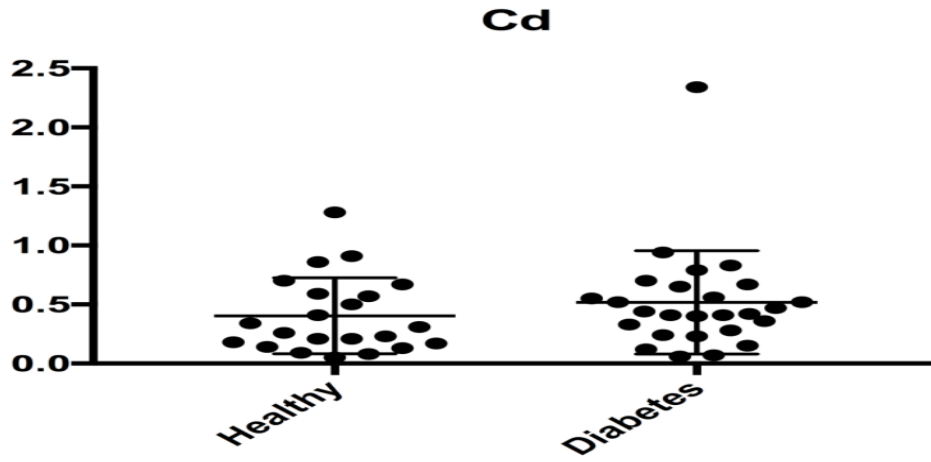
Sağlıklı ve GDM'li gebelerin ağır metal değerlerinin grafikli karşılaştırmaları aşağıda gösterilmiştir.



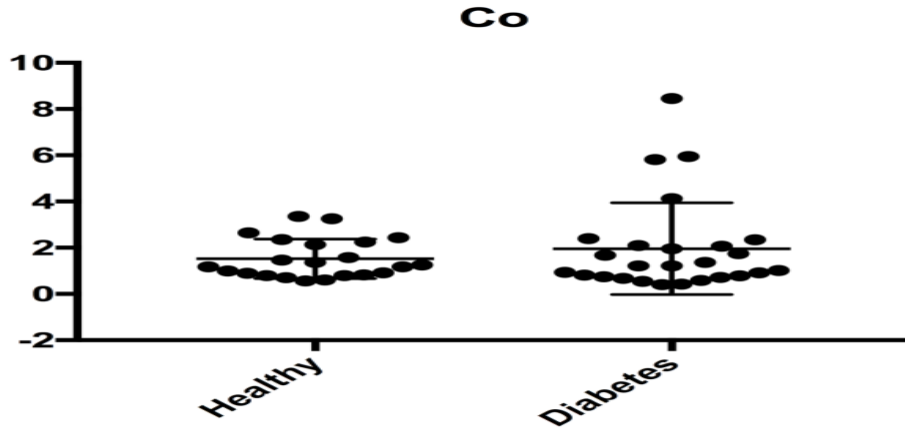
**Şekil 3:** Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kalay düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



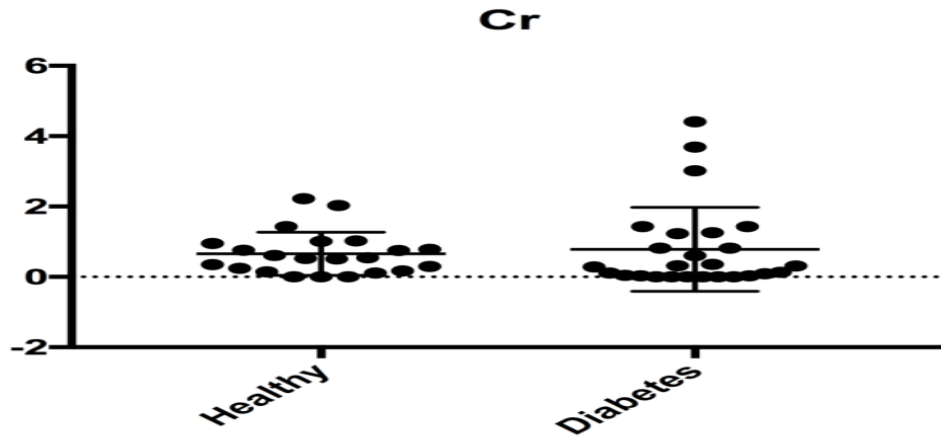
Şekil 4: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Arsenik düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



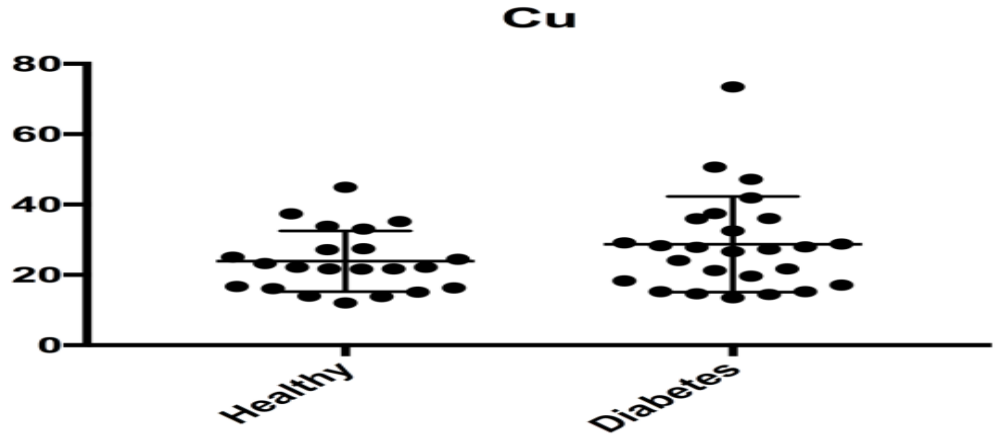
Şekil 5: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kadmiyum düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



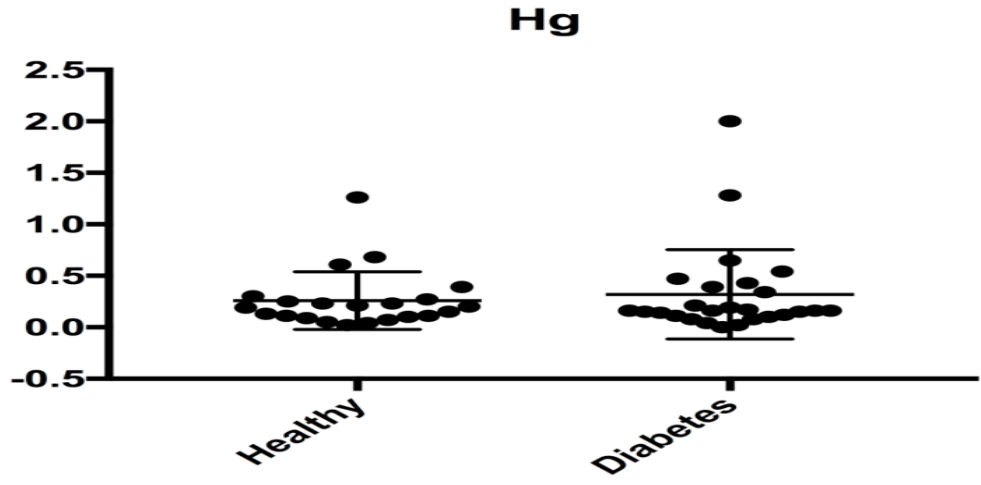
Şekil 6: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kobalt düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



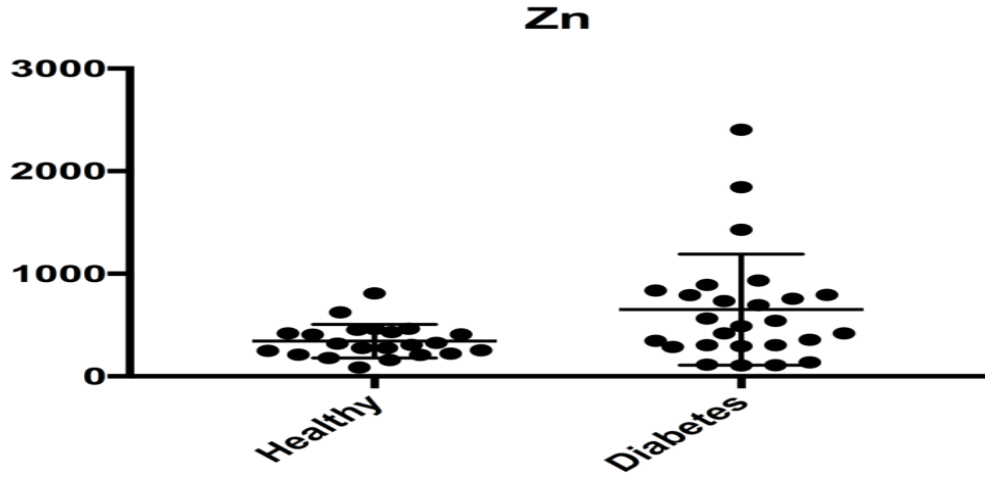
Şekil 7: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Krom düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



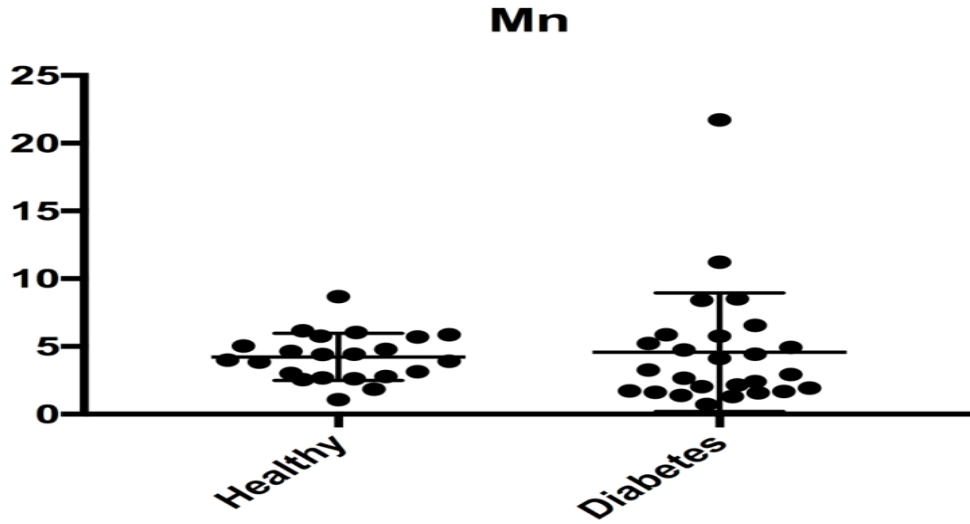
Şekil 8: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Bakır düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



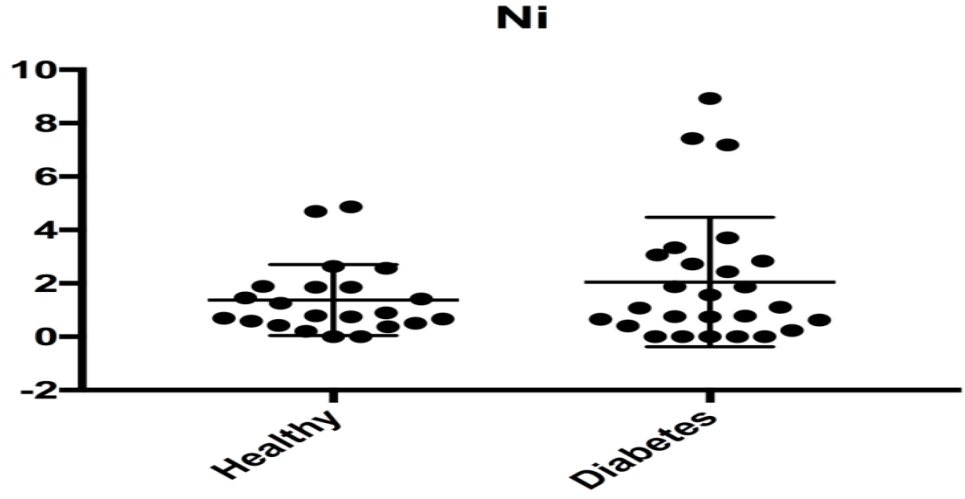
Şekil 9: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Cıva düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



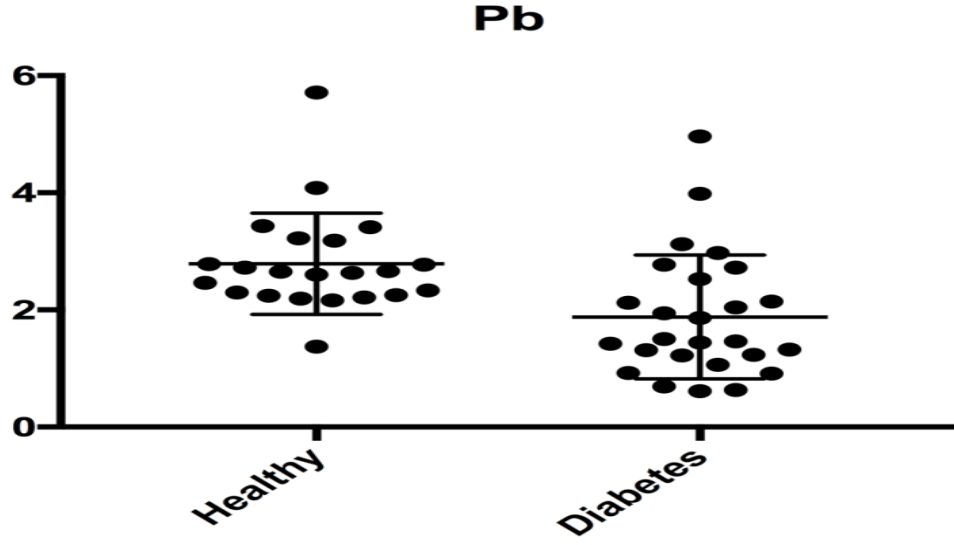
Şekil 10: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Çinko düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



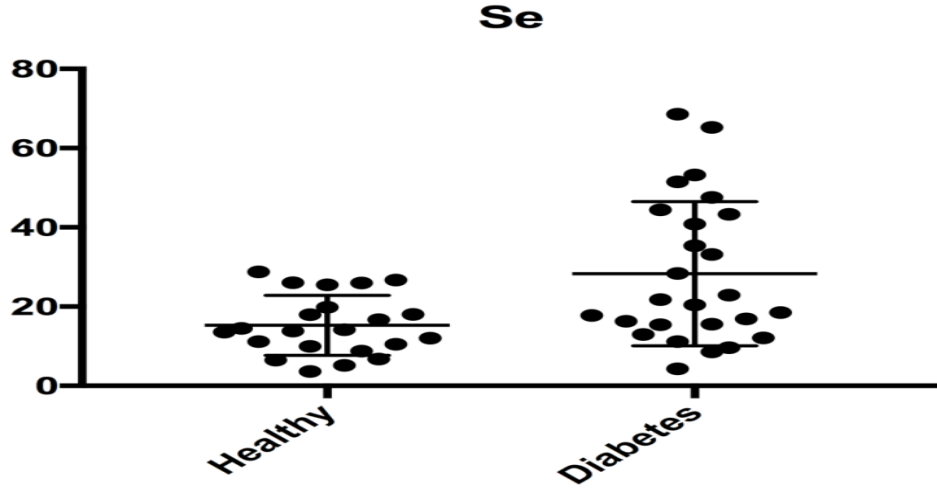
Şekil 11: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Mangane düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



Şekil 12: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Nikel düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



Şekil 13: Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Kurşun düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları



**Şekil 14:** Sağlıklı ve GDM'li gebelerin Selenyum düzeylerinin grafikli karşılaştırmaları

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Ağır metallerin GDM üzerine etkisi

Sanayi devrimleriyle ve gelişen teknolojiyle ağır metaller daha çok kullanılmaya başlandı. Kullanılan ağır metaller daha çok doğaya salındılar ve çevre kirlenmesine neden oldu. Özellikle denizlerimiz kirlendi ve bu kirlenme küresel bir hal aldı. Kirlenen denizlerde beslenen balıklarda ağır metaller belirli seviyelere ulaştı.

Bilgiye ulaşmanın çok kolay olan çağımızda anne adayları omega 3 yağ asidinin fetüs için yararları konusunda bilinçlendiler. Bu bilinçlenme anne adaylarında deniz ürünlerini daha fazla tüketme eğilimine neden oldu. Ancak ağır metaller fetüs için toksiktir (19) ve üreme sağlığını tehdit etmektedir (19). Anneden çocuğa ve doğrudan fetal dokuya geçmektedirler (19).

Ağır metallerin GDM oluşumunda katkısı olabileceği konusunda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (2).

26 GDM'li ve 22 sağlıklı gebelerin idrar ağır metal düzeyleri İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) ile tayin edildi. Bu iki grubun değerleri karşılaştırıldığında idrar kurşun, selenyum, ve çinkoda anlamlı fark bulundu.

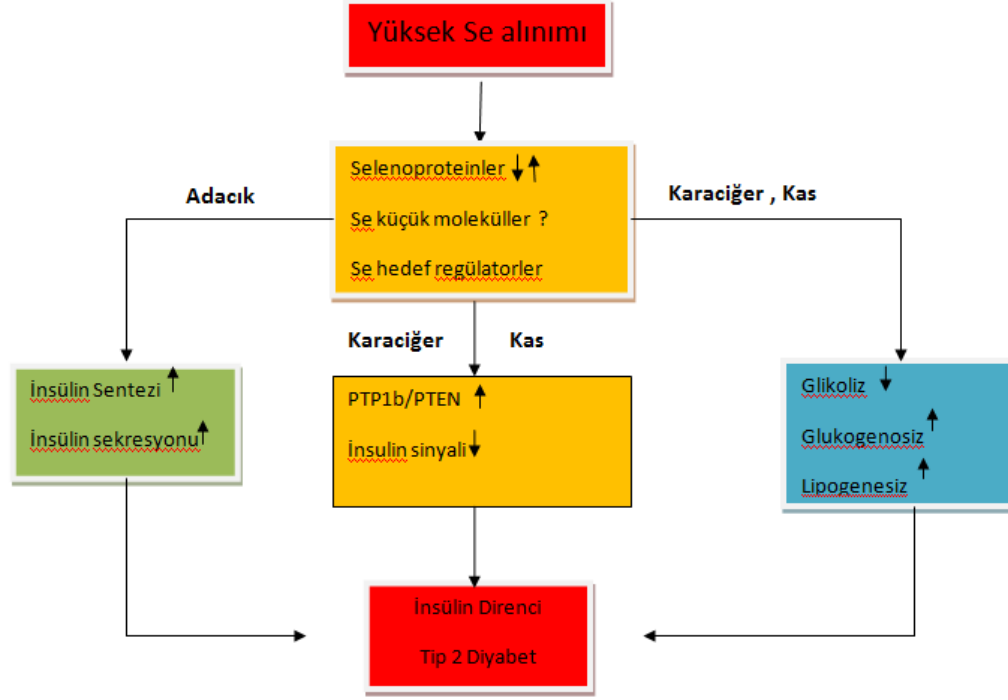
İki grubun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bu 3 ağır metalin Gestasyonel diyabet (GDM) oluşumuna katkısı aşağıda değerlendirilmiştir.

#### 5.1.1 Selenyum

Amerika birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada yüksek serum selenyum düzeyi ile diyabet pozitif prevalansının olduğu gösterilmiştir (40). Ayrıca yapılan çok sayıda

çalışma da yüksek selenyum düzeyinin Tip 2 diabet riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (41-43).

Yapılan hayvan deneyleri ve insan denemeleri, yüksek selenyum alımını insülin direncini ve Tip 2 diyabet riskini artırdığı göstermiştir (44). Şekil 5'de gösterildiği gibi besin gereksinimlerinin üstünde alınan Selenyum, selenoproteinlerin aşırı üretilmesine, farelerde, sıçanlarda ve domuzlarda insülin direncine ve / veya diyabet benzeri fenotiplere yol açmıştır (44). Her ne kadar diyabet üzerindeki etki mekanizması açık olmasa da, yüksek Selenyum alımı GPx1, MsrB1, SelS ve SelP dahil olmak üzere selenoproteinlerin aktivitesini veya üretimini arttırmaktadır (44). Bu artış, hücre içi reaktif oksijen( $H_2O_2$ ) türlerini azalttı ve daha sonra,  $\beta$  hücreleri ile insülin sentezi ve sekresyonunun anahtar regülatörlerini düzenledi ve kronik hiperinsülinemiye yol açtı (44). Aşırı hücre içi  $H_2O_2$  de protein tirozin fosfatazlarının oksidatif inhibisyonunu ve bastırılmış insülin sinyalizasyonunu zayıflatmıştır (44). Yüksek Selenyum alımı glikoliz, glukoneojenez ve lipogenezin anahtar düzenleyicilerinin ifadesini ve / veya işlevini etkileyebilir (44). Selenoproteinlere ek olarak bazı Selenyum metabolitleri olup olmadığını ve hücre içi redoks kontrolü dışındaki mekanizmaların yüksek Selenyum alımının diyabet oluşumu ve etkilerine aracılık edip etmediğini anlamak için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, insan beslenme ve sağlığında Selenyum'un optimal kullanımını sağlamak için karsinogenez ve diabetogenezis interfazında yüksek Selenyum alımının potansiyel etkileşimli rolü araştırılmalıdır (44).



Şekil 15: Selenyum diyabetle ilişkisi

### 5.1.2 Çinko

Çinko, pankreas hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde, insülin biyosentezi, glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu ve hücre canlılığı gibi önemli süreçleri etkileyen önemli bir rol oynar (45). Özellikle, insülin salgılayıcı granüllerin  $\beta$  hücrelerinde en yüksek çinko içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir.  $\beta$  hücrelerinin yüksek çinko ihtiyacı, insülin granüllerinde iki çinko atomu içeren her bir heksamerik insülin kristali ile ilgilidir (46). Yapılan çalışmalarda çinkonun diyabete olumlu etkisi olduğu yönünde bulgular bulunmaktadır (47). Hipergliseminin, aktif çinkonun tübüler hücrelere geri taşınmasına müdahale edeceği düşünülmektedir (48). Endojen veya eksojen insülinin böbrek tübülleri üzerindeki herhangi bir spesifik etkisinden ötürü hipergliseminin bir sonucu olarak idrardan yüksek çinko atılımının nedeni olabilir (48). Diyabetik hastalarda düşük gastrointestinal emilim ve yüksek idrar

Çinko atılımı, diyabetik popölasyonunda görölen çinko düşüklüğünü açıklayabilir(48). Bulgular, düşük çinko seviyelerinin insölin monomerlerinin sentezinde, depolanmasında, sekresyonunda ve konformasyonel bütönlüğünde yer aldığını ve pankreas adacık hücrelerinin insölin üretme ve salgılamasını etkileyebileceğini göstermiştir (49).

### 5.1.3 Kurşun

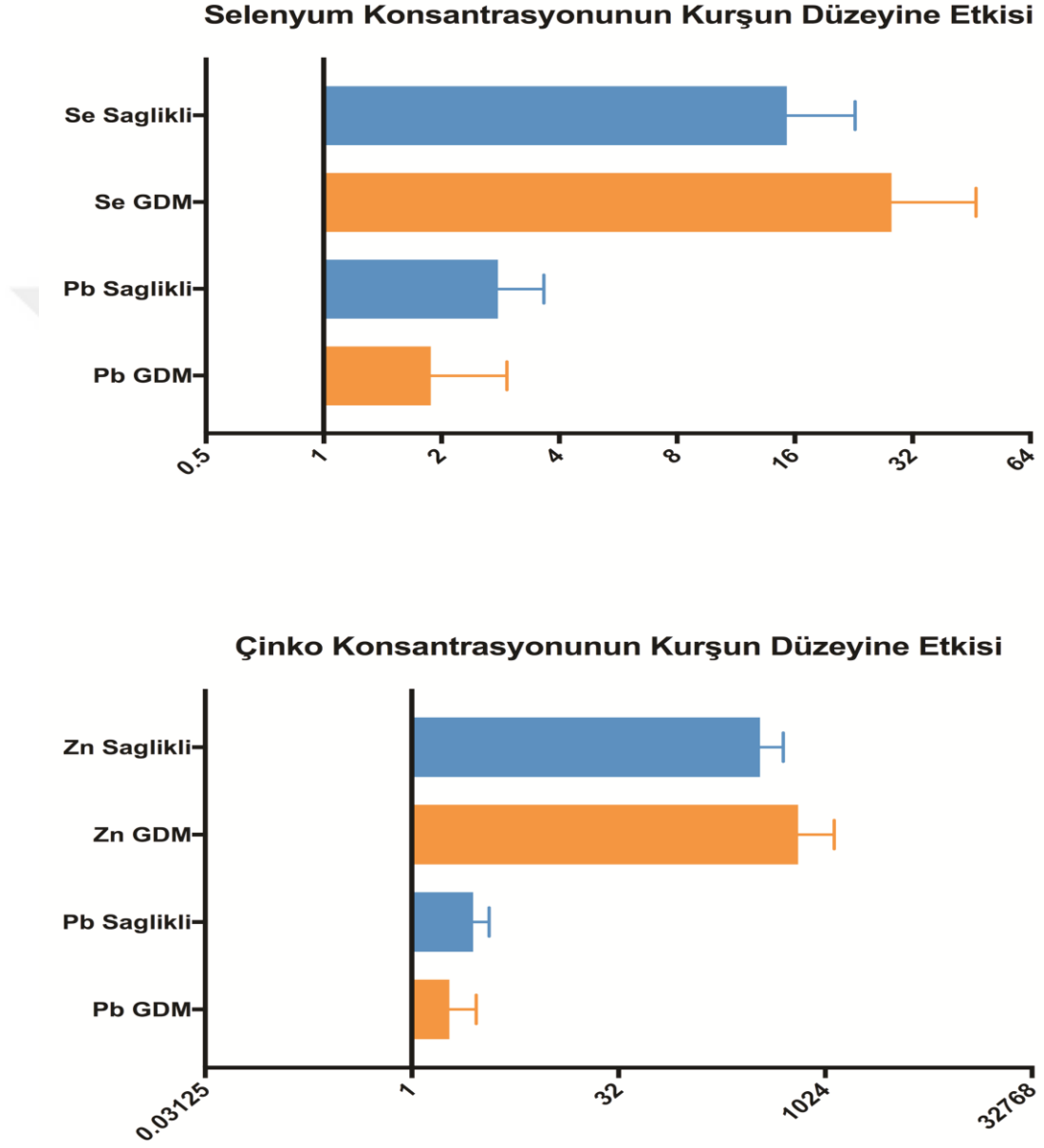
Kurşun eski yıllardan beri kullanılan bir ağır metaldir. Ve günümüzde kullanılan miktarın azaltılmasına yönelik çalışmalar olsa bile, bebekler ve küçük çocuklarda düşük kurşun düzeylerinin davranış problemlerine, öğrenme açıklarına ve IQ düşüklüğüne özellikle duyarlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (50). Hamile kadınların normal insanlardan daha düşük doz Kurşun maruziyeti bile azalmış fetal büyüme veya düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (51) . Kurşunun anneden fetüse geçtiğini gösteren güçlü bir korelasyon vardır (52).

Yapılan çalışmalarda bazı elementlerin dokularda ki Kurşun toksitesini tersine çevirebileği bulunmuştur. Özellikle inko ve Selenyumun Kurşun toksitesini üzerine koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır(53).

Çinko dokuda ki Kurşun toksitesine karşı , özellikle de Hem sentezi içerisinde önemli bir yeri olan ALAD üzerindeki Kurşun'un inhibe edici etkisini azaltır. alışmalar, inko arttıkça, Kurşun emiliminin ve daha sonraki toksitesinin azaldığını, gastrointestinal sistemde Kurşun üzerindeki etkisini gösterdiğini göstermektedir (54). Son zamanlarda, Kurşun'la indüklenen nörotoksite üzerine Selenyum'unun etkisi sıçanlarda incelenmiştir (54). Selenyumun sıçan beynindeki süksinik dehidrajenaz ve sodyum / potasyum ATPpaz aracılığıyla Kurşun inhibisyonu üzerinde olası koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (54).

Çalışmamızda gestasyonel diyabetli (GDM)gebelerin idrar çinko ve Selenyum değerleri sağlıklı gebelerden yüksek, idrar Kurşun değerleri ise düşük tespit

edilmiştir. Gestasyonel diyabetli (GDM) gebelerde idrar Çinko ve Selenyumun değerlerinin yüksek olması Kurşun emilimini azalttığı görülmektedir. Şekil 6'da görüldüğü gibi idrar Çinko ve Selenyum seviyesi arttıkça idrar Kurşun seviyesi azalmaktadır.



**Şekil 16:** Log2 idrar Metal konsantrasyonu

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Selenyum

Yaptığımız bu çalışmada Gestasyonel diyabetli (GDM) ve Sağlıklı gebeler arasında idrar selenyum istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve gestasyonel diyabetli (GDM) gebelerin (mean:28.3 ±3,56) idrar selenyum seviyeleri sağlıklı gebelerden (mean:15.27 ± 1.61) yüksektir. Elde ettiğimiz sonuçlar gestasyonel diyabet (GDM) ile selenyum arasında ki ilişkiyi destekleyici boyutta olmakla beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bilgiler ışığında ister hamile olsun ister olmasın tüm bireylerin diyabetten korunmak için selenyum düzeyinin önemli olduğu görülmektedir . Gebelerin hamilelik boyunca selenyumdan zengin yiyeceklerden kaçınması ve selenyum seviyeleri ölçülmeden ek selenyum içeren preparatlar önerilmemesi anne adayları ve fetüsün sağlığı açısından son derece önemlidir.

### 6.2. Çinko

26 gestasyonel diyabetli (GDM) ile 22 sağlıklı hamilelerin idrar çinko değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Ancak yaptığımız bu çalışmada gestasyonel diyabetli (GDM) gebelerin idrar çinko seviyesinin sağlıklı gebelerden daha yüksek olduğu ve bazı Gestasyonel diyabetli (GDM) gebelerin çinko seviyelerinin referans değerinin çok üstünde olduğu görülmektedir. Bu durum diyabetik hastalarda görülen düşük gastrointestinal emilim ve yüksek idrar çinko atılımını, diyabetik popülasyonda görülen çinko düşüklüğünün gestasyonel diyabetli (GDM) gebelerde de görüldüğünün bir göstergesi olabilir. Çinko eksikliğinin, fetüs gelişimi ve anne adaylarının sağlığı açısından çok önemli olduğundan gestasyonel diyabetli (GDM) hamilelerin bu durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Molecular, clinical and environmental toxicology*; Springer; 2012. p. 133-64.
2. Peng S, Liu L, Zhang X, Heinrich J, Zhang J, Schramm K-W. A nested case-control study indicating heavy metal residues in meconium associate with maternal gestational diabetes mellitus risk. *Environmental Health*. 2015;14(1):19.
3. Duruibe JO, Ogwuegbu M, Ekwurugwu J. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *International Journal of physical sciences*. 2007;2(5):112-8.
4. Seshadri R. American diabetes association gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25:S94-S6.
5. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):485-91.
6. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes care*. 2007;30(Supplement 2):S105-S11.
7. Tebar UN. Gebelik Oral Glukoz Tolerans Testinde İdrar Organik Asit Profilinin Belirlenmesi. 2017.
8. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in gestational diabetes mellitus: a review of screening, diagnosis, and treatment. *Clinical Diabetes*. 2007;25(2):57-62.
9. ATSDR S. Toxicological Profile for Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Service, US Department of Health and Human Services <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp>. 2012.
10. O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Current environmental health reports*. 2015;2(3):315-28.
11. Aschner M, Erikson K. Manganese. *Advances in Nutrition*. 2017;8(3):520-1.
12. Chen P, Chakraborty S, Mukhopadhyay S, Lee E, Paoliello MM, Bowman AB, et al. Manganese homeostasis in the nervous system. *Journal of neurochemistry*. 2015;134(4):601-10.
13. ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

- . Public Health Service, United States Department of Health and Human Services [www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)  
2004.
14. Leysens L, Vinck B, Van Der Straeten C, Wuyts F, Maes L. Cobalt toxicity in humans—A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology*. 2017;387:43-56.
  15. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Science of the Total Environment*. 2012;432:210-5.
  16. ATSDR. Toxicological profile for nickel. US Department of Health and Human Services, Public Health Service Atlanta, GA; 2005.
  17. ATSDR. Toxicological profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry New York; 2004.
  18. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2003;189(1-2):147-63.
  19. Neeti K, Prakash T. Effects of heavy metal poisoning during pregnancy. *Int Res J Environment Sci*. 2013;2:88-92.
  20. ATSDR. Toxicological profile for Zinc. Agency for Toxic Substances and Disease Registry New York  
<https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=54>. 2011.
  21. Nriagu J. Zinc toxicity in humans. School of Public Health, University of Michigan. 2007.
  22. Substances AfT, Registry D. Toxicological Profile for Arsenic TP-92/09. Centre for Disease Control Georgia; 2000.
  23. Ettinger AS, Zota AR, Amarasiriwardena CJ, Hopkins MR, Schwartz J, Hu H, et al. Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environmental health perspectives*. 2009;117(7):1059.
  24. Ahmad SA, Sayed M, Barua S, Khan MH, Faruquee M, Jalil A, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environmental health perspectives*. 2001;109(6):629.
  25. Risher J. Toxicological profile for selenium: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2003.
  26. Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicology letters*. 2003;137(1-2):103-10.
  27. ATSDR I. Toxicological Profile for Cadmium. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Atlanta, GA. 2008.
  28. Méndez-Armenta M, Ríos C. Cadmium neurotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2007;23(3):350-8.
  29. Swaddiwudhipong W, Mahasakpan P, Limpatanachote P, Krintratun S. Correlations of urinary cadmium with hypertension and

- diabetes in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: A population study. *Environmental research*. 2010;110(6):612-6.
30. Schoeters G, Hond ED, Zuurbier M, Naginiene R, Van den Hazel P, Stilianakis N, et al. Cadmium and children: exposure and health effects. *Acta Paediatrica*. 2006;95:50-4.
  31. Rüdél H. Case study: bioavailability of tin and tin compounds. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2003;56(1):180-9.
  32. Harper C. Toxicological profile for tin and tin compounds: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2005.
  33. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals: Academic press; 2014.
  34. ATSDR U. Toxicological profile for mercury. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services. 1999.
  35. Zahir F, Rizwi SJ, Haq SK, Khan RH. Low dose mercury toxicity and human health. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2005;20(2):351-60.
  36. Rice KM, Walker Jr EM, Wu M, Gillette C, Blough ER. Environmental mercury and its toxic effects. *Journal of preventive medicine and public health*. 2014;47(2):74.
  37. ATSDR U. Toxicological profile for lead. US Department of Health and Human Services. 2007;1:582.
  38. Hsu P-C, Guo YL. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*. 2002;180(1):33-44.
  39. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental research*. 2016;151:671-88.
  40. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Environmental health perspectives*. 2009;117(9):1409.
  41. Jacobs LNKAFCPKSCPHKKBKSPLET. Higher Plasma Selenium Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition*, Volume 148, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1333–1340 <https://doi.org/10.1093/jn/nxy099>. 2018.
  42. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Selenium and diabetes: more bad news for supplements. *Annals of internal medicine*. 2007;147(4):271-2.
  43. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the

incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(4):217-23.

44. Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes—evidence from animal studies. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;65:1548-56.

45. Liu Y, Batchuluun B, Ho L, Zhu D, Prentice KJ, Bhattacharjee A, et al. Characterization of zinc influx transporters (ZIPs) in pancreatic beta cells: roles in regulating cytosolic zinc homeostasis and insulin secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2015:jbc. M115. 640524.

46. Quraishi I, Collins S, Pestaner JP, Harris T, Bagasra O. Role of zinc and zinc transporters in the molecular pathogenesis of diabetes mellitus. *Medical hypotheses*. 2005;65(5):887-92.

47. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2012;4(1):13.

48. Nasli-Esfahani E, Faridbod F, Larijani B, Ganjali MR, Norouzi P. Trace element analysis of hair, nail, serum and urine of diabetes mellitus patients by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2011;10:1.

49. Liu B, Feng W, Wang J, Li Y, Han X, Hu H, et al. Association of urinary metals levels with type 2 diabetes risk in coke oven workers. *Environmental pollution*. 2016;210:1-8.

50. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary toxicology*. 2015;8(2):55-64.

51. Oscar Tarragó M, MPH, Mary Jean Brown S. Lead Toxicity What Are Possible Health Effects from Lead Exposure? <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=34&po=10>. 2017

52. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*. 2003;126(1):5-19.

53. Moshtaghie A, Ani M, Aghadavod E, Fazilati M. Protective effects of selenium and zinc on changes in catecholamine levels of brain regions in lead intoxicated rat. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(17):2964-7.

54. Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environmental Health Perspectives*. 1998;106(suppl 1):203-16.

## 8. EKLER

### EK 1: Etik kurul onayı



SAYI: ATADEK-2017/16  
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr.Mustafa Serteser , Murat KOLAY

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“GDM’li hastalarda ağır metal, katekolamin ve serotonin metabolitlerinin düzeyleri”** başlıklı proje 26.10.2017 tarih 2017/16 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2017-16/19 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ismail Hakkı ULUS".

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS  
ATADEK Başkanı

## 9.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Murat	Soyadı	Kolay
Doğum Yeri	Rize	Doğum Tarihi	1982
Uyruğu	T.C	Telefon	
E-mail	Murat- kolay@hotmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat fakültesi	2009
Lise	Pendik Alparslan Lisesi	1998

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
	1.Araştırma Birim Sorumlusu	Acibadem Sağlık Grubu Labmed A.Ş	2012-Devam ediyor