



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KAPALI OTOYERKLERDE ÇALIŞANLARDA
EGZOS GAZI MARUZİYETİNE BAĞLI
AĞIR METAL VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ
SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLMESİ**

F. Sacit ÖZTOPRAK
DOKTORA TEZİ

HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali CEYLAN

DİYARBAKIR- 2018



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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 olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

15/11/2018

F. Sacit Öztoprak

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Ağır metal maruziyeti ve bunun sebep olduğu toksik etkiler hem ağır metaller ile ilgili iş kollarında çalışanlarda hem de ağır metallerin neden olduğu çevresel felaketlere maruz kalanlarda önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu sağlık sorunlarından biri de total antioksidan kapasitenin olumsuz şekilde etkilenmesidir. Kapalı otopark çalışanları da çalışma ortam ve koşullarından dolayı egzoz gazlarının yol açtığı ağır metal maruziyeti riski altındadırlar. Kesitsel tipte bir araştırma olan bu çalışmamızda, kapalı otopark çalışanlarının egzoz gazında bulunan ağır metallerden etkilenim durumlarını ortaya koymak için kan cıva, kurşun, kadmiyum, krom ve nikel düzeylerinin ve serum total antioksidan kapasite seviyelerinin beraber değerlendirilerek sonuçların ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonunda kapalı otopark çalışanlarının kan cıva, kurşun, kadmiyum, krom ve nikel düzeylerinin referans alınan üst sınırlardan çok yüksek ve serum total antioksidan kapasite seviyelerinin ise referans sınırlarının altında olduğu görülmüştür. Bu durum hem iş sağlığı ve güvenliği hem de çevre sağlığı açısından büyük risk taşımaktadır. Bundan dolayı kapalı otoparklarda iş sağlığı ve güvenliği çalışmaları eksiksiz uygulanmalı ve buralarda çalışanlar ağır metal maruziyeti açısından biyomonitorizasyon ile takip edilmelidir. Ağır metal zehirlenmelerinde daha etkin tedavi yollarının araştırılması ve uygulanması ile ilgili çalışmalar hem desteklenmeli hem de geliştirilmelidir. Ayrıca ağır metallerle oluşan zehirlenmelerde antioksidan maddelerin profilaktik ve tedavi amaçlı olarak kullanımı ile ilgili de daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

“Halk Sağlığı Doktora Eğitimi ve Tez Çalışması” sırasında bilgi ve tecrübelerini özveriyle aktaran tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali CEYLAN’a ve başta Halk Sağlığı Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Günay SAKA olmak üzere eğitimim sırasında emeği geçen tüm bölüm Hocalarıma, istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi İsmail Yıldız’a, katkılarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Enes ARICA’ya ve Dr. Öğretim Üyesi Duygu Neval İPEK’e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez çalışmalarına olan katkıları için Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ne de teşekkür ederim.

Dr. F. Sacit Öztoprak

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY.....	
BEYAN.....	I
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
RESİM DİZİNİ.....	VII
TABLO DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR.....	XII
1- ÖZET.....	1
2- GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
3- GENEL BİLGİLER.....	6
4- GEREÇ ve YÖNTEM.....	226
5- BULGULAR.....	259
6- TARTIŞMA.....	271
7- SONUÇ ve ÖNERİLER.....	308
8- KAYNAKLAR.....	314
9- EKLER.....	373
10- ÖZGEÇMİŞ.....	376
11- ORJİNALLİK RAPORU.....	377

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

1. Şekil-1: Kadmiyum-nikel pillerin yapısı.....	75
2. Şekil-2: Jinzu Nehrinin suladığı alanlardaki kadmiyum kirliliği ve hastalık prevalansları arasındaki ilişki.....	84
3. Şekil-3: Hekzavalent kromun oksidatif zarar mekanizması.....	105
4. Şekil-4: Reaktif oksijen ve nitrojenlerin etkileşim şeması.....	145
5. Şekil-5: Canlı metabolizmalardaki oksijen türleri ve kimyasal formülleri.....	147
6. Şekil-6: Reaktif oksijen türlerinin oluşum reaksiyonları.....	148
7. Şekil-7: Metallerin katalize ettiği lipit peroksidasyonu ve aldehit, keton, eter gibi maddelerin oluşumu	158
8. Şekil-8: İnsan Mn süperoksit dismutaz (Mn-SOD, SOD2) enziminin kristalografik tetramer yapısı.....	166
9. Şekil-9: Glutasyonun üç boyutlu kimyasal yapısı	167
10. Şekil-10: Glutasyon peroksidazın kristalografik yapısı	169
11. Şekil-11: Glutasyonun glutasyon peroksidaz tarafından glutasyon disülfide yükseltgemesi.....	169
12. Şekil-12: Glutasyon redüktazın kristalografik yapısı.....	170
13. Şekil-13: Glutasyon disülfidin glutasyon redüktaz tarafından glutasyona indirgenmesi.....	171
14. Şekil-14: Glutasyon S-transferazın kristalografik yapısı.....	171
15. Şekil-15: GST'in ksenobiyotikleri GSH'a konjugasyon reaksiyon şeması	172
16. Şekil-16: Katalazın kristalografik yapısı.....	173
17. Şekil-17: Katalazın hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştırması.....	174
18. Şekil-18: Katalazın hidrojen peroksiti asetaldehit/alkoller ile detoksifiye reaksiyonu.....	174
19. Şekil-19: Paraoksonaz 1'in kristalografik yapısı.....	176
20. Şekil-20: Mitokondriyal sitokrom oksidazın kristalografik yapısı.....	177
21. Şekil-21: Co-Enzim Q ₁₀ 'un oksidasyon durumu.....	178
22. Şekil-22: Piridoksinin kimyasal yapısı.....	181

23. Şekil-23: Vitamin C'nin kimyasal yapısı.....	182
24. Şekil-24: α -Lipoik asit'in kimyasal yapısı.....	186
25. Şekil-25: Melatoninin kimyasal yapısı.....	188
26. Şekil-26: Albuminin kristalografik yapısı.....	190
27. Şekil-27: Bilirubin kimyasal yapısı.....	191
28. Şekil-28: Seruloplazminin kristalografik yapısı.....	192
29. Şekil-29: Transferrinin kristalografik yapısı.....	192
30. Şekil-30: Ferritinin kristalografik yapısı.....	193
31. Şekil-31: Çay Polifenolunun (Flavanol, Kateşin) kimyasal yapısı.....	194
32. Şekil-32: Ürik asidin kimyasal yapısı.....	196
33. Şekil-33: Sisteinin kimyasal yapısı.....	197
34. Şekil-34: Metiyoninin kimyasal yapısı.....	198
35. Şekil-35: Taurinin kimyasal yapısı.....	198
36. Şekil-36: N-Asetil sisteinin kimyasal yapısı.....	199
37. Şekil-37: Probukolun kimyasal yapısı.....	200
38. Şekil-38: HAT Reaksiyonları.....	205
39. Şekil-39: Fikoeritrin'in kimyasal yapısı.....	207
40. Şekil-40: Fluoressein'in kimyasal yapısı.....	207
41. Şekil-41: Pirogallol Red'in kimyasal yapısı	208
42. Şekil-42: Krosin'in kimyasal yapısı.....	210
43. Şekil-43: ET Reaksiyonları.....	211
44. Şekil-44: Molibdenyumun antioksidan tarafından indirgenmesi sonucu oluşan renk değişikliği.....	213
45. Şekil-45: DPPH Reaktifinin kimyasal yapısı.....	215
46. Şekil-46: Troloks bileşiğinin kimyasal yapısı.....	217
47. Şekil-47: ABTS Bileşiğinin kimyasal yapısı.....	217
48. Şekil-48: CUPRAC Yönteminde Cu^{+2} -Nc reaktifinin antioksidanlarla (AO(OH)N) reaksiyonu neticesinde sarı renkli Cu^{+1} -Nc'in oluşumu.....	220
49. Şekil-49: Ağır metal kaynaklı reaktif oksidatif stresin yol açtığı önemli hücrel hasar mekanizmaları.....	222
50. Şekil-50: Metal analizi için en sık kullanılan dört yöntemin hassasiyet-analiz sayısı grafiği.....	230

51. Şekil-51: ICP-MS Cihazının bölümleri.....	232
52. Şekil-52: ICP-MS Cihazı örnek giriş sistemi ve ICP Torch.....	233
53. Şekil-53: ICP-MS Cihazının ICP-Torch ve RF Bobini kesiti.....	234
54. Şekil-54: ICP-MS Cihazının ICP bölümünde pozitif yüklü iyon oluşma mekanizması.....	234
55. Şekil-55: ICP-MS Cihazının interfaz bölümü.....	235
56. Şekil-56: ICP-MS Cihazının İyon Lens Bölümü.....	236
57. Şekil-57: Spektrometre cihazının bölümleri.....	240
58. Şekil-58: ICP- MS 7700x model Agilent marka cihazın şematik görünümü ve bölümleri.....	244
59. Şekil-59: ICP- MS 7700x model (Agilent marka) cihaz tuning solüsyonu (Agilent marka) kalibrasyon raporu.....	246
60. Şekil-60: Kurşun elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği.....	250
61. Şekil-61: Krom elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği.....	251
62. Şekil-62: Nikel elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği.....	252
63. Şekil-63: Kadmiyum elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği.....	253
64. Şekil-64: Cıva elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği.....	254

RESİM DİZİNİ

Sayfa No

1. Resim-1: Metalik (elementel) cıva.....	11
2. Resim-2: Zincifre (Kırmızı cıva sülfür).....	12
3. Resim-3: Cıvalı termometre ve tansiyon aleti.....	17
4. Resim-4: Minamata Körfezi haritası.....	33
5. Resim-5: Chisso Asetaldehit Fabrikası ve atıkları.....	34
6. Resim-6: Minamata’da cıva zehirlenmesine maruz kalmış bir kedi.....	35
7. Resim-7: Tomako küvette.....	35
8. Resim-8: Minamata Hastalığı teşhisi konmuş çocuklar.....	36
9. Resim-9: Her yıl Minamata’da bu felaketin kurbanları tüm dünyadan gelen misafirlerle beraber törenlerle anılmaktadır.....	38
10. Resim-10: William Eugene Smith.....	39
11. Resim-11: Kurşun.....	44
12. Resim-12: Clair Cameron Patterson.....	47
13. Resim-13: Galen.....	48
14. Resim-14: Serüzit.....	49
15. Resim-15: Anglezit.....	49
16. Resim-16: Kurşun birikimi sonucu uzun kemiklerin metafizinde meydana gelen patolojik değişiklikler ve oral kurşun alımı sonrası GIS’deki kurşunu gösteren ayakta direkt batın grafisi görüntülemesi.....	64
17. Resim-17: Kurşun toksikasyonu sonucu periferik kan yaymasında ortadaki eritrositte görülen bazofilik noktalanma.....	65
18. Resim-18: Kadmiyum.....	72
19. Resim-19: Kadmiyumla “enfekte” pirinç taneleri.....	85
20. Resim-20: Kadmiyum toksikasyonu ile böbreklerde ve kemiklerde meydana gelen patolojiler.....	86
21. Resim-21: Kadmiyum zehirlenmesine maruz kalmış bir Toyama’lı.....	86
22. Resim-22: Toyama, Japonya.....	87
23. Resim-23: Krom.....	89
24. Resim-24: Ferrokrom alaşımı.....	94

25. Resim-25: ABD, Los Angeles'taki Walt Disney Konser Salonu'nun dışı paslanmaz çelikle kaplanmıştır.....	95
26. Resim-26: Hazaribagh deri tabaklama atölyeleri.....	112
27. Resim-27: Nikel.....	116
28. Resim-28: Nikel içerikli piller.....	122
29. Resim-29: Mikroorganizmalar için "Katalaz testi" sonuçları.....	175
30. Resim-30: Gak meyvesi likopen yönünden çok zengindir.....	180
31. Resim-31: Selenyum.....	187
32. Resim-32: ICP-MS cihazlarında en çok kullanılan kütle seçici bölüm olan Quadropole.....	237
33. Resim-33: Çeşitli spektrometre cihazları.....	239
34. Resim-34: Beckman'ın icat ettiği ilk spektrometre.....	239
35. Resim-35: BD Vacutainer® trace element serum tüpü ve BD Vacutainer® SST II Advance serum tüpü.....	241
36. Resim-36: CN 090 model Nüve marka santrifüj cihazı.....	242
37. Resim-37: ICP- MS 7700x model Agilent marka cihaz.....	243
38. Resim-38: 500 ml, 1µg/L Tuning solüsyonu (Agilent marka).....	245
39. Resim-39: 100 ml, 10mg/L Multi element calibration standard 2A- multi element solüsyonu (Agilent marka).....	247
40. Resim-40: 100 ml, 10mg/L Multi element calibration standard 2A-Hg solüsyonu (Agilent marka).....	248
41. Resim-41: 100 ml, 100mg/L ICP-MS İnternal standard Mix solüsyonu (Agilent marka).....	249
42. Resim-42: "Rel Assay Diagnostics-Total Antioksidan Status" ölçüm kiti...257	
43. Resim-43: Mikroplate yıkayıcı (Thermo scientific marka).....	258

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

1. Tablo-1: Günlük Hayatta Cıva Kullanılan Bazı Alanlar.....	16
2. Tablo-2: Bazı Araç, Gereç ve Malzemedeki Cıva Miktarı.....	18
3. Tablo-3: EMA'nın Cıva İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları.....	20
4. Tablo-4: Metalik, İnorganik ve Organik Cıvanın Karşılaştırılması.....	32
5. Tablo-5: EMA'nın Kurşun İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları....	54
6. Tablo-6: 0-6 Yaş Çocuklarda Kan Kurşun Seviyesi ve Ortaya Çıkan Patolojiler.....	61
7. Tablo-7: EMA'nın Kadmiyum İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları.....	77
8. Tablo-8: EMA'nın Krom İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları.....	99
9. Tablo-9: Sektörlere Göre Nikel Tüketimi.....	120
10. Tablo-10: EMA'nın Nikel İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları...	125
11. Tablo-11: Endojen ve Eksojen Serbest Radikal Kaynakları.....	143
12. Tablo-12: Oksijen ve Nitrojen Kaynaklı Serbest Radikaller.....	145
13. Tablo-13: Oksijen ve Nitrojen Kaynaklı Nonradikal Reaktifler.....	146
14. Tablo-14: Serbest Radikallerin Metabolizmaya Genel Olarak Verdikleri Zararlar.....	156
15. Tablo-15: Başlıca Antioksidanların Sınıflandırılması.....	165
16. Tablo-16: Ağır Metal Ölçümü İçin Kan Örneklerinin Mikrodalga Fırında Yakılma Programı.....	243
17. Tablo-17: Kurşun Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu.....	250
18. Tablo-18: Krom Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu.....	251
19. Tablo-19: Nikel Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu.....	252
20. Tablo-20: Kadmiyum Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu.....	253

21. Tablo-21: Cıva Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu.....	254
22. Tablo-22: ICP- MS 7700x Model Agilent Marka Cihaz İçin İstenen Argon ve Helyum Gazları Saflık Kriterleri.....	255
23. Tablo-23: Kadmiyum, Krom, Cıva, Nikel ve Kurşun Ağır Metallerine Göre ICP- MS 7700x Cihaz Modları ve İnternal Standartlar.....	256
24. Tablo-24: Kapalı Otopark Çalışanlarının Çalışma Yılı ve Yaş Dağılımı....	259
25. Tablo-25: Kapalı Otopark Çalışanlarının Eğitim Durumu Yüzdelik Dağılımı.....	260
26. Tablo-26: Kapalı Otopark Çalışanlarının Sigara Kullanımının Yüzdelik Dağılımı.....	260
27. Tablo-27: Kapalı Otopark Çalışanlarının Alkol Kullanımının Yüzdelik Dağılımı.....	261
28. Tablo-28: Kapalı Otopark Çalışanlarının Madde Kullanımının Yüzdelik Dağılımı.....	261
29. Tablo-29: Kapalı Otopark Çalışanlarının Hane Isınma Şeklinin Yüzdelik Dağılımı.....	262
30. Tablo-30: Kapalı Otopark Çalışanlarının Hane Kişi Sayısı Yüzdelik Dağılımı.....	262
31. Tablo-31: Kapalı Otopark Çalışanlarının Sosyal Güvence Yüzdelik Dağılım.....	263
32. Tablo-32: Kapalı Otopark Çalışanlarının Çalışma Yılı Yüzdelik Dağılımı.....	263
33. Tablo-33: Kapalı Otopark Çalışanları Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum ve Nikel Seviyeleri Ölçüm Sonuçları, Toplam Metal Yüğü ve Metal Ortalamaları Sonuçları.....	264
34. Tablo-34: Kapalı Otopark Çalışanları Total Antioksidan Kapasite Ölçüm Sonuçları.....	266
35. Tablo-35: Kapalı Otopark Çalışanları Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Seviyeleri, Toplam Metal Yüğü ve Metal Ortalamaları İle Serum TAK Ölçümlerinin Analizi.....	267

36. Tablo-36: Kapalı Otopark Çalışanları Serum TAK Ölçüm Sonuçları İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Seviyeleri, Toplam Metal Yükü ve Metal Aritmetik Ortalamasının Spearman's Rho'ya Göre Korelasyon Analizi.....	267
37. Tablo-37: Kapalı Otopark Çalışanlarının Sigara Kullanımı İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması ve Serum TAK Seviyeleri Analizi.....	268
38. Tablo-38: Kapalı Otopark Çalışanlarının Aylık Geliri İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması ve Serum TAK Seviyeleri Analizi.....	269
39. Tablo-39: Kapalı Otopark Çalışanlarının Çalışma Yılı İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması ve Serum TAK Seviyeleri Analizi.....	270
40. Tablo-40: Kapalı Otopark Çalışanlarının Ev Isınma Şekli İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması ve Serum TAK Seviyeleri Analizi.....	271

KISALTMALAR DİZİNİ

- AAP:** American Academy of Pediatrics (ABD Amerikan Pediatri Akademisi)
- AAPH:** 22,2'-Azobis(2-AmidinoPropane) diHydrochloride
- AAS:** Atomic Absorption Spectrophotometry (Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre)
- ABTS:** 2,2'-Azino-Bis (3-ethylbenzThiazoline-6-Sulphonic acid)
- ALA:** δ -AminoLevulinik Asit
- ALAD:** δ -AminoLevulinik Asit Dehidrataz
- ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
- ATP:** Adenosine TriPhosphate
- ATSDR:** Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıtları Ajansı)
- BAL:** British Anti-Lewisite, Dimerkaprol
- bkz.:** Bakınız
- CAS:** Chemical Abstracts Service (Amerikan Kimya Derneği, Kimya Bildiri Servisi)
- CAT:** Katalaz
- CBA:** Crosin Bleaching Assay (Krosin ağartma (beyazlatma) yöntemi)
- CDC:** Centers for Disease Control and Prevention (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
- CHMS:** Canadian Health Measures Survey (Kanada Sağlık Tedbirleri Araştırması)
- CSM:** The Committee on Safety of Medicines (Birleşik Krallık İlaç Güvenliği Komitesi)
- CUPRAC:** CUPric Reducing Antioxidant Capacity (Bakır(II) indirgeyici antioksidan kapasitesi)
- DASH:** Dietary Approaches to Stop Hypertension (Hipertansiyonu durdurmak için diyet yaklaşımları)

DCF: 2',7-DiChlorodihydroFluorescein

DCF-DA: 2',7-DiChlorodihydroFluorescein-DiAcetate

DDC: DiethylDithioCarbamate

DHLA: DiHydroLipoic Acid

DMPS: 2,3-DiMercapto-1-PropaneSulfonic acid

DMSA: DiMercaptoSuccinic Acid

DPPH: 1,1-DiPhenyl-2-PicrylHydrazyl

DTPA: DiethyleneTriaminePentaacetic Acid

EDRF: Endothelium-Derived Relaxing Factor (Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör)

EDTA: EthyleneDiamineTetraAcetic acid

EFSA: European Food Safety Agency (AB Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı)

EMA: European Medicines Agency (AB Avrupa İlaç Ajansı)

EMA: European Medicines Evaluation Agency (AB Avrupa Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesi Ajansı)

EPA: Environmental Protection Agency (ABD Çevre Koruma Ajansı)

ET: Elektron Transferi

ETAAS: Electrothermal Atomic Absorption Spectroscopy (Elektrotermal Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi)

EURO TERVIHT: Trace Element Reference Values in Human Tissues (İnsan Dokularında İz Eleman Referans Değerleri)

FAO: Food and Agriculture Organization (BM Gıda ve Tarım Örgütü)

FCR: Folin-Ciocalteu's Reagent (Folin-Ciocalteu reaktifi)

FRAP: Ferric Ion Reducing Antioxidant Power (Ferrik iyonu indirgeme antioksidan gücü)

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

GACVS: Global Advisory Committee on Vaccine Safety (DSÖ Aşı Güvenliği Hakkında Küresel Danışma Kurulu)

GF-AAS: Graphite Furnace-Atomic Absorption Spectroscopy (Grafit Fırınlı Atomik, Absorbsiyon Spektrometresi)

GPx: Glutasyon peroksidaz

GR: Glutasyon redüktaz

GSH: Glutayon

GSSG: Glutasyon disülfit

GST: Glutasyon S-transferaz

GTF: Glukoz tolerans faktörü

GTP: Guanosine TriPhosphate

HAT: Hidrojen Atomu Transferi

HEDTA: HydroxyEthyleneDiamineTriAcetat

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi)

HRP: Horse Radish Peroxidase (Yaban turpu peroksidaz)

IARC: International Agency for Research on Cancer (DSÖ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)

ICP-MS: Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer (İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi)

ICP-O(A)ES: Inductively Coupled Plasma-Optical (Atomic) Emission Spectrometry (İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Optik (Atomik) Emisyon Spektrometrisi)

ILO: International Labour Organization (BM Uluslararası Çalışma Örgütü)

JECFA: The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (BM Gıda ve Tarım Örgütü/DSÖ Gıda Katkıları Uzman Komitesi)

LA: α -Lipoik asit

MAC: Management Advisory Committee (DSÖ Yönetim Danışma Komitesi)

MAPEG: Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism
(Eicosanoid ve Glutathione Metabolizmasındaki Membran-İlişkili Proteinler)

MDA: Malondialdehit

MT: Metalloiyonein

NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide PHosphate

NIOSH: The National Institute of Occupational Safety and Health (ABD Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü)

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

NRC: The National Research Council of Food and Nutrition Board (ABD Ulusal Araştırma Konseyi Gıda ve Beslenme Kurulu)

ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity (Oksijen radikal absorban kapasitesi)

ORAC-EPR: Electron Paramagnetic Resonance-based ORAC method (Elektron Paramanyetik Rezonans temelli ORAC yöntemi)

OSHA: Occupational Safety and Health Administration (ABD İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi)

PLGPx: Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz

PTWI: Provisional Tolerable Weekly Intake (Geçici olarak tolera edilebilen haftalık alım miktarı)

RNT: Reaktif nitrojen türleri

ROT: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismutaz

TAK: Total antioksidan kapasite

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances (Tiyobarbitürik asit içeren reaktif maddeler)

TEAC: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (Troloks eşdeğeri antioksidan kapasitesi)

TETA: TriEthyleneTetrAmine

TOK: Total oksidan kapasite

TPTZ: 2,4,6-TriPyridyl-s-TriaZine

TRAP: Total peroxy Radical trapping Antioxidant Parameter, Toplam peroksil radikal yakalama antioksidan parametresi

1. ÖZET

1.1. Türkçe Özet

Kapalı Otoparklarda Çalışanlarda Egzoz Gazı Maruziyetine Bağlı Ağır Metal ve Total Antioksidan Kapasitesi Seviyelerinin Ölçülmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: F.Sacit ÖZTOPRAK

Danışmanı: Prof. Dr. Ali CEYLAN

Anabilim Dalı: Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Amaç: Araştırmamızda kapalı otopark çalışanlarının kan kurşun, kadmiyum, cıva, krom ve nikel düzeylerinin ve serum TAK seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı-kesitsel tiptedir ve Diyarbakırda'ki kapalı otoparkta çalışan 76 gönüllüyü kapsamaktadır.

Bulgular: Ağır metal sonuçları ABD Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıtları Ajansı (ATSDR) üst sınırlarına, TAK sonuçlarıysa Rel Assay Diagnostics Kit referans sınırlarına göre değerlendirildi. İstatiksel analizlerde düşüncemizi destekleyecek şekilde TAK seviyeleri ile kurşun, krom, nikel düzeyleri arasında negatif yönde tam bir ilişki görüldü. Sigara kullananlar ile kadmiyum düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Aylık gelir düzeyi düşük olan çalışanlar ile kurşun, krom, nikel düzeyleri ve TAK seviyeleri arasındaki ilişki anlamlıydı. Katılımcıların çalışma yılı ile kan nikel, krom ve cıva düzeyleri arasındaki ilişki de anlamlı bulundu.

Bu çalışmada kapalı otopark çalışanlarının sosyoekonomik, çalışma ortamı ve koşulları gibi açılardan dezavantajlı olduğunu, ölçümü yapılan ağır metallerin ortalama değerlerinin referans değerlere göre yüksek çıktığını ve TAK seviyelerinin de referans değerlere göre alt değerlerde çıktığını gördük.

Literatür taramalarında çalışmamızla birebir örtüşen hiçbir araştırmaya rastlamadığımızdan araştırmamızı, kısmen örtüşen Türkiye'de yapılmış iki çalışmayla, mesleksen olarak ağır metallere maruz kalan gruplar üzerindeki

alışmalarla ve sağlıklı populasyonlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırdık. ltğmz ağır metal düzeylerinin karşılaştırdığımız araştırmaların birçoğundan yüksek çıktığını, ölçtüğümüz TAK seviyelerinin de karşılaştırdığımız araştırmaların çoğundan düşük çıktığını gördük.

Sonuç: Kapalı otopark alışanlarında ağır metal maruziyeti önemli bir sağlık sorunudur. Bu soruna yönelik çok merkezli, beslenme ve alışkanlıkların detaylı sorgulandığı, diğer sağlık göstergelerinin araştırıldığı, kapsamlı, peryodik biyomonitorizasyon çalışmalarına gerek vardır. Böyle alışmalar ağır metallere maruz kalan kişilerin sağlık sorunlarının zmnde faydalı olacaktır.

Anahtar Szckler: Fosil yakıt, Egzoz gazı, Kapalı otopark, Ağır metaller, Total antioksidan kapasite

1.2. Abstract

The Measurement of Blood Heavy Metal and Total Anti-Oxidant Capacity Due To Being Exposed To Exhaust Gas in People Working in Parking Garage

Student's Surname and Name: ÖZTOPRAK F.Sacit

Adviser of Thesis: CEYLAN Ali

Department: Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Aim: The aim of this study is to evaluate the blood levels and serum TAC levels of lead, cadmium, mercury, chromium and nickel heavy metals, due to the fact that the closed parking lot workers are exposed to the exhaust gas.

Material and Method: This study is descriptive-cross-sectional and covers 76 volunteers working in closed parking lots in Diyarbakır.

Results: Heavy metal results were evaluated according to the upper limits of the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and TAK results were evaluated according to the reference limits of the Rel Assay Diagnostics Kit. A negative correlation was found between the TAC levels and lead, chromium and nickel levels to support our thesis in statistical analyzes. The relationship between smokers and cadmium levels was found to be significant. The relationship between the employees with low monthly income and lead, chromium, nickel levels and TAC levels was significant. The relationship between blood nickel, chromium and mercury levels and the working year of the employees was also found significant.

In this study, we found that the employees of the indoor car park were disadvantaged in terms of socioeconomic, working environment and conditions, and the average values of the heavy metals measured were higher than the reference values and the serum TAC levels were lower than the reference values.

We have not found any research that is consistent with our study in the literature search. Therefore, we compared our study with the two researches conducted in Turkey and partially overlapping with our study which consisted of the groups exposed to heavy metals occupationally and healthy populations. In this

study, we found that the levels of blood heavy metal we measured were higher than most of the studies we encountered, and the serum TAC levels we measured were lower than most of the studies we compared.

Conclusion: Heavy metal exposure is a major health problem in closed parking lots. We can say that there is a need for comprehensive, periodic biomonitoring studies, which are multicentre oriented towards closed parking lot workers, where their nutrition and habits are investigated in detail and other health indicators are investigated. Such studies will be useful in solving the health problems of people exposed to heavy metals.

Key Words: Fossil fuel, Exhaust gas, Parking garage, Heavy metals, Total antioxidant capacity.

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağır metal zehirlenmeleri, insanların ve diğer canlıların sağlığını olumsuz etkilediği gibi, bir çevre sorunu olarak ta birçok farklı alandan bilim insanını ilgilendiren global bir problemdir (1). Başta endüstriyel faaliyetler olmak üzere, fosil yakıt tüketimi, madencilik faaliyetleri, atık madde yakılması gibi insan kaynaklı ve volkanik püskürmeler, su taşkınları, hava olayları ve depremler gibi doğal kaynaklı sürekli kirleticilerin yanında, üretim, depolama, taşıma veya kullanım sırasında meydana gelen kazalar ile de akut olarak ta devasa miktarlarda ağır metal çevreye yayılmaktadır (2).

Bütün ülkelerde fosil yakıt ile çalışan araçların her geçen gün sayısının artması yüzünden egzoz gazı ile oluşan ağır metal maruziyetleri de artan bir ivmeyle hemen hemen dünyanın her yerinde direk veya dolaylı şekilde halk sağlığı ve çevre sağlığı sorunlarına yol açmaktadır. Özellikle kapalı otopark çalışanları gibi kapalı bir alanda çalışan araçlardan çıkan egzoz gazına maruz kalanlar için bu sorun daha da önemli bir hale gelmektedir (3).

Egzoz gazı içeriğinde diğer ağır metallere oranla daha yüksek bir konsantrasyonda bulunan kurşun, kadmiyum, cıva gibi Redoks-inaktif ağır metaller hücrelerin total antioksidan kapasite (TAK) rezervlerinin tükenmesinde ve hücrel toksisitede önemli bir role sahiptirler (4).

Bu çalışmada amaçlanan, kapalı otopark çalışanlarının egzoz gazında bulunan ağır metallere etkilenim durumlarını ortaya koymak için kan cıva, kurşun, kadmiyum, krom ve nikel düzeylerinin ve serum TAK seviyelerinin beraber değerlendirilerek çıkan sonuçların ortaya konulmasının yanında uygulanan anketle kapalı otopark çalışanlarının sosyoekonomik durumları, sağlık güvence durumları, alışkanlıkları ve eğitim durumları gibi sağlık ile ilişkili özelliklerine de projeksiyon tutulmasıdır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Ağır Metaller

İnsanlık, 19. yüzyıl ikinci yarısı ile başlayan ve 20. yüzyıl başından itibaren gittikçe artan bir ivmeyle – maalesef çoğu zamanda insan ve çevre sağlığını göz ardı ederek- sanayileşme çağına girmiştir. Özellikle ABD, İngiltere, Fransa, Rusya, Japonya, Almanya gibi ülkelerin başat olduğu bu bilinçsizce yarışın hem doğaya hem de canlılara verdiği büyük zarar ancak yıllar sonra acı faturalar ödenirken anlaşılabilmiştir. Sanayileşmenin getirdiği konfor, hayatın hemen her alanında insanların yaşamını kolaylaştırırsa da endüstri çağının daha ilk yüzyılında insanlık “Ağır Metal Zehirlenmesi” olgularını yaşamaya başlamıştır. Bu konforun en acı faturası ise tam bir çevre felaketi olarak Japonya’nın Minamata Kasabasında ve Toyama Şehrinde (bkz. Bölüm 3.1.1.11.1. ve Bölüm 3.1.3.11.1.) ödenmiştir.

Ağır metaller yerkürenin hareketleri, volkanik faaliyetler, seller veya heyelanlar gibi doğal yollarla da suya veya havaya karışabilir. Buna mukabil günümüzdeki insan kaynaklı yayılım bundan katbekat fazladır. Gittikçe artan endüstrileşme faaliyetleri (özellikle demir-çelik sanayi, cam sanayi, termik santraller ve çimento sanayi ile), her geçen gün artan fosil yakıt tüketen araç kullanımı, değerli taş ve madencilik faaliyetleri, kömür kullanımı, atık madde yakma tesisleri gibi sürekli kirleticilerin yanında meydana gelen kazalar ile de çok büyük miktarlarda ağır metal çevreye yayılmaktadır (2, 5).

Doğal kaynaklı olanlara göre insan kaynaklı faaliyetler neticesinde selenyum 19 kat, kadmiyum 8 kat, cıva, kurşun, kalay 6 kat, arsenik, nikel ve krom ise 3 kat daha fazla yeryüzüne yayılmaktadır (6).

“Ağır metaller” denilen bu elementler nedeniyle (başta su kaynakları olmak üzere) kirlenmekte olan çevre ile beraber bu “enfekte” çevrede yaşayan bitkiler, hayvanlar ve insanlarda zarar görmektedir. Doğadaki yarılanma ömrü on yıllarla ifade edilen, doğal şartlara çok dayanıklı, biyolojik parçalanmaya oldukça dirençli

ağır metaller, besin zincirinin en üst basamağında bulunan insana gelinceye kadar hem biyoakümülyasyonⁱ hem de biyomagnifikasyonⁱⁱ ile birirmektedir (7-9).

Bunun yanı sıra bazı ağır metaller anneden fetüse plasental yolla biyotransfer olabilmektedir. Hatta bu geçiş doğum sonrası emzirmeyle de devam edebilmektedir. Böylece birikim nesilden nesile de aktarılmaktadır (10-12).

Ağır metal kirlenmesi açısından “hijyenik” bir ortamda yaşayan insanlarda neredeyse yok denecek konsantrasyonlarda olan kadmiyum, cıva, kurşun gibi çoğu ağır metalin insan vücudunda bilinen herhangi bir görevi yoktur (7, 8).

Elektrik ve ısıyı çok iyi ileten, kolay şekil verilebilen, kendine has bir renk ve parlaklığı olan, katyon oluşturma eğilimi yüksek, genellikle oksijenle bazik oksit bileşikleri yapan elementlere “Metal” denir. Periyodik tablodaki 118 elementin yaklaşık 90’ı metalik özellikler içermektedir. Bunların yaklaşık 55’i ise sanayide kullanılmaktadır.

Atom yoğunluğu 4 gr/cm³’ten büyük olan veya ağırlığı suyun 5 kat ve üzeri olan, metaller ve metaloidler grubuna ise “Ağır metal” denmektedir. Tıbbi olarak ise (bir kısmı için çok azı, bir kısmı içinse normal seviyeden fazlası) vücut için toksik özellik taşıyan metallere “Ağır metal” denir ki bu gruba 60 civarında metal dahildir. Ağır metaller doğada genellikle sülfür, oksit, silikat, karbonat bileşikleri şeklinde yer alırlar. En önemlileri; cıva (Hg), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), nikel (Ni), krom (Sn), çinko (Zn), arsenik (As), demir (Fe), gümüş (Ag), kobalt (Co), bakır (Cu) ve selenyum (Se)’dur (13-16).

İnsan vücudunda bulunma durumları açısından ağır metaller iki ana gruba ayrılırlar. Birinci grupta biyolojik faaliyetlerin normal olarak sürmesi için (enerji üretimi, enzimatik süreçler, hormon salgılanması, aminoasit üretimi vb.) gerekli “Esansiyel Ağır Metaller” (Fe, Se, Cu, Zn gibi) yer alırken; ikinci grupta “Non-esansiyel Ağır Metaller” (Hg, Cd, Pb gibi) vardır. Zaten ağır metal zehirlenmeleri tabirinden de asıl kastedilen bu ikinci grupta yer alanlardır. Esansiyel ağır metaller

ⁱBiyookümülyasyon: Doğada bulunan bir kirleticinin zamanla o çevrede yaşayan organizmalarda birikmesidir.

ⁱⁱBiyomagnifikasyon: Bir kirleticinin besin zincirinin alt basamaklarından yukarı doğru çıkıldıkça katlanarak birikmesidir.

organizmanın normal işlevlerini yerine getirmesi için olmazsa olmazdırlar ve vücutta belli bir konsantrasyonda (1-10 ppm (mg/L)) bulunmaları gerekmektedir. Ancak bu konsantrasyonların üzerinde olmaları halinde tehlike arz ederler. Buna mukabil non-esansiyel ağır metaller ise organizmada çok düşük konsantrasyonlarda bile (1-10 ppb ($\mu\text{g/L}$)) patolojik etki gösterip norolojik, hepatobiliyer, gastrointestinal ve ürogenital sistemler gibi yapılara olumsuz etkilerde bulunurlar (17-19).

Ağır metallerin bir kısmı doğada bakteriler vasıtasıyla metilasyona uğrar ve lipofilik hale gelirler. Bu şekildeki ağır metaller çok daha toksiktirler (metil cıva gibi). İnsan vücudu için esansiyel olan ve olmayan ağır metaller özellikle ağır metal bulaşı ile kirlenmiş su, besin veya hava ile oral yoldan ve solunum yolundan veya deri yolu ile vücuda alınmaktadır ve vücutta bir metal yükü oluşturmaktadırlar.

Yapılan bilimsel çalışmalarında gösterdiği gibi, metaller inert değildir, biyolojik faaliyet gösterirler (20). “Hedef Organ veya Kritik Organ” tabiri ağır metal toksikasyonlarında o ağır metalin en çok biriktiği ve ona karşı en hassas olan organ için kullanılmakta olsa da çoğu ağır metal birden fazla organ ve sistemi etkiler. Bunu yaparlarken de birden çok enzim sistemini veya biyokimyasal süreci tahrip ederler (örneğin böbrekler kadmiyumdan en çok etkilenen organ olsa da karaciğer ve akciğer de etkilenmektedir), (21).

Solunum, deri veya oral yollardan canlı organizmaya girebilen ağır metallerin atılımları çok yavaştır. Bu yüzden kolayca doku ve organlarda birikip daha ilk andan itibaren toksik etkilerini gösterebilirler. Organizmaya verecekleri zarar; organizmaya giriş yolları (elementel cıvanın solunum yolu ile vücuda alınması oral yola göre çok daha toksiktir) , bileşik yapıları (metil cıva, etil cıvadan katbekat toksiktir), oksidasyon basamakları (kromun Cr^{+6} bileşikleri, Cr^{+3} bileşiklerine göre daha toksiktir), konsantrasyonları (elementel cıvanın solunan ortamdaki konsantrasyonu 1 mg/m^3 civarındaysa kimyasal pnömoni yaparken; 10 mg/m^3 'ün üzerinde ise hayatı tehdit etmektedir), maruziyet süreleri (kadmiyumun yaptığı nefropati etkilenim süresiyle doğru orantılı olarak artmaktadır), organizmanın durumu (metil cıva toksikasyonu fetüste teratojenik etki yapmaktadır) gibi birçok faktörden etkilenmektedir (22, 23).

Ağır metaller hücre bazında DNA hasarı yapmaktan hatalı gen ekspresyonuna, antioksidan kapasiteyi azaltmaktan oksidatif stresi arttırmaya, mitokondrial hasardan hücre membranını bozmaya kadar son derece hayati önem arz eden zararlar verirlerken organ ve sistem bazında ise SSS etkilenmesi ile baş ağrısı, parkinson, epilepsi, MS; üriner sistem etkilenmesi ile kimyasal sistit, ARY, KRY, prostat Ca; endokrin sistem etkilenmesi ile tiroid Ca, DM, azospermi; sindirim sistemi etkilenmesi ile diyare, kusma, reflü, GİS Ca; cilt etkilenmesi ile döküntü, allerji, dermatit ve cilt Ca gibi hemen hemen her organ ve sistemi ciddi derecede etkileyen zararlara yol açabilirler (24, 25).

Ağır metaller etkilerini şu yollar ile gerçekleştirirler (26);

- 1- Enzim inhibisyonu yaparak: Ağır metaller hücre membranları ve hücre içi yapıları için çok toksiktirler. Esansiyel aminoasitlerin sülfidril, histidil veya karboksil gruplarına bağlanıp hücre proteinlerinin enzimatik veya yapısal fonksiyonlarını değiştirirler (cıva ve kurşunun sodyum-potasyum adenozin trifosfataz ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP'az) enzimini inhibe etmesi gibi).
- 2- Esansiyel elementlerin yerini alarak: Bazı ağır metaller, yapısal olarak benzedikleri elementlerden adeta rol çalarak yerlerine geçip toksik etkilerini gösterirler (kurşunun kalsiyuma benzediği için hem metabolizması'nda onun yerini alıp toksik etki yapması gibi).
- 3- Diğer metalin biyolojik inhibisyonu: Bazı ağır metaller organizmaya alındığında organizma için gerekli bir esansiyel ağır metalin alınımını baskılar (yüksek doz çinko alımının, bakır alımını baskılaması gibi).

Bazı hücrelerde bulunan birtakım proteinler ağır metallerle birleşip onların hücre içinde birikmelerine yol açarlar. şaşırtıcı olarak bu birikim bir detoksifikasyon mekanizması gibi çalışır ve metabolizmal kapasiteyi aşmadıkça herhangi bir toksik etkiye neden olmaz (fazla demirin karaciğerde depolanması gibi), (26). Metalloitiyonein (MT) adı verilen bir proteinin ağır metallerin vücutta birikimi üzerinde önemli rolü vardır. Bu protein normalde vücut için gerekli olan esansiyel elementlere bağlanıp onların homeostazisinde rol almaktadır. MT vücuda alınan ağır metalleri de (muhtemelen fizyolojik substratına olan yapısal benzerliklerinden

dolayı) bağlamakta ve bu durum ağır metallerin biyoakümülyasyonuna neden olmaktadır (27-29).

Ağır metallerden etkilenim akut, subakut veya kronik olabilir. Maruziyet sonucu hastada organ ve sistemlerde meydana gelen patolojilerin yanında mutajenik, kanserojenik ve teratojenik etkilerde ortaya çıkabilir (30).

Ağır metallere maruz kalma çok ciddi sonuçlar doğurabileceğinden asla ihmale, ertelemeye, önemsememeye gelmeyecek bir durumdur. Bu metaller hayatın birçok alanında çok yoğun olarak kullanıldığından tedbir ve önlemlerin her zaman en üst seviyede olması icap etmektedir. Ağır metaller ile ilgili iş kollarında çalışanlar çok daha fazla risk altında olduğundan, bu iş yerlerinde Birleşmiş Milletler'in bir kuruluşu olan Uluslararası Çalışma Örgütü'nün (International Labour Organization, ILO) belirlediği iş sağlığı ve güvenliği uygulamalarının çok iyi bir şekilde tatbik edilmesi ve düzenli olarak sağlık kontrollerinin (özellikle biyolojik örneklerin incelenmesi (biyomonitorizasyon)) yaptırılması gerekmektedir (31).

Ağır metallerin bazılarıyla zehirlenme klinik olarak tanı alınıp tedavi edilebilir olsa dahi en iyi seçenek doğanın ağır metal ile kirlenmesinin ve insanlar ile diğer canlıların maruziyetinin önlenmesidir (32).

Günümüzde hemen hemen dünyanın tüm bölgelerinde ağır metallerle oluşan insan ve canlı zehirlenmelerine yol açan en önemli nedenlerden biri de benzin, motorin ve fuel oil gibi fosil yakıtlar ile çalışan araçların ortama yaydıkları (aynı zamanda doğayı ve çevreyi de kirleten) egzoz gazlarıdır.

Egzoz gazları ile ortama yayılan, insan, canlı ve çevre sağlığını tehdit eden ve çalışmamızın esasını teşkil ettiğinden bir sonraki bölümde daha geniş ele aldığımız en önemli ağır metaller ise cıva, kurşun, kadmiyum, krom ve nikeldir.

3.1.1. Cıva

3.1.1.1. Cıvanın fiziksel ve kimyasal özellikleri

Simgesi: Hg

Atom numarası: 80

Elektron konfigürasyonu: [Xe] 4f¹⁴5d¹⁰6s²

Atom kütlesi: 200,59 $\mu \pm 0,02 \mu$

Erime noktası: -38,83°C

Kaynama noktası: 356,7°C

CAS numarası: 7439-97-6 (33, 34)

Cıva, atom numarası 80 olan bir ağır metaldir. Oda ısısında sıvı halde bulunan tek metal olan cıva, gümüş beyazı renğinde (Resim-1), kokusuz, suda çözünmeyen, suya oranla 13,55 kat, havaya oranla 7 kat daha yoğun bir maddedir. Cıva, kadmiyum ve çinko ile birlikte periyodik cetvelde II B grubunda geçiş metalleri bölümünde yer alır. Yer kabuğunun bir tonunda 80 mg cıva bulunur (35, 36).

İngilizler, cıvaya hem (6. yüzyıldaki simyagerleri cıvayı Merkür gezegeni ile özdeşleştirdiklerinden dolayı) “mercury” hem de (gümüşe benzeyen rengi dolayısı ile) “quicksilver (akıcı gümüş)” adlarını vermişlerdir. Cıvanın Latince adı olan “Hydrargyros” adı da, cıvanın bu akışkan özelliğine işaret etmektedir. “Hg” sembolü de bu ismin kısaltmasından gelmektedir (37, 38). “Cıva” ismi ise Farsça “hareketli, ele avuca sığmaz” anlamındaki “cive” kelimesinden Türkçeye geçmiştir (39).



Resim-1: Metalik (elementel) cıva (40)

Cıvanın donma derecesi -39°C 'dur. Donan cıva; beyaz, işlenmesi kolay, dövülebilir bir hal alır. Ayrıca cıva çok kuvvetli bir çözücüdür, metal veya ametal; altın, gümüş, bakır, potasyum, sodyum, lityum gibi birçok elementi çözer. Cıva demiri çözemediği için demirden imal edilmiş kaplarda muhafaza edilebilir. Cıvanın diğer bir fiziki özelliği elektriği çok iyi iletmesidir (42-44).

Cıva volkanik aktivitlerden, kayaların havaya maruz kalmasından ve insan faaliyetlerinin sonucu olarak çevreye salınır. Doğada bulunan cıvanın çevreye en önemli yayılım nedeni granit yapıdaki kayalardır. Bu kayalar doğal kaynaklı yayılan cıvanın %50'sinden sorumludur. Cıva, insan kaynaklı olarak özellikle benzin, dizel gibi fosil yakıtların ve kömürün yakılmasıyla, endüstriyel prosesler sonucu çıkan atıklarla, atık yakma tesisleriyle, altın ve diğer metallerin madenciliği ile çevreye yayılır (2, 5).

Cıva, hava, su ve toprakta doğal olarak birkaç şekilde bulunur. Bunlar, elementel (metalik) cıva, inorganik ve organik cıva bileşikleridir. Cıvanın endüstriyel olarak başlıca elde edilme yolu ise doğada bulunan cıva sülfür'ün (HgS) indirgenmesi ile (43, 45, 46)

3.1.1.2. İnsanlık tarihinde cıva

Cıva insanlık tarihinde uzun zamandan beridir kullanılmakta olan bir metaldir. İspanya ve Fransa'da bulunan yaklaşık 30000 yıllık mağaralardaki resimlerde cıva tespit edilmiştir. Yine eski Mısır mezarlarında da (MÖ 1500) cıva kalıntıları tespit edilmiştir. Aristoteles (MÖ 384-322), Zincifre'den (Resim-2) cıva üretildiğinden söz eder. Günümüzde halen çok sayıda meslek dalında kullanılmaktadır (47).



Resim-2: Zincifre (Kırmızı cıva sülfür), (48)

Sanayi devrimi öncesi cıva altın elde edilmesinde, ayna yapımında, şapka imalatında kullanılmıştır. 19. yüzyıldan itibaren endüstri devrimiyle beraber cıva, klor alkali üretiminden elektrikli aletlerin yapımına, tarımsal fungusitlerden kağıt imalatına kadar birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır (37, 43, 49).

Cıva tıp alanında bir zamanlar (antiseptiklerin ve antibiyotiklerin geliştirilmesi öncesinde) cerrahide dezenfektan olarak ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde de kullanılmıştır (43).

3.1.1.3. Cıvanın bileşikleri ve alaşımları

3.1.1.3.1. Cıva ve bileşikleri

Cıva bileşiklerinin sağlık açısından tehlikelerini göz önünde bulunduran Dünya Sağlık Örgütü Yönetim Danışma Komitesi (World Health Organization Management Advisory Committee, WHO MAC), 1969 yılında yaptığı bir toplantı ile elementel (metalik) cıvanın yanında bileşiklerini de organik ve inorganik olmak üzere iki büyük sınıfa ayırmıştır (50).

Cıva her iki türde olan bileşiklerinde de Hg^{+1} (cıva-I, merküroz) veya Hg^{+2} (cıva-II, merkuri) şeklinde bulunur. Hem Hg^{+1} hem de Hg^{+2} hallerinde inorganik bileşikler yapabilirken; organik bileşiklerinde daha çok Hg^{+2} halinde bulunur. İnorganik tuzları kristal haldedir ve Hg^{+2} bileşikleri Hg^{+1} bileşiklerine oranla daha iyi çözünürler (51).

Başlıca cıva bileşikleri, cıva sülfür (HgS), metil cıva ($(CH_3)_2Hg$, MeHg), cıva klorür (Hg_2Cl_2), cıva biklorür ($HgCl_2$), cıva florür (HgF_2), cıva sülfat ($HgSO_4$), cıva asetat ($Hg_2(CH_3COO)_2$), cıva nitrat ($Hg(NO_3)_2$), cıva oksit (HgO), cıva bromür ($HgBr_2$) ve cıva iyodürdür (HgI_2) (45).

3.1.1.3.1.1. Elementel (metalik) cıva

Elementel cıva tepkimeye girmemiş metalik cıvadır (Hg^0). Elementel cıva buharı renksiz ve kokusuzdur, likit, parlak, kurşuni görünümü çocuklar için oldukça çekicidir ve bu durum çocuklar açısından oldukça tehlikelidir (52, 53).

Sıvı elementel cıvanın sindirim sisteminden emilimi çok azdır. Oda sıcaklığında kolayca buharlaşan elementel cıva solunum ve deri yolu ile vücuda

alınarak başta beyin, böbrek, kardiyovasküler sistem ve akciğerler olmak üzere bütün dokulara ciddi zararlar verebilir. Havadaki tanecik miktarının 10 mg/m³'ün üzerinde olması sağlığı tehdit eder. Buharlaşmış elementel cıva ve kısa zincirli alkil cıva bileşikleri (özellikle de metil cıva) insan sağlığı açısından en tehlikeli cıva formlarıdır. Bu formlardaki cıvanın ağız, deri ve özelliklede solunum yolu ile vücuda girmesi ile ciddi sağlık sorunlarına yol açan akut ve kronik cıva zehirlenmeleri meydana gelmektedir (46, 54-56).

Elementel cıva bir ve iki elektronunu kaybettiği Hg⁺¹ (cıva-I) ve Hg⁺² (cıva-II) hallerinde bulunarak organik ve inorganik cıva bileşiklerini meydana getirir (46).

3.1.1.3.1.2. Organik cıva bileşikleri

Cıvanın Hg⁺² iyonları, bir veya iki karbon atomu (bileşiğin organik kısmını oluşturan bu bölüm çoğunlukla alkil, fenil ve metoksietilden meydana gelir ve formülde R ve R' ile gösterilir) ve anyonik tuzlarla (bunlarda genellikle sülfat, klor ve nitrattan müteşekkildir ve formülde X ile gösterilir) RHgX ve RHgR' formülasyonu ile gösterilen organik cıva bileşiklerini oluşturur.

İnsan sağlığını tehdit açısından bakıldığında, organik cıva bileşiklerinin en önemlileri cıvanın metil, etil veya propil grubunun karbon atomuna bağlandığı kısa zincirli alkil cıva alt sınıfıdır (46).

Organik bileşikler büyük oranda metil cıva olarak yayılım gösterir. Metil cıvanın insan vücudundaki yarı ömrü 40-50 gündür ve %90'ı safra ile atılır (57). Yine bir organik cıva bileşiği olan etil cıva, metil cıvadan oldukça farklıdır. Etil cıva bazı aşılar da koruyucu olarak kullanılır (Thiomersal) ve sağlık riski taşımaz (58,59).

3.1.1.3.1.2.1. Thiomersal

Thiomersal, miktar olarak yapısında çok az etil cıva içeren organik bir cıva bileşiğinin adıdır. Etil cıva, vücutta birikmemesi ve daha hızlı ayrışması gibi özellikleri ile metil cıvadan oldukça farklıdır (58).

Thiomersal içeren aşılar, difteri, tetanoz ve boğmaca (DTB), hepatit B, Haemophilus influenzae (Hib), kuduz, influenza ve meningokok aşılarıdır. Thiomersal aşıların üretimi sırasında, özellikle bazı organizmaları ve toksinleri inaktive etmek için kullanılmaktadır (58, 59).

Thiomersal aşılarında 1930'lu yıllardan beridir en çok kullanılan koruyucudur. Thiomersalin koruyucu olarak kullanıldığı aşilar genellikle çok dozlu aşı flakonlarıdır. Bu şekildeki flakonlar tüm dünyada 120'den fazla ülkede kullanılmaktadır, tek dozlu flakondan daha az soğuk zincir alanı gerektirir, daha sonraki bağışıklama oturumlarında kullanılabilir ve program maliyetlerinin önemli ölçüde azalmasına neden olur. Özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde kullanılsa da epidemi veya pandemilerde çok kısa sürede daha fazla kişiyi bağışıklama kolaylığı sağladığı için gelişmiş ülkeler tarafından da kullanılmaktadır (59).

WHO Aşı Güvenliği Hakkında Küresel Danışma Kurulu (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS), Amerikan Pediatri Akademisi (US American Academy of Pediatrics, US AAP), Birleşik Krallık İlaç Güvenliği Komitesi (United Kingdom The Committee on Safety of Medicines, UK CSM) ve Avrupa Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesi Ajansı (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) gibi kuruluşların yaptığı birçok araştırmada aşılarında kullanılan thiomersal miktarının bir sağlık riski oluşturduğunu (özellikle otizm açısından) gösteren hiçbir kanıt bulunamamıştır (59).

3.1.1.3.1.3. İnorganik cıva bileşikleri

Cıvanın inorganik bileşikleri veya daha çok bilinen adıyla cıva tuzları, genellikle beyaz toz veya kristalize halde bulunurlar. Sadece Zincifre olarakta bilinen kırmızı cıva sülfür bileşiği kırmızı renklidir (2).

Cıvanın Hg^{+1} ve Hg^{+2} iyonlarının yine nitrat; sülfat ve klor gibi tuzlarla oluşturduğu bileşikler ile Hg^{+2} 'nin tiyol grupları ve protein gibi doku ligandlarına reversibl olarak bağlandığı metalik formlarında inorganik cıva bileşiklerini oluşturur (46). İnorganik cıva genellikle cıva tuzları halindedir. Başlıcaları cıva klorür, cıva fulminat ve cıva sülfürdür (60).

Ağızdan alındığında yarı ömrü 40 gündür. Toksik etkileri çözünebilirliğine, önemli enzimlerin sülfidril gruplarıyla birleşme özelliğine bağlıdır (57). Cıva tuzlarının %10'u emilir. Sindirim kanalında yakıcı etkisi vardır (60).

Cıva ve bileşenleri; asetaldehit ve viniklorit gibi sentetik endüstriyel maddelerin üretiminde katalizör olarak, sodyum klorürden sodyum hidroksit ve klor

üretiminde elektrot olarak, termometre ve elektrikli aletlerin üretiminde, endüstriyel kontrol aygıtlarında, tarım ilaçlarında fungusit olarak, ayrıca boya ve kağıt sanayisinde kullanılmaktadır (61).

3.1.1.3.2. Cıvanın alaşımları

Cıvanın metallerle yaptığı alaşımlara “amalgam” adı verilmektedir. Amalgamlar genellikle hazır olarak bulunmayan, kullanım amacına göre kullanılmadan hemen önce hazırlanan alaşımlardır.

Amalgamların başlıca kullanıldığı alan diş hekimliğidir. Çürüten diş kısımlarının uzaklaştırılmasından sonra boşalan alana gümüş, kalay, çinko ve bakır gibi metallerle karıştırılan cıva amalgamı yerleştirilir. Gümüş amalgamın genişmesini sağlar ve yaklaşık %20 civarında katılır, bakır ve çinko amalgama kuvvet ve kıvam verir; bakır %10, çinko ise %5 kadar katılır. Kalay amalgamın oluşma süresini kısaltır ve yaklaşık %15 oranında katılır (62). Amalgamlar ısıtıldığında içinde bulunan cıva buharlaşır ve amalgam bozulur (61, 63).

3.1.1.4. Cıvanın kullanım alanları

Çok eski zamanlardan beridir çok çeşitli amaçlarla kullanılmakta olan bu akışkan metalin elementel hali, alaşımları ve bileşikleri günümüzde 80’den fazla sanayi kolunda ve 300’den fazla kimyasal olayda kullanılmaktadır (51, 54).

Cıva günlük yaşamda da pek çok yerde kullanılmaktadır. Cıva elektriği ilettiği, diğer metallerle kolayca alaşım (amalgam) oluşturduğu için sanayide, evde ve okulda pek çok araç gerecin içeriğinde bulunmaktadır. Bununla beraber sanayide, evlerde ve okullarda cıva saçılımına neden olan kazalar da ortaya çıkabilmektedir (Tablo-1), (63).

Tablo-1: Günlük Hayatta Cıva Kullanılan Bazı Alanlar (64)

Yer	Araçlar
Ev	Termometre, termostat, floresan lambalar, elektrik düğmeleri
Okul	Laboratuvarlar, termometreler, floresan lambalar
Sağlık kurumları	Cıvalı tansiyon aletleri, termometreler, diş dolgu maddeleri

Özellikle kimya fabrikalarının olduğu bölgelerde yıllarca zararları farkedilemediğinden dolayı cıva ile çok sayıda zehirlenme vakaları meydana gelmiş, çevresel kirlenme olayları yaşanmıştır. Canlı ve çevre sağlığına verdiği zararlardan ve özellikle meydana gelen büyük cıva zehirlenmeleri olaylarından dolayı son yıllarda birçok alanda kullanımından vazgeçilmiş veya azaltılmış olmakla beraber cıva yine de sık kullanılan bir ağır metaldir (51, 54, 65).

Günümüzdeki kullanım alanlarını genel olarak özetlersek; tüketim alanlarının çok fazla olması ve yaygınlığı sebebiyle cıvanın halen en çok kullanıldığı iş kolları kağıt endüstrisi ve kloralkali sanayidir. Bundan başka elektrik sanayinde (özellikle floresan, pil, ampul vb. yapımında), boya sanayinde (nemli ortamlarda bulunan veya suyla temas eden boyalı yerlerin yosun tutmaması için biosit olarak), fotoğraf ve film sanayinde, sağlık alanında (termometre ve sfingomanometre (Resim-3) gibi ölçüm yapılan cihazlarda, diş dolguları için amalgam karışımında -ki amalgam kitlesinin yaklaşık %50'sini oluşturur-, bazı ilaç ve özellikle çoklu doz içeren aşuların yapımında), tarımda (fungisit olarak), silah ve inşaat sanayinin birçok kolunda, endüstriyel kullanımda (bilhassa buhar tribünleri yapımında) çok yaygın olarak metalik cıva, cıva alaşımları, organik ve inorganik cıva bileşikleri kullanılmaktadır (Tablo-2).



Resim-3: Cıvalı termometre ve tansiyon aleti (66)

Tablo-2: Bazı Araç, Gereç ve Malzemedeki Cıva Miktarları (64, 67, 68)

Araçlar	Cıva miktarı
Termostat	1-3 gr
Termostat sondaları	1 gr
Barometre	300-600 gr
Manometre	100-500 gr
Dental amalgam kapsül	0,1-1 gr
Floresan lamba	Cıvası azaltılmışlarda 3-12 mg, normallerde 10-50 mg
Kompakt floresan	1-25 mg
Floresan U tüpler	3-12 mg
Sokak, vitrin vb. aydınlatma lambaları	2 mg
Cıva buharı lambaları	25 mg/75 watt, 225 mg 1500 watt
Metal lambaları (stadyum)	25 mg/75 watt, 225 mg 1500 watt
Sodyum buhar lambaları	20-145 mg (30-1000 watt)
Piller	5-25 mg
Film (tıbbi, profesyonel, sinema)	0-0,005 mg
Laboratuvar aygıtlarındaki elektrotlar	0,45-0,92 gr
Cep telefonları	0-0,005 gr
Fotoğraf makineleri ile kullanılan ışıkölçerler	0,071gr
Laboratuvar araçları ölçümleme tüpleri	1-3 gr
Yangın algılayıcıları	1 gr kadar
Akış ölçerler	5000 gr'a kadar
Sıvı özgül ağırlığını ve yoğunluğunu ölçen araçlar	0,002-1 gr
Hava nemi ölçerler	3-7 gr
Laboratuvar termometreleri	5gr
Endüstriyel termometreler	5gr
Beden termometresi	0,5-3gr
Tansiyon aleti	20-60 gr
Sindirim kanalı tüpleri	1000 gr'a kadar
Cisimlerin sıcaklığını ölçen araçlar	5-10 gr
Devre açma kapama araçları	Tipine göre 1-150 gr
Sıvı seviyesi algılayıcı-ayarlayıcılar	1-15 gr
Basınç seviyesi algılayıcı-ayarlayıcılar	1-20 gr
Sıcaklık algılayıcı-ayarlayıcılar	1-10 gr
Eğim algılayıcı-ayarlayıcılar	0,4-71 gr

3.1.1.5. Cıva maruziyeti

Cıva ağır metal grubu toksik bir maddedir. Çok küçük miktarlarda bile olsa cıvaya maruziyet başta çocuklarda ve gebelerde olmak üzere tüm insanlarda ve canlılarda ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Nitekim yapılan tüm hayvan çalışmalarında cıvanın bütün formlarının fetüse biyotransfer olabildiği ve fetüste biyoakümülyasyona yol açtığı ortaya konmuştur. Fetal eritrositlerdeki metil cıva konsantrasyonu maternal eritrositlerden %30 daha fazla bulunmuştur (69).

İnsanlar akut veya kronik olarak değişik seviyelerde cıvaya maruz kalabilirler. Bazen akut olarak (örneğin bir sanayi kazasından dolayı) yüksek miktarda cıvaya maruziyet (genellikle bir günden daha az olmak üzere) olabilirken bazende kronik (sürekli veya aralıklı-uzun süreli) olarak (örneğin Minamata Körfezi Zehirlenmesi gibi) uzun süreli küçük miktarlarda cıvaya maruz kalınabilir (5).

Cıva az miktarda olsa bile, kapalı ortamlarda zararlı etkilere yol açabilecek miktarda cıva buharının birikmesine neden olabilmektedir. Örneğin cıvalı derecelerin kırılması sonrasında ev, okul gibi kapalı mekânlarda meydana gelen cıva saçılımı sonucunda, metalik cıva buharının solunmasıyla etkilenim ortaya çıkabilmektedir (37). İnsanlar için düşük dozlarda ancak kronik cıva maruziyetinin başlıca kaynakları dış amalgamları ve deniz ürünleridir (4).

Cıva başlıca endüstriyel faaliyetler olmak üzere doğal kaynaklı ya da insan nedenli olarak suya girer. Sulardaki algler ve bakteriler cıvayı metilcıva'ya (MeHg) çevirir ve depolar. Alglerdeki ve bakterilerdeki metilcıva, besin zincirinin içinde kabuklu deniz hayvanları ve balıklar yoluyla insanlara kadar gelir. Dış amalgamlarında bulunan cıva, elementel cıva (Hg^0) iken deniz ürünlerindeki cıva metillenmiş cıvadır (MeHg), (70).

Cıva, sinir sistemi, sindirim sistemi ve bağışıklık sistemi üzerinde ve akciğerler, böbrekler, deri ve gözlerde toksik etkilere sahip olabilir. Cıva, WHO tarafından halk sağlığını tehdit eden en önemli on kimyasaldan biri olarak değerlendirilmektedir (46).

Cıva maruziyeti sonucu oluşacak zarar, cıvanın türüne ve dozuna, maruz kalanın yaşına veya gelişim safhasına (fetal dönem en hassas olunan dönemdir),

maruziyet süresine ve maruz kalma yoluna (solunma, yutma veya cilt teması gibi) son derece bağımlıdır (5).

Cıva formları toksik etkilerini şöyle göstermektedirler; elementel ve organik cıvalar daha fazla olmak üzere lipitten zengin (beyin dokusu ve eritrositler gibi) hücrelerin yapısındaki proteinlere bağlanarak disfonksiyonellik meydana getirirken inorganik bileşikler ise (daha çok böbrekte olmak üzere) hücre proteinlerinin sülfidril grupları (-SH) ile etkileşerek hücredeki proteinlerin yapısını bozar, hücre çeperinde patolojik değişikliklere ve enzim inhibisyonuna neden olur. Ortaya çıkan doku harabiyetinin derecesi cıvanın elementel, organik veya inorganik oluşuna göre fark gösterir (71, 72).

WHO'ne göre cıva maruziyeti üst sınırı 45 µg/gün'dür, sağlıklı insanda kan cıva düzeyi 10 µg/L'den daha aşağıda olmalıdır ancak cıva ile ilgili iş kollarında çalışanlarda 15 µ/L 'nin altında kabul edilebilir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü Laboratuvarı cıva için üst referans sınır değerleri, tam kanda 0,6-59 µg/L, idrarda ise 0,1-20 µg/L'dir. 50 µg/L'den fazla ölçülen kan cıva seviyesinin ciddi manada cıva maruziyetine delalet ettiği kabul edilir. Tükürük, kan, beyin-omurilik sıvısı ve idrar gibi sıvılarda bulunan cıva miktarı maruziyet derecesi ile doğru orantılıdır (65, 73).

Tablo-3'te Avrupa İlaç Ajansı'nın (European Medicines Agency, EMA) cıva için izin verdiği günlük maruziyet sınırları yer almaktadır (74).

Tablo-3: EMA'nın Cıva İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları (74)

	Cıva (Hg)		
	Oral	Parenteral	Solunum
Günlük maruziyet sınırı (µg/gün)	30	3	1,2

Artan sanayileşme sonucunda son 150 yılda atmosfere karışan cıva miktarı üç katına çıkmıştır. Havada bulunan cıvanın çok büyük bölümü insan kaynaklı faaliyetler sonucu meydana gelmektedir. Atmosfere karışan ve hava akımları ile dünya çevresinde deveren edebilen cıvanın büyük oranda çökeldiği yerler yeryüzünün üçte ikisini kaplayan denizler ve okyanuslardır (75).

Başta antropojenik nedenlerden ötürü atmosfere karışan kısmı olmak üzere havadaki cıvanın adeta hedef varış noktası olan deniz ve okyanusların diğer bir cıva ile enfekte olma sebebi fabrika atıklarının arıtılmadan/yetersiz arıtılarak buralara deşarj edilmesidir (76).

3.1.1.6. Cıvanın absorbsiyonu

Akarsular vasıtasıyla denizlere ve okyanuslara ulaşan elementel cıva özellikle metil cıva formundaki organik bileşiklere dönüşür. Denizlerdeki ve okyanuslardaki besin zinciri yoluyla insanların tükettiği balıklarda biyoakümülyasyon yaparak çok yüksek düzeylere ulaşır. Bu balıkları yiyen insanlar ve canlılar ise adeta konsantre metil cıva almış olurlar. Aynen böyle bir durumun yaşandığı Minamata Körfezi Zehirlenmesi bu duruma örnek verilebilecek bir insan, canlı ve çevre felaketidir.

Elementel (metalik) cıvanın sindirim sisteminde emilim oranı düşük iken organik cıva bileşiklerinde bu oran çok yüksektir. İnorganik cıva bileşiklerinin gastrointestinal yolla alımında emilim oranı organikler kadar olmasa da elementel cıvaya göre yüksektir. Sıvı metalik cıva en çok inhalasyon yoluyla alınırken, çok az olarak oral yolla alınır (2, 77, 78).

Elementel cıva buharı neredeyde %100 oranında alveollerden emilmekte ve kana karışmaktadır. Oysa oral alımlarda emilim oranı %0,01 civarındadır. İnorganik cıva bileşiklerinde bu oran %7, organik cıva bileşiklerinde ise %95 civarındadır (9, 52). Elementel cıva buharı lipitte kolayca çözünebildiği için vücutta %80 oranında depolanabilmektedir.

Hemen hemen tüm cıva formlarının sağlam deriden emilimi düşük miktarda olsa da hiçbir cıva çeşidine çıplak tenle temas edilmemelidir. Özellikle metalik cıva döküntüleriyle oynayan çocuklar oda sıcaklığında bile buharlaşan cıvanın büyük tehdi altındadırlar (2).

Metil cıva, karaciğer hücrelerinde çözünüp diğer cıva bileşiklerine dönüşür ve safra ile barsaklara itrah edilip sindirim kanalından tekrar absorbe edilir. Dolayısıyla organizmaya bir kez bile alınsa vücuttan itrah edilene kadar maruz kalınan cıva tekrar tekrar metabolizmal olaylarda yer alıp toksik etkilerde bulunabilir (43).

3.1.1.7. Cıvanın dağılım ve metabolizması

Cıva organik ve anorganik bileşiklerin yapısına çok kolay girebilir ve bileşikleri vücutta her doku ve sisteme dağılıbilir. Vücutta kan-beyin bariyeri veya plasentayı kolayca geçebilirler. Bütün cıva bileşikleri tiyol metabolizması döngüsüne girip, mitoz bölünmede bozulmaya yol açabilirler (43).

Cıva, vücuda alınış yoluna (oral, cilt veya gastrointestinal), formuna (metalik, organik veya inorganik) ve oksitlenme seviyesine (Hg^0 , Hg^{+1} veya Hg^{+2}) göre değişen bir dağılım gösterir.

Solunan cıva alyuvarlarca alındıktan sonra muhtemelen katalaz (CAT) enziminin etkisi ile kısmen +2 değerlikli cıvaya (Hg^{+2}) oksitlenir. Çoğu iki değerli cıvaya çevrilen metalik cıvanın bir bölümü ise beyine taşınarak biyotransformasyona uğramaktadır. Organik cıva bileşikleri de biyotransformasyona uğrayabilmektedir (69).

Cıvanın inorganik Hg^{+2} formuna maruziyette başlıca etkilenim böbreklerde görülürken SSS semptomları daha geri planda kalmaktadır. Hg^{+2} formundaki organik cıva bileşikleri ile (özellikle de metil cıva) meydana gelen toksikasyonlarda ise kan-beyin bariyerinin aşılma oranı inorganik bileşiklerden çok daha fazla olduğu için nörolojik bulgu ve belirtiler 90 kat daha fazladır.

Lipitlerde çözünebilen elementel cıvanın (Hg^0) özellikle SSS'e (kan-beyin bariyerini aşarak) ve eritrositlere afinitesi vardır. Bu durum elementel cıva toksikasyonlarında neden özellikle santral sinir sisteminin etkilendiğini açıklar.

Metalik cıva ve metil cıva plasentayı geçerek fetüste birikirler. Fetüsteki cıva konsantrasyonu anneninkinden %30 daha yüksek ölçülmüştür (69).

Kandaki cıva düzeyi, cıvaya maruz kalmanın göstergesi olarak kabul edilir. Metil cıva toksikasyonunda kan hücreleri/plazma cıva konsantrasyonu oranı 20 iken elementel cıva buharı toksikasyonlarında bu oran 1'dir. Cıva tüm doku ve organlara yayılmakla beraber beyin ve böbrek başta olmak üzere kan hücreleri, karaciğer ve dalakta daha çok birikim yapar (79).

3.1.1.8. Cıvanın atılımı

Solunum yolu ile alınan buharlaşmış metalik cıva ve besinlerle alınan metil cıva gibi cıva formlarının vücuda alınması çok hızlı olabilirken atılımı nisbeten çok yavaş olmaktadır. Organik cıvanın vücutta yarılanma ömrü 70 gün iken inorganik cıvanın ise 40 gün civarındadır. Yeni etkilenim olmadığında alınan cıvanın atılımı 6 ay sürebilmektedir (37).

Absorbsiyon ve metabolizmasında olduğu gibi cıvanın atılımı da bileşik şekline, dozuna, etkilenim yoluna ve süresine bağlıdır. Cıvanın memeli canlılardaki başlıca itrah yolları idrar ve dışkıdır. Bunun yanında ter, salya ve sütle, saç ve kıllarda birikimi ile ve nefes verilerekte atılımı olabilmektedir.

Organik cıvanın akut veya kronik maruziyet durumlarındaki atılımının %90'ı dışkı ile olur. Bu yolla meydana gelen itrah zamanla değişim göstermeyen bir atılımdır. Organik cıvanın %10'u ise idrarla atılmaktadır (37).

İnorganik cıva maruziyetinde dışkı yolu ile atılım etkilenimden hemen sonra başlar, böbrekle atılım ise zamanla artsa da yavaş bir hızla olmaktadır (69, 80).

3.1.1.9. Cıvanın toksik etkileri

Bir halk sağlığı problemi olarak cıva maruziyeti ve bunun sonucunda meydana gelen cıva toksisitesi bütün dünyada her geçen gün daha da önem kazanan bir tehlikedir. Ciddi zehirlenmelerde sinir sistemi, böbrekler, solunum sistemi, immün sistem, ağız, diş ve diş etleri başta olmak üzere tüm doku ve organlar etkilenmektedir.

Cıva, Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından kadmiyum, krom (Cr^{+6}) ve bazı nikel bileşikleri (nikel sülfat ve nikel sülfid) ile birlikte "Grup I maddeler" (insanlar için kesin kanserojen olan maddeler) arasında sınıflandırılmıştır (81).

Cıva zehirlenmelerinin en önemli sebeplerinden olan deniz ürünlerinde eser miktarlarda cıva mevcuttur. Gıda olarak tüketilecek balıklardaki kabul edilebilir cıva miktarı 0,3 $\mu g/gr$ 'dan az olmalıdır. Cıva bazı balıklarda 2 $\mu g/gr$ 'ın üzerinde olabilir

(özellikle dip balıklarında). Düzenli olarak böyle balıklarla beslenilmesi vücutta cıva birikimine neden olur (65).

Organik cıva etkilenimi daha çok gündelik hayatta oral yolla olurken balıklar ve diğer deniz ürünleri bunun en temel nedeni olarak yer almaktadır. Metalik ve inorganik cıvadan etkilenim ise genellikle işe bağlı nedenlerle ortaya çıkmaktadır (2, 82). İşe bağlı etkilenimler, kullanılan cıvanın işyeri ortamına yayılması sonucunda olmaktadır (52).

Gebelerin cıvaya maruz kalması, fetüste konjenital bozukluklara neden olabilir. Cıvanın myelin oluşumunu bozduğu düşünülmektedir. Çocuklarda görülen otizmin sebeplerinden birinde cıva toksikasyonu olduğunu düşündüren bazı yayınlar olsada son yıllarda yapılan çalışmalar anlamlı bir ilişki bulunamadığı yönündedir (83-85).

Yüksek düzeylerde cıva sinir sistemi, cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistemde bulgulara neden olsa da mortalitenin primer nedeni akciğer hasarıdır. Solunum yolu ile ciddi maruziyet sonucu pulmoner ödem, bronş epitelyumunda erozyon, asidoz, koma ve ölüm görülebilir. Daha hafif maruziyetlerde ise öksürük, ateş, tremor, halsizlik, dispne, gıngivitis, halüsinasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir (86). Karın ağrısı, kas krampları, dermatit, ishal ve metalik tat hissi de oluşabilir. Kronik cıva maruziyetinde ekstremitelerde persistan istemsiz hareketler, polinöropati, ödemli diş bozuklukları görülebilir. Başta elementel cıva buharı ve metil cıva olmak üzere cıvanın bütün kimyasal biçimleri toksik bulgulara neden olabilir (62, 87). Cıva ayrıca allerjik olaylardan cilt döküntülerine, baş ağrısından kronik yorgunluğa, azospermiden insomniyaya kadar bir çok semptom ve bulguya yol açabilir (88).

Tüm insanlar için cıva ve bileşikleri tehdit olmakla beraber hamileler, fetuslar, çocuklar, kronik hastalığı olanlar ve cıvanın kullanıldığı sanayi kollarında çalışanlar daha büyük risk taşırlar.

Cıva zehirlenmesinin, Young Sendromunaⁱ yol açtığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (89). Çocuklarda izahı yapılamamış (katekolaminlerin minimal yüksek seyrettiği) hipertansiyonun sebebi cıva zehirlenmesi olabilir. Yüksek tansiyonun yanında renal bulgular, SSS semptomları ve diğer eşlik eden belirtiler ayırıcı tanıda incelenmelidir (90, 91).

Cıva DNA ve kromozomlarda yapısal bozukluklara yol açarak kalıtsal zararlar verebilir (88).

3.1.1.9.1. Elementel (metalik) cıva toksitesi

Elementel cıva oda sıcaklığında buharlaşabilir ve buharı akciğerden hızla emilerek, tüm vücut dokularına dağılır.

Havada 1 mg/m³'ün üzerindeki konsantrasyonlarda uzun süreli solunum ile kimyasal pnömoni oluşabilir. Havadaki tanecik miktarının 10 mg/m³'ün üzerinde olması ise yaşamı çok ciddi şekilde tehdit eder (73).

Elementel cıva buharının solunması önce üst solunum yollarında irritasyona neden olurken maruziyetin ilerlemesiyle kimyasal pnömoni ve ölüm görülür. Daha seyreltik konsantrasyonlarda solunması akut dönemde akciğerlerde bu derece tahribat yapmasada halsizlik, dispne, öksürük, eritem, dilde metal tadı, ateş, kas krampları yaparken; kronik maruziyette diplopi, kol ve bacaklarda istemsiz kasılmalar, ödemli ve hiperemik dişetleri, polinöropati, epileptik nöbetler ve dramatik ölüm görülür (55, 57, 86).

Sıvı halde bulunan elementel cıva da kolaylıkla deriden emilebilir. Cıvaya korunmasız dokunmakta, solunum yolu ile alınan metalik cıva buharının vücut dokularında yaptığı tahribat gibi ciddi zehirlenmelere yol açabilir (55).

3.1.1.9.2. İnorganik cıva toksitesi

Cıvanın klor ile yaptığı bileşikler (HgCl ve HgCl₂ gibi cıva tuzları) en toksik cıva tuzlarıdır (HgCl₂ daha toksiktir). Bu iki bileşik sanayide yaygın olarak kullanılmaktadır (73).

ⁱYoung Sendromu: Dr. Donald Young tarafından 1972 yılında tanımlanmış bir sendromdur. Young Sendromunun esasını obstrüktif azospermi ve kronik sinobronşial hastalık birlikteliği oluşturur.

Cıva tuzları özellikle gastrointestinal sistemi etkiler ve ciddi renal hasara yol açabilirler. Proteinüri, idrarda granüler silendir, tübüler hasara bağlı piyüri, nefrotik sendrom, oligüri ve anüriye yol açabilirler (47). Cıva tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilirler (92). Akut ölümcül oral cıva klorür dozu ise yaklaşık olarak 0,5-2 gr'dır (73).

3.1.1.9.3. Organik cıva toksitesi

Metilcıva başta olmak üzere organik cıva bileşikleri de canlılar için oldukça toksiktir. Beyin ve karaciğer hasarına yol açabilirler (93). Organik cıvanın kronik zehirlenmesinde günlük 10 µg/kg alınması toksik etkilerinin görülmesine yol açar. Organik cıvanın letal dozu ise 10-60 µg/kg'dır (73).

Tüm cıva bileşikleri içinde canlılar için en tehlikelisi olan ve yol açtığı felaketler nedeniyle en fazla can yakan metil cıva, vücutta neden olduğu birçok toksik etkinin yanında anne sütüne de geçebilmektedir. Metil cıva ayrıca plasental yolla fetusa geçip birikebilir ve fetusta teratojenik etkide yapabilir (94).

Metil cıva dünyanın birçok yerinde çok büyük çevre felaketlerine yol açmış organik bir cıva bileşiğidir. Japonyanın Minamata Kasabasındaki felaket ise yıllarca sürmüş tam bir trajedir. Bu trajedinin etkeninin tespiti bile çok uzun bir süre almış ve bu zaman zarfında binlerce kişi ölmüş veya sakat kalmıştır.

“Minamata Hastalığı” olarak adlandırılan bu felaketin tarihsel gelişimi, nedenine yönelik araştırmalar, ekonomik ve siyasal güç odaklarının çıkarları uğruna sebep oldukları toplumsal acılar, ennihayet etkenin tespiti ve sonrasında yapılanlar ile diğer büyük toplumsal cıva zehirlenmesi olayları ayrıca ele alınacaktır.

3.1.1.9.4. Cıvanın antioksidan savunma sistemine toksik etkileri

İnsanlar cıvanın en çok diş amalgamlarından alınan elementel cıva (Hg^0) ve deniz ürünlerinden alınan metilcıva (MeHg) formlarına maruz kalırlar. Metil cıva, cıvanın en yaygın ve en toksik çevresel formu olduğundan, deneysel çalışmaların çoğu metil cıva üzerinde odaklanmıştır (4).

Yüksek oranda cıva içeren diş amalgamlarında %50'den fazla elementel cıva bulunur. Elementel cıva buharı yüksek derecede lipofiliktir ve akciğerler ve oral mukozadan yüksek bir oranda emilir ve kana karışır. Kandaki cıva kan-beyin bariyeri ve plasenta bariyeri dahil olmak üzere hemen tüm zar ve membranları geçerek hızla hücre içine girer.

Hücreye giren Hg^0 , CAT tarafından oksitlenir ve metabolizmada yüksek oranda reaktif olan Hg^{+2} formuna geçer. Sindirim sistemi yolu ile alınan MeHg ise gastrointestinal kanalda %95'ten fazla bir oranda emilir. Buradan kana karışan MeHg'da lipitte kolay çözüldüğü için kan-beyin ve plasenta gibi bariyerleri kolayca geçer (70, 95). Cıva bileşikleri zigotun sülfidril gruplarına bağlanarak yeni oluşacak hücre bölünmelerini inhibe ederler (43).

Emilen cıvanın vücuttan atılım oranı çok düşüktür. Absorbe edilen cıvanın önemli bir kısmı sinir sistemi, böbrekler ve karaciğerde birikir ve buralarda toksik etki gösterir. Cıvanın kimyasal reaktivitesi ve bazı biyolojik özelliklerinin neden olduğu oksidatif stresin metabolizma için toksisiteye yol açabileceği düşünülmektedir (4).

Cıvanın beş yol ile oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir;

1) Hücresel Glutasyon (GSH) havuzuna etkileri

İntrasellüler antioksidanların en önemlilerinden olan GSH hücre içinde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Yapısında tiyol grubu bulundurmakta ve ağır metallerle reaksiyona girip hücredeki redoks dengesinin sağlanmasında majör rol oynamaktadır (96).

Cıvanın neden olduğu oksidatif hasarın en önemli mekanizmalarından biri sülfhidril reaktivitesidir. Hücre içine absorbe edilen Hg^{+2} ve MeHg, GSH ile kovalent bağlar oluşturarak GSH'ü inaktive eder. Tek bir cıva iyonu, iki GSH molekülünü irreversibl bir şekilde bağlayabilmektedir (97).

Aslında GSH, cıva bileşiklerine karşı bir ana hücre sel savunma hattı olarak hizmet eder. Ortamdaki cıvayı bağlayacak GSH molekülü kalmayınca cıva

toksisitesi ortaya çıkar. Burada temel problem cıvayı detoksifiye edecek intrasellüler GSH havuzunun tükenmesidir (71).

Bununla birlikte, normal şartlarda GSH tarafından elimine edilen reaktif oksijen türleri (ROT), cıva ile etkileşen GSH tarafından inaktive edilemeyeceği için organizmada birikir. ROT'nin organizmadaki birikimi artan oksidatif strese neden olur (98).

2) Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu önlenmesi

Mitokondri ökaryotik organizmalarda süperoksit iyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) üretiminin en önemli merkezidir ve hücresel oksijenin (O_2) %1-5'i burada O_2^- 'ye dönüşür (99).

Hücredeki elektron transportunu herhangi bir aşamada engelleyen ajanlar intrasellüler O_2^- birikimine neden olurlar (100).

İnorganik cıva, hücredeki oksidatif fosforilasyonu ve elektron taşımını ubikinon-sitokrom b5 adımını etkileyerek azaltır. Böylece hücre içinde H_2O_2 birikimi meydana gelir. Bu mekanizma, böbreklerde yüksek oranlarda vuku bulduğundan cıva maruziyetlerinde meydana gelen nefrotoksisiteyi açıklaması açısından makuldür (72, 101, 102).

Diğer yandan, MeHg'nin mitokondrielerde Evre IV solunumu uyarıcı bir ajan olduğu bilinmektedir (103). Bu mitokondriyal solunumu hızlandırdığından hem hücreyi strese sokar hem de artan solunum hızıyla beraber ortamda daha fazla oksidan madde birikimi oluşur.

Mitokondride elektron transport zincirindeki elektron transfer hızlarının artması sonucunda ortamda daha çok O_2^- ve H_2O_2 birikimi olur. Bu da daha çok oksidatif stres demektir (4).

3) Kalsiyum homeostazına etkisi

Kalsiyum, proteazlar ile endonükleazlar ve fosfolipazlar gibi hidrolitik enzimleri aktive eden bir ajandır. Fosfolipaz A2'nin aktivasyonu, lipooksijenaz ve siklooksijenazı hızlı bir şekilde etkileyen ve O_2^- üretimiyle sonuçlanan artan

araşidonik asit üretimine yol açar. Bu nedenle, fosfolipaz A2'nin aktive olması ile reaktif oksijen türleri (ROT) artışı meydana gelir. Aynı zamanda, dört çift bağa sahip doymamış bir yağ asidi olan araşidonik asitte ROT'un önemli bir hedefidir (41).

Hücre içinde artan kalsiyumun bir başka sonucu, ksantin dehidrojenazın, ksantin oksidaza dönüşmesidir. Ksantin oksidaz yan ürünler olarak O_2^- ve H_2O_2 ile oluşan reaksiyonları katalize eder. Hem organik hem de inorganik cıva farklı mekanizmalarla kalsiyum homeostazını değiştirir. Metil cıvanın, hücre dışı kalsiyum depolarından hücre içine kalsiyum akışını hızlandırıp hücre içi kalsiyum depolarını hareketsizleştirerek hücre içi kalsiyumu arttırdığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, Hg^{2+} 'nın ise intrasellüler kalsiyum miktarını sadece hücre dışı ortamdan hücre içine akıtarak arttırdığı öne sürülmüştür (104). Bu şekilde sitoplazmada artmış kalsiyum seviyeleri oksidatif hasarı artırabilir (98).

4) Lipit peroksidasyonuna yol açması

Çeşitli cıva bileşiklerine maruz bırakılan hayvanlarda ve bitkilerde de lipit peroksidasyonunda artış görülmüştür (105-108). Hg^{+2} ve Pb^{+2} gibi bazı ağır metallerin hücrelerde lipit peroksidasyonuna ve hemolize neden olduğu saptanmıştır (109).

Ayrıca deney hayvanlarında cıva maruziyeti ile meydana gelen hepatotoksisite ve nefrotoksisitenin şiddeti ile korele olarak serbest radikallerin etkileri ile makromoleküllerin oksidatif hasarı sonucunda açığa çıkan malondialdehit (MDA) konsantrasyonlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Bazı çalışmalarda ise cıva (II) klorür ($HgCl_2$) maruziyeti ile ilişkili lipit peroksidasyonunun bir antioksidan olan selenyum dioksit (SeO_2) muamelesi ile önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Selenyum, ya direk olarak cıvaya bağlanır ya da glutatyon peroksidaz (GPx) için bir kofaktör olarak hizmet eder. Böylece ROT süpürme aktivitesini kolaylaştırarak koruyucu bir etki sağlar. Kuvvetli bir antioksidan olan E vitamininin yüksek konsantrasyonda $HgCl_2$ ile indüklenen hepatik lipit peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (110).

5) Diğer antioksidan enzimlere etkileri

Yapılan bazı çalışmalarda $HgCl_2$ 'nin hücredeki diğer antioksidan enzimleri de olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Hg^{+2} 'nin hücrede H_2O_2 oluşumunu indüklediği gösterilirken AS52 hücrelerinde (dişi hamster ovaryal hücreler) bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu-Zn SOD) ve ksantin oksidaz aktivitelerini uyardığı saptanmıştır (111).

Ondört gün boyunca günlük 1 mg/kg $HgCl_2$ 'ye maruz bırakılan farelerin karaciğer, böbrek ve beyinlerindeki CAT ve GPx aktivitesinin ve GSH konsantrasyonunun arttığı bildirmiştir. Aktive edilen bu antioksidan savunma sistemi komponentlerinin $HgCl_2$ ile indüklenmiş oksidatif stres için telafi edici mekanizmalar olduğu bildirilmiştir (112).

İçme suyu yolu ile metilcıvaya maruz bırakılan sıçanlarda renal epitelyal hücrelerde GSH düzeylerinin ve glutatyon redüktaz (GR) ve GPx aktivitelerinin arttığı görülmüştür (113).

Nöronlar renal hücrelerdeki bu kısmen adaptif kapasiteye sahip olmadıkları için, cıvanın nörotoksisitesi nefrotoksisitesine oranla daha ön planda seyretmektedir (97, 114).

Ayrıca Hg^{2+} 'nin demir ve bakırı hücre içi bağlanma yerlerinden uzaklaştırdığı, dolayısıyla Fenton aracılı ROT oluşumunu hızlandırdığı da öne sürülmektedir (104, 105).

3.1.1.10. Cıva zehirlenmelerinde teşhis ve tedavi

Cıva zehirlenmelerinde teşhis iyi bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının beraber değerlendirilmesi ile konulur (115).

T.C. Sağlık bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Refik Saydam Hıfzıssıhha Laboratuvarı referans değerlerine göre tam kanda 59 $\mu g/L$, idrarda 20 $\mu g/L$ 'nin üstündeki cıva seviyeleri zehirlenmeyi göstermektedir. Daha önce cıva maruziyeti olmamış kişilerde kan ve idrar cıva düzeyi 5 $\mu g/L$ 'nin altında olmalıdır. Cıva ile ilgili iş kollarında çalışanlarda ise ölçülen cıva düzeyi kanda 15 $\mu g/L$ 'yi, idrarda ise gram kreatinin başına 35 μg 'ı geçmemelidir. Mesleki maruziyetin

olabileceği kişiler akrodiniⁱ, tremor ve eretizmⁱⁱ açısından sorgulanmalıdır (73).

Solunum yolu ile meydana gelen cıva zehirlenmelerinde akciğer röntgenogramlarında iki taraflı yaygın infiltrasyon, oral yoldan olan cıva zehirlenmelerinde ise direk batın grafilerinde bağırsakta cıva birikimi görülebilir. Cıva zehirlenmelerinde kan üre, kreatinin ve elektrolit değerleride bozulur (51, 54, 56, 116).

Tedavi olarak yapılması gereken en önemli müdahale hastanın maruziyetten uzaklaştırılmasıdır. Hastaya gerek varsa temel ve ileri yaşam desteği sağlanır. Metalik cıva buharı ile meydana gelen zehirlenmelerde solunum sıkıntısı gelişme riski nedeniyle hava yolu açık tutulmalı sıkıntı varsa bronkodilatatörler verilmelidir (56).

Oral yolla alınan inorganik cıva tuzu alınmasına bağlı sıvı kaybı yerine konmalıdır. Renal yetmezlik gelişmişse hemodiyaliz yapılmalıdır. Şelasyon tedavisi gerekiyorsa en erken zamanda başlanmalıdır (115). Tedavinin etkinliği başlama zamanı geciktikçe azalmaktadır. Oral yolla meydana gelen inorganik cıva zehirlenmelerinde; British Anti-Lewisite (BAL, Dimerkaprol) ve DiMercaptoSuccinic Acid (DMSA) verilirken oral yolla oluşan organik cıva zehirlenmelerinde ve solunum yoluyla olan metalik cıva zehirlenmelerinde sadece DMSA kullanılır. Oral yolla alınan metalik cıvanın emilimi çok az olduğundan barsak pasajının hızlandırılıp bir an önce feçesle itrahi sağlanmalıdır (54).

Cıva toksikasyonlarında tedavi olarak cıvanın vücuttan itrahını artıracak maddeler de verilmektedir (80).

Tedavinin takibi idrarda cıva atılımı analiz edilerek yapılmaktadır. Günlük idrar atılımının 50 ug/L'nin altına inmesi ile tedavi sonlandırılır (117).

Tablo-4'te metalik, inorganik ve organik cıvanın formları için genel bir karşılaştırma yapılmıştır.

ⁱ Akrodini: Özellikle çocuklarda kronik cıva zehirlenmesi sonucu ortaya çıkan ellerde, ayaklarda ve bazen yanaklarda ağrılı kızarıklıklar, ödem ve deskuamasyon ile giden bir çeşit periferik nöropati. Bu çocuklarda tırnak ve saç kaybı, döküntü ve hipertansiyon atakları da olur. Fotofobi ve hipotoni, hafıza kayıpları, insomnia ve davranış bozuklukları da görülür.

ⁱⁱ Eretizm: Cıva zehirlenmesi sonucu görülen huzursuzluk, uykusuzluk, kararsızlık, ürkeklik gibi belirtilerle karakterize psikişik değişiklikler.

Tablo-4: Metalik, İnorganik ve Organik Cıvanın Karşılaştırılması (115)

	Metalik Cıva	İnorganik Cıva	Organik Cıva
Maruziyet şekli	Solunum	Oral	Oral
Primer dağılım	SSS, Böbrek	Böbrek	SSS, Böbrek, Karaciğer
Atılım	Primer Renal, GİS	Primer Renal, GİS	Primer GİS, Renal
SSS bulguları	Tremor	Tremor	Parestezi, ataksi, tremor, dizartri, görme alanı daralması
Pulmoner bulgular	+++	-	-
GİS bulguları	+	+++	+
Renal bulguları	+	+++	+
Akrodini	+	++	-
Tedavi	DMSA	BAL, DMSA	DMSA

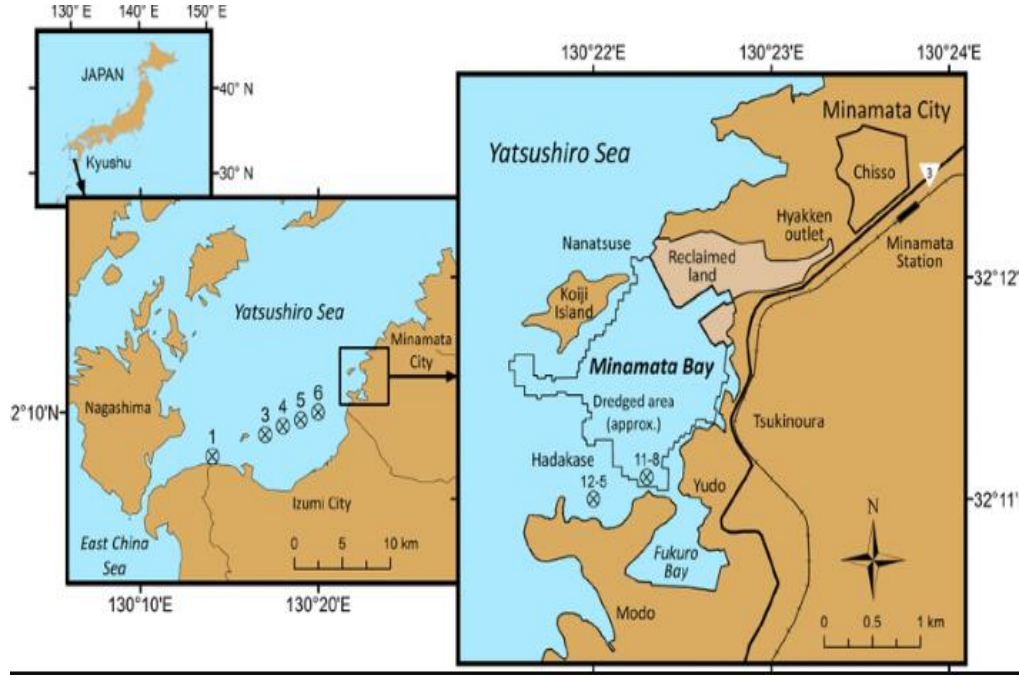
3.1.1.11. Yaşanan büyük cıva zehirlenmeleri

3.1.1.11.1. Minamata hastalığı

Minamata, Japonyanın güney ucunda Kumamoto Prefektörlüğü¹'ne bağlı Kyushu Adasının batı kısmında bulunan 16 288 km² yüz ölçümlü 25 310 (2017) nüfusu olan bir kasabadır (Resim-4).

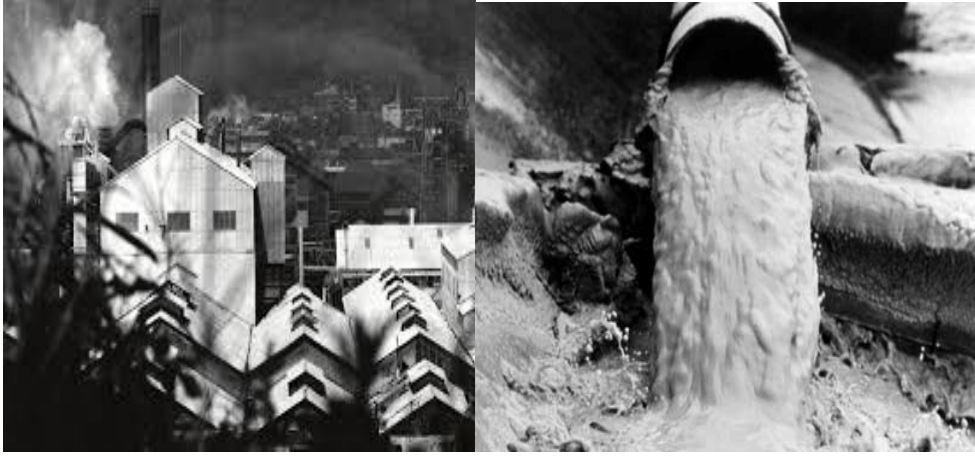
20. Yüzyıl başlarında Minamata, başlıca geçim kaynağı balıkçılık ve tuz üretimi olan yaklaşık 12 000 nüfuslu bir Japon kasabasıydı (119).

¹ Prefektörlük: Japon devlet yapılanmasında bir çeşit eyalet sistemi



Resim-4: Minamata Körfezi haritası (118)

Bir elektrik mühendisi olan Sitagau Noguchi 1906 yılında Chisso firmasının kurdu. Coğrafik durumunun uygunluğu dolayısıyla Minamata Kasabasında Mart 1907 de Chisso Asetaldehit Fabrikasını inşa etmeye başladı ve kısa zamanda üretime geçildi (Resim-5). 1938 yılında fabrikadan ilk metil cıva atılımı başlamıştı. Chisso, 1941 yılında Japonya’da ilk kez asetaldehitten vinil klorür elde etmeyi başardı. 1952 yılında ise, Japonya’nın o zamana kadar yurtdışından satın aldığı oktanolü asetaldehitten üretti. Fabrika ayrıca asetaldehitten bütanol, asetik asit, etil asetat, anhidröz asetik asit, fibrin asetat ve vinil asetat ta elde edilebiliyordu. Chisso elde ettiği bu kimyasal başarılarla Japon kimya sanayisinde en büyük kuruluşlardan biri haline geldi. Kasaba da bu durumla paralel olarak hem ekonomik hem de nüfus açısından hızla büyüdü (120, 121).



Resim-5: Chisso Asetaldehit Fabrikası ve atıkları (122)

Minamata Hastalığının resmen kabul edildiği 1950'nin sonuna doğru Minamata'nın nüfusu 50 000'i geçmişti. Bu yıllarda kasabadaki tüm çalışanların yaklaşık %25'i Chisso Fabrikası ve bu fabrikayla bağlantılı şirketlerde çalışıyordu (120).

Chisso Fabrikasının atık sularında tehlikeli maddelerin bulunabileceği hiç düşünülmemiş ve atık su arıtım sistemi kurulmamıştı. İlk zamanlarda fabrikadan çıkan tozla ilgili bazı şikayetler olsa da şirketin sağladığı iş imkanı ve bölgenin ekonomik kalkınması karşısında bu tolere edilebilir bir rahatsızlık olarak görülmüştü (119).

1944 yılında fabrikanın atık su kanalının bulunduğu bir tarladaki ekinler kurumaya başladı. Ayrıca rüzgar vasıtasıyla yayılan fabrika tozlarından dolayı fabrika çevresindeki tarlalar da kurumaya başlamıştı (120, 121).

1953 yılından itibaren bölge insanlarında ve canlılarında bazı olağan dışı olaylar görülmeye başladı (119-121);

- Kediler çıldırılmış gibi kendi etraflarında dönüyor ve sonrada denize atlıyorlardı. Adeta intihar ediyorlardı. Halk bu görülmemiş duruma “neko-odori-byo” (Dans eden kedi hastalığı, Kedi sarası) adını vermişti (Resim-6).
- Bölgede yaşayan kuşlar uçarken aniden yere düşüp ölüyordu.
- Minamata körfezinde avlanan balık miktarıda gittikçe azalıyordu.



Resim-6: Minamata'da cıva zehirlenmesine maruz kalmış bir kedi (123)

Bölgede yaşayan bazı kişilerde daha önce görülmemiş gitgide ilerleyen birtakım sinirsel ve duyuşal şikayetler meydana gelmişti. İlk yemek çubuklarını tutmakta zorluk çekmeyle başlayan bulgular sonraları ayakkabılarını giyememeye, ayakta durmada zorlanmaya varmıştı. İlerleyen vakalarda konuşmada zorlanma başlamıştı. Özellikle gece artan ağrılar ve uyuyamama, giderek artan sinirlilik hali, durmadan ani çığılıklar atma, kol ve bacaklarını hareket ettirememeye, gittikçe artan vücutta tonik kasılmalar ve nöbetler meydana gelmişti (Resim-7, 8). Terminal dönemde ise kol ve bacaklarda sertleşmeler içe bükülme ve ileri derecede deformiteler, körlük, herhangi bir uyarıya cevap veremez hale gelme ve ölüm oluyordu (120, 121).



Resim-7: “Tomako küvette” (124)

1956 yılında Kumamoto Üniversite Hastanesinde toksik tablonun tam oturduğu ilk hasta tanımlanmış ve o zamana kadar elliden fazla kişinin benzeri

¹Minamata Felaketi ile ilgili çekilmiş en meşhur fotoğrafıdır. Bu fotoğraf W. Eugene Smith (bkz. Resim-10) tarafından çekilmiştir.

şikayetlerle hastanelere geldiği ortaya çıkmıştı. O yıl bu hastalıktan 17 kişi ölmüştü (119, 120). Durum artık tam bir epidemiyeye dönüşmüştü (125).

1956 yılının Nisan ayı sonlarında iki kız kardeş belirgin sinir sistemi şikayetleri ile hastaneye getirildi. Hastanenin çocuk hekimi Kaneki Noda bulaşıcı bir hastalıktan şüphelendi ve başhekimini Hajime Hosokawa ile birlikte 1 Mayıs'ta Halk Sağlığı yetkililerine durumu bildirdi. Bu tarih daha sonra Minamata Hastalığının resmen teşhis edildiği gün olarak kabul edildi (119).

Japon yetkililerin, özellikle Kumamoto Hastanesinin yaptığı araştırmalarda virüslerden bakterilere, ağır metallere genetik hastalılara kadar onlarca etkenden şüphelenilmiş ve araştırılmıştı. Ancak metil cıva hiç incelenmemişti. Bölge yöneticilerin fabrikayı kollayan tavırları ve fabrika yetkililerinin işbirliği yapmaya yanaşmaması sonucu Kumamoto Üniversitesi araştırmacıları fabrika atıklarından numune alamamışlardı. Bulaşıcı hastalık riski, kıt olan maddi imkanların şifa peşinde harcanması, karantinalar derken bölge halkının sosyal bağları kopmaya, insan ilişkileri bozulmaya başlamıştı. Tabiiyle bu durum bölgenin fakirleşmesinin yanında tersine göçüde başlatmıştı (119-121).



Resim-8: Minamata Hastalığı teşhisi konmuş çocuklar (126)

1957 yılında artık tablo “Minamata Hastalığı” olarak anılmaya başlanmıştı (119-121). Kamuoyu gerçek etken bulunana kadar süren zamanda Minamata Hastalığını sadece o bölgede görülen, bulaşıcı ya da kalıtsal bir hastalık olarak algılamayı sürdürdü.

1959 yılında iki klinik uzmanın Minamata'daki hastaların klinik bulgularının 1940 yılında İngilterede tohumların koruyucu kimyasallarla kaplanması işinde

çalışan işçilerde görülen Hunter-Russel Sendromuna¹ benzediğini fark etmesiyle olayın üstündeki esrar perdesi kalkmaya başladı. Yıllarca süren çalışmalardan sonra metil cıva ancak 1968’de resmen hastalık etkeni olarak kabul edildi. Bu tarihten itibaren bu büyük felaketin dahada zarar vermemesi için Japon Devleti çok kapsamlı girişimlerde bulundu, birçok yasal düzenlemeyi ve önlemi uygulamaya soktu (119, 125).

Bu çalışmalar beş grupta incelenebilir (119);

1. Araştırma etkinlikleri
2. Yasal ve yönetsel düzenlemeler
3. Hastalığa yakalananların tıbbi tedavisi
4. Cıva sıvı atık sisteminin geliştirilmesi
5. Çevrenin temizlenmesine yönelik çabalar

Bu çalışmalar kapsamında 1974 yılında cıvaya maruz kaldığı düşünülen balıkların körfezden çıkmamaları için körfeze 1,3 mil uzunluğunda bir ağ gerilmiş, 1976-1990 yılları arasında körfezde “Dip Temizliği Programı” uygulanmıştır. 1978 yılında hastalıkla ilgili araştırmalar için “Minamata Hastalığı Ulusal Enstitüsü” kurulmuş ve 2001’de halka da açılan “Minamata Hastalığı Arşivi” oluşturulmuştur (127). 10 000’den fazla kişiye Chisso şirketince tazminat ödenmiştir (119, 128).

Metil cıvanın bölgeden temizliği “Minamata Hastalığı” tanımlaması yapıldıktan kırk sene sonra mümkün olabilmiştir Körfezdeki balıkların cıva düzeyi, ancak 29 Haziran 1997 tarihinde yenilebilir düzeye inmiştir (119).

Minamata Felaketinden 20 000’den fazla insan değişik seviyelerde etkilenmiştir. Mart 2006’ya kadar 2 955 kişi kesin olarak Minamata Hastalığı tanısı almış ve bunların o tarihe kadar ölmüştür (120, 127).

Minamata Olayı, sebebiyet verdiği acılar, ölümler, sakatlıklar ve kalıtsal bozukluklar ile antropojenik kaynaklı en büyük çevre felaketi olmuştur.

¹Hunter-Russel Sendromu: [Parestesi](#), [ataksi](#) ve konuşma ve görme bozukluğuyla karakterize [metil](#) cıva [zehirlenmesinin](#) neden olduğu bir durum. İngiltere’de üç araştırmacı, D. Hunter, Bomford ve DS. Russel, 1940 yılında tohum dezenfeksiyonunda kullanılan bir maddenin üretim fabrikasında çalışan işçilerde kaza sonucu meydana gelen bir zehirlenme olayını yayımlamışlardır. Fabrikadaki 16 işçi metil cıva etkileniminde kalmışlar, bunlardan dördü hastalanırken on ikisinde belirti ortaya çıkmamıştır. Bu dört hastadaki belirtilerden üçü ataksi, konuşma bozukluğu ve görme alanı daralması Hunter-Russel sendromunun tanısal belirtileri olarak kabul edilmiştir. Günümüzde bu belirtilere duyuşal bozukluklar ve işitme kaybı da eklenmiştir.

Olaydan sonra Minamata Hastalığı Ulusal Enstitüsü'nün yayınladığı raporda şunlar yer verilmiştir:

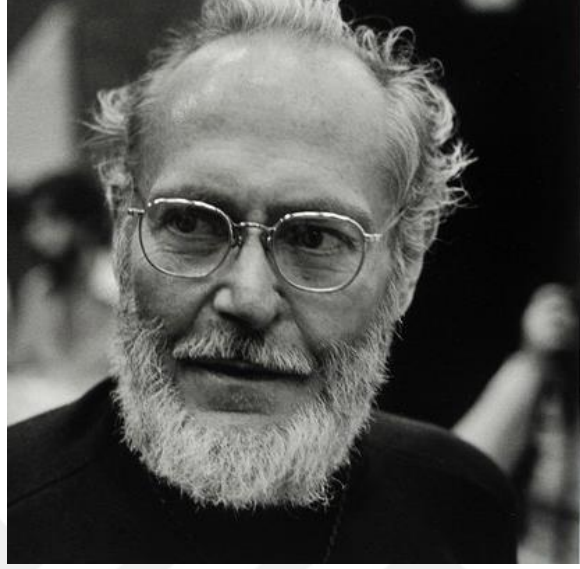
“Minamata Hastalığını yaşamış olan biz Japonlar, aldığımız derslerin ışığında, sadece Japonya’da değil diğer yabancı ülkelerde de, yeryüzünde böylesine bir trajik kirlenmenin olmaması için katkıda bulunmak zorundayız. Bu amaçla, Minamata Hastalığı salgınının, trajik sonuçlarının, Hükümetin hastalığın belirlenmesinden ancak 12 yıl sonra resmen onaylamasının nedenlerini tek tek araştırarak; politikacıların, araştırmacıların, bölgede yaşayanların, olaya yol açan şirketlerin önleyici ve koruyucu önlemleri almalarında görülen gecikmenin nedeni ortaya konulmalıdır...” (64).

Bu büyük faciadan gerekli dersleri çıkaran ve önlemleri alan Minamata’da bu felaketin mağdurları her yıl törenlerle anılmaktadır (Resim-9). Minamata’da bugün evsel ve sanayi atıkları 23 çeşide ayrıştırılarak toplanmaktadır.



Resim-9: Her yıl Minamata’da bu felaketin kurbanları tüm dünyadan gelen misafirlerle beraber törenlerle anılmaktadır (129)

Bu büyük felaketin bütün dünyaya tüm korkunçluğu ile yansıtılmasında çektiği fotoğraflar ile William Eugene Smith¹'in (Resim-10) çok büyük katkıları olmuştur.



Resim-10: William Eugene Smith (1918-1978), (130)

3.1.1.11.2. Dünyadaki diğer büyük cıva zehirlenmeleri

Irak; 1956, 1960 ve 1971 yıllarında fungusit olarak kullanılan metil cıva ile boyalı buğdayların yenilmesi sonucu 50 000 civarında insan zehirlenmiş, yaklaşık 500 kişi vefat etmiştir.

Niigata Bölgesi: Yine Japonya'da 1964-1965 yılları arasında meydana gelen bu olayda bir asetaldehit fabrikasının atıklarının boşaldığı nehirdeki balıkların cıva ile etkileşmesi ve bunların tüketilmesi yaklaşık 650 civarında kişi zehirlenmiştir.

Guizhou; Çin'de bir asetik asit fabrikası civarındaki bir nehre, 1971-2000 yılları arasında cıva içerikli atık deşarj edilmiştir. Çin hükümetinin açıklama yapmaması yüzünden felaketin insan ve çevreye verdiği zararın boyutları bilinmemektedir.

Ontario; Kanada da 1962-1970 yılları arasında bir kloralkali fabrikasının etrafa yaydığı 9 tondan fazla cıva nedeniyle bir çevre felaketi meydana gelmiştir.

¹William Eugene Smith: Amerikalı fotoğraf sanatçısı. Çektiği fotoğraflarla Minamata felaketini tüm dünyaya çok çarpıcı bir şekilde duyurmuştur. "Tomako küvette" bu fotoğraflardan en meşhur olanıdır.

Ayrıca Pakistan, Guetemala, İsveç ve ABD’de benzer daha küçük çaplı zehirlenmeler görülmüştür (125, 131, 132).

3.1.1.12. Cıva yayılımına ve maruziyetine karşı alınması gereken önlemler

Her ne kadar birçok ülkede son yıllarda kullanımı açısından oldukça kısıtlamalar getirilmişse de, cıva gündelik hayatta halen karşımıza sık olarak çıkabilen toksik bir ağır metaldir. Bu nedenle cıva yayılımına ve maruziyetine karşı hem birey hem de toplum olarak tam bir farkındalık halinde olmak gerekmektedir.

Cıva yayılımı ile mücadele kişi, toplum ve devlet bazında bilinçli, planlı ve yaygın bir şekilde yapılmalıdır. Bu meyanda alınması gereken önlemleri şu ana başlıklarda ele alabiliriz;

I. Genel önlemler (37):

- Toplum, cıva maruziyetinden korunma ve maruziyet halinde ne yapılması hususlarında eğitilmelidir.
- Gündelik kullanımdan (özellikle de çocuk ve gebelerin olduğu ortamlardan) cıva tamamen çıkartılmalıdır.
- Madencilik, atık yakma gibi sanayi alanlarında sıkı denetimler ve kurallar işletilmelidir.
- Fosil yakıtların tüketimi minimize edilmelidir.
- Çevreye zararsız toplu taşıma yaygınlaştırılmalı, araç egzoz emisyon ölçümleri son derece sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir.
- Tütün ve mamullerinin içilmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.

II. Kişisel önlemler (37):

- Cıva içerikli araç ve malzemeleri kullanmaktan kesinlikle sakınılmalıdır.
- Cıva maruziyeti saptanan kişilerin aile ve yakın çevresi (özellikle gebeler ve çocuklar) mutlaka cıva maruziyeti açısından kontrol edilmelidir.
- Cıva taşıdığı fiziksel özellikler açısından çocuklar için cezbedici bir oyun aracı olabildiğinden; çocuklar cıva maruziyeti açısından ayrı bir önem arzederler. Çünkü çocuklar bazen terkedilmiş depolarda veya kapalı fabrikalarda buldukları araç-gereçlerden, okul laboratuvarındaki deney

malzemelerinden veya evde kırılan bir termometreden saçılan cıvaya maruz kalabilirler. Bu nedenle çocukların metalik cıvadan korunması adına parlak gümüş sıvılarla oynamamaları açısından mutlaka eğitilmesi gereklidir. Aynı şekilde öğretmenlerin (özellikle fen dersi öğretmenleri) ve okul personelinin de bu konuda eğitimi şarttır. Cıvaya maruz kalma olasılığı en yüksek olan çocuklar, ebeveynleri cıva kullanan tesislerde (klor-alkali tesisi veya cam eşya üretim tesisi gibi) çalışan ve gerekli koruyucu önlemleri (gözlük, maske, üniforma, ayakkabı vb.) kullanmayan kişilerin çocuklarıdır.

- Sanayi bölgelerine yakın yerlerde tutulan deniz ürünlerinin (dip balıkları, karides ve ıstakoz gibi) tüketiminden sakınılmalı, sık deniz mahsülü tüketenler cıva maruziyeti açısından periyodik olarak biyomonitörize edilmelidir.
- Maalesef cıva geçmişte bazı ilaçlarda, diş dolgusu için hazırlanan amalgamlarda da sık olarak bulunan bir ağır metaldir. Bu yüzden bu hususiyetteki ilaçlar ve amalgam dolgular uygun şekilde bertaraf edilmeli, daha güvenli ilaç ve dolgular ile değiştirilmelidir.
- Gebelik düşünen kadınların diş tedavilerini mutlaka gebe kalmadan önce yapmaları, özellikle cıva içeren dolgularını cıvasız dolgular ile değiştirmeleri gerekmektedir.
- Cıva bileşikleri içeren bazı fungusitler dahil olmak üzere, tıbbi olmayan ürünler ve cıva içeren boyalar çocukların erişemeyeceği bir yerde saklanmalıdır.
- Halen Afrika ve Asya'da bulunan bazı ilkel toplumlardaki geleneksel birtakım uygulamalar ile birçok insan cıvaya maruz kalmaktadır. Bu tür uygulamalar yerel idarecilerce kesinlikle önlenmelidir.
- Evdeki cıva içeren eşyalar daha sağlıklıları ile değiştirilmeli, bu eşyaların imhası profesyonellere bırakılmalıdır.
- Cıva saçılımı alanından hızla uzaklaşılmalıdır ve derhal sağlık yetkililerine haber verilmelidir.
- Cıvaya maruz kaldığından endişe eden kişiler mutlaka bir sağlık kuruluşuna başvurmalıdır.

III. Cıvanın kullanıldığı iş kollarında alınacak önlemler (37):

- Bu tür iş yerlerinde çalışanlar (hatta aile bireyleri de) mutlaka hem işe başlamadan önce hem de periyodik olarak tıbbi olarak muayeneden geçirilmeli, gerekli tetkikleri yapılmalı ve düzenli olarak biyomonitörize edilmelidir.
- Bütün iş yeri çalışanları düzenli olarak eğitilmelidir.
- Böyle iş yerlerinde çalışanlar gözlük, maske, üniforma, eldiven gibi tüm koruyucu ekipmanları giyerek çalışmalı, hergün iş bitimi mutlaka duş alıp sonrasında gündelik elbiselerini giymelidirler.
- İşyeri havası cıva açısından düzenli olarak ölçülmelidir.
- İşyeri yakınındaki bitki örtüsündeki cıva konsantrasyonları düzenli olarak ölçülmelidir.
- Yetkililerce bu tür iş kollarının yakınındaki alanlarda hava, su ve toprak örneklerinde düzenli olarak cıva ölçümleri yapılmalıdır.
- Cıvanın kullanıldığı iş kollarında bulunan bacalar ve atık sular uygun yöntemlerle filtre edilmelidir.
- Cıvanın kullanıldığı iş yerlerinde etkin bir şekilde çalışan havalandırma ve aspiratör sistemleri olmalıdır.
- İşyeri sağlığı ve güvenliği kuralları tam olarak uygulanmalıdır.

3.1.1.12.1. Cıva saçılımı

Ortama dökülen cıva 35 ml'den az miktarda ise "az miktarda cıva saçılımı, fazla ise "çok miktarda cıva saçılımı" denmektedir (133, 134).

Cıva saçılımı olduğu zaman ilk yapılacak şey çocuklar ve gebeler başta olmak üzere temizlik yapacak kişi/kişiler haricindekiler ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Alana hayvanların girmesi önlenmelidir. Havalandırma ve ısıtıcılar kapatılmalıdır (dökülen cıva metalik ise buharlaşmayı ve dağılımı azaltmak için). Eğer cilde temas varsa ilgili yer bol sabunlu suyla yıkanmalıdır. Gözler de bol su ile yıkanmalıdır. Ağız yoluyla zehirlenmelerde, metalik cıvanın emilimi olmadığı için hastalar kusturulmamalıdır. Hemen sağlık profesyonellerine ve yerel yetkililere haber verilmeli hasta hızla güvenli bir şekilde sağlık kuruluşuna transfer edilmelidir (37, 133).

Bulaş varsa elbiseler derhal çıkarılmalı ve plastik bir torbaya konulup ağzı kapatılmalıdır. Toplamak için eldeki saat, yüzük, bilezik gibi metaller çıkarılıp (cıva diğer metallerle çok kolay tepkimeye girebilir) kauçuk veya lateks eldiven giyilmelidir. Ciltte varsa kesik, yara gibi yerler mutlaka kapatılmalıdır (hasarlı ciltten özellikle metil cıva çok çabuk emilir). Maske ile çalışılmalıdır (varsa cıva maskeleri en uygun olanıdır). Elektrikli süpürge, çalı süpürgesi veya normal süpürgeler kullanılmamalıdır. Cıvanın küçük parçalara ayrılması ve bulaş alanının büyümesi önlenmelidir. Cıva enjektörle toplanmalıdır. Toplanan cıva asla lavaboya dökülmemelidir. Cıva sızdırmayan cam, demir veya plastik bir kaba konulup iyice kapatılmalıdır. Kirli tabaklar makinada yıkanmamalıdır (buharlaşmayı arttırır), (133, 134).

Çalışılan bölgede mümkün olduğunca az gezilmeli ayakkabıların üzeri galoşla kaplanmalıdır. Dökülen cıva çok az ise yüzeye bant yapıştırılarak toplanmalıdır. Seramik, ağaç, plastik, metal ve cam gibi sert ve pürüzsüz yüzeyler kolay temizlenir. Halı, battaniye gibi tüylü yüzeyler dikkatle toplanmalı veya kesilmelidir. Temizlik sonrası pencereler açılarak ortam iyice havalandırılmalıdır. Toplanan cıva, bulaş olmuş halı, elbise, battaniye gibi eşyalar, temizlikte kullanılan tüm malzemeler plastik bir torbaya konulmalı ve ağzı sıkıca kapatılmalıdır. Teslim edilen yetkililere bilgi verilmelidir (37, 73, 151).

3.1.2. Kurşun

3.1.2.1. Kurşunun fiziksel ve kimyasal özellikleri

Simge: Pb

Atom numarası: 82

Elektron konfigürasyonu: [Xe] 4f¹⁴5d¹⁰6s²6p²

Atom kütlesi: 207,2 $\mu \pm 0,1 \mu$

Erime noktası: 327°C

Kaynama noktası: 1525°C

CAS numarası: 7439-92-1 (33, 135)

Kurşun, Periyodik Tablonun IV A sütununda yer alır ve bu grubun en metalik özellikli elementidir. Çalışmamızda yer alan ve Periyodik Tablonun “Geçiş Elementleri” grubunda bulunan diğer dört ağır metalden farklı olarak kurşun “Geçiş

Sonrası Elementler” grubunda bulunmaktadır. Özgül ağırlığı yaklaşık olarak suyun 11 katıdır. Isıtılırken 327°C’de erir, 500°C’nin üzerinde duman/tütsü (füme) verir ve 1525°C’de kaynar. Yerkabuğunda doğal olarak varolan kurşunun bulunma sıklığı 12,5 gram/tondur (136, 137).

Kurşunun simgesi olan “Pb” Latince “plumbum (kurşun)” kelimesinin kısaltılmış halidir (138).

Kurşun, görünüm olarak gri renklidir ve metalik bir parlaklığa sahiptir (Resim-11). Yumuşaklığından ötürü dövülerek kolayca şekil verilebilir örneğin levha haline getirilebilir ancak düşük çekme mukavemetine sahip olmasından dolayı gerilmeye karşı dayanıklı değildir bu yüzden tel olarak kullanılamamaktadır. Kurşun da korozyona karşı kadmiyum gibi oldukça dayanıklıdır (135).



Resim-11: Kurşun (135)

3.1.2.2. İnsanlık tarihinde kurşun

İnsanların 6000 yıldan fazla bir süredir kurşunu çeşitli şekillerde kullandığına inanılmaktadır (138).

Kurşun Maden Çağında antik uygarlıklarca gümüş üretimi esnasında keşfedilmiştir. İnsanlık tarihinin kurşundan imal edildiği belirlenmiş en eski ürünü, Türkiye’de antik bir Anadolu kentinde bulunan bir kolyedir. Bu kolyenin tahmini yaşı 6000-8000 yıl arasındadır. Kurşunun o zamandan günümüze kadar kullanım alanları (son yıllarda bazı kısıtlamalar getirilmekle beraber) giderek artmaktadır (139, 140).

Kurşun silah sanayinden fosil yakıt üretimine, galvaniz endüstrisinden sağlık alanına kadar birçok endüstri alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle

başlıca kuzey yarım küre olmak üzere dünya atmosferinde yaklaşık olarak 1 000 ton kurşunun sirkülasyon halinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu denli devasa bir saçılımın en önemli nedeni ise 1920 yılında başlayan kurşun katkılı benzin kullanımınıdır (136, 139-141).

ABD’li bilim adamı Thomas Midgley 1920 yılında benzine, hem yanarken motora verdiği zararı (detonasyonu, vurutuyu) önlemek hem de ve daha fazla performans elde etmek amacıyla kurşun katmayı keşfetmiştir (142).

Bu keşifle beraber ilk üç dönemi MÖ 5000-3000 yılları arasında Bakır Çağı, Tunç Çağı, Demir Çağı adları altında yaşanmış olan Maden Çağı’nın dördüncü dönemi uzunca bir aradan sonra MS 1920 yılından itibaren “Kurşun Çağı” olarak yaşanmaya başlanmıştır.

İnsanlık tarihinde şimdiye kadar hiçbir ağır metal veya diğer kirletici bu denli küresel bir kirliliğe sebep olmamıştır. Dahada dramatik olanı bunun hala devam ediyor olmasıdır.

Bu durumu belkide en çarpıcı şekilde ortaya koyan kişi “Kurşunlu Benzinin Gizli Tarihi” adlı kitabında Jamie Lincoln Kitman’dır. Kitman’ın şu cümleleri oldukça çarpıcıdır;

“Günümüzde insan bedeninde bulunan kurşun miktarı, olağan değer üç yüz-beş yüz katı kadardır. İngiltere Çevre Kirliliği Komisyonununun 1983 tarihli raporlarında yeryüzünde kurşundan etkilenmemiş toprak parçasının neredeyse “yok gibi” olduğu yer alıyor. Buna insanların ayak basmadığı kara parçaları da dâhildir” (142).

“Oysa otomobillerin çalışabilmesi için benzine kurşun katılmasını gerektirecek en küçük bir neden bulunmuyordu. Tabii benzine kurşun katma patentini alan bu şirketlerin bunu bir zorunluluk olarak pazarlayıp muazzam servetler elde etme planları dışında” (142).

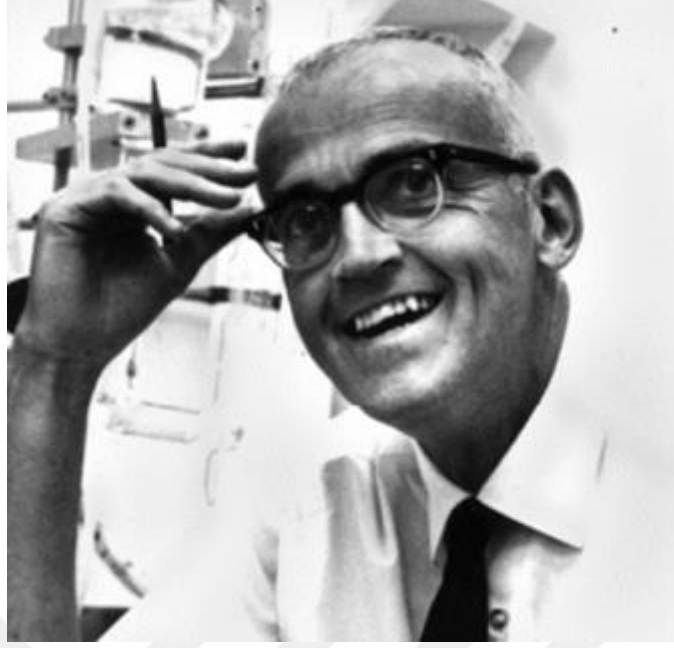
“Kâr etmenin milliyeti olur mu? Neden üçüncü dünya ülkelerinde ve diğer pek çok yerde kurşunlu benzin hâlâ satılmaktadır? Kattılar ve soluduğumuz havayı, suyumuzu, gıdalarımızı bilinen en korkunç zehirlerden biriyle, bir ağır metalle,

çevreden asla yok olmayacak kurşunla zehirlediler. Birileri salt çevreyi değil geçen yüzyılın başından beri atalarımızı, bizi ve çocuklarımızı da zehirlediler” (142).

Sanayi Devrimi ile başlayan atmosfere devasa boyutlardaki kurşun salınımını durdurabilmek için bazı bilim insanları çok büyük mücadeleler vermiş ve çeşitli araştırmalarla kurşunun çevre ve canlılara olan zararlarını ortaya koymuşlardır.

Kurşunun zararlarının bilimsel olarak ispatı ve dünya kamuoyunun dikkatinin çekilmesi için en büyük mücadeleyi yapan kişiye ABD’li bilim insanı Clair Cameron Patterson’dur (Resim-12). Patterson 1965’te yayınladığı bir raporda okyanuslarda yaptığı ölçümlerde suyun derinliklerine inildikçe -baryum gibi diğer ağır metallere aksine- kurşun miktarının azaldığını yazdı. Bunun nedeninin ise atmosfere insan kaynaklı kurşun salınımının –özellikle kurşunlu benzin kullanımının- olduğunu iddia etti. Yine bu raporda bir ABD vatandaşı kanındaki kurşun miktarının normalin 100 katı olduğunu bildirdi. Bu raporla devletlerin politikalarını belirleyen petrol ve kimya şirketlerini, bu şirketlerin paralı askerleri konumunda olan düzmece raporlarla kamuoyunu yanıltan araştırmacıları ve bu sektörden nemalanan birçok kişi ve kurumu karşısına alan Patterson ve arkadaşları 1970’te Grönland ve Antarktika’da ki insanlık tarihinin kaydı gibi olan bakır buz kütlelerinde ölçümler yaptı. Bu ölçümlerde buzun derinliklerine inildikçe kurşun miktarının azaldığını ispat ettiler (143).

İçeriğinde normal benzine göre 31 kat fazla kurşun bulunan ve bir PR çalışması ürünü olarak sanki dünya insanların hayatına kolaylık getiriyormuşçasına adı “süper benzin” konulan bu zehir kaynağının foyası Patterson’un mücadelesi sonunda ortaya çıkmıştır. En nihayetinde 1973 yılında ABD’de içindeki kurşun oranı %60 azaltılan kurşunlu benzin 1987’de ABD’de 1993 yılında ise Avrupa Birliğinde tamamen yasaklanmıştır (143).



Resim-12: Clair Cameron Patterson (1922-1995), (143)

Türkiye’de ise 11 Haziran 2004/25489 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “Benzin ve Motorin Kalitesi Yönetmeliği” gereğince; 1 Ocak 2005 tarihinden itibaren kurşunlu benzindeki kurşun oranı aşağıya çekilmiş, 1 Ocak 2006 tarihinden itibaren kurşunlu benzinin satışı yasaklanmış ve 1 Ocak 2007 tarihinden itibaren de Avrupa Birliğinin ilgili mevzuatı ile birebir uyumlu benzin ve motorin üretimine başlanmıştır (144).

Dünyada en yüksek kurşun kullanımı Kuzey Amerikadır ve 20. yüzyıl boyunca kullanılan tahminen 7 000 000 ton kurşun ile ABD birinci sıradaki kirletici ülke konumundadır. Halen ABD’nin yıllık kurşun tüketimi 227 250 ton civarındadır (139, 140, 142).

3.1.2.3. Kurşunun bileşikleri ve alaşımları

Kurşunun doğada saf metal olarak bulunma oranı çok düşüktür. Kurşun, başlıca inorganik bileşikler (kurşun arsenat, kurşun arsenit, kurşun kromat, kurşun fluoroborat, kurşun nitrat, kurşun tiyosiyanat gibi) yapmakla beraber organik bileşiklerde (tetrametil kurşun, tetraetil kurşun gibi) yapabilir. Bunun yanında diğer elementlerle alaşımlarda oluşturabilir (145).

Tabiatı gereği kurşun katı olarak çökme eğiliminde olan bir ağır metaldir ve genelde kompleks oluşturmaz. Çevreye salınan kurşun özellikle sülfür ve karbon başta olmak üzere doğadaki çeşitli maddeler ile zor çözünür inorganik bileşikler oluşturur. Ayrıca az miktarda organik bileşiklerde yapabilir (146).

Doğada en çok bulunan kurşun bileşikleri inorganik kurşun bileşikleri olan; galen, serüzit ve anglezittir (136, 137).

Galen (PbS): %86,6 Kurşun ve %13,4 sülfür içerir. Ayrıca demir, çinko, antimuan, selenyum, gümüş ve altın içerebilir. Gümüş içeriğinden dolayı simli kurşun adını alır. Yüksek özgül ağırlığa sahiptir. (Resim-13), (135).



Resim-13: Galen (135)

Serüzit (PbCO₃): Kurşunun karbonla oluşturduğu serüzit, kristal yapısındadır. Yeşil, mavi, gri veya şeffaf olabilen mineralin saf olanı beyaz renklidir. Özgül ağırlığının yüksek olması, elmas parıltısında olması ve nitrik asitte çözünebilmesi ayırıcı özellikleridir. (Resim-14), (135).



Resim-14: Serüzit (135)

Anglezit ($PbSO_4$): Kurşunun sülfatla oluşturduğu bu inorganik form doğada diğer ikisine kıyasla daha az oranda bulunur. Çoğunlukla galenit çekirdeğini çevrelemiş olarak bulunur (Resim-15), (135).



Resim-15: Anglezit (135)

Kurşun ayrıca, kurşun monoksit (Litarj, Mürdesenk, PbO), kurşun dioksit (PbO_2), kurşun trioksit (PbO_3), kurşun tetraoksit (Sülyen, Pb_3O_4), ve dikurşun oksit (Pb_2O) gibi inorganik oksitli bileşiklerde oluşturur. Bu bileşiklerin en dayanıklısı kurşun monoksittir (135).

Metalurjik yöntemlerle saflaştırılabilen kurşun dört gruba ayrılır (135);

I- Saf Kurşun: Yüksek saflık derecesinde rafine edilmiş kurşundur.

II- Kimyasal Kurşun: Oldukça yüksek saflıkta, fakat bünyesinden gümüş çıkarılmamış kurşun olarak tanımlanmaktadır.

III- Asit-Bakır Kurşun: Rafine kurşuna sadece bakır eklenerek elde edilmiş kurşundur.

IV- Normal Gümüşsüz Kurşun: Gümüşü de çıkartılmış rafine kurşundur.

Günümüzde kurşunun başlıca antimuan, kalsiyum ve kalay ile olmak üzere çeşitli elementlerle alaşımlarında yapılmaktadır (135).

Endüstriyel olarak ise hem organik hem inorganik kurşun bileşikleri yaygın biçimde kullanılmaktadır. İnorganik kurşun, atmosferde partiküller halinde bulunur ve çökme eğilimindedir. Organik kurşun ise uçucu olup, su ve besinlere daha çok karışmaktadır. Bu yüzden canlıları organik kurşun bileşikleri inorganik kurşun bileşiklerine göre daha fazla etkilemektedir (147,148).

Doğada organik kurşun bileşikleri çok az olmasına rağmen çevreyi en çok kirleten şey, içinde metil kurşun gibi organik bir kurşun bileşiği bulunan kurşun katkılı akaryakıt (“Süper benzin (?)”) kullanımınıdır. Dünyanın birçok ülkesinde her ne kadar “kurşunsuz benzin” adı altında benzin üretimi yapılsada halen doğaya kurşun salınımındaki en önemli kaynak fosil yakıt tüketimi yapan motorlu taşıtlardır. Bu amaçla kullanılan organik kurşun bileşikleri kurşun tetraetil ve kurşun tetrametil gibi alkil kurşun bileşikleridir (141).

3.1.2.4. Kurşunun kullanım alanları

Günümüzde kurşunun başlıca kullanım alanları şunlardır (31, 135, 142, 145, 149);

- Benzin üretimi: Fosil yakıtların destilasyonu ile elde edilen benzin, içten yanmalı motorlarda yanarken vurunmaya (detonasyona) neden olur. Bu vurunma motora zarar verir. Bunu önleyebilmek ve motorun performansını arttırabilmek amacıyla benzine kurşun tetrametil veya kurşun tetraetil katılmaktadır.

- Akü ve pil imalatı: Sadece basit pillerde ve motorlu araç akülerinde değil, askeri teçhizatların bataryalarından güneş pillerine, haberleşme araçlarından ışıklandırma tertibatlarına kadar birçok sistemde kurşun alaşımli levhalar kullanılmaktadır. Bu alaşımın içinde kurşundan başka kalay, antimuan, arsenik gibi bazı maddelerde bulunmaktadır.
- Kabloların kaplanması: Elektrik, telefon, telgraf kabloları gibi birçok kablo zarar verici dış etkenlerden muhafaza amacıyla kurşun ile kaplanır. Bu kaplamanın en önemli sebebi nem ve diğer tahrip edici etkenlere karşı mukavemet sağlayabilmektir. Kabloların kurşunla kaplanmasında dayanıklılığı arttırmak için kalsiyum, kalay ve arsenik gibi elementler ilave edilir.
- Lehim: Lehimlerde çoğunlukla %30-40 civarında kurşun bulunmaktadır.
- Radyasyon kalkanı: Kurşun iyonizan ışınların önlenmesinde radyasyon ile kirlenmeksizin kullanılabilir. Kadmiyum, parafin veya su gibi hidrojenli maddeler nötronları absorbe ederler ama bu absorpsiyon sırasında gama ışınlarının yayılımı meydana gelir. Kurşun gama ve nötron ışınlarının (özellikle gama ışınlarının) geçişini engelleyen bir ağır metaldir. Bu özelliği sebebiyle insan vücudunun radyasyondan korunmasında, radyasyon yayan X-ray, bilgisayarlı tomografi, skopi gibi cihazların kurulu olduğu alanların izolasyonunda, radyoaktif madde içerikli materyalin naklinde kurşun kullanılır.
- Boya sanayinde: Beyaz kurşun (Üstübeç), çok uzun zamandan beridir beyaz bir boya olarak kullanılmaktadır. Kırmızı kurşun (Sülüğen), özellikle gemilerde, köprülerde, çelik konstrüksiyonlu yapılarda, su ve yakıt tanklarında pasa ve aşınmaya karşı koruyucu olarak kullanılan standart bir boyadır. Ayrıca mürekkep yapımından binaların dış kaplama boyalarına kadar birçok alanda renk verici, korozyon önleyici, esneklik sağlayıcı ve sağlamlaştırıcı olarak çeşitli kurşun bileşikleri kullanılmaktadır
- Cam imalatı: Kurşunlu cam kırılmaya karşı daha dayanıklıdır. Buna karşın ısı yalıtımı açısından ise daha zayıftır. Ayrıca kurşun cama parlaklık ve rezonans verir. Cam imalatında kullanılan kurşunun camın saydamlığının bozulmaması için çok yüksek saflıkta olması gerekir.

- Balast yapımı: Ucuzluğu, kolay işlenmesi ve yüksek özgül ağırlığı gibi özellikleri nedeniyle başta lokomotifler olmak üzere tekerlekli araç balanslarında; uçaksavarlarda, gemi omurgalarında ve uçak pervanelerinde kullanılır.
- Borularda: PVC su borularının üretiminden önce esnekliği, korozyona karşı direnci ve erime noktasının düşük olması gibi özellikleri nedeniyle kurşun hem su borularında hem su borularının eklem yerlerinde hem de su tanklarında kullanılır.
- Alaşımlarda: Pirinç, çelik ve bronz başta olmak üzere birçok alaşıma esneklik, dayanıklılık ve işlenebilirlik gibi özellikler kazandırmak için kurşun ilavesi yapılır.
- Paketlemede: Kalınlığı 0,01 mm olan kurşun yapraklar ile tıbbi malzeme ve askeri mühimmat gibi nem ve ışıktan korunması istenen malzemelerin paketlenmesi yapılmaktadır.
- Seramik kaplamacılığı: Seramik sanayinde gerek katkı maddesi gerekse boyar madde olarak kurşun kullanılmaktadır.

3.1.2.5. Kurşun maruziyeti

Kurşun, insan vücudunda bilinen hiçbir fonksiyonu olmayan, biyokimyasal reaksiyonlarda yer almayan ama birikebilen, son derece nörotoksik bir ağır metaldir. İnsanoğlunun faaliyetleri sonucu doğaya zarar veren ilk metal olan kurşun atmosfere hem saf metal hem de bileşik olarak yayılabilmektedir. Her iki halde de toksik özellik taşıdığından çevresel kirlilik yapan en önemli ağır metaldir (139, 140, 147, 148).

Kurşun maruziyeti en çok solunum yoluyla olmak üzere -ki bu yolla etki eden başlıca kurşun bileşikleri organik kurşun bileşikleri olan tetraetil ve tetrametil kurşundur- sindirim yolu ve deri yolu (nisbeten çok az) ile meydana gelmektedir.

Hem sanayideki ve şehir hayatındaki çok yaygın kullanımı hem de doğal çevrede fazla bulunması nedeniyle kurşun mesleki açıdan ve çevresel etmenler cihetiyle diğer ağır metallere göre çok daha global bir kirleticidir. Kurşunun etkilediği insan sayısı neredeyse tüm dünya nüfusudur. Dolayısıyla kurşun

zehirlenmesi (Plumbizm) tüm dünya ülkelerinin çok ciddiye almaları gereken bir tehlikedir. Nörolojik toksitesinin baskın oluşundan dolayı sinir sisteminin olgunlaştığı yaşamın ilk yıllarında etkileri çok daha dramatik seyreden kurşun maruziyeti için başta WHO olmak üzere birçok sağlık kuruluşu oldukça kapsamlı çalışma ve araştırmalar yapmıştır (147, 148).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (USA Centers for Disease Control and Prevention, CDC)'nin yapmış olduğu bir çalışmaya göre (büyük çoğunluğu geri kalmış ülkelerde olmak üzere) dünyada 4 milyondan fazla hanedeki çocukların kan kurşun seviyelerinin normalden fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bunun en büyük sebebinin de bu ülkelerde benzine tetraetil kurşun ve tetrametil kurşun katılmasıdır. Kurşun katkılı benzin kullanan bir aracın yılda yaklaşık 1 kg kurşunu çevreye yaydığı tahmin edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda otoyollardan uzaklaştıkça havadaki ve yerkabuğunun derinliklerine inildikçe de topraktaki kurşun yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle endüstriyel alanlarda ve şehirlere yakın yerlerde yetiştirilen tarımsal ve hayvansal ürünlerden alınan örneklerde normalin çok üzerinde kurşun konsantrasyonları saptanmaktadır (21, 150).

Mesleki maruziyet açısından başlıca akü sanayinde çalışanlar olmak üzere hemen hemen kurşunla ilgili tüm sanayi kollarındaki çalışanlarda akut veya kronik maruziyet olabilmektedir.

1960'lara kadar kurşun alaşımlı metal su borularındaki ve su tanklarındaki kurşunun suya karışması, bu tarihten sonraki yıllarda ise kullanılan bakır alaşımlı su borularının ek yerlerindeki lehimlerde bulunan kurşunun suya karışması (suyun asiditesiyle doğru orantılı olarak) kurşun maruziyetine sebebiyet vermiştir. Halen bu şekildeki eski su şebekelerinden geçen içme suları, WHO tarafından önerilen 0,01 mg/L kurşun düzeyinin çok üzerinde kurşun içermektedir (139, 140, 151, 152).

Bunların dışında kurşun içeren boyalar ile boyanmış ortamlarda yaşayanlarda, pestisit olarak kurşun arsenatın kullanıldığı tarım alanlarından beslenenlerde, seramik kaplı tabaklarda saklanan asidik besinleri tüketenlerde, madencilik yapılan bölgelerde ikamet edenlerde, tehlikeli atık bölgelerine yakın yerlerde yaşayanlarda, kurşun asetat içeren saç boyası ve kozmetik ürün kullananlarda, fabrika atıklarının

artılmadan su kaynaklarına döküldüğü bölgelerdeki balık ve su ürünlerini tüketenlerde yüksek oranlarda kurşun maruziyeti olabilmektedir (21, 31, 139, 140).

Bugün ABD gibi çok gelişmiş bir ülkede bile takriben 1-5 yaş arası yaklaşık yarım milyon çocuğun kan kurşun seviyesi CDC'nin tavsiye ettiği kan kurşun referans seviyesinin beş katının üzerindedir (150).

İnsanlarda günlük kurşun alımı 20-400 µg arasındadır. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkıları Uzman Komitesi (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) kurşun için geçici olarak tolere edilebilen haftalık alım miktarını (Provisional Tolerable Weekly Intake, PTWI) yetişkinlerde 3 000 µg, çocuklarda ise 1 500 µg olarak belirlemiştir (153, 154).

Bizim ülkemizde “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelik” te içme ve kullanma sularındaki kurşun miktarı için limit değer 10 µg/L, “Doğal Mineralli Sular Hakkında Yönetmelik” te ise doğal su kaynaklarında bulunabilecek maksimum kurşun miktarı 0,01 mg/L olarak belirtilmiştir (155-157).

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (USA Environmental Protection Agency, EPA), halkın soluduğu havadaki kurşun konsantrasyonunun, üç ay boyunca ortalama olarak 1,5 µg/m³'den daha yüksek olmaması gerektiğini belirtmektedir. ABD İş güvenliği ve Sağlığı İdaresi (USA Occupational Safety and Health Administration, OSHA) 8 saatlik her iş günü için çalışma ortamı havasındaki kurşun konsantrasyonunu 50 µg/m³ ile sınırlamaktadır. Yine OSHA'ya göre işçiler için kan kurşun seviyesinin 50 µg/dL'nin üzerinde olması kurşun maruziyetini göstermektedir (149).

Tablo-5'te EMA'nın kurşun için izin verdiği günlük maruziyet sınırları yer almaktadır (74).

Tablo-5: EMA'nın Kurşun İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları (74)

Kurşun (Pb)			
	Oral	Parenteral	Solunum
Günlük maruziyet sınırı (µg/gün)	5	5	5

3.1.2.6. Kurşunun absorpsiyonu

Kurşun ve kurşun bileşikleri çok toksik maddelerdir ve ağır metallerin genelinde olduğu gibi organik kurşun bileşikleri (özellikle benzine katılan tetrametil kurşun ve tetraetil kurşun) inorganik kurşun bileşiklerine göre çok daha zehirlidir. Kurşun ve bileşikleri vücuda solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri yolu ile girmektedir. Kurşun, en sık kurşunla enfekte havanın solunması ile akciğerlerden vücuda alınır. Atmosfere yayılmış, çapları 2,5 µm'den küçük kurşun partiküllerinin %90'ı alveoller tarafından absorbe edilerek kana karışır. Çocuklarda ise bu oran %96'dır (158, 159).

Kurşun içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi ve havadaki kurşunun ağızdan yutulması ile de vücuda kurşun alınabilir. Sindirim yolu ile vücuda giren kurşunun emilip kana geçme oranı alan kişiye (kişinin yaşı, midenin asiditesi ve sindirim sistemi epitelinin durumu) ve alınan kurşuna (kurşunun bileşiği, miktarı ve midede çözünbilme oranı) göre değişir (158).

Yetişkinlerde oral alınan kurşunun yaklaşık %10-15'i emilirken, çocuklarda bu oran %40 civarındadır. Mide Ph'ı azaldıkça kurşunun sindirim kanalından emilimi artmaktadır. GİS epitelinin hasarlı olduğu (ülseratif kolon, chron hastalığı, duodenal ulkus gibi) durumlarda kurşunun barsaktan kana geçiş oranı artar (153, 154).

Organik kurşun bileşikleri, inorganiklere nazaran gastrointestinal kanaldan daha fazla emilmektedir. Diyetle alınan kurşun, kalsiyum ve demir başta olmak üzere birçok mineralin absorpsiyonunu azaltmaktadır. Buna mukabil kalsiyum ve çinkonun diyetle az olmasında alınan kurşunun emilimini arttırmaktadır (139, 140, 160).

Havadaki kurşunun cilde yapışması veya direk olarak kurşunla temas edilmesi ile de deriden kurşun alımı olabilir. Cilt bütünlüğünün olmadığı yerlerden kurşunun geçişi daha fazla olmaktadır. Kurşunun diğer iki yola oranla deriden absorbe olma oranı çok daha azdır (145).

3.1.2.7. Kurşunun dağılım ve metabolizması

Normal popülasyon için kabul edilebilir kan kurşun düzeyi üst sınırı 15 µg/L iken kurşun ile alakalı iş kollarında çalışanlar için bu sınır 49 µg/L'dir. Oral yoldan alınan kurşun miktarları, Avrupa'da 30 µg/gün'den az iken ABD'de 100 µg/gün civarındadır. Ülkemizde ise 70 µg/gün düzeylerindedir (33, 149, 161).

Günümüz insanının vücudundaki toplam kurşun yükü yaklaşık 125-200 mg kadardır ve bu miktar sanayileşme öncesi yaşamış insan iskeletlerindeki kurşun miktarının 500-1000 katıdır (139, 140).

Herhangi bir yolla vücuda alınıp kana geçen kurşunun %85-90'ı kısmı eritrositlerce, %9-14'ü albümüne bağlanarak, %1'i serbest olarak taşınır (153, 154). Vücuda alınan kurşun, kalsiyuma iyonik olarak benzemesinden dolayı kalsiyum iyon taşıyıcıları tarafından taşınır. Kurşun, kalsiyum taşıma mekanizması ile yarıştığı için diyetdeki kalsiyum içeriğinin azlığı kurşun emilimini artırır. Yani kurşun ile kalsiyum emilimi ters orantılıdır. Kurşunun kalsiyum ile girdiği yarış, presinaptik reseptörde gerçekleştiğinden asetilkolin salınımını uyan kalsiyumun etkisi baskılanır ve "end-plate" potansiyelde azalma ortaya çıkar. Kurşun divalan katyon olduğu için sülfidril gruplara bağlanma kapasitesi oldukça yüksektir ve oluşturduğu ürünler enzim ve proteinleri inhibe eder (138).

Kurşun, eritrositlerde pirimidin 5-nükleotidaz aktivitesini bozar ve eritrositlerdeki pirimidin nükleotidlerinin artmasına yol açar. Bu eritrositlerin olgunlaşmasını önler, fragil halde kalan eritrositlerin yıkımı arttığından anemi ortaya çıkar. Bu durum kurşun toksikasyonunu ilk rastlanan semptomudur. Kurşun, hem sentezinde çok kilit rol oynayan δ-aminolevulinik asit dehidratazenzimi (ALAD), (bu enzim δ-aminolevulinik asitten (ALA) porfobilinojen oluşumunda görevlidir) ile ferroşelataz enzimini (bu enzim ise protoporfirin IX'den hem oluşumunda görev alır) de inhibe eder. Kurşunun kandaki düzeyinin 200 µg/L'yi aşması ile ALAD aktivitesinin yaklaşık yarısı inhibe olur. Kurşun, ayrıca Na⁺/K⁺ATP-az pompasını ve eritrositlerin zar yapısını bozarakta eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltmaktadır (162).

Tetrametil kurşun ve tetraetil kurşun bileşiklerinin spesifik biyokimyası ve toksikolojisi inorganik kurşun bileşiklerinden çok farklıdır. Tetrametil kurşun ve tetraetil kurşun bileşikleri vücutta cytochrome P-450 tarafından katalize edilen oksitleyici dealkilasyon sistemi tarafından karaciğerde metabolize edilir. Bu işlemler esnasında bu kurşun bileşikleri trimetil kurşun ve trietil kurşun metabolitelerine ve inorganik kurşuna dönüşür. Trimetil kurşun ve trietil kurşun bileşikleri vücuttaki sıvılarda daha iyi çözünebildiğinden yayılımı daha kolay olur (138, 163).

Kurşunun membran bağlanma alanları için kalsiyum ile yarışması sonucunda SSS'de mitokondrial solunum başta olmak üzere birçok normal işlevde bozulmalar meydana gelir. Ayrıca ALA dehidrataz enziminin inhibisyonu dolaşımdaki ALA düzeyinin artmasına neden olmakta ve SSS'den Gama aminobütirik asitⁱ (GABA) salınımını azaltmaktadır. Vücutta dolaşan kurşun SSS'i koruyan kan-beyin bariyerini oluşturan hücrelerin işlevlerini bozarak bu yollarda tüm SSS'e (özellikle beyine) zarar verir. SSS başta olmak üzere lipit yoğunluğu yüksek olan dokular organik kurşun bileşiklerinin etkilerine karşı çok daha hassastırlar (153, 154, 159).

Maruziyet uzun sürer ve günlük detoksifikasyon kapasitesi aşılsa vücut dolaşımına katılan kurşun -başka bir maddeye dönüştürülemediğinden- intrasellüler sıvıya geçer. İntrasellüler sıvıdanda karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrekler gibi yumuşak yapıdaki organ ve dokulara geçerek buralarda birincil birikimini yapar. Daha sonra ise daha sert yapıda olan kemikler, dişler, tırnaklar, saç ve kıllar, iskelet ve kalp kası ve SSS'de ikincil birikimini yapar. Yetişkinlerdeki total kurşunun %3'ü yumuşak dokularda, %2'si kanda, %95'i kemiklerde bulunurken çocuklarda ise %74'ü kemiklerde birikir (21, 136). Depo kurşun hamilelik veya kemik kırılması gibi durumlarda tekrar kana karışarak diğer organlara geçer (31).

Özellikle 6 yaşın altındaki çocuklar metabolizma hızlarının yüksekliğinden dolayı kurşun zehirlenmesine karşı çok daha hassastırlar. Bu yüzden kurşun maruziyeti olmuş çocuklardaki kan kurşun konsantrasyonu yetişkinlerden daha fazladır (161).

ⁱ GABA: Gama aminobütirik asit engelleyici nörotransmitter olarak sinir sisteminde aktif rol oynayan kimyasal bir maddedir. Bu basit amino asit bazı hayvanlarda periferik bir nöronal iletilici ve insanlarda muhtemelen bir beyin iletilicisidir. Etkisi her zaman inhibitördür. GABA salınımının (kurşun zehirlenmesi ile de meydana gelir) veya etkisinin blokajı konvülsiyonlara yol açar.

Karaciğer, kas dokusu gibi yumuşak dokularda biriken kurşunun yarılanma ömrü 35-40 gün iken, kan-beyin bariyerinin daha zor geçilmesi nedeniyle kurşunun beyin dokusunda yarılanma ömrü bir yıldan fazladır. Kemik, diş gibi sert dokularda ise biriken kurşunun yarılanma ömrü 20-25 yıl kadardır. Bu yüzden kurşunun vücuttan atılma hızı oldukça yavaştır (159).

Kan kurşun düzeyi ölçümü kurşun toksikasyonu açısından en çok kullanılan yöntem olsa da süt, beyin omurilik sıvısı, tükürük, diş, kord kanı, kemik, saç, tırnak, idrar ve gaitada bu amaçla analiz edilebilmektedir (161).

Kurşunun vücuttaki dağılım ve metabolizması sonucu eritrositlerde ortaya çıkan bozukluklar ve vücut protein yapılarında oluşan fonksiyon bozuklukları reversibl toksik etkilerdir. Ancak kan-beyin bariyerini tahrip etmesi ve beyin gelişimini bozması irreversibldir. Bu toksik etki başta fetüste ve çocuklarda olmak üzere kalıcı patolojilere yol açar (164).

3.1.2.8. Kurşunun atılımı

Ağız yolu ile alınan kurşunun emilemeyen kısmı dışkı ile itrah edilirken absorbe edilen kısmı ve diğer yollarla vücuda alınan kurşun başlıca idrar ile atılır. İdrar ile günlük olarak 350 µg/L'lik kurşun atılımı yapılabilir. Bunun dışında safra, tükürük, ter, süt, tırnak ve saç ile de kurşun atılımı olabilir. Maruziyet devam etmezse kemiklerde depo edilmemiş kurşunun yetişkinlerde %99'u, çocuklarda ise %32'si idrar ve dışkı ile atılır (31, 136, 139, 140).

3.1.2.9. Kurşunun toksik etkileri

Kurşun, Maden Çağı'ndan itibaren insanlarca kullanılmış ve insanlarda oluşturduğu olumsuz etkileri, bilinen tarihin ilk zamanlarından beridir gözlemlenmiştir. Kurşunun toksisitesi MÖ 2000'li yıllarda tanınmaya başlanmış ve kaydedilmiştir. Yunan filozofu Colophon'lu Nikander MÖ 250 yılında kurşun zehirlenmesinden kaynaklanan kolik ve anemi hakkında bilgi vermiştir. Hipokrat

(MÖ 450-380) kurşun zehirlenmesinin olaydaki etkisini bilemese de yiyecek ve şarapla Gut arasındaki ilişkiyi farketmiştir (138).

Daha sonraları kurşunun özellikle günlük hayatta sık kullanılmaya başlandığı Romalılar döneminde Gut hastalığı Roma toplumunun üst sınıfları arasında oldukça yaygınlaşmıştır (138).

İlk çağlarda kurşundan ilkel silahlar yaparak faydalanan insanoğlu daha sonra kapkacak yapımından süs eşyası yapımına kadar çok çeşitli alanlarda kurşunu kullanmıştır. Tarihte önemli bir imparatorluk inşa etmiş Romalılar şehirlerindeki su borularında ve depolarında kurşun kullanmıştır. Roma Tarihini araştıran bilim insanları Roma İmparatorluğunun yıkılış sebeplerinden biri olarak Roma elitlerinin kurşundan zehirlenmesini işaret etmektedirler (bkz. Bölüm 3.1.2.11.), (140). Bu tez doğruysa kurşun, imparatorluk yıkan bir ağır metal olarak tarihe geçmiş demektir.

Tarihi irdeleyen tezlerin varsayımlarını bir yana bırakırsak günümüzde kurşunun insan ve çevreye olumsuz etkileri artık bilimsel olarak ispatlanmıştır. Kurşunun hedef organları SSS, hemopoetik sistem, üreme sitemi ve iskelet sistemidir. Özellikle fetüste ve çocuklarda olmak üzere kurşun her yaşta çok ağır tablolara yol açabilmektedir.

Fetal dönemden itibaren çocuklar kurşun zehirlenmesine karşı hem daha açık hemde çok daha hassastırlar. Çünkü intrauterin dönemde kurşun, kan-plasenta bariyerini hem rahatlıkla geçebilmekte hem de onu tahrip ederek fetüs için risk oluşturabilmektedir. Anne sütü alan çocuklarda ise kurşun anne sütüne kolayca geçebilmektedir. Kurşun molekülleri ağırlıklarından dolayı yer çekimi etkisiyle yere yakın havada daha yoğun bulunurlar, küçük çocuklarda bu havayı soluduklarından özellikle 18-24 aylık çocuklar kurşunla kirlenmiş havadan daha çok etkilenmektedirler. Yine bu çağdaki çocuklar çevreyi ve etraflarındaki şeyleri tanıma döneminde olduklarından kurşun bulaşmış materyallerle oynayıp ağızlarına götürebilecekleri için kurşun maruziyeti açısından daha da riskli bir durumdadırlar (136, 165).

Dahada kötü olanı kurşun toksikasyonlarının çocuklarda en sık görülen formunun asemptomatik kurşun zehirlenmesi olmasıdır. Bu çocuklarda kan kurşun

seviyeleri normalin üstünde olsa bile semptom vermeyebilir. Böyle hastalar ancak tarama testleri ile saptanabilmektedirler. Çocuklarda iştahsızlık, ajitasyon, uyku bozuklukları, baş ve karın ağrısı, bulantı ve kusma, eklem ve kas ağrıları gibi belirtiler zehirlenmenin ileri evrelerinde yoğunlaşır ve asıl tablo ortaya çıkar (166).

Kurşun toksikasyonlarında en önemli hedef organ olan nörolojik sistemde meydana gelen patolojilerin; sinirlilik, depresyon, uykusuzluk, IQ düşüklüğü gibi mental bulgularının yanında periferik sinir sistemi demiyelizasyonu, aksonal dejenerasyon ve presinaptik blokaja bağlı kas güçsüzlüğü, uyuşma, karıncalanma, paralizi, düşük el ve ayak gibi motor belirtileride vardır. Kanda kurşun seviyesi arttıkça ataksi, koma ve nöbetlerin görüldüğü kurşun ensefalopatisi ve ennihayetinde de ölüm görülebilir (138). Kurşunun organik formlarının SSS üzerine etkileri inorganik formlarına göre daha baskındır (160).

Kurşun toksikasyonunun diğer önemli bir hedef organı olan hemopoetik sistemdir. Eritrositer serinin yaşam döngüsünün kısalması, eritrositlerde protoporfirin birikimi ve hemoliz ile hipokrom mikrositik anemi meydana gelir (162).

GİS bulguları içinde en karakteristik olanı barsaklarda oluşan spazmlardır. Bu duruma “Kurşun koliği” denilmektedir. Ayrıca bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, kabızlık, hazımsızlık meydana gelebilir (167). Normalin üstünde seyreden kan kurşun seviyelerinin diğer bir önemli bulgusu D vitamini sentezinde hidrosilasyonun bozulması ile birlikte 1,25-dihidrokokalekalsiferol seviyesinin düşmesidir (168). Kurşun zehirlenmesinin uzun sürmesi ile tükürükte artan kurşun ağız içindeki bakterilerce inorganik bir kurşun tuzu olan kurşun sülfata çevrilir. Bu bileşik dişlerde gri renkli bir şeride yol açar. Dişlerdeki bu patolojik duruma “Kurşun çizgileri” denir (149, 164, 167). Kurşun, karaciğerde oluşturduğu patolojik değişiklikler ile toksik hepatit, koma ve ölüme yolaçabilir (136).

Kurşun, gebelikte plasentadan geçerek fetusta ölüm, erken doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olabilir. Ayrıca kordon kanı kurşun yüksekliği ile hemanjiom, lenfanjiom, hidrosel, deri anomalileri, inmemiş testis gibi anomaliler arasında da ilişki gösterilmiştir. Yine kurşun maruziyetinden fetal etkilenimde asetilkolin, dopamin, glutamat gibi maddelerin sentezide inhibe olur ve bu nörotransmitterlerin kan seviyeleri düşer (166, 169, 170).

Kurşun yapısı gereği hormonların sentez, sekresyon ve eliminasyonunu bozan bir endokrin bozucu olduğundan yüksek kan kurşun seviyelerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ve tiroid fonksiyonlarını bozarak hormonal sistemde etkilediği gösterilmiştir (171, 172). Kurşun zehirlenmesi üreme sistemine zarar vererek infertiliteye neden olur. Erkeklerde kanda kurşun düzeyinin yükselmesinin daha ilk seviyelerinden itibaren hipospermi, teratospermi ve hipogonadizm görülebilmektedir (173, 174). Kurşunun nefrotoksik etkisi proksimal tübüler nefropati, glomeruler skleroz ve interstisyel fibroz ile karakterizedir. Glomerulotubuler sistemdeki patolojiler ile HT, gut, hiperürisemi ve en sonunda KRY oluşabilir (175-177).

Kurşunun ortaya çıkardığı semptom ve bulgular kan kurşun seviyesi ile doğru orantılı olarak artmakta ve bu korelasyon özellikle çocuklarda çok daha dramatik seyretmektedir. Tablo-6'da da görüldüğü gibi çocuklar için kurşunun kanda 400-800 µg/L seviyelerinde olması önemli toksik belirtilerinin görüldüğü düzeyler iken, 800 µg/L'den sonraki seviyeler ise ağır kurşun zehirlenmelerinin ortaya çıktığı düzeydir (178).

Tablo-6: 0-6 Yaş Çocuklarda Kan Kurşun Seviyesi
ve Ortaya Çıkan Patolojiler (159)

Kan-kurşun miktarı (µg/L)	Ortaya çıkan patolojik durum
100	İşitme kaybı
150	Eritrositer seri ve Vitamin D metabolizmasında bozulma
200	Sinir iletim kaybı
300	Vitamin D seviyesinde belirgin düşme
400	Hemoglobin seviyesinde belirgin düşme
600	Kolik spazmlar
750	Derin anemi
850	Nefropati
950	Ensefalopati
1300	Ölüm

IARC'a göre kurşunun inorganik bileşikleri "Grup II A maddeler" (insanlarda kansere neden olabilir) olarak, organik kurşun bileşikleri ise "Grup III maddeler" (insanlarda kanserojen olarak sınıflandırılmayanlar) olarak sınıflandırılmıştır (179).

Kurşun toksisitesinin önemli etkilerinden biride teratojenik etkisidir (32).

3.1.2.9.1. Kurşunun antioksidan savunma sistemine toksik etkileri

Diğer ağır metallere nazaran valans değişikliklerine daha zor giren kurşunun yol açtığı oksidatif stres ile ilgili ilk çalışma 1965 yılında yayınlanmasına rağmen oksidatif stresi nasıl provake ettiği halen tam olarak açıklanamamıştır. Fakat kurşunun hematolojik sistem üzerindeki etkileri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Örneğin kurşunun hemoglobin sentezini inhibe etmesi ve eritrositlerin özellikle membran yapısını bozmasıyla artan yıkımı nedeniyle oluşan anemi kurşun zehirlenmesinin iyi bilinen bir belirtisidir (180, 181).

Yapılan birçok araştırmada organizmalardaki kurşun konsantrasyonu ile lipit peroksidasyonu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (182-184).

Kurşunun dört yol ile oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir:

1) Hücre zarları üzerine direk toksik etkisi

Kurşun maruziyetinde eritrosit membranlarının ozmotik ve mekanik duyarlılıklarının arttığı, yapısındaki bileşenler olumsuz etkilendiğinden membranların yapısının bozulduğu bildirilmiştir (162, 180).

Kurşunun neden olduğu lipit peroksidasyonunun hücrelerde hemolize yol açtığı düşünülmektedir (109, 185). Ancak kurşun membran lipitleri üzerinde dolaylı olarak lipit peroksidasyonunu başlatmaktadır (181, 186, 187).

2) Hemoglobine olumsuz etkisi

Kurşun toksikasyonunun in vitro deneylerde hemoglobinin otooksidasyonunu önemli ölçüde artırdığı ve hemoglobinin yapısını bozduğu saptanmıştır. Bunun aksine ortamdaki antioksidanların bu otooksidasyonu inhibe ettiği görülmüştür (186, 187).

3) ALA üzerinden oksidanların indüklenmesi

Kurşun maruziyetinde metabolizmada Hem sentezinde rol oynayan ALAD ve ferroşelatazın aktiviteleri, kurşunun sülfidril gruplarına bağlanmasından dolayı inhibe olur. ALAD'ın inaktivasyonu nedeniyle kanda ALA düzeyleri artar (188, 189).

Bazı araştırmalar ALA'nın ROT oluşumu üzerindeki etkilerine odaklanmıştır ve ALA'nın fizyolojik pH'da enolizasyonaⁱ uğradığını göstermiştir. Enolize ALA daha sonra süperoksit anyonunun üretilmesine neden olur (190-192).

4) Hücredeki diğer antioksidan sistemler üzerine etkisi

GSH ve γ -glutamil-sisteinil glisin, hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Daha öncede belirttiğimiz gibi kurşun GSH'nin sülfidril grubuna bağlanarak onu inaktive eder. Ayrıca kurşun, glutatyon disülfiti (okside glutatyon, GSSG) redükte ederek GSH oluşumunu sağlayan glutatyon redüktaz'ın (GR) sülfidril grubuna bağlanarak onu da inhibe eder. Böylelikle hem yeni GSH oluşumunu önler hem de var olan GSH'leri etkisizleştirir (183, 193,194).

Kurşun, selenyumla kompleks oluşturarak aktivitesi için selenyum gerekli GPx'in aktivitesini azaltırken (195, 196) Hem içeren bir antioksidan enzim olan, CAT'ı Hem üzerinden inaktive eder (197). Ayrıca etkinliği için bakır ve çinko gereken SOD'ın bu iki metalin yerine geçerek aktivitesini azaltır (111, 170, 198, 199).

Kurşun bilinen ve bilinmeyen mekanizmalar ile antioksidan enzimler üzerinde olumsuz ve engelleyici etkiler yaparak hücrelerin antioksidan savunmasını bozar ve oksidatif saldırılara karşı daha duyarlı hale getirir (4).

3.1.2.10. Kurşun zehirlenmelerinde teşhis ve tedavi

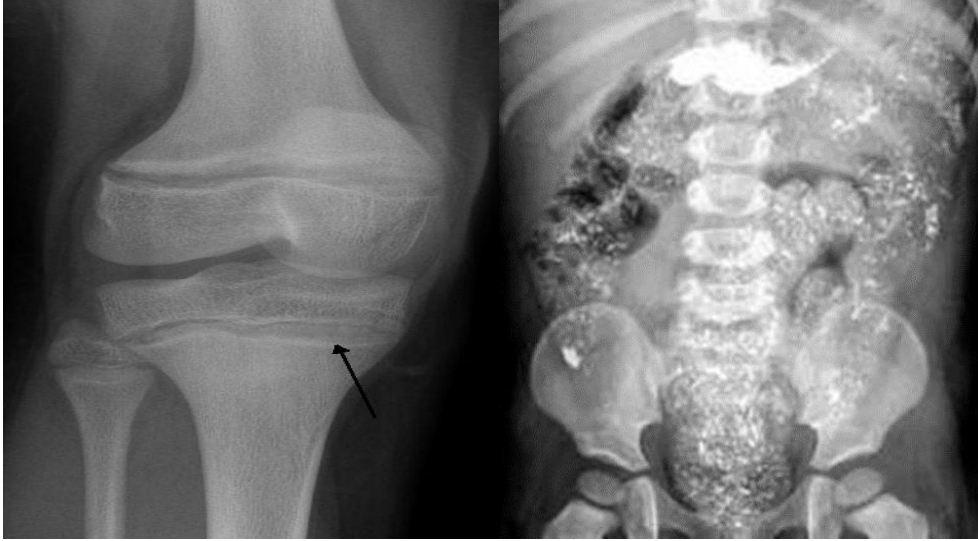
Kurşun toksikasyonlarında teşhis, takip ve tedavi için tükürük, saç, anne sütü gibi değişik örneklerden ölçümler yapılsa da genellikle en sık kullanılan yöntem kan kurşun seviyesinin ölçümüdür.

ⁱ Enolizasyon: Etilen ve etanolden oluşan organik bileşik.

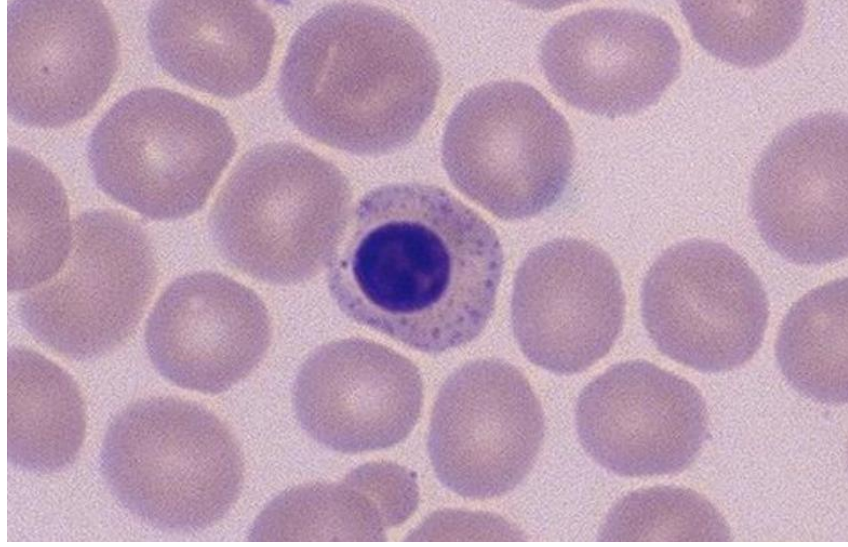
Kan kurşun seviyesinin ölçümü için alınacak kan numunelerinin Ethylene Diamine Tetra Acetat'lı (EDTA) "metal içermeyen (metal free)" tüplere alınması gerekmektedir. Kan kurşun seviyesi Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS) ve İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) gibi yöntemlerle ölçülmektedir (169, 200,201).

Kurşun ile ilgili iş kollarında çalışan yetişkinlerde 49 µg/dL'ye kadar tolerans gösterilebilen kan kurşun seviyesinin CDC'ye göre çocuklar için kabul edilebilir üst sınırı 10 µg/dL'dir (202).

Kemikteki birikimi göstermesi açısından grafisi çekilen uzun kemik metafizlerindeki kurşun birikimleri ve oral kurşun alımlarında ayakta direk batın grafisinde radyoopasite gösteren kurşun parçacıklarının görülmesi (Resim-16), periferik yaymada eritrositlerde bazofilik noktalanma görülmesi (Resim-17) destekleyici teşhis yöntemleridir. Ayrıca kurşun toksikasyonlarında ortaya çıkan anemi, kemik patolojileri, nefropati, karaciğer hasarı gibi tablolarında araştırılması için uygun tetkikler yapılmalıdır (51, 116, 172, 203, 204).



Resim-16: Kurşun birikimi sonucu uzun kemiklerin metafizinde meydana gelen patolojik değişiklikler ve oral kurşun alımı sonrası GİS'deki kurşunu gösteren ayakta direk batın grafisi görüntülemesi (172)



Resim-17: Kurşun toksikasyonu sonucu periferik kan yaymasında ortadaki eritrositte görülen bazofilik noktalanma (205)

Kurşun toksikasyonlarında ilk yapılacak (diğer ağır metal zehirlenmelerinde olduğu gibi) hastanın etkenden uzaklaştırılmasıdır. Kurşun oral yoldan alınmışsa hastanın durumuna göre midesi yıkanabilir veya cerrahi olarak kurşun GİS'ten uzaklaştırılabilir. Radyolojik görüntüleme de saptanabiliyorsa polietilen glikol ile bağırsak yıkaması yapılır. Kurşunun oral alımından sonraki ilk bir saat içinde hastaya aktif kömür verilebilir. Tedavi acil ve destekleyici olmalıdır. Gerekliyse temel ve ileri yaşam desteği sağlanmalıdır (172).

“Kan kurşun düzeyi 450 µg/L ve üzeri olan yetişkin ve çocuk hastalarda şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. Şelasyon yataklı tedavi kurumlarında yapılmalıdır.

Kullanılacak tedavi protokolünün seçimi zehirlenmenin ağırlığına göre yapılır:

- Kan kurşun düzeyi 450 µg/L üzerinde olan ve belirtileri olmayan çocukta ağız yoluyla DMSA, 10 mg/kg ya da 350 mg/m² dozda, 8 saatte bir, 5 gün boyunca verildikten sonra aynı doz 2 hafta süreyle 12 saatte bir verilerek sürdürülür.
- Kan kurşun düzeyi 800-1 000 µg/L arasında olan, ensefalopati ve kusması olmayan yetişkinde DMSA 30 mg/kg dozda, 8 saatte bir 5 gün boyunca verildikten sonra 20 mg/kg, 12 saatte bir 2 hafta süreyle verilir.

- Belirtileri olan ancak ensefalopatisi olmayan yetişkin ve çocukta DMSA ağız yoluyla, yukarıda belirtilen dozlarda kullanılır. Bu olgularda DMSA yerine Kalsiyum disodyum EDTA, yetişkinde 30-50 mg/kg/gün, çocukta 20-30 mg/kg (1 000-1 500 mg/m²) ven içine yavaş infüzyon ya da kas içine derin enjeksiyon ile 4-8 saat arayla 5 güne kadar verilir.
- Ensefalopatisi olanlarda British anti-Lewisite (BAL, dimerkaprol) yetişkinde 4 mg/kg, çocukta 75 mg/m² kas içine derin enjeksiyon ile verilir. BAL 2 gün boyunca 4 saat arayla, daha sonra 3 gün boyunca 4-6 saat arayla, sonraki 7 gün boyunca 6 saat arayla verilir. BAL'ın ilk dozundan 4 saat sonra Ca EDTA yukarıda belirtilen dozlarda tedaviye eklenir.
- DMSA'nın kullanılmadığı kurşun zehirlenmesinde Penisillamin ağız yoluyla günde dört kez 250 mg, 5 gün süreyle uygulanır.” (51, 116, 172, 203, 204).

CDC, çocukların kanındaki kurşun miktarının 100 µg/L'nin üzerinde olmasını bariz kurşun maruziyeti olarak değerlendirmekte; kan kurşun seviyesi 200 µg/L'nin üzerindeki çocuklara tıbbi değerlendirme ve tedavi, çevresel araştırma ve iyileştirme yapılmasını önermekte; kan kurşun konsantrasyonu 450 µg/L'den yüksek çocuklara acil şelasyon tedavisi gerektiğini belirtmektedir (149).

Uygulanan bu tedavi protokollerinden sonra hastanın oral beslenmesinde kalsiyum, demir, magnezyum ve fosfordan zengin gıdaların olması zehirlenme etkisini azaltır (21).

3.1.2.11. Yaşanan büyük kurşun zehirlenmeleri

Bilinen ilk büyük kurşun zehirlenmesi Roma İmparatorluğunda (MÖ 27-MS 395) yaşanmıştır. Romalılar çok büyük ölçekli kurşun madenleri kurmuştu (örneğin İber yarımadasındaki kurşun madeni ve kurşun ergitme tesisinde onbinlerce köle çalışmaktaydı). Öyleki Romalıların madencilik ve ergitme faaliyetleri sonucu atmosfere saldıkları kurşun miktarı ancak Sanayi Devrimi ile aşılabildi. Kurdukları şehirlerde bu madenlerden çıkan kurşunlarla içme ve kullanma suyu şebekeleri ve depoları yapmış (İngilizce “sıhhi tesisat” anlamında kullanılan “plumb” kelimesi, bu su tesisatlarının, Latince karşılığı “plumbum” olan kurşundan yapılmış

olmasından türetilmiştir), kullandıkları pişirme kaplarını kurşundan imal etmiş, şaraplarını kurşun varillerde saklamış (Sirkeleşmeden koruyucu madde olarak şarap varillerine kurşun katmayı bulmuşlardı. Ayrıca tatlımsı ve çeşidine göre renkli olan kurşun, şarabın hem rengini hem de tadını güzelleştirmektedir.), kadınlar makyajlarında kurşunu (boyar madde olarak) kullanmışlardı. Bir süre sonra şehirli, yönetici ve varlıklı bu Roma elitlerinde birtakım değişik hastalıklar ve tuhaf davranışlar meydana gelmişti. Romalıların önde gelenlerinin garip davranışları, birçok elite meydana gelen gut hastalığı, böbrek problemleri, daha önce görülmemiş hastalık belirtileri, gebeliklerde düşüklerin artması, düşen doğum oranları gibi bulgular bu varsayımları destekleyen diğer tarihi verilerdir.

Toksikasyonun ne denli büyük olduğunun daha iyi anlaşılması açısından bir karşılaştırma yapmak gerekirse; dünya atmosferinde kurşunun en yoğun bulunduğu kıta Kuzey Amerikadır ve bu kıtada yaşayan insanların günlük olarak 0,1 mg kurşun aldıkları tahmin edilmektedir. Roma İmparatorluğunun şehirlerinde yaşayan bir Romalının ise o zamanlarda günlük 35 mg ile 250 mg arasında kurşun aldığı tahmin edilmektedir. Yine yapılan bir diğer tarihsel araştırmada, Romalıların içtiği şebeke suyundaki kurşun miktarının dünyanın başka bölgelerinde yaşayan diğer insanların içtiği sudan 100 kat daha fazla kurşun içerdiği tesbit edilmiştir (138).

Bugün birçok bilim insanı, kurşuna olan bu çok yüksek maruziyetin Roma İmparatorluğu'nun çöküşünde çok önemli bir faktör olduğuna inanmaktadır. Yani tüfek XIV. YY.'da icat olmuştu ama ilk kurşun 3.YY'da Romalıları vurmuydu. İronik olan şey şudur ki; o zamanlar zenginlerde görülen plumbizm bugün daha çok fakirlerin problemidir (138).

1690'ın sonlarında Almanya'nın Ulm kentinde, ciddi bir karın ağrısı salgını ortaya çıkmıştı. Hastalık, özellikle şiddetli abdominal kolik başta olmak üzere çeşitli GİS şikayetleri ile seyrediyordu. Ulm'daki doktorlar yerel bir manastırda şarap içmeyen keşişlerin sağlıklı olduğunu tesbit edip bu kişilere kolik gelişene kadar şarap içirdi. Daha sonra yapılan araştırmalar sunucunda şaraplara beyaz bir kurşun oksit olan "Litarj (kurşun monoksit, Mürdesenk, PbO)" katılmasının tablonun etkeni olduğu saptandı (138).

İnsanlık tarihinde görülen kurşun zehirlenmelerinin en kötü olanları maalesef sanayi devriminin yaşandığı 18, 19. ve 20. yüzyıllarda kurşunun kullanıldığı iş kollarında çalışan yetişkinlerde görülmüştür. Bu yıllarda kurşunla işgal edilen bir sektörde çalışanların hastalanacağı konusunda yaygın bir kanaat oluşmuştu. Charles Dickens, “Doğu’nun Yıldızı” adlı romanında, kurşun zehirlenmesinin Londra’da bulunan kurşun değirmenlerinde çalışan kadınların üzerindeki korkunç etkilerini “...beyni kulağından çıkıyor ve korkunç şekilde acı çekiyor...” diye dile getirmiştir. Yine Benjamin Franklin, 1763’te tamirci, ressam ve dizgicileri etkileyen; “karın sancısı (kolik)” ve “el sallanması (bilek düşmesi)” gibi semptomlar hakkında makaleler yazmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında İngiltere’de ki bazı fabrikaları denetleyen müfettişler, yazlık seramik sektöründe çalışan ve kurşuna maruz kalan bazı kadınların çocuklarının sağlık problemleri yaşadığını, bazı kadınlarda ise infertilite geliştiğini belirtmiştir (138).

26 Ekim 1924 tarihinde ABD’de benzin için Tetraetil kurşun üretimi yapan bir fabrikada çalışan beş işçi kurşun toksikasyonu nedeniyle ölmüş, otuz beş işçide de zehirlenmeye bağlı nörolojik bulgular saptanmıştı. Sonraki yıllar içindeyse bu fabrikada çalışan işçilerin yüzde sekseninden fazlası, kurşun zehirlenmesi nedeniyle ya çeşitli hastalıklara yakalanmış ya da ölmüştü. 2000 yılında Meksika’nın Torreón bölgesinde faaliyet gösteren bir kurşun eritme tesisinden dolayı meydana gelen maruziyet sonucu 10 000’den fazla kişi çeşitli derecelerde etkilenmiştir. 17 Ağustos 2009 yılında Çin’in Çangçing Endüstri bölgesindeki bir kurşun ve çinko döküm fabrikası yakınında yaşayan yaklaşık 2 000 çocuk, burun kanaması, konsantrasyon güçlüğü, anlama zorluğu, fazla uyuma, hareketlerde yavaşlama, karın ağrısı gibi şikayetlerle hastanelere başvurdu. Yapılan tetkiklerde çocukların kanında ki kurşun değeri normalin 10 kat üzerinde çıktı. Nijerya’nın Zamfara Bölgesinde 5 Ekim 2010’da yakın tarihin en büyük kurşun zehirlenmesi meydana geldi. Kaçak altın arama faaliyetleri sırasında oluşan zehirlenme sonucunda 400’ü çocuk yüzlerce kişinin öldüğü bildirildi. 2013 yılında Zambiya’nın Kabwe adlı bölgesinde 1 000’den fazla kişi kurşun madeninden dolayı zehirlenmiştir (142). 2015 yılında Vietnam’ın Dong Mai’deki bir pil geri dönüşüm fabrikasının neden olduğu kurşun zehirlenmesinden 100’den fazla kişi etkilenmiştir (138).

3.1.2.12. Kurşun yayılımına ve maruziyetine karşı alınması gereken önlemler

Kurşunun zararlı bir madde olduğu yaklaşık 2500 yıldır bilinmektedir. Tarihin çeşitli zamanlarında birçok bilim insanı tarafından kurşun kullanımının sakıncaları dile getirilmiştir. Örneğin, Hipokrat (MÖ 460-370), kurşunun zararlı bir madde olduğunu belirtmiş ve kurşun zehirlenmesinin bulgularını tarif etmiştir. Julius Caesar'ın mühendisi Marcus Vitruvius Pollio (MÖ 80-15), "Toprak borulardan akan su, kurşun borulardan akan sudan daha sağlıklıdır" demiştir (138).

1970'ten sonraki yıllarda birçok gelişmiş ülkede ev eşyalarında ve boyalarda kurşun kullanımı yasaklanmıştır. 1979'da yemek saklama kutularındaki kurşun kullanımını yasaklayan yasalar çıkarılmış, 1987 yılından itibaren birçok ülkede kurşunsuz benzin kullanımı zorunlu hale getirilmiştir (171).

Modern tıbbın kurşunun çocuklar üzerindeki toksik etkilerini farketmesi ve bununla ilgili tıbbi ve yasal önlemleri alması dört aşamada meydana gelmiştir. İlk aşama; 1892'de Avustralya'da Brisbane Çocuk Hastanesinde subay olan AJ Turner, daha önce menenjit tanısı alan kurşun zehirlenmesi bulunan birkaç çocuğu teşhis etmiştir. Aynı şehirde bir oftalmolog olan J. Lockart Gibson, retinitli ve oftalmoplejili çocuklarda kurşun zehirlenmesinin rolünü tespit etmiştir. Böylece bilimsel olarak kurşunun çocuk sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ilk kez ortaya konulmuştur. Araştırmalar sonucunda bu patolojilere çocukların evlerindeki boyanın neden olduğu bulunmuş ve 1914 yılında Avustralya'da boyalarda kurşun kullanımı yasaklanmıştır. İkinci aşama ise; çocuk doktorları arasında hakim olan "kurşun toksikasyonu akut evre sırasında ölmeyen çocuklarda kalıcı bir etki bırakmaz" kanaatinin ortadan kalkmasıdır. ABD'nin ilk pediatrik nörologlarından biri olan Dr. Randolph Byers, 1943 yılında akut kurşun zehirlenmesinden kurtulmuş çocuklarda öğrenme ya da davranış bozukluğu geliştiğini kanıtlamış ve bu kanaati yıkmıştır. Üçüncü aşama ise; yine çocuk doktorları arasında var olan "kurşun zehirlenmesi sonrası oluşan sekeller, yalnızca çok ciddi semptomları olan hastaları etkiler" görüşünün yanlışlığının anlaşılmasıdır. 1970'lerin sonundan itibaren her biri bir diğerini destekleyen çok sayıdaki bilimsel araştırmadan elde edilen sonuçların yayınlanmasıyla birlikte, çok düşük dozlarda kurşuna maruz kalan hastalarda bile kalıcı nörolojik, psikolojik veya davranışsal bozukluklar gösterilmiş ve kurşun

zehirlenmelerinde kalıcı sekel gerçeği kabul edilmiştir. Dördüncü aşama ise; kurşun zehirlenmesinin (çok küçük dozlarda olsa bile) çocuklarda yol açtığı nörolojik hasarların önlenmesi için düzenlemeler yapılmaya başlandığı aşamadır. Birçok dünya devletinde kurşun maruziyetine karşı birincil korunma üzerine yoğunlaşmış ve çevredeki kurşun kaynaklarının ortadan kaldırması için birçok kanun çıkarılmaya başlanmıştır (138).

CDC, çocuklarda kabul edilebilir kan kurşun seviyesi üst sınırını 1985 yılında 25 µg/dL'ye ve 1991 yılında 10 µg/dL'ye düşürmüştü de kurşunun bu seviyenin altında bile olumsuz etkiler yapabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. WHO'nun özellikle çocuklar için son yıllarda önerdiği kan kurşun seviyesi 0 µg/dL'dir (206, 207).

Birey ve toplum olarak kurşuna maruz kalma riskini azaltmanın en etkin yolu, tüm bireylerin kurşun, kurşun kaynakları ve kurşuna maruziyet gibi konular hakkında bilgi sahibi olması ve bu kaynaklara maruz kalmaktan kaçınmasıdır. Örneğin 1978'den önce inşa edilmiş ve kurşun bazlı boyalar ve kurşun içerikli sıhhi tesisat kullanılmış olan ev, iş yeri gibi yerlerde, kurşunun ham madde olarak kullanıldığı sanayi tesislerinde, trafiğin yoğun olduğu otoyolların yakınındaki yerleşim yerlerinde, aktif yanardağların olduğu bölgelerde kurşun maruziyeti riski daha fazla olabilmektedir.

Kurşun bazlı boyaların kullanıldığı mekanlarda yapılacak her türlü tadilat ev halkının kurşuna maruz kalmaması için mutlaka lisanslı bir yüklenici tarafından yapılmalıdır. Özellikle küçük çocuğu olan ailelerin kurşun bazlı boyaların kullanıldığı evlerde kesinlikle oturmaması gerekir. Çünkü bazı çocuklar duvardan kazıdıkları boyaları çiğneyebilmekte ve yutabilmektedirler (149).

Yine 1930'dan önce yapılmış binalardaki su tesisatlarının yüksek seviyelerde kurşun içermesi dolayısıyla içme ve kullanma suyunda daha yüksek miktarda kurşun bulunabilmektedir. İçinden sıcak su geçen kurşun içeren tesisatlardan suya geçen kurşun miktarı (kurşun, ılık suda soğuk suya göre daha kolay çözüldüğünden) daha fazla olmaktadır. Bu yüzden eski binalardaki sıcak su kesinlikle içme ve yemek suyu olarak tüketilmemelidir. EPA, uzun süreden beridir kullanılmamış metal su

borularından mecbur kalınmadıkça su alınmamasını, eğer mecburiyet varsa bir müddet su akıtıldıktan sonra akan suyun kullanılmasını tavsiye etmektedir (149).

Bazı toplumların kullandığı geleneksel ilaçlarda maalesef kurşun bulunabilmektedir. Bunlardan da mutlaka uzak durulması gerekmektedir (149).

Kurşun bulaşmış ev tozunun veya toprağın oral olarak alınması çocuklar için çok önemli bir kurşuna maruz kalma yoludur. Bu riskin azaltılması için çocukların özellikle yemek öncesi el ve yüzleri yıkanmalıdır. Eve girerken ayakkabıların çıkarılması kurşun bulaşı olmuş toz ve toprağın eve taşınmasının önlenmesi açısından önemli bir önlemdir. Yine yaşam alanlarının etrafındaki çıplak topraklara çim ve ağaç dikilmesi de insan ve evcil hayvanların toprakla temas etmesini azaltmaktadır (149).

Diğer bir maruziyet riskini azaltma yolu kurşunun kullanıldığı iş kollarında çalışan kişilerin, iş elbisesi giymeleri, koruyucu maske, eldiven, gözlük kullanmaları, iş yerinden ayrılmadan önce kıyafetlerini değiştirmeleri ve duş alıp günlük elbiselerini öyle giymeleridir. Böylece kurşunun elbiselerinde veya vücutlarında eve taşınması önlenmiş olacaktır (152).

Kurşun maruziyetinin önlenmesi adına diğer alınması gereken bir önlem, kurşundan zengin topraklarda yetişen yiyeceklerin yenmesinin engellenmesidir. Bu konuda ilk yapılacak şey kuşkusuz bu şekildeki topraklarda tarım yapılmasının önlenmesi ve bu topraklarda yetişen bitkilerin yenmemesidir. Kurşunun diğer bir bulaş yoluda hava akımları vasıtasıyla tozlar ile başka yerlerden taşınarak bitkilerin üzerine bulaşmasıdır. Bu riskin izalesi için yiyecekler mutlaka bol su ile iyice yıkanıp öyle tüketilmelidir. Çünkü yiyecek ve içeceklerdeki kurşun görülmez, tadılmaz, koklanmaz ve kaynatılarak bertaraf edilemez (152).

Başta kurşun kullanılan iş kollarında çalışanlar olmak üzere kurşun zehirlenmesi şüphesi veya tanısı alan her kişinin mutlaka ailesinin, yakınlarının ve iş arkadaşlarının bu açıdan değerlendirilmesi gerekir (149).

3.1.3. Kadmiyum

3.1.3.1. Kadmiyumun fiziksel ve kimyasal özellikleri

Simge: Cd

Atom numarası: 48

Elektron konfigürasyonu: [Kr] 4d¹⁰5s²

Atom kütlesi: 112,411 $\mu \pm 0,008 \mu$

Erime noktası: 321,1°C

Kaynama noktası: 766,8°C

CAS numarası: 7440-43-9 (33, 208)

Kadmiyum, sembolü “Cd” ve atom numarası 48 olan gri-gümüş renkte ağır metal toksik bir elementtir (Resim-18). Beyaz renkli çinko karbonatın rengini sarartmak isteyen Friedrich Stromeyerⁱ ve Karl Samuel Leberecht Hermannⁱⁱ tarafından 1817’de keşfedilmiştir. Kadmiyum elementi ismide çinko cevherinin Latince adı olan “Kadmia (sayılamayan)” kelimesinden gelmektedir (212).

Sudan 8,65 kat daha ağır olan kadmiyum, periyodik cetvelde II B grubunda geçiş metalleri bölümünde yer alır. Fiziksel olarak sert bir cisimle kolayca çizilebilir ve rahatlıkla işlenerek tel ve levha gibi şekiller verilebilir. Canlılar için çok toksik olan buharı koyu sarı renktedir. Kadmiyum diğer ağır metallere göre suda çözünme özelliği en yüksek olan elementtir (208).



Resim-18: Kadmiyum (208)

ⁱ Friedrich Stromeyer: 1776 – 1835 yılları arasında yaşamış Alman kimyager.

ⁱⁱ Karl Samuel Leberecht Hermann: 1765-1846 yılları arasında yaşamış Alman kimyager.

Kadmiyum, başta çinko olmak üzere kurşun ve bakır üretiminde adeta kaçınılmaz yan ürünüdür (31). Kimyasal özellikler olarak ise cıva ile çinko arasında (çinkoya daha yakın) yer alır. Kadmiyum nemsiz ortamlarda bozulmadan kalabilmektedir (208, 209).

Kadmiyum suyun ve rüzgarın aşındırıcı etkisi (sel, erozyon, heyelan) volkanik faaliyetler (hem karada hem derin denizlerde), depremler gibi doğal yollar ile ve endüstriyel işlemler (pil ve plastik sanayi, maden çıkarma, fosfatlı gübre sanayi, demir dışı metallerin rafine edilmesi ve eritilmesi), fosil yakıt yakma (özellikle son yıllarda kullanımı artan motorlu araçlar nedeniyle), belediye atıklarının yakılması gibi insan faaliyetleri ile havaya, suya ve toprağa karışır. Endüstri kaynaklı nedenler ile çevreye yayılan kadmiyum miktarı doğal kaynaklı nedenlerden 10 kat daha fazladır (141, 210, 211). Kadmiyum atmosferik transfer ile emisyon kaynağından çok uzak mesafelere gidebilir (211).

3.1.3.2. İnsanlık tarihinde kadmiyum

Kadmiyum, Friedrich Stromeyer ve Karl Samuel Leberecht Hermann tarafından 1817'de Almanya'da çinko ile ilgili deneyler sırasında keşfedilmiştir. Bu keşiften sonraki 100 yıl boyunca Almanya kadmiyumun tek önemli üreticisi olmuştur (212, 213).

Kadmiyum keşfedilmesinden itibaren artan bir ivmeyle insanlar tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Buna rağmen ticari kadmiyum üretimi, ancak 20. yüzyılın ilk yıllarında başlamıştır (214).

1907 tarihinde İngiltere'de yayınlanan Pharmaceutical Codex, kadmiyum iyodürün "genişlemiş eklemler, scrofulous (kemik ve lenf bezi tüberkülozu) ve mantar enfeksiyonlarında" tedavi amacıyla kullanıldığını belirtmektedir (215).

Dünyada endüstriyel üretimi 1940'larda başlayan kadmiyum, bu yıllarda başlıca demir ve çelik sanayinde korozyonu önlemek için kullanılmıştır (213). 1956 yılında ABD'de tüketilen kadmiyumun yaklaşık %59'u demir ve çelikte korozyon önleyici olarak, %24'ü ise çeşitli alanlarda pigment olarak kullanılmıştır (216).

1970'li yıllarda kadmiyumun PVC sanayinde stabilize edici etkisinin keşfi, kadmiyum tüketiminin tüm dünyada yeni bir ivme kazanmasına neden olmuştur. 1990'lı yıllardan itibaren kadmiyumun farkedilen toksik etkileri nedeniyle tüm dünyada kadmiyum talebi azalmıştır. Ancak nikel-kadmiyum pillerin kullanıma girmesiyle beraber kadmiyuma olan talep tekrar artmıştır. 2006 yılında, tüm dünyada tüketilen kadmiyumun %7'si korozyon önleyici olarak, %10'u pigment olarak kullanılırken; %80'den fazlası ise nikel kadmiyum pillerde kullanılmıştır (213).

3.1.3.3. Kadmiyumun bileşikleri ve alaşımları

Kadmiyum, yaptığı bileşiklerde Cd^{+2} şeklinde bulunur. Normal şartlar altında havadaki nem ile çok yavaşta olsa reaksiyona girerek oksitlenir ve kadmiyum oksit (CdO) bileşiğini meydana getirir (208).

Kadmiyum, asitlerle de tepkime vererek kadmiyum klorür ($CdCl_2$), kadmiyum nitrat ($Cd(NO_3)_2$) ve kadmiyum sülfat ($CdSO_4$) gibi tuzları oluşturur. Bu bileşikler suda daha kolay çözünür. Kadmiyum bazik ortamlarda ise çözünmez (208, 209).

Kadmiyum yer kabuğunda ortalama 0,2 gr/ton oranında yer almakla beraber doğada saf halde bulunmamaktadır. Genellikle "Grinokin" adı verilen kadmiyum sülfür (CdS) başta olmak üzere, kadmiyum oksit (CdO), kadmiyum klorür ($CdCl_2$) veya kadmiyum sülfat ($CdSO_4$) gibi diğer elementlerle bileşik halinde bulunur (31).

3.1.3.4. Kadmiyumun kullanım alanları

Kadmiyum havadaki nemle çok yavaş reaksiyona girmesi ve korozyona karşı çok dirençli olması, erime sıcaklığının düşük olması, fiziksel olarak yumuşak olması gibi bir metalin işlenmesi için kolaylık sağlayan özelliklere sahip olduğundan yaygın olarak kullanılan bir ağır metaldir.

Dünya genelinde yıllık kadmiyum tüketimi 22 000 ton civarında olup son yıllarda bu miktar giderek artmaktadır. Kadmiyumun en fazla kullanıldığı alan nikel-kadmiyum pil üretimidir (Şekil-1), (219).



Şekil-1: Kadmiyum-nikel pillerin yapısı (220)

Kadmiyum, erime noktasının düşük olmasından dolayı diğer metallerle alaşım yapmada tercih edilen bir elementtir. Günümüzde birçok alanda kadmiyum alaşımları kullanılmaktadır. Pillerde nikel ile amalgamlarda cıva ile ve lehimlerde kalay ile beraber kullanımı bu alaşımlardan bazılarıdır (208). Kadmiyum ayrıca nükleer reaktörlerde bulunan kontrol çubuklarının imalatında, insektisitlerin stabilizasyonunda, sağlamlığı arttırmak için plastik yapımında da kullanılmaktadır (217, 218).

Kadmiyum çelik, demir, bakır ve çinko gibi metallerin yüzey kaplamasında da kullanılmaktadır. Ortam sürtünmesini minimize ettiğinden bilye yatakları gibi yerler de kadmiyumla kaplanır. Kadmiyum, oksitlenmeye dirençli olduğundan elektronik ve gemi sanayinde de kaplama materyali olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (38).

Kadmiyum bileşikleri de çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Örneğin; kadmiyum sülfür, sarı renk vermek için seramik yapımında, kadmiyum nitrat, kırmızı renk için cam sanayinde, kadmiyum klorür, pamuklu kumaş boyamada, kadmiyum

bromür ve kadmiyum iyodür fotoğrafçılıkta kullanılır. Kadmiyum sülfattan ise, tıpta hafif antiseptik olarak yararlanılır (155, 208, 221-223).

3.1.3.5. Kadmiyum maruziyeti

Kadmiyuma kişisel olarak en fazla maruziyet sigaradan, mesleki olarak ise en fazla maruziyet endüstriyel kazalardan solunum sistemi yolu ile olmaktadır. Meslek olarak özellikle maden işçileri, pil, boya ve akü fabrikası çalışanları kadmiyumun toz ve dumanına önemli ölçüde maruz kalmaktadırlar. Diğer bir maruziyet şekli (İtai İtai Hastalığı'nda olduğu gibi) endüstriyel atıkların rafine edilmeden çevreye deşarjı ya da endüstriyel kazalar ile suya ve toprağa veya havaya kadmiyum karışması yoluyla (224). Kadmiyumun yoğun olarak endüstriyel faaliyetlerde kullanılması ve endüstriyel faaliyetler sırasında meydana gelen kazalar sonucu havaya, suya ve toprağa yayılımı ile maruziyet durumu oluşsa da sebze ve meyveler, tahıllar, et ve süt ürünleri gibi besinlerle de insanlarca alınır. Bunun yanında armatürler, su ısıtıcıları, su soğutucuları ve musluklardaki galvanizli boru ve lehimler içme suyundaki kadmiyum seviyelerini arttırabilir (225).

Özellikle patates ve tahıllarda (kadmiyum içerikli fosforlu gübrelerin kullanılması ile) istiridyeye, karides ve yengeçlerde (sanayi faaliyetleri sonucu oluşan atık sularla kirlenme ile) yaşlı hayvan sakatlarında (kirlili toprakta yetişen bitkileri yemeleri ile) kadmiyum biyoakümülyasyon gösterir. İnsanlar ve bunları tüketen besin zincirinin üst basamaklarındaki et oburlarda biyomagnifikasyon da meydana gelir (226).

Türkiye'de "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki Yönetmelik" kapsamında, içme ve kullanma sularında bulunabilecek en yüksek kadmiyum miktarı 5 µg/L, "Doğal Mineralli Sular Hakkında Yönetmelik" kapsamında ise doğal mineralli sularda bulunabilecek en yüksek kadmiyum miktarı 0,003 mg/L olarak belirtilmektedir (156-157).

Tablo-7'de EMA'nın kadmiyum için izin verdiği günlük maruziyet sınırları yer almaktadır (74).

Tablo-7: EMA'nın Kadmiyum İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları (74)

Kadmiyum (Cd)			
	Oral	Parenteral	Solunum
Günlük maruziyet sınırı (µg/gün)	5	1,7	1,7

Kadmiyum, kurşun ve cıvayla birlikte en fazla toksik etkisi olan üç ağır metalden biridir. Kadmiyumun akut oral lethal dozu, 150-200 mg olduğu tahmin edilmektedir. Kadmiyum dumanının 2,5 mg/m³'ten fazla bir yoğunlukta solunması ile kimyasal akut pnömoni, 8 mg/m³'ten fazla bir yoğunlukta solunması ile de ölümler meydana geldiği gözlenmiştir (218, 224).

WHO ise insanlar için en yüksek tolere edilebilir kadmiyum miktarını 7 µg/kg/hafta olarak belirlemiştir (155). JECFA, yeni yapılan çalışmalardaki sonuçlar ışığında, daha önce açıkladığı 7 µg/kg vücut ağırlığındaki kesin olmayan haftalık tolere edilebilir üst sınırın korunması gerektiğine karar vermiştir. Yine JECFA 2010 yılında aldığı bir karar ile kesin olmayan aylık tolere edilebilir alımın 25 µg/kg'ı aşmaması gerektiğini belirtmiştir. WHO 2004 ve 2008 kadmiyum kılavuzlarında içme suyundaki kadmiyum konsantrasyonunun 3 µg/L, havadaki yıllık ortalama olarak kadmiyum konsantrasyonunun ise 5 ng/m³'ten az olması gerektiğini belirtmiştir (227-229).

JECFA, kadmiyum için GİS'ten emilim oranının %5 ve vücut yükünün günlük atılım oranının da %0,005 olduğunu varsayarak, diyetle alınan toplam kadmiyumun günde 1 µg/kg vücut ağırlığını aşmaması gerektiğini belirtmiştir (230).

Tütün bitkisi doğal olarak yapraklarında nispeten yüksek konsantrasyonda kadmiyum biriktirir (biyoakümülyasyon). Bu nedenle, insanların vücut total kadmiyum yükünün artmasının diğer bir önemli sebebi sigara içilmesidir. Bir sigara 1,5-2 µg kadar kadmiyum içerir. Bunun da yaklaşık %10'u sigara dumanına

geçmekte ve bu dumanında %50'si akciğerlere absorbe olmaktadır. Günlük 20 sigara içen bir şahsın vücuduna yaklaşık 1-4 µg kadar kadmiyum girmektedir (231, 232). Yapılan araştırmalarda sigara kullananların kan kadmiyum seviyelerinin, kullanmayanlardan 3-4 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (233, 234). Sigara kullananların dokularında kadmiyum birikme oranı araştırıldığında ise, içmeyenlere oranla kadmiyumun hedef organı olan böbrek dokusunda 2-3 kat daha fazla biriktiği gösterilmiştir (231, 235-237).

Kadmiyum maruziyeti yaşamamış sağlıklı yetişkinler için ortalama kan kadmiyum seviyesi 0,32 µg/L iken sigara içenler de bu değerin 1,58 µg/L seviyesine kadar yükselebildiği bildirilmiştir (209).

3.1.3.6. Kadmiyumun absorpsiyonu

Kadmiyum insan vücuduna deriden, solunum yolundan ve oral yoldan girebilmektedir. Günlük hayatta esas alınım yolu oral yol iken; iş hayatında ise solunum yoludur. Solunum yolu ile alınan kadmiyum alveollerden emilir ve kan yolu ile genel dolaşıma katılır. Günlük gıdalarla alınan, ortalama kadmiyum miktarı 0,2-5 µg kadardır (238). Sağlıklı kişilerde, oral olarak kadmiyumun %3-7 kadarı GİS'te emilir. Demir eksikliği olan insanlarda ise bu oran % 15-20'ye kadar ulaşabilmektedir (235). Diyetle alınan kalsiyum, protein, çinko, demir ve bakır gerektiğinden az ise bağırsaklardan emilen kadmiyum miktarı artmaktadır (161, 239, 240).

3.1.3.7. Kadmiyumun dağılım ve metabolizması

Emilen kadmiyum kan dolaşımına girer ve albümine bağlanıp karaciğere taşınır (portal ven yolu ile). Karaciğerde MT'e bağlandıktan sonra tekrar kan dolaşımıyla böbreğe gelir (hepatik ven yolu ile). Burada glomüller filtrasyon ile süzülen kadmiyum proksimal tübüler hücrelerde reabsorpsiyon yapıldığı sırada kadmiyum-metalotiyonein (Cd-MT kompleksi) bağı koparılır. Serbest kadmiyum vücuttaki kadmiyumun detoksifikasyonu için böbrekte kadmiyumu bağlayan yeni MT üretimini uyarır ve bu sayede serbest kadmiyumun vücuda zarar vermesi engellenmiş olur. MT'in üretim kapasitesinin aşıldığı nokta kadmiyumun toksik

etkilerinin başladığı yerdir ve ilk olarak proksimal tubullerin hasarı sonucu böbreklerden düşük molekül ağırlıklı protein kaçağı oluşmaktadır (231, 241). Solunum yolu ile alınan kadmiyum akciğerlerde, oral yolla alınan kadmiyum bağırsaklarda MT üretimini artırır (31, 242).

Kadmiyum benzer yapıda olması hasebiyle, vücuttaki bazı enzim faaliyetlerinde ve organ işlevlerinde çinkonun yerini alabilmekte ve disfonksiyona yolaçabilmektedir. Bu durum vücut kadmiyum yükü arttığında (özellikle eş zamanlı çinko yetersizliğinde) çok daha fazla önem arz etmektedir (239, 242).

Yenidoğanda hiç kadmiyum bulunmamasının sebebi (cıva ve kurşun gibi ağır metallerinin aksine) bu elementin transplasental yolla anneden fetüse geçememesidir. Doğum anında sıfır olan insan vücudundaki kadmiyum miktarı yaşla doğru orantılı bir şekilde dördüncü ve beşinci dekatlarda pik yapar ve daha sonra azalma eğilimine girer. Karaciğerde ise doğumda sıfır olan kadmiyum konsantrasyonu ikinci ve üçüncü dekatlara kadar artar daha sonra azalma trendine girer. Böbrekler ve karaciğer tüm vücut kadmiyum yükünün %50-85'ini ihtiva etmekle beraber böbrekler nerdeyse tek başına %30-60'ını depolar. Kadmiyumun insanlardaki biyolojik yarılanma ömrü 10-35 yıldır (31, 235). Akut veya kronik herhangi bir kadmiyum maruziyetine uğramamış bir insanda 40 mg'a kadar kadmiyum bulunabilmektedir (218, 224).

3.1.3.8. Kadmiyumun Atılımı

Kadmiyumun vücuttan temel itrah yolu idrar yoluyla olmaktadır. Günlük olarak idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılabilecek maksimum kadmiyum miktarı ise 40 µg kadardır. Dolayısıyla vücuda alınan fazla miktardaki kadmiyumun önemli bir kısmı vücutta birikime uğramaktadır (218). Toplam vücut kadmiyum yükünün günde (yaş, günlük diyetle alınan miktar, böbreklerin durumu gibi faktörlere bağlı olmak üzere) sadece %0,007'si idrarla atılır (31, 235).

3.1.3.9. Kadmiyumun toksik etkileri

Kadmiyuma akut maruziyet solunum yolu ile veya oral yolla olabilir. Genellikle endüstriyel kazalarda ortaya çıkabilen solunum yolu ile yüksek dozda kadmiyuma maruziyet (akut kadmiyum oksit dumanına maruziyet gibi) kusma, bulantı, ateş, halsizlik, uyku hali gibi nonspesifik bulgulardan pulmoner ödemli akut pnömoniye kadar letal tablolara neden olabilir. Kadmiyumun oral yolla akut olarak alınmasında ise başlıca halsizlik, kusma, ateş, baş ağrısı, GİS epitelinde dökülme ve gastrik nekroz meydana gelir. Ayrıca bağırsak mukozası ve karaciğer, kalp ve böbrek distrofik değişiklikleri oluşur (235, 243).

Soluduğu havada 0,01 mg/m³ kadmiyum bulunan bir kişide 2. haftadan sonra böbrek ve akciğer patolojileri meydana gelmeye başlar. Akut olarak 0,05 mg/kg kadmiyumun oral yolla alınması GİS patolojilerine yol açarken, aynı dozun kronik olarak (iki haftanın üzerinde) oral alımı böbrek ve kemiklerde önemli problemlere neden olmaktadır. Solunum yolu ile düşük dozda, kronik kadmiyum dumanına maruziyet ise başta KOAH olmak üzere çeşitli akciğer patolojilerine yol açabilir (235).

Kadmiyum toksikasyonunda böbrek ve karaciğer hedef organlardır. Kadmiyum özellikle böbreklerde birikir ve belirlenmiş ilk toksik etkisini burada gösterir. Bu birikim ile renal proksimal tubuluslerde işlev bozukluğu meydana gelir ve idrarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerin atılımında artış oluşur. Bu süreç genellikle irrversibldir (244).

Tekrar eden oral alımlar neticesinde de ilk patolojik karakteristik etki bozulan renal proksimal tübül fonksiyonu ve oluşan mikroproteinürüdür. Günlük 140-255 µg'lık kadmiyum alınımı düşük molekül ağırlıklı proteinüri (β2-mikroglobulin, α1-mikroglobulin, retinol bağlayan protein gibi) ile ilişkili bulunmuştur. Diğer etkiler ise şunlardır; aminoasidüri, glukozüri ve fosfatüri. Renal fonksiyonlardaki bozukluklar sonucu fosfor ve kalsiyum metabolizmalarında bozular. Bunun neticesinde ise osteomalazi ve böbrek taşları meydana gelir (245).

Diyet başı 10-30 mg ve üzeri kadmiyum veya içme suyunda 10 mg/L ve üzeri kadmiyum alınımında ise osteopati meydana gelmeye başlar. Kronik kadmiyum

maruziyeti ayrıca kalsiyum metabolizmasını da bozar ve böbrek taşı oluşumuna, osteomalazi ve osteoporoza yol açar. Çeşitli çalışmalarda kadmiyumun karaciğer, hematopoetik sistem ve bağışıklık sistemi üzerine olan olumsuz etkileri de rapor edilmiştir (235).

Kadmiyumun çok küçük dozlarda vücuda alınımı bile çok potent toksik etkilenim yapabilir. Bu yüzden ki kadmiyum Avrupa Komisyonu'na göre su alanlarını tehdit eden tehlikeli maddelerin başında yer almaktadır (223).

IARC, kadmiyumun inhalasyon yolu ile kanserojen olduğuna dair bazı kanıtlara varmıştır ve kadmiyum ve kadmiyum bileşiklerini "Grup I kanserojen maddeler" arasında sınıflandırmıştır. Bunun yanında kadmiyumun böbrek ve prostat kanserlerine yol açtığına dair sınırlı sayıda kanıt elde edilmiştir (246).

3.1.3.9.1. Kadmiyumun antioksidan savunma sistemine toksik etkileri

Kadmiyum, kurşun gibi redoks-aktif bir metal olmadığı için oksidatif rolü çok açık değildir. Bu yüzden kadmiyum kaynaklı toksisiteden sorumlu mekanizmalar çok karmaşık olabilir (4).

Kadmiyumun üç yol ile oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir;

1) Hücrel savunmasına ve tiyol gruplarına olumsuz etkileri

Kadmiyum akciğerde sisteinden zengin bir protein olan MT'i indükler. Hücreleri oksidatif strese karşı koruyan MT'nin değişik izoformları vardır. MT'in içerdiği tiyollerin özellikle kadmiyuma afinitesi vardır. Oluşan Cd-MT kompleksi karaciğerde depolanır. Daha sonra böbreklere transfer olan Cd-MT kompleksinden ayrılan kadmiyum önceden varolan veya yeni yapılmış MT'ye tekrar bağlanır. Eğer MT sentezi talebe ayak uyduramıyorsa kadmiyum toksisitesi ortaya çıkar (241, 247).

Bazı çalışmalar kadmiyumun GSH düzeylerini değiştirdiğini göstermiştir (248-251). Yapılan diğer bazı çalışmalar ise kadmiyumun hücrelerin tiyol gruplarını bozarak ta oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir (252, 253).

2) Lipit peroksidasyonuna yol açması

Bazı araştırmalarda iyi bir lipit peroksidasyonu göstergesi olan MDA'in, (mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber) kadmiyum maruziyeti sonrası karaciğer ve böbreklerde arttığı bulunmuştur (251, 254).

3) Hüresel enzimlere zararlı etkileri

Kadmiyumun iki önemli antioksidan enzim olan CAT ve SOD'ı olumsuz etkilediği yapılan bazı çalışmalarda saptanmıştır. Kadmiyum asetatın in vitro ve in vivo olarak karaciğer ve böbreklere uygulanması ile SOD'un inhibe olduğu bulunmuştur. Buna mukabil her iki organda da yüksek seviyelerde lipit peroksidasyonu tespit edilmiştir (255). Yine yapılan birtakım çalışmalar ile kadmiyumun CAT aktivitesini olumsuz etkilediği görülmüştür (251, 256).

3.1.3.10. Kadmiyum zehirlenmelerinde teşhis ve tedavi

Kadmiyum süt, kan, saç, tırnak ve idrar gibi biyolojik örneklerde tesbit edilebilmektedir. Kandaki kadmiyum konsantrasyonu ile idrarla atılan kadmiyum miktarı arasında ve renal kadmiyum depolanması ile idrarla atılan kadmiyum miktarı arasında doğru orantılı ilişkiler vardır (247).

Kandaki kadmiyum konsantrasyonu, akut kadmiyum maruziyetini çok iyi göstermektedir. Yine kadmiyum toksikasyonu kaynaklı ilk bulgu proksimal tubuler fonksiyon bozukluğu olduğundan kronik maruziyetin toksik etkilerini ölçmek için idrarda β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin, retinol bağlayan protein gibi düşük moleköl ağırlıklı proteinlerin miktarına bakılmaktadır (161).

Akut veya kronik kadmiyum zehirlenmelerinde ilk yapılacak maruziyet etkeninin ortadan kaldırılması ve etkilenen kişilerin oradan uzaklaştırılmasıdır. Etkilenim durumuna göre semptomatik olarak hemen müdahale edilmelidir (hastaya oksijen verilmesi, kusturulması, hemodiyaliz yapılması gibi).

Literatürde tedaviye ilişkin herhangi bir mutabakat bulunmamaktadır. Asıl amaç vücut kadmiyum yükünü azaltmak olduğundan çeşitli şelatörler bu amaçla

denenmiştir. Kadmiyum toksisitesi durumlarında EDTA, 2,3-DiMercapto-1-Propane Sulfonic acid (DMPS) ve DMSA'nın kullanımı için protokoller mevcut olsa da EDTA, diğer ağır metal toksikasyonlarında olduğu gibi kadmiyum zehirlenmelerinde de klinik kullanım için en çok kabul gören ilaçtır (196, 257).

3.1.3.11. Yaşanan büyük kadmiyum zehirlenmeleri

3.1.3.11.1. İtai itai hastalığı

Modern dünyada tüm çılgınlığı ile yaşanan sanayi devrinin yine ilk yüzyılı içinde yine Japonya'da insan ve çevre sağlığı gözetilmeksizin yapılan endüstriyel faaliyetler nedeniyle oluşan bir diğer çevre felaketinin adıdır "İtai İtai Hastalığı".

Yıllarca ortaya çıkan semptom ve bulguların nedeninin kadmiyum zehirlenmesi olduğu bilinmediğinden, yaşlı Japon kadınların çektiği dayanılmaz eklem ve kemik ağrılarından dolayı "itai itai" şeklindeki iniltileri yaşanan felaketin adı olmuştur bu acı olayda (258).

Japonya'da meydana gelen ve önceleri gerçek etkeni bilinmeyen çevre felaketlerine hep vuku bulduğu bölgenin adı konulmuştur (Minamata Hastalığı, Niigata Hastalığı, Yokkaichi Astımı gibi). Toyama'daki çevre felaketinde ise korkunç ağrılar çekerek acı içinde "itai itai" diye feryat ederek ölen insanlardan dolayı bu hastalığa böyle bir isim verilmiştir (259).

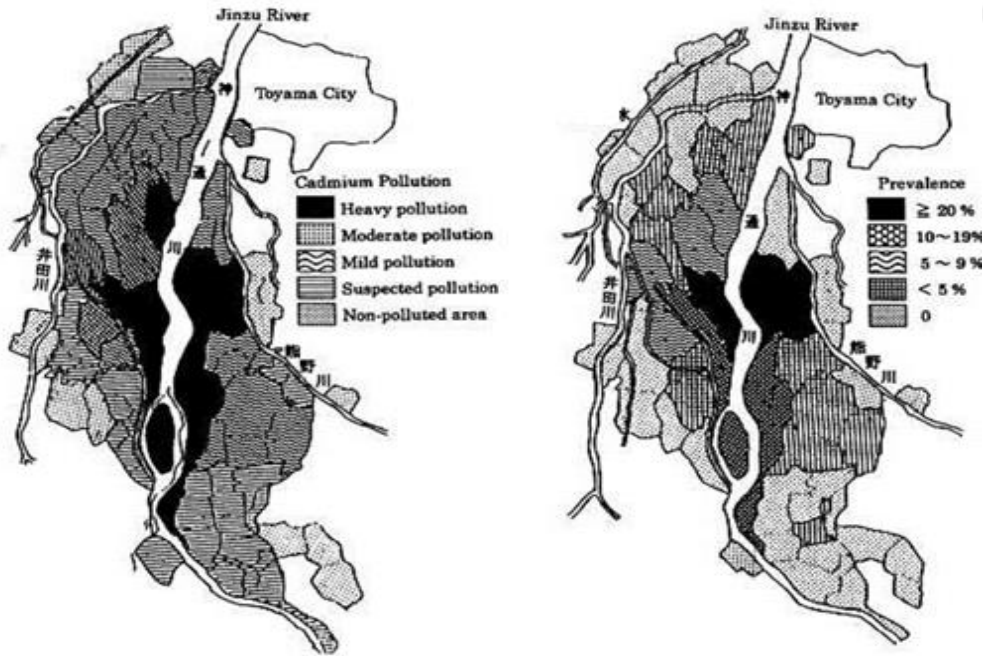
Japonya'nın Toyama Prefektörlüğünün aynı adlı başkenti olan Toyama'da bulunan Jinzu Nehrine, 1910 yılından itibaren Mitsui Madencilik ve Ergitme Şirketi'ne bağlı madencilik faaliyetleri ile uğraşan bir fabrikanın kadmiyumlu atıkları deşarj olmaktadır. İçme suyu ihtiyacının giderilmesi, tarlaların sulanması (özellikle pirinç üretilen çeltik tarlaları), (Resim-19) gibi ihtiyaçlarla nehir sularını kullanan bölge halkı bilmeden çok kontamine yerlerde günlük 600-2000 µg, daha az kirli yerlerde ise 100-390 µg kadmiyum almaktaydı (260-262).

ⁱ"İtai" kelimesi Japonca "acıyor" manasında bir fiil olarak kullanılmakla beraber, acı çeken kişinin "ahhh ahhh" şeklindeki inlemelerini de karşılayan bir ünlem ifadesidir.

Bölgede 1913 yılından itibaren daha önce hiç görülmemiş bazı şikayetler ortaya çıkmış, 1947 ile 1955 yılları arasında ise hastalığın tüm semptom ve bulguları tanımlanmış; biyokimyasal, radyolojik ve patolojik bulguları ortaya konmuştu (263).

O bölgede doktor olarak çalışan Shigejiro Hagino, 1935 yılında bu hastalık tablosunun nedeni olarak bir maden kirliliğini doğru olarak tahmin eden ilk kişi olsa da Dr. Hagino'nun oğlu Dr. Noboru Hagino ile bir agronomist olan Kinichi Yoshioka epidemiyolojik bir çalışma yaparak hastalığın Jinzu Nehri tarafından sulanan yerlerde ortaya çıktığını açıkça gösteren ilk bilim insanlarıdır (Şekil-2). Bu iki araştırmacı, analitik bir kimyager olan Jun Kobayashi'nin yardımı ile de hastalık nedeninin kadmiyum olduğunu 1961 yılında ortaya koymuştur (258, 264, 265).

Maalesef yerel idarecilerin negatif tavırları, bazı araştırmacıların sebep olarak başka etkenleri göstermedeki iddialı tutumları ve fabrika yöneticilerinin işbirliği yapmamaları gibi nedenlerden dolayı İtai İtai Hastalığının gerçek etkeninin kadmiyum maruziyeti olduğunu Japonya Sağlık Bakanlığı ancak 8 Mayıs 1968'de resmen kabul etmiştir (260).



Şekil-2: Jinzu Nehrinin suladığı alanlardaki kadmiyum kirliliği ve hastalık prevalansları arasındaki ilişki (266)

Tüm bölge halkında az ya da çok bazı bulgular ortaya çıksa da tablo özellikle 50 yaşın üzerindeki, çok doğum yapmış, 30 yıldan fazladır nehrin alt kısmında yaşayan kadınlarda tam olarak oturmuştu (259).



Resim-19: Kadmiyumla “enfekte” pirinç taneleri (267)

Yaşlı kadınlar başta olmak üzere hastalarda her gün artarak dayanılmaz bir hal alan kemik ve eklem ağrıları, nedensiz kemik kırıkları ile eşlik eden böbrek bozukluklarının başat olduğu bir tablo ortaya çıkmıştı. Biyokimyasal tetkiklerde hastalarda proteinüri (ilk başlarda β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin, retinol bağlayan protein gibi düşük molekül ağırlıklı proteinüri) ve glukozüri ile seyreden proksimal tubul patolojisinden; hiperkloremi, gittikçe artan anemi, düşmüş fosfor tübüler reabsorbsiyon indeksi, yüksek serum kreatin düzeyi ve metabolik asidoz yapan renal yetmezlik durumlarına kadar gidebilen tablolar saptanmıştı. Patolojik olarak ise ilerlemiş vakaların böbreklerinde değişen derecelerde atrofi meydana gelmişti. Böbreklerde nonspesifik inflamasyon ve aterosklerotik değişiklikler de saptanmıştı. İncelenen hasta böbreklerinin 30-60 gr'a kadar küçüldüğü tesbit edilmişti (Resim-20), (266).

Radyolojik olarak ise osteomalazi, osteoporoz ve spontan fraktürler ile seyreden kalsiyum metabolizması bozuklukları meydana gelmişti (Resim-20). Kemik hasarı bazı vakalarda refrakter karakterli olsa da genellikle D vitamini tedavisine iyi yanıt vermekteydi. Buna karşın gelişen renal tablo maalesef irreversibldi ve ilerlemiş

vakalarda hemodiyaliz gereksinimi ortaya çıkmıştı. Ciddi hastaların prognozu oldukça kötüydü ve hayatta kalma oranları oldukça düşmüştü (Resim-21), (260).



Resim-20: Kadmiyum toksikasyonu ile böbreklerde ve kemiklerde meydana gelen patolojiler (266)



Resim-21: Kadmiyum zehirlenmesine maruz kalmış bir Toyama'lı (268)

Uzun süren mücadelelerden sonra kadmiyum zehirlenmesi mağdurları 1966 yılında birlikte hareket etme kararı aldılar ve 1968’de ilk davalarını açtılar. Yıllarca süren hukuk savaşı sonucu Toyama Eyalet Mahkemesi ilk olarak Haziran 1971’de davacıların lehine karar verdi ve Mitsui Madencilik ve Ergitme Şirketini tazminata mahkum etti. Bölgede yaşayanların hastalık derecelerine göre uygun tedaviler uygulanmasının yanında ailelere yüksek dozlarda B1, B12, D vitaminleri, kalsiyum ve çeşitli hormon replasman tedavileri uygulandı. 1970’li yıllardan itibaren başlayan bölgenin kadmiyumdan temizlenmesi çalışmalarının bir kısmını Mitsui Madencilik ve Ergitme Şirketi bir kısmını Japon hükümeti karşıladı. 1990’a kadar kadmiyumla kontamine olmuş tarım arazilerinin yaklaşık %67’si detoksifiye edildi (260-263).

İtai İtai Hastalığı felaketi; tedavi etmeye, rehabilite etmeye ve tazmin etmeye göre önlemenin hem çok daha kolay hem çok daha ucuz en önemlisi de acısız olduğunu gözler önüne sermesi açısından insanlık tarihinde maalesef acı bir ders olarak yerini almıştır.

Endüstri devriminin en büyük felaketlerinden birini yaşamış olan Toyama bugün “Bacasız Sanayi” keşfetmiş bir şehir olarak dünyanın her yanından milyonlarca turisti ağırlayan Japonya’nın en güzel tatil beldelerinden biridir (Resim-22), (269).



Resim-22: Toyama, Japonya (269)

3.1.3.12. Kadmiyum yayılımına ve maruziyetine karşı alınması gereken önlemler

Her şeyden önce lokal yayılımı olsa bile atmosferik olaylarla başka bölgelere de taşınabileceği gerçeği göz ardı edilmeden kadmiyum maruziyeti ve yayılımı ile küresel çerçevede mücadele edilmelidir. Bununla beraber (209, 237);

- Toplu mekanlarda (özellikle kapalı ortamlarda) sigara içilmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.
- Fosil yakıt kullanımını azaltılmalı, egzoz emisyon değerleri düşük araçlar tercih edilmeli, toplu taşımacılık arttırılmalıdır.
- Fosil kaynaklı yakıtlar üretilirken sadece kurşun açısından değil kadmiyumda dahil olmak üzere diğer tüm ağır metallerden rafine edilmelidir.
- Kadmiyumun kullanıldığı işkollarında iş sağlığı ve güvenliği önlemlerinin tam olarak alınması gerekmektedir. Çalışanlar; eldiven, gözlük, tulum vb koruyucu ekipman ile çalışmalıdır.
- Kadmiyumun kullanıldığı iş kollarının çevresinde bulunan alanlarda hava, su ve toprakta düzenli şekilde kadmiyum ölçüleri yapılmalıdır.
- Kadmiyumun kullanıldığı endüstrilerde çalışan ebeveynler aracılığıyla çocuklar kadmiyuma maruz kalabilirler. Bu nedenle, bu iş kollarında çalışanların eve dönmeden önce banyo yapması ve iş kıyafetlerini iş yerinde bırakması gibi iyi hijyen uygulamalarını yerine getirmeleri gerekmektedir.
- Gerekli önlemlerin alınmadığı madencilik faaliyetleri, kontrolsüz atık yakma, kanalizasyon çamurunun araziye atılması yasaklanmalıdır.
- Başta kadmiyum içerikli piller olmak üzere kadmiyum içeren atıklar güvenli bir şekilde bertaraf edilmelidir.
- Kadmiyumun geri dönüşümü arttırılmalı ve geri dönüşümsüz kullanımları oldukça kısıtlanmalıdır.
- Kadmiyum içerikli gübreler yasaklanmalıdır.

3.1.4. Krom

3.1.4.1. Kromun fiziksel ve kimyasal özellikleri

Simge: Cr

Atom numarası: 24

Elektron konfigürasyonu: [Ar] 3d⁵4s¹

Atom kütlesi: 51,9961 $\mu \pm 0,0006 \mu$

Erime noktası: 1907°C

Kaynama noktası: 2672°C

CAS numarası: 7440-47-3 (33, 270)

Krom, sembolü “Cr” ve atom numarası 24 olan bir ağır metaldir (Resim-23). Periyodik Tablonun VI B sütununda yer alan krom, “Geçiş Elementleri” grubunda bulunmaktadır. Yer kabuğunun doğal bileşenlerinden biri olan bu ağır metal hemen hiç saf halde bulunmamaktadır ve ekonomik olarak üretildiği tek mineral kromittir (270).



Resim-23: Krom (270)

İçinde krom bulunan bileşikler göz alıcı çok değişik renklerde olabilmekte beraber genellikle gri, koyu kırmızı, yeşil ya da sarı renklidir. Krom adının orijini de Latince renk anlamına gelen “Chroma” sözcüğüdür. Örneğin zümrüt ve yakuta o cezbedici renklerini içerdikleri krom bileşikleri vermektedir (271).

Krom, toprakta ve kayalarda, volkanik toz ve gazlarda, hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak bulunan bir ağır metaldir. Doğada bulunan krom formları ve krom bileşikleri tatsız ve kokusuzdurlar. Ağırlığı yaklaşık suyun 7 katı olan krom, yüksek korozyon direnci, çevresel etmenlere olan dayanıklılığı ve sertliği nedeniyle endüstriyel olarak çok değerli bir metaldir (272).

Kromun -2 ila +6 değerlikleri arasında oksidasyon durumları bilinmektedir. Doğada en çok bulunan istikrarlı halleri; Cr^0 (elementel metal), Cr^{+3} (trivalent) ve Cr^{+6} 'dır (heksavalent). Ancak en önemlileri Cr^{+2} , Cr^{+3} , Cr^{+6} 'dır. Cr^{+2} çok kararsızdır, kolayca oksitlenir, indirgeyici ajan olarak kullanılır ve hızlıca diğer krom formlarına dönüşür. Vücut için diyetle eser miktarlarda alınması gereken krom formu sadece Cr^{+3} 'tür. Diğer formlardaki krom vücuttaki hiçbir biyolojik mekanizmada yer almaz. Cr^{+3} doğada en çok bulunan krom formudur ve insülin, glukoz ve lipid metabolizmalarında önemli rol alır. Kromun insan için en toksik formu Cr^{+6} 'dır. Cr^{+6} , çok güçlü bir oksidandır ve en iyi bilinen oksianyonⁱ bileşikleri, krom tuzları olan; kromat ($(\text{CrO}_4)^{-2}$) ve dikromattır ($(\text{Cr}_2\text{O}_7)^{-2}$), (273).

Kromun endüstriyel faaliyetler sonucunda doğaya yayılması, doğal kaynaklardan yayılımından üç kat daha fazladır (146). Özellikle çelik sanayi, fosil yakıt kullanımı, elektrolit kaplama sanayi (kromaj), doğalgaz, yağ ya da kömür yakılması sonucu başta atmosfere olmak üzere çevreye heksavalent krom salınır. Ancak atmosferdeki heksavalent krom, kısa sürede toprağa veya suya geçer. Bu heksavalent krom havada ve saf suda kararlı iken organik yapılarda, toprakta ve suda Cr^{+3} kroma indirgenir (272, 274).

Doğada devr-i daim halinde bulunan krom; topraktan suya, sudan ekosisteme ve havaya, havadan tekrar toprağa deveran halindedir. Bu dönüşüm sırasında her yıl takriben 6 700 ton kadar krom, yeryüzünün dörtte üçünü kaplayan okyanusların ve denizlerin tabanlarına çökelmektedir. İnsan faaliyetleri ile çevreyi kirleten kromda doğal olarak salınan krom gibi mevcut koşullara bağlı olarak su ve toprakta bir formdan diğerine değişebilmektedir (272, 275, 276).

ⁱ Oksianyon: +/- Yüklü atomlara iyon, negatif yüklü iyonlara da anyon denir (pozitif yüklü iyonlara da katyon denir). Bazı anyonlar/katyonlar çok atomludurlar. Çoğu çok atomlu anyonda oksijen vardır ve böyle anyonlara oksianyon denir. Bir oksianyonun genel formülü $(\text{A}_x \text{O}_z)^-$ dir (A bir kimyasal elemanı, O oksijen atomunu temsil eder.).

Bu formların birbirlerine dönüşümü; toprağın Ph'ı, redoks potansiyeli, oksijenasyon durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Ortamın oksijenasyonu düşükse, ortamda negatif redoks potansiyeli varsa, ortamın Ph'ı yüksekse veya organik yapılardan zengin bir ortam varsa; krom, Cr⁺⁶'dan Cr⁺³'e daha hızlı indirgenir (277).

Kirlenmemiş havadaki krom miktarı <0,1 µg/m³, topraktaki krom miktarı <500 mg/kg, tuzlu sudaki krom miktarı <1 µg/L, tatlı sudaki krom miktarı <10 µg/L, bitkilerdeki krom miktarı 0,5 µg/kg olmalıdır. Herhangi bir şekilde krom bulaşı ile kirlenmiş olan topraklarda ise krom miktarı 4 g/kg'a kadar çıkabilmektedir (278).

3.1.4.2. İnsanlık tarihinde krom

1761'de Johann Gottlob Lehmannⁱ, Sibiry'a'daki araştırmaları sırasında "Sibiry'a kırmızı kurşunu" adını verdiği turuncu-kırmızı renkte yeni bir mineral keşfetti. Bu mineral aslında daha sonraları "Krokoit, Lehmannit" gibi özel isimlerde verilecek kurşun kromatı (PbCrO₄). 1770'de Peter Simon Pallasⁱⁱ, Lehmann ile aynı bölgede yapmış olduğu araştırmalar neticesinde bu kırmızı kurşunun boyalarda pigment olarak kullanımını buldu. Bu keşif ile Sibiry'a kırmızı kurşununun boya pigmenti olarak kullanımını hızla geliştirdi. Yine bu mineralden türetilmiş parlak sarı bir pigmentin de kullanımını oldukça yaygınlaştırdı. 1797'de Fransız bilim adamı Louis Nicolas Vauquelinⁱⁱⁱ, Sibiry'a'dan gelen bir zümrüitten krokoit cevheri örnekleri elde etti. Krokoiti hidroklorik asit ile karıştırarak krom trioksiti (CrO₃) üretti. Vauquelin, daha sonra bu bileşikten kromu izole ederek, bunun farklı bir element olduğunu ilk keşfeden bilim insanı oldu (279).

Kromun boya sanayi dışındaki sanayi dallarında kullanılmaya başlanması ise ancak I. Dünya Savaşı yıllarına denk geldi. 1913 yılında İngiliz metalürji uzmanı

ⁱJohann Gottlob Lehmann: 1719-1767 arasında yaşamış Alman bir doktor, mineralojist ve jeologdur.

ⁱⁱPeter Simon Pallas: 1741-1811 arasında yaşamış, çalışmalarını genellikle Rusya'da yapmış Alman zoolojisi uzmanı ve botanikçidir

ⁱⁱⁱLouis Nicolas Vauquelin: 1763-1829 yılları arasında yaşamış Fransız kimyager ve eczacı. Sibiry'a'dan gelmiş olan bir zümrütte yaptığı incelemeler sırasında 1797 yılında kromu, 1798 yılında da berilyumu keşfetmiştir. Yaptığı çalışmalar sonucu bulunan ilk aminoasit olan aspargin başta olmak üzere birçok kimyasal maddeyi keşfetmiştir.

Harry Brearleyⁱ'in kromun çeliğe paslanmazlık özelliği kazandırdığını bulmasına ek olarak kromun çeliğe ayrıca sertlik ve dayanıklılık kazandırmasının da görülmesiyle krom hayatın birçok alanında kullanılmaya başlandı (270).

2013 yılı verilerine göre Güney Afrika; %48, Kazakistan; %13, Türkiye; %11, Hindistan; %10, diğer ülkeler; %18 oranlarında olmak üzere dünya genelinde 28,8 milyon ton krom cevheri üretilmiştir. Üretilen bu krom cevherinden elde edilen iki ana ürün ise ferrokrom ve metalik kromdur ve bunun 7,5 milyon tonu ferrokroma dönüştürülmüştür. Günümüzde 30 civarında ülkede krom üretimi (ferrokrom olarak) yapılmaktadır (274, 280).

Bilim adamlarının insanlık tarihinde krom kullanımının izlerine rastladığı ilk objeler günümüzden yaklaşık 2300 yıl öncesine aittir. Çin'in dört büyük tarihi başkentinden biri olan Xi'an yakınlarında bulunan ve Qin Hanedanlığı zamanından kalma (MÖ 300) Terra-cotta (Toprak askerler) Ordusuⁱⁱ'nin yanında bulunan silahlar arkeologlarca incelenmiştir. Üzerinden 2000 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen toprağa gömülü olan okların ve kılıçların ucunun enteresan bir şekilde çok az korozyona uğradığı görülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucunda bunun nedeninin ince bir krom oksit tabakası olduğu bulunmuştur. Daha da ilgi çekici olan ise bu krom oksit tabakasının bilinen krom kaplamalardan farklı bir metotla yapılmış olmasıdır (281).

3.1.4.3. Kromun bileşikleri ve alaşımları

3.1.4.3.1. Krom bileşikleri

Kromun tabiatta birçok doğal bileşiği vardır. Krom bu bileşiklerinde genellikle Cr^{+1} , Cr^{+2} , Cr^{+3} , Cr^{+4} ve Cr^{+6} değerliklidir. Kromun bileşiklerinin çoğu inorganik olmakla beraber organik bileşiklerde yapılmaktadır. Krom, organik

ⁱHarry Brearley: 1871-1948 yılları arasında yaşamış İngiliz metalürji uzmanı. Bir hurdalıkta bulduğu paslanmamış bazı çelik parçaları dikkatini çekmiştir. Bu çelikler üzerinde yaptığı araştırmalarda bunun sebebinin krom olduğunu fark etmesi ise çelik sanayinde devrime yol açmıştır. Çeliğin yapısı, makinelerde kullanımı ve geliştirilmesi gibi konularla ilgili birçok eser vermiştir.

ⁱⁱ Terra-cotta Ordusu: Çin'in ilk İmparatoru Qin Shi Huang'ın ordularını gösteren pişmiş toprak heykellerden oluşan bir koleksiyondur. Yaklaşık 8 000 kişiden oluşan ve atları, silahları, savaş arabaları ile tam teçhizatlı olan bu ordunun ölen imparatoru öbür dünyada korumak amacıyla yapıldığı tahmin edilmektedir.

bileşiklerinde Cr^{+3} formunda bulunur. Cr^{+3} genellikle toprakta çözünmez ve bileşikler halinde bulunduğundan toprakta hareketi çok azdır. Çözünmüş Cr^{+3} ve Cr^{+6} bileşikleri toprakta daha hareketlidir. Bitkiler topraktaki Cr^{+3} ve Cr^{+6} yerine Cr^{+2} formundaki kromu alırlar (277). Krom, doğada en çok kromat anyonu ($(CrO_4)^{-2}$) veya dikromat anyonu ($(Cr_2O_7)^{-2}$) halinde bulunur (282).

Krom, oksijen (Krom (II) oksit (CrO), Krom (III) oksit (Cr_2O_3)) hidrojen (Krom (I) hidrür (CrH)), flor (Krom (IV) florür (CrF_4)), brom (Krom (II) bromür ($CrBr_3$)), klor (Kromil klorür (CrO_2Cl_2)) gibi birçok elementle farklı değerliklerde bileşikler yapabilmektedir. Ayrıca nitrat (Krom (III) nitrat ($Cr(NO_3)_3$)), sülfat (Krom (II) sülfat ($Cr_2(SO_4)_3$)), fosfat (Krom (III) fosfat ($CrPO_4$)) gibi tuzlarla inorganik tuz bileşikleri yapabilmektedir. Bunun yanında da etil hekzonat (Krom (III) 2-etilheksanoat ($C_{24}H_{45}CrO_6$)), nikotinat (Krom (III) nikotinat ($C_{18}H_{12}CrN_3O_6$)) gibi maddelerle organik bileşikler de yapabilmektedir (283).

Tüm bu bileşikler içinde Cr^{+3} formunda demirle ($FeCr_2O_4$) yaptığı ve “Kromit” adı verilen bileşiğinin ekonomik değeri çok daha fazladır. Bu bileşik en çok kullanılan krom bileşiğidir ve çok büyük kısmı ferrokrom ($FeCr$) alaşımının ham maddesi olarak değerlendirilmektedir. Yine Cr^{+6} formunda potasyum dikromat ($K_2Cr_2O_7$), sodyum dikromat ($Na_2Cr_2O_7$), sodyum kromat (Na_2CO_4) gibi bileşiklerinin genel adı olan “Kromat” bileşiklerinin de ekonomik değerleri fazladır (284).

Bazı bileşiklerinin çok güzel doğal renklerinin olması ve zümrüt, yakut, safir gibi değerli taşlara renk vermesi bu metalin yaptığı bileşiklerin diğer bir özelliğidir (270).

3.1.4.3.2. Krom alaşımları

Krom eklendiği alaşımlarda sağlamlığı, sertliği ve kimyasal veya fiziksel korozyona karşı dayanıklılığı arttırmaktadır. Alaşım yapılırken istenen ne ise krom alaşıma o oranda katılır.

Kromun başta demir, nikel ve kobalt olmak üzere; tungsten, molibden, azot, alüminyum gibi birçok maddenin bir veya birkaçı ile alaşımlar yapılabilir.

Günümüzde kullanılan birçok krom alaşımı ticari tescilli markadır. Kromun alaşım yaptığı en önemli metal demir olmakla beraber nikel ve kobaltla da önemli alaşımları vardır. Başlıca krom alaşımları şunlardır:

- Ferrokrom: Ferrokrom (FeCr) ağırlığının %50-70'ini kromun oluşturduğu, demir-krom alaşımıdır (Resim-24). Ferrokrom üretimi yüksek sıcaklıklarda gerçekleşen bir karbotermik indirgeme işlemidir (285). Dünyada üretilen bütün Kromit'in %90'ı ferrokrom sanayinde kullanılırken buradan üretilen ferrokromunda %90'ı çelik sanayinde kullanılmaktadır (286).



Resim-24: Ferrokrom alaşımı (287)

- Paslanmaz çelik: Metalürjide, “İnox çeliği” olarak da bilinen paslanmaz çelikte en az %10,5 krom, çeliğe başlıca yüksek karbonlu ferrokrom şeklinde ilave edilir. Paslanmaz çelik, korozyon direnci, ısıl direnç, estetik çekicilik, biyolojik nötrallik, temizleme kolaylığı gibi açılardan kullanım kolaylığı sağlayan bir malzemedir ve birçok alanda kullanılmaktadır. Paslanmaz çelik gerek görünümü gerekse korozyona karşı direnci nedeniyle adeta kroma bağımlıdır. Özellikle gıda ile ilgili kullanımı yaygındır. Dünya genelinde paslanmaz çelik üretimi 2017 yılının ilk yarısında 23,2 milyon tona ulaşmıştır. Paslanmaz çelikteki ortalama krom içeriği %18 civarındadır. Günümüzde paslanmaz çeliğin birçok çeşidi üretilmektedir (Resim-25), (288).



Resim-25: ABD, Los Angeles'taki Walt Disney Konser Salonu'nun dışı paslanmaz çelikle kaplanmıştır (289)

- Nikel-krom alaşımlar: Yüksek ısılara dayanıklı metal alaşımların ve kimyasal veya fiziksel korozyona karşı dayanıklı metallerin üretiminde kullanılır. Beş önemli çeşidi vardır. Bunlar (290);
 - Supertherm: Kobaltdan başka; tungsten, nikel ve demirin kullanıldığı ticari isimli bir alaşımdır. 1250°C'a kadar yüksek sıcaklıklara ulaşan endüstriyel fırınlar bu alaşımdan yapılır.
 - Kromel: Dış ortamların aşındırıcı etkilerinin önlenmesinin istendiği malzemelerde kullanılır. NASA'nın Apollo programlarında kullanılmıştır.
 - Brightray: Yüksek sıcaklıklardaki gaz akışının olduğu uçak motorları gibi ortamlarda kullanılır.
 - İnconel: Aşırı basınç ve sıcaklığa maruz kalan ortamlarda kullanılan malzemeler korozyona karşı dayanıklı olması için bu alaşımdan üretilir.
 - Nikrom: Nikel ve kromun genellikle demirle (bazende diğer elementlerle) yaptığı alaşımlara denir. En yaygın kullanımı direnç telidir, dış dolgularında da kullanılır.
- Kobalt-krom alaşımları: Kobalt-krom çok yüksek mukavemete sahip alaşımlar meydana getirirler. En sık olarak; gaz türbinlerinde, diş implantlarında ve ortopedik implantlarda kullanılırlar (288).

- Süper alaşımlar: Genel olarak demir, krom, nikel ya da kobaltdan oluşan içinde az miktarlarda da molibden, wolfram ve titanyum içeren alaşımlara denir. Süper alaşımlar, çok yüksek sıcaklıklara mukavemetli, korozyon ve oksidasyona oldukça dayanıklı, üstün sürtünme ve kopma direncine sahiptirler. Uçak motoru yapımında kullanılırlar (291).

3.1.4.4. Kromun kullanım alanları

Krom cevheri, çoğunlukla metalürji sanayinde olmak üzere kimya, refrakter ve döküm sanayinde kullanılır. Paslanmaz çelik ve krom kaplama (krom ile elektroliz, kromaj) birlikte ticari kullanımın %90'ını oluşturmaktadır (270, 272).

Günümüzde kromun başlıca kullanım alanları şunlardır (270, 272, 292);

- Metalurji Sanayi: Metalurji sanayinde kromitten elde edilen ferrokromun en önemli kullanım alanı paslanmaz çelik sanayidir. Çeliğe krom katılması ile çeliğin kimyasal ve fiziksel etkenlere mukavemeti, sertliği, kırılma ve darbelere karşı direnci, korozyona karşı dayanıklılığı ve estetik görünümü artar. Bu özellikleri ile çelikten farklı bir alaşım olan paslanmaz çelik, önceleri savaş sanayinde kullanılsa da (uçak, top, denizaltı, gemi ve silah yapımında) günümüzde çatal-bıçak yapımından tencere-tava imalatına, otobüs yapımından tren vagonu üretimine, dış etkilere dayanıklı olması istenen sokak aydınlatmalarından binaların dış kaplamasına kadar birçok alanda da kullanılmaktadır. Kromun süper alaşımları ise ısıya oldukça dayanıklıdır ve uçak motorlarında kullanılır. Sağlık alanında ise krom alaşımlarından yapılmış metal eklem protezleri klinik ortopedide yaygın olarak kullanılmaktadır.

- Kimya Sanayi: Kimya sanayinde kullanılan krom, özellikle Cr^{+6} bileşiklerinden olan sodyum bikromattan üretilir. Ayrıca kromik anhidrit ve krom oksitte sık kullanılan kimyasal krom bileşiklerindedir. Krom kimyasalları başlıca paslanmayı önleyici özellikleri nedeniyle uçak ve gemi sanayinde ve pigment olarak boya sanayinde (krom bileşikleri kırmızı, sarı, turuncu ve yeşil olabilir) kullanılır. Kimya sanayinde kromun diğer bir kullanım alanı elektrolit kaplamadır (kromaj, elektrokaplama). Kromajdan

amaç kaplanan malzemenin aşınmaya, yıpranmaya ve korozyona karşı dayanıklılığının artırılmasının yanında estetik olarak güzel görünmesidir. Krom bileşiklerinden dikromat deri tabaklanmasında çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Tabaklama birkaç aşamadan oluşur; hayvan derilerinin ön muamelesi, tabaklama maddesinin uygulanması, malzemenin kuruması ve parlatılması. Krom, bu süreç boyunca en yaygın kullanılan kimyasal maddelerden biridir. Ayrıca bakır dikromat ağaç malzemelerin çürümesini önlemede kullanılmaktadır. Krom kimyasalları ayrıca seramik yapımında, parlatici gereçlerde, konserve kutularında ve diğer birçok alanda kullanılmaktadır.

- Refrakter Sanayi: Refrakter özellikteki krom cevheri, çelik üretimi yüksek ısıyla çalışan fırınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Krom içerikli refrakter malzemeler, yüksek sıcaklığa, korozyona ve termal şoka dayanıklıdır ve çok yüksek sıcaklıklarda bile stabildirler. Refraktör krom kullanımı metalurjik fırın astarları için manyezit krom, alev tuğlası ve çeşitli diğer ısıya dayanıklı uygulamalar için granül krom içerir.

3.1.4.5. Krom maruziyeti

Kromun insan sağlığına olan etkileri öncelikle maruz kalınan kromun valans durumuyla ilgilidir. İnsan için en önemli krom formları Cr^{+3} ve Cr^{+6} valans durumundaki kromlardır. Cr^{+3} düşük dozlarda olmak kaydıyla insan diyeti için gerekli bir metaldir. Ancak Cr^{+6} bileşikleri insanlar için kanserojendir. Toksik dozlarda maruz kalınan Cr^{+6} , Cr^{+3} 'ten yaklaşık olarak 1000 kat daha toksiktir. İnsan faaliyetleri ile atmosfere salınan kromun yaklaşık 1/3'ünün Cr^{+4} olduğu düşünülmektedir. Yeryüzündeki suları krom yönünden en çok kirleten iş kolları elektrokaplama (kromaj), deri tabaklama ve tekstil endüstrisidir. Atmosfere salınan krom 10 günden kısa bir zamanda toprağa veya suya çöker (272).

Bir insanın kroma maruziyetini, maruziyet yoluna göre ayırırsak (214, 272);

- Hava maruziyeti: En sık meydana gelen maruziyet yoludur. Dolayısıyla kitlesel olarak toksikasyon yapma potansiyeli en yüksek olan yoldur.

Ortamdaki konsantrasyonu çok yüksek olmasa dahi kronik maruziyetin en önemli yoludur.

Atmosfer sigara içilmesi, kromun sanayide kullanımı, fosil yakıt kullanımı, katı yakıtların kullanımı, atık maddelerin yakılması gibi nedenlerden dolayı krom tarafından “enfekte” olur.

Hava yolu ile şehir ortamlarındaki krom maruziyeti kırsal alanlardan daha fazladır. Çünkü kırsal alanlarda havadaki krom konsantrasyonu $<10 \text{ ng/m}^3$ iken bu oran şehir havasında 30 ng/m^3 'a kadar çıkabilmektedir. Bu farkın en büyük sebebi fosil yakıtların ulaşımda, ısınmada ve sanayide kullanımınıdır. Yine sigara içilmesi neticesinde kromla kirlenmiş kapalı hava, temiz havadan 400 kata kadar daha fazla krom içerebilmektedir.

- Mesleki maruziyet: Bu yolla maruziyet akut ve çok yüksek miktarlarda krom intoksikasyonuna sebebiyet veren maruziyet yoludur. En sık solunum yolu ile oluşur. Çok sayıda işçi bir anda yüksek dozda kroma maruz kalabilir. En yüksek potansiyel maruziyet, işçilerin yüksek hava konsantrasyonlarına maruz kalabileceği döküm, deri tabaklama ve elektroliz endüstrilerinde görülür. Deri tabaklama iş kolunda hava yolu ile maruziyetin yanında dikromatın doğrudan cilde teması nedeniyle deri yolu ile krom maruziyeti de çok sık olarak meydana gelmektedir.
- Besin maruziyeti: Krom bazı yeraltı sularında, içme sularında veya toprakta normalden yüksek oranda olabilir. Bunun nedeni suyun kromdan çok zengin bir ortamdan geçmesi veya lokal olarak kromun toprakta fazla bulunması olabilir. Bu şekildeki suların içilmesi veya kullanımı ya da toprakta yetişen ürünlerin yenmesi ile maruziyet oluşabilir. İnsan faaliyetleri sonucu kirlenmiş gıdaların yenmesi ile de maruziyet olabilir. Başta endüstriyel prosesler olmak üzere çeşitli nedenlerle krom ile kirlenmiş besinlerin yenmesi veya kirlenmiş topraklarda yetişen besinlerin yenmesi ile kitlesel, kronik ve düşük dozda krom maruziyeti olabilir. Besin yolu ile maruziyete örnek olarak deri tabaklama nedeniyle ortaya çıkan kirliliği verebiliriz. Tabakhanelerden çıkan atık su tehlikeli bir kirlenici kaynağıdır ve Cr^{+6} bileşiği olan bikromat tuzlarını da içerir. Özellikle geri kalmış ülkelerde hiçbir iş sağlığı ve güvenliği önlemi

olmadan, tamamen çıplak ellerle ve korumasız olarak su kenarlarında yapılan deri tabaklama işi sonucu oluşan atık su vasıtasıyla oradaki tüm canlılar birçok kirletici ile beraber kroma da maruz kalmaktadır. İnsanlar kirlenmiş nehirlerden ve derelerden gelen suyu; tarım arazilerini sulamak, yüzmek (özellikle çocuklar), banyo yapmak, bulaşık ve kıyafet yıkamak gibi çeşitli amaçlarla kullanmaktadırlar. Bu tehlikeli atık su muhtemelen yeraltı sularınada karışmaktadır. Nehirlerin ve denizlerin bu kirleticiler ile kirlenmesi ile gıda kaynakları olarak kullanılan balık ve kabuklu deniz hayvanlarında (hem krom hem de diğer ağır metaller açısından) biyoakümülyasyon meydana gelmektedir.

OSHA'ya göre bir işyeri havasında 8 saatlik çalışma süresince ortalama olarak Cr^{+6} seviyesi $<0,005 \text{ mg/m}^3$, Cr^{+3} seviyesi $<0,5 \text{ mg/m}^3$ ve total krom seviyesi $<1,0 \text{ mg/m}^3$ olmalıdır. ABD Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü'ne (The National Institute of Occupational Safety and Health, NIOSH) göre ise bir işyeri havasında 10 saatlik çalışma süresince ortalama olarak Cr^{+6} seviyesi $<0,001 \text{ mg/m}^3$, toplam krom seviyesi $<0,5 \text{ mg/m}^3$ olmalıdır (272).

EPA'ya göre temiz topraktaki ortalama krom konsantrasyonu 37 mg/kg 'dır. Üst sınır değeri ise 100 mg/kg 'dır. EPA'ya göre içme suyundaki total krom miktarı $<0,1 \text{ } \mu\text{g/L}$ olmalıdır. WHO'nun içme suyunda izin verdiği maksimum Cr^{+6} konsantrasyonu $0,05 \text{ mg/L}$ 'dir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi'ne (Food and Drug Administration, FDA) göre şişelenmiş içme suyundaki total krom miktarı $<0,1 \text{ } \mu\text{g/L}$ olmalıdır (272, 293-295).

Tablo-8'de EMA'nın krom için izin verdiği günlük maruziyet sınırları yer almaktadır (74).

Tablo-8: EMA'nın Krom İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları (74)

Krom (Cr)			
	Oral	Parenteral	Solunum
Günlük maruziyet sınırı ($\mu\text{g/gün}$)	10700	1070	2,9

3.1.4.6. Kromun absorpsiyonu

Birçok içme suyu kaynağında ve taze yiyecekte Cr^{+3} çeşitli miktarlarda bulunmaktadır. Ancak Cr^{+3} bakımından zengin besin kaynakları; ekmek, hububat, taze sebzeler, baharat, et ve balıktır. Ayrıca birçok mineral takviye ürünüde de Cr^{+3} bulunmaktadır (272).

Krom, vücuda alınma yoluna göre solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri yolu ile absorbe edilebilir. Kromun absorpsiyonu sırasında kromun valans durumu, bileşik veya çözelti durumu ve miktarının yanında kişinin yaşı, epitelin/mukozanın sağlığı ve maruziyet yolu gibi etkenlerde çok önemlidir.

Kromun vücuda alınma yoluna göre absorpsiyon özellikleri şöyledir (272, 276, 296);

- Solunum sisteminden absorpsiyon: Solunum yolu ile alınan krom nazal konkalardan alveollere kadar emilebilir. Suda çözünürlüğü fazla olan krom formları çözünürlüğü az olan formlara göre alveoller tarafından daha hızlı emilirler. Bazı krom formları akciğerlerde yıllarca kalabilir. Mesleki maruziyette krom başlıca bu yolla vücuda alınır.
- Sindirim sisteminden absorpsiyon: Oral alınan kromun bir miktarı ağız mukozasından barsaklara kadar GİS epitel hücrelerince emilirken büyük kısmı feçesle vücuttan itrah edilir. Krom ile enfekte yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi veya havadaki kromun ağızdan yutulması ile vücuda krom alınabilir. Sindirim yolu ile vücuda giren kromun emilip kana geçme oranı alan kişiye (kişinin yaşı, midenin asiditesi ve sindirim sistemi epitelinin durumu) ve alınan kroma (kromun değeri, bileşimi, miktarı ve midede çözünbilme oranı) göre değişir. Ayrıca GİS'ten emilen kromun oranı diyetle oksalat, askorbik asit, aminoasitler ve diğer bazı yiyeceklerin olması ile bir miktar artabilir. Çözünürlüğü yüksek krom bileşikleri daha yüksek absorpsiyon fraksiyonlarına sahiptirler. Oral yoldan alınan kromun emilim oranı düşük olmakla beraber alınan Cr^{+3} 'ün %0,5-3'ü, Cr^{+6} 'ın %3-6'sı (Cr^{+3} 'ün 3-5 katı) emilir.

- Deri yolu ile absorpsiyon: Cilde temas eden kromun az bir miktarı emilir. Çözelti halindeki krom deri tarafından çok daha hızlı absorbe edilir. Hasarlı ciltten krom geçişide daha çok meydana gelir.

3.1.4.7. Kromun dağılım ve metabolizması

Kromun sağlıklı insanlardaki kan referans değerleri Elektrotermal Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (Electrothermal Atomic Absorption Spectroscopy, ETAAS) metoduna göre 0,7-1 µg/L aralığındadır. Buna mukabil AAS metoduna göre ise kan krom referans değerleri 0,7-28 µg/L aralığında, serum referans değerleri 0,1-0,2 µg/L aralığında, eritrosit referans değerleri ise 20-36 µg/L aralığındadır (297).

ABD Ulusal Araştırma Konseyi Gıda ve Beslenme Kurulu (The National Research Council of Food and Nutrition Board, NRC) 2001 yılında, erkekler için gerekli günlük krom ihtiyacını 35 µg, kadınlar için gerekli günlük krom ihtiyacını 25 µg olarak açıklamıştır (296).

Kromun maksimum alımının, gıdalardan 0,17 mg/gün, içme suyundan 0,002 mg/gün ve gıda takviyelerinden 0,6 mg/gün olacak şekilde 0,77 mg/gün olduğu tahmin edilmektedir (298).

Günlük olarak tüm formlarda toplam krom alımı ortalama 30-200 µg'dır ve günlük 250 µg'a kadar alınan kromun toksikolojik açıdan bir zararı bilimsel açıdan bulunamamıştır (272, 275, 276).

Cr⁺³ diyetle alınan önemli bir ağır metaldir ve glukoz metabolizmasında önemli rolü vardır. Hem insülinin aktivitesini güçlendirir hem de glukoz metabolizmasının doğru bir şekilde çalışmasına etki eder. Cr⁺³, hücrelerin insülin'e karşı olan hassasiyetini artırır ve hemen hemen insülin metabolizmasındaki her olayda yer alır (297, 299, 300).

Cr⁺³ ayrıca insanlardaki karbonhidrat, su ve protein metabolizmaları içinde gerekli bir metaldir. İnsan vücudundaki Cr⁺³ eksikliğinin; başta Tip-I DM olmak üzere açlık hiperglisemisi, glukozüri, glukoz toleransı bozukluğu, kalp-damar

hastalıkları, sinir sistemi bozuklukları, düşük vücut-kitle indeksi, azalmış sperm sayısı ve doğurganlığın düşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (272, 301-303).

Organik bir Cr^{+3} bileşiği olan ve “Glukoz Tolerans Faktörü (GTF)” olarak adlandırılan ajanın biyolojik açıdan aktif formunun, insülin metabolizmasında rol aldığı belirlenmiştir. GTF'nin insülinin hedef hücrelerdeki reseptör bölgeleri ile olan etkileşimini kolaylaştırdığı sanılmaktadır (272). İlk kez 1957 yılında domuz böbreğinden izole edilen GTF'nin bira mayasında da yüksek miktarda bulunduğu saptanmıştır. GTF oktahedral yapıdadır, iki molekül nikotinic asit içerir ve glutamik asit, glisin ve sistein ile bağlanan dört koordinasyon bölgesi vardır. GTF hücresel ve moleküler yollar ile hücre zarlarında bulunan insülin reseptörleri aracılığıyla tirozin kinazın aktivasyonunu arttırmaktadır. Henüz saf bir şekilde elde edilememiş olan GTF'nin insülin aktivasyonunda inorganik kromdan daha etkili olup olmadığı da net değildir (300, 304).

Herhangi bir yolla vücuda alınan kromun toksikokinetiği; kromun valans durumuna, bileşiğine çözünürlüğüne ve miktarına bağlıdır. Çözeltilerdeki Cr^{+6} oksianyonlar pH'a bağlı denge içindedir. Fizyolojik Ph'ta Cr^{+6} , yapısal olarak fosfata ve sülfata benzeyen kromatı ($(CrO_4)^{-2}$) oluşturur ve genel anyon kanal proteini aracılığıyla tüm hücrelere kolayca girer. Böylece Cr^{+6} tüm dokulara kolaylıkla geçer (273).

GİS epitelince emilen sonra krom, demirin transferrine bağlanarak taşınmasına benzer bir şekilde plazmada transferrine bağlanıp taşınır. Karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere dalak ve diğer yumuşak dokularda depolanır. Kemikler de krom için önemli bir depolanma alanıdır ve uzun süreli retansiyona katkıda bulunabilir (296).

Cr^{+4} , Cr^{+5} ve Cr^{+6} vücut dokularında Cr^{+3} 'e indirgenir. Özellikle alınan Cr^{+6} miktarının metabolizmanın indirgeme kapasitesini aştığı nokta toksisitenin başladığı noktadır (272).

Cr^{+3} ise önemli bir eser elementtir ve normalde kanda, eritrositlerde, saçta, dokularda, tırnaklarda ve idrarda bulunur (272). Diyete trivalent krom ilavesinin plazma glukoz, trigliserit ve kolesterol seviyesini azalttığı, insülinin faaliyetlerini ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein, HDL) düzeyini arttırdığı

da düşünölmektedir. İleri derecede trivalent krom eksikliğinin karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmalarında bozukluğa yol açtığı, büyüme geriliği yaptığı, korneal patolojilere yol açtığı ve yaşamın kısalmasına neden olduğu hayvan deneylerinde gözlenmiştir. Bu denek hayvanlarına diyetle inorganik trivalent krom verilmesiyle bozulan glukoz metabolizmasının düzeldiği görölmüştür. Aynı şekilde diyetle trivalent krom takviyesinin DM hastalarına ve malnütre çocuklara faydalı etkileri olmuştur (297, 300).

3.1.4.8. Kromun atılımı

Oral yolla alınan kromun absorbe olmayan kısmı feçesle itrah edilir (%90-95 oranında). GİS'ten emilen ve diğer tüm yollardan alınan kromun başlıca atılım yolu ise idrardır ve genelde üre bileşiği olarak olarak itrah edilir (275, 276). GİS'ten emilerek vücuda dağılan kromun çoğu bir hafta içinde idrarla atılırken, bir kısmı ise birkaç yıl veya daha fazla süre vücutta kalabilmektedir (272).

Yapılan çalışmalara göre egzersiz idrarla itrah edilen krom miktarını arttırmaktadır. Yine yapılan bazı çalışmalarda ise diyetle alınan krom yetersiz ise enteresan bir şekilde vücuttan idrarla atılan krom miktarı artmaktadır (296). Vücutunda normal seviyelerde krom bulunan birinin AAS metoduna göre 24 saatlik idrarda çıkardığı krom miktarı 0,1-2 µg/L aralığındadır (297). Kromun vücuttaki düzeylerinin izlenmesi açısından kullanılan en önemli biyolojik belirteci idrardaki krom miktarıdır (305).

3.1.4.9. Kromun toksik etkileri

Kromun toksik etkilerine dikkat çeken ilk yayın 1890 yılında Glasgow'da yapılmıştır. Bu yayında, bir kromat boyası işçisinde meydana gelen konka adenokarsinomu ve nazal septum perforasyonu rapor edilmiştir (305).

Kromun başlıca toksik etkileri solunum sistemi, sindirim sistemi, hematopoetik sistem ve deri üzerinedir.

Kromun en toksik formu Cr^{+6} ve bileşikleridir. Cr^{+6} , IARC tarafından “Grup I kanserojen maddeler” arasında sınıflandırılmıştır (272, 306).

Cr^{+3} ve bileşiklerinin, hem bu maddenin kullanıldığı iş alanlarında çalışan işçilerde hem de deney hayvanlarında sağlığa olumsuz bir etkisine rastlanılmamıştır. Kimyasal ve biyolojik olarak stabil halde bulunan Cr^{+3} , Cr^{+6} gibi oksidatif özellikleri olmadığı için hücre veya doku hasarı yapmaz, canlı için toksik etkide bulunmaz. Bu yüzden Cr^{+3} , IARC sınıflandırmasına göre “Grup III kanserojen maddeler” (insanlarda kanserojen olarak sınıflandırılmayanlar) arasında yer almaktadır (275, 295).

Krom ile meydana gelen mesleki zehirlenmelerin en sık yolu solunum ile olanıdır. Bu zehirlenmeler sonucunda üst solunum yolları patolojileri (rinit, farenjit, larenjit, rinore, rinoraji, nazal sinüs perforasyonu ve konka Ca gibi) ve alt solunum problemleri (dispne, akut veya kronik bronşit, astım ve akciğer Ca gibi) ortaya çıkabilmektedir (307).

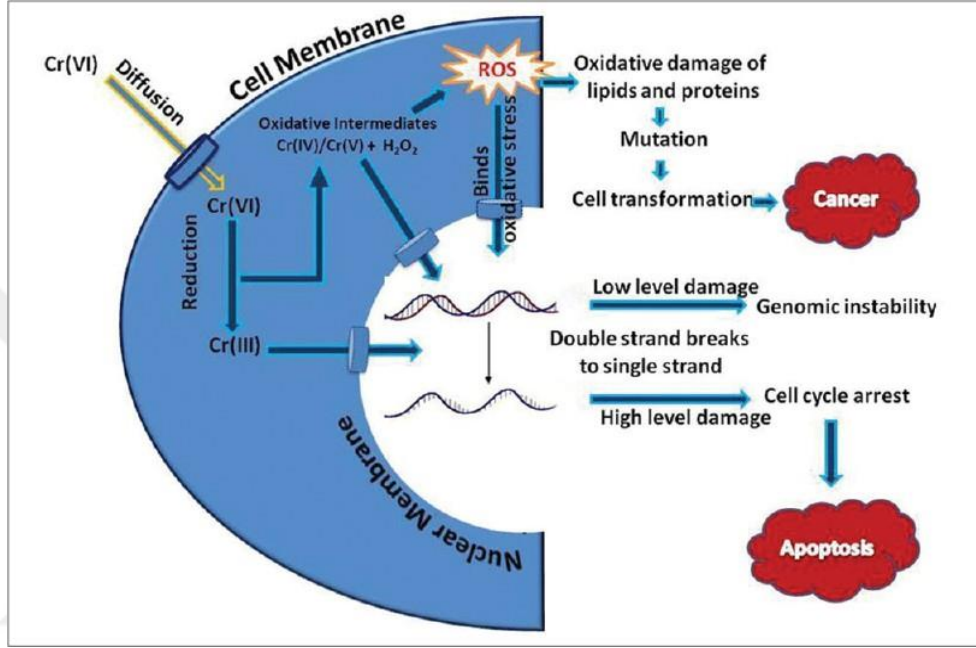
Solunum yollarında oluşan bu patolojiler etken olan değişik krom bileşikleri için farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin Cr^{+3} 'ün canlılar için herhangi bir olumsuz etkisi saptanamamıştır. Cr^{+6} ise toksik ve kanserojen olmasına rağmen krom ile ilgili iş kollarında çalışan işçilerde solunum problemlerine neden olan Cr^{+6} konsantrasyonları normalin en az 60 katıdır (307).

Kromun kullanıldığı iş kollarındaki işçiler üzerinde yapılan araştırmalarda, krom cevherinden üretilen ve Cr^{+6} bileşiği olan dikromat ($(\text{Cr}_2\text{O}_7)^{-2}$) imalatında çalışan işçilerde akciğer Ca riskinin arttığı saptanmıştır. Cr^{+6} 'nın neden olduğu akciğer Ca'nın fizyopatolojisinde, Cr^{+6} 'nın hücre DNA'sına bağlanıp onun kendini kopyalama ve onarma mekanizmalarını bozmasının rolü olduğu zannedilmektedir (275).

Solunum yolu ile kroma maruz kalan hayvanlarda da krom ile ilgili iş kollarında çalışan işçilerde meydana gelen patolojilere benzer durumlar ortaya çıktığı gözlenmiştir (272, 303).

Hekzavalent krom, hücrede artışına neden olduğu ROT aracılığı ile oksidatif zarara yol açar. Bunun sonucunda da hücredeki lipit ve protein yapılarında hasar ve kanser oluşabilir (Şekil-3), (308).

Hekzavalent kromun neden olduğu akciğer Ca iki yıldan daha kısa sürede olabileceği gibi 20 yıldan uzun bir sürede de meydana gelebilir (309).



Şekil-3: Hekzavalent kromun oksidatif zarar mekanizması (308)

Krom ile meydana gelen toksikasyonların en sık ikinci yolu deri temasıdır. Gerek kromun cilde doğrudan teması gerekse havadaki kromun cilde yapışması ile deri bulguları oluşabilir. Burada da asıl sorumlu form Cr⁺⁶'dır. Cr⁺³ deri tahrişine neden olmamaktadır. Cr⁺⁶ ile temasta oluşan hasar; kromun miktarına, formuna (krom tuzu çözeltileri (kromatlar) çok daha fazla zarar verir), temas süresine ve cildin durumuna (cilt bütünlüğünün bozulduğu hallerde ve açık tenlilerde daha fazla hasar oluşur) bağlıdır (310). Ancak hekzavalent krom bileşiği olan kromatların, insanlar için çok allerjen maddeler olmasına rağmen krom kaynaklı cilt kanserine neden olduğu gösterilememiştir (275).

İnşaat ve deri tabaklama işçileri arasında görülen mesleksi dermatitin sebebinin çimentoda ve tabaklama materyalinde yer alan krom olduğu düşünülmektedir (311).

Günümüzde kromatlar; deri ürünleri üretimi, çimento sanayi, boya endüstrisi, kromaj (elektrolit kaplama) sanayi ve korozyon önleyici ürünlerin imalatında yaygın olarak kullanılmaktadır. Derinin kromat (krom tuzları) veya kromat içeren maddeler ile direk teması alerjik kontakt dermatite neden olabilmektedir. Direk temas kronik hale gelirse kontakt dermatit ilerleyerek “Krom ülserleri” meydana getirebilir. Kroma bağlı kontakt dermatit ve krom ülserleri özellikle güçlü kromat çözeltilerinin kullanıldığı deri tabaklama işinde, krom cevheri üretiminde ve kromaj sanayinde çalışanlarda daha sık görülmektedir (312-314).

Yüksek miktarda Cr^{+6} 'nın oral alımı ise GİS bozukluklarına, karaciğer ve böbrek patolojilerine ve hematopoetik sistem bozukluklarına sebebiyet verebilir. Akut Cr^{+6} maruziyeti renal tübüler nekroza neden olabilir (309).

Oral yoldan Cr^{+6} bileşiklerine maruz bırakılan deney hayvanlarında, mide ve ince bağırsakta ülser ve hemoraji görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda oral Cr^{+6} verilen deney hayvanlarında mide ve barsakta tümör oluşumu meydana geldiği belirtilse de diğer bazı çalışmalarda ise oral alınan Cr^{+6} 'nın kanserojen olmadığı raporlanmıştır (272, 273, 310).

Cr^{+6} 'ya maruz bırakılan erkek laboratuvar hayvanlarında sperm anomalileri gözlemlenirken; gebelik sırasında Cr^{+6} 'ya maruz bırakılan dişi laboratuvar hayvanlarında ise spontan abortuslar ve düşük doğum ağırlığına sahip yavrulama gibi bazı patolojiler saptanmıştır (272).

İnsanlarda çözümlü kromatların öldürücü oral dozu 50-70 mg/kg'dır. Bazı çalışmalara göre heksavalent kromun toksikasyonu, Cr^{+6} 'nın vücuttaki askorbat ve GSH gibi birçok maddeyle Cr^{+5} , Cr^{+4} ve nihayetinde Cr^{+3} 'e indirgenmesi sırasında meydana gelen reaktif ara ürünlerden ve serbest radikallerden kaynaklanmaktadır (273, 275).

Krom endüstrisinin çevreyi kirletmesi neticesinde (hem artırılmamış kromlu fabrika atıklarının akarsu, göl, deniz ve okyanuslara ulaşması hem de atmosfere

karışmış kromun yine bu su alanlarına çökmesi sonucu) krom, sulu ortamlarda birikerek çoğalır. Dolayısıyla böyle özellikteki sularda bulunan ve yüksek seviyelerde kroma maruz kalmış deniz ürünlerinde biyoakümülyasyon oluşabileceğinden bu deniz ürünlerini yemek oldukça tehlikelidir (275). Bunun yanında canlılarda kromun biyomagnifikasyonuna ait delil bulunmamıştır (272).

3.1.4.9.1. Kromun antioksidan savunma sistemine toksik etkileri

Bir dizi in vitro ve in vivo çalışma, Cr^{+6} 'nın DNA hasarına ve lipitlerin ve proteinlerin oksidatif bozulmasına yol açan ROT daha fazla üretilmesi yoluyla bir oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir. Cr^{+6} 'nın yol açtığı bu oksidatif stresinde fasit bir daireye sebebiyet verip süperoksit anyonu ve hidroksil radikallerinin üretimini daha da arttırdığı gözlenmiştir (315).

Fenton reaksiyonu aracılığıyla redükte olan Cr^{+6} 'nın, hücrede hidroksil radikalinin (OH) oluşmasına neden olduğu görülmüştür (316).

Kromun dört yol ile oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir;

1) Lipit peroksidasyonuna yol açması (Şekil-3)

Cr^{+6} 'nın metabolizmada Cr^{+3} 'e indirgenmesi sırasında üretimini arttırdığı süperoksit anyonu ve hidroksil radikalleri lipit peroksidasyonuna neden olur (315). Krom toksisitesi nedeniyle meydana gelen yüksek miktarda ROT hücreli lipitlere zarar verebilir (317). Bazı çalışmalarda lipit peroksidasyonunun, hücre içi indirgenmiş glutatyon (GSH) konsantrasyonundaki azalmanın bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (318).

2) DNA'ya toksik etkisi (Şekil-3)

Cr^{+6} 'nın neden olduğu hücre içi artmış süperoksit anyonu ve hidroksil radikalleri genomik DNA fragmantasyonunu artırır. Ayrıca Cr^{+6} , hücre içi okside olmuş durumların artmasında, protein kinaz C'nin aktivasyonunda, apoptotik hücre ölümünde ve değiştirilmiş gen yapısında da rol oynar (315).

Kromun yaptığı toksik etki nedeniyle meydana gelen yüksek miktarda ROT, hücreli proteinlere ve DNA'ya zarar verebilir (317).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada sodyum dikromat'ın ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) hücrede süperoksit anyonunun ve hidroksil radikallerinin artmasına neden olduğu, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde DNA hasarını ve apoptotik hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Bu çalışmada kromun, p53 geni eksikliği olan farelerde daha belirgin oksidatif hasara neden olduğu saptanmıştır (315).

3) Mitokondriyal toksik etki

Mitokondri, hegzavalent kromun metabolizmasında rol oynayan önemli bir hücresel organel gibi görünmektedir. Kroma maruz bırakılmış sıçanlarda karaciğer ve akciğer mitokondrilerinde MDA ve konjuge dienler düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni iç mitokondriyal membrandaki oksidatif hasar ve krom maruziyeti dolayısıyla meydana gelen ROT'nin direk toksisitesi olabilir. MDA ve konjuge dienlerdeki gözlenen artış, krom zehirlenmesinin neden olduğu oksidatif stres için iyi bir kanıttır. SOD'ın, süperoksit iyonunu ve hidrojen peroksiti inaktive ederek, antioksidan savunmanın ilk hattında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Ayrıca bu çalışmada, karaciğer ve akciğer mitokondrilerinde kroma maruz kalan grupta gözlenen SOD aktivitesinin azalması, süperoksit iyonunun aşırı artmasını açıklayabilir. Diğer taraftan, karaciğer ve akciğerde CAT aktivitesinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Krom maruziyetine yanıt olarak karaciğer ve akciğer mitokondriyelerinde GSH ve GSSG düzeyleri de anlamlı olarak azalmıştır GPx, GR ve glutatyon S-transferaz (GST) enzimlerinin aktiviteleride hem karaciğer hem de akciğer mitokondrilerinde kontrol grubuna göre kroma maruz bırakılan grupta anlamlı derecede azalmıştır. Bu çalışmada kroma maruz grupta karaciğer ve akciğerlerde nitrik oksit (NO) üretiminde önemli bir artış olduğuda tespit edilmiştir. Hücredeki süperoksit iyonu ve NO üretimi, çok güçlü bir oksidant ve nitratlama maddesi olan peroksinitrit (ONOO^-) oluşumuna neden olur (319).

Karaciğer ve akciğer hücre mitokondrilerinde NO oluşumu önemli bir sonuca neden olabilir, çünkü bu bileşik sitokromlardaki (özellikle sitokrom oksidazdaki) hem grubuna bağlanır ve mitokondriyal solunumu inhibe eder (320). Bu inhibisyon ortamı kısır bir döngüye sokar ve daha fazla NO ile reaksiyona girebilen, önemli enzimleri inhibe edebilen ve mitokondriyal bütünlüğe zarar veren bir oksidan olan

peroksinitrit (ONOO⁻) oluşturabilen süperoksit anyonu (O₂⁻) oluşumuna yol açar (321, 322).

Başka bir çalışmada Cr⁺⁶'nın hepatik mitokondriyal ve mikrozomal lipit peroksidasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (323). Oral yoldan düşük dozlu Cr⁺⁶ uygulamasının sıçanlarda karaciğer ve beyin mitokondrilerinde lipit peroksidasyonunu arttırmıştır (324).

Cr⁺⁶'nın sıçan karaciğeri ve kalp mitokondrilerinde oksijen tüketimini ve redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (325). Hekzavalent krom güçlü bir mitokondri inhibitörüdür. Cr⁺⁶'nın yol açtığı bu inhibisyon nedeniyle karaciğer hücrelerinde adenozin trifosfat (ATP) ve guanozin trifosfat (GTP) düzeylerinde azalma meydana gelmiştir (326).

4) Diğer antioksidan enzimlere etkileri

Yapılan başka bir araştırma potasyum dikromata (K₂CrO₄) maruz bırakılan sülfidril grubu (-SH) veya metal aktif bölgeleri bulunan antioksidan enzimlerin çoğunun kromun buralara doğrudan bağlanmasından dolayı inaktif hale geldiğini göstermiştir (327). Yapılan diğer bir çalışmada ise izole sıçan hepatositlerinde hücre içi GSH içeriğinin krom verilmesinden sonra azaldığı bildirilmiştir (318).

3.1.4.10. Krom zehirlenmelerinde teşhis ve tedavi

Trivalent krom, vücut için gerekli bir besin olduğundan ve çoğu gıdada bulunduğu normalde kan, idrar ve vücut dokularında belli bir oranda bulunmaktadır (272). Normalden yüksek krom seviyelerine maruz kalınması kanda, saçta, tırnaklarda, idrarda ve hatta verilen nefeste bile artmış krom düzeylerine neden olabilir. Diğer biyolojik materyallerdeki krom ölçümlerine göre kan ve idrar örneklerinin biyomonitorizasyonunun krom maruziyetinde en güvenilir sonuçları verdiği düşünülmektedir (kronik zehirlenmelerde saç ve tırnak gibi doku örneklerinde de krom bakılabilmektedir), (300).

Akut krom zehirlenmesine çok nadir rastlanmakla beraber böyle vakalar genellikle ya endüstriyel kaza sonucu yüksek konsantrasyonlarda krom içeren

havanın teneffüsü (solunum yolu ile krom zehirlenmesi) ya da krom çözeltilerinin yanlışlıkla içilmesi nedeniyle (sindirim yolu ile krom zehirlenmesi) meydana gelir.

Solunum yolu ile akut zehirlenmenin başlıca belirtileri; rinit, rinore, rinoraji, faranjit, larenjit, dispne ve bronşit olabilir. Sindirim yolu ile akut zehirlenmenin başlıca belirtileri ise; ağız mukozası üzerinde meydana gelen koyu sarı krom lekeleri, stomatit, özefajit, hematemez, melena, diyare, epileptik nöbet ve akut glomerülonefrittir (30).

Akut krom zehirlenmelerine nazaran kronik krom zehirlenmeleri çok daha sık karşılaşılan durumlardır. Eğer kroma bağlı kronik zehirlenme solunum yolu ile oluşmuş ise görülen en ciddi belirtiler; nazal septum ülseri ve perforasyonu, astım, konka ve akciğer Ca'dır, sindirim yolu ile meydana gelmiş ise görülen en ciddi belirtiler; anemi, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, mide ve barsak ülseri ve/veya perforasyonu, sinir sistemi patolojileridir, deri yolu ile oluşmuş ise görülen en ciddi belirtiler; mukoza ve deri ülserleridir.

Zehirlenme şekli, yolu veya krom bileşiği ne olursa olsun krom intoksikasyonlarında ilk yapılacak şey zehirlenen kişinin (olası zehirlenmeye karşı koruma önlemlerini almış kişilerce) kaynaktan veya ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Hastanın klinik durumunun acil bir şekilde değerlendirilmesinin ardından yapılacak şey; hava yolu stabilizasyonu ve temel kardiyopulmoner fonksiyonların desteklemesidir. Ayrıca hastanın gözleri veya cildi krom ile direk olarak temas etmişse bol su ile yıkanmalıdır (328).Krom zehirlenmeleri için yararlılığı bilimsel olarak kanıtlanmış bir panzehir şu an için bilinmemektedir. Bu nedenle akut veya kronik krom zehirlenmelerinde yapılan tedavi destekleyici ve semptomatik mahiyettedir.

Akut krom zehirlenmeleri hafif vakalardan hayati tehlikenin olduğu ciddi vakalara kadar değişen tablolar içerebilmektedir. Tüm vakalarda sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması oldukça önemlidir. Zehirlenmeye maruz kalan kişiler hipotansiyon, aritmi, hemoraji, dispne, karaciğer enzimlerinin yüksekliği, hemoliz, koagülopati, üremi gibi semptomlara yönelik olarak takip edilmeli ve müşahade tutulmalıdır. Gerekliyse ventilatör desteği ve kardiyovasküler destek verilmelidir (329). Hastaların özellikle renal fonksiyonlarının takibi ayrı bir önem arz etmektedir.

Zehirlenen kişide yeterli diürezin sağlanması önemliyken anüri kötü prognoza delalettir (330).

Kroma bağlı olarak sindirim yolu ile olan akut zehirlenmelerde krom ve bileşiklerinin yapabileceği koroziv etkilerden ve sıvı-elektrolit dengesinin bozulması ihtimalinden dolayı hastanın kusturulması kontrendikedir (331). Akut oral krom intoksikasyonunun tedavisinde aktif kömür uygulanmasının etkinliği kanıtlanmamışken; magnezyum hidroksitle veya başka bir antiasit madde ile gastrik yıkama yararlı olabilmektedir. Yine her ne kadar klinik olarak henüz ispatlanmasa da bazı araştırmalarda oral olarak C vitamini verilmesinin deney hayvanlarında ve bazı hastalarda koruyuculuğu tesbit edilmiştir (329).

Deri yolu ile trivalent kroma maruz kalan bir hastaya on bir litre kan transfüzyonu yapılmış ve hastanın kan krom seviyesinde %67 azalma olduğu görülmüştür (332). Deri yolu ile temasta akut dermatit veya egzama meydana gelmişse topikal kortikosteroidler veya yumuşatıcılar kullanılabilir. Oluşan lezyonda herhangi bir enfeksiyon meydana gelmişse (Staphylococcus aureus enfeksiyonu gibi) tedaviye uygun bir antibiyotik eklenir (314). Krom temasına bağlı dermal ülserler temas kesildikten sonra başka bir durum yok ise birkaç haftada kendiliğinden iyileşebilmektedir. Kontrollü klinik çalışmalar ile henüz doğrulanmamış olsa da bazı vaka sunumlarında topikal C vitamini uygulanmasının dermatitin tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir (329).

Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde hemodiyaliz veya kömür hemoperfüzyonu vücuttan itrah edilen krom miktarını arttırmaz (330). Ancak renal yetmezlik durumlarında hemodiyaliz gerekebilir (333). Krom zehirlenmelerinde EDTA ile yapılan şelasyonun kromun vücuttan uzaklaştırılması açısından faydası yoktur (328).

Kroma bağlı kronik zehirlenmelerde maruziyet çok yüksek dozlarda olmamış ve uzun sürmemiş ise genellikle spesifik bir tedaviye ihtiyaç olmaz. Bu vakalarda yapılması gereken esas şey hastanın kroma olan maruziyetinin bir an önce kesilmesi ve vücutta biriken kromun üriner ve fekal yolla atılımının arttırılmasıdır. Normal idrar çıkışı olan hastalarda total krom yükünün azalması hızlı bir şekilde olmasına rağmen diürezi arttıran tedaviler yine de uygulanmaktadır (272).

Kroma olan maruziyet kesildikten sonra akciğerler (özellikle solunum yolu ile olan maruziyetlerde) dışında vücutta sadece küçük miktarlarda krom tutulumu olur. Kontakt dermatit veya krom ülserleri, karaciğer ve böbrek hasarı ise geriler ve genellikle iyileşir (272, 330).

Eğer kronik krom maruziyeti yıllar süren bir zaman diliminde oluşmuşsa hasta konka ve akciğer Ca riski açısından bilgilendirilmeli ve yakın takibe alınmalıdır. Böyle hastalar konka ve akciğer Ca riskini arttıracak diğer etkenlerden de (sigara içilmesi, asbest ile ilgili iş kolları gibi) uzak durmalıdırlar (272, 334).

3.1.4.11. Yaşanan büyük krom zehirlenmeleri

Hazaribagh, Bangladeş'te bulunan, hemen hemen hiçbir işçi sağlığı ve iş güvenliği önleminin alınmadığı, aralarında çok sayıda çocuğunda yer aldığı işçilerin günlük bir-iki dolara çalıştırıldığı, eski yöntemlerin uygulandığı yaklaşık 200 deri tabaklama atölyesinin/fabrikasının bulunduğu bir bölgedir (Resim-26), (335).



Resim-26: Hazaribagh deri tabaklama atölyeleri (335)

Bu atölyelerin/fabrikaların çevreye verdiği en büyük zarar ise başkent Dakka'nın ana su kaynağı olan ve ülkenin en önemli nehri Buriganga Nehri'ne günde yaklaşık 22 000 m³ zehirli atık bırakmasıdır (335).

Yapılan bir çalışmada Hazaribagh bölgesinden alınan toprak örneklerinde EPA'nın sınır değeri olarak belirttiği değeri olan 100 mg/kg'ın 30-50 katı kadar krom değerleri bulunmuştur (335).

WHO verilerine göre Hazaribagh'da 8 000'den fazla işçi çalışmakta, bu işçilerde başta dermatolojik ve gastrointestinal olmak üzere birçok hastalık görülmektedir. Hazaribagh'ta bulunan tabakhanelerde çalışmış/çalışan binlerce insanın ve %90'ı 50 yaşından önce vefat etmektedir (335).

3.1.4.12. Krom yayılımına ve maruziyetine karşı alınması gereken önlemler

Kromun çevreye yayılımına karşı alınması gereken önlemlerin yanında başta mesleki maruziyet olmak üzere kişisel maruziyetinde önlenmesi oldukça mühim bir konudur.

Kromla ilgili iş kollarında çalışanlar, krom içerikli ilaç alanlar, metalik cerrahi implant yapılan hastalar ve yanlışlıkla krom çözeltisi içenlerde krom maruziyeti olabilir. Kan veya idrardaki krom konsantrasyonları maruz kalmış kişileri takip etmek için veya adli soruşturmalarda yardımcı olmak için ölçülebilir (336).

Krom maruziyetinin oluşumunu önlemek için krom sanayinde çalışan veya bu tür fabrikaların olduğu yerlere yakın oturan kişilerin krom zehirlenmesi ve belirtileri açısından özellikle bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Bunun yanında krom sanayi işçileri için üç boyutlu korunma, izleme ve önleme politikası uygulanmalıdır.

I. Kişisel korunmaya yönelik önlemler: Burada asıl amaç maruz kalmanın önlenmesidir (272).

- Çalışma alanında mutlaka işe uygun iş elbisesi ile çalışılmalıdır.
- İşe uygun yeterli koruyuculuk sağlayan giysi, maske, gözlük ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipman prosedüre riayet edilerek giyilmeli ve çıkarılmalıdır.
- Çalışma sırasında açıkta kalan cilt bölgeleri için askorbik asit veya EDTA'dan imal edilmiş bariyer sağlayan kremler kullanılmalıdır.

- Çalışma sonrası mutlaka iş kıyafeti çıkarılıp iş yerinde bırakılmalı ve duş alınmalıdır.
- Kirilenmiş giysiler özel olarak yıkanmalı veya uygun şekilde imha edilmelidir.
- Tütün ve tütün mamülleri kesinlikle kullanılmamalıdır.
- Çalışma alanında kesinlikle sigara içilmemeli, yemek yenmemeli ve sıvı alınmamalıdır.
- Çalışma sırasında verilen aralarda bir şey yenilmeden veya içilmeden önce eller mutlaka sabun ve dezenfektanla çok iyi yıkanmalı ve durulanmalıdır.
- Çapraz bulaşı önlemek için iş yerinde tek kullanımlık peçete, havlu vb. kullanılmalı, kişisel eşyalar başkalarınca kullanılmamalıdır.
- İşçiler başta olmak üzere işverenlere, işçi yakınlarına, o bölgede oturanlara, mahalli ve mülki idarecilere iş kolu ile alakalı düzenli eğitim verilmeli ve bu kişilerde periyodik biyomonitorizasyon yapılmalıdır.

II. Klinik takibe yönelik önlemler (272):

- İş kolunun risk durumuna göre çalışanlarda belirli aralıklarla kan ve idrar krom seviyeleri ölçülmelidir.
- Yıllık radyolojik görüntüleme takibi yapılmalıdır.
- İşçiler kendilerinde alt ekstremitelerde şişlik, idrar miktarında azlık, idrar renginde değişiklik, nefeste darlık, öksürük, hırıltılı solunum, bulantı, kusma, diyare, dişlerin sararması, değişmiş koku duyusu gibi “Alarm bulguları” denilen değişiklikler gördükleri an veya maruziyet şüphesi düşündükleri zaman derhal sağlık ekibine haber vermelidirler.

III. Çalışma ortamına yönelik önlemler (272);

- Çalışma ortamı yeterli havalandırma ve aspirasyon sistemleri ile tozdan arındırılmalı ve temiz olmalıdır.
- Çalışılan ortamın havasındaki krom miktarı düzenli olarak ölçülmelidir.

- İşyeri yakınındaki suların krom konsantrasyonları düzenli olarak ölçülmelidir.
- İşyeri yakınındaki bitki örtüsündeki krom konsantrasyonları düzenli olarak ölçülmelidir.
- İşyerinin bacaları ve atık suları mutlaka uygun yöntemlerle filtrelenmelidir.
- İşyeri sağlığı ve güvenliği kuralları tam olarak uygulanmalıdır.

Krom sanayi çalışanları dışındaki insanlar için ise şu önlemler alınmalıdır (272);

- Yetkili makamlarca yaşam alanlarının hava, su ve toprak örneklerinde düzenli olarak krom konsantrasyonları ölçülmelidir.
- Tütün ve mamulleri kullanılmamalı kullanılan kapalı alanlardan kaçınılmalıdır. Çünkü krom, tütün dumanının bir bileşenidir.
- 2000 yılından önce üretilmiş basınçlı keresteler kullanılmamalıdır. Çünkü bu kerestelerin üretiminde kromlanmış bakır arsenatı kullanılmıştır.
- Fosil yakıt ve kömür kullanımı azaltılmalı özellikle kapalı alanlarda kesinlikle kullanılmamalıdır.
- Krom içeren malzemeden üretilmiş ayakkabılar kullanılmamalıdır. Böyle bir durum tesbit edilmişse kroma bağlı ayakkabı dermatitini azaltmaya yardımcı olması açısından ayakkabı kullanıldığı sürece kalın çorap giyilmelidir.
- Kromat içermeyen kozmetik ürünler kullanılmalıdır.
- Krom içeren boyalar kullanılmamalı böyle yerlerden uzak durulmalıdır.

Kromun çevreye yayılımına karşı alınması gerekli başlıca önlemleri ise şöyle sıralayabiliriz (272):

- Toplu mekanlarda (özellikle kapalı ortamlarda) sigara içilmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.
- Fosil yakıt kullanımı azaltılmalı, egzoz emisyon değerleri düşük araçlar tercih edilmeli, toplu taşımacılık artırılmalıdır.
- Fosil kaynaklı yakıtlar üretilirken sadece kurşun açısından değil krom gibi diğer tüm ağır metallere rafine edilmelidir.

- Kromun geri dönüşümü artırılmalı ve geri dönüşümsüz kullanımları azaltılmalıdır.
- Krom içeren boya ve kozmetikler yasaklanmalıdır.
- Krom iş kolunda faaliyet gösteren işyerleri yaşam, tarım ve su kaynaklarından uzak yerlerde kurulmalıdır.
- Krom iş kolunda faaliyet gösteren işyerlerinin tüm atıkları çok iyi rafine edilmelidir.

3.1.5. Nikel

3.1.5.1. Nikelin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Simge: Ni

Atom numarası: 28

Elektron konfigürasyonu: [Ar] 3d⁸4s²

Atom kütlesi: 58,6934 $\mu \pm 0,0002 \mu$

Erime noktası: 1455°C

Kaynama noktası: 2913°C

CAS numarası: 7440-02-0 (33, 337)

Sembolü “Ni” olan nikel, Periyodik Cetvelin VIII B sütununda ki “Geçiş Elementleri” grubunda yer alan bir ağır metaldir. Özgül ağırlığı yaklaşık olarak suyun 9 katı olan nikelin rengi gümüşü beyaz ile hafif altın sarısı arasındadır (Resim-27). Oda sıcaklığında manyetik olan dört elementten biridir (337).



Resim-27: Nikel (338)

Nikel, çeşitli mineral formlarında bulunan doğal olarak oluşan bir metaldir ve yer kabuğunda %0,008 oranında bulunmaktadır. Yer kabuğundaki bu nikelin doğal orjini yanardağ faaliyetleridir (339).

Bunun nedeni magmada en çok bulunan beşinci element olmasıdır (%5 oranında). Nikel, demir ile birlikte göktaşlarında da yaygın olarak bulunan bir elementtir ve bitkiler, hayvanlar ve deniz suyunda da küçük miktarlarda da olsa bulunmaktadır (340).

Nikel, fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde başta birçok sanayi kolunda olmak üzere, ulaşımda, havacılıkta, denizcilikte, askeriyede ve mimari uygulamalarda sık kullanılan bir ağır metaldir (341).

Nikelin 0, +1, +2 ve +3 oksidasyon durumları mevcut olmasına rağmen, ana oksidasyon durumu +2'dir (74).

Kimyasal olarak özellikle alkalilerin neden olduğu korozyona karşı dayanıklıdır. Nikel, oda sıcaklığında çok yavaş oksitlendiğinden havanın neden olduğu korozyona karşı da dirençlidir. Bu özelliği nedeniyle paslanmaz çelik yapımında ve diğer metal alaşımlarında çok sık kullanılmaktadır. Elektrolitik olarak çöktürülebildiği için kaplamacılıkta da sık kullanılmaktadır (nikelaj). Katalitik özelliği de vardır; toz halindeki nikel sıvı yağların katılaştırılmasında rol alan önemli bir indirgeme katalizörüdür (337, 340).

Fiziksel olarak ise yumuşaklığı nedeniyle hem sıcak hem de soğuk olarak kolaylıkla işlenip tel ve levha şekline getirilebilir, kaynak yapılabilir ve tornadan geçirilebilir. Elektrik ve ısıyı iletimi ise rölatif olarak zayıftır (gümüş, altın, bakır ve demir gibi iyi iletkenlere göre). Nikel tamamen geri dönüştürülebilir bir madendir ve birçok metal ile alaşım yapabilmektedir (340).

Nikel, metallerin fiziki koşullara olan dayanıklılığını ve parlaklığını arttırmakta, korozyona karşı koruyuculuğunu sağlamakta, elektriksel ve ısı özelliklerini kuvvetlendirmektedir (342).

Filipinler, Endonezya, Yeni Kaledonya, Güney Afrika, Rusya, Kanada ve Avustralya, dünyanın en büyük nikel üreticileridirler (337).

Özellikle son otuz yılda aşırı artış gösteren endüstriyel faaliyetler sonucu dünyada yılda yaklaşık 2 milyon ton nikel üretilmektedir. Güncel tahminlere göre halen yer kabuğunda yaklaşık 600 milyon ton nikel bulunmaktadır. Nikelin ekonomik konsantrasyonları laterit (nikelin bu cevherlerdeki tahmini rezervi 178 milyon ton) ve sülfürik (nikelin bu cevherlerdeki tahmini rezervi 118 milyon ton) cevher yataklarında ve derin denizlerde (nikelin derin denizlerdeki tahmini rezervi 290 milyon ton) görülür. Madencilik, ergitme ve rafineri teknolojilerindeki gelişmeler sonucu laterit ve sülfür içeren topraklardan daha az nikel konsantrasyonları içeren topraklarda bile artık nikel üretilebilmektedir. Özellikle derin deniz madenciliği teknolojilerinin geliştirilmesinin gelecekte bu kaynaklara erişimi kolaylaştırması beklenmektedir (341).

Doğal yollardan atmosfere salınan nikel miktarının yılda 150 bin ton civarında olduğu tahmin edilirken insan kaynaklı faaliyetlerle atmosfere salınan nikel miktarının ise yılda 180 bin ton civarında olduğu tahmin edilmektedir (343).

Nikel, tabiatta daha çok demirle birlikte olmak üzere sülfürler, arsenürler ve silikatlar halinde bulunur. En önemli nikel kaynakları Sülfürik Cevherlerde; en çok Awaruit ((Ni₂Fe), Heazlewoodit (Ni₃S₂), Millerit (NiS), Pentlandit ((FeNi)₉S₈), Nikelin (Nikolin, (NiAs)) şeklinde, Laterit Cevherlerde; en çok Garniyerit ((NiMg)₃Si₄O₁₀(OH)₂), Nikelli Serpantin (MgFeNi)₃Si₂O₅(OH)₄, şeklinde, derin denizlerde ise; özellikle Pasifik Okyanusu başta olmak üzere okyanuslardaki manganez ve demir oksitli karışımlar şeklinde bulunmaktadır (337, 340).

3.1.5.2. İnsanlık tarihinde nikel

Axel Fredrik Gronstedtⁱ 1751 yılında Nikolit (Nikelin, (NiAs)) mineralinden (aslında sadece nikel ve arsenitten oluşan, bakır içermeyen ama bakır kırmızısı renginden dolayı içinde bakır olduğunu zannettiği) bakır çıkarmak isterken bakır yerine beyazımsı bir metal elde etmişti. Gronstedt, bu yeni maddeye ilkin Almanca “old nick’s copper (şeytanın bakırı)” tanımından ilhamla “kupfernickel” adını vermişse de 1754 yılında adını nikel olarak değiştirmiştir (340).

ⁱAxel Fredrik Gronstedt: 1722-1765 yılları arasında yaşamış İsveçli bir maden bilimci ve kimyagerdir.

Ancak nikelin -ayrı bir metal olduğu bilinmeksizin- kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Suriye’de bulunan MÖ 3500 yıllarına ait bronz aletlerin %2 kadar nikel içerdiği tespit edilmiştir (344). Yine, MÖ 1700-1400 yılları arasına ait bazı eski Çin el yazmalarında da nikel kullanıldığı tespit edilmiştir (345). MÖ 2. yüzyılda bugünkü Afganistanda kurulmuş Baktrian krallığında Agathocles, Euthydemus II ve Pantaleon tarafından nikel-bakır alaşımı sikkeler kullanılmıştır (346).

Nikelin madeni üretimi ilk olarak 1848 yılında Norveç’te başlamıştır. Daha sonra 1875 yılında Yeni Kaledonya’da 1886 yılında da Kanada’da üretilmiştir. Nikel, 19. yüzyılda endüstriyel olarak üretilmesiyle, ilk önce nikel kaplama (nikelaj) ve “Nikel gümüşü” (nikelin bakır ve çinko ile yaptığı bir alaşımdır ve aslında içeriğinde gümüş yoktur, renginden dolayı bu isim verilmiştir) üretiminde kullanılmaya başlanmıştır (341).

Baktrian sikkelerinden sonra 19. yüzyılın ortalarında nikel madeni paralarda tekrar kullanılmaya başlanmıştır. 1881 yılında İsviçre’de saf nikelden üretilen madeni paralar kullanmaya başlanmıştır. Sonraları Hollanda, Birleşik Krallık gibi ülkelerde nikeli madeni paralarında kullanmaya başlamışlardır (347). Ancak 21. yüzyıldan bu yana yükselen nikel fiyatları nedeniyle madeni paralarda saf nikel yerine nikel alaşımları kullanılmaktadır.

3.1.5.3. Nikelin bileşikleri ve alaşımları

Nikel, doğal ortamlarda oksijen, klor ve sülfür başta olmak üzere genellikle mavi veya yeşil renkte olan birçok bileşik yapabilmektedir. Nikel ve bileşiklerinde karakteristik bir koku veya tad bulunmamaktadır. Nikel bileşikleri çoğunlukla oda sıcaklığında kristal veya toz şeklindedir (348).

Genel olarak, nikel bileşikleri suda çözünebilme yeteneğine göre olarak gruplandırılır. $pH < 6,5$ olan topraktaki nikel bileşikleri nispeten daha iyi çözünürken, $pH > 6,7$ olan topraktaki nikel genellikle çözünmeyen hidroksit bileşikleri şeklinde bulunur. Güçlü asitler ile (klorür, nitrat ve sülfat gibi) bileşik yapmış ve nikel klorür ($NiCl_2$), nikel sülfat ($NiSO_4$) ve nikel nitrat ($Ni(NO_3)_2$) gibi inorganik nikel tuzlarını oluşturmuş nikel bileşikleri ve organik asitlerin nikel tuzları suda çözünürken, zayıf

inorganik asitlerin nikel tuzlarının yanı sıra metalik nikel, nikel subsülfid (Ni_3S_2) ve nikel oksit (NiO) gibi nikel bileşikleri suda az çözünürler (349-351).

Nikel bileşikleri, nikel kaplamacılığında (nikelaj), renkli seramik imalatında, pil yapımında ve bazı kimyasal tepkimelerde (katalizör olarak) kullanılırlar (339).

Nikel, alaşımlar olarak adlandırılan karışımları oluşturmak için diğer metallere birleşme açısından çok istenen bazı özelliklere sahiptir. Nikel, alaşım yaptığı metallere korozyon, ısı, basınç gibi fiziksel ve kimyasal etmenlere karşı dayanıklılığını oldukça artırır. Nikel ile alaşım yapabilen metallere en önemlileri krom (bkz. Bölüm 3.1.4.3.2.), demir, bakır ve çinkodur. Bunun yanında nikel-alüminyum alaşımları, nikel hidrojenasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır (74).

3.1.5.4. Nikelin kullanım alanları

Nikelin 19. yüzyılda nikelaj ile başlayan sikkeli yapımı ile genişleyen kullanımını, günümüze kadar oldukça ilerlemiş ve hayatın neredeyse her alanına yayılmıştır. Bugün sağlıktan silah sanayine, inşaat otomotive, kimya endüstrisinden su arıtımına kadar birçok alanda nikelin, bileşik veya alaşımlarının yeri bulunmaktadır. Nikel sahip olduğu fiziksel ve kimyasal özellikleri ile kullanım alanı her geçen gün artan bir ağır metaldir. Levha, toz, pelet ya da külçe halinde üretilen nikelin %85'i diğer metallere alaşım yapmak için tüketilmektedir (341). Dünyada üretilen nikelin Çin tek başına yarısını tüketirken, Avrupa %19'unu, Amerika %10'unu tüketmektedir (341). Günümüzde nikelin en çok kullanıldığı alanlar şunlardır (Tablo-9):

Tablo-9: Sektörlere Göre Nikel Tüketimi (341, 352)

Kullanım alanı	Nickel İnstitute*	Roskill Raporu**
Nikel içeren paslanmaz çelik %	66	66
Demirdışı alaşımlar %	10	12
Elektrokaplama %	9	7
Alaşımlı çelik %	8	4
Döküm %	3	5
Diğerleri %	4	6

*(341) **(352)

- Paslanmaz çelik sanayi: Üretilen nikelin en çok tüketildiği alan paslanmaz çelik sanayidir ve genellikle krom ile birlikte kullanılmaktadır. Nikel ve kromu birlikte içeren çelikler paslanmaya ve yüksek sıcaklığa çok dayanıklıdır. İmal edilen çeliğin kullanım amacına göre içerdiği nikel oranı %0,5 ile %46 arasında değişmektedir (340, 353).
- Kimya sanayi: Nikel, kimya endüstrisinin birçok alanında kullanılan bir ağır metaldir. Bu alanların başlıcaları; Elektrokaplama (nikelaj); üretilen malzemelere başta korozyona karşı olmak üzere dış şartlara dayanıklılık sağlamak ve estetik bir görünüm kazandırabilmek için nikel ile kaplanmasıdır. Metaller, plâstikler (galvanoplasti), döşeme aksesuarları, elektronik malzemeler nikel ile kaplanabilmektedir. Kimyasal katalizör; gübre yapımı, fungusit ve insektisit üretimi, hidrokarbonların regülasyonu ve bitkisel yağların hidrojenasyonu gibi alanlarda kullanılmaktadır (340, 354).
- Demir dışı alaşımlar: Nikelin bu sanayi alanında kullanılmasındaki amaç çok yüksek ısılara ve korozyona karşı dayanıklı alaşımların üretilebilmesidir. Çok yüksek sıcaklıklara ulaşan endüstriyel fırınların, deniz suyu ile temas eden gemi parçalarının, gaz tribünlerinin ve jet motorlarının yapımında, tıbbi malzemelerin (cerrahi aletler (%0,5-30 nikel içerir)), implantlar, protezler, diş dolguları gibi), mutfak eşyalarının (çatal, kaşık, bıçak gibi), ev aletlerinin (kelpeten, pense çekiç, gibi) üretiminde, elektrikli makinelerin ve motorlu araçların imalatında kullanılan metal alaşımlara ısı, korozyon, basınç gibi malzemeye zarar veren fiziksel ve kimyasal etmenlere karşı nikel de ilave edilmektedir. Bunun yanısıra Beyaz altın (%10-15 nikel içerir), Alman gümüşü (%10-15 nikel içerir) ve lehim üretiminde de nikel kullanılmaktadır (340, 349, 350, 355).
- Pil imalatı: Nikel başta kadmiyum olmak üzere bazı metallerle beraber pil üretiminde kullanılmaktadır. Nikel-kadmiyum piller; 1899'da İsveçli Waldemar Jungner¹ tarafından bulundu. O zaman için pahallı bir pil olsa da 1947'de icat edilen sızdırmaz nikel-kadmiyum pil üretimi ile günümüzde günlük hayatta en çok kullanılan tür pilidir. Nikel-metal hibrit piller; çok az

¹Ernst Waldemar Jungner: 1869-1924 yılları arasında yaşamış İsveçli mühendis ve mucittir. 1899'da nikel-demir elektrikli pil (NiFe), nikel-kadmiyum pil (NiCd) ve şarj edilebilir alkalın gümüş-kadmiyum pilleri (AgCd) icat etmiştir.

çevre kirliliğine yol açan ve yüksek enerji yoğunluğu sağlayan pillerdir. Özellikle uzay araçlarında kullanılırlar. Nikel-çinko piller; 1901 yılında Thomas Alva Edison¹ tarafından icad edildi. Şarj edilebilir bu pil 1,6 V voltaj sağlamaktadır (Resim-28), (340).



Resim-28: Nikel içerikli piller (356, 357)

- Diğer kullanım alanları: Nikel, madeni para, mücevher, renkli seramik yapımı gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (339, 349, 350).

3.1.5.5. Nikel maruziyeti

Nikel beslenme açısından insanlar için gerekli değildir (ancak nikel eksikliği hayvanlarda bazı olumsuz etkilere neden olabilir). Normal popülasyonda günlük nikel alımı 100-300 µg aralığındadır (74). İçme suyundaki günlük nikel alımı yaklaşık 2 µg'dır. Solunum yolu ile de 0,1-1 µg/gün nikel alınmaktadır (339).

Endüstri çağı öncesi çevreye yayılan nikelin en büyük kaynağı volkanik faaliyetler ve orman yangınlarıdır; diğer tüm ağır metallerde olduğu gibi günümüzde açık ara en büyük sebep insan faaliyetleri olmuştur (339, 348). Nikel, nikel madenciliği ile nikel alaşımları veya nikel bileşikler üretilmesi ve kullanımı yapan endüstriler ile fosil yakıtları kullanan araçlar ile (özellikle şehirlerdeki nikel kirliliğinin en önemli sebebidir), petrolden ve kömürden elektrik üreten santraller ile çöp yakma fırınları ile atmosfere salınırken; endüstriyel atık sular ile de yer üstü ve yer altı sularına deşarj edilebilir.

¹Thomas Alva Edison: 1847-1931 yılları arasında yaşamış ABD'li mucit ve iş adamıdır. Amerika'nın en büyük mucidi olarak tanımlanmıştır. Başta ampul olmak üzere, Fonograf, hareketli görüntü sağlayan kamera gibi yaşamı büyük ölçüde etkileyen birçok icat yapmıştır.

Atmosfere yayılan nikelin formu kaynağa bağlıdır. Atmosfere gaz olarak salınan nikel, kısa sürede (yağışla beraber daha da kısa) toprağa veya suya çöker. Havaya toz olarak salınan nikel çok küçük parçacıklara yapışır, çökmesi bir aydan fazla sürebilir. Çevreye salınan nikel, toprakta demir veya manganez içeren parçacıklara kuvvetle bağlanır. Asidik koşullar nikelin bağlarını zayıflatır topraktaki hareketliliğini artırır ve nikel yağışla beraber yeraltı sularına sızabilir. Suya çökelmiş olan veya atık sudaki nikel ya su içinde çözülmüş ya da suyun içine asılmış malzemeye bağlı olarak bulunabilir (339).

Yapılan araştırmalar nikelin hayvan ve bitkilerce alınımının kolay olmadığını göstermiştir. Nikelle kirlenmiş sulardaki balıklarda veya toprakta yaşayan küçük hayvanlarda bile biyoakümülyasyon olmadığı gösterilmiştir. Ancak bazı bitkilerde biyoakümülyasyon gösterilmiştir (339, 358).

İnsanlar nikel ile oral yolla, solunum yolu ile ve deri yolu ile maruz kalabilmektedir. Genel popülasyonun nikelden etkilenimi, en sık besin yolu ile sonra deri teması ile sonra solunum yolu ile olurken; nikel sanayinde çalışanlarda etkilenim, en sık solunum yolu ile sonra deri teması ile sonra besin yolu ile olmaktadır. Genel popülasyonun nikel maruziyeti genellikle mesleki maruziyetten birkaç kat daha düşük büyüklüktedir (339, 349).

Genel popülasyon için nikel maruz kalmanın önemli sebepleri besinler (çikolata, soya fasulyesi, fındık ve yulaf ezmesi gibi), sigara içilmesi, nikel içeren mücevherat, para ve alet kullanımı, nikel içeren alaşımlardan yapılan dolgu, protez ve implant kullanımıdır. Bunun yanında nikel sanayinin olduğu veya atıklarının ulaştığı yerlerde yaşayanlarda kontamine havayı solumakla, kontamine suya veya toprağa temasta, kontamine suyu içmekle, kontamine toprağı yemekle (özellikle çocuklar ve kadınlar) veya biyoakümülyasyon yapmış bitkileri yemekle de maruziyet oluşabilmektedir (349).

Çoğu gıdanın ıslak ağırlığında nikel konsantrasyonu 0,5 mg/kg'ın altındadır. Yüksek nikel içeriğine sahip olan gıdalar; kakao (taze yağ ağırlıktaki nikel konsantrasyonu 8,2-12 mg/kg'dır), yulaf ezmesi, ıspanak, kuru baklagiller, fındık, bitter çikolata, soya fasulyesi ve soya ürünleridir. Nikel konsantrasyonu yüksek su

içilmesiyle beraber gıda yolu ile nikel maruziyetinin en önemli nedenleri bu besinlerdir (351).

İn vitro çalışmalar paslanmaz çelik endoprotezlerin (%14-36 nikel içerir) vücutta nikel açığa çıkardığını göstermektedir. Ayrıca, nikel içeren ilaçların (albümin, radyokontrast madde, hemodiyaliz sıvısı gibi) insanlara uygulanmasında önemli derecede nikel maruziyetine neden olmaktadır (343, 359).

Nikel ile enfekte bir anne transplasental yolla fetüse ve emzirme ile bebeğine nikeli biyotransfer edebilmektedir. Bununla birlikte, anne sütündeki nikel konsantrasyonu, bebek mamalarına ve inek sütüne benzer veya daha düşüktür (349).

Özellikle petrol ürünü yakıtların ve kömür kullanımının çok olmasından dolayı kentsel havada kırsal havaya göre daha yüksek oranda nikel bulunmaktadır. Ev tozu içerisindeki nikel konsantrasyonları da yüksek olabilir ve bu nedenle zeminlerle daha fazla temas halinde olan küçük çocuklar için risk oluşturabilir. Vana ve musluktaki nikel alaşımlarının korozyon ve süzülme sonucunda suya karışması sonucu içindeki suyun nikel seviyeleri artabilir. Nikel normalde çok düşük seviyelerde oluşur, bu nedenle çoğu çevresel numunede nikel tespiti için çok hassas yöntemlere ihtiyaç duyulur (339).

Mesleki olarak nikel maruziyetinin olabildiği endüstriyel faaliyetlerle her ne kadar oral yolla vücuda nikel alımı olabilse de başlıca maruziyet yolları solunum yolu ve deri temasıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde çok iyi bir şekilde uygulanan iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları ve modern kontrol teknolojileri ile nikel maruziyeti son yıllarda belirgin olarak azalmış olsa da, başta geri kalmış ülkelerde olmak üzere dünya genelinde halen birkaç milyon nikel sanayisi işçisi havadaki nikel ve bileşiklerine maruz kalmaktadır. Bazı araştırmalarda böyle ülkelerdeki nikel rafine sanayi, nikel alaşımları ve nikel tuzlarının üretimi ve paslanmaz çelik sanayi gibi iş kollarında çalışan işçileri soluduğu havadaki nikel konsantrasyonlarının $1\text{mg}/\text{m}^3$ 'ü aştığı saptanmıştır (343, 361).

Kontamine olmamış ortam havasındaki nikel seviyesi yaklaşık $6\text{-}20\text{ ng}/\text{m}^3$ 'tür. Ancak antropojenik kaynaklar ile nikel bulaşan havada $150\text{ ng}/\text{m}^3$ 'e kadar olan nikel seviyeleri mevcut olabilir. Yine kontamine olmamış nehirlerdeki ve

göllerdeki nikel konsantrasyonu yaklaşık 300 ng/L, yer altı sularında bulunan nikel konsantrasyonları ise 3000-10000 ng/L arasındadır. Nikel madeni sahası olmayan ve nikel kirlenmemiş topraktaki nikel oranı yaklaşık olarak 3-1000 mg/kg'dır. Ancak nikel sanayinin bulunduğu yerlerde bulunan topraklarda bu oran 53000 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir (358). Nikel içeren su ısıtıcılarının, ısıttıkları suya önemli miktarda nikel sızdırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada bu özellikteki ısıtıcılarda kaynatılan sert ve yumuşak nitelikteki sulardaki nikel konsantrasyonları sırasıyla 4,55 µg/L ve 0,8 µg/L'den 5,23 µg/L ve 1,9 µg/L'ye çıkmıştır (360).

OSHA, nikel ile ilgili iş kollarında çalışanların sağlığını korumak için işyerindeki havada günlük 8 saatlik (haftalık 40 saatlik) bir çalışma süresi içinde metalik nikel ve nikel bileşikleri için 1 mg/m³'lük bir üst sınır oluşturmuştur (339).

ABD'de ki bazı şehirlerde 1977 ile 1982 yılları arasında ölçülen ortalama hava nikel konsantrasyonları 7-12 ng/m³ aralığında bulunmuştur. Havadaki nikelin en çok aerosol şeklinde olduğu görülmüştür. Bu oranın çevreye nikel bulaştıran kaynaklar yakınında ise 150 ng/m³'e kadar çıktığı tesbit edilmiştir. EPA, 1996 yılında elde edilen hava kalitesi bilgilerine dayanarak, ABD'de havadaki nikel konsantrasyonunun ortalama 2,2 ng/m³'e düştüğünü belirtmiştir. EPA, insan sağlığı açısından içme suyu seviyelerindeki nikelin 0,1 mg/L'den fazla olmamasını tavsiye etmektedir. Ancak ABD'de yapılan bir araştırmada içme suyundaki nikel seviyeleri ortalama 2-4,3 µg/L arasında ölçülmüştür. Yine ABD'de yapılan bir çalışmada nikel alımı, 0-6 aylık bebeklerde 9 µg/gün, 7-12 aylık bebeklerde 39 µg/gün, 1-3 yaş arası çocuklarda 82 µg/gün, 4-8 yaş arası çocuklarda 99 µg/gün, 9-18 yaş arası çocuklarda ve erişkinlerde 69-162 µg/gün aralığında ölçülmüştür (339).

Tablo-10'da EMA'nın nikel için izin verdiği günlük maruziyet sınırları yer almaktadır (74).

Tablo-10: EMA'nın Nikel İçin İzin Verdiği Günlük Maruziyet Sınırları (74)

Nikel (Ni)			
	Oral	Parenteral	Solunum
Günlük maruziyet sınırı (µg/gün)	220	22	6

Ortalama olarak her sigarada 1–3 µg nikel bulunmaktadır ve bununda yaklaşık %10-20'si sigaranın dumanıyla çevreye yayılmaktadır. Bu, içilen her sigara paketiyle beraber takriben 2-12 µg nikelin teneffüs edildiğini göstermektedir (362).

ABD'de sigara markaları üzerinde yapılan bir çalışmada tütündeki nikel konsantrasyonu 1,72 µg/gr ölçülürken bu oran sigara külünde 1,57 µg/gr ölçülmüştür (363). Sigara dumanındaki nikelin çoğu gaz halindedir ve kimyasal formu henüz tam olarak bilinmemektedir (364).

3.1.5.6. Nikelin absorpsiyonu

Nikel, daha öncede belirtildiği gibi; solunum yolu, besin yolu veya cilt teması ile vücudumuza girebilir. Fakat nikelin hücrelere giriş yolunu nikelin kimyasal formu belirlemektedir. Örneğin, yağda çözünebilir nikel karbonil (NiCO_4), difüzyon yoluyla veya kalsiyum kanalları vasıtasıyla hücre zarlarını geçebilmekteyken yağda çözünmeyen nikel partikülleri ise omurgalıların hücrelerine fagositoz yoluyla girmektedir. Nikelle enfekte havanın inhalasyonu sırasında alınan nikelin alveollerden kana geçebilme yeteneği; nikel parçacıklarının boyutu, suda çözünebilirliği, kişinin yaşı, solunum mukozasının sağlıklı olması bağlıdır. Büyük parçacıklar burunda kalırken alveollerdeki porlardan difüze olabilecek kadar küçük parçacıklar dolaşım sistemine geçerler. Yine suda kolaylıkla çözünebilir nikel bileşikler akciğerlerden daha fazla absorbe olurlar. Suda kolay çözünmeyen nikel bileşikler akciğerlerde uzun süre kalabilir. Yapılan araştırmalara göre nikelle kirlenmiş havadan solunan nikelinin yaklaşık %20-35'i kan dolaşımına girmektedir (365, 366).

Nikele oral maruziyet durumunda da vücuda alınan nikelin bağırsaklardan absorbe olabilme yüzdesi, yine nikel parçacıklarının boyutu, suda çözünebilir oranı, kişinin oruçlu olması veya uzun süredir aç bulunması, kişinin yaşı ve cinsiyeti, barsak mukozasının sağlamlığı, beraber alınan gıda ve maddeler gibi birçok faktöre bağlıdır. Su da iyi çözünen, küçük boyutlu olan, nikel daha kolay emilir. Maruz kalan kişinin kadın olması, yaşının küçük olması da nikel emilimini arttıran

faktörlerdendir. Oruç tutan kişilerde veya uzun süreli aç bulunan kişilerde de gastrointestinal sistemden daha fazla nikel emildiği gösterilmiştir (339).

Kararlı bir nikel izotopunun kullanıldığı, total alınan nikel miktarından dışkı ile atılan nikel miktarının çıkarılması esasına dayanan ve insanlarda yapılan bir çalışmada oral yolla alınan nikelin %29-40'ının absorbe edildiği tespit edilmiştir (367). Nikel absorpsiyonu için yapılan başka bir deneyde normal bir diyetle alınan nikelin yaklaşık %10'unun absorbe edildiği saptanmıştır (368). Diğer bazı çalışmalarda ise normal bir diyetten ortalama bir nikel absorpsiyonunun %20-25 arasında olduğu belirlenmiştir (369, 370).

İçme suyu ile alınan nikelin %25 kadarı absorbe edilebilmektedir. Ancak herhangi bir nikel kirleticisi yoksa içme sularındaki nikel seviyeleri çok düşük olduğundan emilen nikel toksikasyon için önemli bir kaynak değildir (349). Alınan yiyeceklerin nikel emilimine olan etkisini ölçen bir çalışmada, alınan nikel dozunun %2-23'ünün absorbe edildiği saptanmıştır (371). C vitamini, tannin ve fosfatlar gibi gıda bileşenleri nikelin GİS'ten emilimini ciddi ölçüde azaltılabilmektedir. Yüksek seviyedeki nikel demir durumu düşük olduğunda demirin emilimini veya kullanılmasını bozabileceği de ileri sürülmüştür (74).

Nikelin cilde teması halinde de vücuda geçebilme yeteneği yine nikel parçacıklarının boyutu, suda çözünbilme oranı, cilt epitelinin sağlamlığı gibi birçok faktöre bağlıdır (339).

3.1.5.7. Nikelin dağılım ve metabolizması

Nikel vücuda girdikten sonra başta böbrekler olmak üzere tüm organlara gidebilir. Nikel, (bazı bitkilerde biriktiğine dair bir takım kanıtlar olsa da) hayvanlarda biyoakümülyasyon yapmaz. Nikelin insan ve hayvanlarda vazgeçilmez bir eser element olmasına rağmen metabolizmadaki fonksiyonel önemi açıkça gösterilememiştir. Nikel eksikliği kendini anormal hücre morfolojisi, oksidatif metabolizmada artış ve anormal lipit düzeyleri gibi bulgular ile ilk önce karaciğerde gösterir. Daha sonra büyümede gerilik, hemoglobun miktarında azalma ve bozulmuş glukoz metabolizması gibi etkileri ortaya çıkmaktadır (339).

İnsanlarda nikelin metabolizmal esasları henüz belirlenmemiş ve nikelin diyetdeki yeri henüz kesin olarak oluşturulmamış olsa da 70 kg'lık sağlıklı bir erişkin insanda toplam olarak yaklaşık 10 mg nikel vardır ve serum konsantrasyonu 0,2 µg/L ve idrar konsantrasyonu 1-3 µg/L'dir (339).

Herhangi bir şekilde kana geçen nikelin ana taşıma proteini albümin olsa da nikel A₁-antitripsin, α₁-lipoprotein, prealbumin, histidin ve α₂-makroglobülin gibi taşıyıcılara da bağlanabilmektedir (343, 372, 373).

Vücut organları içinde en yüksek nikel konsantrasyonları böbrekler, kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve endokrin bezlerde ölçülmüştür. Bunun yanında nikel, anne sütü, tükürük, tırnak ve saçlarda da çeşitli konsantrasyonlarda bulunmaktadır (374). Nikel sülfat (NiSO₄) ve nikel klorüre (NiCl₂) oral yolla maruz kalan insanlarda nikelin serum ortalama yarılanma ömrü 60 saat olarak ölçülmüştür (375).

Nikel, aynı zamanda bir kalsiyum kanal blokeridir (376).

3.1.5.8. Nikelin atılımı

Nikel oral olarak alındıktan sonra, emilemeyen kısmı dışkıyla hızlı bir şekilde atılır. Kana geçmiş nikelin ise çoğu maruziyet yolu farketmeksizin idrar başta olmak üzere, safra, ter, tükürük vb. yollarla atılır (339, 374).

3.1.5.9. Nikelin toksik etkileri

Nikele maruz kalmış insanlarda çeşitli patolojik etkiler meydana gelmektedir. Bu toksik etkiler ilk kez 16. yüzyılda Agricola¹ tarafından saptanmıştır. Agricola, nikele maruz kalan işçilerde artmış akciğer ve burun kanseri insidansları gözlemiştir (361, 377).

Genel olarak, nikel bileşikleri suda çözünürlüğe dayalı olarak gruplandırılır ve nikel klorür, nikel sülfat ve nikel nitratta (Ni(NO₃)₂) dahil olmak üzere suda daha

¹Georgius Agricola: 1494-1555 yılları arasında yaşamış Alman tıp doktoru ve mineralojistidir. "De Re Metallica" en önemli eseridir. Agricola bu eserinde madenci hastalıklarını ve korunma yollarını anlatmıştır.

çözünür nikel bileşikleri, nikel oksit (NiO) ve nikel subsülfid (Ni_3S_2) gibi daha az çözünür biçime kıyasla daha toksik olma eğilimindedir (358). Petrol rafinerilerinde kullanılan nikel karbonil ($NiCO_4$) en toksik kimyasallardan biri olarak bilinmektedir ve nikel karbonil inhalasyonu çok ciddi akciğer, karaciğer ve böbrek hasarlarına neden olmaktadır (378).

İnsanların oral yoldan aşırı miktarda nikel alma ihtimali düşük olsa da bu şekilde fazla miktarda nikel alımının bazı hayvan deneylerinde mide, karaciğer, akciğer ve böbrek hastalıklarına yol açtığı gösterilmiştir (339).

Nikelin kanser oluşumu dışındaki kronik sağlık etkileri, nikel kirleticilerinin nispeten düşük konsantrasyonlarına uzun süreli maruz kalıktan kaynaklanabilir, akut sağlık etkileri ise genellikle yüksek konsantrasyonlarda nikel kirleticilerine kısa süreli maruz kalınması sonucu ortaya çıkar ve çeşitli klinik belirtiler (mide bulantısı, kusma, karın rahatsızlığı, diyare, görme bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi ve öksürük) olarak kendini gösterir (379).

Büyük dozlarda ($>0,5$ gr) alınan nikelin bazı biçimleri, oral yoldan alındığında insanlar için akut olarak toksik olabilir (377, 381). İçtikleri suya kazaen 250 ppm konsantrasyonunda nikel bulaşan işçiler de karın ağrısı oluşmuş, eritrosit konsantrasyonlarında artma olmuş ve idrarla atılan protein miktarında artma meydana gelmiştir. Bu işçilerin içtiği kontamine sudaki nikel konsantrasyonu, normal içme suyundan 100 000 kat daha fazladır (339). Ağızdan maruz kaldıktan sonra nikelin akut ölümcüllüğü, nikelin kimyasal formuna bağlıdır. Ölümcül bir nikel zehirlenmesi vakası olarak 15 gr nikel sülfat (3,3 gr elementel nikel içerir) yuttuğu ve kardiyak arrestten öldüğü 2,5 yaşında bir kız için bildirilmiştir (381).

Suda kolay çözünen nikel bileşikleri akciğerlerden kan dolaşımına geçip vücuda dağılabilir. Suda çözünmeyen nikel bileşikleri ise akciğerlerde birikmeye daha eğilimlidir. Yine suda kolay çözünen nikelin solunması burnun ve sinüslerin tahrişine neden olur ve devam etmesi halinde koku duygusunun kaybına veya nazal septumun delinmesine neden olabilir. Daha da uzun süreli maruziyet ise; astım, akciğer fibrozu, bronşit veya diğer solunum yolu hastalıklarına neden olabilir. En akut nikel zehirlenmesine nikel karbonil yol açmaktadır. Bu maddenin yüksek dozda akut inhalasyonu baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi

semptomların yanında dozla ilişkili olarak pnömoni ve ölüme bile neden olabilmektedir. Nikelin uzun süreli inhalasyonu akciğer, burun ve sinüs kanserine yol açabilmektedir (378). Yine bazı araştırmalarda mide kanseri de nikelin solunmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte, nikelin kansere nasıl neden olduğuna ait kesin mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir ve daha fazla araştırmaya gerek vardır (339).

Nikelin yol açtığı Yetişkin Tipi Solunum Sıkıntısı Sendromundan (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) ötürü bir nikel sanayi çalışanı için ölüm bildirilmiştir (382).

Bir nikel bileşiği olan nikel subsülfite çok iyi bilinen bir solunum yolu kanserojenidir. Bu bileşik solunum yolu ile alınırsa partikülleri akciğerlerin alveollerine kadar ulaşır ve burada epitel hücreleri ile temas halinde kalırlar. Bu parçacıklar normal şartlarda makrofaj hücreleri tarafından temizlenir ve GİS vasıtasıyla vücuttan uzaklaştırılır. Ancak nikel subsülfite maruziyeti yüksek dozlarda olursa makrofajın fagositoz kapasitesi bozulabilir ve partiküller endositoz ile epitel hücrelerine alınır. Epitel içine geçen nikel subsülfite partikülleri çekirdeğe yönelerek kromozomlarda kalıtsal değişikliklere yol açar ve kanserojenik etki ortaya çıkar. Nikel subsülfitin insan epitel hücrelerinde hem çift hem de tek sarmal DNA lezyonlarına neden olduğu tespit edilmiştir. Nikel işçileri üzerinde yapılan bir araştırmada, solunum yoluyla suda zor çözünen nikel subsülfite gibi nikel bileşiklerine 10 mg/m³'ten fazla maruz kalmış işçilerde akciğer ve nazal sinüs kanseri meydana gelmiştir (383).

Sıçanlarda yapılan bir araştırmada akut, orta ve kronik şekilde nikel sülfat, nikel subsülfite ve nikel oksite solunum yoluyla maruz kalan hayvanlarda akciğer inflamasyonunun kanıtları gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre üç bileşikten en toksik olanı nikel sülfat, en az toksik olanı ise nikel oksittir. Nikel sülfat veya nikel subsülfitin ayrıca burun epitelinde hasar oluşturduğu da gözlenmiştir (339).

Nikel ile ilgili iş kollarında çalışanlarda da akciğer, deri, mesane ve karaciğer kanserler türlerinde artış gözlenmiştir (307, 358). Başka bir çalışmada deney hayvanlarına oral yoldan 3,4-108,8 mg/kg dozunda verilen nikel klorür'ün, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DNA hasarında belirgin olarak doz bağımlı bir artışa yol

açtığı gözlenmiştir (380). Yine başka bir çalışmada biyolojik sıvılarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan nikel sülfat'ın DNA onarımının engellenmesine ve reaktif oksijen metabolitlerinin üretimine yol açtığı belirlenmiştir (384). Hücre çekirdeğine ulaşan nikel kompleksi, ortamda oksitleyici ajanlar olmasa bile in vivo veya in vitro şartlarda DNA'ya zarar verebilmekte DNA iplikçiklerinin kopmasına neden olabilmektedir (385). Yapılan diğer araştırmalarda nikel verilen gruptaki hidroksil radikal seviyesinin kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bunun yanında nikelin DNA onarımını inhibe ettiği de gösterilmiştir (386). Eğer zarar gören DNA parçası tümör baskılayıcı genlerle ilişkili bölgede ise kanser hücreleri yüksek bir oranda replikasyon yapmaktadır (351).

Yapılan bir araştırmada nikel bileşiklerine maruz bırakılmış bir hücrenin aynı anda ikincil bir kanserojen etmene maruz kalması durumunda sinerjik bir etki meydana gelmiş ve neoplastik hücre sayısında artış olduğu saptanmıştır. Örneğin, sıçanlara 3,4-benzopiren ile nikel sülfürün birlikte intramuskuler enjeksiyonu, tek başına nikel subsülfiden daha kısa sürede daha fazla sarkom üretmiştir (387).

IARC'a göre nikel sülfat ve nikel subsülfid gibi nikel bileşikleri (insanlar için kanserojenliği konusunda yeterli kanıt bulunduğundan) "Grup I kanserojen maddeler" arasında sınıflandırılırken, metalik nikel ise (insanlar için kanserojenitesi konusunda yetersiz kanıt olduğundan) "Grup II B kanserojen maddeler" arasında sınıflandırılmıştır. Yine IARC'a göre nikel genotoksiktir, ancak mutajenik değildir (339). Oral uygulamadan sonra nikel tuzlarının kanserojen bir etkisi görülmemiştir (388). Nikel rafine tozunun aksine, nikel alaşımı veya paslanmaz çelik üretimindeki işçilerde kanser riskinde belirgin bir artış görülmemiştir (74). Nikel oksit ile yapılan iki yıllık araştırmalarda hamsterlarda veya farelerde tümör oluşumu gözlenmemiştir (389, 390).

Dermatologa göre nikel alerjisi sıklığı hala artmakta ve bu artış sadece tıpta kullanılan nikel cihazlar (koroner stentler ve endoprotezler gibi) veya moda olan piercing gibi uygulamalarla açıklanamamaktadır. Tüm bu gözlemler, insan sağlığı üzerindeki nikel etkisine olan ilginin artmasına neden olmaktadır (391). Bu yüzden 2008 yılında, nikel, "Yılın Allerjeni" unvanını almıştır (392). Nikel

bileşikleriyle temas kontakt dermatit, nikel alerjileri gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (359, 361, 393).

Nikel maruziyetine en sık rastlanan reaksiyon türü, temas bölgesinde deri döküntüsüdür. Metalik veya çözünebilir nikel bileşikleriyle cilt teması alerjik dermatite neden olabilir. Yapılan çalışmalar nikel içeren mücevher, düğme, saat, fermuar, bozuk para, belirli şampuanlar ve deterjanlar gibi maddelerle daha sık temas etmeleri nedeniyle kadınların nikel kaynaklı dermatite karşı daha fazla risk taşıdıklarını ortaya koymuştur (379).

Genel nüfusta kadınların yaklaşık %10'u ve erkeklerin %2'si nikel karşı oldukça hassastır. Metale hassasiyet genellikle, nikel iyonlarını bırakan maddelerle doğrudan ve uzun süreli cilt temasıyla oluşur (377, 381). Bazı çalışmalarda nikel içeren eşya ve maddelerden uzak durmanın kadınlar için nikelden kaynaklanan dermatiti geriletmediği bildirilmiştir (339, 351).

Nikelin gelişmekte olan fetusa zarar verip vermeyeceğini inceleyen insan çalışmaları kesin değildir. Bununla beraber nikel maruz bırakılan deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda yenidoğan ölümlerinde artışlar ve yenidoğan ağırlığında azalmalar bulunmuştur. Bu hayvanlara verilen nikel dozları, içme sularında normalde bulunan nikel seviyelerinin 1000 katı kadardır (339).

3.1.5.9.1. Nikelin antioksidan savunma sistemine toksik etkileri

Nikel bilinen bir hematotoksik, immünotoksik, nörotoksik, genotoksik, pulmotoksik, nefrotoksik, hepatotoksik ve karsinojenik bir ajandır. Nikel oksidatif stresi direk olarak uyaran bir ağır metaldir. Nikel ve diğer ağır metaller, süperoksit anyonu üretmek için iki aşamalı bir işlemle doğrudan moleküler oksijenden serbest radikaller üretebilirler (394).

Nikel, kendi başına oksijen, hidrojen peroksit veya lipit hidroperoksitlerden aşırı şekilde serbest radikal oluşumuna neden olmamaktadır (395). Fakat nikel, sistein ile aerobik ortamda hidroksil radikalini oluşturur ve daha sonra karbon merkezli bir alkil radikali oluşturmak için sistein ile reaksiyona girer. Bundan başka

serbest radikaller, çeşitli oligopeptidlerin varlığında nikel tarafından lipit hidroperoksitlerden de üretilebilir (396).

İnsan periferel kan lenfositleri kullanılarak yapılan bir dizi çalışmada nikelin insanlarda oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir. Nikel klorüre maruz bırakılan gruptaki hidroksil radikal seviyesi kontrol grubunkinden çok daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca insan lenfositlerindeki Tiyobarbitürik asit içeren reaktif maddelerin (Thio Barbituric Acid Reactive Substances, TBARS) konsantrasyona bağlı bir şekilde in vitro düzeylerinde olduğu tespit edilmiştir. CAT, nikel klorür ile indüklenen oksidan artışını kısmen azaltırken, SOD, oksidan ve TBARS seviyesini artırmıştır. Nikel klorür ile indüklenen lipit peroksidasyonu, glutatyon (GSH) ve mannitol ile önemli ölçüde önlenmiştir. Hidroksil radikalının oluşumunda nikel klorür ile indüklenen artış, CAT, GSH ve mannitol ile önemli ölçüde önlenmiştir, fakat SOD ile önlenememiştir. İnsan kan lenfositlerinin CAT (H₂O₂ süpürücüsü) ya da SOD (O²⁻ radikali toplayıcısı) ile ön muamelesinin, nikel karbonat hidroksit (CH₄Ni₃O₇) kaynaklı genotoksik ve sitotoksik hasarı önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (397).

Elde edilen veriler, antioksidanların bazı nikel tehlikelerini azaltmada önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (4). C vitamini (L-askorbik asit) ve E vitamininin (α -tokoferol) oksidatif stres üzerine etkisine dair insan çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmesine rağmen, hayvanlarda C vitamini ile yapılan deney sonuçları, yüksek miktarda diyet C vitamini ve E vitamininin nikelin indüklediği oksidatif stresi azaltabileceğini düşündürmektedir (394).

Nikelin üç yol ile oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir:

1) Lipit peroksidasyonuna yol açması;

Yapılan bazı araştırmalarda iki değerlikli nikelin in vivo olarak lipit peroksidasyonunu arttırdığı saptanmıştır (398, 399). Yine insan lenfositleri kullanılarak yapılan in vitro bir çalışmada, nikel klorür, hidrojen peroksit ve lipit peroksidasyonunu arttırmıştır (397). Sıçanlarda, nikel klorürün parenteral uygulamasının karaciğer, böbrek ve akciğerde lipit peroksidasyonunu arttırdığı görülmüştür (400). Ayrıca lipit peroksidasyonu göstergelerinden biri olan MDA

seviyesinin, nikel klorür ile muamele edilmiş sıçanların serumunda da önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (401).

2) DNA'ya toksik etkileri;

ROT'nin ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) endojen veya ekzojen olarak üretimi oksidatif stres olarak adlandırılır ve hücrel sinyallerin redoks regülasyonu ile bağlantılı birçok kanser hücresi türü için yaygındır. Oksidatif stres, normal hücrelerle karşılaştırıldığında çeşitli kanser hücrelerinde mevcut olduğu görülen bir hücrel redoks dengesizliğini indükler. Redoks dengesizliği bu nedenle hücredeki onkojenik stimülasyon ile ilişkili olabilir. Hücrelerde meydana gelen ROT, DNA'ya zarar verebilir, muhtemelen aktif genlerdeki genetik değişikliklere yol açabilir. DNA'da oluşan bu mutasyonlar karsinogeneze kritik bir adımdır ve yapılan birçok araştırmada çeşitli tümörlerde yüksek oranda ortaya çıkan oksidatif DNA lezyonları rapor edilmiştir (402). Nikelin DNA'ya olan toksik etkilerine bir önceki bölümde (Bölüm 3.1.5.9.) değinilmekle beraber genel olarak toparlarsak nikel, DNA'ya direk olarak zarar vermesinin yanında DNA onarım enzimlerine de bağlanır ve in situ protein degradasyonuna neden olmak için oksijen içermeyen serbest radikaller üretebilir. DNA'nın tamirinde, replikasyonunda, rekombinasyonunda ve transkripsiyonunda yer alan proteinlerin geri dönüşü olmayan bu hasarlanması, nikelin toksik etkileri için önemlidir (386). Yapılan bazı araştırmalarda iki değerlikli nikelin in vitro ortamda tüm DNA bazlarının oksidasyonunu arttırdığı görülmüştür (398, 399). Başka bir çalışmada, nikel klorürün, serbest radikaller aracılığı ile oksitlenmiş DNA bazlarına ve DNA-protein çapraz bağlarının denaturasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (403).

3) Hücredeki diğer antioksidanlara etkisi;

Hücre içindeki GSH'a bağlanarak onu inaktive etmesi nikel toksisitesi için birincil yoldur (394). Nikel bileşikleri, C vitamini metabolizmasını ve diğer metabolik yolları ve hücreleri olumsuz etkiler (404). Ni⁺²-Tiol komplekslerinin ve moleküler oksijenin ve/veya lipid hidroperoksitlerin reaksiyonundan serbest radikal oluşumu, Ni⁺² toksisitesinin mekanizmalarında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (405).

3.1.5.10. Nikel zehirlenmelerinde teşhis ve tedavi

Herhangi bir şekilde nikel maruziyeti altında kalmamış normal bir insanda serum ve idrardaki ortalama nikel konsantrasyonları sırasıyla 0,2 ve 1-3 µg/L'dir. Bu değerlerin anlamlı derecede üstünde ölçülen değerler maruziyeti göstermektedir (406).

Nikel maruziyeti şüphesinde serum, saç, nazal mukoza, dışkı ve idrardaki nikel miktarları ölçülerek nikel veya bileşiklerine maruziyet olup-olmadığı ölçülebilmektedir. Şimdiye kadar yapılan biyolojik örneklerin kapsamlı incelemelerine dayanılarak hastalarda ölçülen serum ve idrar nikel düzeylerinin nikel maruziyetinin en yararlı biyomonitorizasyon öğeleri olduğu sonucuna varılmıştır (407-409). Nikel zehirlenmelerinde maruz kalınan nikelin veya bileşiklerinin kimyasal yapıları ve fizikokimyasal özellikleri, alınan nikelin dozu, idrar ve serumdaki nikel seviyeleri, maruziyet kaynakları ve maruziyet süresi prognoz açısından önemlidir (410). Maruz kalınan nikel konsantrasyonu ile serum ve idrardaki nikel seviyeleri arasında var olan anlamlı korelasyonlar özellikle suda kolay çözünen nikel bileşiklerine olan maruziyetlerde daha belirgin görülmüştür (411). Suda kolay çözünen nikel bileşiklerini soluyan işçilerde ölçülen serum ve idrardaki nikel seviyeleri, önceki 1-2 gün içinde absorbe edilen nikel miktarını göstermektedir (362).

Mesleki maruziyette suda kolay çözünen nikel bileşiklerine maruziyetin ölçülmesi açısından "nikel maruziyeti-idrar seviyeleri" arasındaki en iyi korelasyonlar; "vardiya sonu" veya "ertesini sabah" idrar örneklerinin alınmasıyla gösterilebilir (411, 412). Bu şekilde yapılan bir araştırmada mesleki olarak nikel maruz kalan işçilerde idrar nikel seviyeleri, plazma nikel seviyelerinden 8 kat daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir mesleki nikel maruziyeti araştırmasında suda az çözünen nikel bileşiklerine maruz kalan işçilerin plazma ve idrarındaki nikel konsantrasyonları, suda daha çok çözünen nikel bileşiklerine maruz kalan işçilerinkine göre daha düşük bulunmuşken; nazal mukozadaki nikel konsantrasyonları ise daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi suda az çözünen nikel bileşiklerinin nazal mukozada kalmaya daha meyilli olmasıdır. Bundan dolayı bu tür nikel bileşiklerinin plazma seviyeleri nispeten düşüktür. Buradan çıkan bir diğer

sonuçta şudur; suda kolay çözünen nikel bileşiklerinin vücuttan itrahi daha çabuk olduğundan vücuda zararı daha az olmaktadır (408, 409).

Nikele maruz kalmış bireylerde serumdaki IgG, IgA ve IgM antikorlarında artış olurken; IgE'de azalma meydana gelmektedir. Bu değişiklikler hem duyarlanmış hem de duyarsız bireylerde bulunmuştur (407, 413). Büyük nikel partiküllerine oral olarak maruz kalan işçilerin dışkılarında yüksek nikel konsantrasyonları bulunmuştur (414). Saçın nikel içeriğinin analizi, hastanın nikele maruziyetinin bir diğer kanıtıdır ancak maruziyet konsantrasyonu ile saçtaki nikel seviyesi arasında bir korelasyon bulunamamıştır (339).

Nikel veya bileşiklerine solunum yolu ile akut maruziyeti takiben nikelin emiliminin azaltılmasına ve tedaviye yönelik ilk yapılması tavsiye edilen öneriler, hastayı derhal temiz havaya taşımaya ve solunum yolunun açık tutulmaya çalışılmasını içermektedir. Gerekliyse oksijen verilmeli ve antiasmatik inhalasyon tedavisi (bronkodilatörler, steroidler) başlanmalıdır (415).

Akut veya kronik nikel zehirlenmelerinde yardım edecek kişilerin kendilerini maruziyetten koruyacak bir şekilde (maske, gözlük, tulum, eldiven vb.) nikele maruz kalmış kişiyi o ortamdaki hızla uzaklaştırması önemlidir.

Akciğerlerde biriken suda az çözünen nikel bileşiklerinin yaklaşık %20-35'i pulmoner kan dolaşımına geçebildiğinden bunun önlenmesi veya minimize edilmesi gerekmektedir. Kana geçemeyen nikel veya bileşikleri ise mukosilyer aktivite sonucu tükürük yolu ile atılır veya yutulur (339).

Metalik nikelin oral toksisitesi düşük olduğundan, sadece gastrointestinal irritasyon sonucu şiddetli kusma ve/veya diyare meydana gelmiş ise sıvı ve elektrolit replasmanı ile tedavi gerekli görülmüştür (375, 415). Oral yolla maruziyet durumlarında su veya sütun ağızdan verilmesi midedeki kostik nikel bileşimlerinin seyreltilmesine yardımcı olmaktadır (416, 417). Midede besin bulunması da nikelin gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu azaltmıştır (418). Yine hastaya verilen oral EDTA, oral yolla alınan nikelin emilimini azaltmıştır (419). Oral yoldan nikel alımında GİS'ten emilimi azaltmak için barsak pasajını hızlandırıcı ajanlarda kullanılabilir (339).

Nikel veya bileşiklerinin oküler, mukozal veya dermal teması durumlarında söz konusu bölgeler derhal bol su ile iyice yıkanmalıdır (416, 417). Şelatlama ajanlarının ve bariyer oluşturan kremlerin bölgesel kullanımında nikel karşı duyarlı deneklerde dermal absorpsiyonu azalttığı görülmüştür (420). Nikele dermal yolla maruziyetler için henüz yeni yeni tavsiye edilmekte olan en etkili topikal ligand 5-kloro-7-iyodokuinolin-8-ol'dur, ancak bu ajanın kullanımı toksisitesiyle sınırlıdır. Propilen glikol, vazelin ve lanolinin de nikelin dermal emilimini azalttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (339).

Suudi Arabistan'da yapılan bir araştırmada curcuminin (zerdeçal) nikel toksisitesinde ve yol açtığı oksidatif strese azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (421). Herhangi bir şekilde vücutta biriken nikelin vücut yükünü azaltmak için çeşitli yöntemler kullanılmış veya önerilmiştir. Bazı ajanlar ile şelasyon tedavisi yararlı olmuştur (422-424). Tri Etilen Tetra Amin (TETA) ve Cyclam gibi lipofilik ajanların; EDTA, Diethylene Triamine Pentaacetic Acid (DTPA) ve Hydroxy Ethylene Diamine Tri Acetat (HEDTA) gibi hidrofilik ajanlardan daha etkili olduğu görülmüştür (423). Yine başka bir çalışmada şelat oluşturması için Diethyl Dithio Carbamate'ın (DDC) kullanılması önerilmiştir (415, 425). Eğer kullanmak için elde DDC yoksa iki DDC molekülüne metabolize olan disülfiram da kullanılabilir. Başka bir şelatör madde olan penisilaminin intravenöz sıvı infüzyonu şeklinde kullanımı nikel sülfat ve nikel kloride maruz kalan kişilerde serum nikel konsantrasyonunu 27-60 saat arasında yarı seviyeye indirmiştir (375).

Çok düşük dozlarda oluşan zehirlenmelerde nikel vücut yükünü azaltmak için şelatlama ajanlarının uzun vadeli olarak kullanılması tavsiye edilmez çünkü aynı zamanda diğer temel metallere vücuttan itrahına neden olur. Yine nikel karşı duyarlı bazı yetişkinlerde nikel dermatitini azaltmak için diyetle nikel kısıtlaması yararlıdır, ancak bu diyet duyarlı çocuklarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır çünkü büyüme için yeterli besin düzeyi sağlanamayabilir (426)

3.1.5.11. Yaşanan büyük nikel zehirlenmeleri

Literatür taramalarımızda erişebildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar nikel ile ilgili iş kollarında çok büyük çevresel bir felaket yaşanmamakla beraber nikel ile ilgili iş kollarında çalışanlarda ve kazayla nikel maruz kalanlarda zaman zaman toksikasyon durumları tespit edilmiştir. Literatürde ulaşılabildiğimiz en eski nikel toksikasyonu 1910 yılında nikel kap içinde arpa suyunu içen beş İngiliz askerinin nikel zehirlenmesidir ki bu askerlerde yaklaşık bir gün süren GİS yan etkileri (bulantı, kusma, ishal, kolik ağrı gibi) görülmüştür (427). Yine 1987 yılında Toronto/Kanada'da bir elektrokaplama tesisindeki otuz iki işçinin, nikel sülfat ve nikel klorür ile kirlenmiş suyu kazara içmesi sonucu yirmi işçide 1-2 gün süren mide bulantısı, kusma, karın rahatsızlığı, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı gibi bulgular meydana gelmiştir (377). Mısır'da 2012 yılında bir nikel kaplama fabrikasında çalışan işçilerde nikel maruziyeti sonucu meydana gelen nikel zehirlenmesi sonucu 25 işçide ileri derecede karaciğer fonksiyon bozuklukları tesbit edilmiştir (426).

3.1.5.12. Nikel maruziyetine ve yayılımına karşı alınması gereken önlemler

Gerek insan sağlığı gerek çevre sağlığı açısından nikel maruziyeti ve yayılımına karşı alınması gerekli başlıca önlemler şunlardır (339):

- Ulaşım, ısınma, sanayi gibi alanlarda fosil yakıt kullanımı azaltılmalıdır. Fosil kaynaklı yakıtlar nikel ve diğer ağır metaller açısından rafine edilmelidir.
- Nikel ile ilgili iş kolları su havzalarından ve kaynaklarından, yaşam ve tarım alanlarından uzak yerlerde tesis edilmelidir.
- Nikel ve bileşikleri, EPA tarafından zehirli kirleticiler olarak belirlenmiştir. Bu nedenle belirlenen prosedürlere uygun şekilde nikelin üretildiği, işlendiği ve kullanıldığı iş kollarının bütün atıkları çok iyi bir şekilde arıtılmalıdır.
- Kapalı alanlarda ve toplu mekanlarda sigara içilmesi yasaklanmalıdır.
- Nikel geri dönüşümü artırılmalı ve çevreye zarar veren geri dönüşümsüz kullanımları minimize edilmelidir.

- Başta nikel içeren mcevheratlar olmak üzere nikel ve bileşiklerinin günlük hayattaki kullanımları mümkün merteye sıfırlanmalıdır.

Kişiye ve topluma yönelik bu genel önlemlerin yanında nikelle ilgili iş kollarında çalışacak kişiler içinde alınması gerekli başlıca önlemler şunlardır (339):

- Nikelle ilgili işlerde çalışacakların işe giriş muayenelerinde bu işlerde çalışmaya uygunluğu, nikel karşı hassasiyetlerinin olup-olmadığı mutlaka araştırılmalıdır.
- Tüm alışanların rutin iş muayeneleri göğüs hastalıkları uzmanı, kulak burun boğaz uzmanı, nöroloji uzmanı, dermatoloji uzmanı ve radyoloji uzmanından oluşan bir komisyon tarafından altı ayda bir periyodik olarak yapılmalıdır.
- Çalışanlar iş yerinde iş elbisesi, koruyucu eldiven, maske ve gözlük giymeli, açıkta kalan vücut bölgeleri için bariyer oluşturması açısından krem kullanmalıdır.
- Tüm alışanlar iş çıkışında mutlaka iş elbiselerini iş yerinde bırakmalı ve duş aldıktan sonra gündelik elbiselerini giymelidir.
- Nikelle yakın temas gerektiren iş faaliyetleri mümkün merteye mekanize ve otomatize olmalıdır.
- Nikelin işlendiği alanlarda çok iyi bir havalandırma ve aspirasyon sistemi olmalı, belirli zaman aralıklarında nikel açısından iş yeri havası ölçülmelidir.
- Bir alışanda nikel maruziyeti saptanmışsa, o kişinin ailesi ve yakın çevresinde nikel maruziyeti açısından incelenmelidir.

Nikel ve bileşiklerinin kullanıldığı iş kollarının atıklarının uygun şekilde rafine edilmesi ve kullanılmış nikel içeren malzemenin bertaraf edilmesi de önemli bir konudur. Literatürde nikel ve bileşiklerinin bertarafı ile ilgili çok az bilgi yer almaktadır. Bununla beraber paslanmaz elik, nikel plaka ve çeşitli alaşımlar gibi metal ürünlerinde kullanılan nikelin büyük kısmı geri dönüşümle tekrar kullanılmaktadır ki 2002 yılında tüketilen nikelin yaklaşık %53' bu şekilde elde edilmiş nikelidir (428).

Günümüzde nikel sanayinde meydana gelen atık sularındaki nikel, iyon değişimi yolu ile geri kazanılarak tekrar kullanılmaktadır (415).

3.2. Total Antioksidan Kapasite

3.2.1. Oksijen

Simge: O

Atom numarası: 8

Atom kütlesi: 15,999 μ

Elektron konfigürasyonu: [He] 2s²2p⁴

Kaynama noktası: -182,962°C

Erime noktası: -218,79°C

CAS numarası: 7782-44-7 (429)

Element rumuzu “O” olan oksijen Periyodik tablodaki VI A Grubunun (Kalkojen Grubu, Oksijen Grubu) oda sıcaklığında gaz halinde bulunan tek üyesidir. Yüksek derecede reaktif bir elementtir. Birçok elementle kolayca okside olabilen oksitleyici bir ajandır. Kainatta hidrojen ve helyumdan sonra en bol bulunan üçüncü elementtir. Yapısında oksit içeren bileşikler dünya kabuğunun hemen hemen yarısını teşkil etmektedir. Normal sıcaklık ve basınçta, elementin iki atomu, renksiz ve kokusuz diatomik bir gaz oluşturmak üzere bağlı olarak (O₂) gaz halinde bulunur. Havaya göre 1,1 daha ağır olan oksijen, atmosferin %20,8’ini meydana getirir (429).

Oksijen, İngiltere’den Joseph Priestleyⁱ ile İsveç’ten Carl Wilhelm Scheeleⁱⁱ tarafından birbirlerinden habersiz olarak keşfedilmiştir. Scheele keşfini 1772’de yapmasına rağmen çalışması ile ilgili bilgileri 1777’de yayınlamıştır. Priestley ise bu keşfi 1774’te yapmış ve bulgularını 1775 yılında yayınlamıştır. Genel kanaat olarak bilim dünyasında oksijenin keşifi olarak Priestley tanınmaktadır. Priestly oksijeni cıva (II) oksiti ısıtırken elde etmiştir (430).

1781 yılında ise Lavoisierⁱⁱⁱ bu iki keşfin bulgularının teorik açıklamasını yapmıştır. Lavoisier oksijenin havada doğal olarak bulunduğunu ve yanmaya etki

ⁱ Joseph Priestley: 1733-1804 yılları arasında yaşamış İngiliz fizikçi, kimyager, filozof ve papaz. Oksijenin keşfi yanında karbon dioksit üzerinde çalışmıştır.

ⁱⁱ Carl Wilhelm Scheele: 1742-1786 yılları arasında yaşamış İsveçli kimyacı. Birçok elementi bularak, 18.yy’ın önde gelen deneysel kimyacıları arasında yer almıştır.

ⁱⁱⁱ Antoine Lavoisier: 1743-1794 yılları arasında yaşamış modern kimyanın öncülerinden Fransız bilim insanıdır. Lavoisier, kimyadan başka matematik, ziraat, jeoloji gibi birçok ilim alanıylada hem teorik hemde pratik olarak ilgilenmiştir. Periyodik tablo gibi kimyanın en temel meseleleriyle ilgili ilk çalışmaları yapan bilim adamlarındandır. Çoğu bilim tarihçisi tarafından modern kimyanın babası olarak belirtilmiştir. Fransız İhtali sonrası çok dramatik bir şekilde 8 Mayıs

ettiğini açıklamıştır. Lavoisier, bu elemente (bilim dünyası o tarihlerde tüm asitlerin oksijenden kaynaklandığına inanıyordu) Latince “Oksis (Asit)” ve “Jenes (Sebepl olan şey)” sözcüklerinin birleşmesinden oluşan “Oksijen” ismini vermiştir (431). Yine bundan dolayı oksijene Arapça ve Osmanlıca’da “Müvellid-ul humuz (Asitleri doğuran)” adı verilmiştir (39).

Oksijenin organizma için toksik etkileri ilk kez 1788 yılında deney hayvanlarında tanımlanmıştır (432). İlk organik serbest radikal ise Moses Gombergⁱ tarafından 1900 yılında keşfedilmiştir. Gomberg laboratuvar çalışmaları sırasında bir karbon içerikli bileşiği sentezlemeye çalışırken, oldukça kararsız ve reaktif olan Trifenilmetil’i bulmuş ve böylece serbest radikaller konusu kimya alanında açılmıştır. Serbest radikallerin organik kimyada başlıbaşına bir yer edinmesi ise 1930’lu yıllarda olmuştur (433, 434).

3.2.2. Redoks reaksiyonları

Kimyasal reaksiyonlarda elektronların bir atom veya molekülden bir diğerine geçmesine “Redoks Reaksiyonları” denmektedir. Bir redoks reaksiyonu sırasında “Redüksiyon (İndirgenme)” ve “Oksidasyon (Yükseltgenme)” durumları meydana gelir. Elektron kazanan taraf redükte olurken (indirgenirken), elektron kaybeden taraf ise okside olmaktadır (yükseltgenmektedir). Başta mitokondrilerde olmak üzere hücrelerde meydana gelen oksidasyon reaksiyonları ile özellikle enerji elde edilmektedir (435).

3.2.3. Serbest radikaller

Çekirdek etrafında elektronlar belirli enerji seviyelerinde bulunur. Elektronların çekirdek etrafında bulunma ihtimalinin en fazla olduğu bölgelere “Orbital (Yörüngemsi)” denir. Atomik veya moleküler yapılar elektron yüklerine göre birden fazla orbital içerebilirler. Her bir orbital ise en çok birbirine zıt olarak

1794 tarihinde giyotinle idam edilmiştir. Yakın arkadaşı olan ve zamanının önemli matematikçisi Louis de Lagrange, idamından sonra şöyle demiştir: “Kafasını düşürmek için sadece bir saniye yeterli oldu, ama bu kafanın bir benzerini yetiştirmek için yüz yıl bile yeterli olmayacaktır.”

ⁱ Moses Gomberg: 1866-1947 yılları arasında yaşamış Rus kökenli ABD’li kimya profesörüdür. Radikal kimyanın babası olarak adlandırılmıştır.

dönen iki elektronu tutabilmektedir (Pauli ilkesi¹), (436). Serbest radikaller, en dıştaki orbitalinde serbest halde elektron (çiftlenmemiş) içeren, yüksek enerjili, stabil olmayan (kararsız) molekül veya atomlara denmektedir (437, 438). Serbest radikaller, tek olan elektronlarını çiftleyip stabil (kararlı) hale geçme eğiliminde olduklarından diğer atom veya moleküllerden kuvvetli bir şekilde elektron alma eğilimindedirler. Ortamdaki yapı ve moleküllerle redoks reaksiyonları oluşturan serbest radikaller bu reaksiyonlarda elektron alarak redükte olurken (indirgenirken) diğer taraf okside hale (yükseltgenir) geçer (435).

3.2.3.1. Canlılarda serbest radikal kaynakları

Canlılarda serbest radikaller birçok etken veya olaya bağlı olarak endojen veya eksojen kaynaklı olabilmektedir.

Vücut için çok sık olarak oksidatif stres kaynağı olabilen enfektif olaylarda (başta Staphylococcus aureus olmak üzere) salgılanan prostaglandin ve lökotrien gibi mediyatör maddeler makrofaj, nötrofil ve eosinofillerin aktivasyonuna yol açarlar. Bunun neticesinde de hücre membranındaki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimi yoluyla reaktif oksijen metabolitleri salgılanır (439, 440).

Enfektif olaylarda metabolizmada aşırı miktarda serbest radikal birikimine ve organizmanın zarar görmesine yol açabilir. Örneğin enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir yeri olan nötrofiller patojenlere karşı myeloperoksidaz enzimini salgırlar. Myeloperoksidaz, süperoksit radikalinden meydana gelen Hidrojen peroksitten aynı zamanda vücut içinde zararlı olan antibakteriyal hipoklorik asidi oluşturur. Travmatik durumlarda, radyasyon maruziyetlerinde, iskemi ve hemorajilerde de hücre içi serbest radikallerde aşırı miktarda artış meydana gelir. Organizmalardaki yaşlanma durumlarında da serbest radikallerin oluşumu artış gösterir. Bunun en önemli sebepleri arasında katalizör enzimlerdeki azalma ve protein karboksilasyonunun artmasıdır. Kronik hastalık durumlarında da vücutta devamlı surette oksidatif stres durumu meydana gelir. Örneğin normalde de

¹Pauli ilkesi: Wolfgang Ernst Pauli 1900-1958 yılları arasında yaşamış Avusturya'lı fizikçidir. Pauli ilkesi'ne göre; bir atomda aynı kuantum sayısına sahip iki elektron bulunamaz. En az bir kuantum sayısı farklı olmalıdır. Örneğin bir atomun bir orbitalindeki iki elektronun baş kuantum, ikincil kuantum, manyetik kuantum sayıları aynı olsada spin kuantum sayıları farklıdır.

ortamdaki protein yapılarıyla reaksiyona girerek serbest radikal oluşumuna neden olabilen glukoz, DM’lu kişilerde hiperglisemiden dolayı daha fazla oksidatif strese yol açar (441).

Aşağıdaki tabloda genel olarak serbest radikal oluşumunu tetikleyen kaynaklar sıralanmıştır (Tablo- 11).

Tablo-11: Endojen ve Eksojen Serbest Radikal Kaynakları (442)

Endojen serbest radikal kaynakları	Eksojen serbest radikal kaynakları
Mental veya fiziki aktiviteler	Orman yangınları
İmmun sistem reaksiyonları	Fosil yakıt dumanları, alkol ve sigara
Mitokondriyal aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından	Gıda hazırlanması sırasında yanmış organik yiyeceklerin yenmesi
Düz kas hücrelerinden, plateletlerden ve araşidonik asit metabolizmasında	Volkanik aktiviteler
Enflamasyonlarda nötrofil ve makrofajlar tarafından	Radyasyon (X ışınları, Ultraviyole ışınları, gamma ışınları, mikrodalga ışınları gibi)
Lipit peroksidaz, Ksantin oksidaz, İndolamin dioksigenaz, Triptofan dioksigenaz, Monoamino oksidaz, Galaktozoksidaz, Lipooksigenaz, Siklooksigenaz ve mitokondriyel Sitokrom oksidaz gibi enzimlerin katalize ettiği reaksiyonlar	Kimyasal maddeler (temizlik maddeleri, pestisitler, tutkallar, boyalar, kozmetikler, asbest, insektisitler, benzen, karbonmonoksit, kloroform, formaldehit, ozon, toluen)
Otooksidasyon reaksiyonlarında endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde oluşan elektron kaçaklarından	Ağır metaller veya kimyasallarla kontamine sular
Kortizol ve katekolamin gibi hormonların yol açtığı stres reaksiyonları sonucu (bu hormonlar serbest radikallere dönüşebilirler)	Tıbbi tedavi uygulamaları

3.2.3.2. Canlılarda meydana gelen serbest radikallerin oluşum mekanizmaları

Serbest radikaller, hücredebilinen üç temel mekanizma ile meydana gelmektedir (443-445);

1. Bir molekül veya bir atomun bir elektronunu kaybetmesi ile bu molekül/atomun dış orbitalinde bir elektron kalır ve serbest radikal oluşur.

2. En dış orbitalinde eşlenmiş elektronları olan ve normalde radikal olmayan bir molekülden başka bir moleküle elektron transferi olması sonucu molekül serbest radikal hale geçer.

3. Kovalent bağ içeren bir molekülün kovalent bağlarının yüksek düzeyde enerji taşıyan elektromanyetik dalgalar veya yüksek sıcaklık gibi nedenlerden dolayı kırılması ile meydana gelir. Bağın kopması ile iki elektrondan her biri ayrılan atomlarda kalır. Böylece serbest radikaller meydana gelir.

3.2.3.3. Canlılarda meydana gelen serbest radikaller

Başta oksijen ve nitrojenden olmak üzere kükürt ve karbondan da az miktarda kaynaklanan serbest radikaller canlı organizmalarda oksidatif strese yol açmaktadır. Özellikle hücrelerdeki oksidatif fosforilizasyon sırasında metabolik hıza göre kullanılan oksijenin %1-5'inden ileri derecede reaktif metabolitler meydana gelmektedir (446, 447).

Oksijenin yer aldığı, vücutta oluşan bu biyokimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen ve nitrojen içeren reaktif matabolitler meydana gelmektedir (437, 448).

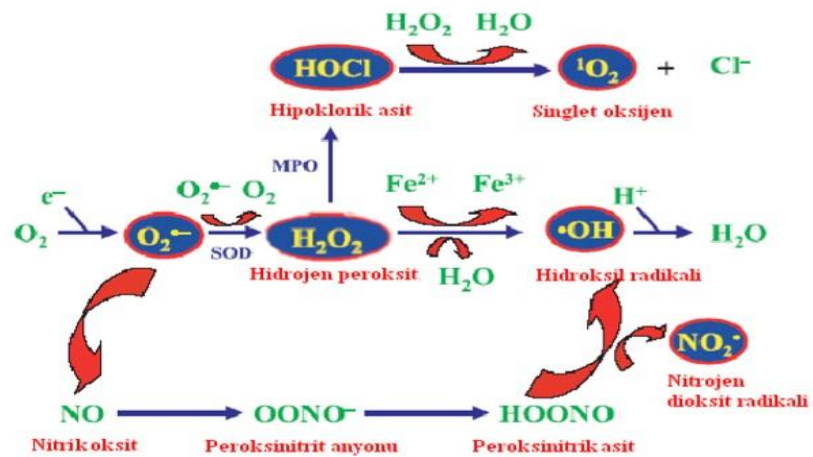
Meydana gelen bu metabolitlerin büyük çoğunluğu ise serbest radikaller grubunda yer almaktadırlar. Özellikle mitokondriyal faaliyetlerde olmak üzere hücrenin normal fonksiyonları (endojen serbest radikaller) ile ve ultraviyole, kimyasal maddeler, bazı ağır metaller gibi dış etmenler (eksojen serbest radikaller) ile de oluşabilen bu oksijen içerikli serbest radikaller, normal oksijen molekülüne göre kimyasal açıdan çok daha reaktiftirler (448, 449).

Oksijenden kaynaklanan serbest radikallere; Reaktif oksijen türleri (ROT), nitrojenden kaynaklanan serbest radikallere; Reaktif nitrojen türleri (RNT) denilmektedir (Tablo-12), (450, 451).

Tablo-12: Oksijen ve Nitrojen Kaynaklı Serbest Radikaller (442)

Serbest oksijen radikalleri	Serbest nitrojen radikalleri
Süperoksit O_2^- Hidroksil OH^- Peroksil ROO^- Alkoksil RO^- Hidroperoksil HO_2^- Lipit peroksil LOO^-	Nitrik oksit NO^- Nitrojen dioksit NO_2^-

Serbest radikaller, hücrelerde pozitif veya negatif yüklü olabilirken; yüksüz olarak ta bulunabilmektedir. Dolayısıyla reaksiyona girdiği maddeyi okside veya redükte edebilmektedir (451). Serbest radikaller hem ortamdaki başka ajanlar ile hem de birbirleriyle etkileşebilmektedirler. Bir serbest radikal, radikal olmayan bir maddeyle reaksiyona girerse başka bir serbest radikal meydana gelir. İki serbest radikal reaksiyona girer ise ikiside radikalliğini kaybeder (Şekil-4), (452, 453).



Şekil-4: Reaktif oksijen ve nitrojenlerin etkileşim şeması (454)

Oksijenin ve nitrojenin, serbest radikallerinin dışında canlılarda kolaylıkla serbest radikal oluşumuna neden olabilen ve oksidan olarak adlandırılan reaktif metabolitleride vardır (Tablo-13), (450, 451, 455, 456).

Tablo-13: Oksijen ve Nitrojen Kaynaklı Nonradikal Reaktifler (442)

Nonradikal oksijen reaktifleri	Nonradikal nitrojen reaktifleri
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Nitrik asit (HNO_2)
Ozon (O_3)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
Singlet oksijen (1O_2)	Nitrosil katyonu (NO^+)
Hipoklorik asit ($HOCl$)	Alkil peroksinitrit ($ROONO$)
Hipobromik asit ($HOBr$)	Nitril klorid (NO_2Cl)
	Nitronyum katyonu (NO_2^+)
	Dinitrojen tetroksid (N_2O_4)
	Dinitrojen trioksid (N_2O_3)
	Peroksinitrik asit ($ONOOH$)
	Nitrosil anyonu (NO^-)

Bir serbest radikal başka bir atom veya molekülün elektronunu aldığında onu okside hale geçirir (yükseltger). Okside olan bu atom veya molekül, elektron kaybettiği için kendisi serbest radikal halini alır. Böylece devam eden zincirleme reaksiyonlar neticesinde ortaya çıkan bu serbest radikaller detoksifiye edilemezse hücrede hasarlanma meydana gelebilir (457).

Organ veya dokularda oluşan serbest radikallerde bulunan çiftlenmemiş elektron reaktif özelliğiyle vücutta başta DNA olmak üzere, proteinler, lipitler, enzimler gibi birçok yapıya zarar vermektedir. Bunun neticesinde hücrelerde kanser oluşumu, kalp-damar hastalıkları, immün sistem bozuklukları, yaşlanmanın hızlanması, sinir sisteminde dejenerasyon gibi birçok patolojik durum meydana gelebilmektedir (437).

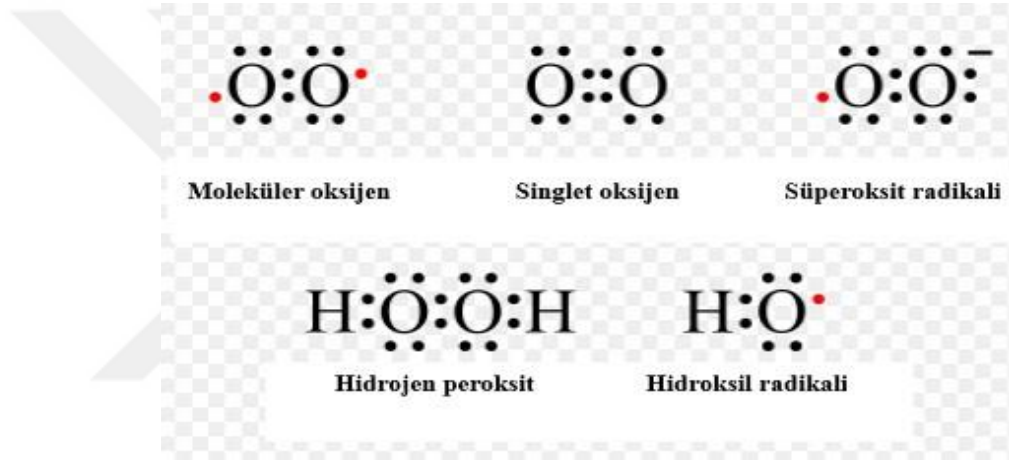
Vücudumuzda bulunan ve serbest elektronları olmasına rağmen serbest radikal olarak adlandırılmayan kurşun, cıva, demir, bakır, mangan gibi geçiş metalleri de serbest radikal oluşumunda rol alırlar (458).

3.2.3.4. Canlılardaki başlıca serbest radikaller

Canlıların metabolizmasında ortaya çıkan başlıca oksijen ve nitrojen kaynaklı reaktif metabolitler ve özellikleri şöyledir;

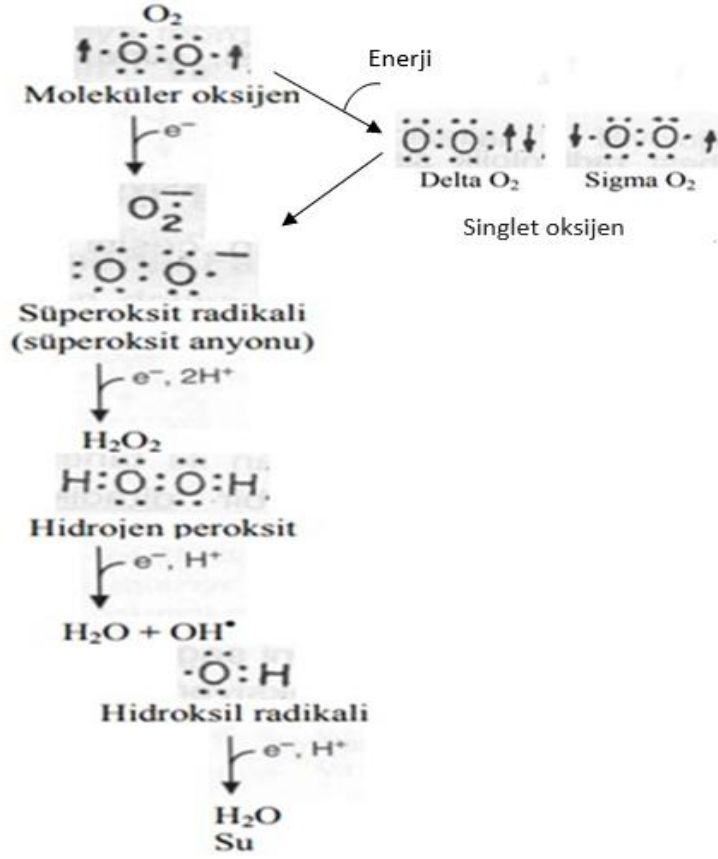
3.2.3.4.1.Reaktif oksijen türleri (ROT)

Hayatın en elzem maddesi olarak biyolojik yapıya giren oksijen, organizmada başka yapı ve maddelerle girdiği etkileşimler sonucunda bazı radikal, biradikal ve nonradikal metabolitlere dönüşmekte ve bu oksijen türlerinin her birinin vücutta ayrı bir rolü meydana gelmektedir (Şekil-5), (459).



Şekil-5: Canlı metabolizmalardaki oksijen türleri ve kimyasal formülleri (459)

Oksijenin metabolik olaylarda moleküler oksijen olarak kullanımı sırasında ortaya çıkan başlıca ROT; singlet oksijen (1O_2), süperoksit radikali (süperoksit iyonu, O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalidir (hidroksil iyonu, OH^-), (Şekil-6), (459).



Şekil-6: Reaktif oksijen türlerinin oluşum reaksiyonları (459)

3.2.3.4.1.1. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

Organik kimyada bir molekülün yapısındaki iki elektronun, eşleşmeden iki molekül orbitalini işgal etmesi durumuna “biradikal (diradikal)” denir (459). İki oksijen ve bir elektron (e^-) kombinasyonu tarafından oluşturulan moleküler oksijen’de (dioksijen, O_2) bu şekilde, paralel spin halde bulunan iki ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektrona sahiptir (460).

Bu nedenle moleküler oksijen bir reaktif olarak kabul edilmez ama biradikal (diradikal) olarak kabul edilir. Biradikal olan moleküler oksijen, serbest radikaller ile çok kolay bir şekilde etkileşirken nonradikal maddelerle çok yavaş reaksiyona girer. Moleküler oksijenin bir elektronunun dışarıdan aldığı enerjiyle kendi spinine ters yönde olan başka bir orbitale geçmesi durumunda singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) oluşur (Şekil-6), (459).

Singlet oksijen, eşleşmemiş elektronu olmadığı için nonradikal bir reaktif oksijen molekülüdür (459). Bir nonradikal oksijen reaktifi olmasına rağmen singlet oksijeninde reaktivitesi çok yüksektir. Doymamış yağ asitleri ile direk olarak reaksiyona girerek peroksil radikalini meydana getirebilmektedir. Yine hidroksil radikali kadar etkin bir güçle lipid peroksidasyonuna yol açabilmektedir. DNA, kolesterol, metionin, sistein, bilirubin, karotenler, fenoller gibi maddelerde bulunan karbon-karbon çift bağları, singlet oksijenin reaksiyona girmek için afinitesinin olduğu bağlardır (461).

Singlet oksijenin ömrü, ortama bağlıdır. Normal organik çözücülerde ömrü yalnızca birkaç mikrosaniye iken, -CH bağları bulunmayan çözücülerde ömrü saniyeler kadar uzun olabilir (462).

Singlet oksijeninin doğrudan algılanması, hassas lazer spektroskopisi kullanılarak veya 1270 nm'de görülemeyen son derece zayıf fosforesans ile mümkündür (463, 464).

3.2.3.4.1.2. Süperoksit radikali (süperoksit iyonu, süperoksit anyonu, O₂⁻)

Aerobik hücrelerde kullanılan moleküler oksijenin ortamdaki bir elektronu alarak redükte olması ile meydana gelen ve iyonik haldeki bu radikal, redükte geçiş metallerinin otooksidasyonu ile de oluşabilir (Şekil-6), (459).

Normal şartlar altındaki bir insanın günlük soluduğu oksijen miktarı yaklaşık 353 L'dir (14,7 mol/gün). İstirahat halindeyken bazal metabolizma hızında bu oksijenden yaklaşık %1 kadarı süperoksit radikaline dönüşür ki bu da günlük yaklaşık 0,147 mol eder. Aktivasyon durumuna göre oluşan süperoksit miktarı on kata kadar artabilmektedir (450).

Biyolojik organizmalarda ilk tespit edilen serbest radikal süperoksittir (460, 465). Süperoksit anyonunun en önemli özelliği, hücreye en önemli zararı veren hidroksil radikalinin prekürsörü olan hidrojen peroksite dönüşmesi (Şekil-6) ve yine hücreye zarar veren geçiş metalleri (cıva, kadmiyum, nikel ve krom gibi) iyonlarının redüktanı olmasıdır. Süperoksit anyonu asidik ortamlarda çok daha reaktif bir metabolittir (459).

Süperoksit radikali hem oksidan hem de redüktan özellik gösterebilmektedir. Örneğin; ortamda bulunan perhidroksi radikali dismutasyon reaksiyonuna girince süperoksit oksidan özellik göstererek redükte olurken perhidroksi ise okside olur. Bu reaksiyon sonucunda moleküler oksijen ile hidrojen peroksit ortaya çıkar. Yine adrenalin (epinefrin) ile reaksiyonunda oksidan olarak davranır ve indirgenip hidrojen peroksidi oluşturur. Buna karşın nitroblue tetrazolium veya ferrisitokrom c ile reaksiyona girdiğinde ise redüktan özellik sergileyerek okside olur ve moleküler oksijene döner (459, 460, 465).

Süperoksit radikalının organizmadaki diğer bir önemli etkileşimi yine fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO) iledir. Bu reaksiyon sonucunda NO'nin zararlı etkilerinden sorumlu bir reaktif oksijen metaboliti olan peroksinitrit ortaya çıkar. Peroksinitrit metabolize olarak; azot dioksit, hidroksil radikali, nitronyum iyonu gibi toksik ürünlere de dönüşebilir (459).

Özellikle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon reaksiyonlarında (metabolizma hızına göre kullanılan oksijenin %1-5'i), hücrelerdeki moleküler yapıların aerobik oksidasyonu sırasında ve enfeksiyonlarda (aktive makrofaj ve fagositlerden anti bakteriyel etki için lizozom ve fagozomlar içinde) ortama süperoksit radikali yayılır. Kendisinin bir serbest radikal olmasının yanında organizmadaki yapılarla reaksiyona girerek daha reaktif metabolitlerin oluşumunu da indüklemektedir. Örneğin; yapısındaki fosfolipitler nedeniyle hücre sitoplazmasına göre daha asidik olan hücre membranından aldığı proteinle hidrojen peroksit reaktifini oluşturmaktadır. Süperoksit radikalının yağda çözünürlüğü zayıf olduğundan hücreye zarar verme kapasitesi diğer radikallere göre daha zayıftır (460, 465).

3.2.3.4.1.3. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Louis Jacques Thenard¹ tarafından 1818 yılında keşfedilen bu serbest radikal; moleküler oksijenin ortamdaki atomlardan veya moleküllerden iki elektron alması ile

¹Louis Jacques Thénard: 1777-1857 Yılları arasında yaşamış Fransız kimyager.

veya süperoksitin bir elektron alması ile oluşan peroksitin, iki hidrojen iyonu ile birleşmesi neticesinde hidrojen peroksit meydana gelir (Şekil-6), (459).

Hidrojen peroksit, canlı organizmalarda en sık iki yolla oluşur. Birinci yol asidik Ph'ta meydana gelen spontan hidrojen peroksit oluşumdur. İkinci yol ise nötral ya da alkali Ph'ta SOD enziminin katalize ettiği hidrojen peroksit oluşumdur. Her iki yolda da süperoksit anyonunun iki hidrojen katyonu ile reaksiyona girmesi neticesinde hidrojen peroksit ve moleküler oksijen gibi nonradikal metabolitler meydana geldiğinden bu reaksiyonlara “Dismutasyon reaksiyonu” denmektedir (459, 466, 467).

Hidrojen peroksitin bir radikal olmamasına rağmen canlılar için önem arz etmesinin nedeni; süperoksit radikali ve bir hidrojen katyonuyla girdiği “Haber-Weiss reaksiyonuⁱ” veya Fe^{+2} gibi geçiş metalleriyle girdiği “Fenton reaksiyonuⁱⁱ” sonucu, biyolojik yapılar için en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini meydana getirmesidir (459).

Hidrojen peroksit, lipitte çözünürlüğü iyi olduğundan ve canlı dokulardaki proteinlerin hem grubunda bulunan Fe^{+2} ile kolay reaksiyona girerek onu oksitlediğinden (reaktif hale gelen demir membranlarda bulunan lipitlerin peroksidasyonunu başlatmaktadır) demir içeren lipit membranlara daha fazla zarar verir (460, 467). Hidrojen peroksit ayrıca serbest radikalleri ve etkilerini önleyen antioksidanları oksitleyerek inaktive edebilmektedir (460, 465).

3.2.3.4.1.4. Hidroksil radikali (hidroksil iyonu, hidroksil anyonu, OH^-)

Hidroksil iyonunun biyolojik ortamlardaki yarılanma ömrü çok kısadır ve organizma için en toksik endojen reaktif oksijen metabolitidir (459, 466).

ⁱ Haber-Weiss Reaksiyonu: Süperoksit radikali sonk derecede reaktif olmasına karşın yağda çözünürlüğü sınırlıdır ve çok uzağa yayılamaz. Buna karşın hidrojen peroksit ile nonenzimatik olarak reaksiyona girerek daha reaktif olan hidroksil iyonu ve hidroperoksi radikallerini meydana getiren bir reaksiyona girer ($H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \rightarrow OH^{\cdot} + OH^- + O_2$). Bu reaksiyona “Haber Weiss Reaksiyonu” denir. Bu reaksiyon katalizörsüz olursa çok yavaş ilerler. Demirin katalizlediği reaksiyon ise çok hızlıdır.

ⁱⁱ Fenton Reaksiyonu: Fe^{+3} 'ün (ferrik demir) süperoksit tarafından redükte edilip Fe^{+2} (ferröz demir) haline geçmesi ve Fe^{+2} 'nin hidrojen peroksit ile reaksiyona girip hidroksil iyonunu oluşturmasına neden olan reaksiyona “Fenton Reaksiyonu” denir ($Fe^{+3} + O_2^{\cdot-} \rightarrow Fe^{+2} + O_2^{\cdot}$, $Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH^{\cdot} + OH^-$).

Metabolizmada Haber-Weiss ve Fenton gibi reaksiyonlarla, enfektif hallerde fagositlerin salgılarıyla, hidrojen peroksitin ultraviyole ışığa maruz kalmasıyla ve canlı dokulardaki suyun yüksek enerjili iyonizan radyasyona (γ -ışınları gibi) maruziyeti sonucunda meydana gelir (459, 468). Nerdeyse meydana geldiği anda ortamdaki yapılarda bulunan yağ asitleri ve tiyol grupları gibi maddelerden bir proton kopararak organik peroksitler, tiyol radikalleri ve karbonik organik radikaller gibi başka radikallerin oluşmasına yol açar ve hücreye çok büyük zararlara sebebiyet verebilir (459).

Organizmadaki hemen her yapı ve moleküle saldırabilir. Oluşum mekanizması en iyi açıklanmış biyolojik zarar; hücre membranlarındaki lipitlerin zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarıdır. Bundan başka ortamdaki doymamış yağ asitlerinin yan dallarındaki hidrojen iyonunu kopartarak su oluşumuna neden olmakta ve DNA'nın pürin ve pirimidin bazlarını denatüre edebilmektedir (468).

3.2.3.4.2. Reaktif nitrojen türleri (RNT)

Nitrojenin metabolik olaylarda kullanımı sırasında ortaya çıkan başlıca RNT; nitrik oksit ve peroksinitrittir.

3.2.3.4.2.1. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit insanlardan hayvanlara, bitkilerden mantarlara kadar hemen hemen tüm organizmalardaki biyolojik proseslerde önemli roller alan, gaz halindeki bir biyolojik sinyal ileticisidir (469).

NO, Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (Endothelium-Derived Relaxing Factor, EDRF) olarak ta adlandırılmaktadır. Daha çok çeşitli dokularda bulunan birtakım nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerince L- arginin, oksijen ve NADPH'den organizmada sentezlenen NO; inorganik nitratın metabolizmada redükte edilmesiyle de üretilebilmektedir (470).

Ayrıca pancar, roka ve ıspanak gibi nitrattan zengin yeşil yapraklı bitkilerden alınan organik nitrat ağızdaki nitrat redüktaz salgılayan birtakım bakterilerce

başlatılan bir reaksiyon zinciri sonucunda nitrite ve nitrit oksite dönüştürülmektedir (471).

Damar düz kas hücrelerinde NO'in aktive ettiği çözünebilir guanilat siklaz, c-guanozin monofosfat (c-GMP) üretimini arttırdığından bu hücrelerde protein kinaz enzimleri aktive olur. Artan protein kinaz aktivasyonu ile kas hücreleri relaks hale geçer ve vazodilatasyon meydana gelir (459).

Yeşil yapraklı besinlerin hipertansif hastalarda kan basıncını düşürdüğü, kardiyoprotektif etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda ile belirlenmiştir (471). Bu nedenle "Hipertansiyonu durdurmak için diyet yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)" gibi antihipertansif diyetler yeşil yapraklı sebzeler açısından zengindir. Yine bu besinlerden alınan organik nitratın vücutta NO'e dönüşümü, tükürük testi ile tespit edilebilmektedir (472). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda fazla tuz alımının NO üretimini azalttığı gösterilmiştir (473).

NO hücre ve dokularda saniyeler içinde metabolize olduğundan son derece reaktif bir ajandır. Hücre membranlarını serbestçe geçebilen NO hem parakrin hem de otokrin bir sinyal ileticidir (470). NO, metabolizmada meydana gelen hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda rol alan bir serbest radikaldir. NO'in metabolizmadaki başlıca fizyolojik etkisi vazodilatatör etkisidir. Damar endotelinden salgılanan ve endotel etrafını saran düz kasları relakse eden NO böylece hem vazodilatasyon sağlar hem de bölgesel kan akışını artırır, dolayısıyla iskemik dokulardaki hasarın azaltılmasına yardımcı olur ve kan basıncını düşürür (470, 474).

Düşük rakımlarda yaşayanlara nazaran yüksek rakımda yaşayanlarda NO seviyeleri daha yüksektir. Bu durum, bu kişilerin akciğerlerindeki damarlarda oluşan vazodilatasyon neticesinde artan oksijenasyon ile dokulardaki hipoksinin önlemesine katkıda bulunmaktadır. Farmakolojik olarak nitrogliserin ve amil nitrit gibi maddeler, vücutta NO haline dönüştüğü için eksojen vazodilatatör olarak kullanılmaktadır (475).

NO'in vazodilatasyon dışındaki diğer fizyolojik etkileri arasında; reaktif nitrojen ara maddelerinin üretiminde rol alma, düz kas üzerinde aktif olan nitrejik nöronlar arasında nörotransmisyonunda (bir gaztransmitter olarak) görev alma, kan

homeostazının düzenlenmesine yardım etme, saç ve kıl büyümesinin düzenlenmesinde modülatörlük yapma, immün sisteme yardımcı olma ve penil ereksiyona katkı sağlama bulunmaktadır (475, 476). NO ayrıca lökositlerin damar endotel hücrelerine yapışmasını ve trombositlerin agrege olmasını önleyerek homeostaza da katkıda bulunur. HT, DM, ateroskleroz gibi hastalıklarda genellikle NO metabolizmalarında bozukluklar vardır (477).

İlkin bir vazodilatatör antihipertansif ilaç olarak bulunan, günümüzde saç büyümesinde kullanılan minoksidil, bir NO grubu içerir ve bir NO agonistidir. Erektile disfonksiyonda kullanılan sildenafil sitrat etken maddeli ilaçlar ise aslında peniste NO yoluyla ereksiyonu uyarmaktadır (475).

NO, insanlarda immün sisteme yardımcı olarak fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller ve monositler) tarafından da üretilmektedir ve immün sistem hücrelerinin çeşitli aktivitelerine aracılık eden bir immün efektördür (478, 479). NO, immün sistem tarafından bakteriyel veya parazitik enfeksiyonlarda serbest radikal olarak salgılanmaktadır. Leishmanyazis ve Sıtma etkenleride dahil olmak üzere hedef ajanlarda DNA hasarı yaparak etki göstermektedir (480, 481).

NO, yenidoğanlarda mekonyum aspirasyonu ve primer pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kılcal damar ve pulmoner dilatasyonu desteklemek için de uygulanmaktadır (482). NO, pulmoner emboli gelişen sağ kalp yetmezliği olan hastalarda da tedavi amaçlı uygulanmaktadır (483).

Kardiyolojik olarak NO, anti-anginal bir ajan olarakta kullanılmaktadır. Venöz kan damarlarını dilate ettiğinden periferik kan hacmini arttırarak kardiyak iş yükünü azaltır. Böylece anginanın azalmasına katkıda bulunur. Yine arterlerde yaptığı dilatasyon ile arteryel basınç ve sol ventrikül dolum basıncını azaltır (484). Anginanın tedavisinde dilaltı nitrogliserin kullanılır. Nitrogliserin, dolaşımdaki sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girerek NO'ye dönüşür ve anti-anginal etkide bulunur (485, 486).

Patolojik metabolik olaylarda da önemli etkinliği olan NO, Fe-S proteinleriyle Fenton reaksiyonlarına yol açan ve böylece ateroskleroza ve karsinojenik etkilere yol açabilen bir serbest radikaldir (459).

3.2.3.4.2.2. Peroksinitrit (ONOO⁻)

Hücrelerdeki NO, SOD enzimiyle yarışarak süperoksit ile reaksiyona girer ve peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit, NO'nin toksik etkilerinden sorumlu metabolitidir. Bu metabolit hidroksil iyonu, azot dioksit ve nitronyum iyonu gibi toksik ürünlere dönüşerek hücreye direk zararlar verebilmektedir. Peroksinitrit metabolize edilerek nitrit ve nitrata dönüşür. Çoğu vücut kompartmanında oluşan nitrit daha sonra nitrata dönüştürülür (459).

Peroksinitrit bir oksidatiftir ve nitrasyon yapar. Oksidatif olması hasebiyle hücredeki DNA ve proteinler gibi çoğu yapıya zarar verebilir (487, 488).

3.2.3.5. Serbest radikallerin organizmaya yararları

Vücuttaki endojen kaynaklı serbest radikallerin düşük konsantrasyonlarda oldukları zaman; hücre içi depolardan kalsiyum salınması, kanser hücrelerinin imhası, enfeksiyöz ajanlara karşı savunma, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, büyüme hormonlarının salınımı, tirozinin fosfatlanması, mitokondrideki ATP üretimi gibi bazı yararlı etkileri de vardır (442).

Örneğin; damar endotelinin salgıladığı EDRF vazodilatasyondan temel olarak sorumludur ve etkinliği nitrojen kaynaklı bir serbest radikal olan NO ile birdir. Yine damar endotelinden salgılanan bir diğer radikal ise süperoksittir. NO ve süperoksitin damar tonusunun ayarlanmasında pozitif etkilerinin olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (489-491). Yine ROT, redoks sinyalleme gibi fizyolojik bazı hücrel faaliyetlerde de rol almaktadırlar (492, 493).

Ancak özellikle eksojen kaynaklılar olmak üzere vücutta artan serbest radikaller, hücrelerin yapı ve organelleri ile kolayca etkileşebilmekte, onlarda yapı ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedirler (458).

3.2.3.6. Serbest radikallerin organizmaya zararları

Canlıların maruz kaldıkları endojen ve eksojen serbest radikaller farklı farklı ve çok sayıda olduklarından organizmalarda yol açtıkları zararları genellemek çok

zordur. Ancak meydana gelen serbest radikallerin detoksifiye edilmediği zaman; ölüme kadar gidebilen zararlar verebileceği aşıkardır (494).

Serbest radikaller organizmadaki birçok yapı ve madde ile etkileşime girebilmekte ve onlara zarar vermektedir. Reaktif partiküllerin organizmaya genel olarak verdikleri zararlar Tablo-14’da verilmiştir.

Tablo-14: Serbest Radikallerin Metabolizmaya Genel Olarak Verdikleri Zararlar (441, 495).

Serbest radikallerin metabolizmaya zararları
<ul style="list-style-type: none">• Hücre membran ve yapılarındaki lipit, karbonhidrat ve proteinlere hasar verirler.• Hücre için yararlı enzimleri inaktive ederler.• Hücre ve organelleri tahrip eden litik enzimleri aktifleştirirler.• DNA’nın yapısını bozarlar.• Hücrenin potasyum kaybını arttırlar.• Mitokondriyal aerobik solunuma zarar verirler.• Trombositlerin agregasyonunu arttırlar.• Dokulara fagosit migrasyonuna yol açarlar.• Hücre dışı yararlı enzimleri ve transmitterleri inaktive ederler.• Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerine zarar verirler.

Bunlardan özellikle hücre için hayati önemi olanlar; lipit ve DNA başta olmak üzere, protein ve karbonhidrat hasarlanmalarıdır.

3.2.3.6.1. Serbest radikallerin lipit yapılarına verdiği zararlar

Serbest radikallerin hücreye verdiği zararlardan en çok etkilenen hücrenel komponent lipitlerdir (496).

Özellikle hücre membranlarında çok bulunan poliansature yağ asitleri ve kolesteroller serbest radikallerle çok kolay reaksiyona girmekte ve bu durum

kendiliğinden ilerleyen bir reaksiyonlar zinciri ile lipitlerin peroksidasyonuna yol açmaktadır (497).

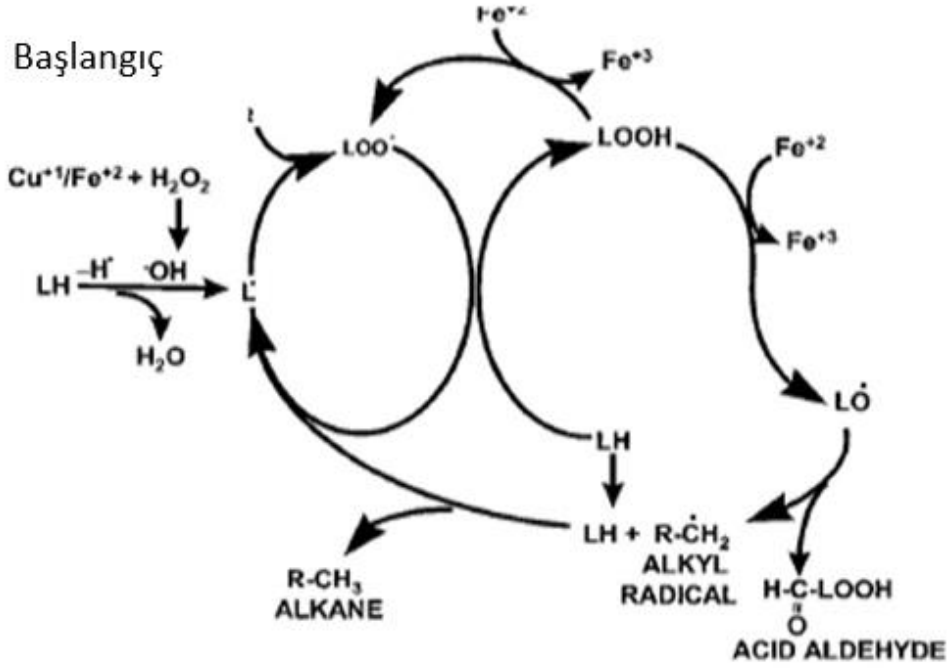
Serbest radikallerin yol açtığı ve neticesinde lipit yapıların büyük zararlar görebildiği reaksiyonlar zincirine “Nonenzimatik lipit peroksidasyonu” adı verilmektedir. Lipitlerin bu şekilde bir zincir reaksiyon sonucunda okside olarak bozulması neticesinde, direk etki ile hücredeki tüm lipit içerikli membranlar oldukça zarar görürken; reaksiyonlarda ortaya çıkan reaktif aldehitler gibi ürünlerde dolaylı olarak diğer hücre bileşenlerinin hasar görmesine neden olmaktadır (459).

Lipit peroksidasyonun etkisi ile oluşan hücre zarı hasarı irreversibldir. Lipit peroksidasyonu ile hücre membranının yapısı ve geçirgenliği direk olarak zarar görür. Dolayısıyla hücre zarının bütünlüğü bozulur ve zar kollabe olur (450, 498).

Lipit peroksidasyonu ile hücrede oluşan toksik maddelerden bazıları hücre dışında veya uzak bir yerde de zararlı etkiler yapabilir (497).

Bazı ağır metaller de metabolizmada reaktif oksijen metabolitlerinin artışına yol açarlar. Ağır metaller eritrositlerdeki oksihemoglobin ile reaksiyona girerek süperoksit radikali gibi ROT'nin oluşmasına yol açmakta ve eritrositlerde oksidatif zarar oluşturabilmektedir (109, 499). Kurşunun yol açtığı oksidatif stres sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen artışı ile hücrelerde lipit peroksidasyonu meydana gelir. Böylece hücrelerdeki sülfhidril grubu taşıyan antioksidanlarda azalma olur (180). Cıva, kurşun, gümüş ve bakır metallerinin eritrosit membranlarında lipit peroksidasyonuna yol açtığı ve sonuçta hemolize neden olduğu yapılan bazı araştırmalarda saptanmıştır (4, 185). Kurşun, hücre membranlarındaki yağ asitlerinin zincir uzunluğuna ve doymamışlığına bağlı olarak onların peroksidasyonuna neden olmaktadır (500).

İlerleyiş



Şekil-7: Metallerin katalize ettiği lipid peroksidasyonu ve aldehit, keton, eter gibi maddelerin oluşumu

Ağır metallerinde yol açabildiği serbest radikallerin hücrede yaptığı lipid harabiyetine antioksidanların katkısı ile hücrede aldehit, keton, ester, eter, alkol gibi nonradikal maddeler de meydana gelir (Şekil-7), (501).

Poliansature yağ asitlerinin oksidasyonunun ürünlerinden biride MDA'tir. Hücreden kana, kandan da idrara kolayca geçebilen MDA, nonenzimatik peroksidasyonun spesifik bir göstergesi değildir ancak metabolizmada oluşan lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyonu vardır. Bu yüzden incelenen materyalde MDA ölçülmesi nonenzimatik lipid peroksidasyonlarının ürünlerinden biri olan lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kabul edilmektedir (459). İçerisinde üç karbon bulunan bir ketoaldehit olan MDA, metabolizmada önce oksidasyon ile asetat veya malonata yükseltgenir ardından Krebs siklusu'na girerek karbondioksite indirgenip itrah edilir. Organizmada oksidatif yükün arttığı durumlarda oluşan aşırı

lipit peroksidasyonu ile MDA konsantrasyonu artar ve metabolizmaya zarar verir (502). Diğer lipit peroksidasyonu ürünlerine göre daha dayanıklı olan MDA'in organizmalardan alınan numunelerden ölçümde daha kolaydır (503). MDA'in kendisinde fosfolipitlerdeki amin gruplarıyla, proteinlerdeki lizin kalıntılarıyla ve DNA'daki bazlarla reaksiyona girerek zarar verebilmektedir (502, 504).

Yapılan bir araştırmada kurşunun yol açtığı oksidatif hasar nedeniyle linoleik, linolenik ve araşidonik asitten lipit peroksidasyonu ile oluşan MDA'in hücrede arttığı saptanmıştır (505). Deney hayvanlarında yapılan başka bir çalışmada oral yolla kurşun asetata maruz kalan sıçanların serumunda MDA miktarının arttığı görülmüştür (506).

Günümüzde en yaygın kullanılan MDA ölçüm yolu, MDA'in 2-tiyobarbitürik asit ile reaksiyonuna dayanan spektrofotometrik ölçülmesi yöntemidir. Bu yöntemin dezavantajı metabolizmada tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren diğer maddelerde olabildiğinden bu reaksiyonun MDA miktarını spesifik olarak vermemesidir. Bundan dolayı artık bu tepkime sonucuna "Tiyobarbitürik asit reaktif bileşikler ölçümü" denilmektedir (507, 508). Örneklerden yapılacak MDA ölçümlerindeki spesifitenin artırılması için kullanılan yöntem ise "Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)" metodudur (509). Günümüzde MDA ölçümü için kullanılan diğer bir yöntem ise metabolizmada oluşmuş aldehit ve ketonların asidik ortamdaki 2,4-dinitro fenil hidrazinle reaksiyonuna dayanır (510).

3.2.3.6.2. Serbest radikallerin DNA'ya verdiği zararlar

Serbest radikaller DNA ile de etkileşime geçerek ona zarar verir. Serbest radikaller polisentetaz enzimini aktive ederek DNA'nın parçalanmasına ve hücre ölümüne sebep olur. Özellikle hidroksil iyonları DNA'da önemli hasarlara yol açabilmektedir. Bu iyonlar DNA yapısında bulunan şekerlerdeki hidrojen atomlarının kaybına veya ilavesine neden olabilir. Yine pirimidinin C4-C5 çift bağı ve pürinler hidroksilden zarar görür ve hücrede toksik ürünler oluşur (455, 511-513).

Serbest radikaller, DNA'da baz delesyonları, zincir kırıkları, pürin ve pirimidin bazlarının modifikasyonu gibi hasarlara neden olabilmektedir. Oksidatif

etkiden en çok etkilenen nükleotid ise guanindir. Oluşan DNA hasarı ile guanin, 8-hidroksiguanine dönüşür. 8-hidroksiguanin; serbest radikallerin yaptığı DNA hasarının ölçülmesinde en çok kullanılan parametredir (514, 515).

En sık DNA hasarı yapan serbest radikaller; hidroksil radikali, peroksinitrit ve hidrojen peroksittir. Hidrojen peroksit, hücre zarından kolayca geçer ve DNA'ya etki ederek zarar verir. Oluşan hasar ile hücre disfonksiyonu ve nihayetinde hücre ölümü meydana gelebilir. İyonizan radyasyon ile meydana gelen serbest radikallerin DNA'ya hasar vermesi ile genetik mutasyon ve hücre ölümü oluşabilir (516).

Süperoksit radikalinden etkilenen DNA'lar deney hayvanlarına verildiğinde aşırı derecede antijenik özellik gösterirler. Bu durumun Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Romatoid Artrit (RA) gibi dolaşımda anti-DNA antikorlarının bulunduğu otoimmün hastalıklarla ilgili olabileceği düşünülmektedir (459).

Süperoksit ve hidrojen peroksit radikallerini enzimatik yolla inaktive eden CAT, GPx, GR, SOD gibi antioksidanlar DNA'yı bu oksidanların zararlı etkilerinden korurlar (517, 518).

3.2.3.6.3. Serbest radikallerin protein yapılarına verdiği zararlar

Proteinler, reaktif maddelerin oksidatif etkilerine karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha dayanıklı olmalarına rağmen yine de ciddi zararlar görebilirler (459).

Serbest radikaller, aminoasitlerin modifikasyon bozuklukları, proteinlerin hatalı çapraz bağlanmaları, proteinlerin fragmentasyon bozuklukları ve yanlış agregasyonu gibi patolojilere yol açarak organizmadaki protein içerikli yapıları zarar verebilirler (519).

Ayrıca serbest radikallerin normalden fazla olduğu durumlarda aminoasitlerde oluşan agregasyon, fragmentasyon bozukluklarına ek olarak polimerizasyon özelliklerinde de bozulmalar oluşur (520).

Serbest radikallerin indüklediği protein oksidasyonları çok çeşitli yollarla meydana gelebilmekte ve proteinlerdeki aminoasit yan zincirlerinin hepsi oksidatif

olarak modifiye olabilmektedir. Bu nedenle çok farklı protein modifikasyonları ortaya çıkabilmektedir (521). Oksidatif protein modifikasyonlarıyla aminoasit yan zincir gruplarında oksidasyonlar, proteinlerin omurgasında fragmentasyonlar, proteinlerde çapraz bağlanmalar, yanlış katlanmalar, konformasyonlar ve hidrofobik yapıda değişiklikler ve proteolitik enzimlerde aktivite kayıpları meydana gelebilir (522).

Radyasyon, stres, ağır metaller, hastalık, yaşlılık gibi nedenlerle meydana gelen okside proteinlerin oluşum hızı antioksidanların inaktivasyon hızını aşarsa protein yapılarında da reversibl veya irreversibl zararlar meydana gelir. Serbest radikallerin yaptığı protein hasarının biyolojisi oldukça karmaşıktır. Proteinlerin serbest radikallerden zarar görme kapasitesi içerdiği aminoasitlere göre değişmektedir (495). Serbest radikaller, yapısal proteinler başta olmak üzere proteinleri aminoasit içeriklerine göre değişik düzeylerde etkilerler. Normal şartlarda belli bir kapasiteye kadar bu etkiler hücrede hızlıca ortadan kaldırılır. Ancak bu kapasitenin aşılması ile protein zararı meydana gelir. Özellikle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi kovalent bağ ile bağlanmış moleküllerden ve sülfür gruplarından oluşmuş aminoasitler serbest radikallerden çok daha fazla zarar görürler (497, 523). Bu zarar neticesinde sülfür ve karbon içeren organik radikaller meydana gelir. İçeriklerinde çok fazla disülfid bağı bulunduran albümin ve Ig G gibi proteinlerin tersiyer yapıları daha fazla bozulur ve daha çok denatüre olurlar. Prolin ve lizin aminoasitleri reaktif oksijen ürünlerinin etkisiyle nonenzimatik hidroksilasyona maruz kalabilirler (459).

Hemoglobinin akciğerlerde oksijenize olduktan sonra vücutta hidrojen peroksit ve süperoksit gibi serbest radikallerle etkileşir ve yapısındaki demir Fe^{+2} 'den Fe^{+3} 'e yükseltgenir. Böylece okside olan hemoglobinden methemoglobin meydana gelir. Methemoglobinin oksijen transport yeteneği bozuk olduğundan methemoglobin oranı normalden yüksek durumlarda dokulara yeterli oksijen taşınmadığından doku oksijenasyonu bozulur (520).

Metabolizmada oluşan protein oksidasyonunun en sık ölçülen ürünü protein karbonilleridir. Protein karbonillerinin ölçülmesi oksidatif protein hasarını gösterse de, herhangi bir aminoasit için spesifitesi yoktur (524). Metabolizmadaki protein

oksidasyonunu göstermesi açısından ditrozin içeren çapraz bağlı ileri düzey okside protein ürünleri'nin ölçülmesi son zamanlarda protein hasarının saptanmasında kullanılmaktadır (525, 526).

3.2.3.6.4. Serbest radikallerin karbonhidrat yapılarına verdiği zararlar

Serbest radikallerin yol açtığı redoks reaksiyonlarının neticesinde monosakkaritlerin otooksidasyonu ile hidrojen peroksit, okzoaldehitler, peroksitler gibi çeşitli ürünler ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu ürünler nedeniyle ise hipertansiyondan diyabete, kardiyak hastalıklardan psöriyazise, Behçet hastalığından bazı dermatolojik hastalıklara, kanserden yaşlanmaya kadar birçok patolojik veya fizyolojik durum meydana gelebilmektedir (459, 517, 527).

Örneğin gözdeki vitröz sıvıda bol miktarda bulunan hyalünorik asit oksidatif hasarlanma sonucunda zarar görerek katarakta yol açmaktadır. Yine RA gibi enflamatuvar eklem hastalıklarında lökositlerden salgılanan hidrojen peroksit ve süperoksit gibi radikaller sinoviyal sıvıya geçerek bir mukopolisakkarit olan hyalünorik asidi parçalamaktadır (517).

3.2.4. Total oksidan kapasite (TOK)

Serbest radikaller, nonradikal reaktif maddeler ve bunlara yol açan tüm diğer maddeler “Oksidanlar” olarak tanımlanmaktadır (528).

Canlılarda eksojen etkenler ve endojen faaliyetler sonucunda çok sayıda oksidatif reaksiyon meydana gelir. Oluşan bu reaksiyonların neticesinde de metabolizmada genel olarak oksidan madde adı verilen çok çeşitli serbest radikal, reaktif metabolit, nonradikal reaktif maddeler ortaya çıkar. İşte organizmada oluşan tüm bu oksidan maddelerin toplamına “Total oksidan kapasite” denilmektedir (529).

Organizmalardaki total oksidan kapasitenin en önemli kısmını hidrojen peroksit, lipid hidroperoksitler ve peroksi nitritler oluşturmaktadırlar (530).

3.2.5. Antioksidanlar

Serbest radikalleri inaktive ve detoksifiye eden, serbest radikallerin yol açtığı oksidasyonları önleyen maddelere “Antioksidan” adı verilmektedir (531).

Memelilerde antioksidan faaliyetler birtakım basamaklar halinde meydana gelir ki bunların en başında oksidan maddelerin organizmada artmasına neden olabilecek risk faktörlerinden kaçınmak yer alır. Bunun akabinde ise reaktif metabolitlerin oluşumuna sebep olabilecek biyokimyasal reaksiyonların önlenmesi gelmektedir. Üçüncü basamakta metabolizmada oluşan mediyatörlerle aktifleşen inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemek gelir (bu inflamatuvar hücrelerin faaliyetlerinin neden olduğu reaktif maddelerin önlenmesi açısından çok önemlidir). Son olarakta organizmadaki normal seviyelerini aşmış reaktif veya nonreaktif oksidanların antioksidanlar denilen maddeler tarafından direk olarak inaktif hale getirilmesi vardır (441).

İster radikal olsun ister nonradikal olsun, reaktif maddelerin verdiği zararlara karşılık organizmada çeşitli doğal savunma sistemleri serbest radikalleri ve zararlarını tamponlamaktadır. Bu sistemler değişik hücrelerde ve farklı serbest radikaller üzerinde değişik etkilerde bulduklarından birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler (437).

Canlı organizmalar, normal fizyolojik fonksiyonları sürdürebilmek için metabolizmalarında endojen veya eksojen nedenlerle meydana gelen serbest radikalleri ve reaktif maddeleri ve bunlara bağlı ortaya çıkan oksidatif yükü detoksifiye eden karmaşık bir antioksidan yapıya sahiptirler (532).

Biyolojik organizmalardaki DNA, lipid, protein ve karbohidrat gibi okside olabilen yapı maddelerinin oksidasyonunu önleyen maddelerin oluşturduğu sisteme “Total antioksidan kapasite” denmektedir (bkz. Bölüm 3.2.6.). Hücre içinde veya dışında olabilen bu savunma sistemi bir takım temel prensipler çerçevesinde gerçekleşmektedir (441, 533).

Antioksidanların serbest radikallere ve diğer reaktif maddelere karşı dört farklı etkileri vardır (443, 504);

1. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini yakalayıp inaktive ederler veya daha zayıf bir reaktife döndürürler. SOD, GPx, seruloplazmin bu şekilde etki eder.

2. Bastırıcı etki: Reaktif maddelere bir elektron transfer ederek inaktive ederler. Vitamin C ve E, bilirubin, β -karoten böyle bir etkiye sahiptir.

3. Zincir kırıcı etki: Serbest radikallerin moleküler yapısını kırıp, zincirlerini bağlar ve aktivitelerini önlerler. Hemoglobinin ve bazı minerallerin etkileri böyledir.

4. Onarıcı etki: Serbest radikallerin organizmaya verdikleri hasarları tamir ederler. DNA'yı tamir eden enzimler ve metiyonin sülfoksit redüktaz bu şekilde etki eder.

Antioksidanlar reaktif maddelerden ve onların oksidatif etkilerinden organizmadaki yapıları aşağıdaki yolların bir veya birkaçı ile korumaya çalışırlar (534);

- Reaktif molekül oluşumunu minimize ederek,
- Oluşmuş reaktif maddeleri enzimatik aktivite veya direk kimyasal reaksiyonlarla inaktive ederek,
- Reaktif maddelerin etkinliğini arttıran metal iyonlarını bağlayarak,
- Reaktif moleküllerin organizmadaki oksidatif etkisiyle açığa çıkan metabolitleri temizleyerek veya bu metabolitlerin daha az aktif ve nontoksik metabolitlere dönüşmesini sağlayarak,
- Zarar gören yapılardaki hasarı onararak,
- Zarar gören moleküldeki hasar çok büyük ise bu molekülü ortadan kaldırarak.

Vücuttaki antioksidan sistemleri; kaynaklarına, yapılarına, fonksiyonlarına, çözünürlüklerine, aktivasyon yerlerine veya korudukları hücre yapısına göre sınıflandırabiliriz (Tablo-15), (535, 536).

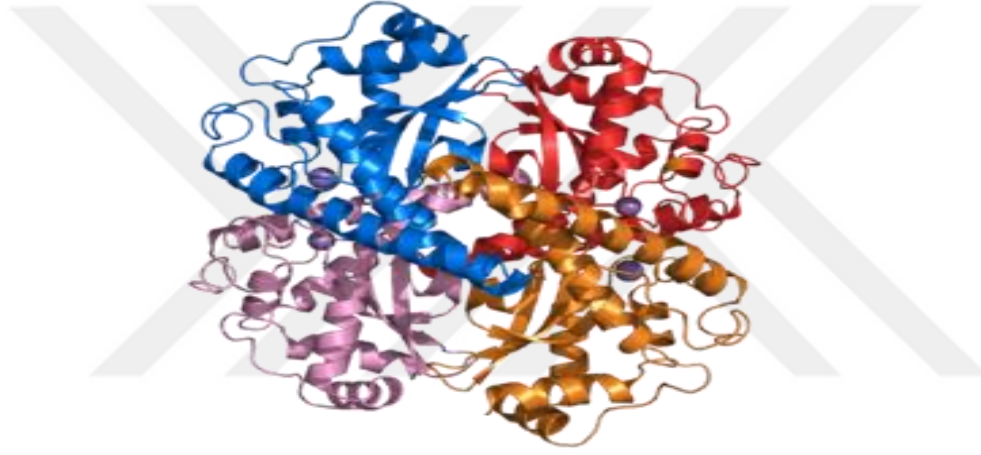
Tablo-15: Başlıca Antioksidanların Sınıflandırılması (443)

Kaynaklarına göre	Endojen kaynaklı	Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Süperoksit dismutaz, Seruloplazmin, Ferritin, Transferrin, Melatonin, Polifenoller
	Eksojen kaynaklı	Retinol (Vitamin A), Askorbik asit (Vitamin C), α -Tokoferol (Vitamin E), Folik asit, Sistein, Karotenoidler (Vitamin A), Metiyonin
	Sentetik kaynaklı	N-asetil sistein, Probukol, Kaptopril, Ebselen
Yapılarına göre	Enzimatik	Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Glutasyon S-transferaz, Süperoksit dismutaz, Paraoksonaz, Mitokondriyal sitokrom oksidaz
	Nonenzimatik	Askorbik asit (Vitamin C), α -Tokoferol (Vitamin E), Karotenoidler (Vitamin A), α -Lipoik asit, Sistein, Albumin, Ferritin, Seruloplazmin, Bilirubin, Glutasyon, Co-enzim Q ₁₀ gibi, Ürik asit, Polifenoller
Fonksiyonlarına göre	Koruyucu	Enzimler: Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Süperoksit dismutaz Metal iyon ayrıştırıcıları: Karotenoidler (Vitamin A), Piridoksin (Vitamin B ₆), Albumin, Seruloplazmin, Transferrin, α -Lipoik asit, Metiyonin, Probukol, Kaptopril, Polifenoller
	Önleyici ve inaktive edici	Melatonin, Askorbik asit (Vitamin C), Karotenoidler (Vitamin A), α -Tokoferol (Vitamin E), α -Lipoik asit, Albumin, Redükte glutasyon, Bilirubin, Ürik asit, Taurin, Ebselen
Aktivasyon yerlerine göre	Hücre içi	Katalaz, Glutasyon, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Süperoksit dismutaz 1 ve 2, Mitokondriyal sitokrom oksidaz
	Hücre membranı	Melatonin, Retinol (Vitamin A ₁), β -Karoten (Pro Vitamin A), α -Tokoferol (Vitamin E)
	Hücre dışı	Karotenoidler (Vitamin A), Piridoksin (Vitamin B ₆), Askorbik asit (Vitamin C), α -Tokoferol (Vitamin E), Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Süperoksit dismutaz 3, Albumin, Seruloplazmin, Transferrin, α -Lipoik asit, Selenyum, Ürik asit, Polifenoller, Ebselen
Korudukları yapıya göre	DNA'yı koruyanlar	Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Süperoksit dismutaz 1 ve 2, Sistein
	Proteinleri koruyanlar	Süperoksit dismutaz 1 ve 2, Metiyonin, Co-enzimQ ₁₀
	Lipitleri koruyanlar	Askorbik asit (Vitamin C), α -Tokoferol (Vitamin E), Karotenoidler (Vitamin A), Glutasyon, Glutasyon peroksidaz, Polifenoller Bilirubin, Co-enzimQ ₁₀ , Taurin, Probukol
Çözünme durumlarına göre	Suda çözünenler	Melatonin, Piridoksin (Vitamin B ₆), Askorbik asit (Vitamin C), Albumin, Seruloplazmin, Transferrin, Glutasyon, Sistein, Ürik asit
	Yağda çözünenler	Melatonin, α -Tokoferol (Vitamin E), Karotenoidler (Vitamin A), Bilirubin, Co-enzimQ ₁₀

3.2.5.1. Başlıca antioksidanlar

3.2.5.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Daha önceden eritrosprein (insanlarda) ve hemokuprein (sığırlarda) olarak adlandırılmış olan bu enzime, 1969 yılında Fridovichⁱ ve McCordⁱⁱ (sığır eritrositlerinden izole ederek) “Süperoksit dismutaz (SOD)” adını vermiştir. Bu enzim iki süperoksit radikalininin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalizleyen bakır içerikli bir metalloenzimdir (Şekil-8), (537, 538). Tüm aerobik solunum yapan organizmalarda bulunduğu saptanan SOD’ın katalizlediği bu reaksiyon, normal pH’ta oldukça hızlıdır (530).



Şekil-8: İnsan Mn süperoksit dismutaz (Mn-SOD, SOD2) enziminin kristalografik tetramer yapısı (545)

SOD enzimi süperoksitlerin substrat olarak kullanıldığı zincirleme radikal reaksiyonlarının ilk başlatıcısı ve oksidanlara karşı ilk savunma basamağıdır. Bu reaksiyon ile intrasellüler süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Ayrıca SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD’ın aktivitesi özellikle yüksek oksijen kullanan dokularda yüksektir. Yine SOD’ın intrasellüler aktivitesi ekstrasellüler aktivitesine göre çok daha yüksektir (504, 530).

ⁱIrwin Fridovich: 1926 doğumlu Amerikalı biyokimyacı. Yüksek lisans öğrencisi Joe M. McCord ile birlikte 1969 yılında, süperoksit serbest radikallerin toksik etkilerinden organizmaları korumak için bakır, çinko SOD enziminin enzimatik aktivitesini keşfetmiştir.

ⁱⁱJoe Milton McCord: 1945 doğumlu Amerikalı biyokimyacı.

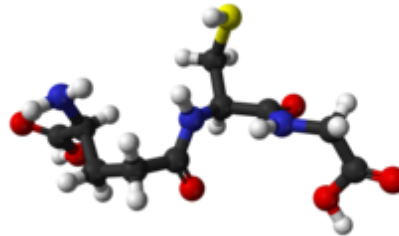
Memeli organizmalarda üç tip SOD vardır (530, 539, 540);

- 1) Sitozolik süperoksit dismutaz (Cu-Zn SOD, SOD1): Özellikle sitozolde, lizozomda ve az miktarda mitokondride bulunmaktadır. Dimerik yapıdadır. Kofaktörleri olan bakır aktivitesinde, çinko ise stabilitesinde rol oynar. Hücredeki en bol bulunan izomerdir. Siyanürle inhibe olur.
- 2) Mitokondrial süperoksit dismutaz (Mn-SOD, SOD2): Mitokondrideki başlıca SOD izomeridir ve tetramerik yapıdadır. Kofaktörü ise mangandır. Siyanürle inhibe olmaz.
- 3) Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC-SOD, SOD3): Nispeten daha düşük aktivitesi olan, ekstrasellüler kompartmanlarda bulunan, tetramerik yapıdaki SOD izomeridir. Kofaktörleri çinko ve bakır olsada bazı bakterilerde kofaktörü demir olan ekstrasellüler süperoksit dismutazda (Fe-SOD) tespit edilmiştir.

SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol alır. Cu-Zn SOD aktivitesi, Down sendromlu hastaların eritrositlerinde normalden yüksek, prematürelerin ve yaşlıların eritrositlerinde ve psöriyazisli hastaların lökositlerinde ise normalden düşük saptanmıştır (459).

3.2.5.1.2. Glutatyon (GSH)

Glutatyon (GSH) karaciğerde başta sistein olmak üzere çeşitli aminoasitlerden sentezlenen bir tripeptittir (Şekil-9), (459, 530). Bir sistenoenzim olan glutatyonun yapısındaki sistein besinlerle alınan metiyoninden üretilmektedir (180).



Şekil-9: Glutatyonun üç boyutlu kimyasal yapısı

İntrasellüler vital antioksidanların en önemlilerinden olan GSH hücre içinde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunduğundan hücredeki redoks dengesinin sağlanmasında major rol oynamakta ve yapısındaki tiyol grubu nedeniyle suda çözünebilmektedir. GSH vitamin C ve vitamin E gibi bazı antioksidanların restorasyonu için de gereklidir (96, 180, 541). GSH ayrıca antioksidan etki gösteren transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarakta rol almaktadır (541).

GSH intrasellüler ortamda okside ve redükte olmak üzere iki halde bulunur (542). Hücre içinde okside olan glutatyonlar, GR enzimi ile redükte hale geçerken redükte olan glutatyonlar ise GPx ile okside hale geçer. Böylece GSH hücre içinde geri dönüşümlü olarakta kullanılır (543).

Glutatyon bir antioksidan olarak, hemoglobinin okside olup methemoglobine dönüşmesinin engellenmesinde rol alır, proteinlerdeki sülfhidril gruplarını oksidasyona karşı muhafaza ederek redükte halde kalmasını sağlar dolayısıyla fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktive olmasını engeller, hücre için toksik bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan geçişini sağlar, eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidan etkiden korur (459, 541).

GSH hücre sel membranları serbest radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonuna karşı muhafaza eder. Ayrıca intrasellüler singlet oksijen, süperoksit iyonu ve hidroksil iyonu başta olmak üzere reaktif madde ile enzim katalizi olmaksızın reaksiyona girerek antioksidan etki gösterir (541).

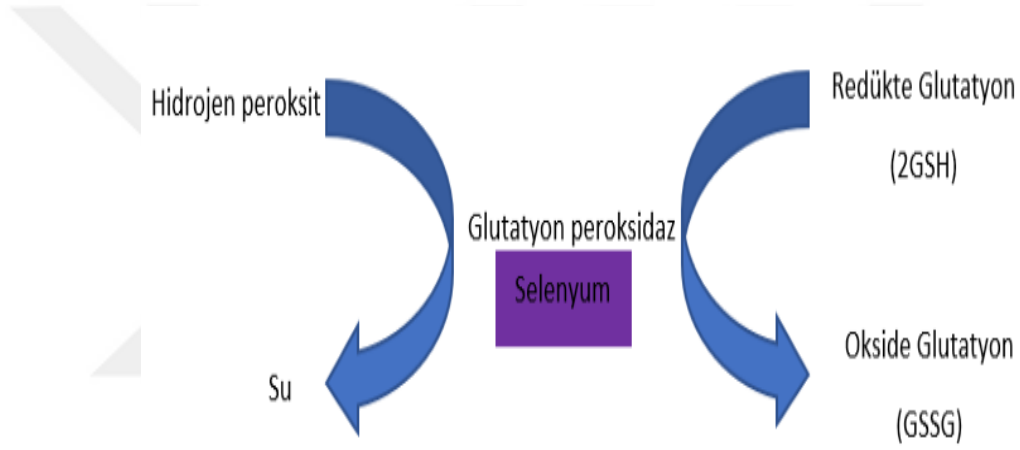
3.2.5.1.3. Glutatyon peroksidaz (GPx)

GPx sitozolde bulunan, dört selenyum atomu içeren, tetramerik yapıda ve insanlarda daha çok böbrek nefronlarının proksimal tübüllerinde üretilen bir antioksidandır (Şekil-10), (459, 544).



Şekil-10: Glutatyon peroksidazın kristalografik yapısı (546)

GPx redükte olmuş glutatyonu (GSH) okside ederek glutatyon disülfid (GSSG) haline getiren enzimdir (Şekil-11), (543).



Şekil-11: Glutatyonun glutatyon peroksidaz tarafından glutatyon disülfite yükseltgenmesi

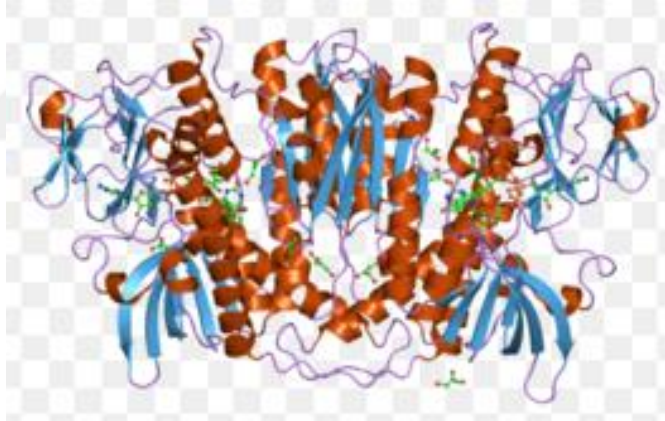
GPx'in en önemli görevi hidroperoksitleri redükte etmektir. Yine GPx eritrositlerdeki meydana gelen oksidatif strese karşı faaliyet gösteren en mühim antioksidandır (459). Memelilerde beyinde meydana gelmiş olan peroksitlerin nötralizasyonunda rol alan başlıca antioksidan yine GPX'dır (547). GPx'in diğer önemli bir görevi ise öteki antioksidanlarla beraber serbest radikallerin yol açtığı peroksidasyondan fagositik hücrelerin zarar görmesini önlemektir. GPx'in "Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGPx)" denen monomerik bir formu, vitamin E eksikliğinde hücredeki membranları reaktif maddelerin peroksidasyonundan korur. Bu enzim hücre membranlarındaki fosfolipit hidroperoksitlerini alkole indirgeyerek detoksifiye eder (459).

Başta hidrojen peroksit olmak üzere ortamdaki reaktif oksijen metabolitlerinin artması durumunda GPX'ında konsantrasyonu artar (548).

Lökositlerde bulunan GPX'in aktivitesi yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda artmış tespit edilirken; eritrositlerde bulunan GPX'in aktivitesi ise yaşlılarda ve Down sendromlu kişilerde artmış, prematürelere azalmış saptanmıştır (459). Periodontal hastalıklar, enflamatuar bağırsak hastalıkları ve astımda insanlardaki GPx düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (548).

3.2.5.1.4. Glutasyon redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, her biri üç bölge içeren monomerlerden oluşan bir homodimerdir. İlk kez 1951'de keşfedilmiştir. GR'nin bilinen en önemli görevi hücredeki redükte glutasyon (GSH)/yükseltgenmiş glutasyon (GSSG) oranını korumaktır. Bu oran eritrositlerde yaklaşık 500/1'dir. Bu oranın düşmesi halinde eritrositlerde hemoliz meydana gelmektedir (Şekil-12), (459).



Şekil-12: Glutasyon redüktazın kristalografik yapısı (549)

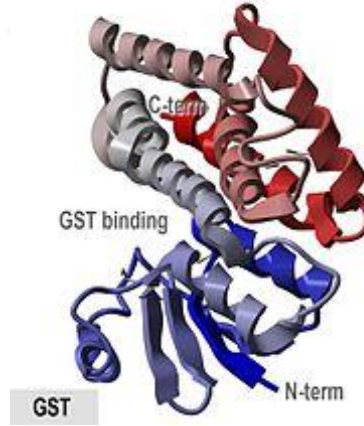
GR, okside glutasyon olan glutasyon disülfitin (GSSG) redükte glutatyona (GSH) indirgenmesini katalize eder (550). GR, hücrede özellikle membranlarda bulunan hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonu, NADPH kullanarak tekrar redükte hale geçirir (Şekil-13), (459, 517).



Şekil-13: Glutasyon disülfitin glutasyon redüktaz tarafından glutasyona indirgenmesi

3.2.5.1.5. Glutasyon S-transferaz (GST)

Daha önce “Ligandinler” olarak bilinen glutasyon S-transferaz ailesi her biri iki alt üiteden oluşan farklı hücresel kompartmanlarda bulunan çok farklı izomerleri olan bir enzim ailesidir (Şekil-14), (459, 551).



Şekil-14: Glutasyon S-transferazın kristalografik yapısı (552)

GST’lar ksenobiyotik substratları detoksifiye etmek için redükte olan glutasyona konjuge ederler (Şekil-15), (553).



Şekil-15: GST'in ksenobiyotikleri GSH'a konjugasyon reaksiyon şeması

GST ailesi protein dizilimi ve yapılarına göre sitozolik, mitokondriyal ve mikrozomal (bu süperfamilyaya “Eykosanoid ve Glutasyon Metabolizmasındaki Membran-İlişkili Proteinler, Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism, (MAPEG)” adıda verilmektedir) olmak üzere üç süperfamilyaya ayrılırlar. GST'lar sitozolik süperfamilyasının alt sınıfları %40'tan fazla dizi homolojisine sahipken, diğerlerinde bu oran %25'ten azdır. Sitozolik GST'lar yapısına göre 13 sınıfa ayrılır; alfa, beta, delta, epsilon, zeta, theta, mu, nu, pi, sigma, tau, phi ve omega. Mitokondriyal GST'lar kappa sınıfındadır. Mikrozomal GST'lar süperfamilyasının ise I, II, III ve IV olarak adlandırılan alt grupları vardır ve bu alt sınıfların ortak aminoasit dizileri %20'den azdır. İnsan sitozolik GST'ları; alfa, zeta, teta, mu, pi, sigma ve omega sınıflarına aitken, insan mikrozomal GST'ları; I, II ve IV alt sınıflarındandır (554-556).

Oksidatif stresin artması halinde hücre içi üretimi artan GST'ların konsantrasyonları bazı memeli hücrelerinin sitozolündeki proteinlerin %10'una kadar çıkabilmektedir (551, 557).

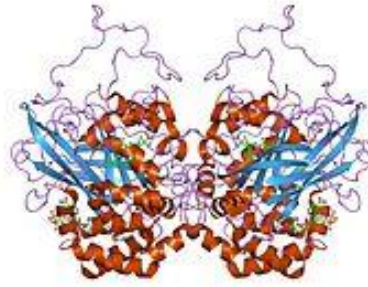
GST'lar hücredeki lipit peroksitlerine karşı (GPx'in aksine aktivite gösterebilmek için selenyuma ihtiyaç duymaksızın) antioksidan aktivite gösterirler. GST'lar, hücreyi serbest radikallerin oksidan etkilerinden korumalarının yanında çeşitli maddeler içinde intrasellüler bir bağlayıcı ve taşıyıcıdırlar. GST'lar, karaciğerdeki sitokrom p450 enzim sistemi tarafından reaktif ara metabolitlere dönüştürülen toksik maddelerin daha az reaktif hale dönüşmesini katalizlerler. Karaciğer zedelenmesinde serum GST ölçümünün aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ölçümünden daha duyarlı bir indeksi sağladığı gösterilmiştir (459). GST ailesi ayrıca organizmada meydana gelen bir hastalığın başlaması ve ilerlemesi sürecinde oluşan serbest radikalleri detoksifiye ederler (551).

3.2.5.1.6. Katalaz (CAT)

Hidrojen peroksit'i 1818 yılında keşfeden Louis Jacques Thenard (bkz. Bölüm 3.2.3.4.1.3.), canlı organizmalardaki bilinmeyen bir maddenin hidrojen peroksiti parçaladığını belirtmiştir. Oscar Loewⁱ ise 1900'de hidrojen peroksiti parçalayan bu maddeyi birçok bitki ve hayvanda bulmuş ve ona "Katalaz" adını vermiştir (558).

CAT insan ve hayvanlardan başka tüm bitkilerde ve çoğu mantarda da var olan bir enzimdir (559). Hemen hemen tüm aerobik mikroorganizmalarda da CAT bulunmaktadır. Hatta Methanosarcina barkeri gibi bazı anaerobik mikroorganizmalarda bile CAT mevcuttur (560).

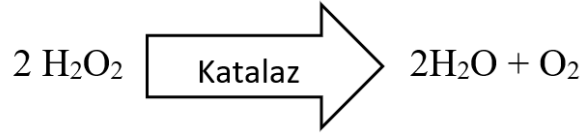
İnsan CAT'ı, her biri 500'den fazla aminoasitten oluşan dört polipeptid zincirden meydana gelen tetramerik bir enzimdir ve maksimum etkili olduğu optimal pH değeri yaklaşık 7'dir. CAT bir metalloprotein enzimdir ve hidrojen peroksitle reaksiyona girmesini sağlayan dört demir molekülü içeren dört hem grubu vardır (Şekil-16), (561, 562). Diğer organizmalardaki CAT'lar için optimal pH değeri, türe bağlı olarak 4 ile 11 arasında değişmektedir (563).



Şekil-16: Katalazın kristalografik yapısı (562)

Canlı hücrelerde bulunan CAT, hidrojen peroksitin su ve oksijene ayrıştığı reaksiyonu katalize eder (Şekil-17). Böylece başta SOD'm yol açtığı birçok endojen veya eksojen etken nedeniyle hücrede meydana gelmiş hidrojen peroksidi hidroksil iyonuna dönüşmeden detoksifiye eder (459, 564, 565).

ⁱOscar Loew: 1844-1941 Yılları arasında yaşamış Alman agronomist ve kimyager.



Şekil-17: Katalazın hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştırması (565)

Reaktif oksijen metabolitlerinin yol açtığı oksidatif stresten organizmayı koruyan antioksidanların önemli bir üyesi olan CAT, hücredeki en yüksek konsantrasyona sahip ve en hızlı enzimlerdendir. Öyleki bir CAT molekülü saniyede milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü suya ve oksijene katalize ederek detoksifiye edebilmektedir (566).

CAT hücrede en çok peroksizom organellerinde bulunmakla beraber daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonlarda bulunmaktadır. Bunun yanında granümatöz işlev gören hücrelerde bulunan CAT'ın diğer önemli bir görevi bu hücreleri aktive olduklarında kendi solunumsal patlamasına karşı korumaktır (459).

CAT, fizyolojik olarak pek önemli olmasada alkol dehidrojenaz gibi etanolü asetaldehit haline getirebilmektedir (Şekil-18), (567). CAT ayrıca formaldehit, asetaldehit ve alkoller gibi organizmada oluşan çok sayıda farklı metabolit ve toksinin hidrojen peroksit ile oksidasyonunu katalizleyebilmektedir (559).

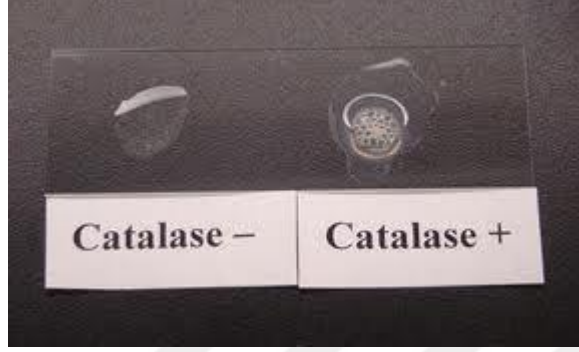


Şekil-18: Katalazın hidrojen peroksiti asetaldehit/alkoller ile detoksifiye reaksiyonu (565)

Siyanür, hidrojen peroksitle reaksiyona girmede CAT'ı kompetatif olarak inhibe ederken bazı ağır metaller ise nonkompetatif olarak inhibe edebilmektedir (568).

Canlılar kendileri için serbest radikal olarak zararlı olan hidrojen peroksiti bir patojen saldırısında güçlü bir antimikrobik ajan olarak kullanırlar. M. tuberculosis, L. pneumophila ve C. jejuni gibi katalaz enzimine sahip mikroorganizmalar (CAT (+) patojenler), hidrojen peroksiti detoksifiye ederek hücre içinde yaşayabilirler (569).

Mikrobiyologların bakterileri ayırt etmek için kullandığı üç temel testten biride “Katalaz testi”dir. Mikroskop lamı üzerindeki hidrojen peroksit eklenen bakteri kolonisindeki bakteriler CAT enzimi salgılayabiliyor ise oksijen kabarcıkları oluşur. Bu durumdaki bakterilere “Katalaz (+) bakteriler” denilir (Resim-29), (570).



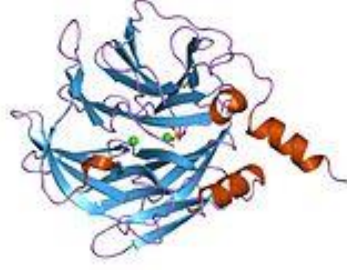
Resim-29: Mikroorganizmalar için “Katalaz testi” sonuçları (571)

Stafilokoklar, Mikrokoklar, Listerialar, Enterobakteriyalar, Psodomonaslar, Aspergilluslar, Yersinyalar, Klebsiyellalar, Shigellalar, Corynebacterium difteri, Mycobacterium tuberculosis gibi birçok bakteri katalaz (+) patojenler iken; Streptokoklar ve Enterokoklar gibi bazı bakteriler ise katalaz (-) patojenlerdir (570, 572, 573).

İnsanlarda üretilen CAT seviyeleri düşerse ortaya çıkan hidrojen peroksit optimal olarak detoksifiye edilemediğinden saçta renk veren melanin üretiminde bozulmalar meydana gelir ve doğal saç renginde grileşme meydana gelir (574).

3.2.5.1.7. Paraoksonaz (PON)

Paraoksonaz, memelilerde ilk defa 1953'te tanımlanmış organofosfatları hidrolize edebilen bir enzim ailesidir (Şekil-19). Parationun toksik bir metaboliti olan paroksonu hidrolize ettiğinden bu ad verilmiştir. Daha sonra enzimin arilesteraz aktivitesinin olduğuda tespit edilmiştir (575).



Şekil-19: Paraoksonaz 1'in kristalografik yapısı

Memelilerde yaygın olan PON enzimleri, kuşlarda, balıklarda ve eklembacaklılarda bulunmamaktadır (576). PON enzimi başta lipoprotein yapılar olmak üzere vücuda çeşitli substratlara ve lipit oksidasyonuna karşı antioksidan koruma sağlayan hidrolitik bir enzim ailesidir. Paraoksonaz ailesi PON1, PON2, PON3 üyelerini içerir (577).

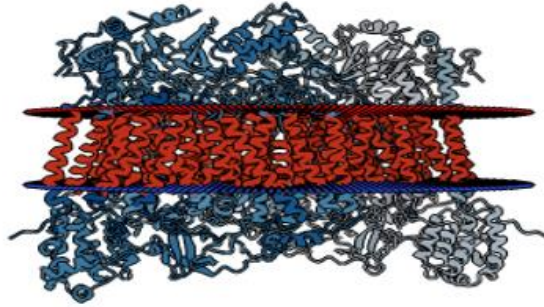
PON1 karaciğerde sentezlenen ve hem plazmada hem de beyin, dalak, ince bağırsak gibi dokularda en çok bulunan paraoksonazdır. Karaciğerde üretilip kana geçen PON1, plazmada HDL'ye bağlı olarak taşınır. Hürelere transfer olan PON1 hücre membranının dış yüzeyinde aktif kısmı dışarıya gelecek şekilde lokalize olur. PON1'in en önemli özelliği memelilerde bir antioksidan olarak etkinlik göstermesidir. Yapısında bulunan sisteinden dolayı düşük yoğunluklu lipoproteini (Low Density Lipoprotein, LDL) oksidasyona karşı korur ve lipit peroksitlerini hidrolize eder. Böylece HDL ve LDL'de oluşabilecek hidroperoksit birikimini azaltır. PON1, organizmadaki hidrojen peroksiti peroksidazlar gibi inaktive ederek total oksidatif yükü azaltır (578-580). PON1, makrofajlardaki hidrojen peroksit ve lipit peroksitleri dekompanse ederek bu hücrelerdeki oksidatif stresi de azaltır (581). PON1, ayrıca lipoproteinleri ve hücre membranını peroksidasyondan korur (582). PON1'in metabolizmal olarak diğer önemli bir özelliğide birçok ilacı taşıdığı laktonaz aktivitesi ile metabolize edebilmesidir (583).

PON2 ise hücrede bulunan bir enzimdir ve plazmada bulunmaz. Hücredeki yerleşimi PON1 gibidir. PON2'nin PON1'den farklı olarak paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi yoktur (580).

PON3'te PON1 gibi karaciğerde sentezlenmektedir ve plazmada HDL'ye bağlı taşınır. Ancak bu enziminde de paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi bulunmamaktadır (584).

3.2.5.1.8. Mitokondriyal sitokrom oksidaz (Kompleks IV)

Mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimi veya kompleks IV enzimi denilen bu enzim, bakterilerde ve ökaryotik hücre mitokondrilerinde bulunan büyük bir transmembran protein kompleksidir. Bu enzim, 14 alt protein alt biriminden ve bazı metallere müteşekkil büyük bir zar proteinidir. Kompleks IV, iki hem, birer sitokrom a ve sitokrom a₃ ve Cu A ve Cu B diye iki bakır molekülü içeren bir metalloenzimdir (Şekil-20), (585).



Şekil-20: Mitokondriyal sitokrom oksidazın kristalografik yapısı (586)

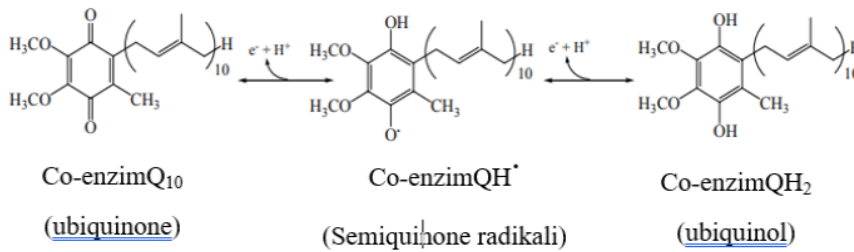
Mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimi solunumsal elektron taşıma zincirinin son enzimidir ve süperoksit iyonunu ortadan kaldırır. Bu detoksifikasyon hücrede normal şartlarda devamlı olarak süregelen bir reaksiyondur. Bu reaksiyon ile hücre için enerji üretilen maddelerin oksidasyonu tamamlanarak ATP üretilir. Bazen ortaya çıkan süperoksit radikali mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin detoksifikasyon hızını aşar. Bu durumlarda diğer antioksidan maddeler devreye girer (459).

Kompleks IV'ün yapısında yer alan sitokrom a3 ve Cu B, ortamda bulunan oksijeni redükte eden ikili bir odak oluştururlar. Bu mitokondrilerde bulunan antioksidan savunmanın bir parçasıdır (587).

3.2.5.1.9. Co-Enzim Q₁₀ (CoQ₁₀, Ubiquinone, Vitamin Q₁₀, Ubiquinol (CoQH₂))

Co-enzim Q₁₀ ve türevleri, insan vücudunda sentezlenebilen “Ubikinonlar” adı verilen bileşiklere mensup bir ailedir. Aerobik solunum ile enerji üretiminde çok önemli bir yeri vardır. Co-enzim Q₁₀'un bilinen antioksidan etkileri şunlardır; E vitaminine benzer kuvvette lipit peroksidasyonunu önler, proteinlerde meydana gelen peroksidasyonu inhibe eder, metabolizmada oluşan serbest radikalleri süpürür. Co-enzim Q₁₀, α-tokoferolün aktif formlarını yeniden meydana getirir. C vitamini ile de benzer bazı antioksidan etkinlikleri saptanmıştır (588).

Co-enzim Q₁₀'un organizmada okside ve redükte olmak üzere iki hali vardır (Şekil-21), (589).



Şekil-21: Co-Enzim Q₁₀'un oksidasyon durumu (588)

Co-enzimQ₁₀'un redükte formu olan ubikinol (Co-enzimQH₂), hücrenin elektron transport sisteminde elektron ve proton taşınmasına katkıda bulunur. Bunun yanında metabolizmada lipofilik bir antioksidan etki gösterir. Ubikinol, kuvvetli bir antioksidan etki göstererek elektron verip ortamdaki oksidanları nötralize eder. Bu sayede süperoksit radikali ve hidrojen peroksitine karşı güçlü bir etki gösterir (588).

Her iki halde de güçlü bir antioksidan etkinlik gösterdiği yönünde bulgular vardır. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmanın sonucu Co-enzim Q₁₀'un serbest radikallerin sebebiyet verdiği nörodejeneratif patolojileri önlemede önemli bir etkinliğinin olduğu yönündedir (590).

3.2.5.1.10. Folik asit (Folakin, Vitamin B₉, Vitamin M)

Hidrofilik özellikte olan folik asit; B vitamin ailesine üyedir. Folik asit, eritrositer serinin üretilmesi; DNA'nın sentezlenmesi; erkek ve kadın fertilitesi; gebelik, bebeklik, çocukluk, büyüme gibi insan hayatının biyolojik evreleri için elzem bir vitamindir (591, 592).

Folik asidin reaktif oksijen metabolitlerine karşı kuvvetli bir antioksidan etkisi vardır (593). Folik asidin metabolizmadaki tüm radikalleri çok verimli bir şekilde temizlediği görülmüştür. Özellikle tiyol radikallerini ortamdan temizlemesinin yanında, fizyolojik pH'ta zarar görmüş tiyolleri tamir edebildiği de gözlemlenmiştir. Ayrıca folik asidin mikrozomlarda meydana gelen lipid peroksidasyonunda önemli bir inhibitör rolünün olduğu tespit edilmiştir (594).

3.2.5.1.11. Karotenoidler

Karotenoidler adı verilen bu grup; α -karoten, β -karoten, retinol (VitaminA₁), likopen, lutein ve dehidroretinol (VitaminA₂) gibi 600'den fazla çeşidi bulunan tetraterpen yapıya sahip, aynı zamanda bazıları pigment vazifesi gören maddelerden oluşmaktadır (595).

Bitkilerin ve bazı mikroorganizmaların aksine insanlarda ve hayvanlarda karotenoid sentezleme kabiliyeti bulunmamaktadır ve diyetle alınmalıdır. En yaygın karotenoidler, likopen ve vitamin A prekürsörü β -karotendir (596).

Genel olarak doymamış hidrokarbon yapısındaki α -karoten, β -karoten ve likopen gibi oksijensiz karotenoidler, karoten alt sınıfında iken; lutein ve zeaksantin gibi oksijen içeren karotenoidler, ksantofil alt sınıflandırılırlar. Karotenoidler genel olarak bazı doymamış uzun zincirli yağ asitlerinde bulunan alifatik zincirlerin varlığı nedeniyle lipofiliktir. Yağda çözünen karotenoidlerin insanlardaki ve diğer organizmalardaki absorpsiyonu direk olarak yağ ve safra tuzlarının varlığına bağlıdır. Karotenoidlerin sarı, pembe, turuncu, kırmızı gibi değişken renkleri doğrudan yapılarıyla ilişkilidir (597). β -karotenler havuç ve kayısıya sarı-turuncu renkleri veren pigmentlerdir (598, 599). Flamingoların pembe-turuncu tüylerine renk veren etken ise karotenoid bakımından zengin diyetleridir (600).

Kurutulmuş havuç, en yüksek miktarda β -karotene sahip gıdadır (601). Vietnam gak meyvesi ise en yüksek oranda likopen içeren besindir (Resim-30), (602).



Resim-30: Gak meyvesi likopen yönünden çok zengindir (603).

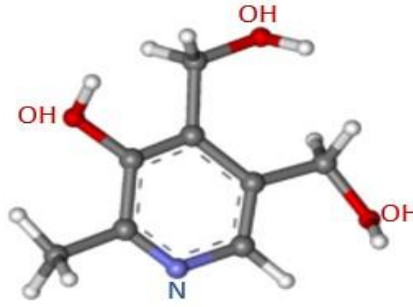
Vitamin A'nın prekürsör maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni detoksifiye ettiği, süperoksit radikalini temizlediği ve hidrojen peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev gördüğü saptanmıştır (459). Karotenoidler ise meydana gelmiş hidrojen peroksit radikallerini süpürücü antioksidan aktivite ile ortamdan uzaklaştırırlar (604).

Karotenoid açısından zengin meyve ve sebze içeren diyetlerin akciğer, baş ve boyun kanserlerine karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (605, 606). Yine karotenoid bakımından zengin diyetlerin (mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber) prostat kanserine karşı koruyucu olduğu bazı araştırmalarda tespit edilmiştir (607). Karotenoidler vücutta aşırı strese yol açan malignensi, enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında da plazmadaki konsantrasyonlarının yükseldiği saptanmıştır (595).

Bazı karotenoidler ise konakçının oksidatif bağışıklık saldırılarından korunmak amacıyla bakteriler tarafından üretilir. Örneğin Staphylococcus aureus'a adını veren aureus (altın) pigmenti staphyloksantin olarak isimlendirilmiş bir karotenoiddir. Staphyloksantin, konakçı immün sisteminin bu bakteriye karşı kullandığı reaktif oksijen metabolitlerinin ölümcül etkilerinden bakteriyi koruyan antioksidan etkiye sahip bir virülans faktörüdür (608).

3.2.5.1.12. Vitamin B₆ (Piridoksin)

Piridoksin biyolojik organizmalarda temel yapı taşlarının, proteinlerin, eritrositlerin, prostoglandinlerin ve sinir sistemindeki transimmitterlerin yapı taşlarından olan çok önemli bir vitamindir (Şekil-22). Bunun yanında antioksidan kapasitenin, immun sistemin ve hormonal dengenin oldukça önemli bir komponentidir.



Şekil-22: Piridoksinin kimyasal yapısı

Piridoksin suda kolay eriyen bir vitamindir. Güneş ışığına ve ultraviyoleye karşı ise hassastır. Vücutta metabolize olan piridoksin idrarla piridoksik asit olarak itrah edilir. Hayvansal ve bitkisel gıdalarda yaygın şekilde bulunmaktadır (609).

Yapılan bir araştırmada, vitamin B₆'nın kurşun zehirlenmesi vakalarında artan ALAD aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine vitamin B₆ verilen ratların karaciğer, böbrek ve kanlarındaki kurşun seviyelerinin azalmasına karşın beyin kurşun seviyesinin azalmadığı görülmüştür. Vitamin B₆'nın bunu kimyasal yapısı sayesinde kurşun ile şelat oluşturarak ya da kurşunun emilimini baskılayarak yaptığı düşünülmektedir (180, 610). Kurşuna maruz kalmış ve vitamin B₆ alımı az olan ratların GSH düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu da başka bir çalışmada tespit edilmiştir (611). Bu durum vitamin B₆'nın GSH metabolizmasındaki transsülfürasyon yolunda kofaktör olarak rol almasına bağlanmıştır (180, 611). Bu nedenle vitamin B₆'nın kurşun maruziyeti olan ratlarda GSH sentezini indükleyerek dolaylı olarak antioksidan bir rol oynadığı kanaatine varılmıştır (180).

Tüm bunların yanında vitamin B₆'nın dokulardaki kurşunu ayrıştırıp atılabilir bileşikler haline getirdiği düşünülmektedir. Kurşun intoksikasyonu vakalarında

vitamin B₆'nın CaNa₂EDTA ile birlikte verilmesinin, beyin de dahil olmak üzere tüm dokulardaki kurşunu daha fazla ayrıştırdığı ve idrarla daha çok kurşunun itirahını sağladığı görülmüştür (163).

3.2.5.1.13. Vitamin C (Askorbik asit)

Suda çözünebilir, monosakkarit yapıda olan ve ilk kez 1912'de keşfedilen C vitamini, 1928'de izole edilmiş ve 1933'te de kimyasal olarak imal edilen ilk vitamin olmuştur (Şekil-23).



Şekil-23: Vitamin C'nin kimyasal yapısı

Vitamin C, organizmada genellikle askorbik asit olarak yer alır ve serbest radikallerle reaksiyona girdiğinde elektron kaybederek önce askorbil radikaline, sonra da dehidroaskorbik aside okside olur (612). Okside olup dehidroaskorbik asite yükseltgenen vitamin C, GSH ile etkileşerek tekrar redükte olup askorbik asite dönüşür. Ekstrasellüler alanlarda bulunan C vitamini, buradaki reaktif maddelerle reaksiyona girerek hızlıca yükseltgenir. Buna yol açan en önemli etken ekstrasellüler sıvılardaki GSH'un yetersiz konsantrasyonlarda olmasıdır (535, 613).

Vitamin C, organizmada kuvvetli bir redüktan madde olarak rol aldığından yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan aktivite gösterir. Özellikle metabolizmal faaliyetler sonucu açığa çıkan süperoksit ve hidroksil radikallerinin detoksikasyonunda rol oynar. Vitamin C, süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikallerinin zararlı etkilerine karşı süpürücü etki, hidroksil radikalinin ürik asit üzerindeki zararlı etkilerine karşı da koruyucu etki gösterir. Vitamin C

metabolizmada meydana gelen birçok hidroksilasyon reaksiyonunda da kuvvetli bir redüktan etki göstermektedir. Örneğin metabolizmada meydana gelen tirozinden adrenalın sentezinde (tirozin → L-dopa → dopamin → norepinefrin → adrenalın), dopaminin β-hidroksilasyon reaksiyonunda redüktan olarak rol alır. Yine tirozinin yıkımı sırasında, kollajen sentezinde, safra asidi sentezinde, karnitin sentezinde, demirin nonenzimatik absorpsiyonunda indirgeyici bir ajan olarak görev almaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olan vitamin C, enteresan şekilde düşük konsantrasyonlarda serbest radikal oluşumunu indükleyen bir katalizör veya bir prooksidan ajandır. Düşük konsantrasyonlardaki vitamin C, organizmada proteine bağlı veya serbest halde bulunan ferrik (Fe^{+3}) demiri indirgeyerek ferröz (Fe^{+2}) demir haline getirir. İndirgenen ferröz demir Fenton reaksiyonlarında hidrojen peroksit ile etkileşerek hidroksil radikali oluşturur (459).

İmmün sistemin korunmasında ve yara iyileşmesinde etkili olan C vitamini bitkilerde ve bazı hayvanlarda strese yol açan durumlarda daha fazla sentezlenmektedir (543).

Bitkiler ve bazı hayvanların aksine insanlar bu vitamini diyetle alırlar ve eksikliğinde skorbüt adı verilen hastalık tablosu meydana gelir (543, 614).

3.2.5.1.14. Vitamin E (Tokoferoller ve Tokotrienoller)

Vitamin E, homogentisik asitten bitkiler tarafından sentezlenen, dördü tokoferol (α , β , γ ve δ) ve dördü tokotrienol (α , β , γ ve δ) olmak üzere sekiz doğal homologdan oluşan bir aileye karşılık gelmektedir. Bu formların hepsinde de, serbest radikalleri detoksifiye eden ve biyolojik zarlara nüfuz etmeyi sağlayan bir hidrojen atomu bağlayabilen bir hidroksil grubu vardır (615). Bu ailenin tüm üyeleri içinde biyolojik olarak en aktif form α -tokoferol'dür (616).

Bu grubun vitamin aktivitesi ilk keşfedilen üyesi, tokoferoldür (1936 yılında ratlarda diyete bağlı bir doğurganlık faktörü olarak farkedildiği için Latince “τόκος (doğum)” ve “φέρειν (taşımak)” kelimelerine alkolleri simgeleyen “-ol” takısının eklenmesi ile bu ad verilmiştir). Benzer kimyasal maddelerden olan tokotrienollerde

tokoferol aktivitesi gösterdiğinden hepsi birden “E vitamini” olarak adlandırılmaktadır (617).

α -Tokoferol, zeytinyağı ve ayçiçekyağı gibi besin maddelerinde boldur ve Avrupa diyetinde en çok bulunan tokoferol çeşididir. γ -tokoferol ise mısıryağı ve soya fasulyesinde çok bulunur bundan dolayı Amerikan diyetindeki en yaygın tokoferol formudur. Tokoferoller de ve tokotrienoller de, yağda çözünen vitaminlerdir ve antioksidan özelliklerinin yanında vücutta başka birçok işleve sahiptirler (618).

Vitamin E, hücrenin lipitte çözünebilir başlıca antioksidan savunma sistemi üyesidir ve sadece besinlerle vücuda alınır (617). Vitaminler içinde en kuvvetli antioksidan etki gösteren vitamin E'dir. Vitamin E'nin antioksidan etkilerinden biri ortamda bulunan serbest radikalleri redükte ederek detoksifiye etmesidir (459). Vitamin E, hidroksil grubundaki hidrojeni reaksiyona girdiği serbest radikallere kolayca vererek onları indirger. Bu hidrojen verme sırasında yapısındaki fenol bileşiği nispeten reaksiyona girmeyen bir serbest radikal haline gelir, çünkü fenol bileşiğinin yapısında bulunan oksijenin üzerindeki eşlenmemiş elektron, sıklıkla aromatik halka yapısında delokalize olur ve vitamin E'nin stabilitesini arttırır (619).

Vitamin E'nin organizmadaki en önemli rolü, çoklu doymamış yağ asitlerini, hücre membranlarının diğer bileşenlerini ve düşük yoğunluklu lipoproteinleri serbest radikallerin oksidatif etkisinden korumaktır. Vitamin E başlıca hücre zarının iki katlı fosfolipit tabakasının içinde ve hücredeki organellerin membranlarında bulunur. Özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşimi sonucu oluşan lipit peroksidasyonunu önlemede etkilidir. Zira artmış oksidatif stres neticesinde oluşan yüksek seviyelerdeki lipit peroksidasyon ürünleri çeşitli patolojik durumlara yol açabilmektedir (620).

Vitamin E'nin bu antioksidan etkisi özellikle zincir kırıcı olarak ortaya çıkar. Vitamin E, serbest radikallerin neden olduğu lipitlerin peroksidasyon zincir reaksiyonunu bloke eder. Vitamin E ve vitamin C verilen, yaşlı kişilerdeki kan lipit peroksit konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür (621).

Vitamin E'nin konsantrasyonu her 2 000 fosfolipit molekülü için sadece bir moleküldür ve serbest radikallerle reaksiyonundan sonra, vitamin C, GSH ve ubiquinol gibi antioksidanlarca hızlıca rejenere edildiği düşünülmektedir (616, 622). E vitamini ve GPx oksidan maddelere karşı birbirlerini tamamlayıcı özellikte etki ederler. E vitamini yeni peroksit oluşumunu bloke ederken GPx ortamdaki var olan peroksitleri detoksifiye eder (459).

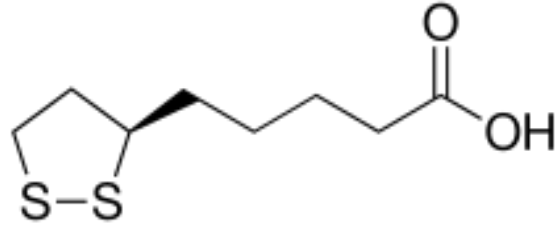
Vitamin E ayrıca damar endoteli aracılığı ile NO üretimini baskımlarken granulositer seri aracılığı ile de süperoksit üretimini inhibe eder (402). Vitamin E'nin diğer bir antioksidan etki yolu ortamdaki selenyumun artmasını sağlamaktır. Bunu selenyumun organizmadan kaybını engelleyip onu aktif halde tutarak yapar (459). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında E vitamini tüketiminin Alzheimer Hastalığı gelişme riskini %24 oranında azalttığı bildirilmiştir (623). Ayrıca yapılan birçok çalışmada vitamin E'nin antikanserojen etki gösterdiği ve kanserin büyümesini önlediği gözlenmiştir (459).

Tüm bunların yanında vitamin E, eritrositer serinin maturasyonundan kas gelişimine, üreme sağlığından saç gelişimine kadar çoğu fizyolojik olay için de gerekli bir vitamindir (624).

3.2.5.1.15. α -Lipoik asit (Lipoik asit (LA), 1,2-ditiolan-3-pentanoik asit, DiHydro Lipoic Acid (DHLA))

α -Lipoik asit (LA), oktanoik asitten türetilen bir organosülfür bileşimidir (Şekil-24), (625).

LA'in singlet oksijen, hidroksil iyonu, hidrojen peroksit, nitrik oksit iyonu, peroksinitrit ve hipoklorik asit gibi radikallere karşı süpürücü etkisi vardır. Redükte Lipoik asit olan DiHidro Lipoik Asit'in (DHLA) antioksidan özelliği LA'ten daha fazladır ve singlet oksijen hariç hemen tüm serbest radikallere karşı süpürücü etkisi vardır (627).



Şekil-24: α -Lipoik asitin kimyasal yapısı (626)

LA ve DHLA'nın antioksidan özellikleri dört başlıkta değerlendirilir (626);

- 1- LA, Fe ve Cu için; DHLA ise Cd için şelatördür.
- 2- Reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etki ile temizlerler.
- 3- DHLA vitamin E, vitamin C ve GSH gibi antioksidanları yenileyebilir.
- 4- DHLA, α -1 antiproteaz gibi oksidatif hasarlı proteinlerin onarımını sağlar.

3.2.5.1.16. Selenyum

Simge: Se

Atom numarası: 34

Atom kütlesi: $78,96 \mu \pm 0,03 \mu$

Elektron konfigürasyonu: [Ar] 3d104s24p4

Kaynama noktası: $684,8^\circ\text{C}$

Erime noktası: 220°C

CAS numarası: 7782-49-2 (628, 629)

İlk kez 1817'de Jöns Jacob Berzelius¹ tarafından keşfedilen selenyum, periyodik tablonun Grup VI A sütununda bulunan bir ametaldir (Resim-31). Bu element havada ve suda eriyik halde bulunurken, toprakta ve kayalarda katı halde bulunmaktadır (630).

¹Jöns Jacob Berzelius: 1779-1848 yılları arasında yaşamış modern kimyanın kurucularından biri olarak kabul edilen selenyumdan başka seryum ve toryum gibi birçok yeni elementi keşfetmiş İsveçli kimyager.



Resim-31: Selenyum (631)

Selenyum canlılar için yüksek dozlarda toksiktir, ancak insanlarda dahil olmak üzere birçok canlıda metabolik olaylar için gerekli bir eser elementtir (632).

Balık ve kırmızı et en çok selenyum içeren gıdalardır. Bunun yanında selenyumdan zengin topraklarda yetişen (özellikle tahıllar) bitkilerde de selenyum düzeyi yüksektir (633).

Selenyumun, memeliler için esansiyel bir eser element olduğu 1957'de Çin'de çok görülen Keshan hastalığı¹ ile kan selenyum düzeyi düşüklüğü arasındaki bağlantı kurulunca ortaya çıkmıştır (628, 634).

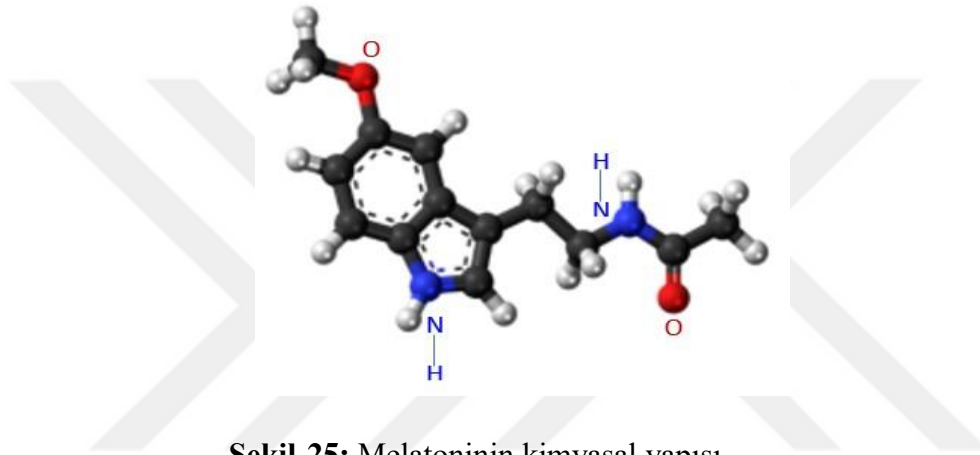
Selenyum özellikle GPx başta olmak üzere E vitamini gibi bazı antioksidanlar için vazgeçilmez olduğundan antioksidan olarak kabul edilmektedir (635). Selenyumun önemi GPx enziminin ko-faktörü olmasından dolayıdır. Bu enzimin her bir subunitinde selenosistein şeklinde bir adet selenyum atomu bulunmaktadır. GPx'dan başka tiyoredoksin redüktazın da (sadece hayvanlarda ve bazı bitkilerde bulunur) bir bileşenidir. Bu nedenle bu enzimlere "Selenoenzim" denmektedir (632, 633). GPx aktivitesi, serum selenyum seviyesi 100 µg/L altında olduğu zaman suboptimaldir (636).

Yapılan bir çalışmada selenyumun, sıçanlarda E vitamini eksikliğinde görülen karaciğer nekrozunu önlediği de tespit edilmiştir (629).

¹Keshan hastalığı: Yaygın olarak Çin'de görülen bu juvenil kardiyomyopati pek çok çocuğun ölümüne sebep olmuş ve haftada 0,5-1 mg Se uygulanmasıyla tamamen tedavi edilebilmiştir.

3.2.5.1.17. Melatonin

Melatonin epifiz bezinden özellikle geceleri (karanlık ortamlarda) salgılanan, triptofandan sentezlenen bir hormondur (Şekil-25). Triptofan, serotonin hormonunun da sentezlendiği, besinlerle alınması gereken eser bir aminoasittir. Melatoninin uyku-uyanıklık sirkülasyonu, adelen gelişimi, vücudun ısı adaptasyonu, ağrı modülasyonu, yumurtalık gelişimi üzerinde modülatör etkisi vardır. Bunun yanında antioksidan, antienflamatuvar, antihipertansif, antikanserojen ve nöroprotektif etkileri de vardır (637-640).



Şekil-25: Melatoninin kimyasal yapısı

Melatonin, serbest radikallerin en güçlüsü olan hidroksil iyonunu detoksifiye eden çok kuvvetli bir antioksidandır. Bu nedenle günümüz bilgilerinde en güçlü antioksidan olarak gösterilmektedir. Melatonin hidroksil iyonu ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür. Bu indolil katyonik radikalın de ortamda var olan süperoksit radikalini detoksifiye ettiği belirtilmiştir. Yani melatoninin metabolitleri de antioksidandır (459).

Genel olarak antioksidan maddeler serbest radikaller ile etkileşime girdiklerinde prooksidan maddelere dönüşürler ve daha az etkin olsa da başka oksidatif maddelerin oluşumuna yol açarlar. Yani klasik antioksidanlar detoksifiye ettikleri serbest radikallerden sadece daha az zararlıdır. Melatonin onlardan ayıran özelliği ise; diğer antioksidanlardan farklı olarak redoks siklusuna girmemesidir. Bu nedenle melatonin hiçbir zaman prooksidan özelliği taşımaz ve klasik antioksidanlar gibi serbest radikallerle reaksiyona girdiğinde başka bir serbest radikalın üretimine

yol açmaz. Bu özellik çok değerlidir bundan dolayı melatonine “İntihar antioksidanı veya Terminal antioksidan” denmektedir. Reaksiyona giren melatonin bir kez okside olursa, bir daha eski haline redükte olamaz (641-643).

Melatoninin hidroksil radikalini detoksifiye etme gücü GSH’dan beş kat fazlayken hidrojen peroksiti nötralizasyon kuvveti ise E vitamininden iki kat daha fazladır (644).

Melatoninin antioksidan gücünü arttıran diğer bir özelliği ise hem hidrofilik hem de lipofilik olmasıdır. Bu özelliği sayesinde hücrenin ve diğer organellerin membranlarından kolayca geçerek çekirdeğe kadar ulaşabilmektedir. Böylece intrasellüler kompartmanları, hücreyi, hücre organellerini, çekirdeği ve DNA’yı koruyarak antioksidan etkinliğini gösterebilmektedir (459, 642). Melatonin kan-beyin bariyerini de kolayca geçebilmektedir (643).

Melatoninin diğer bir özelliği hücre membranının dış yüzeyine penetre olarak serbest radikalleri hücre zarına tutunmadan önce yakalayıp ve detoksifiye etmesidir. Melatonin ayrıca hücrenin enerji üretim merkezi olan mitokondrilerde oluşan serbest radikal oluşumunda azaltır (642).

Bilindiği gibi beyinde peroksitleri detoksifiye eden başlıca antioksidan GPx’dır. Melatoninin diğer bir özelliğide sinir sistemi hücrelerinde bulunan GPx’ın antioksidan özelliğini arttırmasıdır. Gece yapılan ölçümlerde GPx’ın gündüze göre yüksek olması; melatoninin gece salgılanması ile ilgilidir (547).

Melatoninin antikanserojen özelliğide mevcuttur. Şöyle ki: melatonin, kanser hücrelerinin büyümek ve bölünebilmek için ihtiyaç duyduğu ve vücutta üretilemeyen linoleik asitin kanserojen hücrelere girişini ve metabolize olmasını inhibe etmektedir (645). Melatoninin ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşumunu arttırarak maligniteye sebebiyet veren safrolün DNA’ya verdiği zararı çok etkin bir şekilde baskılandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanında melatoninin kanser ilerlemesini de geciktirmektedir (459). Ayrıca melatonin organizmadaki proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezlenmesini de inhibe etmektedir (646).

Yaşlılıkla beraber vücutta melatonin hormonunun üretiminin azaldığı bununda yaşlılık fiziolojisinde ve yaşlılığa bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir (459).

3.2.5.1.18. Albümin

Hiç karbonhidrat içermeyen ve 585 aminoasitten karaciğerde sentezlenen albümin vücutta meydana gelen birçok olayda rol almaktadır (Şekil-26), (647).

Albümin ozmotik basıncın dengelenmesi, pH'ın tamponlanması, başta tiroid hormonları olmak üzere özellikle yağda çözünen hormonların taşınması, nonkonjüge bilirübinin transportu, serbest yağ asitlerinin transferi, kalsiyum iyonlarının bağlanması, birçok ilacın dokulara ulaştırılması, triptofanın taşınması ve vücut için aminoasit rezervi oluşturması gibi çok önemli olaylarda görev almaktadır (648).



Şekil-26: Albuminin kristalografik yapısı (649)

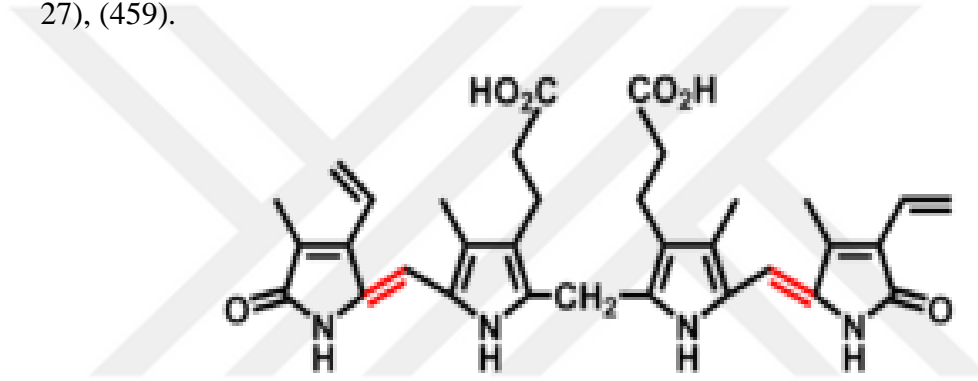
Albümin insan dahil tüm memelilerin plazmasında bulunan proteinlerin %60'ını meydana getiren ve birçok maddenin transportunu sağlayan çok önemli bir proteindir ve organizmadaki hücre dışı antioksidan savunmanın da kuvvetli bir parçasıdır (650).

Albümin hücre dışı ortamdaki lipid hidroperoksitlerinin ve hipoklorik asitlerin toplayıcısıdır (459). Albümin, hipoklorik asit üzerindeki bu toplayıcı etkisi ile hipoklorik asidin hedefindeki α -antiproteazın değiştirilmesini önlemektedir (651).

Albumin birçok özelliğine ek olarak plazmadaki bakır iyonlarını da bağlayabildiğinden bakır iyonlarının yol açtığı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe etmektedir (652).

3.2.5.1.19. Bilirubin

Bilirubin eritrositlerin dalakta yıkımı sırasında hemoglobin moleküllerinin parçalanmasıyla meydana gelmektedir. Serumda albumine bağlanıp karaciğere taşınan bilirubin (indirekt bilirubin) burada glukuronik asitle konjuge edilerek (direkt bilirubin) hidrofilik özellik kazanır ve safra kanalları ile ince barsağa atılır (Şekil-27), (459).



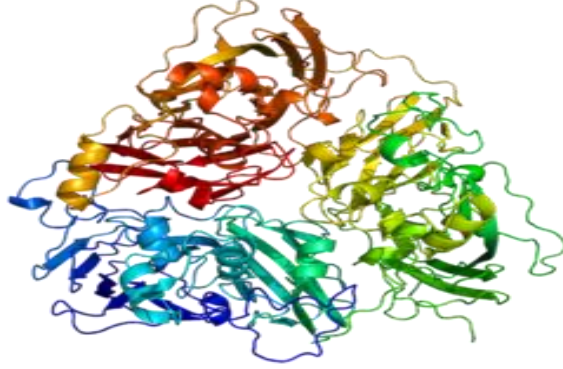
Şekil-27: Bilirubinün kimyasal yapısı

Bilirubin, organizmadaki hücre dışı antioksidan savunmanın bir parçasıdır (650). Nonenzimatik bir antioksidan olan bilirubin metabolizmadaki süperoksit radikali ve hidroksil iyonlarını toplamaktadır (459). Ayrıca lipid peroksidasyonunu ve albümine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan bir rol oynamaktadır (652).

3.2.5.1.20. Seruloplazmin

Seruloplazmin, 1948 yılında tanımlanmış bakır ve demir metabolizmasında rol oynayan, karaciğerde sentezlenen bir enzimdir (Şekil-28), (653, 654). Seruloplazmin, serumda bulunan bakırın %95'ini bağlar ve transportunu sağlar.

Ayrıca gösterdiği oksidaz aktivitesi ile ferröz demirin (Fe^{+2}) ferrik demire (Fe^{+3}) oksidasyonunda demir taşıyan transferrinle beraber rol alır (655, 656).



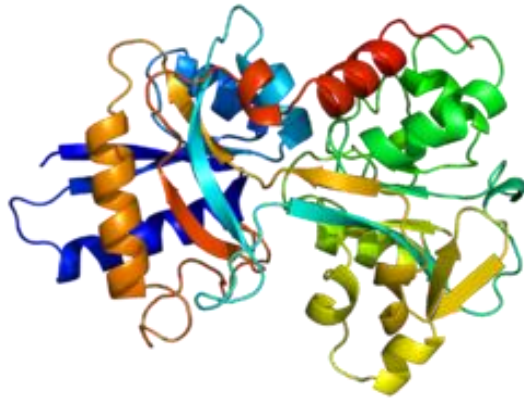
Şekil-28: Seruloplazminin kristalografik yapısı (657)

Seruloplazmin, SOD benzeri bir antioksidan etki gösterir, ferröz demiri ferrik demire oksitlerken Fenton reaksiyonunu inhibe eder ve hidroksil iyonunun meydana gelmesini önler. Böylece hücre dışı antioksidan etki gösterir (459, 650, 658).

3.2.5.1.21. Transferrin

Transferrin, kanda bulunan serbest demiri bağlayan ve seviyesini kontrol eden demir bağlayıcı plazma glikoproteinidir (Şekil-29). Ferrik demir için iki spesifik bağlanma bölgesi içerir ve bu haldeki demire afinitesi çok yüksektir (658).

Transferrinin başlıca üretim yeri karaciğer olsada beyin dahil diğer tüm doku ve organlarda da sentezlenebilir (659).

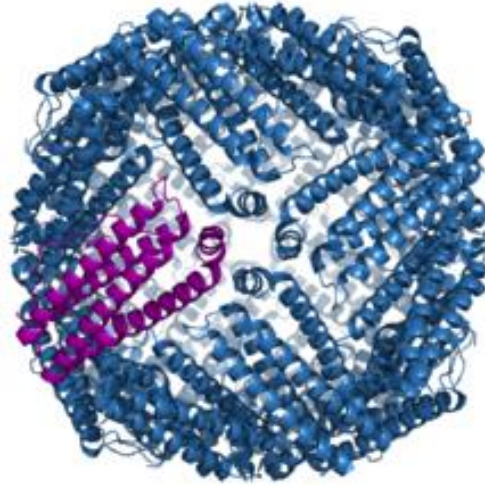


Şekil-29: Transferrinin kristalografik yapısı (660)

Transferrin, kanda dolaşan serbest demiri bağlayıp bu demirin Fenton reaksiyonuna girmesini önler. Dolayısıyla bu reaksiyon sonucunda oluşabilecek serbest radikallerin oluşumunda önlemiş olur, böylece hücre dışı antioksidan etkinlik gösterir (459, 650).

3.2.5.1.22. Ferritin

Ferritin, organizmadaki demiri depolayan ve kontrollü bir şekilde salınımını yapan bakterilerden insana kadar hemen tüm canlılarda bulunan birincil demir depolama proteinidir (Şekil-30). İnsanlarda metabolizmal demir eksikliği ve aşırı demir yüküne karşı tamponlayıcı olarak görevi yapar (661, 662). Ferritin hücre dışında görev alan antioksidanlardandır. Dokulardaki demiri bağlayıp Fenton reaksiyonuna girmesini önleyerek antioksidan etkinlik gösterir (459, 650).



Şekil-30: Ferritinin kristalografik yapısı (663)

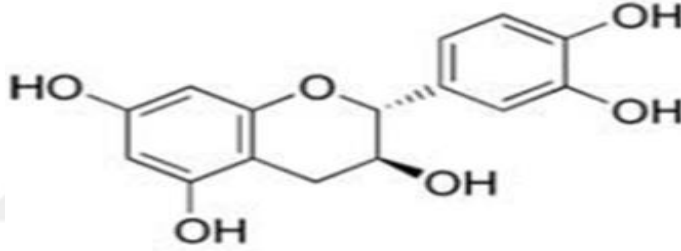
Metabolizmada serbest halde bulunan demir, Fenton reaksiyonu yolu ile serbest radikallerin oluşumunda bir katalizör görevi gördüğü için hücrelere toksik etki gösterir (664).

Ferritin, canlılarda demiri toksik olmayan bir formda muhafaza etmek, fazlasını güvenli bir şekilde depolamak ve gerekli olduğunda taşımak için görev yapar. Gerektiğinde ferritinler lizozomlar tarafından yıkılarak metabolizmaya demir salınımı yapılır (665).

Ferritinin antioksidan kapasite açısından önemli özelliği ise ferröz demirin ferrik demire dönüşümünü sağlayan ferrokسيداز aktivitesine sahip olmasıdır. Ferritin bu özelliği sayesinde, demir ve hidrojen peroksit arasında meydana gelen ve organizmaya yüksek oranda zarar verebilen hidroksil radikalini üreten Fenton reaksiyonunu sınırlar (666, 667).

3.2.5.1.23. Polifenoller

Polifenoller her molekülünde birden çok fenol grubu içeren bileşiklerdir ve organizmadaki antioksidan ajanlar içinde belkide en geniş aileye sahip gruptur. Bugüne kadar 8 000'den fazla polifenol bileşiği saptanmıştır (Şekil-31), (668).



Şekil-31: Çay polifenolunun (Flavanol, Kateşin) kimyasal yapısı

Polifenoller vitaminlerden ve minerallerden ayrı olarak temel besin ögesi olmayan fakat organizma için faydalı birçok faaliyete katkı veren, bitkilerde doğal olarak bulunan maddelerdir. Başta sebze ve meyveler olmak üzere tahıllar, kabuklu yemişler, tohumlar, bal, kakao, çikolata ve çayda bol miktarda bulunur (669).

Polifenoller; flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler, tanenler ve lignanlar olarak beş ana gruba ayrılır (670);

a) Flavonoidler: Günümüze kadar tanımlanan polifenollerin yarısından çoğu bu alt gruptandır (668). Flavonoidlerin; flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavanoller (kateşinler), izoflavon, flavanonoller ve antosiyanidinler adında yedi çeşidi vardır (671). Özellikle yeşil çay, brokoli, çilek, böğürtlen, ahududu gibi

gıdalar flavonoidler açısından çok zengin antioksidan etkili besinlerdir (668). Yapılan bir çalışmada flavonoidlerin serbest radikalleri süpürdüğü ve bazı metallerle şelasyon reaksiyonları yaptığı saptanmıştır (672).

b) Fenolik asitler: Tabiatta genellikle serbest halde olmayan fenolik asitlerin hidroksisinamik asit ve hidroksibenzoik asit adında iki çeşidi vardır. Fenolik asitler kahve, tarçın, elma, kekik, erik, adaçayı, nane gibi besinlerde bol miktarda bulunurlar (673, 674).

c) Stilbenler: Polifenollerin bu grubunun en meşhur üyesi siyah üzümün özellikle strese girdiği zaman ürettiği resveratrol'dur. Resveratrolun antioksidan etkinliği vitamin C'den 30, vitamin E'den 50 kat daha fazladır (675, 676).

d) Tanenler: Tannik asit olarak da adlandırılırlar. Tanenlerin hidrolize olabilen tanenler ve hidrolize olmayan tanenler (kondense tanenler, proantosiyanidinler) diye iki çeşidi vardır. Bitkilerin özellikle kök, kabuk ve meyve gibi bölümlerinde daha çok bulunurlar. Çay, mazı meşesi ve baklada bol miktarda mevcuttur (677).

e) Lignanlar: Tabiatta genellikle serbest halde olan lignanların; matairesinol, sekoizolarisiresinol, larisiresinol ve izolarisiresinol diye dört çeşidi vardır ve özellikle keten tohumunda çok yüksek miktarlarda bulunurlar (678).

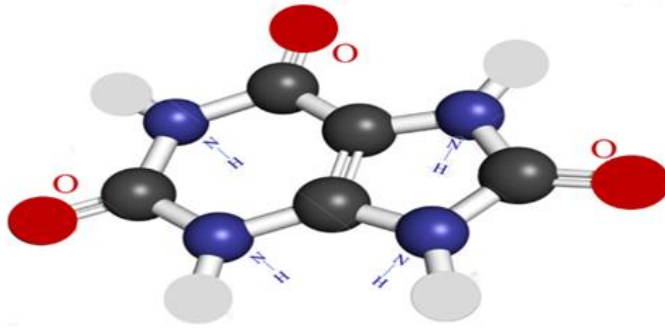
Polifenollerin kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkisinin incelendiği çalışmaların çoğu insan hücre kültürlerinin ve hayvan çalışmalarının yapıldığı ve çok yüksek dozlarda polifenol bileşiklerinin kullanıldığı in vitro deneylerdir. İn vitro ortamlarda antioksidan etkinliği incelenen polifenollerin in vivo ortamlarda antioksidan etkinliğinin incelenmesi organizmaya alındıklarında çok çabuk metabolize olup kimyasal değişime uğramaları, vücut sıvılarında çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaları, tesbit edilmelerinin zor olması gibi nedenlerden dolayı oldukça güçtür (679-681).

Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı (European Food Safety Agency, EFSA), günlük alınan 20 gr zeytinyağının içerdiği polifenollerden dolayı kan yağlarının oksidatif stresten korunmasına katkıda bulunduğunu açıklamıştır (682).

Yapılan birçok çalışmada, polifenollerin; antioksidan, antienflamatuvar, antialerjik, antimikrobiyal, antitrombotik özelliklerinin yanısıra kanser, DM, AS, HT, nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkinliğinin olduğu saptanmıştır (683).

3.2.5.1.24. Ürik asit

Ürik asit karbon, azot, oksijen ve hidrojenle meydana gelen organik bir bileşiktir (Şekil-32). Organizmada metabolize olan pürinin atık ürünüdür (459).



Şekil-32: Ürik asidin kimyasal yapısı

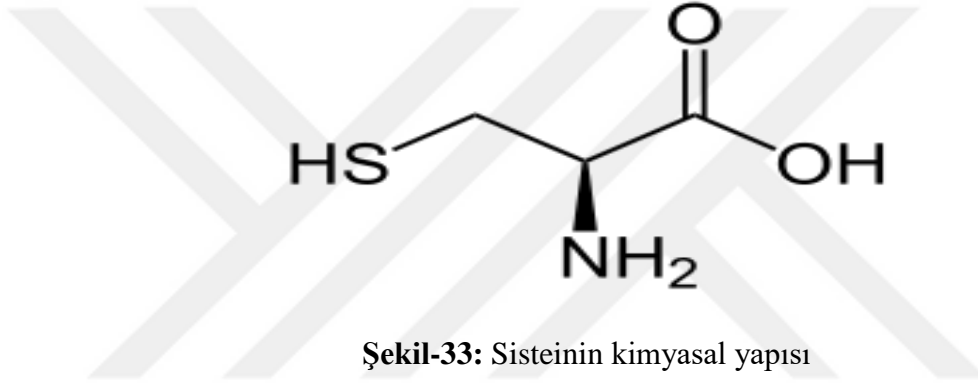
Ürik asit, kan, tükürük ve idrarda serbest radikalleri uzaklaştıran bir antioksidandır (564). İnsanlarda total antioksidan kapasitenin yarısını meydana getiren ürik asit en yüksek konsantrasyondaki antioksidan maddedir. Buna rağmen antioksidan etkisi bu konsantrasyona göre çok güçlü değildir. Bazı görüşler ürik asidin prooksidan olduğu yönündedir (684).

Organizmada plazmada fizyolojik sınırlarda bulunan ürik asit; singlet oksijen, hidroksil iyonu, süperoksit radikali, peroksit radikalleri gibi oksidan maddeleri nötralize edebilirken lipit radikallerine herhangi bir etkide bulunamamaktadır. Ürik asidin diğer antioksidan etkisi C vitaminin oksidasyonunu engelleyip bu vitaminle birleşen α 1-antitripsini serbest radikallerin etkisinden korumaktır (459, 685).

Ürik asit, Fe ve Cu gibi ağır metallerin vücuttan atılımı için şelator olarak ta etki etmektedir (686, 687).

3.2.5.1.25. Sistein

Semiesansiyel proteinojenik bir aminoasit olan sistein (Şekil-33), ortamda yeterli miktarda metiyonin mevcutsa normal fizyolojik koşullar altında insan vücudu tarafından da sentezlenebilir. Sistein hem et, yumurta, süt gibi yüksek proteinli hayvansal gıdalarda hem de buğday, biber, sarımsak, soğan, brokoli, brüksel lahanası gibi bitkisel gıdalarda bol olarak bulunmaktadır (688). Hücre dışı etkinlik gösteren bir antioksidandır. Ortamdaki hidroksil iyonlarının ve süperoksit radikallerinin toplayıcısıdır (459, 650).

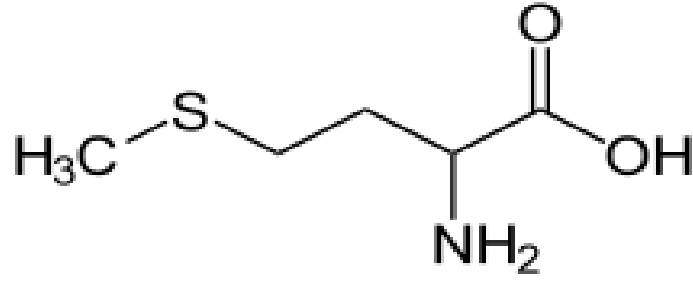


Şekil-33: Sisteinin kimyasal yapısı

Sisteinin içeriğindeki sülfidril grubu ağır metaller için yüksek bir afiniteye sahiptir, bu nedenle sistein cıva, kurşun ve kadmiyum gibi organizma için toksik ağır metalleride sıkıca bağlayabilmektedir (689).

3.2.5.1.26. Metiyonin

Metiyonin aminoasidi insanlar için gereken sülfürün esas kaynaklarından biridir (Şekil-34). İnsan vücudunda üretilmediğinden besin yolu ile alınması elzem esansiyel bir aminoasittir (690, 691).



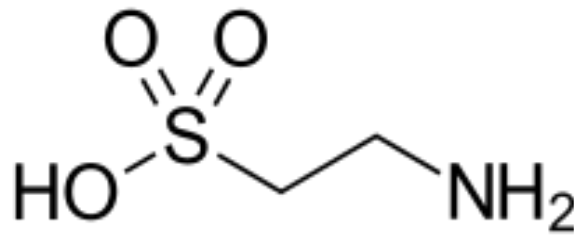
Şekil-34: Metiyoninin kimyasal yapısı

Metiyonin, organizmadaki proteinlerin serbest radikallerin neden olduğu oksidasyondan korunması için antioksidan savunmanın en son savunma hattı olarak rol alır (690).

Kurşun intoksikasyonu vakalarında, metiyoninin sisteine dönüşerek reaktif maddeleri detoksifiye eden GSH'un sentezini arttırdığı sanılmaktadır. Metiyonin içerdiği sülfür grubu sayesinde kurşun ile şelatta oluşturabilmektedir (163, 691). Kurşun zehirlenmesine maruz bırakılan deney hayvanlarına oral yolla metiyonin verilmesi ile kurşun intoksikasyonuna bağlı olarak azalan plazma A ve E vitamin seviyelerinin yanında beyin ve böbrek total antioksidan kapasite seviyeleride artış göstermiştir (506, 692).

3.2.5.1.27. Taurin

Taurin, hem et ve balık gibi besinlerle dışarıdan alınabilen hem de sistein ve homosisteinden vücutta sentezlenebilen, organizmadaki birçok fizyolojik olayda yer alan, antioksidan özellikleri de bulunan bir maddedir (Şekil-35), (693-695).

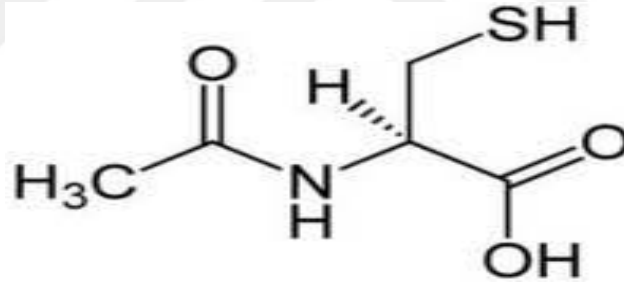


Şekil-35: Taurinin kimyasal yapısı (694)

Taurin yapısında serbest sülfhidril grubu içerdiğinden reaktif oksijen metabolitlerinin detoksifiye edilmesinde doğrudan etkili bir antioksidandır. Oksidatif stresin yol açtığı membran permeabilitesinin bozulmasının önlenmesinde ise dolaylı olarak etkilidir. Taurinin kurşun ve kadmiyum gibi ağır metal zehirlenmeleri sonucu meydana gelen oksidatif hasarın neden olduğu lipid peroksidasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (163, 696). Taurinin egzersize bağlı oksidatif stresi önlediği de belirlenmiştir (697).

3.2.5.1.28. N-asetil sistein (NAC)

N-asetilsistein, sistein aminoasidinin GSH'a dönüşümü sırasında meydana gelen bir metabolittir (Şekil-36). Vücutta endojen olarak; L-sistein, sistin, L-metiyonin ve GSH'dan sentezlenebildiği gibi eksojen olarak alınabilmektedir (690, 691). NAC, terapötik olarak mukolitik ve antioksidan özellikleri için kullanılan, farmositik olarak tablet, şurup ve ampul formları olan bir ilaçtır (698).



Şekil-36: N-asetil sisteinin kimyasal yapısı

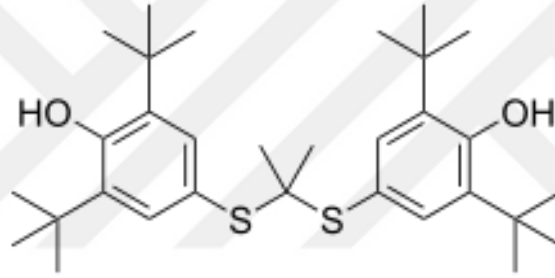
NAC terapötik penceresi geniş toksisite eşiği yüksek bir antioksidandır. Antioksidan etkisi; serbest radikallerle direk olarak tepkimeye girmesi ve organizmada GSH sentezini indüklemesi ile oluşmaktadır (180, 699). NAC detoksifiye edeceği oksidan maddeleri sülfidril grubuyla bağlar. Eksojen olarak alınan NAC, hücre içindeki GSH ve sistein gibi oksidanlarında seviyesini arttırmaktadır (690, 691).

NAC, yapısında bir tiyol bileşiğide taşıdığından kurşun intoksikasyonlarının yol açtığı oksidatif strese karşı organizmayı korumaktadır (163, 180). Kurşuna maruz bırakılmış deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada zehirlenen deneklerde reaktif

metabolitlerin arttığı saptanmış NAC verildiğinde ise oksidatif stresin dramatik bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle kurşun intoksikasyonlarında (şelat oluşturmadığı tespit edilmekle beraber) NAC kullanılabilir (700, 701). NAC ile yapılan bir çalışmada kurşuna maruz kalmış Çin hamsteri ovumunda ALAD aktivitesinin inhibisyonu ile biriken ALA'nın indüklediği oksidatif hasarın geri çevrildiği görülmüştür (702).

3.2.5.1.29. Probukol

Probukol, ilkin koroner arter hastalığı tedavisinde antihiperlipidemik bir ilaç olarak kullanılsada sonraları antioksidan özellikleri de keşfedilen bir bileşiktir (Şekil-37), (703).



Şekil-37: Probukolun kimyasal yapısı

Probukol, lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı özelliği bulunan bir antioksidandır (459). Probukol özellikle LDL'lerde bulunan kolesterolün oksidasyonunu engelleyen kuvvetli bir antioksidandır. Bu özelliği nedeniyle aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunan köpük hücrelerinin oluşumunu yavaşlatmaktadır (703).

3.2.5.1.30. Kaptopril

Kaptopril, bir anjiotensin-dönüştürücü enzim (Angiotensin Converting Enzyme-ACE) inhibitörü olarak antihipertansif etkili bir ilaçtır. Organizmada kaptoprilin antihipertansif etkisine ek olarak antioksidan etkisi de vardır. Yapısındaki

sülfidril grubunun reaktif oksidan maddeleri detoksifiye ettiği belirlenmiştir. Ayrıca ağır metallerle şelat oluşturup onların itrafini arttırmaktadır (180, 704).

3.2.5.1.31. Ebselen

Ebselen selenyum içeren bir maddedir. Antioksidan olarak lipoksijenaz yolunu bloke eder ve ortamdaki GPx'in aktivitesini güçlendirir (459). Ebselen sitoprotektif özelliği olan antiinflamatuvar ve antioksidan bir sentetik ilaçtır (705).

Ebselen, etkin bir hidrojen peroksit toplayıcısıdır. Birtakım ebselen analoglarının, tiyollerin olduğu ortamlarda hidrojen peroksiti süpürdükleri tespit edilmiştir (706) . Ebselen ayrıca güçlü bir peroksinitrit süpürücüsüdür (707).

3.2.6. Total antioksidan kapasite (TAK)

Biyolojik organizmalardaki DNA, lipid, protein ve karbohidrat gibi okside olabilen yapı maddelerinin oksidasyonunu önleyen maddelerin oluşturduğu sisteme "Total antioksidan kapasite" denmektedir (441). Total antioksidan kapasite, canlı organizmalarda bulunan ve henüz keşfedilmemiş antioksidanlarda dahil olmak üzere tüm antioksidanları kapsayan bir parametredir (708). Canlıların total antioksidan kapasitesini meydana getiren antioksidan maddeler; organizmanın fizyolojik veya patolojik faaliyetleri sonucu ortaya çıkan endojen toksik metabolitlerin ve hava kirliliği, radyasyon, ağır metal zehirlenmesi, alkol, sigara gibi eksojen nedenler ile oluşan toksik maddelerin zararlı etkilerini detoksifiye ederler.

Total antioksidan kapasiteyi oluşturan yapılar aynı zamanda, serbest radikallerinde fizyopatolojisinde rol aldığı yaşlanma, demans, malign hastalıklar, dejeneratif bozukluklar, iskemik olaylar gibi patolojik durumlara karşı hücre ve organları korurlar (530).

Organizmadaki total antioksidan kapasitenin en büyük kısmını hücre dışı kompartmanda etki gösteren, plazmadaki ürik asit, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, C vitamini ve E vitamini gibi maddeler oluşturmaktadır. Özellikle ürik asit, albümin ve C vitamini diğerlerine nazaran daha yüksek konsantrasyonlarda

bulduklarından dolayı total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını meydana getirirler (709).

Organizmada antioksidan aktivite gösteren maddelerin bazılarının antioksidan kuvveti diğer bazı antioksidanların varlığında sinerjik olarak güçlenmektedir. Co-enzim Q₁₀'un α -tokoferolün aktif formlarını rejenere etmesi, folik asidin antioksidanların fizyolojik pH'ta zarar görmüş tiyol gruplarını tamir etmesi, vitamin B₆'nın GSH sentezini indüklemesi bu sinerjizme örnek olarak verilebilir (180, 588, 594).

Bazen antioksidanların beraber göstermiş oldukları sinerjizmin tam aksine metabolizmadaki bir antioksidanın miktarının artması diğer bir antioksidan için antagonistik etki göstermekte, onun miktarını veya etkisini azaltmaktadır. Örneğin polifenollerin fenolik asit grubuna ait sinapik asitin ortamda artması ürik asitin konsantrasyon ve etkisinde azalmaya neden olmaktadır (710).

Bundan başka metabolizmada faaliyet gösteren bazı antioksidanların konsantrasyonlarının fizyolojik veya patolojik olarak normalin altına inmesi durumunda, diğer bazı antioksidanların seviyelerinde kompensatuvar bir mekanizma ile artış olmaktadır. GPx'in PLGPx formunun vitamin E eksikliğinde artması, doğumla beraber yenidoğanın plazmasında C vitamini ve ürik asit seviyeleri azalırken bilirubin ve E vitamininin fazlalaşması bu duruma örnektir.

Akut veya kronik hastalıklar sırasında meydana gelen oksidatif yükün verdiği hasarın büyüklüğü oluşan serbest radikal miktarının yanında total antioksidan kapasitesinin yanıtına da bağlıdır. Tüm bunların yanında birçok memeli kronik olarak maruz kaldığı oksidan maddelere karşı adapte olma yeteneğindedir (459, 530).

Vücutta oluşan endojen serbest radikallerin düşük konsantrasyonlarda hücre içi depolardan kalsiyum salınımı, enfektif ajanlara karşı organizmayı koruma, kanser hücrelerinin imhası, redoks sinyalleme gibi bazı yararlı etkileride vardır. Bundan dolayı antioksidanların asıl amacı oksidanları tamamen imha etmek yerine onları metabolizmal faaliyetler açısından optimal seviyede tutmaktır (711).

3.2.6.1. Total antioksidan kapasitenin ölçülmesi

Antioksidanların araştırıldığı çalışmalarda değişik araştırmacılar organizmalardaki total antioksidan faaliyetleri; “Total antioksidan kapasite”, “Total antioksidan aktivite”, “Total antioksidan etkinlik”, “Total antioksidan güç”, “Total antioksidan parametre” veya “Total antioksidan potansiyel” gibi birbirinden farklı tanımlamalar ile adlandırmaktadır. Bilimsel bir çalışmada tek bir yöntemle ölçülen “Total antioksidan aktivite”, o yönteme ait özel koşulları içerdiğinden “Total antioksidan aktivite” tanımlaması yerine değişik deneylerde elde edilen sonuçların “Total antioksidan kapasite (TAK)” olarak adlandırılması hatta daha da spesifik olarak; organizmadaki antioksidanların belirli bir oksidantı detoksifiye etme kapasitesini ölçmek için bu tanımlama daha da özelleştirilerek; “Peroksil radikal süpürücü kapasite”, “Süperoksit süpürücü kapasite”, “Demir iyonu indirgeme kapasitesi” gibi tanımların kullanılması önerilmektedir (712, 713).

Bugüne kadar alınan numunelerde bulunan her bir antioksidan maddenin ayrı ayrı ölçümü için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları şöyledir (459);

- GSH aktivitesi ölçümü: EDTA’lı veya heparinli tam kanda, kolorimetrik yöntemle eritrositlerde ölçülür.
- GPx aktivitesi ölçümü: EDTA’lı tam kanda, ultraviyole (UV) yöntemle eritrositlerde ölçülür
- GR aktivitesi ölçümü: EDTA’lı veya heparinli tam kanda, kolorimetrik yöntemle eritrositlerde ölçülür.
- Glutasyon S-tansferaz aktivitesi ölçümü: Farklı yöntemler ile ölçülmektedir.
- SOD aktivitesi ölçümü: EDTA’lı veya heparinli tam kanda, kolorimetrik yöntemle eritrositlerde ölçülür.
- CAT aktivitesi ölçümü: EDTA’lı veya heparinli tam kanda, titrimetrik yöntemle eritrositlerde ölçülür.
- Vitamin A (β - karoten) ölçümü: Serumda, HPLC ile yapılır. Işıktan korunmalıdır ve serum hemolizli olmamalıdır.

- Vitamin C ölçümü: EDTA'lı, oksalatlı veya heparinli serumda, kolorimetrik yöntemle ve HPLC ile lökositlerde yapılabilir. Serum hemolizli olmamalı, lökositler eritrositlerle kontamine olmamalıdır.
- Vitamin E (α -tokoferol) ölçümü: Heparinli plazma veya serumda, HPLC ile yapılır. Örnekler açlık fazında alınmalı ve ışıktan korunmalıdır.

İster canlı örnekleri olsun ister gıda numuneleri isterse antioksidan kapasite açısından incelenecek başka bir madde olsun herbir antioksidan ajan açısından tek tek ölçüm ve hesaplama yapmak hem zaman hem maliyet hem de imkanlar açısından son derece irrasyonel bir uygulama olacaktır.

Bu nedenle günümüzde antioksidanların tek tek ölçümünden ziyade toplam antioksidan kapasite ölçümleri hem daha kolay, hızlı ve ucuz hem de daha değerli bilgiler verdiği için TAK ölçümü pratikte daha çok yapılmaktadır (532). Total antioksidan kapasitenin ölçülmesi organizmada var olan antioksidanlar arasındaki sinerjik, antagonistik veya kompensatuvar etkileşimleri yansıtması açısından da önemlidir (714).

TAK ölçümleri için günümüze kadar literatürde geçen (modifikasyonları hariç) yirmiden fazla yöntem olmasına karşın Total antioksidan kapasitesinin ölçümü için standardize edilmiş bir yöntem bulunmamaktadır. “Antioksidan Ölçüm Yöntemleri” konulu 2004’te yapılan uluslararası bir kongrede Oksijen radikal absorbans kapasitesi yöntemi (Oxygen Radical Absorbance Capacity, ORAC), Folin-Ciocalteu reaktifi ile toplam fenolik madde analizi yöntemi (Folin-Ciocalteu’s Reagent, FCR) ve Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite ölçüm yöntemi (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, TEAC) gibi yöntemlerde standardizasyon kriterleri tartışılmıştır (712, 715, 716).

Bulunan bu yöntemler oksidan madde, substrat, reaksiyon şartları ve ölçülen değerler açısından oldukça farklı olabilmektedir (717).

Şimdiye kadar geliştirilen yöntemler farklı kaynaklarda farklı şekillerde tasnif edilmiş olsada kullanılan kimyasal reaksiyon açısından iki ana sınıfta ele alınabilirler; “Hidrojen atomu transferine dayanan analiz yöntemleri (HAT)” ve “Elektron transferine dayanan analiz yöntemleri (ET)” (718, 719).

Her ikisinde de esas olarak ölçülen antioksidan kapasitesi yerine oksidan süpürücü kapasitedir (720).

3.2.6.1.1. Hidrojen atomu transferine dayanan analiz yöntemleri (HAT)

ORAC ve Toplam peroksil radikal yakalama antioksidan parametresi yöntemi (Total peroxy Radical trapping Antioxidant Parameter, TRAP) gibi birçok HAT yönteminde ortamda serbest radikal (ROO•) üretmek için “2,2'-Azobis (2-Amidino Propane) diHydrochloride, (AAPH)” gibi bir kaynak kullanılır. Ortamdaki substrat/hedef molekül için (fikoeritrin gibi) antioksidanlar ile radikaller yarışır. Peroksil radikalleri -ortamda yeterli antioksidan varsa- antioksidandan bir hidrojen atomu alır. Böylece radikal ve sustrat/hedef molekül arasındaki reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir (Şekil-38), (718, 721).



Şekil-38: HAT reaksiyonları (ROO•: İyonize peroksil radikali, AH: Hidrojenize antioksidan), (722)

Hidrojen atomu transferine dayanan analiz yöntemleri genellikle azo bileşiklerin bozulması sırasında meydana gelen peroksil radikalleri ile ortamdaki antioksidan ve substratın rekabetine dayanan kompetatif reaksiyonlardır (715, 718). HAT reaksiyonları genellikle ortam çözünürlüğünden ve pH'ından kısmen bağımsız, çok ani meydana gelen tepkimelerdir (723). HAT analiz yöntemleri genel olarak antioksidandaki hidrojenin verilmesiyle serbest radikallerin ortadan kaldırılma ölçümüne dayanır (720).

Başlıca HAT analiz yöntemleri şunlardır (720, 722);

- 1) Oksijen radikal absorbans kapasitesi yöntemi (Oxygen Radical Absorbance Capacity, ORAC)
- 2) Toplam peroksil radikal yakalama antioksidan parametresi yöntemi (Total eroxyl Radical trapping Antioxidant Parameter, TRAP)
- 3) Krosin ağartma (beyazlatma) yöntemi (Crosin Bleaching Assay, CBA)
- 4) DiCloro dihidro Floresin DiAsetat yöntemi (DiChloro dihydro Fluorescein DiAcetate, DCF-DA)

En çok kullanılan HAT yöntemleri, ORAC ve TRAP yöntemleridir (722).

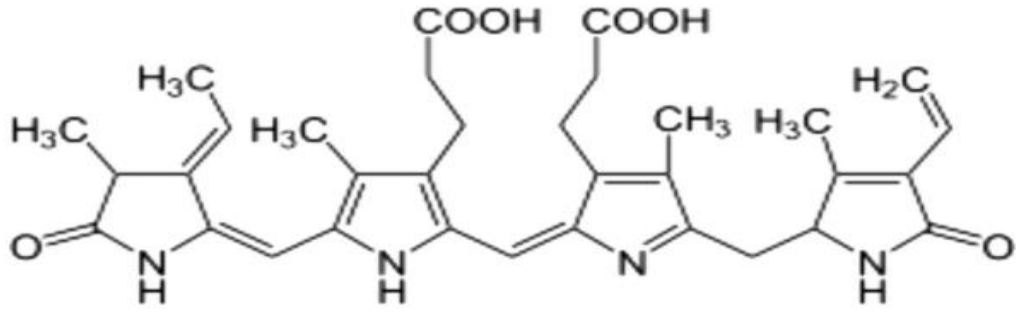
3.2.6.1.1.1. Oksijen radikal absorbans kapasitesi yöntemi (Oxygen Radical Absorbance Capacity, ORAC)

Total antioksidan kapasitenin ölçülmesi için bu yöntemi ilk kez önerenler Cao, Alessio ve Cutler'dir (724).

ORAC yönteminin temelinde, peroksil radikallerinin oksitlediği hedef molekülün, bir antioksidan tarafından ne kadar korunduğu ölçülmektedir. Floresans veya absorbans takibi ile oksitlenen hedef molekülün bozunması izlenir (725).

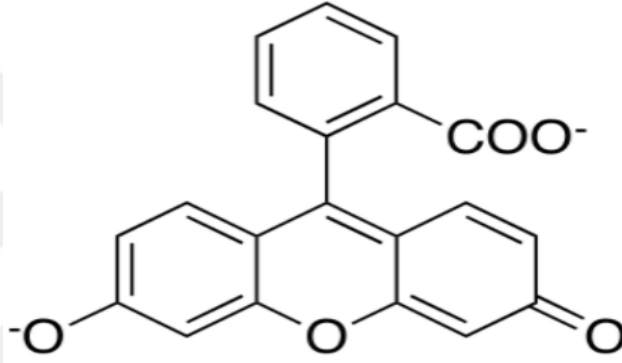
Ortamdaki antioksidan yeterince güçlü ise substratın (hedef molekülün) oksitlenip bozunması önleneceğinden floresans azalması durur. Zaman-göreceli floresans şiddeti grafiği eğrisinin altında kalan alan, o antioksidanın ORAC değerini verir. Bu yöntem ile polifenoller gibi suda çözünen antioksidanların veya karotenoidler gibi de yağda çözünen antioksidanların kapasitesi ayrı ayrı ölçülebilmektedir (718).

Cao ve arkadaşlarının önerdiği yöntemde hedef molekül olarak okside olabilen bir protein olan fikoeritrin kullanılmıştır (Şekil-39). Azalan floresansın nedeni ortamdaki peroksil radikali ile reaksiyona giren fikoeritrinin bozunmasıdır (725, 726).



Şekil-39: Fikoeritrin'in kimyasal yapısı

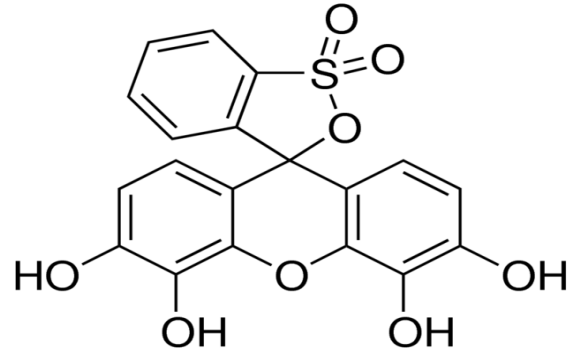
Sonraları hedef molekül olarak fluoressinde kullanılmıştır (Şekil-40), (727).



Şekil-40: Fluoessein'in kimyasal yapısı (721)

Bu yöntemde peroksil radikal kaynağı olarak ise AAPH veya $\text{Cu}_2+\text{H}_2\text{O}_2$ (bakır ve hidrojen peroksit bileşiği) kullanılır (728).

Her iki hedef molekülde yapılan ORAC ölçümlerinde spektrofotometre kullanılır. Eğer test edilen madde, antioksidan aktivitesi yüksek bir yapı ise daha kesin kinetik veri elde etmek için fikoeritrin ve fluoessein reaktiflerinin yerine renkli bir reaktif olan pirogallol red kullanılması tavsiye edilmiştir (Şekil-41). Özellikle saf antioksidanların veya kompleks antioksidan karışımların antioksidan kapasitesinin ölçümlerinde; pirogallol redin test edilen bileşiklerin reaktivitesi ile daha iyi korele olduğu belirtilmiştir. Pirogallol redin kullanıldığı görünür spektroskopi uygulanmasının daha kolay olduğu açıklanmıştır (729).



Şekil-41: Pirogallol Red'in kimyasal yapısı

Çoğu aynı prensibe dayansa da çok sayıda modifiye edilmiş ORAC yöntemi önerilegelmiştir. Bunlardan Elektron Paramanyetik Rezonans temelli ORAC yöntemi (Electron Paramagnetic Resonance-based ORAC method, ORAC-EPR) diğerlerinden farklı olarak ortamda bulunan antioksidan maddenin süpürme eylemi ile AAPH radikal seviyesinin azalmasını direk olarak ölçebilmektedir (730).

ORAC yönteminin en önemli avantajı hem hidrofilik hem de lipofilik ekstrelerin antioksidan kapasitesini ölçebilmesidir. Bu yöntem, 48 veya 96 floresans mikropilaka okuyucu sistem ile entegre edilen robotik sekiz kanallı sıvı işleme sistemi kullanılarak otomatize edilmiş ve böylece çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (731).

ORAC yönteminin en büyük dezavantajı ise sıcaklığa duyarlı bir reaksiyon olduğundan, küçük sıcaklık farklılıklarında bile farklı sonuçların elde edilmesidir. Özellikle ortama AAPH eklenmeden önce reaksiyonun 37°C'de sabitlenmesi gereklidir (732). Diğer bir dezavantaj olan yaklaşık bir saat süren analiz zamanı, yüksek verimlilik sağlayan testlerin geliştirilmesiyle ortadan kalkmıştır (733).

3.2.6.1.1.2. Toplam peroksil radikal yakalama antioksidan parametresi yöntemi (Total peroxy Radical trapping Antioxidant Parameter, TRAP)

Toplam antioksidan kapasite ölçümü için TRAP yöntemini ilk kez kullananlar 1985 yılında Wayner ve arkadaşları ise de Ghiselli ve arkadaşları tarafından daha sonraki yıllarda modifiye edilmiştir. Bu yöntem son zamanlarda bilhassa serum ve plazma antioksidan kapasitesini ölçmede çok sık olarak uygulanmaktadır (728). Bu

yöntemde de florersans ölçümü için hedef molekül olarak fikoeritrin kullanılmaktadır (734).

Wayner'in yönteminde temel espri çözünmüş oksijen tüketiminin ortamdaki lipit peroksidasyon hızının göstergesinin olması ve plazmadaki antioksidanların bu reaksiyonu engelleme kapasitesinin indirek olarak ölçülmesidir (733).

Peroksil radikal kaynağı olarak kullanılan AAPH, plazmaya veya seruma eklendikten sonra hedef molekülün oksidasyonu tepkime süresince harcanan oksijenin miktarının ölçülmesi ile takip edilir. Reaksiyonun "Başlama periyodu" olarak adlandırılan anına kadar plazma veya serumda bulunan antioksidanlar bu oksitlenmeyi azaltır/durdururlar. "Duraklama fazı" olarak adlandırılan başlama periyodunun gecikme zamanı ise, iç standart olarak kullanılan Trolox (6-hidroksil-, 5, 7, 8, tetrametilikroman-2-karboksilik asit) ile karşılaştırılır ve plazmada/serumda bulunan total antioksidan kapasiteyle kantitatif olarak ilişkilendirilir (728).

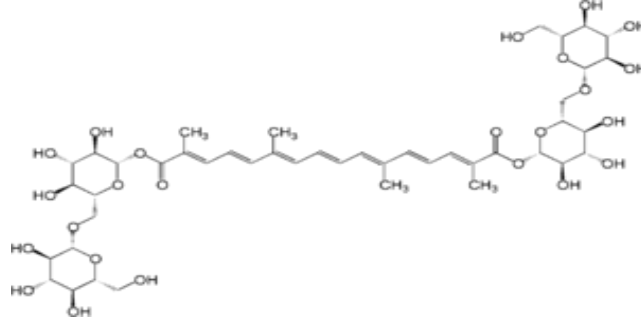
TRAP yönteminde ölçüm sonucu trolox ile kıyas edilerek hesaplanır. Ölçüm birimi katı maddelerde "mmol trolox/kg" şeklinde, sıvı maddelerde ise "mmol trolox/L" şeklinde ifade edilir (734).

Bu yöntemin avantajları: Serum veya plazma gibi biyolojik materyallerdeki TAK ölçümleri için kullanılabilmesi ve GSH, vitamin C, bilirubin ve ürik asit gibi nonenzimatik antioksidanların süpürücü aktivitesini ölçmesidir (718).

TRAP yönteminin en büyük dezavantajı kullanılan oksijen elektrodunun uç noktalarının gerekli zaman boyunca stabilize edilememesi ve devamlı bakım gerektirmesidir (723, 735). Bu yöntemin diğer dezavantajları; zaman alıcı (her bir örnek için yaklaşık iki saat), karmaşık bir yöntem olması ve uygulayıcıların tecrübesine bağımlı olmasıdır (716, 733).

3.2.6.1.1.3. Krosin ağartma (beyazlatma) yöntemi (Crosin Bleaching Assay, CBA)

Klorometrik bir metot olan krosin beyazlatma yöntemini ilk olarak kullananlar Lussignoli ve arkadaşlarıdır (Şekil-42), (715).



Şekil-42: Krosin'in kimyasal yapısı (715)

Bu yöntemde esas ölçülen parametre; ısı ile bozulan AAPH'tan meydana gelen peroksil radikallerinin bir karotenoid olan krosini okside etmesi nedeniyle ortaya çıkan krosinin beyazlama derecesidir. Ortamda bulunan antioksidanlar bu beyazlamayı önlemeye çalışırlar. Oksidasyona uğrayan krosindeki beyazlama AAPH eklendikten sonraki 10 dakika boyunca 443 dalga boyunda spektrofotometre ile izlenir (718, 735, 736).

Ölçülen bu değer, α -tocoferol veya Trolox C ile karşılaştırılarak TAK hesaplanır. Krosin ağartma yöntemi, çözücüler değiştirilerek hem lipofilik bileşiklere hem de hidrofilik bileşiklere uygulanabilir.

Krosin ağartma yönteminin avantajları şunlardır; Bu yöntem ile hem tekli yapılar hem de kompleks bileşikler analiz edilebilmektedir (737). Krosin ağartma yönteminin yüksek işlem hacmi sağlayabilen mikropalakalara tatbiki oldukça kolaydır (738).

Krosin ağartma yönteminin dezavantajları şunlardır; Krosin, safraya rengini veren başlıca kimyasal yapıdır ve safradan ekstrakte edilir. Bu doğal pigment çok çeşitlilik gösterdiğinden kullanılan krosin bileşikleri arasındaki farklılık bazen fazla olabilir (736). Bazı fitokimyasalların reaksiyon hızlarının krosine benzemesinden ve birçok karotenoidin krosinle aynı nanometrede absorbanans göstermesinden dolayı bu yöntemin özellikle gıdalardan alınan numunelere tatbiki sınırlıdır (718). Krosin ağartma yönteminde sıcaklığın kontrolü de kritik bir özellik arz etmektedir (738).

3.2.6.1.1.4. DiCloro dihidro Floresin DiAsetat yöntemi (DiChloro dihydro Fluorescein DiAcetate, DCF-DA)

Valkonen ve Kuusi'nin geliştirdiği bu yöntemin temeli TRAP yöntemine dayanmaktadır (739).

Bu yöntemde de peroksil radikali kaynağı olarak AAPH kullanılır ancak oksitlenecek substrat olarak DCF-DA kullanılır. Peroksil radikallerinin okside ettiği DCF-DA, 2',7-DiChlorodihydroFluorescein'e (DCF) dönüştürülür. DCF 504 nanometrede absorbanısı olan yüksek bir floresandır ve hem florometrik hem de spektrometrik olarak ölçülebilir (728).

3.2.6.1.2. Elektron transferine dayanan analiz yöntemleri (ET)

ET yöntemleri esas olarak antioksidanın oksidantı indirgeme kapasitesini meydana gelen renk değişimi yoluyla ölçen yöntemlerdir. Esas olay elektron transferidir (715).

ET yöntemi ile oluşan redoks reaksiyonunda; antioksidan ve oksidant (tepkimeyi takip için prob olarak ta kullanılır) olmak üzere iki madde rol alır. Oksidant madde antioksidan maddeden bir elektron alıp redükte olur ve antioksidanın konsantrasyonuyla doğru orantılı bir şekilde renk değişimine uğrar (şekil-43). Böylece antioksidan maddenin oksidant maddeyi indirgeme kapasitesi ölçülmüş olur. Antioksidanın indirgeme kapasitesi "Trolox eşdeğeri" veya "Gallik asit eşdeğeri" olarak kaydedilir (712, 718).



şekil-43: ET Reaksiyonları (O: Oksidant, AO: Antioksidant), (722)

ET reaksiyonları genel olarak ortam pH'ına ve çözücüye bağlı olarak daha yavaş meydana gelen tepkimelerdir (723).

Başlıca ET analiz yöntemleri şunlardır (712, 718, 722);

- 1) Folin-Ciocalteu reaktifi ile toplam fenolik madde analizi yöntemi (Folin-Ciocalteu's Reagent, FCR)
- 2) 2,2-Difenil-1-pikril hidrazil kullanarak toplam antioksidan ölçüm yöntemi (1,1-DiPhenyl-2-Picryl Hydrazyl, DPPH)
- 3) Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite ölçüm yöntemi (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, TEAC) veya 2,2'-azino-bis (3-Etil benzo tiazolin-sulfonyl asit) yöntemi (2,2'-Azino-Bis(3-ethylbenz Thiazoline-6-Sulphonic acid), ABTS)
- 4) Bakır (II) indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPric Reducing Antioxidant Capacity, CUPRAC)
- 5) Ferrik iyonu indirgeme antioksidan gücü ölçümü yöntemi (Ferric Ion Reducing Antioxidant Power, FRAP)

Günümüzde en sık kullanılan ET yöntemleri; FCR, TEAC, FRAP ve DPPH'dir (722).

Bu ET yöntemlerinden FCR'nin, antioksidanın oksidantı indirgeme kapasitesinin ölçülmesinde; ORAC'ın ise antioksidanın oksidantı süpürücü kapasitesinin ölçülmesinde kullanılması önerilmektedir (712, 720).

3.2.6.1.2.1.1) Folin-Ciocalteu reaktifi ile toplam fenolik madde analizi yöntemi (Folin-Ciocalteu's Reagent, FCR)

Bu yöntemi ilk önerenler 1999 yılında Singleton ve Rossi olsa da daha sonra bazı bilim insanlarınca farklı uygulamalarıda geliştirilmiştir (740).

FCR'nin biyolojik numuneler, ilaç analizi, gıda ürünleri gibi çok değişik örneklerdeki fenol içeren madde düzeyi veya total indirgeme kapasitesi ölçümleri için modifiye edilmiş uygulamaları bulunmaktadır (741-743).

“Folin-Denis reaktifi” veya “Folin Fenol Reaktifi” de denilen Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR), kimyasal olarak molibdofosfotungstik heteropoliasit yapıda bir bileşiktir. Bu reaktif maddenin varsayımsal aktif merkezi hegzavalent molibdenyumdur (Mo^{+6}). FCR, temel olarak fenolik ve polifenolik antioksidanların

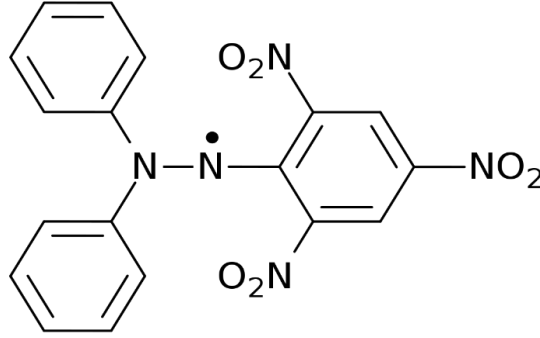
güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir (718). FCR, ticari olarak satılan bir yöntemdir (745).

FCR yönteminin dezavantajları şunlardır; Farklı uygulayıcıların gallik asit yerine; kafeik asit, tannik asit, ferrulik asit, kateşin, vanilik asit gibi farklı referans standartları kullanmaları nedeniyle meydana gelen standardizasyon eksikliğinden dolayı farklı değerler ölçülebilmektedir (716, 744, 746, 747). Kalibrasyon için kullanılan standart maddenin reaktifliği yüksek ise absorbandsıda yüksek olacağından ölçülmekte olan numunenin absorbands değeri rölatif olarak düşük bulunacaktır. Çünkü değerlendirilen maddelerin absorbands değerleri molekül yapılarıyla ilişkili olmakla beraber reaksiyona giren fenolik hidroksil gruplarının sayısı ile de orantılıdır. Örneğin, standart madde olarak iki reaktif hidroksil grubu içeren kafeik asitin alınmışsa kafeik asitin absorbands değeri, bir reaktif hidroksil grubu bulunan fenolün absorbandsından iki kat daha yüksek ölçülecektir (748). Bu yöntemde ortamda bulunan vitamin C, Cu^{+1} , Fe^{+2} , aromatik aminler, sülfür dioksit, gibi diğer indirgeyici bileşiklerdende FCR yapısındaki molibdenyuma elektron transfer edilebilir. İndirgenen molibdenyumun rengi sarıdan maviye döner. Oluşan mavi renkli kompleks yapı aynı şekilde spektrofotometri ile 750-765 nm'de ölçülür. Bundan dolayı ortamda fenolik olmayan başka redükthanlar var ise FCR “toplam fenolik madde ölçümü” için uygun bir yöntem değildir. Son yıllarda geliştirilen bazı FCR yöntemleri ile toplam indirgeyici kapasitenin ölçülmektedir (749, 750). Bu yöntemin uygulanmasının uzun sürmeside rutin analizler için kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca FCR, sulu fazda meydana geldiği için, lipofilik bileşiklerde kullanılamamaktadır (749).

3.2.6.1.2.2. 2,2-Difenil-1-pikril hidrazil kullanarak toplam antioksidan ölçüm yöntemi (1,1-DiPhenyl-2-Picryl Hydrazyl, DPPH)

Bu yöntem 1958'de Blois tarafından bulunsada 1995'te Brand-Williams ve arkadaşları, 1998'de Sanchez ve arkadaşları tarafından geliştirilerek günümüzdeki haline getirilmiştir (728, 751).

DPPH, metanolik çözeltilerde yükseltgenmiş haldeyken 520 nm’de maksimal absorbands veren, kimyasal yapısı itibariyle organik bir azot radikalidir (Şekil-45), (718, 752).



Şekil-45: DPPH Reaktifinin kimyasal yapısı (712)

Bu yöntemde, antioksidan madde (bu antioksidan hidrojen atomu verme eğilimindedir) çözeltisi ile metanol içinde hazırlanmış mor renkli DPPH çözeltisi karıştırılır. İndirgenen DPPH radikali nedeniyle mor renk kaybolmaya başlar. Oluşan karışımın absorbands değeri stabil olana kadar, karışım reaksiyonu 520 nm’de 30 dakika boyunca spektrofotometre ile izlenir (712, 718).

Bazı fenolik bileşikleride DPPH radikaliyle hızlı reaksiyon verebilmektedir. Ancak yavaş meydana gelen ikincil reaksiyonlar, absorbands değerinde süregiden bir azalmaya neden olmakta dolayısıyla birkaç saat içinde bile reaksiyon stabil hale gelmemektedir. Bu nedenden ötürü çoğu yayında, DPPH yönteminin 15. ya da 30. dakikasındaki absorbands ölçümleri esas alınmaktadır (717).

Numunenin antioksidan aktivitesi, numuneye karıştırılan en baştaki DPPH konsantrasyonunun %50’sinin azalması için harcanan antioksidan madde miktarını ifade eden Yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu (The half maximal inhibitory concentration, IC₅₀ⁱ) değeri ile ifade edilir (751). DPPH yöntemi özellikle doğal ekstraktların total antioksidan kapasitesini ölçmede çok sık kullanılmaktadır (752).

ⁱIC₅₀: İnhibe edici özelliği olduğu bilinen maddenin tam inhibisyonu sağlayacak konsantrasyonunun yarı değerini verir.

DPPH yönteminin avantajları şunlardır; Bu yöntem kolay ve hızlı uygulanabilen bir metottur. Ayrıca farklı çözünürlükteki örneklerde kullanılabilir (752). DPPH yöntemi, özellikle meyve ve sebze suları ve ekstraktları için kolaylıkla uygulanabilmektedir (726).

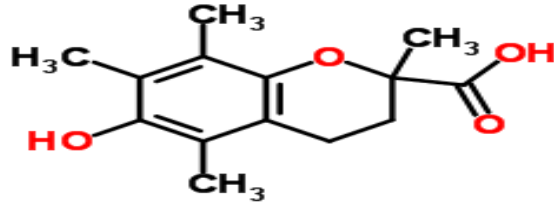
DPPH yönteminin dezavantajları şunlardır; Bu yöntem oksijene, ışığa ve kirliliğe karşı çok hassas olduğundan uygulanmasında bazı sınırlamalar vardır (752). DPPH ile antioksidan madde arasındaki reaksiyon kinetiğinin DPPH konsantrasyonu ile her zaman doğrusallık göstermemektedir. Ayrıca birçok antioksidan bileşik peroksil radikalleri ile çok hızlı, DPPH ile yavaş tepkime vermektedir. Bu nedenle antioksidan kapasitenin tam olarak ifade edilemediği düşünülmektedir (718, 753).

3.2.6.1.2.3. Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite ölçüm yöntemi (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, TEAC) veya 2,2'-azino-bis (3-Etil Benzo Tiazolin-Sulfonik Asit) yöntemi (2,2'-Azino-Bis(3-ethylbenz Thiazoline-6-Sulphonic acid), ABTS)

Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) ölçüm yöntemi 1993'te Miller ve arkadaşları tarafından bulunmuş, 1998'de Arnao ve arkadaşları, 1999'da Re ve arkadaşları, yine 1999'da Van den Berg ve arkadaşları tarafından değişik modifikasyonları geliştirilmiştir (754, 755).

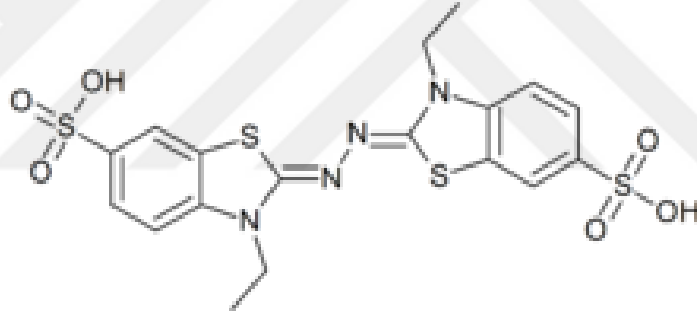
Troloks (6-hidroksi-2, 5, 7, 8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit), canlılarda doğal olarak bulunmayan, E vitaminin eşdeğeri, suda çözünen bir bileşiktir ve TEAC yönteminde referans standart olarak kullanılmaktadır (728).

TEAC yönteminde; troloks referans antioksidan olarak kullanılır ve belli bir derişim aralığında etkinliğinin grafiği hazırlanır. Daha sonra ölçülen antioksidanların aktivitesi troloks ile kıyas edilir (Şekil-46), (712).



Şekil-46: Troloks bileşiğinin kimyasal Yapısı (712)

ABTS ise renksiz, nötr bir bileşiktir ve iyonik hali çeşitli maddelerin toplam antioksidan aktivitesini belirlemede kullanılır (Şekil-47). Bu yöntemdeki ana eseri katyonik/anyonik hale geçen ve mavi-yeşil bir kromofor olan iyonik ABTS'nin 734 nm'deki maksimal olan absorbansının ortamdaki antioksidanlar tarafından engellenmesinin standart madde olan troloksa kıyasla ölçülmesidir (716, 718).



Şekil-47: ABTS Bileşiğinin kimyasal yapısı (712)

Ortamda bulunan/eklenen antioksidanlar, radikal katyonik/anyonik ABTS'yi (TEAC'ın modifiye edilmiş yöntemine göre değişir), elektron bağışısı ile doğrudan indirgeme yoluyla veya hidrojen atomu vererek radikal söndürme yoluyla nötralize edebilirler (bu nedenle, TEAC yöntemi genel olarak ET bazlı bir yöntem olarak sınıflandırılmasına rağmen, HAT mekanizmasını da içermektedir). Bu iki yolun dengesini ortamın pH'ı ve antioksidanların yapısı belirlemektedir (716, 756).

Miller ve arkadaşlarının buldukları ilk TEAC yönteminde antioksidanında bulunduğu ortama eklenen ABTS, ortamdaki hidrojen peroksit ve metilmiyoglobinin reaksiyona girmesiyle meydana gelen ferrilmiyoglobin ile etkileşerek okside hale geçer ve böylece mavi-yeşil, radikal katyonik ABTS⁺ oluşur. Bu radikal katyonik

ABTS⁺ ile reaksiyona giren antioksidanların 734 nm’de ki absorbansta azalma olarak ölçülen mavi-yeşil rengin azalma derecesi; reaksiyonun süresine, antioksidan kapasitesine ve antioksidanın çözeltideki konsantrasyonuna bağlıdır (755, 757).

Arnao ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemde ise ABTS radikalinin oluşumunda yaban turpu peroksidaz (Horse Radish Peroxidase, HRP) enzimi kullanılmıştır. Bu metotta ABTS/Hidrojen peroksit/HRP enzimatik sistemi kullanılarak hem hidrofilik antioksidanların hem de lipofilik antioksidanların kapasitesi ölçülebilmektedir (757, 758).

Re ve arkadaşlarının modifiye ettiği TEAC yönteminde ise potasyum persülfat ile karıştırılan renksiz, nötr ABTS okside olarak radikal katyonik ABTS⁺ haline geçerken oluşan çözeltinin rengide mavi-yeşil olur ve maksimum absorbansı 734 nm’de ölçülür (728, 755, 759). Potasyum persülfat, katyonik radikal ABTS⁺ elde edilmesinde en çok kullanılan oksidandır (716). Ortamdaki antioksidanlar ile reaksiyona giren ABTS⁺ tekrar redükte olup renksiz nötr forma geri döner ve 734 nm’deki absorbansı düşer. Reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir (728, 760).

Orijinal TEAC yönteminde her ne kadar incelenen antioksidanların ABTS radikalini indirgeme kapasitesi ölçülmekteyse de bu antioksidanlar oluşmakta olan ferrilmiyoglobini de indirgeyebilir. Bu durumda ortamda yeteri kadar ferrilmiyoglobin bulunmayacağından antioksidanca bağlanacak radikal katyonik ABTS⁺ oluşumunda azalır. Dolayısıyla istenen optimallikte bir ölçüm yapılamaz (712).

Re ve arkadaşlarının geliştirdiği TEAC yönteminde ise, ABTS’nin potasyum persülfat ile oksidasyonu sonucu katyonik radikal ABTS⁺ meydana gelmektedir. Yani ABTS⁺ radikal katyonu oluşuktan sonra çözeltiliye antioksidan eklenmektedir. Orijinal yöntemde ise ABTS⁺ ortamda bulunan antioksidan varlığında oluşmaktadır (755). Re ve arkadaşlarının modifiye ettiği yöntemde elde edilen katyonik radikal ABTS⁺ oda sıcaklığında ve karanlıkta iki gün dayanıklıdır. Geliştirilen metodun orijinal metottan diğer bir farkı ise hem hidrofilik hem de lipofilik antioksidanların ölçümünde kullanılabilmesidir (712).

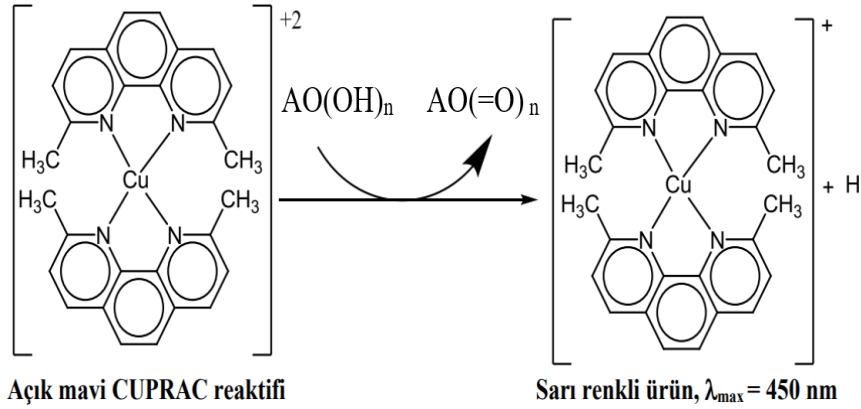
Van den Berg ve arkadaşlarının yönteminde ise bir azo bileşiği olan AAPH kullanılarak ABTS⁻ anyonik radikali elde edilmektedir. Bu yöntemde antioksidanlar ortama ABTS⁻ anyonik radikali oluşmadan ilave edilmektedir. Bu modifiye TEAC yönteminde de hem hidrofilik hem de lipofilik antioksidanların ölçümü yapılabilmektedir (761). İyonik ABTS, özellikle vitamin C, fenoller ve tiyoller gibi birçok antioksidana karşı oldukça reaktif bir radikaldir (762). TEAC yöntemi ile vücut sıvılarının, saf maddelerin, içeceklerin, gıdaların ve besin takviyelerinin total antioksidan kapasitesi ölçülebilir (718, 728, 756). TEAC yöntemi ile ayrıca su, aseton veya kloroformda çözdürülen bütün katı gıda ekstraktlarının total antioksidan kapasitesi ölçülebilmektedir (734).

Diğer radikal süpürücü yöntemlere benzer şekilde TEAC yönteminde günümüzde, mikropilaka ve akış enjeksiyon teknikleriyle otomatikleştirilmiştir (763).

3.2.6.1.2.4. Bakır (II) indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (Cupric Reducing Antioxidant Capacity, CUPRAC)

Bu yöntemin ilk geliştirilen şekli, 1991'de Apak, Tütem ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu yöntemde; Cu⁺² ile 2,9 dimetil-1,10-fenantrolin (Neokuproin, Nc)'inden oluşan ve ılımlı bir reaktif olan oksidan Cu⁺²-neokuproin (Cu⁺²-Nc) reaktifinin, ortamdaki antioksidanlarca 450 nm'de maksimum absorbans veren Cu⁺¹-neokuproin'e (Cu⁺¹-Nc) indirgenme derecesi hesaplanır. Böylece antioksidan kapasite ölçülmüş olur. Bu yöntem ile sistein, vitamin C, vitamin E, plazma antioksidanları, gıda polifenoller ve flavonoidler gibi antioksidanların kapasiteleri yapılan çalışmalarda başarılı bir şekilde ölçülmüştür (764-767).

Bu yöntemde fenolik hidroksiller, redoks reaksiyonu ile kinon yapılarına dönüşür ve bu redoks reaksiyonu sonucunda oluşan Cu⁺¹-Nc, 450 nm'de maksimum absorbans verir. Meydana gelen sarı rengin nedeni metalden liganda bir yük aktarımının olmasıdır (Şekil-48). Cu⁺¹-Nc kompleksinin tetraedral yapısının daha düzgün olması nedeniyle; Cu⁺²-Nc reaktifine göre moleküler gerginliği azalmış ve kararlı hale gelmiştir. Günümüzde araştırma laboratuvarında bu yöntem ile birçok gıdanın TAK düzeyi ölçülmektedir (764).



Şekil-48: CUPRAC Yönteminde Cu^{+2} -Nc reaktifinin antioksidanlarla (AO(OH)_n) reaksiyonu neticesinde sarı renkli Cu^{+1} -Nc'in oluşumu (764)

Bu yöntem sonraları insan serumunda ve bitki ekstraktlarında “Kuprik (Cu^{+2}) iyonunu indirgeme potansiyeli” ölçülmesi suretiyle TAK tayini için geliştirilmiş ve 2004’te bugünkü tanımlamasıyla “Bakır (II) İndirgeyici Antioksidan Kapasite yöntemi (CUPric Reducing Antioxidant Capacity, CUPRAC)” olarak isimlendirilmiştir (712, 764, 768).

Yöntemin basit ve ucuz olması, geniş alanda uygulanabilmesi, reaksiyon pH’ının kolay ayarlanabilmesi, rejanların kolay kullanılabilmesi, reaksiyonun stabil seyretmesi ve hem hidrofilik antioksidanlara hem de lipofilik antioksidanlara uygulanabilmesi; CUPRAC yönteminin avantajlarıdır (719, 764).

3.2.6.1.2.5. Ferrik iyonu indirgeme antioksidan gücü ölçümü yöntemi (Ferric ion Reducing Antioxidant Power, FRAP)

Benzei ve Strain’in geliştirdiği bu yöntemde ferrik demirin ferröz demire indirgenme kapasitesi yoluyla ortamda bulunan antioksidanlarının toplam miktarı hesaplanmaktadır. Ortamda az miktarda bulunan Fe^{+3} ’in, 2,4,6-Tri Pyridyl-s-Triazine (TPTZ) ile reaksiyonu neticesinde meydana gelen Fe^{+3} -TPTZ kompleksi düşük pH’ta antioksidanlarca indirgenerek Fe^{+2} -TPTZ kompleksine çevrilir. Fe^{+2} -TPTZ kompleksi, koyu mavi renkli olup 593 nm’de maksimum absorbanı sahiptir (722, 769).

FRAP yönteminde oluşan absorbans 4 dakika izlenir ve ölçüm sonuçları troloks eşdeğeri olarak belirtilir. Özellikle tannik asit ve kafeik asit gibi polifenol içeren antioksidanların olduğu çözeltilerde reaksiyon daha uzun sürebilmektedir. Bu gibi hallerde izleme süresi 30 dakikaya kadar uzatılabilir (715, 716).

Ölçüm birimi katı maddeler için “mmol Fe⁺²/kg” şeklinde, sıvı maddeler için ise “mmol Fe⁺²/L” şeklinde ifade edilmektedir (734).

FRAP yönteminin ucuz, hızlı ve kolay bir metot olması gibi avantajları varken sülfidril grubuna (-SH) sahip antioksidanları ölçememesi, sadece demir iyonunu esas aldığı için fizyolojik ve mekanik antioksidanların aktivitelerinin ölçümüne uygun olmaması gibi dezavantajları vardır (712, 716).

3.2.7. Oksidatif stres (oksidatif yük)

Serbest radikaller konusunda ifade edildiği gibi serbest radikaller, nonradikal reaktif maddeler ve bunlara yol açan tüm diğer maddeler “Oksidanlar” olarak tanımlanmakta; antioksidanlar konusunda belirtildiği gibi de, serbest radikalleri inaktive ve detoksifiye eden, serbest radikallerin yol açtığı oksidasyonları önleyen maddelere de “Antioksidanlar” adı verilmektedir (528, 531).

Organizmadaki oksidan maddelerin miktarındaki oluşum hızının (total oksidan kapasite) ortadan kaldırılma hızından (total antioksidan kapasite) fazla olması durumu “Oksidatif stres (Oksidatif yük)” ifadesiyle tanımlanmaktadır (770).

İlk kez 1979 yılında Hidrojen peroksit ile ilgili bir araştırma nedeniyle literatüre giren oksidatif stres için “Oksijen toksikolojisi, Prooksjen stres, Redüktif stres” gibi adlar da kullanılmıştır (445).

Yukarıda yapılan tanımdan da anlaşılacağı üzere metabolizma için tehlike arzeden bir oksidatif stresten bahsettiğimizde organizmada tek başına meydana gelen antioksidan madde azalmasının yanında mutlaka artan bir oksidan madde yükünün olması da gerekmektedir. Çünkü metabolizmada normal fonksiyonları bozacak kadar bir oksidan madde miktarı yoksa tek başına antioksidanların azalması ile organizma için bir tehlike oluşmamaktadır. Bunun aksine fazlaca artmış bir oksidan madde

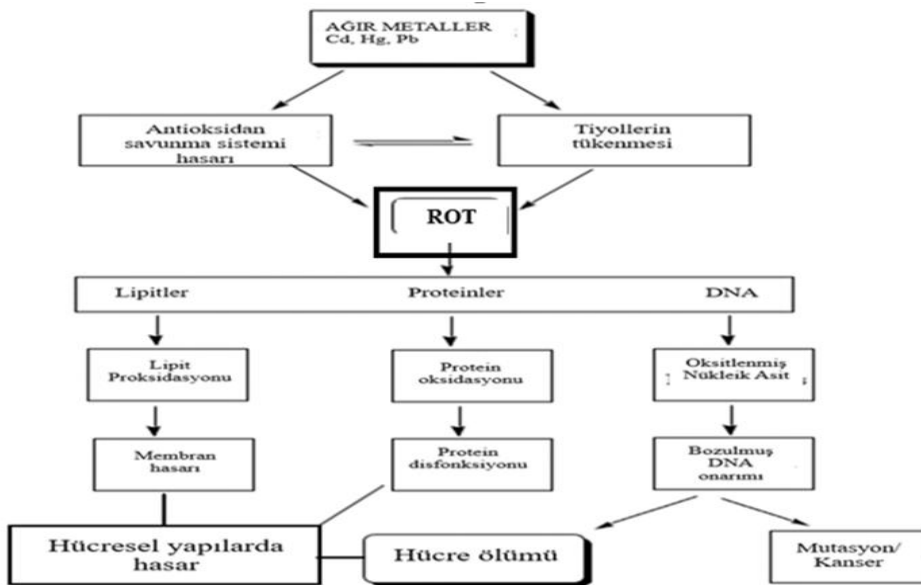
oluşumunda yeterli oranda antioksidan varlığı da organizmayı zarar görmekten koruyabilmektedir (770).

İç ve dış olumsuz koşullardan uzak normal şartlardaki sağlıklı bir organizmada oksidan maddelerin metabolizmal oluşum hızı ile antioksidanlarca ortadan kaldırılma hızı bir denge içerindedir. İkisi arasındaki bu duruma “Oksidatif denge” denilmektedir. Oksidatif denge korunduğu müddetçe organizma oksidan maddelerden zarar görmemektedir (516).

Organizmalardaki total oksidan seviyenin, total antioksidan seviyeye yüzde olarak oranlanması ise bize “Oksidatif stress indeksini (OSİ)” verir. Bu indeksin normal sınırların üstüne çıkması organizmaya zarar verebilmekte; toksik, patolojik, kanserojen, mutajenik ve dejeneratif durumlara yol açabilmektedir (771).

3.2.8. Ağır metallerin total antioksidan kapasiteye toksik etkileri

Tezimizin iki ana konusu olan ağır metal maruziyeti ve TAK arasındaki ilişki bağlamında son yıllarda yapılan çalışmalar incelediğinde ağır metal ile zehirlenmenin, metabolizmanın antioksidan savunma sistemi üzerinde birtakım (bazıları hala açıklanamamış) olumsuz etkilere neden olduğu görülmektedir (Şekil-49).



Şekil-49: Ağır metal kaynaklı reaktif oksidatif stresin yol açtığı önemli hücresel hasar mekanizmaları (4)

Dünya atmosferindeki diatomik oksijen molekülleri (O_2), canlı hücrelerdeki reaksiyonları katalize eden en önemli ajandır. Anaerobik koşullar altında yaşamaya özel olarak adapte edilen organizmalar dışında, tüm insan, hayvan ve bitkilerin verimli bir enerji üretimi için oksijene ihtiyacı vardır (450).

Hücrelerin normal metabolizmal faaliyetlerinde de oksijenin kullanıldığı reaksiyonlar sırasında; lipit peroksidasyonuna yol açabilen, proteinleri ve DNA'yı denatüre edebilen, hücreye hem sitotoksik hem de genotoksik zararlar verebilen serbest radikallerin üretildiği zincir reaksiyonlar oluşur (772, 773). Ancak oksidan/antioksidan dengesi normal olarak çalışan hücrelerde bu etkiler hemen detoksifiye edilir (516).

Peryodik cetvelin B Grubunu oluşturan geçiş metallerinin bazıları (demir, bakır ve altın gibi) redoks döngüsüne uğrarken (redoks-aktif metaller), büyük bölümü (kurşun, kadmiyum, cıva ve mangan gibi) redoks döngüsüne girmezler (redoks-inaktif metaller) ve hücrelerdeki antioksidan maddeleri tüketirler. Redoks-aktif veya redoks-inaktif metaller, hidroksil radikali (HO), süperoksit radikali (O_2) veya hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi ROT'nin üretiminde bir artışa neden olur. Bu durum organizmada oksidatif stres olarak bilinen bir duruma yol açar ve hücredeki yapılar zarar görebilir (4).

Ağır metal toksisitesine maruz kalmış hücrelerdeki bu toksik metaller, süperoksit anyonu üretmek için iki aşamalı bir işlem ile doğrudan moleküler oksijenden serbest radikaller üretebilir. Ağır metalin devam eden mevcudiyetinde, oluşan süperoksit anyonları daha sonra hidrojen peroksit üretimine de yol açabilir (394). Yapılan çalışmalar toksik metal maruziyetinde ROT üretiminden sorumlu olan birden fazla mekanizmanın varlığını göstermektedir. Bunlardan tiyol içeren antioksidanların olumsuz etkilenmesi, lipit peroksidasyonunun artması, ROT üretimi ve metabolizmadaki diğer antioksidan savunma sistemlerine verilen hasar, tüm redoks aktif ve inaktif toksik metaller için iyi bilinmektedir (4).

Kadmiyum, cıva ve kurşun gibi ağır metaller elektronlarla kovalent bağ yapma afinitesine sahiptirler. Bu bağlar genellikle hücre yapılarının sülfidril grupları ile meydana gelir (97). Memeli hücrelerindeki protein yapısında olmayan sülfidril gruplarının %90'ından fazlasını GSH oluşturur (775). Ağır metallerin GSH ile

etkileşimi, birçok metalin toksik etkisinin en önemli parçasıdır (71). Kurşun, kadmiyum, cıva ve arsenik gibi Redoks-inaktif toksik metaller hücrelerin başlıca antioksidan rezervlerinin tükenmesinde (GSH ve sülfidril grubu içeren protein yapılı antioksidanlar gibi) ve toksisitede önemli bir role sahiptirler.

Ağır metallerin antioksidan sistem üzerindeki aydınlatılmış tüm etkilerine rağmen hala ağır metallerin antioksidan yapılar üzerinde bilinmeyen birçok etkisi bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili daha geniş ve detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.3. Kapalı Otopark

Sanayileşme çağı ile beraber dünya ülkelerinin hemen hepsinde kırsaldan şehire doğru zaman zaman artan ivmelerle büyük göç dalgaları olmuştur. Bu göçler özellikle son yüzyılda başta gelişmiş ülkeler olmak üzere neredeyse tüm ülkelerde bir veya birkaç metropol meydana gelmesine sebebiyet vermiştir. En çok geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde olsa da hemen tüm ülkelerde bu kontrolsüz göç dalgaları artan nüfus ile birlikte bu mega şehirlerde çarpık kentleşme ve yapılaşmayı beraberinde getirmiştir. Buna ek olarak şehir trafiğine çıkan motorlu araç sayısındaki artışla korele bir halde bu devasa kentlerin merkezi bölgelerinde bu araçların park edebilmesi için, üstlerinde bazen yollar bazen binalar bazende meydanların olduğu normal yüzeyin altında olacak şekilde kapalı otoparklar inşa edilmiştir. “Yol, meydan, yeşil saha, parklar ile kamu kurum ve kuruluşlarına ait veya tahsisli taşınmazların bahçelerinin, tamamen tabii zemin veya tesviye zeminin altında kalmak üzere, uygulama imar planı kararı ile belirlenmek ve mevcut ağaç dokusu ve zemin yapısı dikkate alınarak, ağaçlandırma ve bitkilendirme için yeterli derinlikte toprak örtüsü bırakılmak, mevcut dokuya zarar vermemek ve ilgili standartları sağlamak şartı ile yapılan kapalı otoparklardır” şeklinde tanımlanan bu otoparklar ile bilhassa yer sorununun olduğu bölgelerde otopark sorununa çare bulunmaya çalışılmıştır (774).

Bu megakentlerin merkezi bölgelerindeki araç park sorununa deva olması için yapılan kapalı otoparkların başta buralarda çalışanlar olmak üzere insan ve çevre sağlığına olumsuz etkilerinin olduğu ortaya çıkmıştır (802). Kapalı bir alanda çalışan

araçların egzozlarından çıkan gazların, içerdikleri ağır metal ve kimyasal maddeler nedeniyle hem insan hem de çevre sağlığını tehdit ettiği tespit edilmiştir (3). Bu araştırmanın ana konusuda bu tehlide en çok maruz kalan kapalı otopark çalışanlarının kanlarında cıva, kurşun, kadmiyum, krom ve nikel ağır metalleri ile bu ağır metallere olumsuz etkilendiği yukarıdaki bölümlerde açıkça ortaya konulan serum total antioksidan kapasitesinin ölçülmesidir.



4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Özellikleri

4.1.1. Araştırmanın yeri

Bu araştırma Diyarbakır Sur, Yenişehir, Bağlar ve Kayapınar ilçelerinde bulunan 35 kapalı otoparkta gerçekleştirilmiştir.

4.1.2. Araştırmanın zamanı

Bu araştırma Diyarbakır Sur, Yenişehir, Bağlar ve Kayapınar ilçelerinde 31.03.2017 ile 07.11.2017 tarihleri arasında yapılmıştır.

4.1.3. Araştırmanın tipi

Bu araştırma tanımlayıcı-kesitsel tiptedir. Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02.06.2016 tarih 335 sayılı kararı ile yürütülmüştür (bkz. Bölüm 9.1. Etik Kurul Kararı). Çalışmamız Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından desteklenmiş ve ölçümler Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜBTAM) laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

4.1.4. Araştırmanın evreni ve örnekleme

Bu araştırmanın evreni, Diyarbakır büyükşehir il merkezindeki Sur, Yenişehir, Bağlar ve Kayapınar merkez ilçelerinde bulunan kapalı otoparklarda çalışan kişilerdir, örnekleme ise bu kapalı otoparklarda çalışıp araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edip onam formunu imzalayan (bkz. Bölüm 9.2. Onam Formu), anket formunu dolduran (bkz. Bölüm 9.3. Anket Formu) ve alınan kan numuneleri tam olarak çalışılan kapalı otopark çalışanlarıdır.

4.1.5. Araştırmanın veri toplama yöntemi

Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden otopark çalışanları, araştırma konusunda yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş ve daha önce hazırlanmış onam formlarına imzalı onayları alınmıştır, ayrıca katılımcılara sosyal, ekonomik, sağlık ve demografik bilgileri içeren 20 soruluk bir anket uygulanmıştır. Araştırma kapsamında 76 erkek kapalı otopark çalışanından, iş yerlerinde Dr. F. Sacit Öztoprak tarafından; kurşun, cıva, kadmiyum, nikel ve krom analizi için metal içermeyen eser element tüpüne ve TAK analizleri içinde biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alınmıştır.

4.1.6. Araştırmanın istatistiksel analiz yöntemi

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 For Windows İstatistik Paket Programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler; geometrik ortalama, aritmetik ortalama, medyan değer, en çok tekrarlanan değer, standart sapma, minimum değer ve maksimum değer ile kategorik değişkenler; sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk Testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Nümerik olup normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişki için Spearman's rho Korelasyon analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, normal karşılaştırmalarda $p \leq 0,05$, Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U Testi karşılaştırmasında ise $p \leq 0,017$ istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4.1.7. Araştırmanın kısıtlılıkları

Çalışmada 99 kişiden kan alınmıştır. Numunelerden 12'si çözülemediği için ağır metal düzeyleri çalışamadığından, 6 kişi onam formunu imzalamadığından, 5 kişi de anketi doldurmadığından dolayı değerlendirme dışı kalmıştır. DÜBAP'tan alınan destek ile ancak örnekleminin laboratuvar masrafları karşılanabilmiştir. Finansmanı sağlanamadığından dolayı kontrol grubu oluşturulamamıştır. Ağır metaller için ATSDR'nin başka birçok araştırmada da referans değer olarak alınmış

sınır değerleri, TAK içinse kullanılan “Rel Assay Diagnostics Kit” prospektusunda normal poplasyon için verilen değerler karşılaştırma için kullanılmıştır.

4.2. Anket Formu

Çalışmaya gönüllü olarak katılan kapalı otopark çalışanlarına dört bölüm halinde toplam 20 soruluk bir anket yüz yüze görüşmeyle uygulanmıştır (bkz Bölüm 9.3. Anket Formu). Ankette 1, 2, 3, 8. ve 20. sorular katılımcıların kimlik bilgileriyle, 4-7 arası sorular katılımcıların sosyo-ekonomik durumuyla, 9-11 arası sorular katılımcıların zararlı alışkanlıklarıyla, 12-15 arası sorular ise katılımcıların yaşadıkları haneyle, 16-19 arası sorular ise katılımcıların sağlık durumları ile ilgilidir.

4.3. Gereç

4.3.1. Ağır Metal lm için kullanılan gereçler

4.3.1.1. Ağır metal ölümü için kullanılan kimyasal maddeler

- | | |
|---|---------|
| ➤ Nitrik asit (%65 HNO ₃) | Merck |
| ➤ Hidrojen peroksit (%30-31 H ₂ O ₂) | Merck |
| ➤ Multi element calibration standart 2A | Agilent |
| ➤ Multi element calibration standard 2A-Hg | Agilent |
| ➤ Tuning solüsyonu | Agilent |
| ➤ ICP-MS İnternal standard mix solüsyonu | Agilent |
| ➤ CE278K Mussel Tissue Reference Material | ERM |

4.3.1.2. Ağır metal lm için kullanılan aletler

- | | |
|------------------------|------------------------|
| ➤ Soğutucu dolap | CLG-650 Jeitech |
| ➤ Mikrodalga fırın | Mars X press |
| ➤ ICP-MS 7700x | Agilent |
| ➤ Sample Cup 2 ml Vial | Pothtech Elkay |
| ➤ Hassas terazi | Mettler Toledo 4 digit |

- | | |
|--|-------------------------|
| ➤ Manyetik karıştırıcı | Mirak Thermolyne |
| ➤ Su pürifikasyon sistemi | Human UP 900 Scholar-UV |
| ➤ Etüv | Memmert |
| ➤ Otomatik pipetler | Eppendorf |
| ➤ Trace Element Serum tüpleri | Becton Dickinson |
| ➤ Soğuk zincir taşıma kabı | Pharma Turka |
| ➤ Yüksek saflıkta (>% 99,999) helyum tüpü | Linda |
| ➤ Yüksek saflıkta (>% 99,999) argon tüpü | Linda |
| ➤ Polipropilen kapaklı tüpler (15, 50 ml' lik) | |
| ➤ Cam malzemeler | |

4.3.2. Total antioksidan kapasite ölçümü için kullanılan gereçler

4.3.2.1. Total antioksidan kapasite ölçümü için kullanılan kimyasal maddeler

- | | |
|--|-----------------------|
| ➤ Reagent 1 koruyucu asetat solüsyonu (50 ml, 0,4 mol/L) | Rel Assay Diagnostics |
| ➤ Reagent 2 ABTS solüsyonu (10 ml, 30 mmol/L) | Rel Assay Diagnostics |
| ➤ Standart trolox solüsyonu (3 ml, 1 mmol/L) | Rel Assay Diagnostics |
| ➤ QC Level 1 trolox solüsyonu (3 ml, 0,5 mmol/L) | Rel Assay Diagnostics |
| ➤ QC Level 2 trolox solüsyonu (3 ml, 2 mmol/L) | Rel Assay Diagnostics |

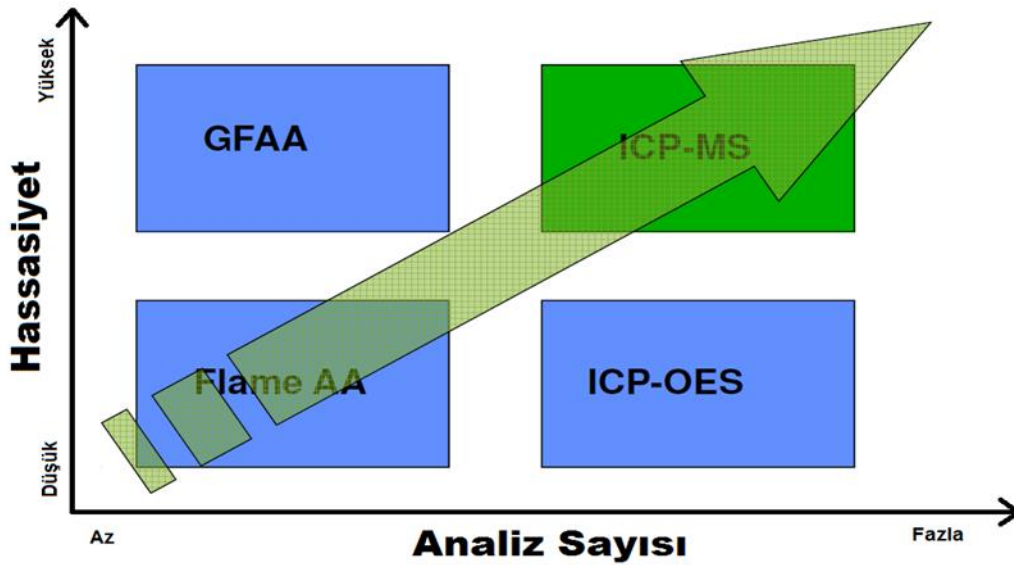
4.3.2.2. Total antioksidan kapasite ölçümü için kullanılan aletler

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| ➤ Derin dondurucu dolap | FMG-650 Jeitech |
| ➤ Mikroplaka spektrofotometre | Thermo scientific |
| ➤ Mikroplate yıkayıcı | Thermo scientific |
| ➤ CN 090 Santrifüj cihazı | Nüve |
| ➤ Su pürifikasyon sistemi | Human UP 900 Scholar-UV |
| ➤ Serum tüpleri | Becton Dickinson |
| ➤ Otomatik pipetler | Eppendorf |
| ➤ Tüpler | Eppendorf |
| ➤ Soğuk zincir taşıma kabı | Pharma Turka |

4.3.3. Ağır metal analizi ve total antioksidan kapasite ölçümleri için kullanılan cihazlar

4.3.3.1. İndüktif eşleşmiş plazmalı kütle spektrometrisi (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometre, ICP-MS) cihazı

Günümüzde metal analizi tayini için en çok tercih edilmekte olan yöntemler; İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), AAS, Grafit Fırınlı Atomik, Absorbsiyon Spektrometresi (GF AAS) ve İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Optik (Atomik) Emisyon Spektrometrisi (ICP-O(A)ES)'dir. ICP-MS yönteminin ve diğer üç yöntemin birbirine göre hassasiyet ve analiz sayısını gösteren grafik olarak Şekil-50'de verilmiştir (776).



Şekil-50: Metal analizi için en sık kullanılan dört yöntemin hassasiyet-analiz sayısı grafiği (777)

ICP-MS, bir gaz (genellikle argon gazı) ve yüksek sıcaklık ile moleküler bağları kırılan ve atomları iyonlaştırılan örnekleri analitik olarak ölçen bir cihazdır (778).

ICP-MS cihazı ICP-O(A)ES cihazından farklı olarak hem sıvı hem de katı örnekleri analiz edilebilmektedir. Örneklerin cihaza zarar vermemesi ve sağlıklı bir ölçüm yapılabilmesi açısından sıvı örnekler ile çalışılırken örneklerde askıda katı partiküllerin bulunmaması gerekmektedir. Ayrıca organik madde miktarının %2'nin, toplam çözünmüş katı madde içeriğinin de %0,1'in altında olması gerekir. Bu

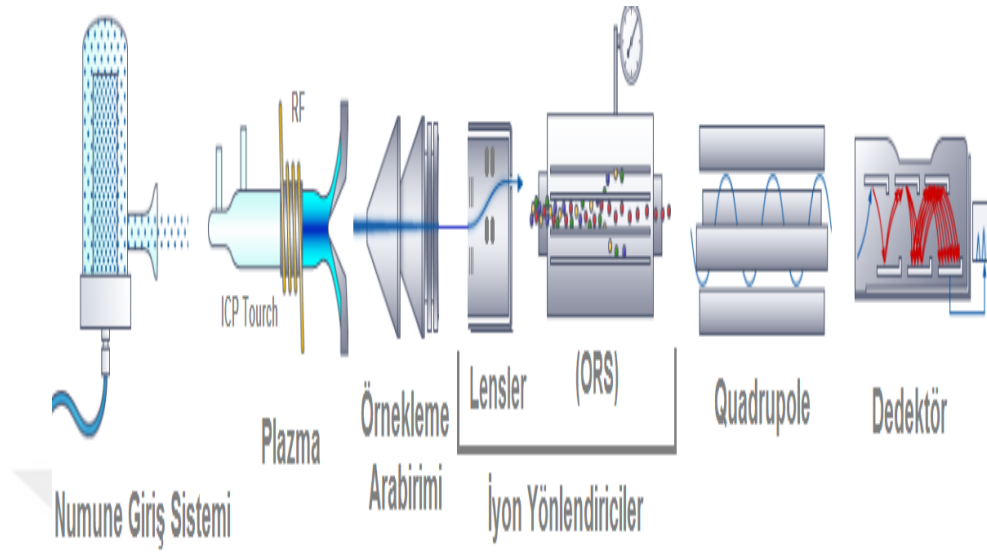
nedenle analizi yapılacak sıvı örneklerin por çapı 0,45 mikron olan filtrelerden geçirilmesi gerekmektedir. Katı haldeki örnekler ile çalışılırken analizi yapılmak istenen ağır metallerin ve örneklerin cinsine (biyolojik, jeolojik vb.) göre farklı ön işlemlere tabi tutularak solüsyon haline getirilmeleri gerekir. Katı örnekler (analiz yöntemine ve metoda göre değişmekle beraber) önce yüksek basınçlı teflon kaplara konulup üzerlerine çözücü olarak nitrik asit (HNO_3), perklorik asit (HClO_4) veya hidroklorik asit (HCl) gibi güçlü asitler eklenerek eritilir. Ardından mikrodalga fırınlarda yakılır ve analize başlamadan önce saf su eklenerek çözelti haline getirilir (779).

ICP-MS cihazı katı ve sıvı örneklerdeki eser elementlerin direk olarak ölçülmesinde kullanılabilir. Birden fazla elementin aynı anda analiz edilmesinde, izotop oranlarının belirlenmesinde, elementlerin büyük çoğunluğunun nicel, nitel ve yarı-nitel tayinlerinde sık olarak kullanılan ICP-MS'in çalışma aralığı diğer yöntemlere oranla çok daha geniştir (780).

ICP-MS cihazı ile katı veya sıvı örneklerde, 76 element aynı anda ve çok düşük derişimlerde (nanogram/L veya pikogram/L gibi) çok hassas ve hızlı bir şekilde analiz edilebilmektedir. Öyleki ICP-MS ile bir örnekteki 35 farklı elementin ölçümü üç dakikadan daha az bir zamanda yapılabilmektedir (778).

ICP-MS cihazı temel olarak şu bölümlerden oluşur (Şekil-51), (780);

1. Örnek giriş sistemi (Sample introduction)
2. İndüktif eşleşmiş plazma (ICP) bölümü
3. İnterfaz bölümü
4. Vakum sistemi.
5. İyon lens sistemi,
6. Kütle seçici (Mass filter)
7. Dedektör (Electron multiplier tube)

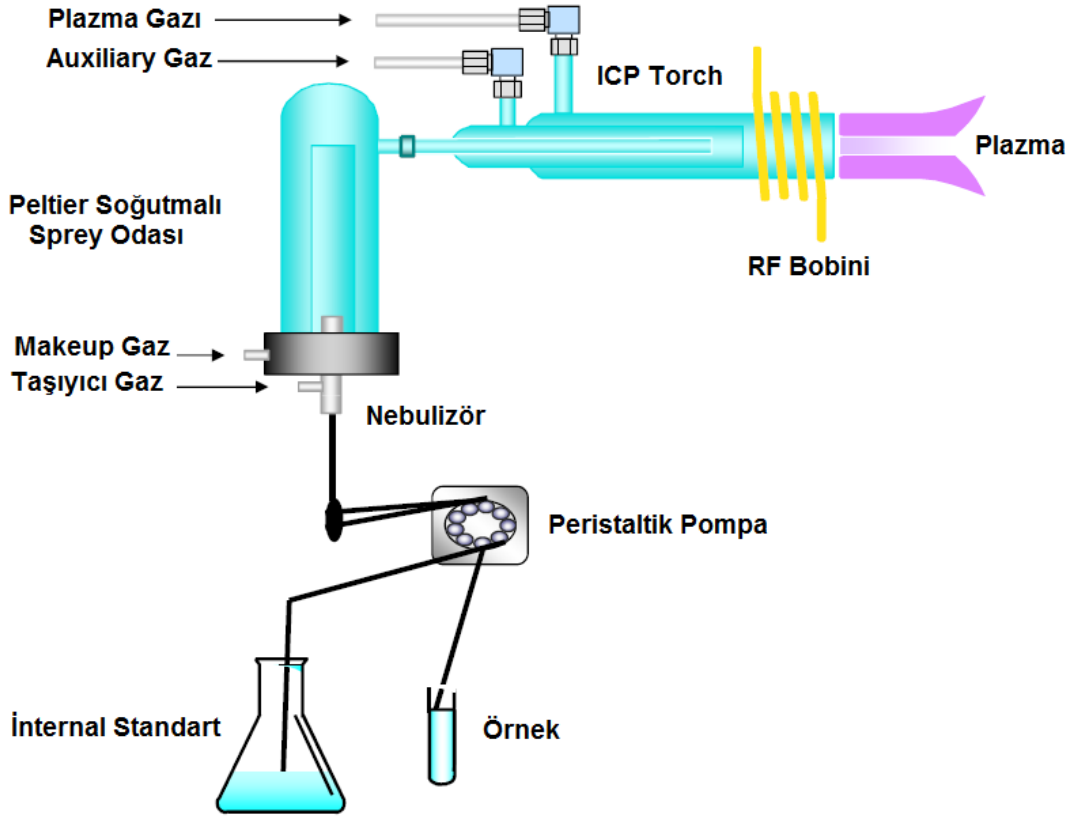


Şekil-51: ICP-MS Cihazının bölümleri (777)

4.3.3.1.1. Örnek giriş sistemi

Örnek gönderici sistemi üç temel kısımdan meydana gelir (Şekil-52). Bunlar; peristaltik pompa, nebulizör ve spray odacıdır. Bu sistemin esas amacı örneklerin cihaz içerisine girmesini sağlamaktır. Peristaltik pompa, devamlı olarak vakum sağlayarak örneğin spray odacığına ulaşmasını bu odacıkta oluşan büyük damlacıklarında atığa gitmesini sağlar. Nebulizör vasıtasıyla da çözelti halindeki örnek ve argon gazı aerosol haline gelir. Spray odacığında aerosol haline gelen örnek enjektör vasıtasıyla ICP bölümüne ulaştırılır.

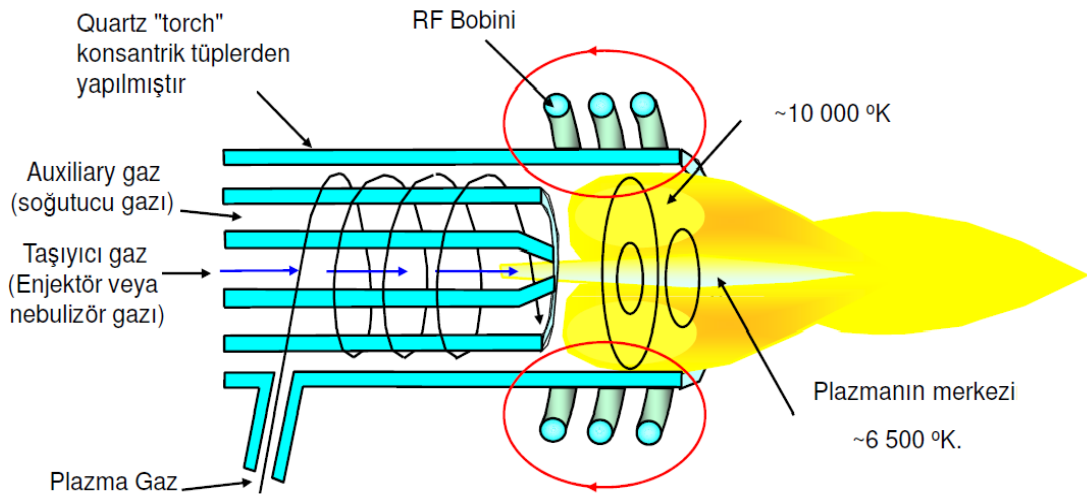
ICP-MS cihazında çeşitli sisleştirciler, elektrotermal ısıtma, lazerle parçalama, hidrür oluşturma, akış enjeksiyon sistemi, gibi birçok yöntem kullanılabilir (780).



Şekil-52: ICP-MS Cihazı örnek giriş sistemi ve ICP Torch (777)

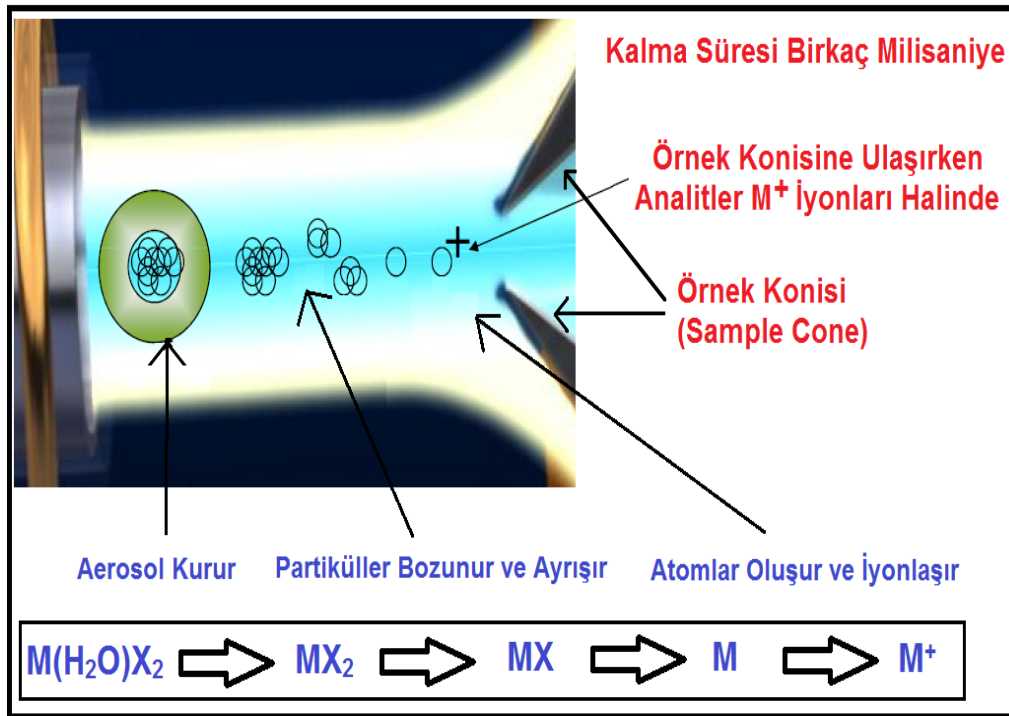
4.3.3.1.2. ICP Argon plazma

Aerosol plazma bu bölümdeki ICP torch ve radyo frekans (RF) bobininden geçerken alev şeklini alır (Şekil-53). İndüktif Eşleşmiş Plazma, ısıtılmış yüksek enerjili bir gaz (genellikle argon gazı) ile iyonize hale gelmiş bileşik veya molekül atomlarından oluşur. 6000-8000°C'ye ulaşan sıcaklıkta plazma haline gelen argon gazına bir radyo frekans jeneratörü vasıtasıyla genellikle 27 veya 40 MHz'lik radyo sinyalleri verilir. Yüksek sıcaklıktaki argon gazı ve örneğin uzun süreli muamelesi, çözücünün tamamen buharlaşmasına ve örneğin önce tamamen atomize olmasına ardından da iyonize olmasına neden olur. Tüm bu işlemler kimyasal olarak inert bir ortamda meydana gelir. İyonize olan örneğin yapısındaki elektronlar uyarılır ve spesifik olarak 19 dalga boyunda foton yayar. İşte bu foton yayılımı sırasında örneğin elementel kompozisyonu saptanır (779, 781, 782).



Şekil-53: ICP-MS Cihazının ICP-Torch ve RF Bobini kesiti (777)

Taşıyıcı gaz vasıtasıyla örnek giriş sisteminden plazma merkezine taşınan örnek aerosolları kuruma ve ayrışma safhalarından sonra atomize ve iyonize olma safhalarından geçerler (Şekil-54).

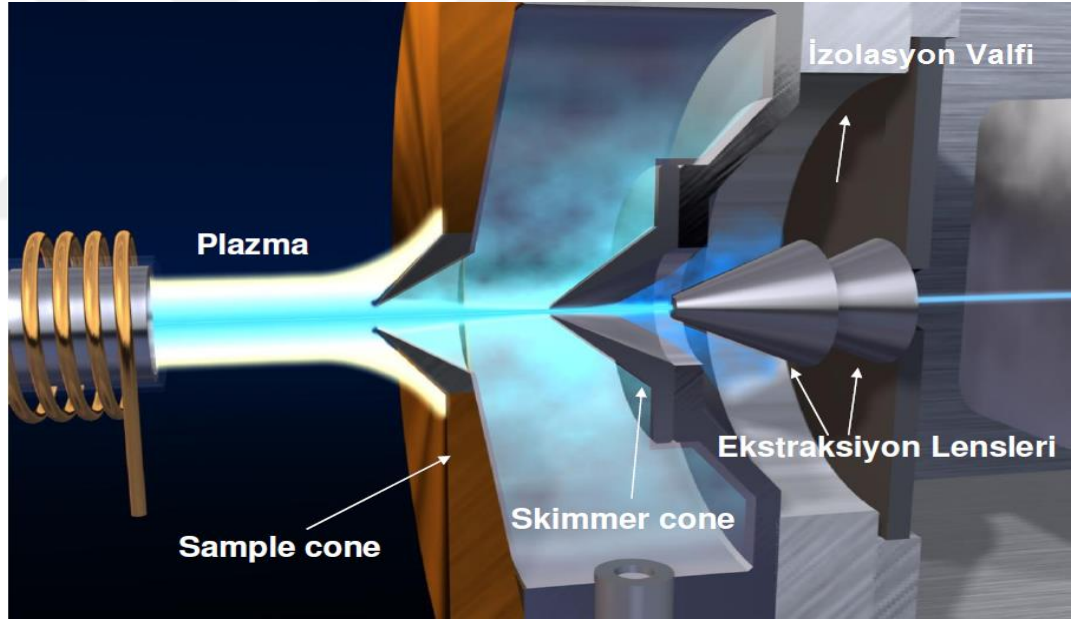


Şekil-54: ICP-MS Cihazının ICP bölümünde pozitif yüklü iyon oluşma mekanizması (777)

4.3.3.1.3. İnterfaz bölümü

Sample Cone ve Skimmer Cone ile Ekstraksiyon Lenslerinden meydana gelir (Şekil-55). Daha çok nikel, nadiren platinden üretilen Cone'lar bakır kaplıdır, bu Cone'ların daha uzun ömürlü olmasını ve ısı iletkenliğinin yüksek olmasını sağlar. Meydana gelen pozitif iyonlar, interfaz bölümündeki ekstraksiyon lensleri tarafından plazmadan ekstrakte edilir. Buradaki ikili ekstraksiyon lensi bu iyonları çok etkili bir şekilde toplar. Cihazın buraya kadar olan kısmı atmosfer basıncında çalışırken buradan sonrası vakum altında çalışır (783).

Oluşan iyonların ICP-MS cihazının ICP parçasından MS parçasına vakumla geçtiği bölümdür. İnterfaz kısmında bulunan shadow stop nedeniyle iyonize olmamış örnek bileşenleri ve fotonlar tutulurken; Sampler ve Skimmer Cone'lar filtre görevi yaparak pozitif yüklü iyonları MS bölümüne geçirirler (778).



Şekil-55: ICP-MS Cihazının İnterfaz Bölümü (777)

4.3.3.1.4. Vakum sistemi

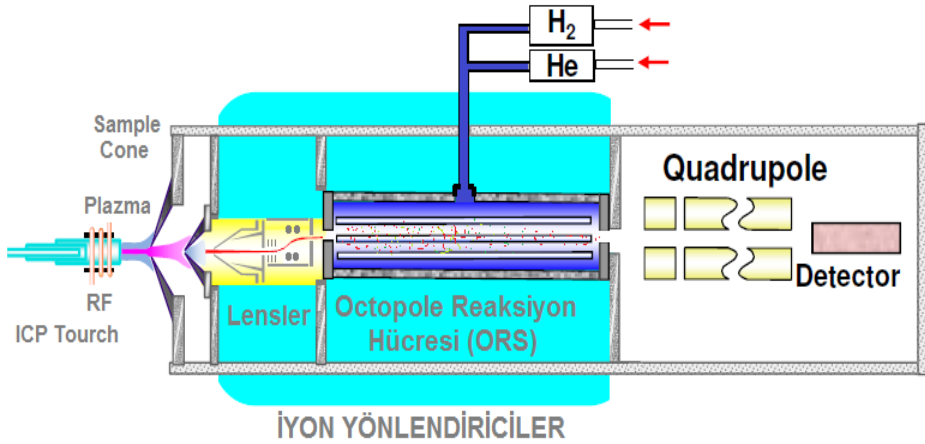
ICP-MS cihazının MS kısmında vakum sistemi vardır. İyonlar MS parçasının 1 mm çaplı ağzından geçerek hızla vakum bölmesine doğru akarken süpersonik jet akımı meydana gelir. Bütün MS sistemi vakum altında olduğundan MS sistemine

çok yüksek hızla giren iyonlar hava moleküllerine çarpmadan serbestçe hareket ederler. Oluşan iyon akımları kütle analizörleri bölümüne ulaşmadan önce ortam basıncı sistemdeki pompa/pompalar ile yavaş yavaş 5-10 mbar'a düşürülür (779).

4.3.3.1.5. İyon lens sistemi

Hem iyonlar hemde fotonlar ve nötral parçacıklar interfaz bölümünden geçerek spektrometreye girerler. Bu bölüme geçen iyonlar oluşturulan elektrik alanları vasıtasıyla saptırılarak fotonlar ve nötraller gibi yüksüz parçacıklardan ayrılırlar. Böylece kütle sapmasının (mass bias) oluşmasında önlenmiş olur.

MS parçasının bu bölümü örneğin non iyonize kısmının Qadrupole ulaşmasını önler. Lensteki gerilim sayesinde de pozitif yüklü iyonlar birbirleri ile çarpışmadan bir ışın demeti olarak Qadrupole ulaşırlar (Şekil-56), (778, 779).

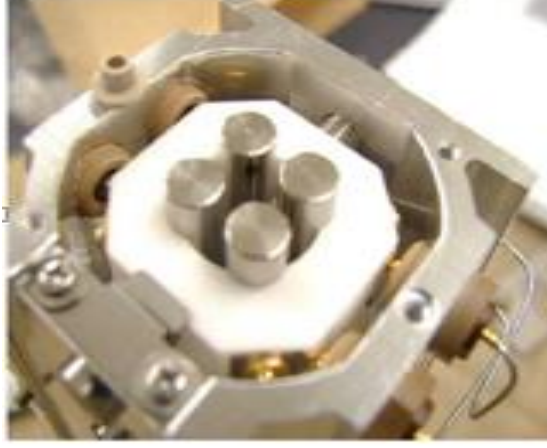


Şekil-56: ICP-MS Cihazının İyon Lens bölümü (777)

4.3.3.1.6. Kütle seçici bölüm (Mass filter)

Bu kısımda bulunan analizörler, buraya ulaşan iyonları kütle/yük oranına göre ayırmada kütle filtresi görevi yaparlar. Işın demetindeki iyon yüklerini, kütlelerine ayıran farklı kütle analizörleri bulunmaktadır. Bunlardan “Qadrupole analizör” kompakt yapılı ve kolay kullanımlıdır ancak aynı kütleyle sahip farklı iyon yüklerinin

analizinde ayırım gücü düşüktür (Resim-32). “Çift odaklama analizörler” ise daha iyi ayırım gücüne sahip olmakla beraber daha pahalıdır (778, 779).



Resim-32: ICP-MS cihazlarında en çok kullanılan kütle seçici bölüm olan Quadropole (777)

4.3.3.1.7. Dedektör bölümü (Electron multiplier tube)

Analizörden geçen pozitif yüklü iyonlar dedektörün aktif iç yüzeyine çarpar ve elektron yayılmasına neden olurlar (778).

ICP-MS cihazında en çok kullanılan detektör tipi koni veya boynuz şeklindeki Channeltron elektron multiplier detektörüdür. Bu detektöre ölçülmek istenen iyonla zıt yüklenecek şekilde yüksek voltaj uygulanır. Kütle analizöründen ayrılan iyonlar dedektörün iç yüzeyine doğru vakumlanırlar. Dedektörün iç yüzeyine çarpan iyonlar ikincil elektronların yayılmasına neden olurlar. İyonlar tüpün içinde ilerledikçe yayılan ikincil elektronların miktarı da artar. Bu bölümdeki “Veri işleme ve sistem kontrolörü (Data Handling and System Control)” ünitesi hem cihazın kontrolünü hem de ölçüm ve değerlendirme işlemlerinin her aşamasını kontrol eder. Bu bölümde iyonlar kütle/yük oranlarına göre ayrılıp ölçülürler (778-780).

4.3.3.2. Spektrofotometre cihazı

Işığın bir madde tarafından emilimi ışığın o maddenin elektronik ve titreşimsel molekül modlarıyla etkileşmesinden meydana gelmektedir. Maddede var olan her bir molekül tipi, içerdiği kimyasal bağlar ve çekirdek yapısına bağlı olan özgün bir enerji seviyeleri kümesine sahip olduğundan spesifik spektral özelliklere haiz olarak kendine özgü dalga boylarını absorbe eder (784).

Herhangi bir solüsyonun tuttuğu ışık miktarının veya solüsyondan geçen ışık miktarının ölçülmesi yoluyla solüsyonda bulunan madde miktarının ölçülmesine “Fotometri” denir. Bu ölçümü analiz edilen çözeltilere gönderilecek ışık hüzmelerini filtreler aracılığıyla ayırarak gönderen cihazlara da “Fotometre veya Klorimetre” denmektedir. Işık hüzmelerini prizmalar veya yarıklar vasıtasıyla ayıran aletlere ise “Spektrofotometre” denmektedir (Resim-33), (785).

Spektrofotometre tıp, kimya, biyokimya, moleküler biyoloji, fizik, malzeme bilimi ve uzay bilimi gibi çok sayıda bilim dalında etkin olarak kullanılan bir cihazdır (786).

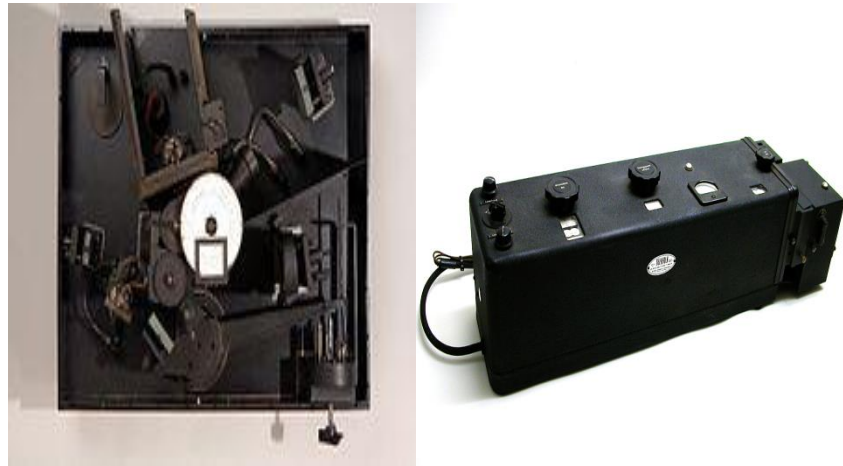
Spektrofotometre tıp alanında serum, kan, tükürük, idrar, doku örnekleri, içecekler, meyve suları gibi örneklerde; madde ölçümü, enzim aktivitelerinin ölçülmesi, protein konsantrasyonlarının tayini, enzimatik reaksiyonların kinetik sabitlerinin belirlenmesi gibi birçok işlem için kullanılmaktadır (784).

Temel olarak tek ışınlı ve çift ışınlı olmak üzere iki çeşit spektrofotometre cihazı vardır. Çift ışınlı spektrofotometre, birinde referans numune diğerinde test edilecek örnek olmak üzere iki ışın yolu içermektedir. Her iki yolda eşit miktarda verilen ışığın dedektördeki yoğunluğu karşılaştırılır. Tek ışınlı spektrofotometrede ise bir test örneği yerleştirilmeden önce ve sonra verilen aynı miktardaki ışığın dedektördeki yoğunluğu karşılaştırılır. Her ne kadar tek ışınlı spektrofotometreler daha basit ve daha geniş bir dinamik aralığa sahip olsada; çift ışınlı spektrofotometreler daha kolay ve daha istikrarlıdır (787).



Resim-33: Çeşitli spektrometre cihazları

İlk spektrofotometre 1940 yılında Arnold Orville Beckmanⁱ tarafından icat edilmiştir. O günden beride birçok farklı ve gelişmiş spektrofotometre çeşidi icat edilmiştir (Resim-34), (788).



Resim-34: Beckman'ın icat ettiği ilk spektrometre (789)

ⁱArnold Orville Beckman: 1900-2004 yılları arasında yaşamış Amerikalı kimyager, mucit, yatırımcı ve hayırsever.

Spektrofotometrik cihazlar günümüzde özelliklerine göre üç kategoriye ayrılmıştır (785);

I. Emisyon spektrofotometreleri

- a) Emisyonspektrografi
- b) Alev fotometresi

II. Absorbsiyon spektrofotometreleri

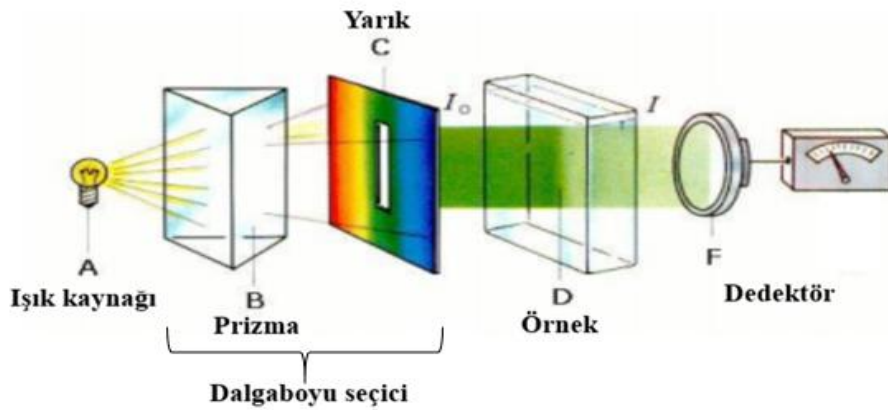
- a) Kolorimetre
- b) Görünür bölge ve UV spektrofotometresi
- c) Infrared spektrofotometresi
- d) Atomik Absorbsiyon spektrofotometresi

III. Diğerleri

- a) NMR spektrofotometresi
- b) Kütle spektrofotometresi
- c) X ışını spektrofotometresi

Spektrofotometre cihazı temel olarak şu bölümlerden meydana gelmektedir (Şekil-57), (785);

1. Işık kaynağı
2. Dalgaboyu seçici
3. Örnek kabı
4. Dedektör

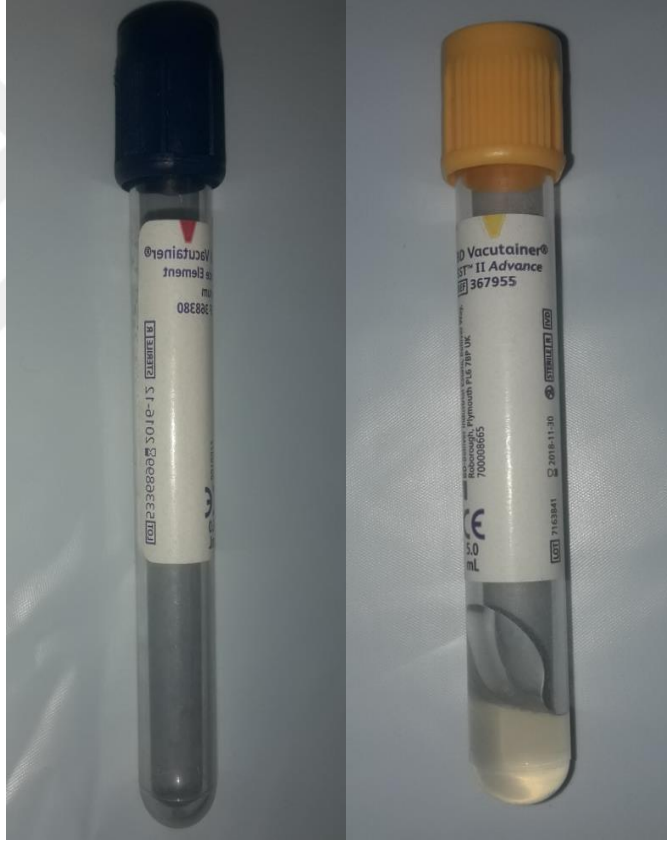


Şekil-57: Spektrometre cihazının bölümleri (785)

4.4. Yöntem

4.4.1. Örneklerin alınması

Çalışmamızın kurşun, cıva, kadmiyum, nikel ve krom ağır metallerinin analizi bölümünde kullanılacak kan örnekleri için Becton Dickinson Franklin Lakes, New Jersey USA markalı, 5336899 Lot nolu, 6 ml hacimli BD Vacutainer® Trace Element Serum tüplerine; total antioksidan kapasite analizi bölümünde kullanılacak kan örnekleri içinde Becton Dickinson Belliver Industrial Estates, Plymouth UK markalı, 7163841 Lot nolu, 5 ml hacimli BD Vacutainer® SST II Advance Serum tüplerine venöz kan örnekleri alındı (Resim-35).



Resim-35: BD Vacutainer® trace element serum tüpü ve BD Vacutainer® SST II Advance serum tüpü

Ağır metal analizleri için alınan örnekler soğuk zincir taşıma kabı (Pharma Turka marka) ile DÜBTAM laboratuvarlarına taşındı ve burada yapılacak ön

işlemlere kadar buradaki soğutucu dolapta (CLG-650 Jeiotech marka) 4°C’de saklandı.

TAK tayini için alınan örnekler ise yarım saat içerisinde santrifüj cihazında (Nüve marka), (Resim-36) 3500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve soğuk zincir taşıma kabı (Pharma Turka marka) ile DÜBTAM laboratuvarlarına taşındı. Ölçüm işlemlerine kadar DÜBTAM laboratuvarlarında bulunan derin dondurucuda (FMG-650 Jeiotech marka) -24 °C’de muhafaza altına alındı.



Resim-36: CN 090 model Nüve marka santrifüj cihazı

4.4.2. Ağır metal ölçümü ve total antioksidan kapasite ölçümü

4.4.2.1. Ağır metal ölçümü

4.4.2.1.1. Ağır metal ölçümü için alınan örneklere analiz öncesinde yapılan ön işlemler

Çalışmamızdaki ağır metal analizleri DÜBTAM laboratuvarlarında yapıldı. 4°C’de saklanan her bir numuneden 0,75 ml alınarak yüksek sıcaklığa dayanıklı ayrı bir teflon tüpe alındı. Teflon tüplerde üstlerine %65’lik 5 ml nitrik asit (HNO₃) ve 2 ml %30-31’lik hidrojen peroksit (Merck marka) ilave edilen numuneler mikrodalga fırında (Mars X press marka) 200°C sıcaklıkta, 350 psi basınçta 10 dk yakıldı (Tablo-16).

Tablo-16: Ağır Metal Ölçümü İçin Kan Örneklerinin Mikrodalga Fırında Yakılma Programı

Zaman (dk)	Sıcaklık (°C)	Basınç (psi)	Maksimum güç (watt)
10	200	350	600

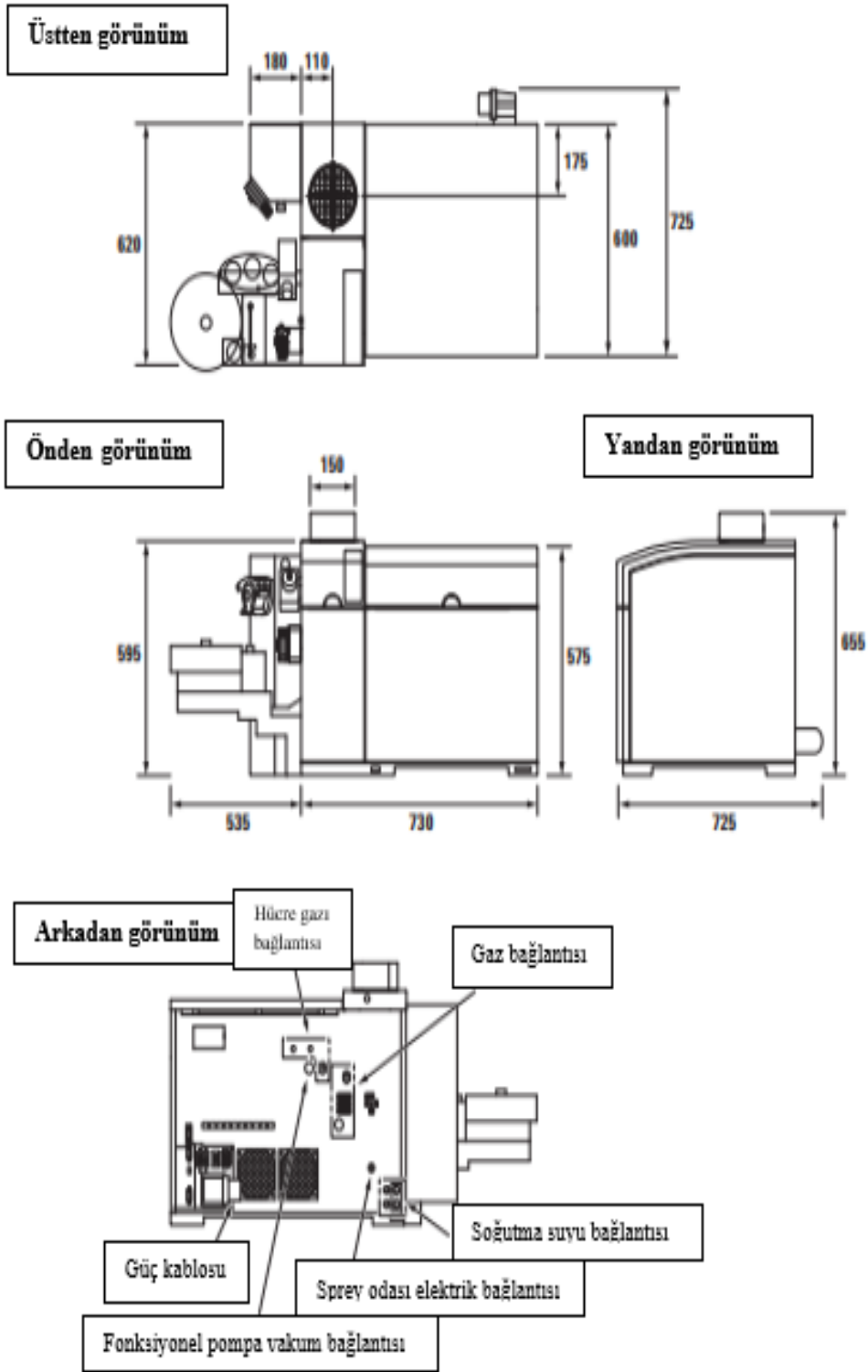
Toplam hacmi 7,75ml olan örnekler 15 ml'lik polipropilen tüplere konuldu ve üstlerine su pürifikasyon cihazında (Human UP 900 Scholar-UV marka) saflaştırılan 4 ml saf su eklendi. Daha sonra başka 15 ml polipropilen tüplere bu tüplerdeki çözeltilerden 1'er ml örnek alındı ve üzerlerine tekrar 4 ml saf su eklendi. Bu şekilde ön işleme tabi tutulmuş örnek çözeltiler analiz işlemi için tekrar soğutucu dolapta 4°C sıcaklıkta muhafaza altına alındı.

4.4.2.1.2. Ağır metal ölçümü için alınan örneklerin analiz işlemleri

Çalışmamızda ön işleme tabi tutulmuş kan örneklerinden hazırlanan ve 4°C sıcaklıkta saklanan çözeltilerdeki kurşun, cıva, kadmiyum, nikel ve krom ağır metallerinin seviyesi İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektroskopisi (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer, ICP- MS) (ICP- MS 7700x model Agilent marka) ile ölçüldü (Resim-37), (Şekil-58).



Resim-37: ICP- MS 7700x model Agilent marka cihaz (777)



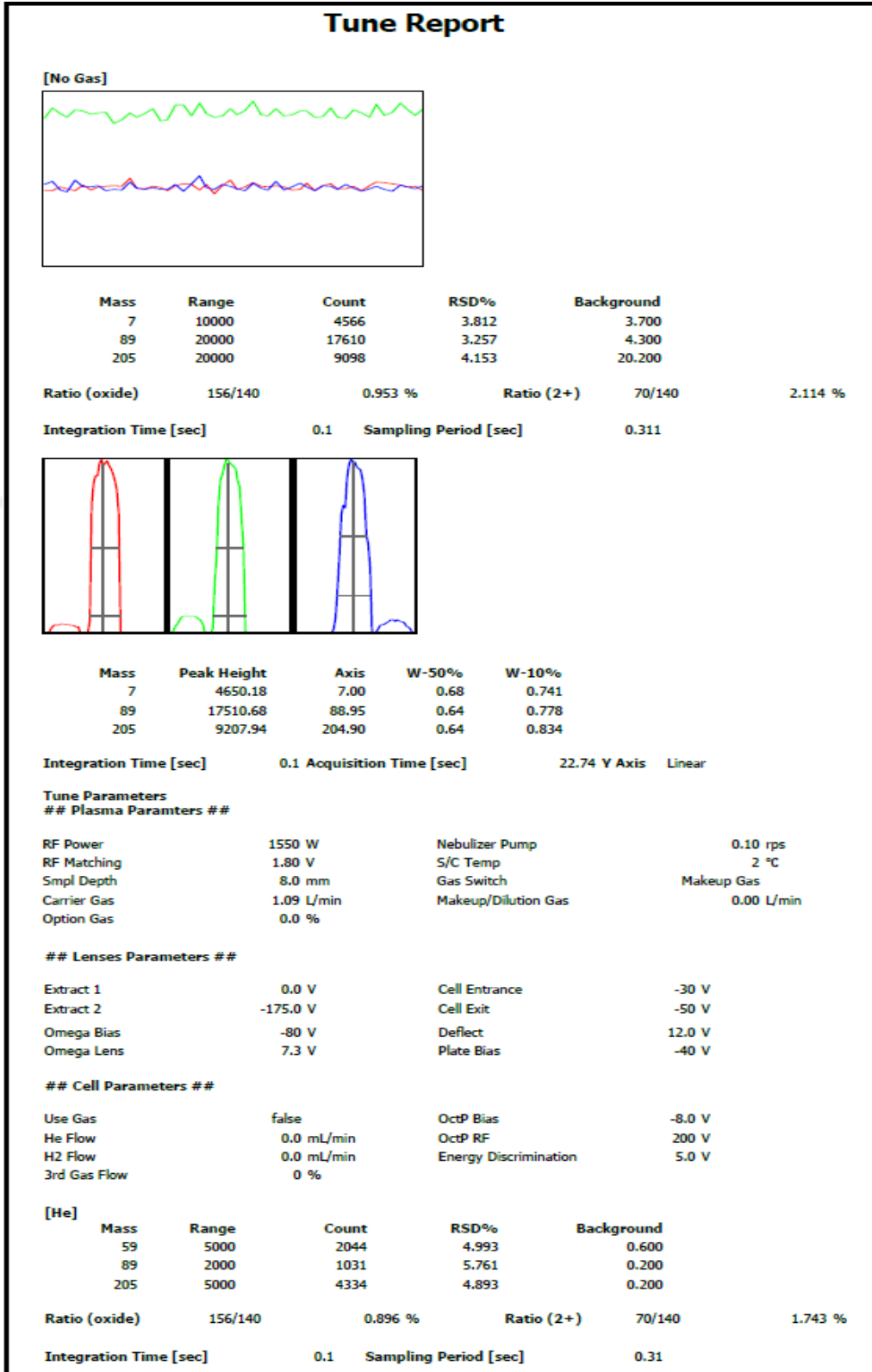
Şekil-58: ICP- MS 7700x model Agilent marka cihazın şematik görünümü ve bölümleri (790)

ICP- MS 7700x cihazda (Agilent marka) ile çalışılacak olan kurşun, cıva, kadmiyum, nikel ve krom ağır metallerinin analizine başlamadan önce cihaza 1µg/L (1 ppb)'lik Tuning solüsyonu (Agilent marka) konuldu (Resim-38).



Resim-38: 500 ml, 1µg/L Tuning solüsyonu (Agilent marka)

Ölçüm için hazırlanmış olan örneklerdeki kurşun, krom, nikel, kadmiyum ve cıva ağır metal seviyelerinin ölçümünden önce ICP- MS 7700x cihazının (Agilent marka) Tuning solüsyonu (Agilent marka) ile yapılan kalibrasyonu sonrasında Tuning solüsyonunun (Agilent marka) kalibrasyon raporu çıkarıldı (Şekil-59).



Şekil-59: ICP- MS 7700x model (Agilent marka) cihaz tuning solüsyonu (Agilent marka) kalibrasyon raporu

Çalışmamızda kurşun, kadmiyum, nikel ve krom elementleri kalibrasyon standardı için kullanılan 100 ml, 10 mg/L (10 ppm)'lik Multi element calibration standard 2A-multi element solüsyonundan (Agilent marka), (Resim-39) ve cıva elementi kalibrasyon standardı için kullanılan 100 ml, 10 mg/L (10 ppm)'lik Multi element calibration standard 2A-Hg solüsyonundan (Agilent marka), ilk önce 1 mg/L'lik (1 ppm) daha sonrada 0,1mg/L'lik (100 ppb) çözeltiler hazırlandı (Resim-40).



Resim-39: 100 ml, 10 mg/L Multi element calibration standard 2A solüsyonu-multi element (Agilent marka)



Resim-40: 100 ml, 10 mg/L Multi element calibration standard 2A-Hg solüsyonu (Agilent marka)

Çalışma kalibrasyon eğrilerini oluşturabilmek için ilk önce hazırlanan 1 mg/L'lik (1 ppm) çözeltiden 0,05 mg/L (50 ppb), 0,025 mg/L (25 ppb) ve 0,01 mg/L'lik (10 ppb) çözeltiler; 0,1 mg/L'lik (100 ppb) çözeltisinden de 0,005 mg/L (5 ppb) ve 0,001 mg/L'lik (1 ppb, 1 µg/L) standart çözeltiler hazırlandı.

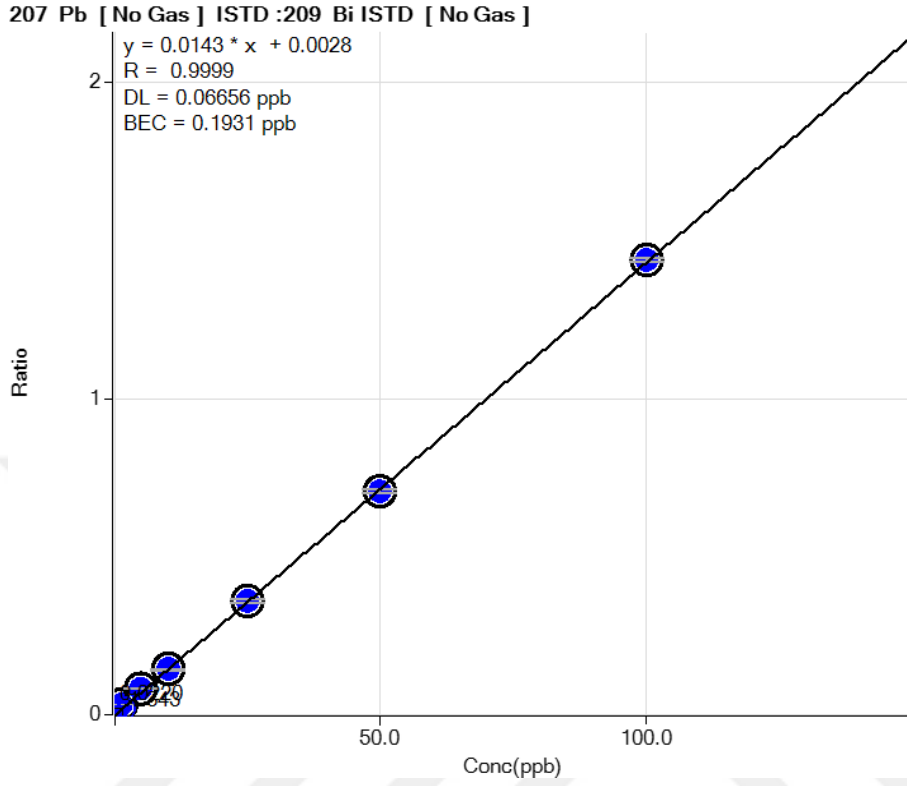
Çalışmamızda 100 ml, 100 mg/L'lik (100 ppm) ICP-MS İnternal standard Mix solüsyonunda bulunan (Agilent marka) ²⁰⁹Bi (Bizmut) elementi; kurşun, kadmiyum ve cıva için, ⁴⁵Sc (Skandiyum) elementi ise nikel ve krom için internal standart olarak kullanıldı (Resim-41), (Tablo-23).



Resim-41: 100 ml, 100 mg/L ICP-MS İnternal standard Mix solüsyonu
(Agilent marka)

Çalışmamızda her bir element için hazırlanan 0,001 mg/L (1 ppb), 0,005 mg/L (5 ppb), 0,01 mg/L (10 ppb), 0,025 mg/L (25 ppb), 0,05 mg/L (50 ppb) ve 0,1 mg/L'lik (100 ppb) altı farklı konsantrasyondaki standart çözeltiler ile o elementler için kalibrasyon eğrileri meydana getirildi.

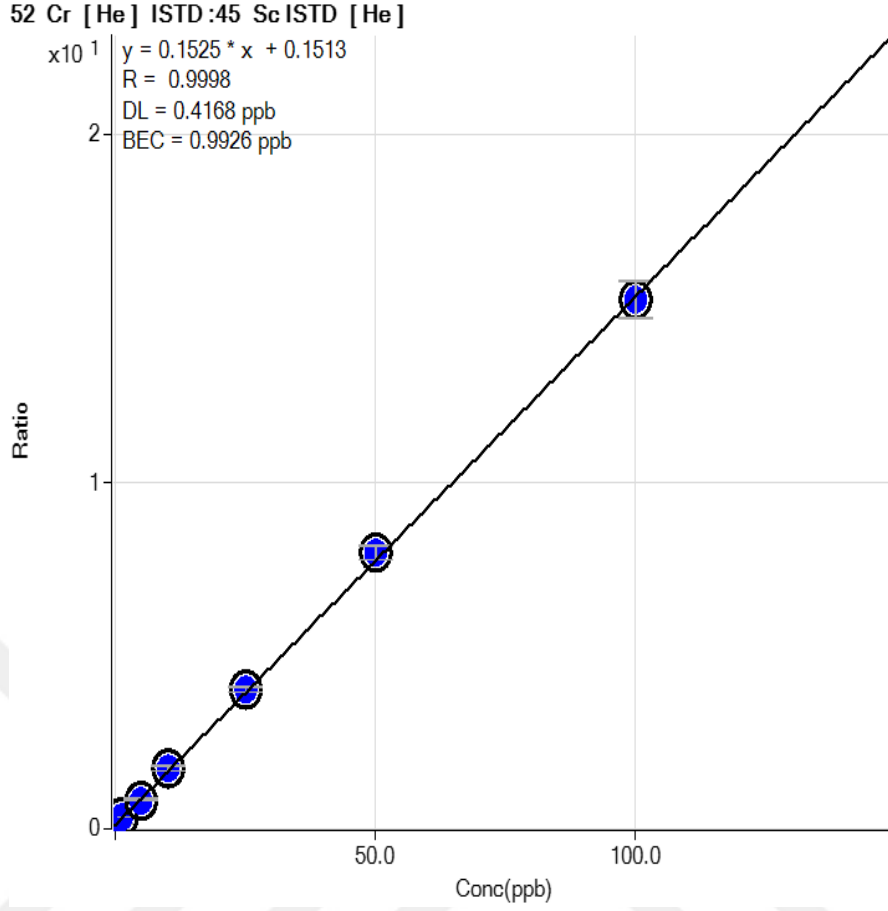
Her bir elementin kalibrasyon eğrileri için hazırlanmış olan 0,001 mg/L (1 ppb), 0,005 mg/L (5 ppb), 0,01 mg/L (10 ppb), 0,025 mg/L (25 ppb), 0,05 mg/L (50 ppb) ve 0,1 mg/L'lik (100 ppb) altı standart çözelti ile üç kez ölçüm yapıldı. Aynı şekilde çalışmaya katılan kişilerden alınan her bir kan örneği içinde üç kez ölçüm yapıldı. Cihaz kalibrasyonu her elli örnekte bir tekrar edildi (Şekiller: 60-64), (Tablolar: 17-21).



Şekil-60: Kurşun elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği

Tablo-17: Kurşun Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu

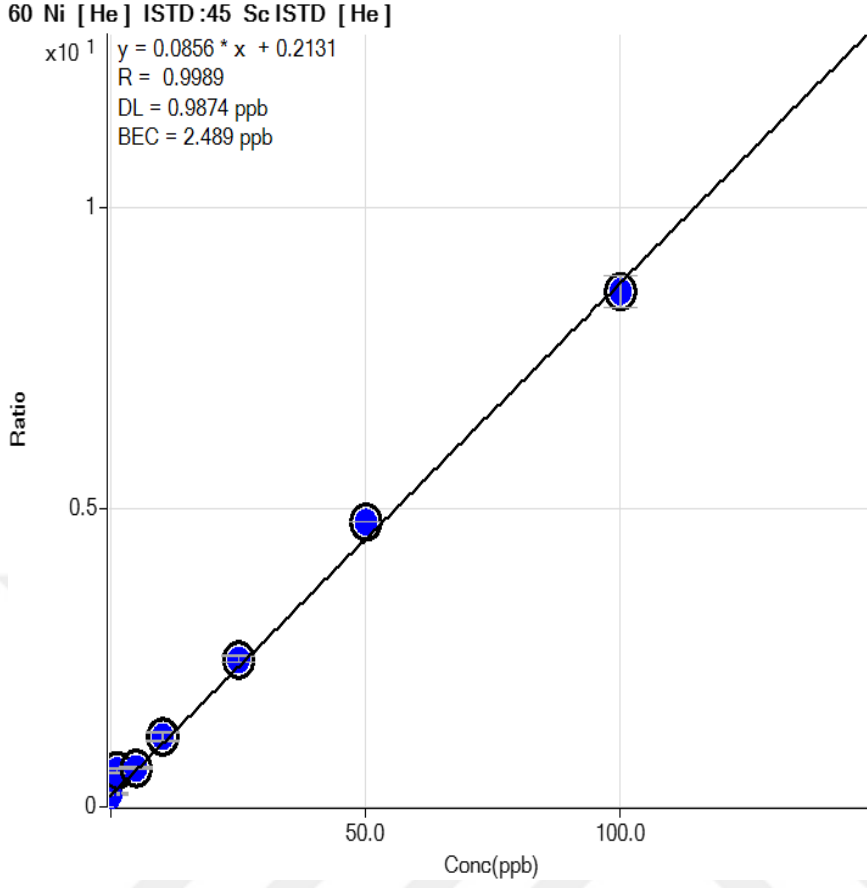
Pb	Con. (ppb)	Cal Con. (ppb)	RSD
1	1	1,021	3,2
2	5	5,586	1,4
3	10	9,754	2,1
4	25	24,847	2,8
5	50	49,099	1,8
6	100	100,474	1,0



Şekil-61: Krom elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği

Tablo-18: Krom Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu

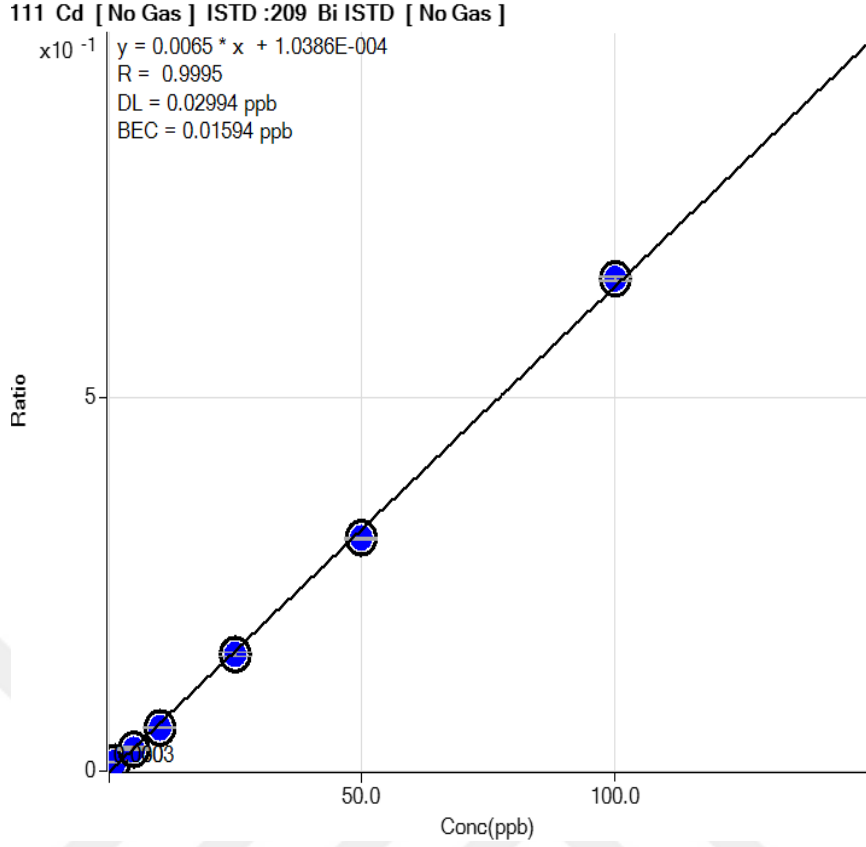
Cr	Con. (ppb)	Cal Con. (ppb)	RSD
1	1	1,289	5,9
2	5	4,422	3,5
3	10	10,389	5,1
4	25	25,484	3,9
5	50	51,356	4,8
6	100	99,188	7,1



Şekil-62: Nikel elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği

Tablo-19: Nikel Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu

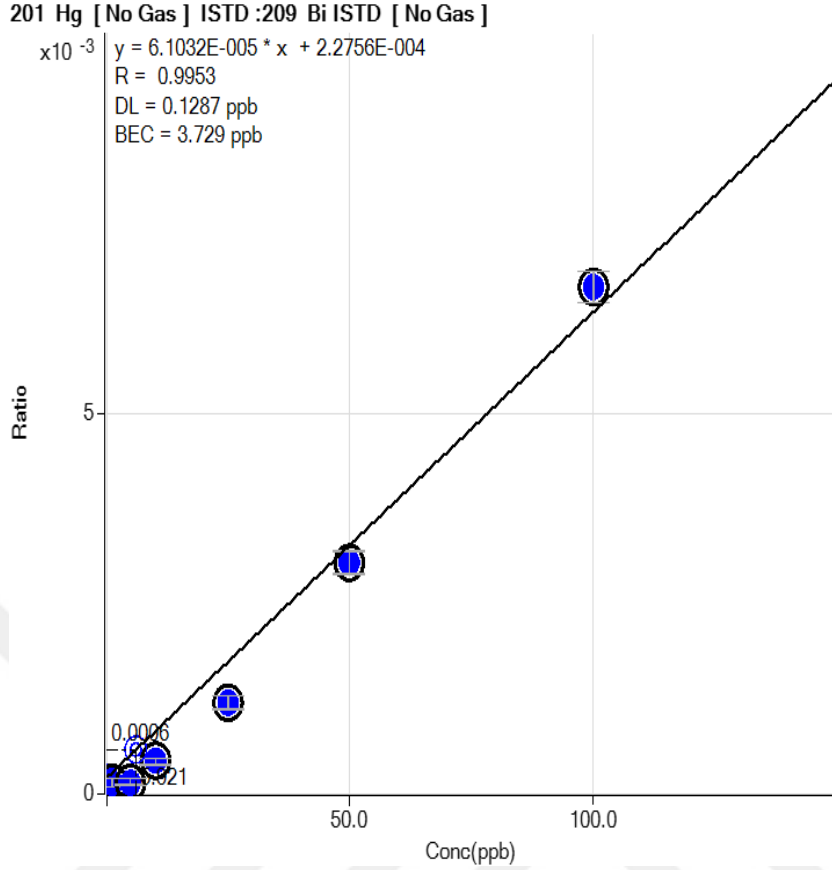
Ni	Con. (ppb)	Cal Con. (ppb)	RSD
1	1	1,704	8,0
2	5	5,176	7,6
3	10	11,201	9,3
4	25	26,195	4,7
5	50	53,013	0,4
6	100	98,029	6,3



Şekil-63: Kadmiyum elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği

Tablo-20: Kadmiyum Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu

Cd	Con. (ppb)	Cal Con. (ppb)	RSD
1	1	1,728	4,2
2	5	4,545	5,7
3	10	9,038	0,3
4	25	24,058	2,6
5	50	47,897	1,2
6	100	101,399	1,0



Şekil-64: Cıva elementi için yapılan altı farklı standart çözeltiyle hazırlanan kalibrasyon grafiği

Tablo-21: Cıva Elementi İçin Yapılan Altı Farklı Standart Çözeltiyle Hazırlanan Kalibrasyon Tablosu

Hg	Con. (ppb)	Cal Con. (ppb)	RSD
1	1	1,282	7,4
2	5	5,245	5,9
3	10	10,416	2,4
4	25	25,670	3,3
5	50	48,015	9,3
6	100	102,244	6,1

Gürültü ve kirliliği önlemek amacıyla hazırlanan standartlara %65'lik 5µL nitrik asit (HNO₃) konuldu. Çalışmamızda tüm metaller için standart referans maddesi olarak CE278K midye dokusu (ERM® marka) kullanıldı.

Ölçümlerin yapıldığı ICP- MS 7700x cihazının üreticisi Agilent Technologies'in kullanım kılavuzunda tavsiye ettiği gibi hem yürütücü ve soğutucu gaz olarak hem de plazmanın yakılması için yüksek saflıkta (>%99,999 saflıkta) argon gazı (Linda marka) temin edildi ve kullanıldı (Tablo-22).

Tablo-22: ICP- MS 7700x Model Agilent Marka Cihaz İçin İstenen Argon ve Helyum Gazları Saflık Kriterleri (790)

Kontaminasyon	Seviye
O ₂ (Oksijen)	<2 ppm
N ₂ (Nitrojen)	<10 ppm
CO (Karbon oksit)	<0,5 ppm
CO ₂ (Karbon dioksit)	<0,5 ppm
CH ₄ (Metan)	<0,5 ppm
H ₂ O (Su)	<5 ppm

ICP- MS 7700x cihazının üreticisi Agilent Technologies'in kullanım kılavuzunda tavsiye ettiği gibi krom ve nikel ağır metalleri için interferans giderilmesi gerektiğinden bu metallerin çalışılması "Helyum" modunda gerçekleştirildi (Tablo-23). ICP- MS 7700x cihazının üreticisi Agilent Technologies'in kullanım kılavuzunda tavsiye ettiği gibi yüksek saflıkta (>%99,999 saflıkta) helyum gazı (Linda marka) temin edildi (Tablo-22).

Kadmiyum, cıva ve kurşun ağır metalleri için helyum gazı ile interferans giderilmesine gerek olmadığından "No gas" modunda gerçekleştirildi (Tablo-23).

Tablo-23: Kadmiyum, Krom, Cıva, Nikel ve Kurşun Ağır Metallerine Göre ICP-MS 7700x Cihaz Modları ve İnternal Standartlar (777)

Element	Mass	Confirmation Mass ¹	Mode	Internal Standard ²	Approx. Integration Time (sec/Point)
Cd	111	114	No Gas	¹¹⁵ In, (²⁰⁹ Bi)	1
Cr	52	53	He	⁴⁵ Sc	1
Hg	201	202	No Gas	²⁰⁹ Bi	1
Ni	60		He	⁴⁵ Sc	1
Pb	208		No Gas	¹⁷⁵ Lu, (²⁰⁹ Bi)	0.1

ICP- MS 7700x model (Agilent marka) cihaz için gerekli saf su, su pürifikasyon cihazından (Human UP 900 Scholar-UV marka) temin edildi.

Alınan örneklerdeki ağır metal düzeyleri ppb (1 ppb:1 litrede çözülmüş mikrogram cinsinden madde miktarı, mikrogram/litre, (µg/L)) olarak ölçüldü.

4.4.2.2.Total antioksidan kapasite ölçümü

Çalışmamızda yapılan TAK ölçümleri DÜBTAM laboratuvarlarında ticari kit olarak “Rel Assay Diagnostics-Total Antioksidan Status” kullanılarak yapıldı. Spektrofotometre, plaka okuyucu veya otomatik biyokimya analizöründe kullanılmak üzere geliştirilmiş ve esasen “Elektron transferine dayanan analiz yöntemlerinden Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite ölçüm yöntemi (ABTS yöntemi)” olan bu kitte; Reaktif 1 (R1, 50 ml koruyucu asetat solüsyonu), Reaktif 2 (R2, 10 ml ABTS solüsyonu), Standart (3 ml trolox solüsyonu), Kalite Kontrol Level 1 (3 ml trolox solüsyonu) ve Kalite Kontrol Level 2 (3 ml trolox solüsyonu) çözeltileri bulunmaktadır (Resim-42).



Resim-42: “Rel Assay Diagnostics-Total Antioksidan Status”
ölçüm kiti (791)

TAK ölçümü için DÜBTAM laboratuvarlarında bulunan derin dondurucuda (Jeiotech marka) -24°C 'de saklanan örnekler, oda ısısında çözündürüldükten sonra TAK ölçüm işlemine başlandı.

İlk olarak $18\ \mu\text{L}$ Standart solüsyonu ve $300\ \mu\text{L}$ R1 solüsyonları $1,5$ mililitrelik pipetlere alınarak karıştırıldı. 30 saniye sonra spektrofotometre cihazında (Thermo scientific marka) 37°C 'de bu karışımın başlangıç absorbans değeri (A_1) ölçüldü. Daha sonra bu karışıma $45\ \mu\text{L}$ R2 solüsyonu eklendi ve yine 37°C 'de 5 dakika sonra karışımın bitiş absorbans değeri (A_2) ölçüldü. Standart solüsyon için ölçülen A_2 değerinden yine Standart solüsyon için ölçülen A_1 değeri çıkarılarak standartın absorbans değeri (Ab_{Standart}) bulundu.

Bu işlemler tüm örneklerden ve saf sudan (H_2O) $18\ \mu\text{L}$ alınarak aynen tekrarlandı ve örneğin absorbans değeri ($Ab_{\text{Örnek}}$) ile suyun absorbans değeri ($Ab_{\text{H}_2\text{O}}$) bulundu. “ $Ab_{\text{H}_2\text{O}} - Ab_{\text{Örnek}} / Ab_{\text{H}_2\text{O}} - Ab_{\text{Standart}}$ ” denkleminde hesaplanan değerler yerlerine konularak her bir örnek için mmol/L cinsinden TAK ölçüm sonucu bulundu (791).

Katılımcılardan alınan kan örneklerinin değerlendirilmesinde “Rel Assay Diagnostics” kit prospektusunda sağlıklı insanlar için TAK referans aralığı olarak verilmiş “ $1,20-1,50\ \text{mmol/L}$ ” değerleri baz alındı (791, 792).

Çalışmamızda yapılan tüm ölçümlerde kullanılan mikroplateler, mikroplate yıkayıcı cihaz (Thermo scientific marka) ile yıkandı (Resim-43).



Resim-43: Mikroplate yıkayıcı (Thermo scientific marka)

“Rel Assay Diagnostics-Total” kiti ile yapılan testin temel prensibi, örneklerdeki antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli ABTS⁺ radikaliyle reaksiyona girerek onu renksiz ABTS formuna indirgemesine dayanmaktadır. Spektrofotometre cihazında (Thermo scientific marka) 660 nm’de ölçülen absorbans değişimi ile örneğin toplam antioksidan seviyesi bulunur. Test, E vitamini analogu olan ve “Trolox Eşdeğeri” olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözeltiyle kalibre edilir (792).

5. BULGULAR

Araştırmamızda, bu çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edip “Kan örneği alma onam formunu” imzalayan; anket sorularını tam olarak yanıtlayan; kan krom, kadmiyum, kurşun, cıva ve nikel ağır metalleri ile serum TAK ölçümleri sorunsuz bir şekilde çalışılan 76 erkek kapalı otopark çalışanın ölçüm sonuçları değerlendirildi.

Araştırmaya katılan 76 erkek kapalı otopark çalışanın yanıtlandığı anket sorularının sayısal ve yüzdeler dağılımı Tablo: 24-32’de verildi.

Tablo-24: Kapalı Otopark Çalışanlarının Çalışma Yılı ve Yaş Dağılımı

	Geometrik Ortalama	Aritmetik Ortalama	Medyan değer	En çok tekrarlanan	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	30,27	31,75	29	21	10,29	18	62
Çalışma yılı	3,38	5,4	4	1	5,8	1	30

Araştırmamıza katılan otopark çalışanlarının yaşlarının istatistiksel analizinde medyan değer 29 yıl, minimum-maksimum değerler 18-62 yıl, geometrik ortalama 30,27 yıl ve aritmetik ortalama 31,75 yıl bulundu. Katılımcıların çalışma yılı istatistiksel analizinde ise medyan değer 4 yıl, minimum-maksimum değerler 1-30 yıl, geometrik ortalama 3,38 yıl ve aritmetik ortalama 5,4 yıl bulundu. İstatistiksel veriler bütün olarak değerlendirildiğinde kapalı otoparkta çalışanların çoğunluğu genç yaşta kişilerden oluşmaktadır. Katılımcıların 40’ı (%52,6’sı) 30 yaş ve altında (ortalama yaş 31,75), 24’ü (%31,6’sı) 31-44 yaş arasında (ortalama yaş 35,1), 12’si (%15,8’ü) 45 yaş ve üstü (ortalama yaş 50,6) kişilerden meydana gelmiştir (Tablo-24).

Tablo-25: Kapalı Otopark Çalışanlarının Eğitim Durumu Yüzdeler Dağılımı

Eğitim durumu	n	%
Okur-yazar değil	0	0
Okur-yazar	0	0
İlkokul	30	39,5
Ortaokul	20	26,3
Lise	20	26,3
Üniversite	6	7,9
Toplam	76	100

Çalışmaya katılan kapalı otopark çalışanları arasında okuma yazma bilmeyen veya hiç örgün eğitim almamış kişi bulunmamaktadır. Araştırmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının %39,5’u ilkokul mezunudur. Katılımcıların %7,9’u ise üniversite eğitimi görmüştür (Tablo-25).

Tablo-26: Kapalı Otopark Çalışanlarının Sigara Kullanımının Yüzdeler Dağılımı

Sigara kullanma durumu	n	%
Kullanmayan	26	34,2
1-5 ad/gün	6	7,9
6-10 ad/gün	6	7,9
11-20 ad/gün	22	28,9
21 ve üzeri ad/gün	16	21,1
Toplam	76	100

Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının %34,2’si sigara kullanmıyorken %65,8’i her gün düzenli olarak sigara kullandığını belirtmektedir. Katılımcıların yarısının ise günde en az yarım paket sigara içtiği görülmektedir (Tablo-26).

Tablo-27: Kapalı Otopark Çalışanlarının Alkol Kullanımının Yüzdelerik Dağılımı

Alkol kullanma durumu	n	%
Kullanmayan	65	85,6
35 cc/gün den az	9	11,8
35-70 cc/gün arası	1	1,3
70 cc ve üzeri/gün	1	1,3
Toplam	76	100

Araştırmamızda yer alan katılımcıların %85,6'sı hiç alkol tüketmediğini söylerken sadece %14,5'i alkol kullandığını belirtmiştir (Tablo-27).

Tablo-28: Kapalı Otopark Çalışanlarının Madde Kullanımının Yüzdelerik Dağılımı

Madde kullanma durumu	n	%
Kullanmayan	69	90,8
Ara sıra	5	6,6
Haftada bir	2	2,6
Her gün	0	0
Toplam	76	100

Araştırmamıza katılan otopark çalışanlarının %90,8'i uyuşturucu madde kullanmazken %9,2'si ara sıra veya haftada bir uyuşturucu madde kullanmaktadır. Anket sonuçları incelendiğinde madde kullanan kapalı otopark çalışanlarının yaş ortalamasının 30,3 olduğu; %71,4'ünün hem sigara hem de alkol kullandığı; %28,6'sının ise en az sağlığa zararlı bir madde kullandığı görülmektedir (Tablo: 26-28).

Tablo-29: Kapalı Otopark Çalışanlarının Hane Isınma Şeklinin Yüzdelerik Dağılımı

Hane ısınma şekli	n	%
Kalorifer	33	43,4
Soba	38	50,0
Elektrik	5	6,6
Diğer	0	0
Toplam	76	100

Araştırmamıza katılan kişilerin yarısının evlerinde ısınma yöntemi olarak soba kullandığı görülmektedir. %43,4'ü ise kaloriferle ısınırken %6,6'sı elektrik ile ısınmaktadır. (Tablo-29).

Tablo-30: Kapalı Otopark Çalışanlarının Hane Kişi Sayısı Yüzdelerik Dağılımı

Hane kişi sayısı	n	%
Sadece kendi	0	0
2-5 arası	51	67,1
6-10 arası	24	31,6
11 ve üzeri	1	1,3
Toplam	76	100

Çalışmamızda yer alan kapalı otopark çalışanlarının hiç birinin tek başına yaşamadığı buna karşın sadece bir kişinin “11 ve üzeri” grubunda yer aldığı görülmektedir. 2-5 arası kişi ile yaşayanların ve altıdan fazla kişi ile yaşayanların oranları ise sırasıyla %67,1 ve %32,9'dur (Tablo-30).

Tablo-31: Kapalı Otopark Çalışanlarının Sosyal Güvence Yüzdelik Dağılımı

Sosyal güvence	n	%
Yok	29	38,1
GSS*	23	30,3
SGK**	24	31,6
Özel sigorta	0	0
Toplam	76	100

*GSS: Genel sağlık sigortası (Yeşil kart yerine ihdas olunan)

**SGK: Sosyal güvenlik kurumu (İşveren tarafından sigortalı çalıştırılanlar)

Araştırmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının %31,6'sı işverenler tarafından sosyal güvenlik kapsamında sigortalı olarak çalıştırılmaktadır (SGK). %30,3'ünün genel sağlık sigortası vardır (GSS, Yeşil kart yerine ihdas olunan). %38,1'inin ise herhangi bir sosyal veya sağlık güvencesi yoktur. Katılımcıların hiç birinin özel sigortası bulunmamaktadır (Tablo-31).

Tablo-32: Kapalı Otopark Çalışanlarının Çalışma Yılı Yüzdelik Dağılımı

Çalışma yılı	n	%
1 yıldan az	22	29
2-5 yıl arası	33	43,4
6 yıldan çok	21	27,6
Toplam	76	100

Araştırmamıza katılan otopark çalışanlarının %29'u 1 yıldan az zamandır bu iş kolunda çalışırken %43,4'ü 2-5 yıl arası, %27,6'sı ise 6 yıldan fazla zamandır bu meslekte çalışmaktadır. Katılımcıların ortalama çalışma yılı 5,4'tür. Yaklaşık her üç çalışandan biri bu mesleğe yeni başlamıştır (Tablo-32).

Araştırmaya katılan her bir kapalı otopark çalışanın kan kurşun, cıva, krom, kadmiyum, nikel seviyelerinin toplamından elde edilen değerle o kişinin bu beş metal için “toplam metal yükü”; yine bu metallerin toplamının beşe bölünmesiyle elde edilen değerle de o kişi için bu beş metalin “metal aritmetik ortalaması” hesaplandı.

Araştırmaya katılan 76 kapalı otopark çalışanın kan kurşun, cıva, krom, kadmiyum, nikel seviyeleri ile bunlardan elde edilen toplam metal yükü ve metal ortalama sonuçları Tablo-33’te verildi.

Tablo-33: Kapalı Otopark Çalışanları Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum ve Nikel Seviyeleri Ölçüm Sonuçları, Toplam Metal Yükü ve Metal Ortalamaları Sonuçları (Değerler “µg/L (ppb)” cinsindedir)

No	Krom	Nikel	Kadmiyum	Cıva	Kurşun	Toplam Metal Yükü	Metal A.Ortalama
1	3,366	19,574	0,612	367,937	17,375	408,864	81
2	267,553	169,529	1,688	29,464	61,480	529,714	106
3	279,169	164,169	0,903	29,448	51,517	525,206	105
4	6,681	22,095	1,804	102,871	17,046	150,497	30
5	275,643	191,537	3,022	172,950	88,986	732,139	146
6	7,024	22,130	0,994	293,351	25,690	349,188	69
7	540,854	331,048	1,436	37,749	67,141	978,229	195
8	295,458	186,841	1,770	21,008	63,582	568,659	113
9	128,193	86,663	0,888	15,365	68,911	300,021	60
10	272,703	162,977	1,828	42,936	78,208	558,653	111
11	22,079	25,708	0,317	125,085	15,488	188,677	38
12	5,249	20,472	0,614	182,215	18,359	226,909	45
13	6,551	21,046	0,458	91,575	15,150	134,780	26
14	252,415	1286,086	5,608	47,867	114,805	1706,781	341
15	6,268	22,708	1,294	322,489	28,949	381,708	76
16	682,350	408,948	1,833	35,986	88,873	1217,990	244
17	279,254	160,409	0,695	49,692	48,906	538,956	108
18	9,431	20,395	1,900	616,519	31,244	679,488	136
19	3,032	17,938	0,358	49,147	15,916	86,390	17
20	244,238	144,658	1,779	25,826	82,107	498,607	100
21	55,155	40,814	0,507	88,944	12,528	197,948	40
22	524,444	226,115	1,102	1261,751	16,833	2030,246	406
23	183,036	155,514	1,137	12,404	51,684	403,775	80
24	686,051	488,912	2,038	7,533	36,276	1220,810	244
25	631,823	362,365	0,460	25,045	54,831	1074,524	215
26	67,840	40,957	0,462	50,743	28,380	188,382	38
27	93,946	52,795	1,231	18,210	43,098	209,279	42
28	3,657	20,898	0,637	93,693	10,888	129,773	26
29	2,824	18,451	1,196	138,215	17,334	178,019	36
30	135,751	73,598	0,855	26,457	60,692	297,353	59
31	718,016	432,183	0,915	11,649	57,667	1220,430	244

32	247,268	155,995	1,078	61,054	71,001	536,396	107
33	89,154	51,961	0,770	60,684	62,609	265,177	53
34	180,236	115,422	1,068	39,679	97,112	433,517	87
35	104,672	60,992	1,654	58,835	76,835	302,989	61
36	745,267	348,400	0,418	10,682	36,772	1141,539	228
37	705,973	410,269	1,380	83,433	84,232	1285,286	257
38	151,242	121,245	0,912	42,138	79,873	395,409	79
39	270,636	156,235	0,996	20,707	125,874	574,447	115
40	420,160	208,271	1,857	39,517	128,673	798,478	157
41	273,292	165,312	1,486	7,470	63,093	510,653	102
42	230,401	143,507	1,540	19,685	33,659	428,793	86
43	55,371	41,535	1,358	105,459	22,291	226,014	45
44	281,856	151,386	0,669	7,852	33,461	475,225	95
45	11,513	25,354	0,697	156,046	19,280	212,890	42
46	247,726	145,867	1,623	14,900	72,716	482,832	97
47	688,706	397,726	1,298	14,904	68,046	1170,681	234
48	94,468	71,623	1,125	75,787	145,774	388,777	78
49	5,555	24,266	0,506	1,722	35,659	67,709	14
50	720,383	400,738	0,988	20,506	53,436	1196,052	239
51	279,233	146,771	1,355	37,633	51,540	516,532	103
52	82,954	49,201	0,667	21,278	61,076	215,175	43
53	3,415	19,432	13,737	217,280	273,214	527,078	105
54	307,341	184,542	2,255	44,727	62,086	600,950	120
55	608,077	384,198	1,471	116,771	135,391	1245,908	249
56	168,103	226,014	2,575	87,255	314,515	798,461	160
57	643,602	395,001	2,505	55,046	63,044	1159,197	232
58	50,029	40,604	0,255	88,801	14,760	194,449	39
59	10,295	20,166	2,660	113,295	12,626	159,042	32
60	3,406	17,878	8,268	154,886	160,132	344,570	69
61	599,177	332,279	1,106	20,584	62,021	1015,167	203
62	7,149	23,299	0,579	257,690	17,816	306,532	61
63	14,573	22,999	1,335	106,860	20,327	166,094	33
64	137,328	119,707	1,245	15,293	58,404	331,978	66
65	105,187	54,552	1,260	20,216	44,458	225,673	45
66	239,849	154,650	0,578	16,617	44,341	456,035	91
67	8,791	23,543	0,679	213,577	49,113	295,703	59
68	406,035	92,420	0,671	21,833	212,240	733,198	147
69	686,112	422,426	2,014	28,069	105,691	1244,311	249
70	257,568	165,790	1,019	12,365	58,584	495,325	99
71	235,570	143,440	1,253	12,480	32,457	425,199	85
72	123,050	82,986	1,587	24,670	142,668	374,962	75
73	83,740	49,118	0,331	45,018	33,948	212,155	42
74	7,788	21,015	0,195	62,437	9,506	100,941	20
75	20,577	30,042	1,381	134,279	22,153	208,432	42
76	705,753	403,800	0,982	12,587	32,687	1155,809	231
Arit. Ort.	236,956	160,783	1,496	94,431	63,094	556,760	111
Geo. Ort	91,564	91,160	1,105	46,503	46,853	426,673	85,220

Araştırmaya katılan 76 kapalı otopark çalışanın serum TAK ölçüm sonuçları Tablo-34’te verildi.

Tablo-34: Kapalı Otopark Çalışanları Total Antioksidan Kapasite Ölçüm Sonuçları
(Değerler “mmol/L” cinsindedir)

No	Total Antioksidan Kapasite	No	Total Antioksidan Kapasite	No	Total Antioksidan Kapasite	No	Total Antioksidan Kapasite
1	1,328136	20	0,852244	39	0,692385	58	2,205962
2	0,892587	21	3,602981	40	1,6023	59	1,60219
3	0,848714	22	0,170801	41	1,383416	60	1,602237
4	4,025745	23	1,602245	42	0,973777	61	0,258808
5	0,809355	24	0,355014	43	1,53012	62	1,008989
6	1,841956	25	0,836611	44	1,384833	63	5,070461
7	0,71407	26	1,514372	45	1,162602	64	1,023701
8	0,756934	27	5,226929	46	3,134146	65	1,078669
9	1,253656	28	2,226287	47	1,053154	66	0,959153
10	1,544715	29	1,418852	48	1,415989	67	1,087172
11	2,296629	30	3,850949	49	3,979675	68	0,719112
12	4,124661	31	0,247342	50	0,594049	69	0,104387
13	7,062172	32	0,829199	51	0,815025	70	1,040343
14	0,188519	33	1,437669	52	2,012048	71	1,01059
15	1,392335	34	1,260099	53	1,360028	72	1,265255
16	0,343728	35	1,238482	54	0,917297	73	1,789973
17	0,494685	36	0,302168	55	0,910237	74	2,49458
18	0,754075	37	0,731396	56	0,661233	75	2,379404
19	9,347566	38	1,283895	57	0,113821	76	0,365698
Arit. Ortalama: 1,602				Geo. Ortalama: 1,125			

Tablo-35: Kapalı Otopark Çalışanları Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Seviyeleri, Toplam Metal Yükü ve Metal Ortalamaları İle Serum TAK Ölçümlerinin Analizi

	Krom	Nikel	Kadmiyum	Cıva	Kurşun	Toplam Metal Yükü	Metal Ortalama	TAK
Geo. Ortalama	91,56	91,16	1,11	46,50	46,85	426,67	85,22	1,13
Arit. Ortalama	236,96	160,78	1,50	94,43	63,09	556,76	111,22	1,60
Medyan değer	174,17	120,48	1,13	43,83	52,56	431,16	86,50	1,20
En çok tekrarlanan	._**	._**	._**	._**	._**	._**	42,00	0,10
Standart sapma	238,26	187,47	1,82	167,72	55,06	414,66	82,90	1,56
Minimum	2,82	17,88	0,26	1,72	9,51	67,71	14,00	0,10
Maksimum	745,27	1286,09	13,74	1261,75	314,52	2030,24	406,00	9,35

*Değerler metaller için “µg/L (ppb)”, TAK için “mmol/L” cinsindedir.

** Tüm değerler birer kez tekrar ettiğinden mod yoktur.

Tablo-35’teki veriler değerlendirildiğinde krom için medyan değer:

174,17 µg/L, minimum-maksimum değerler: 2,82-745,27 µg/L, geometrik ortalama: 91,56 µg/L, aritmetik ortalama: 236,96 µg/L ölçüldü. Bu değerler nikel için sırasıyla 120,48 µg/L, 17,88-1286,09 µg/L, 91,16 µg/L, 160,78 µg/L; kadmiyum için sırasıyla 1,13 µg/L, 0,26-13,74 µg/L, 1,11 µg/L, 1,50 µg/L; cıva için sırasıyla 43,83 µg/L, 1,72-1261,75 µg/L, 46,50 µg/L, 94,43 µg/L; kurşun için sırasıyla 52,56 µg/L, 9,51-314,52 µg/L, 46,85 µg/L, 63,09 µg/L ölçüldü. TAK için ise yine sırasıyla 1,20 mmol/L, 0,10-9,35 mmol/L, 1,13 mmol/L, 1,60 mmol/L bulundu.

Tablo-36: Kapalı Otopark Çalışanları Serum TAK Ölçüm Sonuçları İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Seviyeleri, Toplam Metal Yükü ve Metal Aritmetik Ortalamasının Sparmen’s Rho’ya Göre Korelasyon Analizi

TAK		Krom	Nikel	Kadmiyum	Cıva	Kurşun	Toplam metal yükü	Metal A.ortalaması
	r	-0,742	-0,750	-0,315	0,229	-0,423	-0,849	-0,851
	p	0,000	0,000	0,006	0,046	0,000	0,000	0,000

Çalışmamızın bu kısmında yaptığımız istatistiksel analizlerde de görüleceği üzere, görüşümüzü destekleyecek şekilde serum TAK seviyesi ile kan kurşun, krom, nikel düzeyleri, toplam metal yükü ve metal ortalamaları arasında negatif yönde tam bir ilişki görüldü. Kurşun, krom, nikel düzeyleri, toplam metal yükü ve metal ortalamaları yükseldikçe TAK ölçüm değerinin düşmekte olduğu görüldü (kurşun için r:-0,423 p:0,000, krom için r:-0,742 p:0,000, nikel için r:-0,750 p:0,000, toplam metal yükü için r:-0,849 p:0,000 metal ortalaması için r:-0,851 p:0,000), (Tablo-36).

Tablo-37: Kapalı Otopark Çalışanlarının Sigara Kullanımı İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması Ve Serum TAK Seviyeleri Analizi (Değerler metaller için “µg/L (ppb)”, TAK için “mmol/L” cinsindedir)

Sigara sayısı	Kullanmayan Med. (min-maks)	1-5adet/gün Med. (min-maks)	6-10 ad/gün Med. (min-maks)	11-20 ad/gün Med. (min-maks)	21 ve üstü ad/gün Med. (min-maks)	p
Kurşun	54,13 (9,51-314,52)	22,87 (10,89-68,91)	68,95 (22,29-212,2)	46,68 (15,49-88,99)	62,53 (17,05-160,1)	0,109
Cıva	51,59 (7,85-1261,7)	71,15 (15,37-367,9)	34,85 (12,40-105,5)	43,83 (1,72-616,52)	32,03 (7,47-322,5)	0,655
Krom	159,67 (3,42-720,38)	37,19 (3,37-128,19)	143,85 (55,37-406)	188,59 (2,82-688,71)	271,96 (3,41-745,27)	0,079
Kadmiyum	1,09 (0,20-13,74)	0,54 (0,33-0,89)	1,25 (0,67-5,61)	1,28 (0,32-3,02)	1,34 (0,42-8,27)	0,027
Nikel	132,34 (19,43-432,2)	31,00 (19,57-86,66)	76,70 (41,54-1286)	132,19 (17,94-488,9)	165,55 (17,88-422,4)	0,089
Toplam metal yükü	450,21 (101-2030)	200,26 (129,8-408,8)	353,38 (215-1706,8)	469,43 (67,7-1220,8)	542,55 (150,5-1285)	0,031
Metal ortalaması	90 (20-406)	40 (26-81)	70,5 (43-341)	94 (14-244)	108,5 (30-257)	0,029
TAK	1,18 (0,17-5,23)	1,65 (1,25-7,06)	1,38 (0,19-2,01)	1,066 (0,36-9,35)	0,85 (0,10-4,03)	0,120

Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının sigara kullanımı ile kan kurşun, cıva, krom, kadmiyum, nikel düzeyleri, toplam metal yükü, metal ortalaması ve serum TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin analizinde sigara kullananlar ile kan kadmiyum düzeyleri, toplam metal yükü ve metal ortalaması arasındaki ilişki anlamlı bulundu ancak kan kurşun düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanamadı (kadmiyum için p:0,027, toplam metal yükü için p:0,031, metal ortalaması için p:0,029, kurşun için: p:0,109), (Tablo-37).

Tablo-38: Kapalı Otopark Çalışanlarının Aylık Geliri İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması ve Serum TAK Seviyeleri Analizi (Değerler metaller için “µg/L (ppb)”, TAK için “mmol/L” cinsindedir)

Aylık gelir	1000 tl'den az Med. (min-maks)	1001-1500 tl Med. (min-maks)	1501-2000 tl Med. (min-maks)	2001 tl üstü Med. (min-maks)	p
Kurşun	32,69 (9,51-105,69)	61,087 (15,15-314,5)	61,08 (15,49-273,2)	70,95 (57,67-84,23)	0,023
Cıva	49,15 (7,47-293,35)	56,94 (1,72-1261,8)	25,83 (10,68-217,3)	47,54 (11,65-83,43)	0,450
Krom	128,19 (2,82-705,75)	136,54 (3,37-686,05)	279,17 (3,42-745,27)	711,99 (706-718,02)	0,022
Kadmiyum	0,98 (0,20-2,66)	1,32 (0,33-8,27)	1,11 (0,32-13,74)	1,15 (0,92-1,38)	0,199
Nikel	86,66 (17,94-422,4)	87,70 (17,88-488,9)	184,54 (19,4-1286,1)	421,23 (410,3-432,2)	0,020
Toplam metal yükü	349,18 (86,39-1244,3)	402,13 (67,7-2030,3)	600,95 (188,68-1706,78)	1252,80 (1220,43-1285,3)	0,007
Metal ortalaması	69 (17-249)	80 (14-406)	120 (38-341)	250 (244-257)	0,007
TAK	1,419 (0,1-9,35)	1,16 (0,11-7,06)	0,85 (0,19-5,23)	0,49 (0,25-0,73)	0,041

Çalışmamıza katılan aylık gelir düzeyi düşük kapalı otopark çalışanları ile kan kurşun, krom, nikel düzeyleri, toplam metal yükü, metal ortalaması ve serum TAK seviyeleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (kurşun için p:0,023, krom için p:0,022, nikel için p:0,020, toplam metal yükü için p:0,007 metal ortalaması için p:0,007, TAK için p:0,041), (Tablo-38).

Tablo-39: Kapalı Otopark Çalışanlarının Çalışma Yılı İle Kan Kurşun, Cıva, Krom, Kadmiyum, Nikel Düzeyleri, Toplam Metal Yükü, Metal Ortalaması ve Serum TAK Seviyeleri Analizi (Değerler metaller için “µg/L (ppb)”, TAK için “mmol/L” cinsindedir)

Çalışma yılı	1 yıldan az Med. (min-maks)	2-5 yıl arası Med. (min-maks)	6 yıldan çok Med. (min-maks)	p
Kurşun	55,06 (12,53-212,24)	49,11 (9,51-314,52)	57,67 (17,33-135,4)	0,728
Cıva	38,71 (7,53-257,69)	60,68 (1,72-1261,8)	21,28 (7,85-138,22)	0,026
Krom	243,79 (5,25-745,27)	89,15 (3,03-705,75)	270,64 (2,82-720,38)	0,005
Kadmiyum	1,35 (0,26-3,02)	0,99 (0,20-13,74)	1,23 (0,33-2,26)	0,750
Nikel	130,64 (20,17-488,91)	51,96 (17,9-1286,1)	156,24 (18,45-432,2)	0,022
Toplam metal yükü	469,43 (150,5-1221)	381,71 (67,7-2030,3)	536,4 (178-1285,3)	0,152
Metal ortalaması	94 (30-244)	76 (14-406)	107 (36-257)	0,146
TAK	1,15 (0,11-5,07)	1,38 (0,17-9,35)	0,917 (0,1-5,23)	0,218

Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının çalışma yılı ile kan kurşun, cıva, krom, kadmiyum, nikel düzeyleri, toplam metal yükü, metal ortalaması ve serum TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin analizinde; çalışma yılı ile kan nikel, krom ve cıva düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (cıva için p:0,026, krom için p:0,005, nikel için p:0,022), (Tablo-39).

6. TARTIŞMA

Dünya tarihi boyunca hiçbir zaman son yüzyıldaki kadar canlılar ve çevre için global bir tehdit haline gelmemiş olan ağır metal kirliliği, başta insan sağlığının korunması olmak üzere, diğer canlıların ve çevrenin korunması adına acil önemlerin alınması gereken bir konudur.

Gerek insanlarda gerekse diğer canlılarda ve doğada ağır metallerin yol açtığı kirlilik birçok bilim insanının dikkatini çekmiş ve çeşitli araştırmalara konu edilmiştir. Canlıların ve tabiki de insanların ağır metallerle maruziyetinin araştırıldığı çalışmalarda birçok biyolojik materyal analiz için örnek olarak alınmıştır.

Özellikle ağır metaller ile ilgili iş kollarında çalışan insanların bu toksik maddeler cihetiyle biyolojik örnekler üzerinden incelenmesi (biyomonitorizasyon) gerek iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması gerekse bu zararlı maddelere maruziyetin değerlendirilmesi açısından çok önemli bir araç haline gelmiştir. Ağır metallerle ilgili iş kollarında çalışanların biyomonitorizasyonu, ağır metaller gibi tanımlanmış bir çevresel kirlenici maddeye maruz kalan kişi ve popülasyonlardaki zamansal değişimlerin değerlendirilmesi açısından çok önemlidir (798, 799). Bu anlamda biyomonitorizasyonun zararlı etkenlere maruz kalmanın azaltılmasında ve bu etkenlerin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesinde büyük katkıları olmuştur (800).

Bu tez çalışması ağır metallerle maruziyetin yüksek olduğu kapalı otopark çalışanlarının demografik, sosyal, ekonomik, sağlık ve eğitim durumlarını yansıtan anket soruları ışığında biyomonitorizasyon için kanlarındaki kurşun, cıva, nikel, krom ve kadmiyum ağır metallerinin düzeylerinin ölçülmesini ve bu kişilerin serumlarındaki TAK seviyelerinin karşılaştırılmasını esas almaktadır. Bunun yanında uygulanan anket ile de katılımcıların eğitim, sosyoekonomik, sağlık, zararlı alışkanlık gibi özellikleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmada temel olarak savunduğumuz düşünce, söz konusu ağır metallerle maruziyetleri dolayısıyla araştırmaya katılan kapalı otopark çalışanlarının kanlarında yüksek olmasını beklediğimiz kurşun, cıva, nikel, krom ve kadmiyum düzeyleri ve bu düzeyler ile ters orantılı bir şekilde düşük çıkmasını umduğumuz TAK arasındaki negatif yönlü ilişkinin tespitidir.

Araştırmaya katılan kapalı otopark çalışanlarının daha çok gençlerden oluştuğu görülmektedir. Bunun en büyük sebebi olarak çalışma koşullarının zorluğu, düzensizliği ve başka bir iş bulmanın güçlüğü söylenebilir. Toplumsal bir ön kabul olarak otoparkta çalışmanın daha çok gençlere uygun olduğu düşünülse de orta yaştaki kişilerin de otoparklarda çalıştığı görülmektedir. 30 yaş ve altı çalışanlarda ortalama çalışma yılı 3,3; 31-44 yaş arasındaki çalışanlarda 6,1; 45 yaş ve üstü kişilerde ise 11,2'dir. Dikkat çekici bir nokta olarak bu üç grup arasında ortalama çalışma yılı göz önüne alındığında 45 yaş ve üstünde bulunan kapalı otopark çalışanlarının meslekte daha uzun süre çalışmakta olduğu görülmektedir (Tablo-24).

Araştırmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının arasında okuma yazma bilmeyen ya da hiç örgün eğitim almamış kişi olmamasının yanında %7,9'unun üniversite eğitimi görmüş olmasına rağmen kapalı otoparkta çalışıyor olması ayrı bir dikkat çekici özellik arz etmektedir. Katılımcıların %39,5'unun en azından ilkokul mezunu olması toplumdaki örgün eğitim yaygınlığı adına sevindirici bir gelişme olsa da üniversite mezunu olmasına rağmen eğitim aldığı alanda iş bulamamış olmasından dolayı kapalı otoparkta çalışan kalifiye iş gücünün böylesine yüksek oranda bulunması üzücüdür (Tablo-25).

Araştırma katılımcılarının %65,8'i her gün sigara kullanırken %34,2'si sigara içmemektedir. Katılımcıların %50'si ise hergün en az yarım paket sigara içmektedir (Tablo-26). Türkiye'de her gün düzenli olarak sigara içme oranı yetişkin erkek nüfusta Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2012 verilerine göre %41,4'dir (793). Bu veri göz önüne alındığında kapalı otopark çalışanları arasında günlük sigara kullanımının Türkiye ortalamasına göre 1,5 kat daha fazla olduğu gözle çarpmaktadır. Zaten maruz kaldıkları egzoz gazı nedeniyle sağlık açısından oldukça dezavantajlı bir durumda bulunan kapalı otopark çalışanlarının yüksek oranda sigara kullanmaları sağlıklarını tehlikeye atan sinerjik bir durum oluşturmaktadır.

Çalışmaya katılan kapalı otopark çalışanlarının %14,5'i alkol kullanırken %85,6'sı hiç alkol içmediğini söylemiştir (Tablo-27). TÜİK 2012 verilerine göre Türkiye'deki yetişkin erkeklerde alkol kullanmama oranı olan %67,4'tür. Bu araştırmada alkol kullanmama oranının daha yüksek çıkması (bir miktar gizleme payı olduğunu göz ardı etmeksizin) kanaatimizce temel olarak araştırma bölgesinin

sosyokültürel alt yapısından kaynaklanmaktadır (793). Maruz kaldıkları ağır metallerin bazılarının özellikle hepatobiliyer sistem başta olmak üzere metabolizmaya verdikleri zararlar göz önüne alındığında bu kişilerin bir de alkol kullanıyor olması sağlıklarını daha da riske etmektedir.

Katılımcıların %9,2'si ara sıra veya haftada bir uyuşturucu madde kullanmaktayken %90,8'i herhangi bir uyuşturucu madde kullanmamaktadır. Anket sonuçlarına göre uyuşturucu madde kullanan katılımcıların yaş ortalamasının 30,3 olduğu; %71,4'ünün sigara ve alkol de kullandığı; %28,6'sının ise sağlığa zararlı bir maddelerden en az birini kullandığı görülmektedir (Tablo: 26-28). Değişik nedenlerden dolayı madde kullandığı halde kullanmadığını söyleyenleri göz ardı etsek bile saptanan bu oran 2017 yılında yayınlanan ve yetişkin erkeklerde madde kullanımının %3,1 olduğunu bildiren Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) raporuna göre çok yüksek bir orandır (794). Zararlı alışkanlıkları olan kapalı otopark çalışanlarının, çalıştıkları ortamdaki egzoz gazı nedeniyle maruz kaldıkları ağır metallerin sağlıklarına verdiği zarara ek olarak bu alışkanlıklarının da sağlıklarına ayrıyeten vereceği zararlar düşünüldüğünde ne denli büyük bir risk altında oldukları yadsınamaz bir gerçektir. Türkiye ortalamasına göre yüksek olan bu oranın, madde kullanan kapalı otopark çalışanlarının nispeten dezavantajlı bir sosyoekonomik çevreye sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılanların %50'si hanelerinde ısınmak için soba kullandığını belirtmiştir. Anket sorusuna elektrik ile ısındığını söyleyenleri de modern bir yöntemle ısınanlar kategorisinde değerlendirsek bile -ki bu kişilerin daha çok tek bir odayı ısıtan elektrikli ısıtıcıları kullandığını düşünülmemektedir- bu çok yüksek bir orandır (Tablo-29). TÜİK'in 2011 Nüfus ve Konut Araştırması raporuna göre Türkiye'de soba ile ısınan konut oranı (doğalgaz sobası dahil) %57; kalorifer ile ısınan konut oranı %37; elektrikli ısıtıcılar ile ısınan konut oranı %5,9 ve ısıtıcı kullanılmayan konut oranı %0,1'dir (795). TÜİK'in 2011 verilerine göre anketimizde Türkiye ortalamasının altında bir oranda soba ile ısınma oranı çıkmış görünmektedir. TÜİK verilerine dikkat edilirse bu farkın nedeninin TÜİK verilerinde soba ile ısınan konut oranına doğalgaz sobasının dahil edilmiş olmasından kaynaklandığı görülecektir. Elektrikli ısıtıcılar ile ısınan konut oranlarının yaklaşık değerlerde olmasına karşın

kaloriferli konutta oturan kapalı otopark çalışanlarının oranı şaşırtıcı bir şekilde Türkiye ortalamasının üzerinde çıkmıştır. Bunun nedenleri arasında Diyarbakır'da son on yılda yaygınlaşan doğalgaz kullanımı, bazı kapalı otoparklarda (özellikle belediyelerce işletilen) çalışanların rölatif olarak daha yüksek ve düzenli aylık gelirlerinin olması ve medeni hali bekar olan çalışanların ailelerinin yanında ikamet etmeleri sayılabilir.

Katılımcı olan kapalı otopark çalışanlarından sadece birinin “11 ve üzeri” kişiden oluşan hanede yaşadığı görülürken hiçbir katılımcının tek başına yaşamadığı müşahade edilmektedir. Bunun yanında hanesinde 2-5 arası kişi ile yaşayanların ve altıdan fazla kişi ile yaşayanların oranları ise sırasıyla %67,1 ve %32,9'dur (Tablo-30). TÜİK'in 2011 Nüfus ve Konut Araştırması raporuna göre Türkiye'de yalnız yaşayanların oranı %11,8; evinde 2-5 arası kişi ile yaşayanların oranı %72,8; 6 ve üzeri kişi ile beraber yaşayanların oranı ise %15,4'tür (795). Bu tabloda en çarpıcı olan iki şey; Türkiye genelinde %11,8 olan yalnız yaşama oranına mukabil anketimizde bu oranın sıfır çıkması, 6 ve üzeri kişi ile beraber yaşayan otopark çalışanlarının oranının Türkiye ortalamasının iki katından fazla olmasıdır. Bu iki durumun sebepleri Diyarbakır'da genel olarak hane halkı kişi sayısının Türkiye ortalamasının üzerinde olması ve bir önceki tablonun açıklamasında olduğu gibi bekar olan tüm çalışanların ailelerinin yanında yaşıyor olmasıdır.

Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının %38,1'inin herhangi bir sosyal veya sağlık güvencesi yoktur. Katılımcıların %30,3'ünün genel sağlık sigortası (GSS, Yeşil kart yerine ihdas olunan) bulunurken %31,6'sı ise işverenler tarafından sosyal güvenlik kapsamında sigortalanmışlardır (SGK). Hiçbir katılımcı özel sigortalı değildir (Tablo-31). Bir işte çalışıyor olmasına rağmen herhangi bir sosyal güvencesi olmayanların oranının bu kadar yüksek olmasının sebepleri arasında bu iş kolunda işe giriş ve çıkışların sık olmasını, işverenlerin sigorta primi ödemek istememelerini, çalışanların sosyal güvencenin önemini tam kavrayamamış olmasını sayabiliriz. Katılımcılardan sosyal güvenlik kapsamında (SGK) çalışanların oranının %31,6 olmasının temel sebepleri ise özellikle belediyelerce işletilen otoparklar başta olmak üzere şehrin sosyoekonomik durumunun yüksek olduğu semtlerdeki otoparkların denetimlerinin daha iyi olması ve buradaki otopark çalışanlarının sosyal güvencenin önemini kavrama açısından daha bilinçli olması

gösterilebilir. Gelir düzeyi bu derece düşük bir iş kolunda çalışanlar arasında özel sigortası olan bir kişinin bulunmaması ise zaten beklenen bir durumdur.

Ölçümü yapılan ağır metallerin bu çalışmamızda referans değer olarak aldığımız ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıtları Ajansı'na (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR) göre sağlıklı insanlarda kabul edilebilir üst sınır kan değerleri kurşun için 15 µg/L (ppb), cıva için 8 µg/L (ppb), kadmiyum için 0,32 µg/L (ppb), krom için 0,16 µg/L (ppb) ve nikel için 0,2 µg/L (ppb)'dir (37, 53, 149, 209, 272).

Araştırmamızda kullandığımız ve TAK ölçümü için referans olarak aldığımız "Rel Assay Diagnostics Kit" prospektusunda normal populasyon için verilen serum TAK ölçüm aralığı ise 1,20-1,50 mmol/L'dür (791, 792).

Yaptığımız literatür taramalarında araştırma evreni olarak belirlediğimiz kapalı otopark çalışanlarında kan kadmiyum, kurşun, krom, cıva ve kadmiyum düzeyleri ve serum TAK seviyelerinin aynı çalışmada değerlendirildiği herhangi bir araştırmaya rastlamadık. Bundan dolayı tez çalışması yaptığımız bu konunun ilk kez bu araştırmada ele alındığını düşünmekteyiz.

Yaptığımız literatür taramalarında sadece Sürücü ve arkadaşlarının 2012'de yayınlanan kapalı otoparklarda yaptıkları kan kadmiyum, kurşun ve krom düzeyleri ile serum TAK seviyelerinin beraber incelendiği çalışmaları ve Arda'nın 2007 yılında kapalı ve açık otoparkta çalışan işçilerde kan kurşun ve total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi ile ilgili çalışması kısmi olarak araştırmamızla örtüşmektedir (3, 801).

Bu araştırma ile literatür taramalarında karşılaştığımız çalışmaları genel hatlarıyla değerlendirirsek; bu çalışmada bulduğumuz gibi, Sürücü ve arkadaşlarının, Arda'nın ve Johnson ve ark.'nin çalışmalarında da kapalı otoparklarda çalışanların ölçülen kan ağır metal seviyeleri normal populusyona, kontrol gruplarına ve referans olarak alınan değerlere göre daha yüksek çıkmıştır. Bununla beraber ağır metal maruziyeti ve total antioksidan kapasitenin beraber çalışıldığı Arda'nın ve Sürücü ve arkadaşlarının çalışmalarına göre bizim yaptığımız çalışmada total antioksidan seviyeleri daha düşük çıkmıştır (3, 801, 802).

Bu çalışma ile birebir örtüşmese de literatürde normal popülasyona göre daha fazla egzoz gazına maruz kalan iş kollarından biri olan trafik polislerinin kan ağır metal seviyelerini inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur. Rahama ve ark.'nın ve Mortada ve ark.'nın trafik polislerinin kan kurşun düzeyi ile ilgili yaptığı araştırmalarda, Akpınarın'ın trafik polislerinde kan ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili yaptığı çalışmada, Mormontoy ve ark.'nın yaptığı trafik polislerinin kan kurşun düzeylerinin araştırıldığı çalışmada ve Johnson ve ark.'nın yaptığı çalışmada trafik polislerinin de kapalı otopark çalışanları gibi risk altında olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir (802-806).

Mesleki olarak ağır metal maruziyetinin araştırıldığı Gil ve arkadaşlarının çalışmasında da katılımcılardan elde edilen kan ağır metal ortalama değerleri (özellikle sigara içenlerde) normal popülasyonun çok üstünde çıkmıştır (807).

Bahsettiğimiz bu araştırmaların dışında dünyanın birçok ülkesinde mesleki veya çevresel nedenlerden dolayı ağır metallere maruziyeti olmayan normal popülasyonlar üzerinde de çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların kimler tarafından yapıldığı, nerede yapıldığı, zamanı ve sonuçları herbir ağır metal için ayrı ayrı paylaşılacaktır.

Çalışmamızda bu araştırmaya katılan kapalı otopark çalışanlarında maruz kaldıkları egzoz dumanı nedeniyle kan kurşun, cıva, nikel, krom ve kadmiyum düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı insanlar için kabul edilebilir üst sınırlardan çok büyük oranlarda yüksek bulunmuştur. Bununla ters orantılı olarak ta bu çalışanların serum TAK ölçüm değerleri sağlıklı insanlar için kabul edilebilir alt sınırdan %50 oranında daha düşük çıkmıştır. Maddi kısıtlılıklardan dolayı yaptığımız araştırmada normal bireylerden bir kontrol grubu kurulup örnek çalışılmamış ve karşılaştırma yapılamamışsa da gerek referans olarak aldığımız ATSDR verileri gerekse bu bölümde yer verdiğimiz ağır metal maruziyeti olmayan normal popülasyonlarda ölçülen ağır metal düzeyleri ile karşılaştırıldığında ölçüm yaptığımız katılımcıların bahsi geçen ağır metal kan değerlerinin ne denli yüksek; bunun tersine serum TAK ölçüm değerlerinin referans olarak alınan Rel Assay Diagnostics Kit değerlerine ve karşılaştırma yaptığımız çalışmalara göre ne derece düşük olduğu ortadadır.

Ölçümleri yapılan kapalı otopark çalışanlarının sadece %5,3'ünün kan kurşun düzeyi, %5,3'ünün cıva düzeyi, %3,9'unun kadmiyum düzeyi çalışmamızda referans olarak alınan ATSDR üst sınır değerlerinin altında çıkarken; hiçbir çalışanın kan krom ve nikel düzeyleri kabul edilebilir sınırlarda çıkmamıştır. Bu değerler kapalı otoparklarda çalışanların ölçümleri yapılan ağır metallere ne kadar yüksek miktarlarda maruz kaldıklarını göstermektedir.

Yine katılımcıların serum total antioksidan kapasitelerinin aritmetik ortalaması 1,60 mmol/L, geometrik ortalaması 1,13 mmol/L, medyan değeri 1,20 mmol/L ve minimum-maksimum değerleri ise 0,10-9,35 mmol/L bulunmuş, %50'sinin ölçüm değerleri referans değerlerin altında çıkmıştır. Çalışmamıza katılanların % 50'sinin TAK değerinin bu alt sınırında altında olduğu göz önüne alındığında kapalı otopark çalışanlarının vücutlarındaki toplam metal yükünün yol açabileceği sağlık sorunlarıyla baş edebilmeleri için gerekli olan vücut savunma mekanizmalarından biri olan TAK düzeylerinin yetersizliği bariz olarak görülmektedir.

Çalışmamızın bu kısmında karşılaştırmaların hem zihinsel karışıklığa yol açmaması hem de daha sağlıklı olması açısından gerek TAK gerekse her bir ağır metal ayrı ayrı değerlendirilecektir.

6.1. Kadmiyum

Kadmiyum doğada çok yaygın bir metaldir ve özellikle bakır, çinko ve kurşun başta olmak üzere birçok metalle beraber bulunmaktadır (31).

Yer kabuğu, volkanik faaliyetler, rüzgarları depremler, su taşkınları, denizler ve okyanuslar doğal kadmiyum kaynakları iken endüstriyel çalışmalar, fosil yakıt ve tütün kullanımı ise insan faaliyetleri nedenli kadmiyum kaynaklarıdır. Antropojenik kaynaklı nedenler ile çevreye yayılan kadmiyum miktarı doğal kaynaklı nedenlerden 10 kat daha fazladır (141, 211).

Kadmiyumun yer kabuğundaki yoğunluğu yaklaşık 0,1-0,2 mg/kg, deniz ve okyanus sularında ise 5-110 ng/L arasındadır (808).

Kadmiyum nemli ortamlarda bile hava ile çok yavaş reaksiyona girmesi ve korozyona karşı çok dirençli olması, erime sıcaklığının düşük olması, fiziksel olarak yumuşak olması gibi özelliklere sahip olduğundan yaygın olarak kullanılan bir ağır metaldir. Kadmiyum nikel-kadmiyum piller, kaplamalar, pigmentler, plastik stabilizatörler, demir dışı alaşımlar vb. birçok alanda kullanılmaktadır (209).

İnsanların biyolojik örneklerindeki kadmiyum düzeyleri yaş, cinsiyet, meslek, yaşama alanı, beslenme, tütün kullanımı ve kullanılan medikal ürünler gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (809). Örneğin ATSDR'nin yaptığı araştırmalara göre genel popülasyonda, tütün kullanma alışkanlığı kan kadmiyum seviyelerini birkaç kat yükseltmektedir (209).

Mesleki olarak maruziyeti olmayan insanların iki temel kadmiyum kaynağı diyet ve tütün mamulleridir. Bunun dışındaki en büyük risk endüstriyel nedenli olaylardır (bkz. Bölüm 3.1.3.11.1.).

Kadmiyum için dünyada birçok kurum yaş, cinsiyet, işkolu vb. gibi ayrıntılara dikkat ederek insanlar için kan, saç, tükürük, idrar gibi biyolojik örneklerde kabul edilebilir üst sınırlar belirlemişlerdir. Biyomonitorizasyon için alınan kan kadmiyum örnekleri kişinin maruz kaldığı mesleki ve çevresel kadmiyum dozu açısından iyi bir biyolojik gösterge olduğundan günlük kadmiyum maruziyeti hususunda da aydınlatıcıdır.

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, mesleki maruziyetlerde ise 50 µg/L'ninde üstüne çıkabilmektedir (808). Bu çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'nin kan kadmiyum seviyesi için kabul edilebilir gördüğü üst sınır 0,32 µg/L'dir (209).

Sürücü ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan, Diyarbakır'da bulunan kapalı ve açık otoparklarda çalışan kişilerin kan kadmiyum, krom ve kurşun düzeylerinin TAK seviyesi ile birlikte değerlendirildiği çalışmada, kapalı otopark çalışanlarında kan kadmiyum ölçümleri için minimum-maksimum değerler

7,70-67,21 µg/L, medyan değer 59,20 µg/L bulunmuş ve araştırmaya katılan kapalı otopark çalışanlarının %97,9'unun kan kurşun seviyeleri yaptıkları çalışmada referans alınan sınır değerlerin üzerinde çıkmıştır. Sürücü ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda, kapalı veya açık otopark çalışanlarının ağır metal maruziyeti açısından yüksek risk altında olduklarını belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada kandaki ortalama kadmiyum değeri kapalı otoparklarda çalışanlarda 59,20 µg/L, açık otoparklarda çalışanlarda 33,21 µg/L saptanmış ve kapalı otoparkta çalışanların kan kadmiyum düzeyleri açık otoparkta çalışanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada sigara içmeyen kapalı otopark çalışanlarının kan kadmiyum düzeyleri (medyan değeri: 61,70 µg/L) açık otopark çalışanlarından (medyan değeri: 29,88 µg/L) yüksek bulunmuştur. Bu duruma sebep olarak açık otoparkta çalışanların egzoz gazlarına daha az maruz kalması gösterilmiştir. Sürücü ve arkadaşlarının araştırmasında kapalı otopark çalışanlarından elde edilen kan kadmiyum ortalama değerleri (59,20 µg/L) bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerden (1,5 µg/L) çok daha yüksek çıkmıştır (3).

Johnson ve arkadaşlarının 1975 yılında Texas/ABD'de ağır metallere mesleki veya mesleksel olmayan kişisel maruziyet ile ilgili olarak yaptığı ve otopark görevlilerinin, trafik polislerinin ve otoyolların yakınında yaşayan kadınların çalışma grupları olarak alındığı epidemiyolojik çalışmada katılımcıların kan kadmiyum düzeylerinin hava kaynaklı maruziyet ile korele bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (grup ortalamaları sırasıyla 5 µg/L, 5 µg/L ve 9 µg/L'dir). Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup I (trafik polisleri) ile Grup I A (kontrol grubu) arasında ve Grup II (otopark görevlileri) ve Grup II A (kontrol grubu) arasında idrar kadmiyum düzeyleri karşılaştırıldığında %95 güven aralığında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (802).

Akpınar 2015 yılında Zonguldak'ta trafik polislerinden çalışma grubu, büroda çalışan polislerden ise kontrol grubu oluşturarak yüksek lisans tez çalışması yapmıştır. Bu çalışmada katılımcıların kanlarında aralarında kadmiyum, kurşun, krom, cıva ve nikelinde bulunduğu 12 ağır metalin seviyeleri değerlendirilmiştir. Akpınar'ın bu çalışmasında kan kadmiyum düzeyleri için minimum-maksimum değerler 0,08-0,71 µg/L ölçülmüş, trafik polislerinin kan kadmiyum seviyelerinin

aritmetik ortalaması (0,43 µg/L), kontrol grubununkinden (0,40 µg/L) yüksek çıkmış ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır (803).

Gil ve arkadaşlarının İspanya’da 2011 yılında mesleki olarak ağır metallere maruz kalan demir-çelik sektöründe çalışan işçiler üzerinde yaptıkları bir çalışmada bu kişilerin kan kadmiyum aritmetik ortalama değeri 0,49 µg/L, geometrik ortalama değeri 0,18 µg/L, medyan değeri 0,22 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 0,02-4,14 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin kan kadmiyum aritmetik ortalama değeri (0,89 µg/L) ise içmeyenlerin (0,15 µg/L) yaklaşık 6 katı çıkmış ve sigara kullanmanın kan kadmiyum düzeyiyle direkt ilgisi olduğu sonucuna varılmıştır. Katılımcıların yaşı arttıkça kan kadmiyum düzeylerinde arttığı saptanmıştır. Kentsel alanda yaşayan katılımcıların saç kadmiyum düzeyleri kırsalda yaşayan katılımcılardan yüksek bulunmuştur. Bu araştırmanın diğer önemli bir saptaması ise balık tüketimi ile saç kadmiyum seviyeleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunmuş olmasıdır (807).

Clausen ve arkadaşlarının 1977 yılında Danimarka’da oto işçilerinin kanında kadmiyum, krom, bakır, mangan ve nikel düzeylerinin belirlenmesi ve kirlilik kaynaklarının araştırılması ile ilgili yaptıkları çalışmada oto işçilerinin kan kadmiyum düzeyi ile kontrol grubunun ki arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İlgi çekici olarak bu çalışmada ağır metaller açısından olası bir kirlenme kaynağı olarak incelenen petrol ve kullanılan yağlarda yüksek miktarlarda ağır metal kirliliklerine rastlanmıştır (810).

Bizim çalışmamızda elde edilen veriler, mesleki olarak kadmiyuma maruz kalanların kan kadmiyum seviyelerinin değerlendirildiği Akpınar’ın ve Gil ve arkadaşlarının araştırmalarına göre anlamlı derecede yüksek çıkarken (aritmetik ortalama değerleri; bizim çalışmamız: 1,5 µg/L, Akpınar: 0,43 µg/L, Gil ve ark.: 0,49 µg/L) Johnson ve ark.’nın çalışmasına göre ise (aritmetik ortalama değeri: 5 µg/L) düşük çıktı.

Genel popülasyonun kadmiyum düzeylerinin araştırılması adına dünyanın birçok ülkesinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalardan bir kısmının sonuçları şu şekildedir; Mortada ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları Mansoura/Mısır’da sağlıklı insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıların

kan kadmiyum aritmetik ortalama değeri 2,07 µg/L, medyan değeri 1,7 µg/L, minimum-maksimum değerleri ise 0,8-4,5 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin ortalaması (2,67 µg/L) içmeyenlerin yaklaşık 2 katı çıkmıştır (1,37 µg/L), (811). Khassouani ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınlanan Rabat/Fas'ta yaptığı bir çalışmada sağlıklı erkeklerin ortalama kan kadmiyum konsantrasyonu 1,1 µg/L bulunmuştur. Bu çalışmada karşılaştırma için kullanılan Fransa'da ki Angers Üniversitesi Hastanesi verilerine göre ise sağlıklı Fransız erkeklerde ki ortalama kan kadmiyum değeri 0,7 µg/L ölçülmüştür (812). Yedomon ve arkadaşlarının Cotonou/Benin'de ağır metal maruziyeti yaşamamış sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları bir çalışmada kan kadmiyum geometrik ortalama değeri 0,32 µg/L bulunmuştur (827). Alimonti ve arkadaşlarının ağır sanayi bölgelerinin bulunduğu ve trafiğin çok yoğun olduğu Roma/İtalya'da yaptığı ve 2005'te yayınlanan bir çalışmada ise kan kadmiyum seviyeleri 0,25 µg/L ile 1,97 µg/L arasında ölçülmüştür (813). Akıncı'nın 2012 yılında Ankara'da yaptığı kan bankası donörlerinden alınan kanlarda toksik metal ve iz element düzeylerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmada katılımcıların ortalama kan kadmiyum değeri 1,27 µg/L, minimum-maksimum değerleri ise 0,10-5,04 µg/L çıkmıştır. Donörlerden alınan kanlardaki kadmiyum konsantrasyonu ATSDR'nin normal populasyon için kabul edilebilir gördüğü sınırın 3 katından fazladır. Bu çalışmada sigara içenlerin kan kadmiyum seviyeleri içmeyenlere göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ki bu sonuç bizim çalışmamızla ve literatürde yer alan birçok çalışmayla uyumlu bir sonuçtur (Dell'Omo ve ark., Batariova ve ark., Forte ve ark., Becker ve ark. vb.), (814). Becker ve arkadaşlarının Almanya'da normal kişiler üzerinde yaptıkları çalışmada kan kadmiyum aritmetik ortalama değeri 0,7 µg/L, geometrik ortalama değeri 0,44 µg/L ve maksimum ölçülen değer 16 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin geometrik ortalaması (1,1 µg/L) içmeyenlerden (0,28 µg/L) yaklaşık 4 kat yüksek çıkmıştır (815). Batariova ve arkadaşları 2006 yılında Çek Cumhuriyeti'nin genel populasyonunda kurşun, kadmiyum ve cıva kan ve idrar seviyeleri ve önerilen referans değerleri adlı bir araştırma yayınlamışlardır. Çek Cumhuriyeti'nde 1994 yılında başlayan "İnsan Biyolojik İzleme Projesi" kapsamında 2001-2003 yılları arasında yapılan çalışmaların değerlendirildiği bölümde erişkinlerde kan kadmiyum medyan değeri 0,5 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin kan kadmiyum medyan değeri

(1,3 µg/L) sigara içmeyenlere göre 3 kat daha fazla çıkmıştır (0,4 µg/L), (816). Dell’Omo ve arkadaşlarının sanayisi olmayan ve otoyollardan uzak bir yerleşim yeri olan Umbria/İtalya’da yaptığı bir çalışmada mesleki olarak kadmiyuma maruziyeti olmayan genel popülasyonun kan kadmiyum düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya katılanların kan kadmiyum düzeyleri 0,1 µg/L ile 2,2 µg/L arasında çıkmış, medyan değer 0,7 µg/L bulunmuştur. Yine kan kadmiyum seviyeleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre iki kattan fazla çıkmıştır. Elde edilen kan kadmiyum düzeyleri genel olarak İtalya ve diğer Avrupa ülkelerindeki genel popülasyonlar için bildirilen aralıkta bulunsada Alimonti ve arkadaşlarının sanayinin ve trafiğin yoğun olduğu yerdeki popülasyona göre kırsal alanda yaşayanlar üzerinde yapılan bu çalışmada elde edilen minimum-maksimum değerleri belirgin fark göstermektedir (817). Forte ve arkadaşlarının Sardunya/İtalya’da mesleki olarak kadmiyum maruziyeti olmayan sağlıklı insanların kan kadmiyum düzeylerini ölçtüğü araştırmaya katılan erkeklerin kan kadmiyumu için geometrik ortalama 0,49 µg/L, medyan değer 0,48 µg/L çıkmış, sigara içenlerin kan kadmiyum düzeyleri sigara içmeyenlerden yaklaşık 3 kat yüksek bulunmuştur (818). Roggi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı İtalyanlarda ölçülen kan kadmiyum seviyeleri için medyan değer 0,50 µg/L aritmetik ortalama değer ise 0,30 µg/L bulunmuştur. Bu değerler sigara içenlerde 0,80 µg/L ve 0,50 µg/L iken içmeyenlerde 0,45 µg/L ve 0,30 µg/L çıkmıştır (819). Minoia ve arkadaşlarının İtalya’da yapmış olduğu ağır metaller ile ilgili bir çalışmada sağlıklı İtalyanlarda minimum-maksimum ve medyan değerleri sırasıyla kan kadmiyum düzeyleri için 0,1-5,5 µg/L, 0,6 µg/L bulunmuştur (820). Moreno ve arkadaşlarının Badajoz/İspanya’da yaptıkları araştırmada ise erkek katılımcıların kan kadmiyumunun aritmetik ortalama değeri 0,93 µg/L bulunmuştur (821). Olsson ve arkadaşlarının Güney İsveç’in kırsal bölgelerinde yaşayan sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları bir araştırmada erkek katılımcıların kan kadmiyum minimum, maksimum ve medyan değerleri sırasıyla 0,04-2,02 µg/L ve 0,18 µg/L olarak bulunmuştur (822). Heitland ve arkadaşlarının Bremen/Almanya’da ağır metallerle maruz kalmamış gönüllüler üzerinde yaptıkları bir araştırmada ise kan kadmiyum, aritmetik ortalama, geometrik ortalama ve minimum-maksimum değerleri sırasıyla 0,57 µg/L, 0,38 µg/L ve 0,10-4,1 µg/L olarak tesbit edilmiştir (823). Gouille ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde Fransa’da yaptıkları bir çalışmada ise kan kadmiyum medyan

değeri 0,31 µg/L olarak bulunmuştur (824). Nisse ve arkadaşlarının Kuzey Fransa'da genel yetişkin populasyonu üzerinde yaptıkları bir araştırmada katılımcı erkeklerin kan kadmiyum aritmetik ve geometrik ortalaması sırasıyla 0,58 µg/L ve 0,40 µg/L bulunmuştur (825). Kanada Sağlık Bakanlığı 2007-2009 ve 2009-2011 yılları arasında iki etapta meydana gelen ağır metallere yer aldığı bir araştırma (Canadian Health Measures Survey cycle 2&3, CHMS cycle 2&3, Kanada Sağlık Tedbirleri Araştırması döngüsü 2&3) yapmıştır. Bu iki araştırmada Kanada halkı için bulunan kan kadmiyum ortalama değeri azalan bir trendle sırasıyla 0,34 µg/L ve 0,31 µg/L olmuştur. Erkek nüfusun kan kadmiyum geometrik ortalamaları da düşme trendi gösteren bir şekilde sırasıyla 0,30 µg/L ve 0,28 µg/L bulunmuştur (826). McKelvey ve arkadaşlarının New York/ABD'de sağlıklı kişilerde yaptığı bir çalışmada erkek katılımcıların kan kadmiyum geometrik ortalaması 0,76 µg/L olarak tespit edilmiştir (828).

Mesleki olarak kadmiyuma maruz bireyler olan kapalı otopark çalışanlarının araştırma evreni olarak kabul edildiği bizim çalışmamızda ise araştırmamıza katılan gönüllülerin kan kadmiyum aritmetik ortalaması 1,50 µg/L, geometrik ortalaması 1,11 µg/L, medyan değeri 1,13 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 0,26-13,74 µg/L bulundu.

Daha önce yapılmış birçok çalışmada da görüldüğü gibi sigara kullanımı özellikle kan kadmiyum seviyelerini arttırmaktadır. Puklova ve arkadaşlarının Çek Cumhuriyeti'nde 1994-2003 yılları arasında Çek Cumhuriyetindeki şehirli nüfusun kadmiyuma maruz kalma yollarını araştıran çalışmasında sigara kullanan katılımcıların kan kadmiyum düzeylerinin (medyan değer: 0,9 µg/L) kullanmayanlara göre (medyan değer: 0,4 µg/L) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (797).

Çalışmamızda yaptığımız istatistik değerlendirmelerde kapalı otopark çalışanlarından sigara içenler ile kan kadmiyum düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p:0,027) (Tablo-37). Sigara içenlerin kan kadmiyum düzeylerinin ortalaması sigara içmeyenlere göre %29 daha yüksek çıktı (bir uç değer hesaplamadan çıkarılınca).

Bizim çalışmamızda ölçülen kapalı otopark çalışanlarının kan kadmiyum düzeylerinin aritmetik ortalama değeri referans olarak alınan ATSDR'nin sağlıklı insanlar için koyduğu üst sınır değerinin (0,32 µg/L) yaklaşık 4,5 kat üstündedir. Bununla beraber araştırmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının sadece %4'ünün kan kadmiyum düzeyi kadmiyum ile ilgili iş kollarında çalışanlar için üst eşik değer olarak 5 µg/L'yi belirlemiş OSHA'nın kabul edilebilir bulunduğu sınırın üstündedir (847).

Son olarak araştırmamızda elde edilen kan kadmiyum değerleri, yukarıda bahsettiğimiz sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen değerlerden de oldukça yüksek bulunmuştur (geometrik ortalama değerleri bizim çalışmamızda: 1,11 µg/L, Forte ve ark.: 0,49 µg/L, Heitland ve ark.: 0,38 µg/L, Becker ve ark.: 0,44 µg/L, Nisse ve ark.: 0,4 µg/L, Kanada Sağlık Bakanlığı araştırması: 0,28 µg/L, Yedomon ve ark.: 0,32 µg/L, Mc Kelwey ve ark.: 0,76 µg/L).

6.2. Kurşun

Kurşun doğada bol bulunan yer kabuğundaki konsantrasyonu yaklaşık 8-20 mg/kg olan toksik bir ağır metaldir (829).

Ortamı kirleten kurşun kaynakları; volkanik hareketler, su taşkınları, rüzgar aşındırmaları gibi doğal veya akü sanayi, madencilik, fosil yakıt tüketimi gibi insan faaliyetleridir. En büyük kirletici endüstriyel çalışmalardır (179).

Yumuşak bir metal olmasından dolayı kolayca şekil verilebilen kurşun korozyona karşı da kadmiyum gibi oldukça dayanıklıdır (135).

Kurşun, silah sanayi, fosil yakıt üretimi, galvaniz endüstrisi gibi birçok alanda kullanılmakta ve maalesef bu faaliyetler nedeniyle doğayı kirletmektedir. Atmosferde başta ABD olmak üzere kuzey yarım küre ülkeleri kaynaklı yaklaşık 1000 ton kurşunun sirkülasyonundan söz edilmektedir (136, 139-141).

Kurşun başta solunum yoluyla olmak üzere (özellikle tetraetil ve tetrametil kurşun) sindirim yolu ve deri yolu (nisbeten çok az) ile maruziyet oluşturmaktadır. Mesleki maruziyet özellikle akü sanayinde ve fosil yakıt ile ilgili iş kollarında

çalışanlar olmak üzere (kapalı otopark çalışanları gibi) hemen hemen kurşunla ilgili tüm sanayi kollarındaki çalışanları etkilemektedir.

Dünyada özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere 1970'ten itibaren ev eşyalarında ve boyalarda; 1980'lerden sonrada benzinde kurşun kullanımı yasaklanmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan birçok araştırmada bu tarihlerden sonra çevresel kurşun maruziyetinin oldukça düştüğü görülmüştür (171, 830).

Bununla doğru orantılı olarak özellikle gelişmiş ülkelerde bulunan genel populasyonun kan kurşun düzeyleride dramatik şekilde azalmıştır. İleriki bölümlerde daha geniş bahsedileceği üzere Vural ve Güvendik'in 1983 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada katılımcıların kan kurşun ortalaması 165,4 µg/L saptanırken; Akıncı'nın 2012 yılında yine Ankara'da yaptığı çalışmasında ise katılımcıların kan kurşun ortalaması 25,13 µg/L bulunmuştur (814, 831)

Yine Johnson ve arkadaşlarının ABD'de benzindeki kurşun miktarın ile ilgili 1975 yılında yaptıkları çalışmada mesleki olarak kurşuna maruz kalmayan kişilerden oluşmuş ofis çalışanlarının oluşturduğu Grup I A'nın kan kurşun ortalaması 184 µg/L, idarecilerin ve denetmenlerin oluşturduğu Grup II A'nın 213 µg/L ve otoyoldan uzakta yaşayan kadınların oluşturduğu Grup III A'nın 119 µg/L ölçülmüştür. Buna mukabil 2002 yılında Becker ve arkadaşlarının Almanya'da sağlıklı populasyon üzerinde yaptıkları araştırmada kan kurşun ortalaması 35,6 µg/L bulunmuştur (802, 815).

Ankara'da 20 yıl ara ile yapılan iki araştırmada elde edilen kan kurşun değerleri arasındaki yaklaşık 7 katlık farkın ve yukarıdaki paragrafta bahsettiğimiz gelişmiş iki ülkenin normal populasyonunun kan kurşun seviyeleri arasındaki farkın bu kadar büyük olmasının temel sebebi benzindeki ve boyalardaki kurşunun tamamen yasaklanmış olmasıdır (144, 171).

Tütün kullanımı mesleki ve çevresel olarak kurşuna maruz kalmayan erişkinler için; eski yapılarda bulunan kurşun içerikli boyalar ise çocuklar için en yaygın kurşun kaynağıdır (832).

Kurşunun insan metabolizmasında bilinen hiçbir görevi yoktur. Buna mukabil insan vücudunda birikebilen çok nörotoksik bir ağır metaldir. Kurşun atmosfere hem

saf metal hem de bileşik olarak yayılabilmektedir. Her iki şekilde de çevresel kirlilik yapan insanlık tarihindeki en önemli ağır metaldir (147).

Kurşunun yaygın kullanımı, dünyanın birçok yerinde yaygın çevre kirliliği, insan maruziyeti ve önemli halk sağlığı sorunları ile sonuçlanmıştır. Bundan dolayı kurşun en çok araştırılan ağır metal konumundadır.

IARC'a göre kurşunun inorganik bileşikleri insanlarda kansere neden olabileceğinden "Grup II A maddeler" arasında, organik kurşun bileşikleri ise insanlarda kanserojen olarak sınıflandırılmayacağından "Grup III maddeler" arasında sınıflandırılmıştır (179).

Kan kurşun seviyesi bir ayda yarılanırken kemikte depolanmış kurşun için bu 10-30 yıl arasındadır. Bundan dolayı kemik ölçümleri kronik maruziyetin göz önüne serilmesinde daha yararlıdır. Ancak en sık kullanılan biyomonitörizasyon yöntemi kan kurşun seviyesinin ölçülmesidir (833).

Gebelerde 50 µg/L'den düşük kan kurşun düzeyleri bile fetal büyümede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda 100 µg/L'nin üzerindeki kan kurşun seviyeleri ergenlikte gecikme, bilişsel faaliyetlerde gerileme, davranışsal bozukluklar, işitmede azalma ve boy kısalığı gibi olumsuz etkilere neden olmaktadır. Özellikle çocukların bilişsel durumları ile ilgili olan düşük IQ skorları, düşük akademik başarı oranları, dikkat eksikliği, hiperaktivite gibi problemler 50 µg/L'den düşük kan kurşun düzeylerinde bile bulunmuştur. Erişkinlerde ise kan kurşun düzeylerinin 150 µg/L'nin üzerine çıkması böbrek fonksiyonlarında azalmaya, eritrositer seri ve Vitamin D metabolizması bozukluklarına neden olabilir (832, 833).

Kurşunun etkilenim şekli, dozu, etkilenim yolu ve biyolojik etkileri herkes için farklı olduğu için, sağlığa etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Yüksek kan kurşun düzeyleri çeşitli tedavi yolları ile düşürülse bile kurşunun neden olduğu hasarı gidermez. Bu nedenle en etkili yol maruz kalmaktan korunmaktır.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde sağlık ve çevre üzerine faaliyet gösteren başta WHO olmak üzere uluslararası veya ulusal kurum ve kuruluşlar insan kanındaki kabul edilebilir kurşun seviyeleri için değişik üst sınırlar belirlemiştir. Örneğin CDC,

kan kurşun seviyesi için kritik sınır olarak 100 µg/L'yi belirlemişse de başta çocuklar olmak üzere tüm yaş gruplarında kan kurşun seviyesini 10 µg/L'nin altında olmasına yönelik çalışmaktadır (202). Bu çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'nin kan kurşun seviyesi için kabul edilebilir gördüğü üst sınır 15 µg/L'dir (149).

Sürücü ve arkadaşlarının kapalı ve açık otopark çalışanlarının kan kadmiyum, krom ve kurşun düzeylerinin TAK seviyesi ile birlikte değerlendirildiği çalışmada kurşun için medyan değer 268,06 µg/L, minimum değer 18,66 µg/L, maksimum değer ise 704,08 µg/L bulunmuştur. Bu araştırmaya katılan kapalı otopark çalışanlarının %53,1'inin kan kurşun seviyeleri çalışmada referans alınan sınır değerlerin üzerinde çıkmıştır. Yine bu çalışmada kapalı otoparkta çalışanların kan kurşun seviyeleri açık otoparkta çalışanlardan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Ayrıca bu çalışmada sigara içmeyen kapalı otopark çalışanlarının kan kurşun düzeyleri de (medyan değeri: 217,16 µg/L) açık otopark çalışanlarından (medyan değeri:191,71 µg/L) yüksek bulunmuştur. Bu duruma sebep olarak açık otoparkta çalışanların egzoz gazlarına daha az maruz kalması gösterilmiştir (3). Arda'nın Diyarbakır'da 2007 yılında kapalı ve açık otopark çalışanlarının kan kurşun ve total antioksidan kapasitesinin değerlendirilmesi üzerine yaptığı çalışmada ise kapalı otoparklarda çalışanların kan kurşun medyan değeri 17,1 µg/L, açık otopark çalışanlarının kan kurşun medyan değeri 15,6 µg/L olarak bulunmuş ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Arda kapalı otopark çalışanlarının risk altında olduğunu belirtmiştir (801).

Johnson ve arkadaşlarının 1975 yılında Texas/ABD'de eser metallere mesleki veya mesleksi olmayan kişisel maruziyet ile ilgili yaptıkları araştırmada egzoz gazına maruz kalan çalışma gruplarından otopark çalışanlarının %16'sının (kontrol grubunda %2), trafik polislerinin %6'sının (kontrol grubunda %3) kan kurşun değeri o tarihler için (bu araştırmanın yapıldığı 1975 yılından bu yana kan kurşun değerleri için kabul edilebilir üst sınır çok daha aşağılara çekilmiştir) üst sınır olarak belirledikleri referans değerlerin üzerinde çıkmıştır. Bu çalışmaya katılan erkeklerde kan kurşun düzeyleri 283 µg/L ile 184 µg/L arasında, kadınlarda ise 129 µg/L ve 119 µg/L arasında ölçülmüştür (802).

AbdulMECİD El-Rudainy'nin, Basra/İrak'ta 2008-2009 yılları arasında akaryakıt istasyonu işçileri ve kan kurşun seviyeleri ile ilgili yaptığı araştırmada, akaryakıt istasyonu işçilerinin ve mesleki olarak kurşuna maruz kalmamış bir grup insanın (kontrol grubu) kan kurşun düzeylerini belirlemeyi hedeflemiştir. Yaptığı ölçümler sonucunda akaryakıt istasyonu işçilerinin kan kurşun seviyelerini (medyan değer: 141 µg/L, minimum-maksimum değerler: 75-560 µg/L) kontrol grubununkinden (medyan değer: 65 µg/L, minimum-maksimum değerler: 40-116 µg/L) anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Birçok akaryakıt istasyonu işçisinin kan kurşun seviyesinin kritik değerlerde bulunduğunu ve bunun maruziyet süresi ile korele olduğunu saptamıştır. Basra'daki pek çok akaryakıt istasyonu çalışanının mesleki olarak kurşuna maruz kaldığını belirtmiştir. Ayrıca akaryakıt istasyonu işçilerinin çalışma koşullarının iyileştirilmesi ve kurşunlu benzinin kullanımının sonlandırılması ile ilgili politikaların bir an önce geliştirilmesini önermiştir (1).

Aliasgharpour ve arkadaşının Tahran/İran'da 2005 yılında sanayi ile ilgili iş kollarında çalışan ve sigara içmeyen erkek işçiler üzerinde yaptıkları "Endüstriyel işçi sağlığı durumuna mesleki kurşun maruziyetinin etkisi" konulu araştırmada kan kurşun düzeylerinin çalışma yılı, yorgunluk ve kemik ağrısı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Ölçülen kan kurşun düzeylerinin ortalama değeri 348 µg/L, minimum-maksimum değerleri 155-599,9 µg/L çıkmıştır. Kan kurşun seviyeleri ile çalışma yılı arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Yine yorgunluk ve kemik ağrısı belirtileri olan işçilerde daha yüksek kan kurşun düzeyleri (ortalama değer: 384,1 µg/L) saptanmıştır. Çalışma sonucunda yorgunluk ve kronik kemik ağrısı semptomlarının ortaya çıkmasının yüksek kan kurşun düzeyi ile ilişkili olabileceği ve kurşun ile ilgili iş kollarında çalışan işçilerde rutin kan kurşun düzeylerinin ölçülmesinin işçi sağlığı açısından elzem olduğu belirtilmiştir (834).

Rahama ve arkadaşlarının 2011 yılında Hartum/Sudan'da yaptıkları bir çalışmada trafik polislerinin ortalama kan kurşun düzeyleri (24,7 µg/L) kontrol grubununkinden (3,9 µg/L) yüksek ise de istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Çalışmaya katılan trafik polislerinin yaklaşık %61'inde görülen baş ağrısı, yorgunluk, abdominal kramplar, hipertansiyon ve anemi şikayetleri gibi semptomlar kurşun zehirlenmesi ile yakın ilişki içerisinde mutalaa

edilmiştir (806). Mortada ve arkadaşlarının 2001 yılında Mısır'da trafik polislerinin egzoz gazına maruziyeti ile ilgili yaptıkları araştırmada trafik polislerinin kan kurşun ortalaması (320,81 µg/L) kontrol grubundan (124,32 µg/L) anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve trafik polislerinin çalışma süresi ile kan kurşun seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (805). Akpınar'ın trafik polislerinde kan ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmasında trafik polislerinin kan kurşun seviyelerinin aritmetik ortalaması 10,38 µg/L bulunmuştur. Bu araştırmada meslekte çalışma süreleri göz önüne alındığında, katılımcıların trafikte çalışma süresi ile kan kurşun seviyeleri arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (803). Mormontoy ve arkadaşlarının 2004 yılında Lima-Callao/Peru'da trafik polislerinin kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili yaptıkları araştırmada trafik polislerinin kan kurşun seviyelerinin aritmetik ortalaması 44,7 µg/L, minimum-maksimum değerleri 30-62 µg/L bulunmuştur. Bu sonuçlara göre trafik polislerinin kan kurşun düzeyleri kontrol grubunkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine 30 yaşın üstündeki trafik polislerinin kan kurşun seviyeleri (burada meslekteki çalışma yılına da gönderme var) 30 yaşın altındaki kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (804).

Gil ve arkadaşlarının çalışmasında demir-çelik işçilerinin kan kurşun aritmetik ortalama değeri 43,39 µg/L, geometrik ortalama değeri 8,88 µg/L, medyan değeri 27,23 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 0,42-236,34 µg/L bulunmuştur. Bu çalışmanın istatistikî analizlerine göre araştırmaya katılanların yaşı arttıkça kan kurşun düzeylerinde arttığı saptanmış, katılımcılardan kentte yaşayanların kan kurşun düzeyleri kırsalda yaşayanlardan daha yüksek ölçülmüş, alkol tüketiminin yüksek olduğu kişilerin idrar ve saç kurşun düzeyleride daha yüksek bulunmuştur (807).

Kurşun ile ilişkili iş kollarında çalışanlar üzerinde yapılan tüm bu araştırmalar, kurşun ve kurşun katkılı ürünlere yakın çalışan ya da bu tür iş yerlerine yakın yaşayan kişilerin kurşun değerinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Herhangi bir nedenden dolayı kurşun maruziyeti yaşamamış insanların kan kurşun seviyesini belirlemek için Türkiye'de ve dünyanın birçok ülkesinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Vural ve Güvendik'in 1983 yılında Ankara'da havadaki

ve insanlardaki kurşun seviyesinin araştırılması üzerine yaptıkları çalışmada katılımcıların ortalama kan kurşun seviyesi 165,4 µg/L saptanmıştır (831). Akıncı'nın 2012 yılında yine Ankara'da yaptığı kan bankası donörlerinde toksik metal ve iz element kan düzeylerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmasında ise katılımcıların ortalama kan kurşun değeri 25,13 µg/L, minimum-maksimum değerleri ise 8,53-83,27 µg/L çıkmıştır. Bu çalışmada da tütün mamulleri kullananların kan kurşun değerleri kullanmayanlara nazaran yüksek saptanmıştır (814). Mortada ve arkadaşlarının Mansoura/Mısır'da sağlıklı insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıların kan kurşun aritmetik ortalama değeri 124,3 µg/L, medyan değeri 134 µg/L, minimum-maksimum değerleri ise 65-175 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin ortalaması (143,75 µg/L) içmeyenlerden yaklaşık olarak %42 daha yüksek ölçülmüştür (101,6 µg/L), (811). Schuhmacher ve arkadaşlarının Barcelona/İspanya'da 1992 yılında mesleki olarak kurşuna maruziyeti olmamış erkek katılımcılardan oluşan alkol kullanma ve sigara içme alışkanlıklarına göre kentsel bir popülasyonda kan kurşun düzeylerinin değişkenliği üzerine yaptıkları bir araştırmada sigara içenlerin kan kurşun konsantrasyonlarında içme yılıyla korelasyon gösteren bir artış olduğu görülmüştür. Hiç sigara içmeyenlerin kan kurşun geometrik ortalaması 9,22 µg/L iken, 5 ile 10 yıl arasında sigara içenlerinki 9,82 µg/L, 10 yıldan fazla sigara içenlerinki ise 11,01 µg/L bulunmuştur (796). Batariova ve arkadaşlarının yaptığı ve Çek Cumhuriyeti'nde "İnsan Biyolojik İzleme Projesi" kapsamında 2001-2003 yılları arasında yapılan çalışmaların değerlendirildiği araştırmalarında erişkinler için kan kurşun medyan değeri 33 µg/L bulunmuş, erkeklerin kan kurşun düzeyleri kadınlarınkinden daha yüksek saptanmıştır (medyan değerleri sırasıyla; 37 µg/L ve 25 µg/L). Sigara içenlerin kan kurşun seviyeleri sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir (medyan değerleri sırasıyla; 36 µg/L ve 31 µg/L). Çocuklarda cinsiyete bağlı bir fark bulunmamıştır (medyan değer: 31 µg/L), (816). Forte ve arkadaşları Sardunya/İtalya'da mesleki olarak kurşun maruziyeti olmayan sağlıklı insanların kan kurşun düzeylerini ölçülmüştür. Bu çalışmaya katılan erkeklerin kan kurşun analizi için geometrik ortalama 44,4 µg/L, medyan değer 32,8 µg/L çıkmış, kurşun değerleri sigara içenlerde içmeyenlere göre 2 kat daha yüksek tespit edilmiştir (818). Yedomon ve arkadaşlarının Cotonou/Benin'de ağır metal maruziyeti yaşamamış sağlıklı kişiler üzerinde

yaptıkları bir araştırmada kan kurşun aritmetik ve geometrik ortalama değerleri sırasıyla 49,5 µg/L ve 47,39 µg/L bulunmuştur (827). Minoia ve arkadaşlarının İtalya’da yaptıkları bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde kan kurşun ölçümleri için minimum-maksimum ve medyan değerleri sırasıyla 30-390 µg/L ve 157,7 µg/L bulunmuştur (820). Moreno ve arkadaşlarının Badajoz/İspanya’da yaptıkları araştırmada erkek katılımcılardan kan örneklerinde ortalama kurşun değeri 55,7 µg/L bulunmuştur (821). Heitland ve arkadaşlarının Bremen/Almanya’da ağır metallere maruz kalmamış gönüllüler üzerinde yaptıkları bir araştırmada ise kan kadmiyum, aritmetik ortalama, geometrik ortalama ve minimum-maksimum değerleri sırasıyla 22 µg/L, 19 µg/L ve 5-83 µg/L olarak tesbit edilmiştir (823). Becker ve arkadaşlarının Almanya’da normal kişiler üzerinde yaptıkları araştırmada kan kurşun aritmetik ortalama değeri 35,6 µg/L, geometrik ortalama değeri 30,7 µg/L ve maksimum ölçülen değer 380 µg/L bulunmuştur (815). Gouille ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde Fransa’da yaptıkları bir çalışmada ise kan kurşun medyan değeri 26 µg/L olarak bulunmuştur (824). Nisse ve arkadaşlarının Kuzey Fransa’da genel yetişkin popülasyonu üzerinde yaptıkları bir araştırmada katılımcı erkeklerin kan kurşun aritmetik ve geometrik ortalaması sırasıyla 26,9 µg/L ve 22,8 µg/L bulunmuştur. Bu çalışmaya katılanların %65’in kan kurşun seviyeleri referans eşikdeğer olarak belirledikleri 15 µg/L’nin üzerinde çıkmıştır (825). Kanada Sağlık Bakanlığı’nın CHMS cycle 2&3 araştırmalarında Kanada halkı için kan kurşun geometrik ortalama değeri azalan bir trendle sırasıyla 1,3 µg/L ve 1,2 µg/L saptanmıştır. Erkek nüfusun kan kurşun geometrik ortalamaları da düşme trendi gösteren bir şekilde sırasıyla 1,5 µg/L ve 1,3 µg/L bulunmuştur (826). McKelwey ve arkadaşlarının New York/ABD’de sağlıklı kişilerde yaptığı bir çalışmada erkek katılımcıların kan kurşun geometrik ortalaması 21,4 µg/L olarak tespit edilmiştir (828).

Bizim araştırmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının kan kurşun aritmetik ortalaması 63,09 µg/L, geometrik ortalaması 46,85 µg/L, medyan değeri 52,56 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 9,51-314,52 µg/L bulundu. Çalışmamızda yaptığımız istatistiklere göre ölçülen serum TAK seviyeleri ile kan kurşun düzeyleri arasında negatif yönde tam bir ilişki görüldü (r:-0,423, p:0,000), (Tablo-36). Katılımcıların ölçülen kan kurşun seviyeleri arttıkça ölçülen serum TAK

değerinin düşmekte olduğu görüldü. Çalışmamıza katılmayı kabul eden aylık gelir düzeyi düşük kapalı otopark çalışanları ile kan kurşun, düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p:0,023), (Tablo-38).

Bu çalışmamızın sonuçlarına göre katılımcıların kan kurşun düzeylerinin aritmetik ortalaması referans olarak alınan ATSDR'nin belirlediği üst sınırın (15 µg/L) yaklaşık 4 kat üstündedir. Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının yaklaşık %14,5'inin kan kurşun düzeyi CDC'nin kritik sınır olarak gördüğü 100 µg/L'nin de üzerindedir (202). Buna mukabil çalışmamıza katılanların hiçbirinin kan kurşun düzeyi OSHA'nın kurşuna maruziyet olabilen iş kollarında çalışanlar için belirlediği kan kurşun seviyesi için kritik değer olan 600 µg/L'nin üstünde çıkmamıştır (168).

Kapalı otopark çalışanlarının kan kurşun seviyelerinin de analiz edildiği bizim çalışmamızın sonuçları, kapalı otopark çalışanlarına yönelik yapılan Sürücü ve arkadaşlarının ve Ardanın çalışmalarında elde edilen sonuçlar gibi referans olarak alınan değerlerden daha yüksek çıktı (medyan değerleri sırasıyla; 52,56 µg/L, 268,06 µg/L ve 17,1 µg/L).

Bizim çalışmamızda elde edilen kan kurşun değerleri mesleki olarak kurşuna maruziyet riski altında olan grupların kan kurşun seviyelerinin değerlendirildiği AbdulMECİD El-Rudainy'nin, Aliasgharpour ve ark.'nın ve Mortada ve ark.'nın çalışmasına göre düşük çıksa da; Rahama ve ark.'nın, Akpınar'ın, Mormonty ve ark.'nın, Gil ve ark.'nın ve Johnson ve ark.'nın araştırmalarına göre daha yüksek bulundu.

Son olarak şunu da belirtmek isteriz ki bu çalışmada elde edilen kan kurşun değerleri, yukarıdaki paragraflarda daha geniş bir şekilde açıklanan mesleki veya çevresel faktörlerden dolayı kurşuna maruz kalmamış sağlıklı bireyler üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu elde edilen değerlere göre de beklenildiği üzere oldukça yüksek bulunmuştur.

6.3. Krom

Krom, volkanik püskürtülerde, toprakta, insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak bulunur (272). Krom 125 mg/kg'lık toplam kabuk konsantrasyonu ile yer kabuğunun en bol elementi olsada doğada hiç saf halde bulunmaz. Kromun doğada en sık bulunduğu yapı ise demir, magnezyum ve alüminyum içeren kromittir (271).

Krom bileşikleri çevreye ve atmosfere volkanik hareketler, rüzgâr aşındırmaları, seller gibi doğal kaynaklardan ve madencilik, fosil yakıt tüketimi, maden eritme, alaşım üretimi gibi antropojenik aktiviteler nedeniyle yayılmaktadır (146).

Krom çeliğe ve işlem gördüğü malzemeye paslanmazlık sertlik ve dayanıklılık gibi özellikler kazandırdığı için silah sanayinden dericiliğe, kimya endüstrisinden refrakter sanayisine kadar hayatın birçok alanında kullanılmaktadır (270).

Krom, doğadaki bileşiklerinde birkaç değerlikli halde bulunsada organik bileşiklerinde Cr^{+3} formunda bulunur. Cr^{+3} temel bir besin maddesidir ve özellikle insülinin etkisini artırarak glukoz, yağ ve protein metabolizmasında rol oynar ancak inhalasyon, yutma veya dermal temas yoluyla yüksek seviyelerde maruz kalınırsa bazı olumsuz sağlık etkilerine neden olabilir (272).

İnsanlar için en toksik krom, Cr^{+6} 'dır. IARC ve EPA, insanlar için karsinogenik olduğundan heksavalent kromu "Grup I kanserojen maddeler" arasında, metalik ve trivalent kromu da "Grup III kanserojen maddeler" arasında sınıflandırmıştır (808).

Genel populasyon kroma ortam havasını tenneffüs ederken, yiyecek ve su alımında, fosil yakıt, tütün ürünleri ve sanayi ürünlerinin kullanımında maruz kalmaktadır (272).

Maruz kalınan krom kanda, idrarda, saçta ve tırnaklarda birikir. Kan ve idrar seviyeleri krom maruziyetinin en güvenilir göstergeleri olarak kabul edilir. Kandaki krom seviyesi hem kısa (günler) hem de uzun süreli (birkaç ay) maruziyeti

gösterirken, idrar düzeyleri son zamanlarda (10-40 saat) ortaya çıkan maruziyeti göstermektedir (272, 808).

Kromun başlıca toksik etkileri solunum sistemi (rinit, farenjit, rinore, nazal sinüs perforasyonu, astım, akciğer ve konka Ca gibi), sindirim sistemi (diyare, gastrit, ülser ve mide Ca gibi), hematopoetik sistem (anemi, pansitopeni gibi), ürogenitel sistem (sperm anomalileri ve akut tubuler nekroz gibi) ve deri (kontakt dermatit ve deri ülserleri gibi) üzerindedir (307).

Diğer ağır metaller gibi krom içinde birçok uluslararası ve ulusal kuruluş kan, saç ve idrar gibi biyolojik örneklerde kabul edilebilir üst sınırlar belirlemişlerdir. Bu çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'nin kan krom seviyesi için kabul edilebilir gördüğü üst sınır 0,16 µg/L'dir (272).

Sürücü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kapalı otopark çalışanlarının kan krom düzeyleri için minimum-maksimum değerler 1,87-8,32 µg/L, medyan değer 5,02 µg/L bulunmuştur. Sürücü ve arkadaşlarının araştırmasına katılan kapalı otopark çalışanlarının tamamının kan krom seviyeleri çalışmada referans alınan sınır değerlerin üzerinde çıkmıştır. Kapalı otoparkta çalışanların kan krom düzeyleri (medyan değer: 5,02 µg/L, minimum-maksimum değerler: 1,87-8,32 µg/L) açık otoparkta çalışanlardan (medyan değer: 3,69 µg/L, minimum-maksimum değerler: 0,87-9,65 µg/L) daha yüksek ölçülmüş ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Yine bu çalışmada sigara içmeyen kapalı otopark çalışanlarının kan krom düzeyleri (medyan değeri: 5,06 µg/L) açık otopark çalışan ve sigara içmeyenlerden (medyan değeri: 3 µg/L) yüksek bulunmuştur. Sürücü ve arkadaşları bunun sebebi olarak açık otoparkta çalışanların egzoz gazlarına daha az maruz kalmasını göstermişlerdir (3).

Akpınar'ın trafik polislerinde kan ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili araştırmasında katılımcıların meslekte çalışma süresi ile kan krom seviyeleri arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada trafik polislerinin kan krom seviyelerinin aritmetik ortalaması 1,08 µg/L, büroda çalışan polislerin kan krom seviyesi aritmetik ortalaması ise 1,41 µg/L bulunmuştur. Bu İki grup karşılaştırıldığında trafik polislerinin kan krom düzeyleri, büroda çalışan polislerin kan krom düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (803).

Gil ve arkadaşlarının çalışmasında mesleki olarak ağır metallerle maruziyeti olan demir-çelik sanayi işçilerinin kan krom aritmetik ortalama değeri 1,31 µg/L, geometrik ortalama değeri 0,58 µg/L, medyan değeri 0,78 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 0,1-37,9 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin kan krom aritmetik ortalama değeri (1,53 µg/L) içmeyenlerinkinden (1,14 µg/L) daha yüksek çıksa da istatistiksel bir anlam bulunamamıştır. Bu araştırmada analizi yapılan ağır metaller için bulunan kan ve idrar medyan konsantrasyonlarının biyolojik maruziyet indekslerini aşmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla incelenen demir-çelik sanayi işçilerinin kan krom düzeyleri mesleki olarak maruz kalmayan bir popülasyona çok benzer bulunmuştur. İncelenen gruptaki kadınların kan krom seviyeleri erkeklerinkinden yüksek bulunmuştur. Analizi yapılan biyolojik örnekler arasında en fazla krom bulunmuştur (daha sonra sırasıyla kurşun, kadmiyum ve nikel tespit edilmiştir), (807).

Clausen ve arkadaşlarının 1977 yılında Danimarka'da oto işçilerinin kanında kadmiyum, krom, bakır, mangan ve nikel düzeylerinin belirlenmesi ve kirlilik kaynaklarının araştırılması ile ilgili yaptıkları araştırmada oto işçilerinin kan krom düzeylerinin (Aritmetik ortalama değer: 57 µg/L) kontrol gruplarinkinden (45 µg/L) daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. (810).

Kroma çevresel veya mesleki olarak maruziyet yaşamayan sağlıklı insanlarda kan krom seviyelerini belirlemek adına dünyanın farklı ülkelerinde birçok araştırma yapılmıştır. Shah ve arkadaşlarının Haydarabad/Pakistan'da 2011 yılında yaptıkları çalışmada normal erkek popülasyonunun kan krom ölçümlerinde minimum-maksimum değerler 83,9-109,3 µg/L ve medyan değer ise 91,6 µg/L bulunmuştur (835). Afridi ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptığı çalışmada kroma maruz kalmamış erkek kontrol grubunun kan krom ortalama değeri 69,3 µg/L bulunmuştur (836). Minoia ve arkadaşlarının sağlıklı kişiler üzerinde İtalya'da yaptıkları çalışmada ise kan krom ölçümleri için minimum-maksimum ve medyan değerleri sırasıyla 0,09-0,75 µg/L ve 0,23 µg/L bulunmuştur (820). Nisse ve arkadaşlarının Kuzey Fransa'da genel yetişkin popülasyonu üzerinde yaptıkları araştırmada ise katılımcı erkeklerin kan krom aritmetik ve geometrik ortalaması sırasıyla 0,56 µg/L ve 0,37 µg/L bulunmuştur (825). Baeyens ve arkadaşlarının Belçika'daki Flaman nüfus üzerinde yaptıkları bir araştırmada katılımcıların kan krom geometrik ortalaması 0,253 µg/L

bulunmuştur (837). White ve arkadaşlarının farklı AB ülkelerindeki kişilerin eser metal referans değerlerini değerlendirmek ve karşılaştırmak için yapılan EURO TERVIHT (Trace Element Reference Values in Human Tissues, İnsan Dokularında İz Eleman Referans Değerleri) projesi kapsamında 1998 yılında Birleşik Krallık'ta siviller üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıların kan krom minimum-maksimum değerleri 0,1-0,6 µg/L ve medyan değeri 0,19 µg/L bulunmuştur. Yine bu proje kapsamında Sabbioni ve arkadaşlarının 1992 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada gönüllülerin kan krom minimum-maksimum değerleri 0,01-0,45 µg/L ve medyan değeri 0,23 µg/L ölçülmüştür (838, 839).

Araştırmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının kan krom aritmetik ortalaması 236,96 µg/L, geometrik ortalaması 91,56 µg/L, medyan değeri 174,17 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 2,82-745,27 µg/L bulundu. Yapılan istatistik analizlerde araştırmamıza katılan gönüllülerin kan krom değerleri yükseldikçe serum TAK ölçüm değerinin düşmekte olduğu görüldü yani serum total antioksidan kapasitesi ile kan krom düzeyleri arasında negatif yönde tam bir ilişki saptandı ($r:-0,742$ $p:0,000$), (Tablo-36). Çalışmamıza katılan aylık gelir düzeyi düşük kapalı otopark çalışanları ile kan krom düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p:0,022$), (Tablo-38). Yine Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının çalışma yılı ile kan krom düzeyleri arasındaki ilişki de anlamlı bulundu ($p:0,005$), (Tablo-39).

Katılımcıların kan krom düzeylerinin ölçüldüğü bu çalışmada elde edilen aritmetik ortalama değeri (236,96 µg/L) referans olarak alınan ATSDR kan krom üst sınır değerinin (0,16 µg/L) çok çok üzerindedir. Yine çalışmamızda elde edilen değerler (medyan değer; 174,17 µg/L) Sürücü ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan sonuçlara göre de (medyan değer: 5,02 µg/L) çok daha yüksektir.

Mesleksi olarak kroma maruz kalan kapalı otopark çalışanlarının araştırıldığı bu çalışmada elde edilen veriler (aritmetik ortalama değerleri; 236,96 µg/L) yine mesleki olarak kroma maruz kalabilen çalışanların maruziyet seviyelerinin değerlendirildiği Akpınar'ın, Gil ve ark.'nın ve Clausen ve ark.'nın araştırmalarına göre çok daha yüksek çıktı (aritmetik ortalama değerleri; Akpınar: 1,08 µg/L, Gil ve ark.: 1,31 µg/L, Clausen ve ark.: 57 µg/L).

Önceki paragraflarda yer verdiğimiz sağlıklı insanların kan krom seviyesinin araştırıldığı çok sayıdaki çalışmadan elde edilen sonuçlara göre de (medyan değerleri; Shah ve ark.: 91,6 µg/L, Minoia ve ark.: 0,23 µg/L, Sabbioni ve ark.: 0,19 µg/L ve White ve ark.: 0,23 µg/L ve aritmetik ortalama değerleri; Afridi ve ark.: 69,3 µg/L, Nisse ve ark.: 0,56 µg/L geometrik ortalama değeri; Baeyens ve ark.: 0,253 µg/L) bu çalışmada incelenen kapalı otopark çalışanlarının kan krom düzeyleri (medyan değer; 174,17 µg/L, aritmetik ortalama değeri; 236,96 µg/L, geometrik ortalama değeri; 91,56 µg/L) çok yüksek bulundu.

6.4. Cıva

Cıva doğal olarak (volkanik aktivitler, seller, granitler başta olmak üzere kayaların havaya maruz kalması gibi) ve insan faaliyetlerinin sonucu olarak (fosil yakıtların yakılması, endüstriyel prosesler sonucu, madencilik faaliyetleri gibi) çevreye salınır (5, 2). Yer kabuğunun bir tonunda 80 mg cıva bulunmaktadır (37).

Çok iyi bir iletken ve kuvvetli bir çözücü olan cıva metal veya ametal; altın, gümüş, bakır, potasyum gibi birçok elementi çözer (42, 840).

Cıva, hava, su ve toprakta doğal olarak elementel (metalik) cıva, inorganik ve organik cıva bileşikleri şeklinde bulunur (45, 46).

Çok eskiden beri kullanılan cıva endüstri devrimi ile cıva klor alkali üretiminden elektrikli aletlerin yapımına, altın imalatından, tarımsal fungusitlerden kağıt imalatına kadar 3 000'den fazla alanda kullanılmaya başlanmıştır (37).

Cıva tıp alanında antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılmıştır (840). Thiomersal, yapısında çok az etil cıva içeren organik bir cıva bileşiğidir ve 1930'dan beridir aşılarda en çok kullanılan koruyucudur (bkz. Bölüm 3.1.1.3.1.2.1.), (58, 59).

Cıva insanlar için hangi yolla alınırsa alınsın sinir, sindirim sistemi ve bağışıklık sistemleri üzerinde ve akciğerler, böbrekler, deri ve gözlerde toksik etkilere sahip olabilir. Bu nedenle WHO tarafından halk sağlığını tehdit eden en önemli on kimyasaldan biri olarak değerlendirilmektedir (5). Cıva, IARC tarafından "Grup I kanserojen maddeler" arasında sınıflandırılmıştır (81).

Dünyada 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 aşağıda olmalıdır ancak cıva ile ilgili iş kollarında çalışanlarda 15 µg/L'nin altında kabul edilebilir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü ise sağlıklı insan için 50 µg/L'den fazla kan cıva seviyesinin ciddi manada cıva maruziyetine delalet ettiği kabul etmiştir (73). Bu çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'nin kan cıva seviyesi için kabul edilebilir gördüğü üst sınır 8 µg/L'dir (37).

Akpınar'ın trafik polislerinde kan ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmasında kan cıva ortalama değeri 0,66 µg/L, minimum-maksimum değerleri 0,32-1,17 µg/L arasında çıkmıştır. Maruziyet grubu olan trafik polislerinin kan cıva seviyelerinin aritmetik ortalaması (0,67 µg/L) kontrol grubu olan büro polislerinden bir miktar yüksek bulunsada anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (803).

El-Badry ve arkadaşlarının Minufiye/Mısır'da 2016-2017 yıllar arasında gebe diş hekimlerininin cıva maruziyeti kaynaklı oksidatif stres ve bunun gebeliğe etkilerini inceleyen çalışmasında cıva maruziyeti yaşayan grubun kontrol grubuna göre daha yüksek idrar cıva düzeyine ve daha düşük kan antioksidan aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Cıvaya maruz kalan gruptaki kadınların meslekteki çalışma yılı ile korele bir şekilde daha sık spontan abortus ve preeklampsi yaşadığı, erken doğum oranının daha fazla olduğu ve bebeklerinin daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu tespit edilmiştir (840).

Mortada ve arkadaşlarının Mansoura/Mısır'da sağlıklı insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıların kan cıva aritmetik ortalama değeri 8,5 µg/L, medyan değeri 8,8 µg/L, minimum-maksimum değerleri ise 4,4-12,1 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin ortalaması (4,23 µg/L) içmeyenlerden daha yüksek çıkmıştır (3,57 µg/L), (811). Yedomon ve arkadaşlarının Cotonou/Benin'de ağır metal maruziyeti yaşamamış sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları bir araştırmada kan cıva geometrik ortalama değeri 3,12 µg/L bulunmuştur (827). Batariova ve arkadaşlarının cıva maruziyeti yaşamamış sağlıklı kişiler üzerinde yaptığı araştırmada yetişkinlerde kan cıva medyan değeri 0,89 µg/L bulunmuştur. İlgi çekici bir şekilde sigara içenlerin kan cıva düzeyleri (0,80 µg/L) sigara içmeyenlerden (0,92 µg/L), erkeklerin kan cıva düzeyleri (0,86 µg/L) ise kadınlarınkinden (0,94 µg/L)

daha düşük bulunmuştur (816). Minoia ve arkadaşlarının sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları çalışmada ise kan cıva ölçümleri için minimum-maksimum ve medyan değerleri sırasıyla 0,5-17,3 µg/L ve 5,3 µg/L bulunmuştur (820). Heitland ve arkadaşlarının normal popülasyon üzerindeki araştırmasında ise kan cıva aritmetik ortalama, geometrik ortalama ve minimum-maksimum değerleri sırasıyla 1,4 µg/L, 0,9 µg/L ve 0,02-16 µg/L olarak tesbit edilmiştir (823). Becker ve arkadaşlarının Almanya'da normal kişiler üzerinde yaptıkları çalışmada kan cıva aritmetik ortalama değeri 0,86 µg/L, geometrik ortalama değeri 0,58 µg/L ve maksimum ölçülen değer 12,3 µg/L bulunmuştur (815). Goulle ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde Fransa'da yaptıkları çalışmada ise kan cıva medyan değeri 3 µg/L olarak bulunmuştur (824). Nisse ve arkadaşlarının Kuzey Fransa'da genel yetişkin popülasyonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcı erkeklerin kan cıva aritmetik ve geometrik ortalaması sırasıyla 2,05 µg/L ve 1,40 µg/L bulunmuştur (825). Kanada Sağlık Bakanlığı'nın CHMS cycle 2&3 araştırmalarında Kanada halkı için bulunan kan cıva geometrik ortalama değerleri diğer metallerin aksine artan bir trendle sırasıyla 0,69 µg/L ve 0,72 µg/L saptanmıştır. Erkek nüfusun kan kurşun geometrik ortalamaları da aynı şekilde iki araştırma arasında yükselme göstererek sırasıyla 0,68 µg/L ve 0,74 µg/L bulunmuştur (826). McKelwey ve arkadaşlarının New York/ABD'de sağlıklı kişilerde yaptığı çalışmada ise erkek katılımcıların kan cıva geometrik ortalaması 26,7 µg/L olarak tespit edilmiştir (828).

Bizim araştırmamızda ise katılımcıların kan cıva aritmetik ortalaması 94,43 µg/L, geometrik ortalaması 46,50 µg/L, medyan değeri 43,83 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 1,72-1261,75 µg/L bulundu. Araştırmamızda ATSDR'ye göre normal popülasyon için kabul edilebilir kan cıva üst sınırının (8 µg/L) yaklaşık 12 katı ortalama kan cıva değeri (94,43 µg/L) saptanan katılımcıların sadece %15,8'inde WHO'ne göre cıva ile ilgili iş kollarında çalışanlarda kabul edilebilir üst sınır olan 15 µg/L'nin altında bir değer ölçüldü (65, 73). Araştırmamızın istatistiksel sonuçlarına göre çalışma yılı ile kan cıva düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Yani çalışma yılı fazla olan katılımcıların kan cıva seviyelerinde yüksek tespit edildi. (p:0,026), (Tablo-39). Çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının çalışma yılı ile kan cıva düzeyleri arasındaki ilişki de anlamlı bulundu (p:0,026), (Tablo-39).

Çalışmamızda çıkan değerler iş gereği cıva maruziyeti riski olan çalışanların değerlendirildiği Akpınar'ın çalışmasından çok daha yüksek bulundu (aritmetik ortalama değerleri bu çalışmada: 94,43 µg/L, Akpınar: 0,67 µg/L).

Herhangi bir nedenden dolayı cıva maruziyeti yaşamamış bireyleri konu alan çalışmalar sonucu elde edilen değerler ile (geometrik ortalama değerleri; Yedomon ve ark.: 3,12 µg/L, Heitland ve ark.: 0,9 µg/L, Becker ve ark.: 0,58 µg/L, Nisse1 ve ark.: 1,40 µg/L, Kanada Sağlık Bakanlığı araştırması: 0,74 µg/L, Mc Kelwey ve ark.: 26,7 µg/L) karşılaştırıldığında da bu çalışmadan elde edilen veriler (geometrik ortalama; 91,56 µg/L) çok yüksek bulundu.

6.5. Nikel

Nikel, toprakta, hayvanlarda, bitkilerde bulunan doğada dağılmış metalik bir elementtir. Yerkabuğunda %0,008 oranında bulunan nikelin ana kaynağı volkanik hareketlerdir. Nikel ve bileşikleri çevreye doğal (volkanik püskürmeler, rüzgarlar, su taşkınları vb.) ve antropojenik faaliyetler (madencilik, fosil yakıt tüketimi, atık yakma, nikelaj, pil üretimi, mücevher imalatı vb.) nedeniyle yayılırlar (339).

İnsanların yaptığı faaliyetler nedeniyle atmosfere salınan nikel miktarı yılda 180 000 ton civarında tahmin edilirken doğal kaynaklı faaliyetlerle atmosfere salınan nikel miktarının 150 000 ton civarında olduğu sanılmaktadır (343).

İnsanlar için en önemli nikel kaynakları su ve yiyecekler başta olmak üzere tütün kullanımı, ortam havasının teneffüsü ve deriden emilimdir. Beslenme kaynaklarından alınan günlük nikel miktarı kişilerin diyetine, alışkanlıklarına, yaşına, cinsiyetine, yaşadığı yere ve mesleğine göre farklılıklar gösterir (339).

Nikel, katıldığı metallerin fiziksel şartlara olan dayanıklılığını ve parlaklığını arttırmakta, korozyona karşı direncini sağlamakta, elektriksel ve ısıl özelliklerini kuvvetlendirmektedir (342).

Nikel ve bileşikleri canlılar için toksiktirler. Bu toksik etkileri ilk tanımlayan kişi 16. yüzyılda yaşayan Dr. Georgius Agricola'dır. Agricola, nikel maruziyeti olan işçilerde akciğer ve burun kanserinin arttığını belirtmiştir (377).

Nikelin organizmalar üzerindeki etkileri kimyasal yapısına, fiziksel formuna, konsantrasyonuna ve maruziyet yoluna bağlıdır. Genel popülasyondaki en yaygın zararlı sağlık etkisi, genellikle bayanlarda görülen (takı kullanımı ve kozmetik ürünlere bağlı) uzun süreli cilt temasından kaynaklanan alerjik kontakt dermatittir. Mesleki olarak nikel maruz kalan işçiler ise deri ve solunum yolu ile maruziyet riski altındadırlar (841).

Solunum yolu ile alınan nikel burnun ve sinüslerin tahrişine neden olur. Maruziyet devam ederse koku almada bozulma ve nazal septumun delinmesi oluşabilir. Daha da uzun süreli maruziyet sonucunda ise; astım, akciğer fibrozu, bronşit gibi solunum yolu hastalıkları meydana gelebilir. Nikelin uzun süreli inhalasyonu akciğer, burun ve sinüs kanserlerine de yol açabilmektedir (378). Bundan dolayı IARC'a göre bazı nikel bileşikleri insanlar için karsinojeniktir ve "Grup I kanserojen maddeler" arasında sınıflandırılırlar (808).

Ağır metallerin takibinde kan, saç, serum, dokular, idrar ve dışkı gibi örnekler insan ve canlıların biyomonitorizasyonu için kullanılabilirler. Bu biyolojik materyallerden en sık kullanılanları ise kan, serum ve idrardır (829).

Sağlık ve çevre ile ilgili birçok kuruluş diğer ağır metallerde olduğu gibi nikelin biyolojik materyallerdeki kabul edilebilir seviyeleri içinde referans değerler belirlemiştir. Bu çalışmamızda referans aldığımız ATSDR'nin nikel için kabul edilebilir gördüğü üst sınır 0,2 µg/L'dir (339).

Akpınar'ın trafik polislerinde kan ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmada trafik polislerinin kan nikel seviyelerinin aritmetik ortalaması 0,84 µg/L bulunmuştur. Bu çalışmada çalışma süresi ile katılımcıların kan nikel seviyeleri arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca kadın katılımcıların kan nikel düzeyi erkeklerin kan nikel düzeyinden, büro çalışanlarının kan nikel düzeyi trafikte çalışanların nikel düzeyinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (803). Tomei ve arkadaşlarının Roma/İtalya'da 2006 yılında şehir havasındaki ağır metal kirliliğinin serum nikel konsantrasyonuna etkisini değerlendiren trafik polisleri üzerindeki yaptıkları çalışmada trafik polislerinin serum nikel düzeyleri belediye çalışanlarından (kontrol grubu) hem kadınlarda hem de erkeklerde istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (842).

Gil ve arkadaşlarının çalışmasında mesleki olarak ağır metallerle maruz kalan kişilerin kan nikel aritmetik ortalama değeri 0,96 µg/L, geometrik ortalama değeri 0,23 µg/L, medyan değeri 0,12 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 0,12-34,44 µg/L bulunmuştur. Sigara içenlerin kan nikel aritmetik ortalama değeri (1,0 µg/L) içmeyenlerinkinden (0,94 µg/L) daha yüksek çıksa da istatistiksel bir anlam bulunmamıştır. İncelenen gruptaki erkeklerin kan nikel seviyeleri (0,80 µg/L) kadın katılımcıların kan nikel seviyelerinden (4,22 µg/L) düşük bulunmuş bu durum kadın katılımcıların takı ve kozmetik kullanımı ile irtibatlandırılmıştır. Katılımcıların çalışma yılı ve alkol tüketimi ile tükürük nikel seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Mesleki maruziyete sahip kişilerde tükürük nikel düzeylerinin de biyolojik olarak izlenmesinin kan veya idrar için ek ve/veya alternatif örnekler olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (807).

Clausen ve arkadaşlarının çalışmasında ise oto işçilerinin kan nikel düzeylerinin kontrol gruplarının kan nikel düzeylerine nispeten daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Oto tamircilerinin kan nikel ortalama değeri (53 µg/L) kontrol grubuna göre (17 µg/L) 3 kat daha yüksek bulunmuştur (810).

Afridi ve arkadaşlarının Pakistan'da bir çimento fabrikası yakınlarında yaşayan ve şiddetli sedef hastalığına sahip olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada nikel maruz kalmamış kontrol grubunun kan nikel ortalama değeri 0,96 µg/L bulunurken hasta grubunda bu değer 4,72 µg/L saptanmıştır (836).

Herhangi bir şekilde nikel maruziyeti yaşamamış sağlıklı insan grupları üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır. Minoia ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada sağlıklı gönüllülerde kan nikel ölçümleri için minimum-maksimum ve medyan değerleri sırasıyla 0,6-3,8 µg/L ve 2,3 µg/L bulunmuştur (820). Heitland ve arkadaşlarının Bremen/Almanya'da ağır metallerle maruz kalmamış gönüllüler üzerinde yaptıkları bir araştırmada ise kan nikel aritmetik ortalama, geometrik ortalama ve minimum-maksimum değerleri sırasıyla 0,11 µg/L, 0,9 µg/L ve 0,025-0,8 µg/L olarak tesbit edilmiştir (823). Gouille ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerin katılımıyla Fransa'da yaptıkları çalışmada ise kan nikel medyan değeri 2,1 µg/L olarak bulunmuştur (824). Nisse ve arkadaşlarının Kuzey Fransa'da genel yetişkin popülasyonu üzerinde yaptıkları araştırmada ise katılımcı erkeklerin kan

nikel aritmetik ve geometrik ortalaması sırasıyla 1,49 µg/L ve 1,32 µg/L bulunmuştur (825). Kanada Sağlık Bakanlığı'nın CHMS cycle 2&3 araştırmalarında Kanada halkı için bulunan kan nikel geometrik ortalama değerleri CHMS cycle 2'den CHMS cycle 3'e azalmış ve sırasıyla 0,63 µg/L ve 0,48 µg/L çıkmıştır. Erkek nüfusun kan nikel geometrik ortalamaları da iki araştırma arasında düşme trendi gösteren bir şekilde sırasıyla 0,62 µg/L ve 0,48 µg/L bulunmuştur (826). Baeyens ve arkadaşlarının Belçika'daki sağlıklı Flaman nüfus üzerinde yaptıkları bir biyomonitorizasyon araştırmasında katılımcıların kan nikel geometrik ortalaması 1,25 µg/L bulunmuştur (837).

Yaptığımız bu araştırmaya katılan kapalı otopark çalışanlarının kan nikel değerleri ise aritmetik ortalama 160,78 µg/L, geometrik ortalama 91,16 µg/L, medyan değeri 120,48 µg/L ve minimum-maksimum değerleri 17,88-1286,09 µg/L şeklinde bulundu. Araştırmamızın istatistiksel analizlerinde serum TAK seviyesi ile kan nikel düzeyleri arasında negatif yönde tam bir ilişki saptandı, ölçülen kan nikel düzeyleri yükseldikçe TAK ölçüm değerinin düşmekte olduğu görüldü ($r:-0,750$, $p:0,000$), (Tablo-36). Araştırmaya katılanlardan sigara içenlerin ortalama kan nikel seviyesi (164,8 µg/L) içmeyenlere (152,9 µg/L) nazaran yüksek olsa da istatistiksel bir anlam saptanmadı. Yine çalışmamıza katılan kapalı otopark çalışanlarının çalışma yılı ile kan nikel düzeyleri arasındaki ilişki de anlamlı bulundu ($p:0,022$), (Tablo-39). Çalışmamızda katılımcılardan alınan örneklerden hesaplanan kan nikel aritmetik ortalama değeri (160,78 µg/L) kan nikel düzeyi için referans olarak alınan ATSDR'nin üst sınırının (0,2 µg/L) çok üstünde bulundu.

Kapalı otopark çalışanlarının kan ağır metal düzeylerinin ve serum TAK seviyelerinin değerlendirildiği bu çalışmada kan nikel düzeyleri (aritmetik ortalama; 160,78 µg/L) mesleki olarak nikel maruziyeti riski altında kalabilen çalışanların kan nikel seviyelerinin değerlendirildiği Clausen ve arkadaşlarının araştırmasından (aritmetik ortalama değeri 53 µg/L) 3 kat yüksek çıkarken; Akpınar'ın, Gil ve arkadaşlarının araştırmalarına göre ise çok daha yüksek bulundu (aritmetik ortalama değerleri Akpınar: 0,84 µg/L, Gil ve ark.: 0,96 µg/L).

Bu araştırmada elde edilen sonuçlar (aritmetik ortalama: 160,78 µg/L, geometrik ortalama: 91,16 µg/L) çeşitli ülkelerde sağlıklı bireyler üzerinde yapılan

çalışmalar sonucu elde edilen değerlerden de oldukça yüksek bulundu (aritmetik ortalama değerleri; Afridi ve ark.: 0,96 µg/L, Heitland ve ark.: 0,11 µg/L, Nisse ve ark.: 1,49 µg/L, geometrikortalama değerleri; Heitland ve ark.: 0,9 µg/L, Nisse ve ark.: 1,32 µg/L, Kanada Sağlık Bakanlığı araştırması: 0,48 µg/L, Baeyens ve ark.: 1,25 µg/L).

Her bir ağır metalle ilgili olarak kapalı otopark çalışanları üzerinde yapılan çalışmaları veya mesleki olarak ağır metallere maruziyet riski bulunan grupları inceleyen araştırmaları ya da sağlıklı nüfusun ağır metal seviyelerinin ölçüldüğü çalışmaları yaptığımız bu araştırma ile karşılaştırdığımızda genel olarak bu çalışmada ölçtüğümüz değerler daha yüksek bulundu.

6.6. Total antioksidan kapasite

Total antioksidan kapasitesiteyi oluşturan maddeler organizmadaki endojen toksik metabolitlerin ve hava kirliliği, radyasyon, ağır metal zehirlenmesi, alkol, sigara gibi eksojen nedenler ile oluşan toksik maddelerin zararlı etkilerini detoksifiye ederler. Total antioksidan kapasiteyi oluşturan yapılar aynı zamanda, serbest radikallerinde fizyopatolojisinde rol aldığı yaşlanma, demans, malign hastalıklar, dejeneratif bozukluklar, iskemik olaylar gibi patolojik durumlara karşı da hücre ve organları korurlar (530).

TAK canlı organizmalardaki tüm antioksidanları kapsayan bir parametredir (708). Organizmadaki total antioksidan kapasitenin en büyük kısmını hücre dışı kompartmanda etki gösteren, plazmadaki ürik asit, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, C vitamini ve E vitamini gibi maddeler oluşturmaktadırlar. Özellikle ürik asit, albümin ve C vitamini diğerlerine nazaran daha yüksek konsantrasyonlardabulduklarından dolayı total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını meydana getirirler (709).

Vücutta oluşan endojen serbest radikallerin düşük konsantrasyonlarda; hücre içi depolardan kalsiyum salınımı, enfektif ajanlara karşı organizmayı koruma, kanser hücrelerinin imhası, redoks sinyalleme gibi bazı yararlı etkileride vardır. Bundan

dolayı antioksidanların asıl amacı oksidanları tamamen imha etmek yerine onları metabolizmal faaliyetler açısından optimal seviyede tutmaktır (711).

Sağlıklı insanlardaki normal total antioksidan kapasitesi düzeylerini ölçen birçok yöntem ve bu yöntemlerin kabul ettiği optimal sınırlar bulunmaktadır. Bizim bu araştırmada kullandığımız “Rel Assay Diagnostics Kit” serum TAK ölçüm yönteminin prospektusunda normal populasyon için referans olarak verilen serum TAK ölçüm aralığı 1,20-1,50 mmol/L’dir (791, 792).

Arda’nın kapalı ve açık otoparkta çalışan işçilerde kan kurşun düzeyi ve total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmasında kapalı otoparklarda çalışanlarının TAK medyan değeri (1,47 mmol/L) açık otopark çalışanlarının TAK değerinden (1,69 mmol/L) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Arda, kapalı otopark çalışanlarının kurşun maruziyeti açısından risk altında olduğunu, kurşun biyomonitorizasyonu için periyodik kontrollerin yapılmasının şart olduğunu, kurşun maruziyetinin azaltılması için özellikle havalandırma sistemi olması gerektiğini ve bu işyerlerinin kurşun gibi zararlı etkenler bakımından sürekli izlenmesinin elzem olduğunu belirtmiştir (801). Sürücü ve arkadaşlarının yaptığı serum TAK seviyelerinin ve krom, kadmiyum ve kurşun kan düzeylerinin beraber değerlendirildiği çalışmada ise kapalı otopark çalışanlarında TAK için medyan değer bizim bulduğumuz 1,20 mmol/L’den daha fazla olarak 1,60 mmol/L bulunmuş, minimum-maksimum değerler ise 1,20-2,20 mmol/L aralığında çıkmıştır. Sürücü ve arkadaşları yaptıkları çalışmada otopark çalışanlarının TAK değerinin normal bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuş, otopark çalışanlarındaki artmış ağır metal düzeylerinin, antioksidan etkinliğini kontrol grubuna göre azalttığını belirtmişlerdir (3).

El-Badry ve arkadaşlarının Minufiye/Mısır’da 2016-2017 yıllar arasında gebe diş hekimlerinin cıva maruziyeti kaynaklı oksidatif stres ve bunun gebeliğe etkilerini inceleyen çalışmasında cıvanın oksidatif stresi iki ana antioksidan enzim olan GPx ve SOD’ın aktivitesini azaltarak arttırdığını bildirmiştir. Bu çalışmada cıvaya maruz kalan gebe diş hekimlerinin GPx aktivitesi maruz kalmayanlardan %38 ve SOD’ın ise %19,5 daha az bulunmuştur (840).

Buico ve arkadaşlarının Alessandria/İtalya'da 2009 yılında yaptıkları insan plazmasındaki oksidatif stres ve TAK ile ilgili çalışmasında hasta grubu, sigara içenler ve kontrol grubunun verileri karşılaştırılmıştır. Sigara kullananların TAK seviyesi (0,59 mmol/L) kontrol grubununkinden (0,68 mmol/L) anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Sigara içenlerin ortalama TOK seviyesi (8,08 μ mol/L), oksidatif stres indeksi-1 (1,41) ve oksidatif stres indeksi-2 (3,23) ise bunun tersi şekilde kontrol grubunkilerden (sırasıyla: 5,96 μ mol/L, 0,89, 1,69) daha yüksek bulunmuştur (843).

Çakmak ve arkadaşlarının 2009 yılında sağlıklı amatör adolosan atletler üzerinde yaptıkları çalışmada sporcu grubunun TAK seviyesi (1,07 mmol/L) kontrol grubundan (0,92 mmol/L) yüksek çıkmıştır (844). Yedekçi ve arkadaşlarının Manisa'da 2012 yılında sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları serum TAK, TOK ve SOD seviyeleriyle ilgili referans aralıklarının belirlenmesi çalışmasında erkek katılımcıların serum TAK ortalama değeri 1,85 mmol/L, medyan değer, 1,83 mmol/L ve minimum-maksimum değerleri 0,74-2,43 mmol/L bulunmuştur. Sigara alışkanlığı olanlarda serum TAK düzeyleri sigara içenlerden daha düşük saptanmıştır (845).

Ertürk'ün yaptığı çalışmada ise hasta grubunun serum TAK ortalama değeri ve minimum-maksimum değerleri sırasıyla 1,11 mmol/L ve 0,88-1,29 mmol/L çıkarken kontrol grubunun ortalama değeri ve minimum-maksimum değerleri ise sırasıyla 1,18 mmol/L ve 0,96-1,32 mmol/L çıkmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum TAK değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (846).

Çalışmamızda kapalı otopark çalışanlarının serum TAK aritmetik ortalaması 1,60 mmol/L, geometrik ortalaması 1,13 mmol/L, medyan değeri 1,20 mmol/L ve minimum-maksimum değerleri ise 0,10-9,35 mmol/L çıktı. Katılımcıların %50'sinin serum TAK seviyeleri referans olarak alınan değerlerin alt sınırında altında saptandı, serum TAK düzeyleri ile kan kurşun, krom, nikel düzeyleri, toplam metal yükü ve metal ortalamaları arasında negatif yönde tam bir ilişki görüldü. Kurşun, krom, nikel düzeyleri, toplam metal yükü ve metal ortalamaları yükseldikçe serum TAK seviyelerinin düşmekte olduğu görüldü (kurşun için r:-0,423 p:0,000, krom için r:-0,742 p:0,000, nikel için r:-0,750 p:0,000, toplam metal yükü için r:-0,849 p:0,000

metal ortalaması için $r:-0,851$ $p:0,000$), (Tablo-36). Yine çalışmamızda yer alan kişilerden aylık gelir düzeyi düşük olanlar ile serum TAK düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (TAK için $p:0,041$), (Tablo-38).

Kapalı otopark çalışanlarında TAK değerlerini ölçen Arda ve Sürücü ve arkadaşlarının çalışmalarında medyan değerler sırasıyla 1,47 mmol/L ve 1,60 mmol/L çıkarken bu çalışmada ise medyan değer diğer iki çalışmaya göre anlamlı derecede düşük bir şekilde 1,20 mmol/L bulundu. Yine bulduğumuz bu medyan değer Yedekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı grupta bulunan medyan değere (1,83 mmol/L) göre de anlamlı derecede düşük çıktı. Elde edilen bu verilere göre kapalı otoparklarda çalışan kişilerin kan ağır metal seviyeleri yükseldikçe serum TAK düzeylerinin düştüğünü yine aylık gelir seviyesiyle de serum TAK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz.

Literatür taramalarında kapalı otopark çalışanlarında kan krom, kurşun, kadmiyum, cıva ve nikel ağır metallerinin düzeylerinin ve serum TAK seviyelerinin beraber ölçülmesi ve bunların karşılaştırılması ile ilgili başka bir çalışmaya (Türkiye’de yapılmış kısmen örtüşen iki çalışma dışında) rastlamadık. Fosil yakıtların bu derece yoğun olarak kullanıldığı göz önüne alınırsa egzoz gazına maruziyet ve bunun insan sağlığına etkilerinin sadece ağır metal toksikasyonu ve antioksidan sisteme olan negatif etkileri açısından değil sağlık açısından daha geniş perspektifte ele alınması ve araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırmamızın çalışma evreni olarak belirlediğimiz kapalı otopark çalışanlarından alınan kan örneklerinde ölçülen kan kurşun, kadmiyum, krom, cıva ve nikel ağır metallerinin aritmetik ortalama, geometrik ortalama ve medyan değerleri hem referans değer olarak aldığımız ATSDR üst sınırlarına göre hem de tartışma bölümünde genişçe yer verdiğimiz birçok araştırmaya göre çok yüksek bulundu. Aynı şekilde katılımcılardan alınan örneklerden çalışılan serum TAK medyan değeri referans olarak aldığımız Rel Assay Diagnostics Kit referans değerlerinin tam alt sınırında çıkarken, geometrik ortalaması ise daha da düşük bulundu. Kapalı otopark çalışanlarının serum TAK seviyeleri ile kan kurşun, krom ve nikel düzeyleri arasında negatif yönde tam bir ilişki olduğu ortaya çıktı (kurşun r: -0,423 p: 0,000, krom r: -0,742 p: 0,000, nikel r: -0,750 p: 0,000), (Tablo-36). Yani çalışanların kanındaki bu ağır metallerin düzeyleri arttıkça serum TAK değerlerinin düşmekte olduğu görüldü. Bu durum bize kapalı otopark çalışanlarında egzoz gazına maruziyet açısından kan ağır metal düzeylerinin hem benzer risk gruplarındakilerden (trafik polisleri, otoyol yakınında yaşayanlar, akaryakıt istasyonu çalışanları ve oto tamircileri gibi) hem de normal popülasyonlardan oluşturulan gruplarındakilerden çok daha yüksek olduğunu gösterdi.

İstatistiksel analizlerde çalışma grubumuzda sigara içenler ile kan kadmiyum düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p:0,027) (Tablo-37). Sigara kullananların kan kadmiyum ortalaması sigara kullanmayanlarındakinden %29 daha yüksek çıktı. Aylık gelir düzeyi düşük olan çalışanlar ile kan kurşun, krom, nikel seviyeleri ve serum TAK arasındaki ilişki (kurşun p:0,023, krom p:0,022, nikel p:0,020, TAK p:0,041), (Tablo-38) ve katılımcıların çalışma yılı ile kan nikel, krom ve cıva arasındaki ilişki de anlamlı bulundu (cıva p:0,026, krom p:0,005, nikel p:0,022), (Tablo-39).

Yaptığımız bu çalışma ile toplumda sosyoekonomik durum ve iş yeri çalışma koşulları gibi açılardan dezavantajlı durumda bulunan kapalı otopark çalışanlarında kurşun, kadmiyum, krom, cıva ve nikel ağır metalleri için kan düzeyleri ve serum TAK seviyeleri tespit edilmiş, referans olarak alınan değerlerle mukayese edilerek yükseklik/düşüklük durumları ortaya konulmuştur. Tespit edilen bu değerler Türkiye

ve dünyada yapılmış benzer veya ilgili araştırmalar ile karşılaştırılmış, bu araştırmalara göre çalışma grubumuzun ölçülen değerleri tartışılmış ve kapalı otopark çalışanlarının durumu ortaya konmaya çalışılmıştır. Böylece gerek kapalı otopark çalışanlarını gerekse ağır metallere maruziyet riski taşıyan diğer iş kollarında çalışanları toksik metaller açısından ele alacak araştırmalara veri sağlanmış olacaktır. Bu konuda daha kapsamlı ve detaylı olarak yapılacak çok merkezli biyomonitorizasyon çalışmaları insan sağlığı, iş sağlığı, evre sağlığı gibi açılardan çok daha faydalı olacaktır.

Biyomonitorizasyon, insanların, diğer canlıların ve çevrenin mesleki ve çevresel kirleticilere maruziyetinin tespitinin ve takibinin yapılabilmesi için halk sağlığı, iş sağlığı ve evre sağlığı açısından önemli bir araçtır (798, 799). Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir husus ağır metallere ilgili bu gibi araştırmalarda yapılacak biyomonitorizasyon çalışmaları için alınacak kan, serum, tükrük ve idrar gibi biyolojik örneklerde ölçüm yapılırken (lm sıhhatini etkileyebileceğinden) rneklerin metal içermeyen tüplere (bu çalışmada yapıldığı gibi) alınmasıdır (825).

Son zamanlarda yapılan biyomonitorizasyon araştırmalarında özellikle gelişmiş ülkelerin birçoğunda etkin olarak uygulanan iş hijyeni uygulamaları neticesinde çevresel anlamda ağır metal kirliliğinde dikkate değer bir azalış gözlenmektedir. Bu durumun insanlardan ve diğer canlılardan alınan biyolojik örneklerde daha önce ölçülmüş değerlerden daha düşük ağır metal değerlerinin llmesine neden olması beklenmektedir (807). Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından 2007-2009 ve 2009-2011 yılları arasında iki etap şeklinde yapılan CHMS araştırmalarında bu görüşü desteklemektedir (826).

Ağır metaller ve antioksidan sistemler arasındaki karşılıklı etkileşim, yapılan araştırmalarla her geçen gün daha da iyi anlaşılmaktadır. Bu araştırmalardan elde edilen son veriler, antioksidan ajanların bazı ağır metallere toksikolojik etkilerini azaltmada önemli roller oynayabileceğini göstermektedir (4). Özellikle antioksidanların ağır metalleri detoksifiye etme mekanizmaları ve antioksidan tedavisinin ağır metal zehirlenmelerine karşı iyileştirici etkisi ile ilgili araştırmalar daha çok yapılmalıdır. Yapılacak bu çalışmaların sonuçları aıklananaya kadar bizim önerimiz, ağır metallere maruziyet riski oluşturabilecek iş alanlarında

çalışanlara proflaktik olarak (ticari formlarında bulunan) C vitamini, E vitamini gibi antioksidanların verilmesi veya en azından antioksidanlardan zengin diyetle beslenmelerinin sağlanmasıdır.

Ağır metal maruziyetleri ile ilgili olarak yapılan tüm araştırmalar neticesinde yadsınamaz bir gerçek olarak karşımıza çıkan şudur ki; ağır metallerle maruziyet oluşturabilecek iş kollarında çalışanlar ve yakınları, bu iş yerlerine yakın yaşayanlar, bu bölgelerde yetiştirilen gıdaları yiyenler, bu bölgelerden kaynaklı suları içenler ve o bölgedeki diğer tüm canlılar ağır metal maruziyeti açısından büyük risk altındadırlar. Bundan dolayı bu metallerin maden ocaklarından çıkartılmasından kullanılmasına kadar her anında toksik etkilerinin önleneceği hijyen ve güvenlik koşulları mutlaka sağlanmalıdır.

Unutulmamalıdır ki ağır metal zehirlenmeleri günümüzde tespit edilebilir olmasına rağmen maalesef başta kadın ve çocuklar olmak üzere birçok vakada irreversibl defisitler ortaya çıktıktan sonra ancak teşhis konabilmektedir (847). Daha da önemli olanı hem çoğu metal için etkin bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır hem de uygulanmaya çalışılan birçok tedavi yöntemi de çok masraflıdır. Dolayısıyla en iyi seçenek ağır metal kirliliğini ve sonrasında oluşabilecek insan ve çevre zehirlenmelerini önlemektir.

Gelişmiş ülkelerde ağır metaller ile ilgili iş kollarında ağır metal maruziyeti çok sıkı bir şekilde kontrol edilmekte ve yer yer belirttiğimiz üzere insan biyomonitorizasyon çalışmalarında bunun olumlu sonuçları görülmektedir. Ancak geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelere henüz tam etkin olacak şekilde gerekli düzenleme, denetim ve kontrol mekanizmaları işletilememektedir. Bu hususta da WHO, ILO, FAO, JECFA, EPA gibi uluslararası kuruluşların bu konuda ihtiyacı olan ülkeler ile işbirliğini daha da arttırması ve her ülkenin konuyla alakalı kurumlarının gerekli düzenleme ve denetimleri çok acil bir şekilde yapıp uygulamaya koyması gerekmektedir

Diğer önemli bir konu ise ağır metallerle maruziyet riski taşıyan iş kollarında çalışanların beslenme alışkanlıklarının kontrolüdür. Örneğin ağır metal sanayinin gelişmiş olduğu sahil bölgelerinde yaşayanların deniz ürünlerini belirli kurallar dahilinde tüketmeleri tavsiye edilmektedir (37, 209). Yine antioksidanlardan zengin

diyetlerin bazı ağır metallerin toksikolojik etkilerini azaltmada önemli olduğu belirtilmektedir (4). Ayrıca ağır metal sanayinin olduğu yerlerde yetişen ve biyoakümülyasyon yapan kakao, soya fasulyesi gibi gıdalarla beslenmeden kaçınılmalıdır (349).

Burada gözden kaçırmamız gereken diğer bir konu olarak şuna da dikkat çekmek isteriz ki yaptığımız bu çalışma gibi araştırmalar; katılımcıların beslenme alışkanlıkları, tutum ve davranışları, zararlı alışkanlıkları gibi kişiye bağlı değişkenlerden, çalışma ortamları, koşulları, saatleri ve yoğunluğu gibi işe bağlı etmenlerden ve iklim, sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörlerden mutlak surette az veya çok etkilenmektedir. Bu yüzden konu ile ilgili daha detaylı araştırmalarda bu hususlarında dikkate alınarak değerlendirilme yapılması daha yararlı olacaktır.

Ayrıca ağır metal maruziyetleri durumlarında oluşabilecek zehirlenmelerde daha etkin tedavi yollarının araştırılması ve uygulanması ile ilgili çalışmalar hem desteklenmeli hem de geliştirilmeli, kurşun, kadmiyum, krom, nikel ve cıva gibi ağır metallerle oluşan zehirlenmelerde meydana gelen oksidan maddeler bu ağır metallerin toksik etkilerinde önemli bir rol oynuyorsa, antioksidan maddelerin ağır metal zehirlenmelerinde tedavi amaçlı kullanımı ile ilgili de daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Ölçümünü yaptığımız her bir ağır metali, genel bilgiler kısmında ayrı bölümler halinde ele aldık. Her bölümün sonundaki “..... maruziyet ve yayılımına karşı alınması gereken önlemler” kısmında ise ağır metaller ile ilgili iş kollarında çalışanlar, bu çalışanların yakınları, bu bölgelerde yaşayanlar ve çevre sağlığı açısından gerekli öneri ve bilgileri sunduk (bkz. Bölümler 3.1.1.12., 3.1.2.12., 3.1.3.12., 3.1.4.12. ve 3.1.5.12.).

Bu çalışmanın ve kapalı otopark çalışanları ile ilgili literatürden örnek verdiğimiz diğer tüm çalışmaların sonuçları kümülatif olarak değerlendirildiğinde kapalı otopark çalışanlarının egzoz gazına normal popülasyona göre daha çok maruz kaldığı ve bu maruziyetin hem iş sağlığı ve güvenliği hem de çevre sağlığı açısından risk taşıdığı açık olarak görülmektedir. Bu çalışmanın öznesi konumundaki kapalı otopark çalışanlarının ağır metal maruziyetlerinin önlenmesi için önerilerimiz kategorik olarak aşağıdaki gibidir.

A) İş sağlığı ve güvenliği açısından;

I- Kaynakta kontrol:

- Fosil yakıtla çalışan araçlara alternatif olarak kullanılan elektrikle veya güneş enerjisiyle çalışan araçlar yaygınlaştırılmalıdır.
- Fosil yakıtla çalışan araçların kullandığı yakıtlardaki ağır metal oranları sıfırlanmalı veya en azından minimize edilmelidir.
- Trafiğe çıkan araçların fenni muayeneleri zamanında ve etkin bir şekilde yapılmalıdır.

II- Ortamda kontrol:

- Kapalı otoparklarda mutlaka etkin çalışan bir havalandırma sistemi olmalıdır.
- Kapalı otoparklar kapasitelerine uygun şekilde yeterli hava miktarını sağlayacak yükseklikte yapılmalıdır.
- Ortamdaki ağır metaller yoğunluklarından dolayı havanın yere yakın kısmında bulduklarından buradaki havayı vakumlayıp filtre edecek aspirasyon sistemleri kurulmalıdır.

III- Kişide kontrol:

- Kapalı otoparklarda çalışacak kişiler işe başlamadan önce detaylı bir şekilde muayene edilmeli, tetkileri yapılmalı ve sağlık durumları tam olarak ortaya konulup bu işe uygunlukları değerlendirilmelidir.
- İşe uygun olan çalışanların düzenli bir şekilde periyodik muayene ve biyomonitorizasyonları yapılmalıdır.
- Tütün mamülleri, alkol ve madde kullanımını gibi zararlı alışkanlıkları olan kapalı otopark çalışanları (ağır metallerin insan sağlığına verecekleri zararı domine edecek) bu alışkanlıkları mutlaka terk etmelidir.
- Kapalı otopark çalışanları ya antioksidan içeriği zengin gıdalar tüketmeli veya antioksidan ilaç preparatları kullanılmalıdır.
- Kapalı otopark çalışanları çalışma süreleri içinde belirli aralıklarla düzenli olarak temiz havaya çıkmalıdır.

- Kapalı otopark çalışanları iş elbisesi, maske ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanlar kullanmalıdır.
- Çalışanlar, iş çıkışında mutlaka duş alıp günlük elbiselerini öyle giymelidir.
- Kapalı otopark çalışanlarının yakınlarında düzenli olarak sağlık muayenesinden geçirilmelidir.

B) Mühendislik açısından;

- Kapalı otoparklara büyüklüklerine uygun şekilde egzoz gazından çıkan ağır metal ve diğer zararlı maddeleri kısa sürede filtre edebilecek kapasitede havalandırma ve aspirasyon sistemleri kurulmalıdır.
- Daha çok gelişmiş ülkelerde bulunan, çalışanların sadece giriş kısmındaki kontrol bölümünde bulunduğu, içindeki dikey ve yatay asansörlerin tamamen otomatize bir şekilde çalıştığı kapalı otoparklar yaygınlaştırılmalıdır.

C) Yasal ve idari açıdan;

- Kapalı otoparkların yapım yerinin tespiti, inşası, işletilmesi, kontrolü gibi tüm konular halk sağlığı, iş sağlığı ve güvenliği, çevre sağlığı, şehir planlamacılığı, çevre mühendisliği, inşaat mühendisliği, makine mühendisliği, jeoloji gibi bilim dallarının katılımıyla multidisipliner bir şekilde belirlenmelidir.
- Kapalı otoparklar ile ilgili yasal düzenlemeler iş sağlığı ve güvenliği, çevre sağlığı gibi konular göz önüne alınarak düzenlenmelidir.
- Kapalı otoparkların denetimleri uzman kişilerce düzenli aralıklarla yapılmalıdır.
- Kapalı otoparkların işletilmesi sırasında insan sağlığı, iş sağlığı ve güvenliği, çevre sağlığı gibi konularda yapılabilecek sorumsuzluklara karşı cezai müeyyideler caydırıcı olmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. AbdulMECİD El-Rudainy, Blood Lead Level Among Fuel Station Workers, Oman Medical Journal, 25(3): 208-211, 2010
2. Taylor JR, Disorders of the Nervous System, Principles and Practice of Environmental Medicine, Ed: Tarcher AB, Plenum Medical Book Company, 226-227, New York, 1992
3. Sürücü HA, Kale E, Ertem M, Canoruç N, Otopark çalışanlarında kan kurşun, kadmiyum, krom ve total antioksidan düzeyinin değerlendirilmesi, Türk Aile Hek Derg, 16(2): 61-66, 2012
4. Ercal N, Gürer H, Aykin BN, Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage, Curr Top Med Chem, 1(6): 529-539, 2001
5. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361> Erişim tarihi: 10.10.2017
6. Rether A, Doktorarbeit Technische Universität München, Entwicklung und Charakterisierung wasserlöslicher Benzoylthioharnstoff-funktionalisierter Polymere zur selektiven Abtrennung von Schwermetallionen aus Abwässern und Prozesslösungen, München, 2002
7. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler; Eser elementler, Palme yayıncılık, 655-658, Ankara, 2005
8. Foulkes EC, Transport of toxic heavy metals across cell membrane Proc Soc Exp Biol Med, 223:234-240, 2000
9. Wu G, Kang H, Zhang X, Shao H, Chu L, Ruan C, A critical review on the bio-removal of hazardous heavy metals from contaminated soils: issues, progress, ecoenvironmental concerns and opportunities. Journal of Hazardous Materials, 174(1):1-8, 2010
10. Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium and lead, Arch Environ Health, 51: 389-394, 1994
11. JECFA 2011, The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety evaluation of certain contaminants in food, seventy-second meeting. Joint FAO/WHO publication WHO Food Additives Series, No: 63, 2011
12. Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 53: 145-158, 2010
13. Aslam B, Javed I, Khan HF, Rahman Z, Uptake of heavy metal residues from sewage sludge in the goat and cattle during summer season, Pak Vet J, 31: 75-77, 2011
14. Duffus JH, Heavy metals: A meaningless term (IUPAC Technical report), Pure Appl Chem, 74: 793-807, 2002

15. Garbarino JR, Hayes H, Roth D, Antweider R, Brinton TI, Taylor H, Contaminants in the Mississippi River, US Geological Survey Circular, Virginia, USA, 1995
16. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S, Metallerin çevresel etkileri-I, Metalurji Dergisi, 136: 47-53, 2009
17. Bliefert C, Umweltchemie, Auflage, Wiley-UCH, 2004
18. Ciszewski D, Malik G, "The use of heavy metal concentrations and dendrochronology in the reconstruction of sediment accumulation, Mala Panew River Valley, Southern Poland" Geomorphology, 58: 161-174, 2004
19. Jarup L, Hazards of heavy metal contamination, Br Med Bull. 68: 167-182, 2003
20. Tokar EJ, Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP, Metal ions in human cancer development, Met Ions Life Sci, 8: 375-401, 2011
21. Mehmetoğlu AÇ, Ağır Metal Sunusu, Sakarya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Sakarya, 2017
http://content.lms.sabis.sakarya.edu.tr/Uploads/49168/49058/ağır_metal.pdf Erişim tarihi: 02.11.2017
22. Farooq M, Anwar F, Rashid U, Appraisal of heavy metal contents in different vegetables grown in the vicinity of an industrial area, Pak J Bot, 40: 2099-2106, 2008
23. Jianlong W, Can C, Biosorption of heavy metals by *saccharomyces cerevisiae*, Biotechnol Adv, 24: 427-451, 2006
24. Bakar C, Baba A, Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu, 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, 162-85, 2009
25. İstanbulluoğlu H, Piyasada satılan süt ve süt ürünlerinde ağır metal kirliliği, Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, 2011
26. Vural N, Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Basımevi, 73: 1-187, Ankara, 2005
27. Bilmen FS, Kadmiyum, Kurşun ve Cıvanın İnek Luteal Hücre Kültüründe Progesteron Sentezi Üzerine Etkileri, Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2015
28. Cobbett C, Goldsbrough P, Phytochelatins and metallothioneins: Roles in heavy metal detoxification and homeostasis, Annual review of plant biology, 53(1): 159-182, 2002
29. Kagi JH, Overview of metallothionein. Methods in enzymology, 205: 613-626, 1991
30. McCluggage D, Heavy Metal Poisoning, NCS Magazine, Published by The Bird Hospital, CO, USA, 1991
31. ILO 1999, International Labour Organisation International Occupational Safety And Health Information Centre, Metals, In Basics of Chemical Safety, Chap:7, Geneva, 1999

32. Duruibe JO, Ogwuegbu MOC, Egwurugwu JN, Heavy metal pollution and human biotoxic effects, International Journal of Physical Sciences, Vol. 2 (5): 112-118, 2007
33. Meslek Hastalıkları Rehberi, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Matsa Basımevi, Ankara, 2011
<http://www3.csgb.gov.tr/csgbPortal/ShowProperty/WLP%20Repository/isggm/dosyalar/Meslek-Hastaliklari-Kitabi> Erişim tarihi: 08.10.2017
34. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mercury#section=Odor> Erişim tarihi: 08.10.2017
35. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ, The toxicology of mercury current exposures and clinical manifestations, N Engl J Med, 349: 1731, 2003
36. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S, Metallerin çevresel etkileri-III, Metalurji Dergisi, 138: 64-71, 2004
37. ATSDR 1999, Toxicology Profile for mercury, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, 1999
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf> Erişim tarihi: 07.10.2017
38. Scoullos MJ, Vonkeman GH, Thornton I, Makuch Z Mercury, Cadmium, Lead Handbook for Sustainable Heavy Metals Policy and Regulation, Ed. Mj Scoullos Vol. 31, Springer Science & Business Media, 11-289, 2001
39. Türk Dil Kurumu, Güncel Türkçe Sözlük, 2018 <http://www.tdk.gov.tr/index> Erişim tarihi: 29.09.2018
40. <http://ancherydrugs.com> Erişim tarihi: 07.10.2017
<http://movies.commonscalgary.ca/showcasetv/mercury> Erişim tarihi: 15.10.2017
41. Keyser DO, Alger BE, Arachidonic acid modulates hippocampal calcium current via protein kinase C and oxygen radicals, Neuron, 5: 545-553, 1990
42. Çobanoğlu Z, Güler Ç, Tehlikeli Atıklar ve Halk Sağlığı, Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi 12, Yazıt Yayıncılık, Ankara, 2008
43. Eisler R, Mercury Hazards to living organisms, Informa, Taylo & Francis Group, London/New York, 2006
44. Güler Ç, Tehlikeli Atık Yönetimi, Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi 13, Yazıt Yayıncılık, Ankara, 2008
45. Öztürk M, Cıva ve Bileşiklerinin Çevre ve Sağlık Üzerine Etkileri, Ankara, 2008
46. WHO, Environmental Health Criteria-1, Mercury, 27-28, Geneva, 1976
47. Bayrakçı B, Kronik zehirlenmeler, Katkı Pediatri Dergisi, 22: 431-449, 2001
48. <https://onedio.com> Erişim tarihi: 07.10.2017
49. Mercury Emissions From The Disposal Of Fluorescent Lamps, (Final Report), Office of Solid Waste U. S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1997

50. MAC (1969), Management Advisory Committee WHO, Arch. environ. Health, 19: 891, 1969
51. Lewis R, Occupational Exposures Metals, Current Occupational and Environmental Medicine Ed: 3, Eds: LaDou J, Harrison R, McGraw-Hill Medical, 429-459, USA, 2003
52. Gochfeld M, Principles of Toxicology, Mercury, Maxcy-Rosenau-Last, Public Health and Preventive Medicine, Ed: Wallace RB, Fourteenth Edition, Apleton and Large, 502-503, USA, 1998
53. Nakayama H, Shono M, Hada S, Mercury exanthem, J Am Acad Dermatology, 11: 137-139, 1984
54. Editorial Staff: Mercury, Organic, İnorganic, Metallic (Managment/Treatment Protocol), İn Klasco RK, Poisindex System Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, Vol 125, 2005
55. Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M, Acrodynia: A case report of two siblings. Arch Dis Child, 86: 453, 2002
56. Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS, Respiratory Failure and Death Following Acute İnhalation of Mercury Vapor, 99: 185-190, 1991
57. Tchounwou PB, Ayensu WK, Ninashvili N, Sutton D, Environmental exposure to mercury and its toxicopat- hologic implications for public health, Environmental Toxicology, 18: 149-175, 2003
58. <http://www.who.int/features/qa/77/en/> Erişim tarihi: 21.10.2017
59. http://www.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_information_sheet/en/ Erişim tarihi: 21.10.2017
60. Çamur D, Vaizoglu ÖD, Güler Ç, Evde ve Okulda Cıva Saçılımında Yapılması Gerekeneler, Özgür Doruk Güler Çevre Di-zisi, No. 14, Yazıt Yayıncılık, Ankara, 2008
61. Mercury and the environment, Sources of Mercury, Mercury Containing products, Environment Canada, 2017 <http://www.ec.gc.ca/MERCURY/SM/EN/sm-mcp.cfm> Erişim tarihi: 10.10.2017
62. Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al, Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists, British Journal of Industrial Medicine, 49: 782-90, 1992
63. Brachman S, Jones B, Skavroneck S, Stenstrup A, Thiry M, Mercury in Your School and the Community: A National Issue, EPA and University of Wisconsin-Extension, 2002
64. Güler Ç, Çevre Sağlığı, Cilt-2, 1046-1072, Ankara, 2012

65. Kaya S, Otopside Alınan Beyin Örneklerinde Cıva ve Kurşun Düzeylerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2008
66. <http://www.pmsinstruments.co.uk/> Erişim tarihi:10.10.2017
67. Mercury in Products in Massachusetts: Summary and Analysis of the Mercury-added Products Database, Prepared by the Northeast Waste Management Officials' Association, Massachusetts, 2006
68. Mercury Spill Information and Cleanup Guidance, İDEM (Indiana Department of Environmental Management), 2007
[https://www.in.gov/isdh/files/Mercury_Spills\(1\).pdf](https://www.in.gov/isdh/files/Mercury_Spills(1).pdf), Erişim tarihi:10.10.2017
69. Goyer RA, Toxic effects of metals, In C. D. Klaassen, M. A. Amdur, J. Doull (Eds) Casarett and Doull's Toxicology, Third Ed,582-635, MacMillan, New York, 1986
70. Crinnion WJ, Environmental Medicine, part three: Long-term effects of chronic low dose mercury exposure, *Altern. Rev. Med*, 5: 209-223, 2000
71. Hultberg B, Andersson A, Isaksson A, Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol, *Toxicology*, 156: 93-100, 2001
72. Lund BO, Miler DM, Woods JS, Mercury-induced H₂O₂ formation and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria, *Biochem. Pharmacol*, 42: 181-187, 1991
73. TC Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri, 227-232, 2007
74. EMA 2016, European Medicines Agency, ICH guideline Q3D on elemental impurities, 39-58, London, 2016
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180284.pdf Erişim tarihi: 10.10.2017
75. Morel FM, Kreapiel AML, Amyot M, The Chemical cycle and bioaccumulation of mercury, *Ann. Rev. Ecol. Syst*, 29:543-566, 1998
76. Pacyna EG, Pacyna JM, Global emission of mercury from anthropogenic sources in 1995 water-air-soil pollution, 137: 149-165, 2002
77. Gibson GG, Detoxication Mechanisms and the Role of Nutrition, Principles and Practise of Environmental Medicine, Ed: Tarcher AB, Plenum Medical Book Company, 148, New York, 1992
78. Kurzel RB, Disorders of the Female Reproductive System and Developmental Disorders, Principles and Practice of Environmental Medicine, ed: Tarcher AB, Plenum Medical Book Company, 420, New York, 1992
79. Güler E, Cıva zehirlenmesi ve mesleki olarak maruz kalma,12-13, Kayseri, 2012

80. Guidelines for Responding to Mercury Spills and Releases in Schools and Residences, https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/ace3_mercury.pdf, Erişim tarihi:12.10.2017
81. Högberg J, Alexander J, Handbook on the Toxicology of Metals 2, 482- 520, 1986
82. Osterloh JD, Tarcher AB, Environmental and Biological Monitoring, Principles and Practise of Environmental Me–dicine, Ed: Tarcher AB, Plenum Medical Book Company, 504-506, New York, 1992
83. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T, Autism: A novel form of mercury poisoning, Medical Hypotheses, 56: 462-471, 2001
84. Freitag CM, The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature, Mol Psychiatry, 12: 2-22, 2007
85. Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B, Mercury and autism: accelerating evidence? NeuroEndocrinol Lett, 26: 439-546, 2005
86. Fisher JF, Amler SN, Mercury exposure: Evaluation and intervention the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and the treatment of putative mercury poisoning, NeuroToxicology, 26: 691-699, 2005
87. Liang YX, Sun RK, Chen ZQ, Li LH, Psychological effects of low exposure to mercury vapor: Application of computer-administered neurobehavioral evaluation system, Environmental Research, 60: 320-327, 1993
88. Michelis ID, Ferella F, Varelli EF, Veglio F, Treatment of exhaust fluorescent lamps to recover atrium: Experimental and process analyses, Waste Management, 31: 2559-2568, 2011
89. Hendy WF, A’Hern RP, Cole PJ, Was Young’s syndrome caused by mercury exposure in childhood, BMJ, 307: 1579-1582, 1993
90. Koyun M, Akman S, Güven AG, Mercury intoxication resulting from school barometers in three unrelated adolescents, Eur J Pediatric, 163: 131-134, 2004
91. Yusuf MY, Berkovitch M, Goldman M, Mercury intoxication in a 2-year-old girl: A diagnostic challenge for the physician, Pediatric Nephrology, 22: 903-906, 2007
92. Langford NJ, Ferner R, Toxicity of mercury, Journal of Human Hypertension, 13: 651-656, 1999
93. The Karen Wetterhahn story- University of Bristol web page documenting her death, retrieved, 2006
94. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Maternal Fish Consumption, Hair Mercury and Infant Cognition in a U.S. Cohort. Environmental Health Perspectives, 113: 1376-1380, 2005

95. Zalups RK, Lash LH, Interactions between glutathione and mercury in the kidney, liver and blood. In: Toxicology of Metals, Ed: Chang LW, CRC Press, Boca Raton, 145-163, 1996
96. Haddad JJ, Harb HL, L-gamma-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro- and antiinflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox(y) immunologic sensor(s)?, *Molecular immunology*, 42(9): 987-1014, 2004
97. Quig D, Cysteine metabolism and metal toxicity, *Alter. Med. Rev*, 3: 262-270, 1998
98. Sarafian TA, Methylmercury-induced generation of free radicals: biological implications, *Met. Ions Biol. Syst*, 36: 415-444, 1999
99. Boveris A, Oshino N, Chance B, The cellular production of hydrogen peroxide, *Biochem. J*, 128: 617-630, 1972
100. Schulze-Osthoff K, Bakker AC, Vanhaesebroeck R, Beyaert R, Jacob WA, Fiers WJ, Cytotoxic activity of tumor necrosis factor is mediated by early damage of mitochondrial functions. Evidence for the involvement of mitochondrial radical generation, *J. Biol. Chem*, 267: 5317-5322, 1992
101. Chavez E, Holguin JA, Mitochondrial calcium release as induced by Hg²⁺, *J. Biol Chem*, 263: 3582-3587, 1988
102. Nath KA, Croatt AJ, Likely S, Behrens TW, Warden D, Renal oxidant injury and oxidant response induced by mercury, *Kidney Int*, 50: 1032-1043, 1996
103. Verity MA, Brown WJ, Cheung MJ, Organic mercurial encephalopathy: in vivo and in vitro effects of methylmercury on synaptosomal respiration, *Neurochem*, 25: 759-766, 1975
104. Tan X, Tang C, Castoldi AF, Manzo L, Costa LG, Effects of inorganic and organic mercury on intracellular calcium levels in rat T lymphocytes, *J. Tox. Environ. Health*, 38: 159-170, 1993
105. Huang YL, Cheng SL, Lin TH, Lipid peroxidation in rats administered with mercuric chloride, *Biol. Trace Elem. Res*, 52: 193-206, 1996
106. Ali MB, Vajpayee P, Tripathi RD, Rai UN, Kumar A, Singh N, Behl HM, Singh SP, Mercury bioaccumulation induced oxidative stress and toxicity to submerged macrophyte *Potamogeton crispus* L, *Bull. Environ. Tox*, 65: 573-582, 2000
107. Fukino H, Hirai M, Hsueh YM, Moriyasu S, Yamani Y, Effect of zinc pretreatment on mercuric chloride-induced lipid peroxidation in the rat kidney, *Tox. Appl. Pharmacol*, 73: 395-401, 1984
108. Lund BO, Miler DM, Woods JS, Studies on Hg(II)induced H₂O₂ formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria, *Biochem. Pharmacol*, 45: 2017-2024, 1993
109. Ribarov SR, Benov LC, Relationship between the hemolytic action of heavy metals and lipid peroxidation, *Biochim. Biophys. Acta*, 640: 721-726, 1981

110. Andersen HR, Andersen O, Effects of dietary α -tocopherol and β -carotene on lipid peroxidation induced by methyl mercuric chloride in mice, *Pharmacol Tox*, 73: 192-201, 1993
111. Ariza ME, Bijur GN, Williams MV, Lead and mercury metagenesis: Role of H₂O₂, superoxide dismutase, and xanthine oxidase, *Environ. Mol. Mutagen*, 31: 352-361, 1998
112. Hussain S, Atkinson A, Thompson SJ, Khan AT, Accumulation of mercury and its effect on antioxidant enzymes in brain, liver, and kidneys of mice, *J. Environ. Sci. Health*, 34: 645-660, 1999
113. Woods JS, Ellis ME, Up-regulation of glutathione synthesis in rat kidney by methylmercury. Relationship to mercury-induced oxidative stress, *Biochem. Pharmacol*, 50: 1719-1724, 1995
114. Sarafian TA, Bredesen DE, Verity MA, Cellular resistance to methylmercury, *Neurotox*, 17: 27-36, 1996
115. Sarıhan A, Cıva zehirlenmesi, 2014
<http://xn--aciltip-t9a.com/civa-zehirlenmesi> Erişim tarihi: 12.10.2017
116. Ellenhorn MJ, Metals and Related Compounds, In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, Ellenhorn's Medical Toxicology, 2. Ed, Williams and Wilkins Publishing, 1532-1613, Baltimore, 1997
117. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz Fundamentals of Clinic Chem, 661-662, 2008
118. <https://www.semanticschoolar.org> Erişim tarihi: 10.10.2017
119. Minamata disease Q&A, Minamata Disease archives
<http://www.nimd.go.jp/archives/english/index.html> Erişim tarihi: 10.10.2017
120. Bataineh L, Sari S, Louhaichi Y, "What We Have Learned from the Experience of Minamata Disease, Minamata", NIMD (National Institute for Minamata Disease), Ministry of Environment of Japan <http://player.slideplayer.com/24/7389365/#> Erişim tarihi: 10.10.2017
121. Hargada M, Chronology and Medical Report. In Minamata, Smith WE and Smith AM (Eds), Holt Rinehart & Winston, 51-52, New York, 1975
122. <https://www.timetoast.com/timelines/minamata-disease> Erişim tarihi: 10.10.2017
123. <https://foodandfoodiesinjapan.wordpress.com/category/minamata/> Erişim tarihi: 10.10.2017
124. <https://slideplayer.biz.tr/slide/9168758/> Erişim tarihi: 10.10.2017
125. Eisler R, Case Histories: Mercury Poisoning in Japan and Other Locations, Mercury Hazards to Living Organisms, CRC Press, 215-237, USA, 2006
126. <http://www.thehansindia.com/posts/index/Education-&-Careers/2016-11-30/The-mercurial-mishap-at-Minamata/266272> Erişim tarihi: 10.10.2017

127. Government of Japan, Ministry of the environment, National Institute for Minamata Disease, 2002,
<https://www.env.go.jp/en/chemi/hs/minamata/nimd.html> Erişim tarihi: 12.10.2017
128. Donald A, Fox and Willam K, Boyes: Chapter 16 Toxic Responses of the Nervous System, Chapter 17 Toxic Responses of the Ocular and visual system, in Curtis D. Klassen (Ed): Toxicology the basic Science of poisons, 6. Ed: McGraw Hill, 535-564/565-587, New York, 2001
129. <https://www.gettyimages.com/event/60th-anniversary-of-official-recognition-of-minamata-disease> Erişim tarihi:13.10.2017
130. http://www.azquotes.com/author/13816-W_Eugene_Smith Erişim tarihi:13.10.2017
131. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Intrauterine methymercury poisoning in Iraq, Pediatrics, 54: 587, 1974
132. Amin-Zaki L, Majeed MA, Elhassani SB, Prenatal methylmercury poisoning, Clinical Observations over five years, J Dis child, 133-172, 1979
133. Michigan Department of Community Health, How to Clean Up Spilled Mercury,
https://www.michigan.gov/documents/mdch/How_to_Clean_Up_Mercury_MDCH_335140_7.pdf Erişim tarihi: 12.10.2017
134. Responding to Mercury Spills: Large Spill Response, Human Health Hazards, State of Wisconsin, Department of Health and Family Services, Division of Public Health, <https://www.dhs.wisconsin.gov/mercury/mercspill.htm> Erişim tarihi: 12.10.2017
135. TC Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğü, Kurşun, Metalik madenler, Bilgi merkezi, Ankara
<http://www.mta.gov.tr/v3.0/sayfalar/bilgi-merkezi/metalik-madenler/kursun> Erişim tarihi: 25.10.2017
136. Dündar Y, Aslan R, Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri, The Medical Journal of Kocatepe, 6: 1-5, Afyon, 2005
137. Türkyılmaz H, Kurşun iyonlarının kesikli adsorpsiyon prosesi ile gideriminin cevap yüzey yöntemiyle optimizasyonu, Çevre Mühendisliği ABD Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, 2001
138. Needleman HL, History of Lead Poisoning in The World, The Lead Group Inc Library, 1999
https://www.lead.org.au/history_of_lead_poisoning_in_the_world.htm Erişim tarihi: 8.11.2017
139. Bigersson B, Sterner O, Zimerson E, Chemie und Gesundheit, Eine verständliche Einführung in die Toxikologie, VCHVerlagsgesellschaft, Weinheim, 1988
140. Duffus JH, Environmental toxicology, Wiley, New York, 1980

141. Şener S, Yıldırım M, Toksikoloji, Teknik Yayınları, 119-135, İstanbul, 2000
142. Jamie LK, Kurşunlu Benzinin Gizli Tarihi, H2O Kitap, Yayına Hazırlayan: Özcan Özen, İstanbul, 2014
143. Tilton GR, Clair Cameron Patterson's Biography, National Academies Press, Washington DC, 1998 <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/patterson-clair-c.pdf> Erişim tarihi: 10.11.2017
144. TC Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü, Benzin ve Motorin Kalitesi Yönetmeliği, TC Resmi gazete, 11 Haziran 2004 CUMA, Sayı: 25489, Ankara, 2004
145. Söylemezoğlu T, Kayaaltı Z, Yılmaz H, Odabaşı M, Kronik Metal Zehirlenmesinde Kalsiyum Disodyum Etilendiamin Tetraasetat Tedavisinin Kurşun Düzeylerine Etkisi, Ankara Ecz. Fak. Derg, 38 (1): 17-27, Ankara, 2009
146. Alexander R, Entwicklung und Charakterisierung wasserlöslicher Benzoylthioharnstoffunktionalisierter Polymere zur selektiven Abtrennung von Schwermetallionen aus Abwässern und Prozesslösungen, Technische Universität München, Doktorarbeit, München, 2002
147. Gülçin Y, Can G, Şahin Ü, Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi, Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 33: 197-204, İstanbul, 2002
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s3/023r1.pdf> Erişim tarihi: 25.10.2017
148. Piomelli S, Childhood lead poisoning, *Pediatr Clin North America*, 49: 1285-1304, Philadelphia, 2002
149. ATSDR 2007, Toxicological profile for lead, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, 2007
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> Erişim tarihi: 11.10.2017
150. CDC 2017, US Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA
<https://www.cdc.gov/nceh/lead/> Erişim tarihi: 30.10.2017
151. Mercury Discharges to Sewer, Healthcare engineering, Environment Unit, Glasgow, 1996
152. Zietz B, de Vergara JD, Kevekordes S, Dunkelberg H, Lead contamination in tap water of households with children in Lower Saxony, Germany, *Science of the Total Environment*, 275:(1-3):19-26, 2001
153. Erickson L, Thompson T, A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning, *J Spec Pediatric Nurse*, 10: 171-182, 2005
154. Spiro TG, Purvis Roberts KL, Stigliani WM, *Chemistry of the Environment*, Ed: 3, US University Science Books, 1996
155. Erol İ, Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi, Pozitif Matbaacılık, 312-317, Ankara, 2007

156. TC Sağlık Bakanlığı, Doğal Mineralli Sular Hakkında Yönetmelik, TC Resmi Gazete, Sayı: 25657, Ankara, 2004
157. TC Sağlık Bakanlığı, İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik, TC Resmi Gazete Sayı: 25730, Ankara, 2005
158. Goyer RA, Toxic effects of metals, In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (Eds), Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, Ed: 4, Pergamon Press, 623-680, New York, 1991
159. <https://www.cevremuhendisleri.net/konu/kursun-kirliliginin-saglik-uzerine-etkileri.1564/> Erişim tarihi: 30.10.2017
160. Ferner DJ, Toxicity, Heavy metals, eMed J, 2(5): 1, 2001
161. Örün E, Yalçın SS, Kurşun, cıva, kadmiyum: Çocuk sağlığına etkileri ve temasın belirlenmesinde saç örneklerinin kullanımı, Ankara Üniversitesi Çevre Bilimleri Dergisi, Cilt: 3, Sayı: 2, 73-81, Ankara, 2011
162. Waldron HA, The anemia of lead poisoning: A review, Brit. J. Indust. Med, 23: 83-100, 1966
163. Kalia K, Flora SJ, Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning, J Occup Health, 47(1): 1-21, 2005
164. Thomas PM, Mary F, Burritt JB, Toxic metals, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Eds: Carl AB, Edward RA, David EB, Ed: 4, 1375-1385, 2006
165. Grandjean P, Health significance of metals- lead, Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine, Eds: Last JM, Wallace RB, Ed: 13, 389-391, 1992
166. Chisolm JJ, Lead poisoning, In: Principles and Practice of Pediatrics, Lippincott Williams Wilkins, Ed: 3, 629-635, Philadelphia, 1999
167. Berlin M, Zalups RK, Fowler BA, Lead, Hand Book on the Toxicology of Metals, Eds: Nordberg GF, Fowler BA, Norberg M, Friberg L, Ed: 5, Academic Press, 599-643, 2015
168. OSHA 2002, Safety and Health Topics Lead Health Effects Occupational Safety and Health Administration, 2002
<https://www.osha.gov/SLTC/lead/healtheffects.html> Erişim tarihi: 22.10.2018
169. Tellez-Rojo MM, Hernandez-Avila M, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Hernandez Cadena L, Mercado A, Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy, Am J Epid, 160: 668-678, 2004
170. Treatment guidelines for lead exposure in children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs Pediatrics, 96: 155-160, 1995
171. Özkan E, Yavuz Taşlıpınar M, Yeşilkaya Ş, Ağır metal zehirlenmeleri, Journal of Clinical & Analytical Medicine, 107-110, 2011
<http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1599.pdf> Erişim tarihi: 03.11.2017

172. Sarihan A, Kurşun zehirlenmesi, Toksikoloji, 2013
<http://xn--aciltip-t9a.com/kursun-zehirlenmesi> Erişim tarihi: 03.11.2017
173. Civelek E, Kurşuna maruz akü fabrikası işçilerinde genotoksik hasarın challenge tekniği ile araştırılması, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek lisans tezi, Ankara
174. Sokol RZ, Wang S, Wan YJ, Stanczyk FZ, Gentschein E, Chapin RE, Long-term low-dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat, *Environ Health Perspect*, 110: 871-874, 2002
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240985/> Erişim tarihi: 03.11.2017
175. Diamond GL, Risk assessment of nephrotoxic metals, *The toxicology of the kidney*, Eds: Tarloff J, Lash L, CRC Press, 1099-1132, London, 2005
176. Goyer RA, Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity, *Toxicol Lett* 46: 153-162, 1989
177. Loghman-Adham M, Renal effects of environmental and occupational lead exposure, *Environ Health Perspect*, 105: 928-939, 1997
178. Çağlarırnak N, Hepçimen AZ, Ağır metal kirliliğinin gıda zinciri ve insan sağlığına etkisi, *Akademik Gıda*, 8 (2): 31-35, 2010
179. IARC 2006, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Volume 87, Inorganic and Organic Lead Compounds. International Agency for Research on Cancer, 2006
180. Gürer H, Ercal N, Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning?, *Free Radic Biol Med*, 29(10): 927-945, 2000
181. Willis ED, Mechanisms of lipid peroxide formation in tissues. Role of metals and haematin proteins in the catalysis of the oxidation of unsaturated fatty acids, *Biochem. Biophys. Acta*, 98: 238-251, 1965
182. Gerber GB, Maes J, Gilliavod N, Casale G, Brain biochemistry of infants and rats exposed to lead, *Tox. Lett*, 2: 51-63, 1978
183. Sandhir R, Gill KD, Effect of lead on lipid peroxidation in liver of rats, *Biol Trace Elem. Res*, 48: 91-97, 1995
184. Shafiq-uR-RAHMAN, Lead-induced regional lipid peroxidation in brain, *Tox. Lett*, 21: 333-337, 1984
185. Levander OA, Morris VC, Ferretti RJ, Filterability of erythrocytes from vitamin E-deficient lead-poisoned rats, *J. Nutr*, 107: 363-372, 1977
186. Ribarov SR, Benov LC, Benchev IC, The effect of lead on hemoglobin-catalyzed lipid peroxidation, *Biochim. Biophys. Acta*, 664: 453-459, 1981
187. Ribarov SR, Bochev PG, Lead-hemoglobin interaction as a possible source of reactive oxygen species- A chemiluminescent study, *Arch. Biochem. Biophys*, 213: 288-292, 1982

188. Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, Casarett and Doull's Toxicology, McGraw-Hill, New York, 1996
189. Ratcliffe JM, Lead in Man and The Environment, Ellis Horwood Ltd, Chichester, 34-47, 1981
190. Bechara EJH, Oxidative stress in acute intermittent porphyria and lead poisoning may be triggered by 5aminolevulinic acid, Brazilian J. Med. Biol. Res, 29: 841-851, 1996
191. Monteiro HP, Abd DSP, Faljoni-Alario A, Bechara EJH, Generation of active oxygen species during coupled autoxidation of oxyhemoglobin and δ aminolevulinic acid, Biochim. Biophys. Acta, 881: 100-106, 1986
192. Monteiro HP, Abd DSP, Augusto O, Bechara EJH, Free radical generation during δ -aminolevulinic acid autoxidation: induction by hemoglobin and connections with porphyriopathies, Arch. Biochem. Biophys, 271: 206-216, 1989
193. Christie NT, Costa M, In vitro assesment of the toxicity of metal compounds. IV. Disposition of metals in cells: interaction with membranes, glutathione, metallothionein, and DNA, Biol. Trace Elem. Res, 6: 139-158, 1984
194. Schrauzer GN, Effects of selenium antagonists on cancer susceptibility: new aspects of chronic heavy metal toxicity, Sangyo Ika Daigaku Zasshi, 9: 208-215, 1987
195. Howard JK, Human erythrocyte glutathione reductase and glucose 6-phosphate dehydrogenase activities in normal subjects and in persons exposed to lead, Clin. Sci. Molec. Med, 47: 515-520, 1974
196. Whanger PD Selenium in the treatment of heavy metals poisoning and chemical carcinogenesis, J. Trace Elem. Electrolytes. Health Dis, 6: 209-221, 1992
197. Mylroie AA, Umbles C, Kyle J, Effects of dietary copper supplementation on erythrocyte superoxide dismutase activity, ceruloplasmin and related parameters in rats ingesting lead acetate. In: Trace Substances in Environmental Health, Hemphill Ed, Vol 18, Universty of Missouri Press, Columbia, 497-504, 1984
198. Adler AJ, Barth RH, Berlyne GM Effect of lead on oxygen free radical metabolism: Inhibition of superoxide dismutase activity, Trace Elem. Med, 10: 93-96, 1993
199. Porru S, Alessio L, The use of chelating agents in occupational lead poisoning, Occup. Med, 46: 41-48, 1996
200. Barbosa Jr F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations, and future needs, Environmental Health Perspectives, 113(12): 1669-1674, 2005
201. Parsons PJ, Chisolm JJ, Delves HT, Analytical Procedures for the Determination of Lead in Blood and Urine: Approved Guideline, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Pennsylvania, 2001

202. CDC 2005, Blood lead levels-United States, US Center for Disease Control and Prevention, 1999-2002, *Morb. Mortal Wkly. Rep.*, 54: 513-516, 2005
203. Editorial Staff: Lead (Management/Treatment Protocol), In: Klasko RK (Ed): POISINDEX®System, Volume 143, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado
204. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM, Lead Toxicity Update, A Brief Review, *Med Sci Monit*, 11(10): 329-336, 2005
205. Devecioğlu Ö, Periferik Yayma Sunusu, Adana, 2017 www.tphd.org.tr Erişim tarihi: 15.12.2017
206. Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levv V, Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children, *Environ Health Perspect*, 112: 987-994, 2004
207. Richard L, Charles R, Henderson JR, Deborah H, Christopher C, Bruce P, Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter, *N Engl J Med*, 34: 1517-1525, 2003
208. TC Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğü, Kadmiyum, Metalik madenler, Bilgi merkezi, Ankara <http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/kadmiyum> Erişim tarihi: 14.10.2017
209. ATSDR 2012 (a), Toxicological profile for cadmium, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, 2012 <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf> Erişim tarihi: 15.10.2017
210. UNEP 2008, Draft final review of scientific information on cadmium, United Nations Environment Programme Chemicals Branch, 2008
211. WHO 2000, Cadmium, In: Air quality guidelines for Europe, Ed: 2, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 2000 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf Erişim tarihi: 15.10.2017
212. Hermann CS, Noch ein schreiben über das neue Metall, *Annalen der Phys*, 59 (5): 113-116, 1818
213. Morrow H, Cadmium and Cadmium Alloys, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, 1-36, 2010
214. WHO 2007, Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 2007 <http://www.euro.who.int/document/E91044.pdf> Erişim tarihi: 15.10.2017
215. Dunglison R, *Medical Lexicon: A Dictionary of Medical Science*, Henry C. Lea, 159-60, 1866
216. Lansche AM, Cadmium, *Minerals Yearbook, Vol I: Metals and Minerals (Except Fuels)*, US Geological Survey, 1956

217. Schulte-Schrepping KH, Piscator M, Cadmium and cadmium compounds, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1985
218. Wang LK, Chen JP, Hung YT, Shammas NK, Heavy metals in the environment, CRC Press, 14-20, 2009
219. USGS 2015, Mineral Commodity Summaries, Cadmium, United States Geological Survey, 36-43, 2015
220. Encyclopaedia Britannica, İnc.'dan uyarlanmıştır. <http://www.britannica.co.uk> Erişim tarihi: 14.1.2017
221. Aberhart AR, Larson GL, Mathews JR, Heavy metals in surficial sediments of Fontana Lake, Water Research. 18(3):351-354, North Carolina, 1984
222. Eduljee G, Badsha K, Price L, Enviromental monitoring and heavy metals in the vicinity of a chemical waste disposal facility, Part I. Chemosphere, 14(9):1371-1382, 1985
223. Fikirdeşici Ş, Kadmiyum (CdCl₂.H₂O) arsenik (As₂O₃) ve karışımlarının *Daphnia magna* (Straus 1820) (Cladocera, Crustacea) üzerine akut toksik etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2010
224. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vanter M, Health effects of cadmium exposure a review of the literature and a risk estimate, Scandinavian journal of work, Environment & health, 1-51, 1998
225. EPA 2017, The Enviromental Protection Agency's, Water Quality Criteria, Aquatic Life Criteria-Cadmium, 2017 <https://www.epa.gov/wqc/aquatic-life-criteria-cadmium> Erişim tarihi: 15.10.2017
226. Castaing P, Assor K, Heavy metal origin and concentration in the sediments of the pointe a pitre bay, Env. Geo. Water Science, 8(4): 175-184, 1986
227. FAO/WHO 2010, Food and Agriculture Organization of The United Nations/World Health Organization, Summary and conclusions of the seventy-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 2010 <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/chem/summary73.pdf> Erişim tarihi: 16.10.2017
228. JECFA 2000 (a), Cadmium, , World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Food Additives Series No. 46, Geneva, 2000
229. WHO 2010 b, Safety evaluation of certain food additives and contaminants in food, World Health Organization Food Additives Series, No: 64, Geneva, 2010 <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/monographs/en/index.html> Erişim tarihi: 16.10.2017
230. JECFA 2000 (b), Summary and conclusions of the fifty-fifth meeting, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 2000

231. Elinder CG, Kjellstrom T, Friberg L, Linnman L, Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies, *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 31(6): 292-302, 1976
232. Elinder CG, Kjellstrom T, Lind B, Linnman L, Piscator M, Sundstedt K, Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased, *Environmental research*, 32(1): 220-227, 1983
233. Brockhaus A, Freier I, Ewers U, Jermann E, Dolgner R, Levels of cadmium and lead in blood in relation to smoking, sex, occupation, and other factors in an adult population of the FRG, *International archives of occupational and environmental health*, 52(2): 167-175, 1983
234. Galazyn-Sidorczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking, *Environmental monitoring and assessment*, 137(1-3): 481-493, 2008
235. Krajnc EI, Ros JPM, Slooff W, Integrated criteria document, Cadmium-Effects, Appendix, Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Report No: 758476004, 1987
236. Nilsson U, Schutz A, Skerfving S, Mattsson S, Cadmium in kidneys in Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis, *International archives of occupational and environmental health*, 67(6): 405-441, 1995
237. WHO 2010 a, Preventing disease through healthy environments, Exposure to Cadmium: a major public health concern, 1-2, Geneva, 2010
238. EFSA 2009, Cadmium in food, Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, European Food Safety Authority, *The EFSA Journal*, 980: 1-139, 2009
239. Barak NA, Mason CF, Mercury, cadmium and lead in eels and roach: The effects of size, season and locality on metal concentrations in flesh and liver, *Science of The Total Environment*, 92: 249-256, 1990
240. Vural H, Ağır metal iyonlarının gıdalarda oluşturduğu kirlilikler, *Çevre Dergisi*, 8: 3-8, 1993
241. Gong Q, Hart BA, Effect of thiols on cadmium-induced expression of metallothionein and other oxidant stress genes in rat lung epithelial cells, *Tox*, 119: 179-191, 1997
242. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, Handbook of the toxicology of metals. Vol. II. Amsterdam, Elsevier, 130-184, 1986
243. WHO 2011, Cadmium in Drinking-water, WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 3-4, Geneva, 2011
244. WHO 2008, Cadmium in Guidelines for drinking-water quality, Ed; 3, Incorporating 1st and 2nd addenda, Vol. 1, Recommendations, 317-319, Geneva, 2008

245. JECFA 1989, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1989
246. IARC (in preparation) 2009, A review of human carcinogens. C: Metals, arsenic, dusts, and fibres. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100), Summary in Straif K et al, A review of human carcinogens—Part C: Metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*, 10: 453-454, 2009
[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70134-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70134-2/fulltext)
Erişim tarihi: 18.10.2017
247. Klaassen CD, Liu J, Role of metallothionein in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity, *Drug Met. Rev*, 29: 79-102, 1997
248. Kamiyama T, Miyakawa H, Li JP, Akiba T, Liu JH, Liu J, Marumo F, Sato C, Effects of one-year cadmium exposure on livers and kidneys and their regulation to glutathione levels, *Res. Commun. Mol. Path. Pharmacol*, 88: 177-186, 1995
249. Rana SV, Bora PR, Antiperoxidative mechanisms offered by selenium against liver injury caused by cadmium and mercury in rat, *Bull. Environ. Contam. Tox*, 48: 120-124, 1992
250. Rana SV, Verma S, Protective effects of GSH, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation in cadmium-fed rats, *Biol. Trace Elem. Res*, 51: 161-168, 1996
251. Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K, Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants, *Tox. Appl. Pharmacol*, 154: 256-263, 1999
252. Karmakar R, Banik S, Bandyopadhyay S, Chatterjee M, Cadmium-induced alterations of hepatic lipid peroxidation, glutathione S-transferase activity and reduced glutathione level and their possible correlation with chromosomal aberration in mice: a time course study, *Mut. Res*, 397: 183-190, 1998
253. Shibasaki T, Matsumoto H, Gomi H, Ohno I, Ishimoto F, Sakai O, Effects of a Hepatoprotective agent and a hepato-secreting chelator on cadmium induced nephrotoxicity in Syrian hamsters, *Biol. Trace Elem. Res*, 52: 1-9, 1996
254. Yiin SJ, Sheu JY, Lin TH, Lipid peroxidation in rat adrenal glands after administration cadmium and role of essential metals, *J. Tox. Environ. Health Part A*, 62: 47-56, 2001
255. Hussain T, Shukla GS, Chandra SF, Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats: In vivo and in vitro studies, *Pharmacol. Tox*, 60: 355-358, 1987
256. Mateo MCM, Martin B, Beneit MS, Rabadan J, Catalase activity in erythrocytes from colon and gastric cancer patients. Influence of nickel, lead, mercury, and cadmium, *Biol. Trace Elem. Res*, 57: 79-90, 1997

257. Robin A, Diagnostic and treatment protocols for safer, effective mercury human biohazard management, Tech. Rep, Consensus Development Working Group of the International College of Integrative Medicine, Ohio, 2003
258. Hatta S, Shi no kawa to tatakau: Itai-itai byo wo otte [in Japanese; Fighting against death river: following Itai itai disease], (ser. Kaisei-sha bunko), Tokyo, 1983
259. Matsunami J, Kadomiumu higai hyakunen: Kaiko to tenbo. [in Japanese; A hundred years of cadmium poisoning: recollection and prospects]. Katsura Shobo, Toyama, 2010
260. Kobayashi J, Pollution by Cadmium and the Itai-Itai Disease in Japan, In Toxicity of Heavy Metals in the Environment, Part 1, edited by Oehme FW, New York, Marcel Dekker, 1978
261. Kogawa K, Itai-Itai Disease and Follow-Up Studies, In Cadmium in the Environment, Part II, Ed: Nriagu JO, New York, 1981
262. Tsuchiya K, Cadmium Studies in Japan: A Review, Tokyo, Japan, and Amsterdam, Netherlands: Kodansha and Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1978
263. <http://www.encyclopedia.com/environment/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/itai-itai-disease> Erişim tarihi:17.10.2017
264. Yoshioka K, Itai-itai byo to kogai tonu kanrensei ni tsuite no eikigaku teki kenkyu (in Japanese; Epidemiological study on the relationship between Itai itai disease and mining), Yomaguchi Igaku (Yamaguchi Med J) 3: 146-170, 1964
265. Yoshioka K, Jinzu-gawa suikei kogai kenkyu hoko kusho (in Japanese; Report on mining pollution study of the Jinzu River and its tributaries), Kurashiki, 1961
266. <http://www.kanazawa-med.ac.jp/~pubhealt/cadmium2/itaiitai-e/itai01.html> Erişim tarihi: 19.10.2017
267. <http://www.u-tokyo.ac.jp/en/utokyo-research/research-news/low-cadmium-rice/index.html> Erişim tarihi: 18.10.2017
268. <https://ecoistmag.files.wordpress.com/2015> Erişim tarihi: 21.10.2017
269. <http://www.pref.toyama.jp/english/> Erişim tarihi: 20.10.2017
270. TC Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı Maden Tetkik ve Arama Genel M¼d¼rl¼ę¼, Krom, Metalik madenler, Bilgi merkezi, Ankara <http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/krom> Erişim tarihi:11.11.2017
271. Henry GL, Robert S, A Greek-English Lexicon, Revised 9th Edition, Oxford University Press, United Kingdom, 1996
272. ATSDR 2012 (b), Toxicological profile for chromium, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, 2012 <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf> Erişim tarihi: 11.11.2017

273. EMA 2007, European Medicines Agency, Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), Guideline on The Specification Limits for Residues of Metal Catalysts, London, 2007
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003587.pdf Erişim tarihi: 23.11.2017
274. Papp JF, Mineral Yearbook 2015: Chromium, US Geological Survey, 2015
275. IPCS 2017, International Programme on Chemical Safety, INCHEM,/WHO
<http://www.inchem.org> Erişim tarihi: 11.11.2017
276. Walter M, Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Ed: 5, Vol: 1, Academic Pres, 1987
277. Haktanır K, Karaca A, Ok S, Arcak S, Türkmen C, Topçuoğlu B, Türel F, Muğla Yatağan Termik Santral Emisyonlarının Etkisinde Kalan Tarım ve Orman Topraklarının Kirlilik Veri Tabanının Oluşturulması ve Vejetasyon Etkilerinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Ankara, 2006
278. Rieuwerts J, The Elements of Environmental Pollution, Routledge, Abingdon and New York, 2015
279. Vauquelin LN, Memoir on a New Metallic Acid which exists in the Red Lead of Sibiria, Journal of Natural, 1798
280. Papp JF, Lipin BR, Chromite, Industrial Minerals and Rocks: Commodities, Markets and Uses, Ed: 7, 2006
281. Cotterell M, The Terracotta Warriors: The Secret Codes of the Emperor's Army. Rochester: Bear and Company, 102-103, 2004
282. Siska J, Extraction of heavy metals and ammonium from waters by unsaturated fatty acids and their soaps, Hydrometallurgy, 76: 155-172, 2005
283. Fleischer M, New Mineral Names, Amerikan Mineralogist, 67: 854-860, 1982
284. Greenwood NN, Earnshaw A, Chemistry of the Elements, Ed: 2, 1997
285. <https://www.astm.org/Standards/A482.htm> Erişim Tarihi: 15.11.2017
286. Lisa AC, Joseph G, Peter HK, John FP, Desiree EP, Kim BS, Mineral Yearbook 2009: Ferroalloys, US Geological Survey, 2011
287. http://www.metallicalloys.in/ferro_chrome.html Erişim tarihi:15.11.2017
288. <http://www.worldstainless.org> Erişim tarihi: 15.11.2017
289. <https://images.adsttc.com/media/images/5264/> Erişim tarihi: 15.11.2017
290. John PF, Woldman's Engineering Alloys, ASMI, 264-265, 2000
291. Akdoğan EA, Süper Alaşımlar Sunusu, Yıldız Üniversitesi Makine Müh. Fakültesi, İstanbul, 2008
http://www.yildiz.edu.tr/~akdogan/lessons/malzeme2/Super_Alasimlar.pdf
Erişim tarihi: 16.11.2017

292. Correia VM, Stephenson T, Judd SJ, Characterisation of Textile Wastewaters-A Review, *Environmental Technology*, 917–929, 1994
http://www.worstpolluted.org/projects_reports/display/80 Erişim tarihi: 26.11.2017
293. Bhuiyan et al, Investigation of the Possible Sources of Heavy Metal Contamination in Lagoon and Canal Water in the Tannery Industrial Area in Dhaka, Bangladesh, *Environmental Monitoring and Assessment*, Bangladesh, 2010
http://www.worstpolluted.org/projects_reports/display/80 Erişim tarihi: 26.11.2017
294. Jenkins R, Barton J, HesselbergJ, The Global Tanning Industry: a Commodity Chain Approach, *Environmental Regulation in the New Global Economy: the impact on industry and competitiveness*: Edward Elgar Publishing, 157-172, 2004
http://www.worstpolluted.org/projects_reports/display/80 Erişim tarihi: 26.11.2017
295. WHO 2003, Chromium in drinking-water, Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality, Geneva, 2003
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/chromiumsum.pdf
Erişim tarihi: 25.11.2017
296. Institute of Medicine of the National academies, National Academy of Sciences, National Research Council Dietary Reference Intakes for vitamin A, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretations and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington DC, 2002
297. Carl AB, Edward R, Ashwood DE (Edited by), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Individual trace Elements, Chromium* Elsevier-Saunders Missouri USA, Ed: 4, 1122 -1125, Missouri USA, 2006
298. FSA 2003, Food Standards Agency, Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert group on Vitamins and Minerals, London/United Kingdom, 2003
299. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Jai J, Feng J, Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes, *Diabetes*, 46: 1786–1791, 1997
300. Vincent J.B (Editor), *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)* Department of Chemistry The University of Alabama Tuscaloosa, USA, 2007
301. Anderson RA, Chromium and parenteral nutrition, *Nutr*, 11(1suppl.): 83-86, 1995
302. Anderson RA, Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency, *Prog Clin Biol Res*, 380: 221-234, 1993
303. WHO 1996 a, *Trace Elements in Human Nutrition And Health*, Geneva, 1996
304. Kılıç D, *Metabolik Sendrom ve Metabolik Kontrol Durumuna Göre Tip-II DM'lu Hastalarda Kanda Krom Düzeylerinin Karşılaştırılması*, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Tıbbi Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008

305. Korallus U, Ulm K, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, Bronchial carcinoma mortality in the German chromate producing industry: the effects of process modification, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65: 171-178, 1993
306. WHO 1996 b, Health Criteria and Other Information In: Guidelines for Drinking Water Quality, Vol: 2, 136-271, Geneva, 1996
307. Ergör G, Mesleksel Kanserler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD, İzmir, 2016,
<http://www.onlemdergisi.com.tr/mesleksel-kanserler/> Erişim tarihi: 07.11.2017
308. Das AP, Singh S, Occupational health assessment of chromite toxicity among Indian miners, *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine (IJOEM)*, 15 (1): 6-13, 2011
http://www.ijoem.com/articles/2011/15/1/images/IndianJOccupEnvironMed_2011_15_1_6_82998_u5.jpg Erişim tarihi: 26.11.2017
309. The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, The National Academies Press (NAP), Chromium Toxicity, Environmental Medicine Integrating a Missing element into Medical Education, Chapter: Case Study 11, 1995
<https://www.nap.edu/read/4795/chapter/23> Erişim tarihi: 26.11.2017
310. Derrel H, Trace Elements in Human Nutrition Micronutrients in Agriculture, SSSA, Book Series 4, US, 1991
311. Shelnett SR, Goad P, Belsito DV, Dermatological toxicity of hexavalent chromium, *Crit. Toxicology*, 37: 375-387, 2007
312. Basketter DA, Horev L, Slodovnik D, Merimes S, Trattner A, Ingber A, Investigation of the threshold for allergic reactivity to chromium, *Contact Dermatitis*. 44 (2): 70-74, 2000
313. Basketter, DA, Briatico-Vangosa G, Kaestner W, Lally C, Bontinck WJ, Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis?, *Contact Dermatitis*. 28 (1): 15-25, 1992
314. Rietschel RL, Fowler JF (Editor), Fisher's Contact Dermatitis, Lippincott Williams & Wilkins, Ed: 5, 2001
<https://www.dermnetnz.org/topics/chrome-allergy/> Erişim tarihi: 25.11.2017
315. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 222(1-2): 149-158, 2001
316. Shi X, Dalal NS, Vallyathan V, One-electron reduction of carcinogen chromate by microsomes, mitochondria, and Escherichia coli: Identification of Cr (V) and OH radical, *Arch. Biochem. Biophys*, 290(2): 381-386, 1991
317. Nordbeg J, Arner ES, Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system, *Free Radical Biol. Med*, 31: 1287-1312, 2001

318. Ueno S, Susa N, Furukawa Y, Aikawa K, Itagaki I, Komiyama T, Takashima Y, Effect of chromium on lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes, Japanese Journal of Veterinary Science, 50: 45-52, 1988
319. Dolai DP, Dey SK, Dash SK, Roy S, Study the Chromium-Induced Oxidative Stress on Mitochondria from Liver and Lungs Origin, American Journal of Applied Scientific Research, 2(6): 59-64, 2016
320. Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C, Riobo N, Schopfer F, Boveris A, Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat heart mitochondria and submitochondrial particles, Arch. Biochem. Biophys, 328: 85-92, 1996
321. Cassina A, Radi R, Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport, Arch. Biochem. Biophys, 328: 309-316, 1996
322. Radi R, Cassina A, Hodara R, Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria, Biol. Chem, 383: 401-409, 2002
323. Bagchi D, Hossoun EA, Bagchi M, Stohs SJ, Chromium-induced excretion of urinary lipid metabolites, DNA damage, nitric oxide production and generation of reactive oxygen species in Sprague-Dawley rats, Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol, 110(2): 177-187, 1995
324. Travacio M, María Polo J, Llesuy S, Chromium (VI) induces oxidative stress in the mouse brain. Chromium (VI) induces oxidative stress in the mouse brain, Toxicology, 150(1-3): 137-146, 2000
325. Ryberg D, Alexandar A, Mechanism of Chromium toxicity in mitochondria, Chem. Biol. Interact, 75(2): 141-151, 1990
326. Lazzarini A, Luciani S, Beltrami M, Arslan P, Effects of Chromium (VI) and Chromium (III) on energy Charge and oxygen consumption in Rat thermosytes, Chem. Biol. Interact, 53(3): 273-281, 1985
327. Pedraza-Chaverri J, Barrera D, Medina-Campos ON, Carvajal RC, Hernandez-Pando R, Macias-Ruvalcaba NA, Time course study of oxidative and nitrosative stress and antioxidant enzymes in K₂Cr₂O₇-induced nephrotoxicity, BMC Nephrol, 26: 6-14, 2005
328. Geller R, Chromium In: Clinical Environmental Health and Toxic Exposures. Sullivan JB, Krieger GR (Editors), Ed: 2, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
329. Bradberry SM, Vale JA, Therapeutic review: Is ascorbic acid of value in chromium poisoning and chromium dermatitis?, Journal of Tox-Clinical Tox, 37 (2): 195-200, 1999

330. Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, Dawson EB, Tisdell R, Nichols MM, Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning, *Journal of Tox-Clinical Tox*, 19 (3): 249-258, 1982
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563658209025729> Erişim tarihi: 25.11.2017
331. Meditext-Medical Management, "Chromium Hexavalent Salts", TOMES Information System, CO: Micromedex Inc, Denver, 2005
332. Kelly WF, Ackrill P, Cutaneous absorption of trivalent chromium: Tissue levels and treatment by exchange transfusion, *British Journal of Industrial Medicine*, 39 (4): 397-400, 1982
333. Schiff H, Weidmann, Weiss M, Massry SG, Dialysis treatment of acute chromium intoxication and comparative efficacy of peritoneal versus hemodialysis in chromium removal, *Mineral & Electrolyte Metabolism*, 7 (1): 28-35, 1982
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7169974> Erişim tarihi: 25.11.2017
334. HSDB 2000, Hazardous Substances Data Bank National Library Of Medicine, Bethesda, MD, Thomson Micromedex CO, 2000
335. <https://pulitzercenter.org/reporting/bangladesh-toxic-tanneries> Erişim tarihi: 14.11.2017
336. Baselt R, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, Ed:8, Biomedical Publications, 305-307, Foster City California, 2008
337. TC Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı Maden Tetkik ve Arama Genel M¼d¼rl¼ę¼, Nikel, Metalik madenler, Bilgi merkezi, Ankara
<http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/nikel> Erişim tarihi: 30.11.2017
338. <https://www.indiamart.com/proddetail/nickel-metal-6174333233.html> Erişim tarihi; 02.12.2017
339. ATSDR 2005, Toxicological profile for nickel, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, 2005
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> Erişim tarihi: 02.12.2017
340. TMMOB Maden M¼hendisleri Odası, Nikel Raporu, Gurup Matbaacılık, Ankara, 2012 http://www.maden.org.tr/resimler/ekler/ed6e86027795f79_ek.pdf
Erişim tarihi: 01.12.2017
341. Nickel Institute, The life of Ni, 2016
https://nickelinstitute.org/~/_media/Files/MediaCenter/LifeOfNi/TheLifeofNi.ashx?la=en Erişim tarihi: 30.11.2017
342. Bařt¼rk¼¼ H, Acarkan N, Madencilik T¼rkiye Dergisi, Sayı: 48, 76-82, Ankara, 2015 <http://www.madencilik-turkiye.com/pdfler/mak-1436451072.pdf>
Erişim tarihi: 01.12.2017
343. Kasprzak KS, Sunderman Jr FW, Salnikow K, Nickel carcinogenesis, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms*, 533: 67-97, 2003

344. Rosenberg SJ, Nickel and Its Alloys, US Dept. of Commerce, National Bureau of Standards, U.S. Govt. Print, Washington, 1968
345. McNeil I, The Emergence of Nickel, An Encyclopaedia of the History of Technology, Routledge, 96-100, London, 1990
346. Needham J, Wang L, Lu GD, Tsien TH, Kuhn D, Golas PJ, Science and civilisation in China, Cambridge University Press, Cambridge, 1974
347. Lacey A, A bad penny? New coins and nickel allergy, BBC Health Check, Retrieved, 2013
348. COT Guidance 2014, Nickel: health effects, incident management and toxicology, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2014 <https://www.gov.uk/government/publications/nickel-properties-incident-management-and-toxicology> Erişim tarihi: 15.12.2017
349. Barceloux DG, Nickel, Clin. Toxicol, 37(2): 239-258, 1999
350. Denkhaus E, Salnikow K, Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity, Crit. Rev. Oncology/Hematology, 42: 35-56, 2002
351. Sutherland JE, Costa M, Nickel, In: Heavy metals in the environment, Sarkar B (Ed), Marcel Decker Inc, New York, 2002
352. Roskill Report, Steel Alloys/Nickel, Ed: 12, 2010 <http://www.roskill.com/reports/steel-alloys/nickel> Erişim tarihi: 03.11.2017
353. Yıldız N, Demir Cevheri, Ertem Basım, Ankara, 2010
354. Cutler P, Nickel, Nickel Everywhere, Nickel Development Institute Reprint Series No. 14048 reprinted from Materials World, 1998
355. Frick JP, Woldman's Engineering Alloys, Ed: 9, ASM International, 264-265, 2000
356. <https://metaefficient.com/rechargeable-batteries/nizn-batteries.html> Erişim tarihi: 09.12.2017
357. <https://solarequipmentworld.com/wp-content/uploads/2017/08/NiMH.jpg>Erişim tarihi: 09.12.2017
358. Aleksandra Duda-Chodak, Urszula Blaszczyk, The Impact Of Nickel On Human Health, Journal of Elementology, 13(4): 685-696, 2008 <http://www.uwm.edu.pl/jold/poj1342008/jurnal-22.pdf> Erişim tarihi: 04.12.2017
359. McGregor DB, Baan RA, Partensky C, Rice JM, Wilbourn JD, Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies-a report of an IARC Monographs Programme Meeting, Eur. J. Cancer, 36: 307-313, 2000
360. COT 2003, Nickel leaching from kettle elements into boiled water, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2003 https://cot.food.gov.uk/cotmtgs/cotmeets/cot_2003/151703/cotagenda9december2003 Erişim tarihi: 14.12.2017

361. Seilkop SK, Oller AR, Respiratory cancer risks associated with low-level nickel exposure: An integrated assessment based on animal epidemiological and mechanistic data, *Regul. Toxicol. Pharmacol*, 37: 173-190, 2003
362. Sunderman FW Jr, Sources of exposure and biological effects of nickel, In: O'Neill IK, Eds: Schuller P, Fishbein L, Environmental carcinogens selected methods of analysis, Vol. 8: Some metals: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn, IARC scientific publication no:71, 79-92, Lyon, 1986
363. Torjussen W, Zachariasen H, Andersen I, Cigarette smoking and nickel exposure, *J Environ Monit*, 5(2): 198-201, 2003
364. IARC 1990, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 49: Chromium, nickel and welding, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 257-445, Lyon, 1990
365. Cangül H, Broday L, Salnikow K, Sutherland J, Peng W, Zhang Q, Poltaratsky V, Yee H, Zoroddu MA, Costa M, Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis, *Toxicol. Lett*, 127: 69-75, 2002
366. Heck JD, Costa M, Surface reduction of amorphous NiS particles potentiates their phagocytosis and subsequent induction of morphological transformation in Syrian hamster embryo cells, *Cancer Lett*, 15: 19-26, 1982
367. Patriarca M, Lyon TD, Fell GS, Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope, *Am J Clin Nutr*, 66: 616-621, 1997
368. Horak SE, Sunderman FW Jr, Fecal nickel excretion by healthy adults, *Clin. Chem*, 19: 429-430; 1972
369. Flyholm MA, Nielson GD, Anderson A, Nickel content of food and estimation of dietary intake, *Z. Lebensm. Unters. Forsch*, 179: 427-431, 1984
370. Myron DR, Zimmermann TJ, Shuler TR, Intake of nickel and vanadium by humans, *Am. J. Clin. Nutr*, 31: 527-531; 1978
371. Nielsen GD, Soderberg U, Jorgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity, *Toxicol Appl Pharmacol*, 154: 67-75, 1999
372. Glennon JD, Sarkar B, Nickel(II) transport in human blood serum: studies of nickel(II)-binding human albumin and to native-sequence peptide and ternary complex formation with L-histidine, *Biochem. J*, 203: 15-23, 1982
373. Nielsen JL, Poulsen OM, Abildtrup A, Studies of serum protein complexes with nickel using crossed immunoelectrophoresis, *Electrophoresis*, 15: 666-671, 1994
374. Valko M, Morris H, Cronin MTD, Metals, toxicity and oxidative stress, *Curr. Med. Chem*, 12: 1161-1208, 2005
375. Sunderman FW Jr, Barber AM, Finger-loops, oncogenes, and metals, *Ann Clin Lab Sci*, 18: 267-288, 1988

376. Zamponi GW, Bourinet E, Snutch TP, Nickel block of a family of neuronal calcium channels: Subtype- and subunit-dependent action at multiple sites, *J. Membr. Biol.*, 151(1): 77-90, 1996
377. Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, Swift T, Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride, *Am. J. Indust Med.*, 14: 257-266, 1988
378. Zhicheng S, Nickel carbonyl: Toxicity and human health, *Sci. Total Environ.*, 148: 293-298, 1994
379. Szczepaniak E, Prokop J, Wyprysk kontaktowy, *Post. Dermatol. Alergol.*, 21(4): 205-210, 2004
380. Danadevi K, Rozatia R, Saliha BB, Grover P, In vivo genotoxic effect of nickel chloride in mice leukocytes using comet assay, *Food Chem. Toxicol.*, 42: 751-757, 2004
381. Daldrup T, Haarhoff K, Szathmary SC, Toedliche nickel sulfate-intoxikation, *Berichte zur Gerichtlichen Medizin.*, 41: 141-144, 1983
382. Rendall REG, Phillips JI, Renton KA, Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process, *Ann. Occup. Hyg.*, 38: 921-930, 1994
383. Kawanishi S, Inoue S, Oikaea S, Yamashita N, Toyokuni S, Kawanishi M, Nishino K, Oxidative DNA damage in cultured cells and rat lungs by carcinogenic nickel compounds, *Free Radic. Biol. Med.*, 31: 108-116, 2001
384. Cavallo D, Ursini CL, Setini A, Chianese C, Piegari P, Perniconi B, Iavicoli S, Evaluation of oxidative damage and inhibition of DNA repair in an in vitro study of nickel exposure, *Toxicol. in Vitro.*, 17: 603-607, 2003
385. Chen CY, Wang YF, Lin YH, Yen SF, Nickel-induced oxidative stress and effect of antioxidants in human lymphocytes, *Arch. Toxicol.*, 77: 123-130, 2003
386. Lynn S, Yew FH, Chen KS, Jan KY, Reactive oxygen species are involved in nickel inhibition of DNA repair, *Environ. Mol. Mutagen.*, 29: 208-216, 1997
387. Maenza RM, Pradhan AM, Sunderman FW JR, Rapid induction of sarcomas in rats by combination of nickel sulfide and 3,4-benzpyrene, *Cancer Res.*, 31: 2067-2071, 1971
388. Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR, Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats, *Toxicol Sci.*, 224: 126-137, 2007
389. NTP 2006, Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS NO. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services, Technical Report Series No: 451, 2006
390. Wehner AP, Dagle GE, Busch RH, Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters, *IARC Sci Publ.*, 53: 143-151, 1984

391. Sivulka DJ, Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to metallic nickel: A review, *Regul. Toxicol. Pharmacol*, 43: 117-133, 2005
392. Gillette B, Nickel named “Allergen of the Year”, ACDS adds to list of substances warranting more attention, *Dermat Times*, 4: 15-16, 2008
393. Oller AR, Costa M, Oberdörster G, Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds, *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 143: 152-166, 1997
394. Das KK, Das SN, Dhundasi SA, Nickel, its adverse health effects and oxidative stress, *Indian J Med Res*, 128: 412-425, 2008
395. Shi X, Dalal NS, Kasprzak KS, Generation of free radicals in reactions of Ni (II)-thiol complexes with molecular oxygen and model lipid hydro-peroxides, *J Inorg Biochem*, 50: 211-225, 1993
396. Chen CY, Huang YF, Huang WR, Huang YT, Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes, *Toxicol Appl Pharmacol*, 189: 153-159, 2003
397. M'Bemba-Meka P, Lemieux N, Chakrabarti SK, Role of oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and calcium homeostasis in nickel sulphate-induced human lymphocyte death in vitro, *Chem Biol Interact*, 156: 69-80, 2005
398. Coogan TP, Latta DM, Snow ET, Costa M, Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds, In: McClellan RO, editor. *Critical reviews in toxicology*, Boca Raton, FL: CRC Press, 19: 341-384, 1989
399. Salnikow K, Gao M, Voitkun V, Huang X, Costa M, Altered oxidative stress responses in nickel-resistant mammalian cells, *Cancer Res*, 54: 6407-6412, 1994
400. Sunderman FW Jr, Marzouk A, Hopfer SM, Zaharia O, Reid MC, Increased lipid peroxidation in tissues of nickel chloridetreated rats, *Ann Clin Lab Sci*, 15: 229-236, 1985
401. Chen CY, Huang YL, Lin YH, Association between oxidative stress and cytokine production in nickel-treated rats, *Arch Biochem Biophys*, 356: 127-132, 1998
402. Azzi A, Ricciarelli R, Zingg JM, Non-antioxidant molecular functions of alpha-tocopherol (vitamin E), *FEBS letters (Review)*, 22; 519(1-3): 8-10, 2002
403. Wozniak K, Blasiak J, Free radicals-mediated induction of oxidized DNA bases and DNA-protein cross-links by nickel chloride, *Mutat Res*, 514: 233-243, 2002
404. Das KK, Das SN, Dasgupta S, The influence of ascorbic acid on nickel induced hepatic lipid peroxidation in rats, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 12: 187-194, 2001
405. Das KK, Buchner V, Effect of nickel exposure on peripheral tissues: Role of oxidative stress in toxicity and possible protection by ascorbic acid, *Rev Environ Health*, 22: 133-149, 2007

406. Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RFM, Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: Evaluation according to the TRACY protocol, *Sci Tot Environ*, 148: 243-251, 1994
407. Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, Zavazal V, Human exposure to nickel and cobalt: Biological monitoring and immunobiological response, *Environ Res*, 40(2): 399-410, 1986
408. Bernacki EJ, Parsons GE, Sunderman FW Jr, Investigation of exposure to nickel and lung cancer mortality, *Ann Clin Lab Sci*, 8: 190-194, 1978
409. Torjussen W, Andersen I, Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers, *Ann Clin Lab Sci*, 9: 289-298, 1979
410. Sunderman FW Jr, Biological monitoring of nickel in humans, *Scand J Work Environ Health*, 19 (Suppl 1): 34-38, 1993
411. Bernacki EJ, Zugowicz E, Sunderman FW Jr, Fluctuations of nickel concentrations in urine of electroplating workers, *Ann Clin Lab Sci*, 10: 33-39, 1980
412. Tola S, Kilpio J, Virtamo M, Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop, *J Occup Med*, 21: 184-188, 1979
413. Habib M, Novey HS, Wells ID, Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts, *J Allergy Clin Immunol*, 72: 407-412, 1983
414. Hassler E, Lind B, Nilsson B, Urinary and fecal elimination of nickel in relation to airborne nickel in a battery factory, *Ann Clin Lab Sci*, 13: 217-224, 1983
415. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) 2003, Environmental standards and regulations, National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, Bethesda, 2003
416. Bronstein AC, Currance PL, Emergency care for hazardous material exposure, The CV Mosby Company, 147-148, Washington DC, 1988
417. Stutz DR, Janusz SJ, Hazardous materials injuries -a handbook for pre-hospital care, Ed: 2, Bradford Communications Corporation, 218-219, Beltsville, 1988
418. Christensen OB, Lagesson V, Nickel concentrations of blood and urine after oral administration, *Ann Clin Lab Sci*, 11: 119-125, 1981
419. Solomons NW, Viteri F, Shuler TR, Bioavailability of nickel in man: Effects of food and chemically defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel, *J Nutr*, 112: 39-50, 1982
420. Gawkrödger DJ, Healy J, Howe AM, The prevention of nickel contact dermatitis, A review of the use of binding agents and barrier creams, *Contact Dermatitis*, 32: 257-265, 1995

421. Siddiki MA, Ahmed M, Ahmed J, Mecid Khan MA, Musarrat J, Al-Kadiri AA, Alrokayan SA, Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin, *Food Chem Toxicol*, 50(3-4): 641-647, 2012
422. Horak SE, Sunderman FW Jr, Sarkar B, Comparisons of antidotal efficacy of chelating drugs upon acute toxicity of Ni(II) in rats, *Res Commun Chem Path Pharmacol*, 14: 153-165, 1976
423. Misra M, Athar M, Hasan SK, Srivastava RC, Alleviation of nickel-induced biochemical alterations by chelating agents, *Fundam Appl Toxicol*, 11(2): 285-292, 1988
424. Sunderman FW Jr, Kasprzak K, Horak E, Gitlitz P, Onkelinx C, Effects of triethylenetetramine upon the metabolism and toxicity of $^{63}\text{NiCl}_2$ in rats, *Toxicol Appl Pharmacol*, 38(1): 177-188, 1976
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/982466> Erişim tarihi: 02.12.2017
425. Goldfrank LR, Weisman RS, Flomenbaum NE, Goldfrank's toxicologic emergencies, Ed: 4, Appleton and Lange, 656-658, Norwalk, CT, 1990
426. <https://www.globalhealingcenter.com/natural-health/metal-toxicity-health-dangers-nickel/> Erişim tarihi: 03.12.2017
427. Faichnie N, Langrishe JP, Nickel poisoning from drinking barley water, *J R Army Med Corps*, 15: 484, 1910
428. Kuck PH, Nickel. In: US Geological survey minerals yearbook, 2002
<http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/nickel/> Erişim tarihi: 03.12.2017
429. Brasted RC, *Encycloaedia Britannica*, 2018
<https://www.britannica.com/science/oxygen> Erişim tarihi: 29.09. 2018
430. Priestley J, An Account of Further Discoveries in Air, *Philosophical Transactions*, 65: 384-394, 1775
431. Parks GD, Mellor JW, Mellor's Modern Inorganic Chemistry, Ed:6, Longmans, Green and Co, London, 1939
432. Knight JA, Free radicals: Their history and current status in aging and disease, *Annals of clinical and laboratory science (Historical Article Review)*, 28(6): 331-346, 1998
433. Gomberg M, *American Chemical Journal*, 14: 611-619, 1892
434. Schoepfle C, Bachmann W, Moses Gomberg 1866-1947, *Journal of the American Chemical Society*, 69 (12): 2921-2925, 2004
435. Ankara Üniversitesi e-Kütüphanesi
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/10655/mod_resource/content/0/oksidasyon-reduksiyon.pdf Erişim tarihi: 21.01.2018

436. Uslu İ, Yörüngemsiler, 2015
http://www.academia.edu/1748151/Y%C3%B6r%C3%BCngemsiler_Orbitaller_
Erişim tarihi:08.01.2018
437. Diplock A, Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients, ILSI Europe concise monograph series, 59-60, Belgium, 1998
438. Hamzaoglu I, Karahasanoglu T, Aydin S, Sahin DA, Carkman S, Sariyar M, The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses, American journal of surgery, 176(5): 458-461, 1998
439. Henderson W, The role of leukotrienes in inflammation, Ann Intern Med, 121: 684-697, 1994
440. Natanson C, Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis, Ann Intern Med, 120(9): 771-778, 1994
441. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif Oksijen Partikülleri Ve Antioksidan Savunma, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3-4: 92-95, 1997
442. Karabulut H, Gülay MŞ, Serbest radikaller, MAKÜ Sağ. Bil. Enst. Derg, 4(1): 50-59, 2016
443. Çetin ÖE, Kronik periodontitis ve obezitenin; total antioksidan/oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi üzerine etkileri, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 24-25, Gaziantep, 2014
444. Kılınç K, Kılınç A, Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri, Hacettepe Tıp Dergisi, 33(2): 110-118, 2002
445. Sies H, Oxidative stress: Introductory remarks, Academic Pres, 1-7, London, 1985
446. Greenstock CL, Radiation and aging: Free radical damage, biological response and possible antioxidant intervention, Medical hypotheses (Review), 41(5): 473-482, 1993
447. Jacob RA, Burri BJ, Oxidative damage and defense, The American journal of clinical nutrition (Review), 63(6): 985-996, 1996
448. Shinde A, Ganu J, Naik P, Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review, J Dental Allied Sciences, 1(2): 63-66, 2012
449. Nawar WW, Lipids, In Food Chemistr, Fennema OR (Ed), 225-319, Marcel Dekker, New York, 1996
450. Halliwell B, Gutteridge JMC, Free Radicals in Biology and Medicine, Ed: 3, Oxford University Pres, 10-121, New York, 1999
451. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, The international journal of biochemistry & cell biology, 39(1): 44-84, 2007

452. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A, Reactive oxygen species and superoxide dismutases: Role in joint diseases Joint, bone, spine: revue du rhumatisme, 74(4): 3249-3289, 2007
453. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA, A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species, The Journal of nutritional biochemistry (Review), 18(9): 567-579, 2007
454. Haddad JJ, Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways, Biochemical and Biophysical Research Communications, 316: 969-977, 2004
455. Fang YZ, Yang S, Wu G, Free radicals, antioxidants, and nutrition, Nutrition, 18(10): 872-879, 2002
456. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huyc C, Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health, Int J Biomed Sci, 4(2): 89-96, 2008
457. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R, Decrease in the Total Antioxidant Activity of Saliva in Patients with Periodontal Diseases, Clinical Oral Investigations, 7: 103-107, 2003
458. Halliwell B, Reactive species and antioxidants, Redox biology is a fundamental theme of aerobic life, Plant physiology, 141(2): 312-322, 2006
459. Altınışık M, Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar ders notları, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Aydın, 2010
<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf> Erişim tarihi: 23.01.2018
460. Sawyer DT, Superoxide chemistry, Department of Chemistry, Texas A & M University College Station, Texas, 2014
461. Wu CC, Lu KC, Chen JS, Hsieh HY, Lin SH, Chu P, Wang JY, Sytwu HK, Lin YF, Induction ameliorates experimental murine membranous nephropathy: Anti-oxidative, anti-apoptotic and immunomodulatory effects, Nephrol Dial Transplant, 23(10): 3082-3090, 2008
462. Wasserman HH, DeSimone RW, Chia KR, Banwell MG, Singlet Oxygen, e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2001
463. Foldes T, Cermak P, Macko M, Veis P, Macko P, Cavity ring-down spectroscopy of singlet oxygen generated in microwave plasma, Chemical Physics Letters, 467 (4-6): 233-236, 2009
464. Nosaka Y, Daimon T, Nosaka AY, Murakami Y, Singlet oxygen formation in photocatalytic TiO₂ aqueous suspension, Phys. Chem. Chem. Phys, 6 (11): 2917-2918, 2004
465. Abrahamsson T, Brandt U, Marklund SL, Sjoqvist PO, Vascular bound recombinant extracellular superoxide dismutase type C protects against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium-dependent arterial relaxation. Circ Res, 70: 264-271, 1992
466. Stocker R, Keaney Jr JF, Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis, Massachusetts Physiol Rev, 84: 1381-1478, 2004

467. Yoon JH, Lee MS, Kang JH, Reaction of ferritin with hydrogen peroxide induces lipid peroxidation, *BMB Rep*, 43(3): 219-224, 2010
468. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN, Human paraoxonases (PON1, PON2 and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities, *J Lipid Res*, 46(6): 1239-1247, 2005
469. Roszer T, *The Biology of Subcellular Nitric Oxide*, Springer, Madrid, 2012
470. Stryer L, *Biochemistry*, Ed: 4, WH Freeman and Company, 732-733, 1995
471. Hezel MP, Weitzberg E, The oral microbiome and nitric oxide homeostasis, *Oral Diseases*, 21: 7-16, 2013
472. Green SJ, Turning DASH Strategy into Reality for Improved Cardio Wellness Outcomes: Part II, *Real World Health Care*, Retrieved 2013
473. Osanai T, Fujiwara N, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Nakamura M, Osawa H, Yamabe H, Okumura K, Relationship between salt intake, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine and its relevance to patients with end-stage renal disease, *Blood purification*, 20 (5): 466-468, 2002
474. Van Faassen EE, Bahrami S, Feelisch M, Hogg N, Kelm M, Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology, *Med Res Rev*, 29 (5): 683-741, 2009
475. Proctor PH, Endothelium-Derived Relaxing Factor and Minoxidil: Active Mechanisms in Hair Growth, *Archives of Dermatology*, 125 (8): 1146, 1989
476. Toda N, Ayajiki K, Okamura T, Nitric oxide and penile erectile function, *Pharmacol Ther*, 106 (2): 233-66, 2005
477. Dessy C, Ferron O, Pathophysiological Roles of Nitric Oxide: In the Heart and the Coronary Vasculature, *Current Medical Chemistry, Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 3 (3): 207-216, 2004
478. Green SJ, Mellouk S, Hoffman SL, Meltzer MS, Nacy CA, Cellular mechanisms of nonspecific immunity to intracellular infection: Cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes, *Immunology letter*, 25 (1-3): 15-19, 1990
479. Tripathi P, Nitric oxide and immune response, *Indian J Biochem Biophys*, 44(5): 310-319, 2007
480. Green SJ, Crawford RM, Hockmeyer JT, Meltzer MS, Nacy CA, Leishmania major amastigotes initiate the L-arginine-dependent killing mechanism in IFN-gamma-stimulated macrophages by induction of tumor necrosis factor-alpha, *Journal of Immunology*, 145 (12): 4290-4297, 1990
481. Li Chun-Qi, Pang Bo, Kızıltepe Tanyel, Trudel LJ, Engelward BP, Dedon PC, Wogan GN, Threshold Effects of Nitric Oxide-Induced Toxicity and Cellular Responses in Wild-Type and p53-Null Human Lymphoblastoid Cells, *Chemical Research in Toxicology*, 19 (3): 399-406, 2006

482. Hayward CS, Kelly RP, MacDonald PS, Inhaled nitric oxide in cardiology practice, *Cardiovascular research*, 43 (3): 628-638, 1999
483. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE, Inhaled Nitric Oxide as Salvage Therapy in Massive Pulmonary embolism: A Case Series, *Respir Care*, 57 (3): 444-448, 2011
484. Abrams J, Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease, *The American Journal of Cardiology*, 77 (13): 31-37, 1996
485. Andersson MC, Tobin G, Giglio D, Cholinergic nitric oxide release from the urinary bladder mucosa in cyclophosphamide-induced cystitis of the anaesthetized rat, *Br J Pharmacol*, 153 (7): 1438-1444, 2008
486. Moro C, Leeds C, Chess-Williams R, Contractile activity of the bladder urothelium/lamina propria and its regulation by nitric oxide, *Eur J Pharmacol*, 674 (2-3): 445-449, 2012
487. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L, Nitric Oxide and Peroxynitrite: In Health and disease, *Physiological Reviews* 2007, Vol 87 (1): 315-424, 2007
488. Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R, Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics, *Nature Reviews Drug Discovery*, 6: 662-680, 2007
489. Grozdanovic Z, Brining G, Baumgarten H, Nitric Oxide: A novel autonomic neurotransmitter, *Acta Anat*, 150: 16-24, 1994
490. Lowenstein C, Dinerman J, Snyder S, Nitric Oxide: A physiologic Messenger, *Ann Intern Med*, 120: 227-237, 1994
491. Saran M, Michel C, Bors W, Reaction of NO with superoxide, *Free Radic Res*, 10: 221-226, 1990
492. Sies H, Oxidative stress: oxidants and antioxidants, *Experimental Physiology*, 82 (2): 291-295, 1997
493. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S, The antioxidants and pro-antioxidants network: An overview, *Current Pharmaceutical Design*, 10 (14): 1677-1694, 2004
494. Boyunağa H, Çelik C, Serbest radikaller ve hücre sel denge, *Bilim Teknik Dergisi*, 347: 98-100, 1996
495. Halliwell B, Reactive oxygen species in living system: Source, biochemistry and role in human disease, *Am J Med*, 14-22, 1991
496. Halliwell B, The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system, *Haemostasis (Review)*, Suppl 1: 118-126, 1993
497. TPA, Bloor KK, Ramsarma T, Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (Minireview), *Indian J. Biochem. Biophys*, 40(5): 300-308, 2003
498. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR, Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis, *Cellular & molecular biology letters*, 10(2): 255-264, 2005

499. Kumar KS, Rowse C, Hochstein P, Copper-induced generation of superoxide in human red cell membrane, *Biochem Biophys Res Commun*, 83(2): 587-592, 1978
500. Lawton LJ, Donaldson WE, Lead-induced tissue fatty acid alterations and lipid peroxidation, *Biol Trace Elem Res*, 28(2): 83-97, 1991
501. Rice-Evans CA, Gopinathan V, Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: Biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates, *Essays in biochemistry*, 29: 39-63, 1995
502. Uchida K, Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases, *Free Radical Biology and Medicine*, 28: 1685-1696, 2000
503. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE, Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans, *Free Radical Biology and Medicine*, 26: 202-226, 1999
504. Şahin T, Karbon Tetraklorür Verilen Rat Kalp Dokularında Oksidan/Antioksidan Sistemlerin Araştırılması, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, 2011
505. Yiin SJ, Lin TH, Lead-catalyzed peroxidation of essential unsaturated fatty acid, *Biol Trace Elem Res*, 50(2):16772, 1995
506. Çaylak E, Aytekin M, Halifeolu I, Antioxidant effects of methionine, alpha-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats, *Exp Toxicol Pathol*, 60(4-5): 289-294, 2008
507. Bird RP, Draper HH, Comparative studies on different methods of malonaldehyde determination, *Methods Enzymol*, 105: 299-305, 1994
508. Esterbauer H, Cheeseman KH, Determination of aldehyd lipid peroxidation products: Malonaldehyde in biological samples, *J. Chromatogr. B*, 775: 121-126, 2002
509. Chirico S, High Performance liquid chromatography based thiobarbituric acid tests, *Methods Enzymol*, 234: 314-318, 1994
510. Pilz J, Meineke I, Gleiter CH, Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2,4 dinitrophenylhydrazine derivative, *J. Chromatogr. B*, 742: 315-325, 2000
511. Devasagayam TPA, Tilak JC, Bloor KK, Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects, *J Assoc Physicians India*, 52: 794-804, 2004
512. Kuraoka I, Robins P, Masutani C, Oxygen free radical damage to DNA, Translesion synthesis by human DNA polymerase eta and resistance to exonuclease action at cyclopurine deoxynucleoside residues, *J Biol Chem*, 276(52): 49283-49288, 2001
513. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK, Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview, *Int J Pharm Sci Res*, 1(3): 185-192, 2010

514. Al-Aubaidy HA, Jelinek HF, Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus, *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, 164(6): 899-904, 2001
515. Pilger A, Rudiger HW, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures, *International archives of occupational and environmental health (Review)*, 80(1): 1-15, 2006
516. Allen RG, Tresini M, Oxidative stress and gene regulation, *Free radical biology & medicine*, 1; 28(3): 463-499, 2000
517. Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı. Konya: Mimoza Yayınları; 1995
518. Blake DR, Allen RE, Lunec J, Free radicals in biological systems: A review orientated to inflammatory processes, *British Medical bull.* 43(2): 371-385, 1987
519. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease, *Ann Intern Med*, 107(4): 526-545, 1987
520. Plowman JE, Deb-Choudhury S, Grosvenor AJ, Dyer JM, Protein oxidation: Identification and utilisation of molecular markers to differentiate singlet oxygen and hydroxyl radical-mediated oxidative pathways, *Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 12(11): 1960-1967, 2013
521. Shacter E, Quantification and significance of protein oxidation in biological samples, *Drug Met. Rev*, 32: 307-326, 2000
522. Hawkins CL, Davies MJ, Generation and propagation of radical reactions on proteins, *Biochem. Biophys. Acta* 1504: 196-219, 2001
523. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM, Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease, *Free radical biology & medicine*, 46(7): 914-921, 2009
524. Evans P, Lyras L, Halliwell B, Measurement of protein carbonyls in human brain tissue, *Methods Enzymol*, 300: 145-156, 1999
525. Alderman C, Shan S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR, The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function, *Free Radic. Biol. Med*, 32: 377-385, 2000
526. Çakatay U, Telci A, Kayalı R, Tekeli F, Akcay T, Sivas A, Relation of aging with oxidative protein damage parameters in the rat skeletal muscle, *Clin. Biochem*, 36: 51-55, 2003
527. Griffiths HR, Lunec J, The effects of oxygen free radicals on the carbohydrate moiety of Ig G, *FEBS letters, Research Support* 13; 245(1-2): 95-99, 1989

528. Mecocci P, Beal MF, Cecchetti R, Polidori MC, Cherubini A, Chionne F, Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged and AD human brain. *Molecular and chemical neuropathology/sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid*, 31(1): 53-64, 1997
529. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G, Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy, (Comparative Study Randomized Controlled Trial), *Australian dental journal*, 55(1): 70-78, 2010
530. Yardan E, Aort Ve Mitral Kapak Hastalıklarında Serum Paraoksanaz, Arilesteraz, Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Kapasite Ve PON1-Q192R Fenotip İlişkisi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Diyarbakır, 2011
531. Elliot JG, Application of antioxidant vitamins in foods and beverages, *Food Tech*, 53(2); 46-48, 1999
532. Erel O, A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status, *Clin Biochem*, 38(12): 1103-1111, 2005
533. Perlstein MI, Bissada NF, Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats, Oral surgery, oral medicine, and oral pathology (Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.), 43(5): 707-719, 1977
534. Splettstoesser WD, Werner SP, Oxidative Stress in Phagocytes, *The Enemy Within Microscopy Research And Technique* 57: 441-455, 2002
535. Chapple IL, Matthews JB, The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction, *Periodontology* 2000, 43: 160-232, 2007
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x/full>
Erişim tarihi: 19.01.2018
536. Yılmaz İ, Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17 (2): 143-153, 2010
<http://dergipark.gov.tr/download/article-file/139343> Erişim tarihi: 19.01.2018
537. Mc Cord JM, Fridovich I, Superoxide Dismutase An Enzymic Function For Erythrocyte (Hemocuprein), *The Journal Of Biological, Chemistry* Vol. 244, No. 22, From the Department of Biochemistry, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, 1969
538. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Hronek M, Fikrova P, Rathouska J, Hrciarikova D, Stetina R, Antioxidants and vitamins in clinical conditions, *Physiol Res*, 58 Suppl1: 13-17, 2009
539. Lai CC, Huang W, Askari A, Wang Y, Differential regulation of superoxide dismutase in copper deficient rat organs, *Free Radic. Biol. Med*, 16: 613-620, 1994
540. Peskin AV, Cu, Zn-superoxide dismutase gene dosage and cell resistance to oxidative stress: A review, *Bioscience reports*, 17(1): 85-89, 1997

541. Laskin JD, Black AT, Jan YH, Sinko PJ, Heindel ND, Sunil V, Heck DE, Laskin DL Oxidants and antioxidants in sulfur mustard-induced injury, *Toxicology*, 120(3): 92-100, 2010
542. Grant MM, Brock GR, Matthews JB, Chapple IL, Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy, *Journal of clinical periodontology*, 37(1): 17-23, 2010
543. Foyer CH, Noctor G, Ascorbate and glutathione: The heart of the redox hub, *Plant Physiol*, 155(1): 2-18, 2011
544. Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, Horowitz S, Watkins RH, Kerl EA, Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase, *The American journal of physiology, Research Support, U.S. Gov phs*, 266: 367-375, 1994
545. Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, Johnson MJ, Boissinot M, Hallewell RA, Lepock JR, Cabelli DE, Tainer JA, Human mitochondrial manganese superoxide dismutase polymorphic variant Ile58Thr reduces activity by destabilizing the tetrameric interface, *Biochemistry*, 35 (14): 4287-4297, 1996
546. Epp O, Ladenstein R, Wendel A, The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0,2-nm resolution, *European Journal of Biochemistry/FEBS*, 133 (1): 51-69, 1983
547. Kuş D, Sarsılmaz M, Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları, *T Klin J Med Sci*, 22: 221-226, 2002
548. Patel SP, Rao NS, Pradeep AR, Effect of nonsurgical periodontal therapy on crevicular fluid and serum glutathione peroxidase levels, *Disease markers (Controlled Clinical Trial)*, 32(1): 1-7, 2012
549. http://www.wikiwand.com/en/Glutathione_reductase Erişim tarihi: 25.11.2018
550. Deponte M, Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes, *Biochim. Biophys. Acta*, (5): 3217-3266, 2013
551. Raza H, Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: Implications in oxidative stress, toxicity and disease, *The FEBS journal*, 278(22): 4243-4251, 2011
552. Udomsinprasert R, Pongjaroenkit S, Wongsantichon J, Oakley AJ, Prapanthadara LA, Wilce MC, Ketterman AJ, Identification, characterization and structure of a new delta class glutathione transferase isoenzyme, *Biochem. J*, 388 (3): 763-771, 2005
553. Sheehan D, Meade G, Foley VM, Dowd CA, Structure, function and evolution of glutathione transferases: Implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily, *Biochem. J*, 1: 1-16, 2001
554. Eaton DL, Bammler TK, Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology, *Toxicol. Sci*, 49 (2): 156-164, 1999

555. Josephy PD, Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology, *Hum Genomics Proteomics*, 2010
556. Oakley AJ, Glutathione transferases: A structural perspective, *Drug Metab. Re.*, 43 (2): 138-151, 2011
557. Boyer TD, The glutathione S-transferases: an update, *Hepatology*, 9 (3): 486-496, 1989
558. Loew O, A New Enzyme of General Occurrence in Organisms, *Science*, 11 (279): 701-702, 1900
559. Hansberg W, Salas-Lizana R, Domínguez L, Fungal catalases: Function, phylogenetic origin and structure, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 525 (2): 170-180, 2012
560. Brioukhanov AL, Netrusov AI, Eggen RI, The catalase and superoxide dismutase genes are transcriptionally up-regulated upon oxidative stress in the strictly anaerobic archaeon *Methanosarcina barkeri*, *Microbiology*, 152 (Pt 6): 1671-1677, 2006
561. Aebi H, Catalase in vitro, *Methods in Enzymology*, 105: 121-126, 1984
562. Boon EM, Downs A, Marcey D, Catalase: H₂O₂:H₂O₂ Oxidoreductase, *Catalase Structural Tutorial Text*, 2007
563. BRENDA: The Comprehensive Enzyme Information System, Department of Bioinformatics and Biochemistry, Technische Universitat, Braunschweig, 2009
564. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P, Uric acid provides an antioxidant defence in humans against oxidant -and radical- caused aging and cancer: A hypothesis, *Proc Natl Acad Sci*, 78: 6858-6862, 1981
565. Chelikani P, Fita I, Loewen PC, Diversity of structures and properties among catalases, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61 (2): 192-208, 2004
566. Goodsell DS, Catalase: Molecule of the Month, *RCSB Protein Data Bank* (Retrieved 2016), 2004
567. Lieber CS, Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism, *Clinica Chimica Acta*, 257 (1): 59-84, 1997
568. Ogura Y, Yamazaki I, Steady-state kinetics of the catalase reaction in the presence of cyanide, *Journal of Biochemistry*, 94 (2): 403-408, 1983
569. Srinivasa RPS, Yamada Y, Leung KY, A major catalase (KatB) that is required for resistance to H₂O₂ and phagocyte-mediated killing in *Edwardsiella tarda*, *Microbiology*, 149 (Pt 9): 2635-2644, 2003
570. Johnson M, Catalase Production, *Biochemical Tests*, Mesa Community College, Archived from the original on 2008, 2009
571. <https://microbeonline.com/wp-content/uploads/2013/10/catase-test.jpg> Erişim tarihi: 20.01.2018

572. Fox A, Streptococcus pneumoniae and Staphylococci, University of South Carolina, 2009
573. Rollins DM, Bacterial Pathogen List, BSCI 424 Pathogenic Microbiology, University of Maryland, 2009.
574. Wood JM, Decker H, Hartmann H, Chavan B, Rokos H, Spencer JD, Hasse S, Thornton MJ, Shalhaf M, Paus R, Schallreuter KU, Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair, *FASEB Journal*, 23(7): 2065-2075, 2009
575. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN, Paraoxonase prevent accumulation of hydroperoxides in low-density lipoprotein, *FEBS Letts*, 286: 152-154, 1991
576. Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN, Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters, *Drug Metab. Dispos*, 28: 1335-1342, 2000
577. Kirbas A, Kirbas S, Cure MC, Tufekci A, Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with idiopathic Parkinson's disease, *Journal of clinical neuroscience: Official journal of the Neurosurgical Society of Australia*, 2013
578. Devarajan A, Bourquard N, Hama SY, Navab M, Grijalva V, Morvardi S, Clarke C, Vergnes L, Reue K, Teiber JF, Reddy ST, Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis, *Antioxid Redox Signal*, 27-28, 2010
579. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST, The paraoxonase gene family and atherosclerosis, *Fr Rad Biol Med*, 38: 153-163, 2005
580. Zhang C, Peng W, Wang M, Zhu J, Zang Y, Shi W, Zhang J, Qin J, Studies on protective effects of human paraoxonases 1 and 3 on atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice, *Gene Ther*, 17(5): 626-633, 2010
581. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M, Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases, *N Am J Med Sci*, 4(11): 523-532, 2012
582. Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, Celik H, Selek S, Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej [Comparative Study]*, 121(6): 181-186, 2011
583. Arnold RS, Shi J, Murad E, Whalen AM, Sun CQ, Polavarapu R, Parthasarathy S, Petros JA, Lambeth JD, Hydrogen peroxide mediates the cell growth and transformation caused by the mitogenic oxidase, *Proc Natl Acad Sci*, 98: 5550-5555, 2001
584. Sutherland, WH, De Jong SA, Walker RJ, Hypochlorous acid and low serum paraoxonase activity in haemodialysis patients: An in vitro study, *Nephrol Dial Transplant*, 19: 75-82, 2004

585. Balsa E, Marco R, Perales-Clemente E, Szklarczyk R, Calvo E, Landazuri MO, Enriquez JA, NDUFA4 is a subunit of complex IV of the mammalian electron transport chain, *Cell Metab*, 16 (3): 378-386, 2012
586. <https://www.rcsb.org/structure/1OCC> Erişim tarihi:31.03.2018
587. Tsukihara T, Aoyama H, Yamashita E, Tomizaki T, Yamaguchi H, Shinzawa-Itoh K, Nakashima R, Yaono R, Yoshikawa S, Structures of metal sites of oxidized bovine heart cytochrome c oxidase at 2,8 Å, *Science*, 269 (5227): 1069-1074, 1995
588. Gürkan AS, Bozdağ DO, Coenzyme Q10, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara*, 34(2): 129-154, 2005
589. Thomas SR, Neuzil J, Stocker R, Inhibition of LDL oxidation by ubiquinol-10: A protective mechanism for coenzyme Q in atherogenesis?, *Mol Aspects Med*, 18: 85-103, 1997
590. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H, Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: The challenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species, *Crit Rev Oral Biol M*, 10(4): 458-476, 1999
591. Hussein HK, Elnaggar MH, Al-Zahrani NK, Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice, *Glo Adv Res J Environ Sci Toxicol*, 1(4): 66-71, 2012
592. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA, Effect of Folic Acid and Antioxidant Vitamins on Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease, *J Am Coll Cardiol*, 36(3): 758-765, 2000
593. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S, Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats, *Nutr & Metab*, 10: 20-21, 2013
594. Ravi J, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T, Free Radicals, *Biology and Medicine*, Vol 30, 12: 1390-1399, 2001
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584901005433?via%3Dihub>
Erişim tarihi: 04.04.2018
595. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD, The role of carotenoids in the prevention of human pathologies, *Biomed Pharmacother*, 58(2): 100-110, 2004
596. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, Shyam R, Henriksen BS, Nolan JM, Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin: The Basic and Clinical Science Underlying Carotenoid-based Nutritional Interventions against Ocular Disease, *Progress in Retinal and Eye Research*, 50: 34-66, 2015
597. Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center-Carotenoids, Retrieved 2013
598. Campbell OE, Merwin IA, Padilla-Zakour OI, Characterization and the effect of maturity at harvest on the phenolic and carotenoid content of Northeast USA Apricot (*Prunus armeniaca*) varieties, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (51): 12700-12710, 2013

599. Simpson K, Cerda A, Stange C, Carotenoid Biosynthesis in *Daucus carota*, Sub-cellular Biochemistry Carotenoids in Nature, 79: 199-217, 2016
600. Yim KJ, Kwon J, Cha IT, Oh KS, Song HS, Lee HW, Rhee JK, Song EJ, Rho JR, Seo ML, Choi JS, Choi HJ, Lee SJ, Nam YD, Roh SW, Occurrence of viable, red-pigmented haloarchaea in the plumage of captive flamingoes, Scientific Reports, 5: 16425-16426, 2015
601. Self Nutrition Data, Foods highest in Retinol Activity Equivalent, 2018
<https://nutritiondata.self.com/foods-000100000000000000000000-w.html> Erişim tarihi: 24.03.2018
602. Tran XT, Parks SE, Roach PD, Golding JB, Nguyen MH, Effects of maturity on physicochemical properties of Gac fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng), Food Science & Nutrition, 4 (2): 305-314, 2015
603. <https://www.healthbenefitstimes.com/gac-fruit-facts-and-health-benefits/>
604. Sundquist AR, Briviba K, Sies H, Singlet Oxygen Quenching by Carotenoids, Method Enzymol, 234: 384-388, 1994
605. Leoncini E, Nedovic D, Panic N, Pastorino R, Edefonti V, Boccia S, Carotenoid Intake from Natural Sources and Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 24(7): 1003-1011, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873578> Erişim tarihi: 24.03.2018
606. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, Stevens C, Greenwood D, Norat T, Fruits, vegetables and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis, Ann Oncol, 27(1): 81-96, 2016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371287> Erişim tarihi: 24.03.2018
607. Soares N da CP, Teodoro AJ, Lotsch PF, Granjeiro JM, Borojevic R, Anticancer properties of carotenoids in prostate cancer; A review, Histol Histopathol 30(10): 1143-1154, 2015 <https://europepmc.org/abstract/med/26058846> Erişim tarihi: 24.03.2018
608. Liu GY, Essex A, Buchanan JT, Datta V, Hoffman HM, Bastian JF, Fierer J, Nizet V, *Staphylococcus aureus* golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity, Journal of Experimental Medicine, 202 (2): 209-215, 2005 <http://jem.rupress.org/content/202/2/209.short> Erişim tarihi: 24.03.2018
609. Bingöl G, Vitaminler ve Enzimler, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:46, Ankara, 1977
610. Tandon SK, Flora SJ, Singh S, Influence of pyridoxine (vitamin B6) on lead intoxication in rats, Ind Health, 25(2): 93-96, 1987
611. McGowan C, Influence of vitamin B6 status on aspects of lead poisoning in rats, Toxicol Lett, 47(1): 87-93, 1989
612. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M, Chemistry, physiology and pathology of free radicals, Life sciences (Review), 65(18-19): 1865-1874, 1999

613. Nguyen DM, El-Serag HB, The epidemiology of obesity. *Gastroenterology clinics of North America (Review)*, 39(1): 1-7, 2010
614. Squires VR, *The Role of Food, Agriculture, Forestry and Fisheries in Human Nutrition-Vol IV*, EOLSS Publications, 121-122, 2011
615. Burton GW, Ingold KU, Autoxidation of biological molecules: 1. Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro, *J. Am. Chem. Soc*, 103: 6472–6477, 1981
616. Farbstein D, Kozak-Blickstein A, Levy AP, Antioxidant vitamins and their use in preventing cardiovascular disease, *Molecules*, 9; 15(11): 8098-80110, 2010
617. FAO 2001, Food and Agriculture Organization of The United Nations, Human Vitamin and Mineral Requirements, Report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok/Thailand, Summary of the role of vitamin E in human metabolic processes, Rome, 2001
<http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0f.htm>. Erişim tarihi: 23.3.2018
618. Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN, Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74 (6): 714-722, 2001
619. Scott, G, *Antioxidants in science, technology, Medicine and nutrition*, Chichester, Albion Publishing, 1997
620. Duthie GG, Lipid peroxidation, *Eur. J. Clin. Nutr*, 47: 759-764, 1993
621. Seven A, Guzel S, Seymen O, Civelek S, Bolayirli M, Uncu M, Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats: Investigation of liver and plasma, *Yonsei medical journal*, 31; 45(4): 703-710, 2004
622. Kagan VE, Recycling and redox cycling of phenolic antioxidants, *Ann. NY Acad. Sci*, 854: 425-434, 1998
623. Li FJ, Shen L, Ji HF, Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis, *J. Alzheimers Dis*, 31 (2): 253-258, 2012
624. Singh N, Narula SC, Sharma RK, Tewari S, Sehgal PK, Vitamin E Supplementation, Superoxide Dismutase Status and Outcome of Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis Patients: A Randomized Clinical Trial, *Journal of Periodontology*, 2013
625. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM, Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity, *IUBMB Life*, 60 (6): 362-367, 2008
626. Biewenga GP, Haenen GRMM, Bast A, *The pharmacology of the antioxidant lipoic acid*, Leiden/Amsterdam Center For Drug Reserch, Vrije Universiteit, Department of Pharmacochemistry, *Gen. Pharmac*, Vol. 29 (3): 315-331, 1997

627. Packer L, Kraemer K, Rimbach G, Molecular Aspects of Lipoic Acid in the Prevention of Diabetes Complications, *Nutrition*, 17: 888-895, 2001
628. Akkuş I, Şekeroğlu MR, Üner A, Aköz M, Kurt E, Selenyum: Dağılımı, metabolizması ve fizyopatolojisi, *S.Ü. Tıp Fak Dergisi*, 4: 547-518, 1991
629. Navarro-Alarcon M, Lopez-Martinez MC, Essentiality of selenium in the human body: Relationship with different diseases, *Sci Total Environ*, 249: 347-371, 2000
630. Büyükakyüz N, Altuğ T, Yaltırık M, Kanser proflaksisinde antioksidan maddelerden E vitamini ve selenyumun önemi, *Dişhekimliğinde Klinik Derg*, 12: 136-139, 2000
631. <http://periodictable.com/Elements/034/index.html> Erişim tarihi: 31.03.2018
632. Ruyle G, Poisonous Plants on Arizona Rangelands, The University of Arizona (Retrieved), 1993: 6-7, Tucson, Arizona, 2009
<https://cals.arizona.edu/arec/sites/cals.arizona.edu/arec/files/publications/2%20poisonousplants93.pdf> Erişim tarihi: 24.03.2018
633. Gebre-Medhin M, Ewald U, Platin L, Elevated serum selenium in diabetic children, *Acta Pediatr Scand*, 73: 109-114, 1984
634. Kumpulainen J, Selenium: Requirement and supplementation, *Acta Pediatr Scand Suppl*, 351: 114-117, 1989
635. Ellis N, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE, Seleniuro and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease, *J Clin Pathol*, 37: 200-206, 1984
636. Salonen JT, Aifthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P, Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matchedpair longitudinal study, *Lancet*, 2: 175-179, 1982
637. Comai S, Gobbi G, Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: A novel target in psychopharmacology, *J Psikiyatri Neurosci*, 39: 6-21, 2014 <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.130009>. Erişim tarihi: 26.03.2018
638. Li DY, Smith DG, Hardeland R, Yang MY, Xu HL, Zhang U, Yin HD, Zhu Q, Melatonin receptor genes in vertebrates, *Int J Mol Sci*, 14: 11208–11223, 2013
<https://www.mdpi.com/1422-0067/14/6/11208> Erişim tarihi: 26.03.2018
639. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways, *Prog Neurobiol*, 85: 335-353, 2008
640. Uz T, Arslan AD, Kürtüncü M, M Akhisaroglu, Imbesi M, Dwivedi Y, Pandey GN, Manev H, Merkezi dopaminerjik sistemdeki melatonin reseptörü MT1'in bölgesel ve hücrel ekspresyon profili, *Beyin Rez Mol Beyin Res*, 136: 45-53, 2005
641. Beyer CE, Stekete JD, Saphier D, Antioxidant properties of melatonin: An emerging mystery, *Biochem Pharmacol*, 56: 1265-1272, 1998

642. Reiter RJ, Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: A brief review, *Braz J Med Biol Res*, 26: 1141-1145, 1993
643. Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, Vaya J, Oren R, Tawfik DS, Aviram M, The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1(PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux, *J Biol Chem*, 281: 7657-7665, 2006
644. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E, Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: A review, *J Biomed Sci*, 7: 444-458, 2000
645. Kerman M, Cirak B, Özgüner MF, Dağtekin A, Sütçü R, Altuntaş I, Delibaş N, Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress?, *Exp Brain Res*, 163: 406-410, 2005
646. Reiter RJ, Melatonin: Clinical relevance, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 17: 273-285, 2003
647. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K, Crystal structure of human serum albumin at 2,5 Å resolution, *Protein Engineering Design and Selection*, 12 (6): 439-446, 1999
648. Farrugia A, Albumin Usage in Clinical Medicine: Tradition or Therapeutic?, *Transfusion Medicine Reviews*, 24 (1): 53-63, 2010
649. He XM, Carter DC, Atomic structure and chemistry of human serum albumin, *Nature*, 358 (6383): 209-215, 1992
650. Halliwell B, Drug antioxidant effects, *Drugs*, 42(4): 569-605, 1991
651. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E, The antioxidant properties of serum albumin, *FEBS Lett*, 582(13): 1783-1787, 2008
652. Stocker R, Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress, *Free Radic Res*, 9: 101-112, 1990
653. Holmberg CG, Laurell CB, Investigations in serum copper. II. Isolation of the Copper containing protein, and a description of its properties, *Acta Chem Scand*, 2: 550-556, 1948
654. O'Brien PJ, Bruce WR, Endogenous Toxins: Targets for Disease Treatment and Prevention, 2 Volume Set, John Wiley & Sons, 405-406, 2009
655. Loudianos G, Gitlin JD, Wilson's disease, *Sem Liv Dis*, 20: 353-364, 2000
656. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Wilson disease: Clinical presentation, treatment, and survival, *Ann Int Med*, 115: 720-726, 1991
657. https://upload.wikimedia.org/commons/thumb/2/2b/Protein_CP_PDB_1kcw.png/250px-Protein_CP_PDB_1kcw.png Erişim tarihi: 10.04.2018
658. Crichton RR, Charlotteaux-Wauters M, Iron transport and storage, *European Journal of Biochemistry /FEBS*, 164 (3): 485-506, 1987

659. Macedo MF, de Sousa M, Transferrin and the transferrin receptor of magic bullets and other concerns, *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 7 (1): 41-52, 2008
660. Cheng Y, Zak O, Aisen P, Harrison SC, Walz T, Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex, *Cell*, 116 (4): 565-576, 2004
661. Casiday R, Frey R, Iron Use and Storage in the Body: Ferritin and Molecular Representations, Department of Chemistry, Washington University, St. Louis, 2000 <http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/LabTutorials/Ferritin/Ferritin.html> Erişim tarihi: 10.04.2018
662. Theil EC, Ferritin protein nanocages: The story, *Nanotechnology Perceptions*, 8: 7-16, 2012
663. Granier T, Langlois d'Estaintot B, Gallois B, Chevalier JM, Precigoux G, Santambrogio P, Arosio P, Structural description of the active sites of mouse L-chain ferritin at 1,2 Å resolution, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 8 (1-2): 105-111, 2003
664. Orino K, Lehman L, Tsuji Y, Ayaki H, Torti SV, Torti FM, Ferritin and the response to oxidative stress, *The Biochemical Journal*, 357 (1): 241-247, 2001
665. Zhang Y, Mikhael M, Xu D, Li Y, Soe-Lin S, Ning B, Ponka P, Supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men, Amino Acids, cytosolic ferritin degradation is necessary for iron exit, *Antioxidants & redox signaling*, 13(7): 999-1009, 2010
666. Honarmand İbrahimi K, Bill E, Hagedoorn PL, Hagen WR, The catalytic center of ferritin regulates iron storage via Fe(II)-Fe(III) displacement, *Nature Chemical Biology*, 8 (11): 941-948, 2012
667. Honarmand İbrahimi K, Hagedoorn PL, Hagen WR, Unity in the biochemistry of the iron-storage proteins ferritin and bacterioferritin, *Chemical Reviews*, 115 (1): 295-326, 2015
668. Harborne JB, Baxter H, Moss GP, *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds From Plants*, Publisher: Taylor- Francis, Ed: 2, 496-508, 1999
669. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozie A, Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases, *Antioxidants and Redox Signaling*, 18: 1818-1892, 2013 <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2012.4581> Erişim tarihi: 10.04.2018
670. D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R, Polyphenols, Dietary Sources and Bioavailability, *Ann Ist Super Sanita*, 43(4): 348-361, 2007 file:///C:/Users/asus/Downloads/34820-20ANN_07_52_D39Archiv.1201011210.pdf Erişim tarihi: 10.04.2018
671. Yağcı C, Toker MC, Toker G, Bitki Doku Kültürü Yoluyla Üretilen Flavonoidler, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 1 (1): 47-58, 2008
672. Micronutrient Information Center/Linus Pauling Institute/Oregon State University, *Flavonoids*, Corvallis, OR, 2018

673. Pokorny J, Natural Antioxidant For Food Use, Article In Trends In Food Science & Technology, 2: 223-227, 1991
674. Yıldız H, Baysal T. Bitkisel Fenoliklerin Kullanım Olanakları ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, Gıda Mühendisliği Dergisi, 29-35, 2003
675. Göçmez A, Seferoğlu HG, Asmalarda Resveratrol İçeriğini Etkileyen Faktörler ve İnsan Sağlığına Faydaları, Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 11(1): 31-38, 2014
676. Xie H, Han HP, Chen Z, He JP, A Study on the Effect of Resveratrol on Lipid Metabolism in Hyperlipidemic Mice, Afr J Tradit Complement Altern Med, 11(1): 209-212, 2013
677. Aydın SA, Üstün F, Tanenler: Kimyasal Yapıları, Farmakolojik Etkileri, Analiz Yöntemleri, İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg, 33 (1): 21-31, 2007
678. Özkaynak E, Ova G, Lignanlar ve Sağlık Üzerine Etkileri, Türkiye 10. Gıda Kongresi, Erzurum, 2008
679. Hollman PCH, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, Scalbert A, Sies H, Vidry S, The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established, Journal of Nutrition, 141: 989-1009, 2011
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451125> Erişim tarihi: 19.04.2018
680. Hollman PCH, The 4th International Conference on Polyphenols and Health. Nutrition Bulletin, 35: 183-185, 2010
681. Weichselbaum E, Buttriss JL, Polyphenols in the diet, Nutrition Bulletin, 35: 157-164, 2010 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1467-3010.2010.01821.x> Erişim tarihi: 19.04.2018
682. EFSA 2011, EFSA Journal, Volume:9, Issue:4, 2011
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2044> Erişim tarihi: 19.04.2018
683. Kolaç T, Gürbüz P, Yeti G, Doğal Ürünlerin Fenolik İçeriği Ve Antioksidan Özellikleri, İÜ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, Cilt 5, Sayı 1, 2017
684. Krishnan E, Inflammation, oxidative stress and lipids: The risk triad for atherosclerosis in gout, Rheumatology (Oxford), 49(7): 1229-1238, 2010
685. Maples KR, Mason RP, Free-Radical Metabolite of Uric-Acid, The Journal of biological chemistry, 5; 263(4): 1709-1712, 1988
686. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK, Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant, Archives Medical Review Journal, 24(1): 19-40, 2015
687. Waring WS, Uric acid: An important antioxidant in acute ischaemic stroke, QJM, 95(10): 691-693, 2002
<https://academic.oup.com/qjmed/article/95/10/691/1538330> Erişim tarihi: 10.04.2018

688. The primary structure of proteins is the amino acid sequence, *The Microbial World*, University of Wisconsin-Madison Bacteriology Department (Retrieved), 2012
689. Baker DH, Czarnecki-Maulden GL, Pharmacologic role of cysteine in ameliorating or exacerbating mineral toxicities, *J. Nutr*, 117 (6): 1003-1010, 1987
690. Atmaca G, Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids, *J. Yonsei Med*, 45(5): 776-788, 2004
691. Parcell S, Sulfur in human nutrition and applications in medicine, *Altern Med (Rev)*, 7(1): 22-44, 2002
692. Patra RC, Swarup D, Dwivedi SK, Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats, *Toxicology*, 162(2): 81-88, 2001
693. Bouckenoghe T, Remacle C, Reusens B, Is taurine a functional nutrient?, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9 (6): 728-733, 2006
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053427> Erişim tarihi: 02.04.2018
694. Ripps H, Shen W, Taurine: A very essential aminoacid, *Molecular Vision (Review)*, 18: 2673-2686, 2012
695. Sumizu K, Oxidation of hypotaurine in rat liver, *Biochim. Biophys. Acta*, 63: 210-212, 1962
696. Gürer H, Özgüneş H, Saygın E, Ercal N, Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress, *Arch Environ Contam Toxicol*, 41(4): 397-402, 2001
697. Zhang M, Izumi I, Kagamimori S, Sokejima S, Yamagami T, Liu Z, Qi B, Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men, *Amino Acids*, 26 (2): 203-207, 2004
698. Klein-Schwartz W, Dovon S, Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose, *Expert Opin Pharmacother*, 12: 119-130, 2011
699. Gürer H, Özgüneş H, Neal R, Spitz DR, Ercal N, Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats, *Toxicology*, 128(3): 181-189, 1998
700. Ercal N, Treeratphan P, Hammond TC, Matthews RH, Grannemann NH, Spitz DR, In vivo indices of oxidative stress in lead-exposed C57BL/6 mice are reduced by treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or N-acetylcysteine, *Free Radic Biol Med*, 21 (2): 157-161, 1996
701. Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, Hammond TC, Matthews RH, N-actylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress, *Toxicology*, 108(1-2): 57-64, 1996
702. Neal R, Yang P, Fiechl J, Yıldız D, Gürer H, Ercal N, Prooxidant effects of delta-aminolevulinic acid (delta-ALA) on Chinese hamster ovary (CHO) cells, *Toxicol Lett*, 91(3):169-178, 1997

703. Yamamoto A, A Unique Antilipidemic Drug-Probucol, *J. Atheroscler. Thromb*, 15 (6): 304-305, 2008
704. Güreer H, Neal R, Yang P, Öztezcan S, Ercal N, Captopril as an antioxidant in lead-exposed Fischer 344 rats, *Hum Exp Toxicol*, 18(1): 27-32, 1999
705. Schewe T, Molecular actions of ebselen: An antiinflammatory antioxidant, *Gen Pharmacol*, 26 (6): 1153-1169, 1995
706. Satheeshkumar K, Mugesh G, Synthesis and Antioxidant Activity of Peptide Based Ebselen Analogues, *J Chem. Eur*, 17 (17): 4849-4857, 2011
707. Yaren H, Mollaoğlu H, Kurt B, Korkmaz A, Öter S, Topal T, Karayılanoğlu T, Lung toxicity of nitrogen mustard may be mediated by nitric oxide and peroxynitrite in rats, *Res Vet Sci*, 83 (1): 116-122, 2007
708. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C, Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data, *Free radical biology & medicine (Review)*, 29(11): 1106-1114, 2000
709. Yılmaz N, Erel O, Hazer M, Bağcı C, Namıduru E, Gül E, Biochemical assessments of retinol, alpha-tocopherol, pyridoxal-5-phosphate oxidative stress index and total antioxidant status in adolescent professional basketball players and sedentary controls, *Int J Adolesc Med Health*, 19(2): 177-186, 2007
710. Wilson JS, Ganesan K, Palanisamy M, Effect of sinapic acid on biochemical markers and histopathological studies in normal and streptozotocin induced diabetes in wistar rats, *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(4): 115-120, 2011
711. Rhee SG, Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling, *Science*, 312 (5782): 1882-1883, 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809515>, Erişim tarihi: 04.04.2018
712. Ardağ A, Antioksidan Kapasite Tayin Yöntemlerinin Analitik Açından Karşılaştırılması, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2008
713. Koleva II, van Beek TA, Linssen JP, de Groot A, Evstatieva LN, Screening of plant extracts for antioxidant activity: A comparative study on three testing methods, *Phytochemical Analysis*, 13: 8-17, 2002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11899609> Erişim tarihi: 04.04.2018
714. Erel O, A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clinical biochemistry*, 37(2): 112-119, 2004
715. Albayrak S, Sağdıç O, Aksoy A, Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(4): 401-409, 2010 <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/236232> Erişim tarihi: 04.04.2018
716. Prior RL, Wu X, Schaich K, Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements, *J. Agric. Food Chem*, 53: 4290-4302, 2005 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15884874> Erişim tarihi: 04.04.2018

717. Pokorny J, Yanishlieva N, Gordon M, Antioxidants in food: Practical applications, CRS press, Washington DC, 88-94, 2001
718. Huang DJ, Ou BX, Prior RL, The chemistry behind antioxidant capacity assays, *J Agr Food Chem*, 53(6): 1841-1856, 2005
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf030723c> Erişim tarihi: 04.04.2018
719. Özyürek M, Güçlü K, Apak R, The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement, *Trends in Analy Chem*, 30(4): 652-664, 2011
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993611000173> Erişim tarihi: 10.06.2018
720. Lopez-Alarcon C, Lissi E, Interaction of pyrogallol red with peroxy radicals, A basis for a simple methodology for the evaluation of antioxidant capabilities, *Free Radical Research*, 39(7): 729-736, 2005
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036352> Erişim tarihi: 04.04.2018
721. Ou B, Hampsch-Woodill M, Prior RL, Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe, *J Agr Food Chem*, 49: 4619-4626, 2001
722. Bakan A, Eksi A, Gıdaların antioksidan kapasitesinin belirleme yöntemleri, *Dünya Gıda Dergisi*, 2009 <http://www.dunyagida.com.tr/haber/gidalarin-antioksidan-kapasitesinin-belirleme-yontemleri/3274> Erişim tarihi: 21.04.2018
723. Apak R, Güçlü K, Demirata B, Özyürek M, Çelik ES, Bektaşoğlu B, Berker IK, Özyurt D, Comparative Evaluation of Various Total Antioxidant Capacity Assays Applied to Phenolic Compounds with the CUPRAC Assay, *Molecules*, 12: 1496-1547, 2007
724. Cao G, Alessio HM, Cutler RG, Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants, *Free Radical Biology and Medicine*, 14: 303-311, 1993
725. Alarcon E, Campo AM, Edwards AM, Lissi E, Lopez-Alarcon C, Antioxidant capacity of herbal infusions and tea extracts: A comparison of ORAC-fluorescein and ORAC-pyrogallol red methodologies, *Food Chemistry*, 107: 1114-1119, 2008
726. Moreno CS, Review: Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems, *Food Sci. Tech. Int*, 8(3): 121-137, 2002
727. Ou B, Hampsch-Woodill M, Flanagan J, Deemer EK, Prior RL, Huang D, Novel fluorometric assay for hydroxyl radical prevention capacity using fluorescein as the probe, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 2772-2777, 2002
728. Ali SS, Kasoju N, Luthra A, Singh A, Sharanabasava H, Sahu A, Bora U, Indian Medicinal herbs as sources of antioxidants, *Food Research International*, 41 (1): 1-15, 2008 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996907001779>
Erişim tarihi: 22.04.2018
729. Lopez-Alarcon C, Lissi E, A novel and simple ORAC methodology based on the interaction of pyrogallol red with peroxy radicals, *Free Radical Research*, 40 (9): 979-985, 2006

730. Kohri S, Fujii H, Oowada S, Endoh N, Sueishi Y, Kusakabe M, Shimmei M, Kotake Y, An oxygen radical absorbance capacity-like assay that directly quantifies the antioxidant's scavenging capacity against AAPH-derived free radicals, *Analytical Biochemistry*, 386 (2): 167-171, 2009
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150323> Erişim tarihi: 22.04.2018
731. Huang DJ, Ou B, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Prior RL, High-throughput assay of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using a multichannel liquid handling system coupled with a microplate fluorescence reader in 96-well format, *J Agr Food Chem*, 50(16): 4437-4444, 2002
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137457> Erişim tarihi: 22.04.2018
732. Prior RL, Hoang H, Gu LW, Wu XL, Bacchiocca M, Howard L, Hampsch-Woodill M, Huang DJ, Ou B, Jacob R, Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORAC(FL))) of plasma and other biological and food samples, *J Agr Food Chem*, 51: 3273-3279, 2003
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12744654> Erişim tarihi: 22.04.2018
733. Büyüktünel E, Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17: 93-103, 2013 <http://dSPACE.marmara.edu.tr/handle/11424/1495> Erişim tarihi: 22.04.2018
734. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, Rio DD, Salvatore S, Bianchi M, Brighenti F, Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays, *The Journal of Nutrition*, 133(9): 2812-2819, 2003 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949370> Erişim tarihi: 22.04.2018
735. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G, Antioxidant measurements, *Physiol. Meas*, 28: 41-55, 2007
736. MacDonald-Wicks LK, Wood LG, Garg ML, Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: A review, *J. Sci. Food Agric*, 86(13), 2046-2056, 2006
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jsfa.2603> Erişim tarihi: 22.04.2018
737. Bortolomeazzi R, Sebastianutto N, Toniolo R, Pizzariello A, Comparative evaluation of the antioxidant capacity of smoke flavouring phenols by crocin bleaching inhibition, DPPH radical scavenging and oxidant potential, *Food Chemistry*, 100(4): 1481-1489, 2007
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814605011003> Erişim tarihi: 22.04.2018
738. Lussignoli S, Fraccaroli M, Andrioli G, Brocco G, Bellavite P, A microplate-based colorimetric assay of the total peroxy radical trapping capability of human plasma, *Analytical Biochemistry*, 269(1): 38-44, 1999
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269799940101> Erişim tarihi: 22.04.2018
739. Valkonen M, Kuusi T, Spectrophotometric assay for total radical-trapping antioxidant potential in human serum, *Journal of Lipid Research*, 38: 823-833, 1997

740. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventos RM, Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent, *Methods in Enzymology*, 299: 152-178, 1999
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687999990171> Erişim tarihi: 21.04.2018
741. Mogalhaes LM, Segundo MA, Reis S, Lima JLFC, Rangel AOSS, Automatic method for the determination of Folin-Ciocalteu reducing capacity in food products, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (15): 5241-5246, 2006
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf060324s> Erişim tarihi: 21.04.2018
742. Rao GR, Kanjilat G, Mohan KR, Extended application of Folin Ciocalteu reagent in the determination of drugs, *The Analyst*, 103: 993-994, 1978
743. Roura E, Anders-Lacuea C, Estruch R, Lamueala-Rasentos RM, Total Polyphenol Intake Estimated by a Modified Folin-Ciocalteu Assay of Urine, *Clinical Chemistry*, 52: 749-752, 2006
744. Vinson JA, Su XH, Zubik L, Bose P, Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Fruits, *J Agr Food Chem*, 49(11): 5315-5321, 2001
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714322> Erişim tarihi: 25.04.2018
745. Okan OT, Varlıbaş H, Öz M, Deniz İ, Antioksidan Analiz Yöntemleri ve Doğu Karadeniz Bölgesinde Antioksidan Kaynağı Olarak Kullanılabilecek Odun Dışı Bazı Bitkisel Ürünler, *Kastamonu Üniversitesi, Orman Fakültesi Dergisi*, 13(1): 48-59, 2013 <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/159524>Erişim tarihi: 25.04.2018
746. Jayasinghe C, Gotoh N, Aoki T, Wada S, Phenolics composition and antioxidant activity of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.), *J Agr Food Chem*, 51(15): 4442-4449, 2003 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848523> Erişim tarihi: 25.04.2018
747. Maranz S, Wiesman Z, Garti N, Phenolic constituents of shea (*Vitellaria paradoxa*) kernels, *J Agr Food Chem*, 51(21): 6268-6273, 2003
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14518954> Erişim tarihi: 25.04.2018
748. Stratil P, Klejdus B, Kuban V, Determination of total content of phenolic compounds and their antioxidant activity in vegetables-evaluation of spectrophotometric methods, *J Agr Food Chem*, 54: 607-616, 2006
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448157> Erişim tarihi: 25.04.2018
749. Magalhaes LM, Segundo MA, Reis S, Lima JL, Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties, *Analytica Chimica Acta*, 613(1): 1-19, 2008 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374697> Erişim tarihi: 25.04.2018
750. Nacak FM, Elektrokimyasal Yöntemlerle Antioksidan Kapasite Tayini ve Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya ABD, Yüksek lisans tezi, Aydın, 2014
751. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C, Use of free radical method to evaluate antioxidant activity, *Food Science and Technology*, 28(1): 25-30, 1995
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643895800085> Erişim tarihi: 26.04.2018

752. Mot AC, Silaghi-Dumitrescu R, Sarbu C, Rapid and effective evaluation of the antioxidant capacity of propolis extracts using DPPH bleaching kinetic profiles, FT-IR and UV-vis spectroscopic data, *Journal of Food Composite and Analysis*, 24(4-5): 516-522, 2011
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157510003078> Erişim tarihi: 26.04.2018
753. Molyneux P, The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity, *Journal of Science and Technology*, 26(2): 211-219, 2004
754. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A, A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates, *Clinical Science*, 84(4): 407-412, 1993
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482045> Erişim tarihi: 26.04.2018
755. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C, Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10): 1231-1237, 1999
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381194> Erişim tarihi: 28.04.2018
756. Zhong Y, Shahidi F, in *Handbook of Antioxidants for Food Preservation*, 2015
<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/trolox-equivalent-antioxidant-capacity> Erişim tarihi: 06.05.2018
757. Rice-Evans CA, Miller NJ, Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods in Enzymology*, 234: 279-293, 1994
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808295> Erişim tarihi: 06.05.2018
758. Arnao MB, Cano A, Acosta M, Total antioxidant activity in plant material and its interest in food technology, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2: 893-905. 1998
759. Proteggente A, Pannala A, Paganga G, Van Buren L, Wagner E, Wiseman S, Van de put F, Dacombe C, Rice-Evans CA, The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition, *Free Radical Research*, 36(2): 217-233, 2002
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999391> Erişim tarihi: 08.06.2018
760. Barclay LRC, Locke SJ, MacNeil JM, Autoxidation in micelles-Synergism of Vitamin-C with Lipid-Soluble Vitamin-E and Water-Soluble Trolox, *Can. J. Chem*, 63 (2): 366-374, 1985 <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/v85-062#.W71AB2gzbIU> Erişim tarihi: 08.06.2018
761. Van den Berg R, Haenen GRMM, van den Berg H, Bast A, Applicability of and improved Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay for evaluation of antioxidant capacity measurement of mixtures, *Food Chemistry*, 66(4): 511-517, 1999 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814699000898#!> Erişim tarihi: 10.06.2018

762. Walker RB, Everette JD, Comparative Reaction Rates of Various Antioxidants with ABTS Radical Cation, *J. Agric. Food Chem*, 57 (4): 1156-1161, 2009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199590> Erişim tarihi: 10.06.2018
763. Milardovic S, Kerekovic I, Derrico R, Rumenjak V, A novel method for flow injection analysis of total antioxidant capacity using enzymatically produced ABTS+ and biampometric detector containing interdigitated electrode, *Talanta*, 71(1): 213-220, 2007 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914006002451> Erişim tarihi: 10.06.2018
764. Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE, Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC Method, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (26) 7970-7981, 2004 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15612784> Erişim tarihi: 10.06.2018
765. Güçlü K, Sözgen K, Tütem E, Özyürek M, Apak R, Spectrophotometric determination of ascorbic acid using copper (II) neocuproine reagent in beverages and pharmaceuticals, *Talanta*, 65(5): 1226-1232, 2005 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914004005326> Erişim tarihi: 10.06.2018
766. Tütem E, Apak R, Günaydı E, Sözgen K, Spectrophotometric determination of vitamin E (α -tocopherol) using copper(II)-neocuproine reagent, *Talanta*, 44(2): 249-255, 1997 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914096020413#!> Erişim tarihi: 10.06.2018
767. Tütem E, Apak R, Simultaneous spectrophotometric determination of cystine and cysteine in amino acid mixtures using copper(II)-neocuproine reagent, *Analytica Chimica Acta*, 255(1): 121-125, 1991 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000326709185096B> Erişim tarihi: 10.06.2018
768. Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE, Altun M, Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method, *Free Radical Research*, 39(9): 949-961, 2005 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087476> Erişim tarihi: 10.06.2018
769. Yıldız L, Bazı bitki örneklerinde antioksidan kapasitenin spektrofotometrik ve kromatografik tayini, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Analitik Kimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, 2007
770. Sies H, What is oxidative stress? In: *Oxidative Stress and Vascular Disease*, Ed: Keaney JF Jr, Kluwer Academic, 1-8, Boston, 2000
771. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S, Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking, *International journal of cardiology*, 8: 100(1): 61-64. 2005
772. Benedetti A, Comporti M, Esterbauer H, Identification of 4-hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids, *Biochim Biophys Acta*, 620: 281-296, 1980

773. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H, Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malon-aldehyde and related aldehydes, *Free Radic Biol Med*, 11: 81-128, 1991
774. TC Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Otopark Yönetmeliği, TC Resmi Gazete, Sayı: 30340, Ankara, 2018
775. Meister A, Glutathione metabolism and its selective modification, *J. Biol. Chem*, 263: 17205-17208, 1988
776. US DHHS 2003, Report on Carcinogens Background Document for Lead and Lead Compounds, US Department of Health and Human Services, 2003
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/newhomeroc/roc11/Lead-Public.pdf>. Erişim tarihi: 19.05.2018
777. Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır,
<https://www.agilent.com/en/products/icp-ms/icp-ms-systems/7700x-icp-ms> Erişim tarihi: 18.05.2018
778. Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, 2018
https://www.selcuk.edu.tr/ileri_arge/birim/web/sayfa/ayrinti/5875/tr Erişim tarihi: 19.05.2018
779. 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
780. Akdeniz Üniversitesi, Gıda Güvenliği ve Tarımsal Araştırmalar Merkezi, 2018
<http://gidaarge.akdeniz.edu.tr/cihazlar.i31.induktif-olarak-eslestirilmis-plazma-kutle-spektrometresi-ic> Erişim tarihi: 19.05.2018
781. Aslantaş N, Demir, Bakır, Krom, Nikel ve Stronsiyumun Sulu Çözeltilerde Aktif Karbonla Kompleksleştiriciler Varlığında Zenginleştirilmesi, Giderilmesi ve ICP-OES ile Tayini, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2007
782. Boss BC, Fredeen KJ, Concepts, Instrumentation and Techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry, Ed: 2, Perkin-Elmer Corporation, 24-35, USA, 1997
783. Arıca E, Diyarbakır Bölgesinde Yapılan Otopsielerde Alınan Karaciğer ve Böbrek Örneklerinde Kurşun Düzeylerinin Tespiti, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, 2015
784. Ninfa Alexander J, David BP, Marilee B, Fundamental Laboratory Approaches for Biochemistry and Biotechnology, Wiley, 65-67, 2010
785. Trakya Üniversitesi Biyofizik ABD, Spektrofotometrik Yöntemler, Edirne, 2015 <http://bys.trakya.edu.tr/file/open/43772175> Erişim tarihi: 26.05.2018
786. Rendina G, Experimental Methods in Modern Biochemistry, WB Saunders Company, 46-55, Philadelphia, 1976

787. Hewlett Packard: Compound Identification with HP 8450 A UV Visible Spectrophotometer, *Analytical Chemistry*, Vol: 51, No: 12, 1979
788. Ganguli I, The first commercial UV-vis spectrophotometer, *The Scientist Science In Context*, 100-101, 2006
http://link.galegroup.com/apps/doc/A143579063/SCIC?u=cuny_hunter&sid=SCIC&xid=910964e6 Erişim tarihi: 28.05.2018
789. http://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_399 Erişim tarihi: 28.05.2018
790. Agilent 7700 Series ICP-MS Site Preparation Guide, Agilent Technologies, Inc, 2010 https://www.agilent.com/cs/library/sitepreparationchecklists/G3280-90010_B_SitePrep.pdf Erişim tarihi: 18.05.2018
791. Rel Assay Diagnostics, Total Antioxidant Status, Kit Prospectus, Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Gaziantep, 2018
792. Erel O, A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation, *Clin Biochem*, 37(4): 277-285, 2004
793. TC Hazine ve Maliye Bakanlığı, Türkiye İstatistik Kurumu, 2018
<http://www.tuik.gov.tr> Erişim tarihi: 23.09.2018
794. TC İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü, Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı, 2017 Türkiye Uyuşturucu Raporu (2016 Verileri), Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM), Ankara, 2017
<http://www.narkotik.pol.tr/TUBIM/Documents/TURKIYE%20UYUSTURUCU%20RAPORU%202017.pdf> Erişim tarihi: 23.09.2018
795. TC Hazine ve Maliye Bakanlığı, Türkiye İstatistik Kurumu, 2011 Nüfus ve Konut Araştırması, Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, Ankara, 2013
http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=KitapDetay&KT_ID=11&KITAP_ID=276 Erişim tarihi: 23.09.2018
796. Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet J M, Corbella J, Variability of blood levels in urban population in relation to drinking and smoking habits, *Sci. Total. Environ*, 138: 23-29, 1993
797. Puklova V, Batariova A, Cerna M, Kotlik B, Kratzer K, Melichercik J, Ruprich J, Rehurkova I, Spevackova V, Cadmium exposure pathways in the Czech urban population, *Cent Eur J Publ Health*, 13: 11-19, 2005
798. Nunes JA, Batista BL, Rodrigues JL, Caldas NM, Neto JAG, Barbosa Jr F, A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, cooper, manganese, nickel, lead and selenium in blood of the brazilian population, *J Toxicol Environ Health A*, 73: 878-887, 2010
799. Schuhmacher M, Domingo JL, Agramunt MC, Bocio A, Müller L, Biological monitoring of metals and organic substances in hazardous-waste incineration workers, *Int Arch Occup Environ Health*, 75: 500-506, 2002

800. Gil F, Hernandez AF, Significance of biochemical markers in applied toxicology, Ed: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, General and Applied Toxicology, Vol 2. UK, Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 847-858, 2009
801. Arda H, Kapalı ve açık otoparkta çalışan işçilerde kan kurşun ve total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı ABD Yüksek Lisans Tezi, Diyarbakır, 2007
802. Johnson DE, Tillery İB, Prevost RJ, Trace metals in occupationally and nonoccupationally exposed individuals, *Environ Health Perspect*, 10: 151-158, 1975
803. Akpınar FFK, Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı ABD Yüksek Lisans Tezi, Trafik Polislerinde Kan Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Zonguldak, 2016
804. Mormontoy W, Gastanaga C, Gonzales GF, Blood lead levels among police officers in Lima and Callao-2004, *Int. J. Hyg. Environ- Health*, 209: 497- 502, 2006
805. Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM, Study of Lead Exposure from Automobile Exhaust as a Risk for Nephrotoxicity among Traffic Policemen, *American Journal Of Nephrology*, 21(4): 274-279, 2001
806. RAHAMA SM, Mohamed HN, Khider EH, Abuelmaali S, Elaagip AH, Environmental Pollution Of Lead İn Traffic Air And Blood Of Traffic Policemen İn Khartoum State-Sudan, *East Afr J Public Health*, 8(2): 138-140, 2011
807. Gil F, Hernandez AF, Marquez C, Femia P, Olmedo P, Lopez-Guarnido O, Pla A, Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population, *Sci Total Environ*, 409(6): 1172-1180, 2011
808. IARC 2012, A review of human carcinogens. C. metals, arsenic, fibres and dusts. In: International Agency for Research on Cancer: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100 (C), 2012
809. Herber RFM, Chrgstensen JM, Sabbgong E, Critical evaluation and review of cadmium concentrations in blood for use in occupational health according to the TRACY protocol, *Int Occup Environ Health*, 69: 372-378, 1997
810. Clausen J, Rastogi SC, Heavy Metal Pollution Among Autoworkers. II. Cadmium, Chromium, Copper, Manganese and Nickel, *British Journal Of Industrial Medicine*, 34: 216-220, 1977
811. Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM, Farahat SE, Reference intervals of cadmium, lead, and mercury in blood, urine, hair, and nails among residents in Mansoura City, Nile Delta, Egypt, *Environ. Res. Sect. A*, 90: 104-110, 2002
812. Khassouani CE, Soulaymani R, Mauras Y, Allain P, Blood cadmium concentration in the population of Rabat area/Morocco, *Clin. Chim. Acta*, 302: 155-160, 2000

813. Alimonti A, Bocca B, Mannella E, Petrucci F, Zennaro F, Cotichini R, D'Ippolito C, Agresti A, Caimi S, Forte G, Assessment of reference values for selected elements in a health urban population, *Ann. Ist. Super. Sanita*, 41: 181-187, 2005
814. Akıncı İH, Kan Bankası Donörlerinden Alınan Kanlarda Toksik Metal ve İz Element Düzeyleri, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Adli Bilimler ABD, Doktora Tezi, Ankara, 2012
815. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B, German environmental survey (GerEs III): Environmental pollutants in blood of the German population, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 205: 297-308, 2002
816. Batariova A, Spevackova V, Benes B, Cejchanova M, Smid J, Cerna M, Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values, *Int J Hyg Environ Health*, 209(4): 359-366, 2006
817. Dell'Omo M, Muzi G, Piccinini R, Gambelunghe A, Morucci P, Fiordi T, Ambrogi M, Abbritti G, Blood cadmium concentrations in the general population of Umbria, Central Italy. *Sci Total Environ*, 226: 57-64, 1999
818. Forte G, Madeddu R, Tolu P, Asara Y, Marchal JA, Bocca B, Reference intervals for blood Cd and Pb in the general population of Sardinia (Italy), *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214 (2): 102-109, 2011
819. Roggi C, Sabbioni E, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Hansen B, Silva S, Maccarini L, Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union IX. Harmonization of statistical treatment: Blood cadmium in Italian subjects, *Sci. Total Environ*, 166: 235-243, 1995
820. Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Bozzoli L, Gallorini M, Nicolau G, Alessio L, Capodoglio E, Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects, *Sci. Total Environ*, 95: 89-105, 1990
821. Moreno MA, Marin C, Vinagre F, Ostapczuk P, Trace element levels in whole blood samples from residents of the city Badajoz/Spain, *The Science of the Total Environment*, 229: 209-215, 1999
822. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A, Cadmium in blood and urine -impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking- association of renal effects, *Environ. Health Perspect*, 110: 1185-1190, 2002
823. Heitland P, Köster HD, Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS, *J. Trace Elem. Med. Biol*, 20: 253-262, 2006
824. Gouille JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Laine 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*, 153: 39-44, 2005

825. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A, Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008–2010, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220 (2): 341-363, 2017
826. Government of Canada The Minister of Health, Second Report on Human Biomonitoring Of Environmental Chemicals in Canada, Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009-2011), Published by authority of the Minister of Health, 2013
827. Yedomon B, Menudier A, Des Etangs FL3, Anani L, Fayomi B, Druet-Cabanac M, Moesch C, Biomonitoring of 29 trace elements in whole blood from inhabitants of Cotonou (Benin) by ICP-MS, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 43: 38-45, 2017
828. McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, Palmer CD, Parsons PJ. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York City adults, *Environ. Health Perspect.* 115: 1435-1441, 2007
829. Waseem A, Arshad J, A review of Human Biomonitoring studies of trace elements in Pakistan. *Chemosphere*, 163: 153-176, 2016
830. Thomas VM, Socolow RH, Fanellg JJ, Spgro TG, Effects of reducing lead in gasoline: An analysis of the international experience, *Environ. Sci. Technol*, 33: 3942-3948, 1999
831. Vural N, Güvendik G, Ankara’da hava ve insanlarda kan kurşun seviyesinin araştırılması, *Doğa Bilim Dergisi*, 7: 191-200, 1983
832. NIH 2018, Lead, Your Environment and Your Health, National Institute of Environmental Health Sciences web site, 2018
<http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/lead/> Erişim tarihi: 23.10.2018
833. NTP 2012, Monograph on Health Effects of Low-level Lead, National Toxicology Program. US Department of Health and Human Services, 2012
834. Aliasgharpour M, Hagani H, Impact Of Occupational Lead Exposure On Industrial Workers Health Condition In Tehran-Iran, *Eastern Journal of Medicine*, 10: 20-23, 2005
835. Shah F, Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Baig JA, Shah AQ, Khan S, Kolachi NF, Wadhwa SK, Evaluation of status of trace and toxic metals in biological samples (scalp hair, blood, and urine) of normal and anemic children of two age groups, *Biol. Trace Elem. Res*, 141: 131-149, 2011
836. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Kandhro GA, Baig JA, Shah AQ, Khan S, Kolachi NF, Wadhwa SK, Shah F, Jamali, MK, Arain MB, Evaluation of cadmium, chromium, nickel, and zinc in biological samples of psoriasis patients living in Pakistani cement factory area, *Biol. Trace Elem. Res*, 142: 284-301, 2011

837. Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Den Hond E, Sioen I, Bruckers L, Nawrot T, Nelen V, Van Den Mierop E, Morrens B, Loots I, Van Larebeke N, Leermakers M, Trace metals in blood and urine of newborn/ mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011), *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 217: 878-890, 2014
838. White MA, Sabbioni E, Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population, *Sci. Total Environ*, 216: 253-270, 1998
839. Sabbioni E, Minoia C, Pietra R, Fortaner S, Gallorini M, Saltelli A, Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. II. Examples of strategy adopted and trace element analysis of blood, lymph nodes and cerebrospinal fluid of Italian subjects, *Sci. Total Environ*, 120: 39-61, 1992
840. El-Badry A, Rezk M, El-Sayed H, Mercury-induced Oxidative Stress May Adversely Affect Pregnancy Outcome among Dental Staff: A Cohort Study, *Int J Occup Environ Med*, 9(3): 113-119, 2018
841. Schaumlöffel D, Nickel species: Analysis and toxic effects, *J. Trace Elem. Med. Biol*, 26: 1-6, 2012
842. Tomei F, Rosati MV, Ciarrocca M, Marchetti MR, Baccolo TP, Anzelmo V, Tomao E, Urban Pollution and Nickel Concentration in Serum, *International Journal of Environmental Health Research*, 14 (1): 65-74, 2004
843. Buico A, Cassino C, Ravera M, Betta PG, Osella D, Oxidative stress and total antioxidant capacity in human plasma. *Redox Report*, 14(3): 125-131, 2009
844. Çakmak A, Zeyrek Z, Kürkcü R, Ataş A, Çimen E, Ocak AR, Erel Ö, Evaluation of Systemic Oxidant and Antioxidant Status in Amateur Adolescent Athletes, *Türkiye Klinikleri JMedSci*, 29(2): 367-374, 2009
845. Yedekçi AB, Manisa ve Yöresindeki Sağlıklı Bireylerde Serum Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Referans Aralıklarının Belirlenmesi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, Uzmanlık Tezi, Manisa, 2012
846. Ertürk B, Akciğer Kanseri Hastalarında Malonaldehit ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyi Ölçümü ile Oksidan-Antioksidan Dengenin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006
847. OSHA 2003, OSHA Guide: Cadmium, US Department of Labor Occupational Safety and Health Administration, OSHA 3136-08R, 2003
https://www.osha.gov/Publications/3136-08R-2003-English.html#requirements_medical; Erişim tarihi: 22.10.2018

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Kararı

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DICLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
KARAR					
Prof. Dr. Ali CEYLAN, Dr. F. Sacit ÖZTOPRAK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Kapalı otoparklarda çalışanlarda egzoz gazı kirliliğine bağlı ağır metal ve total anti oksidan kapasitesi seviyelerinin ölçülmesi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "The measurement of blood heavy metal and total anti-oxidant capacity due to being exposed to exhaust gas in people working in parking garage" planned by Ali CEYLAN, F. Sacit ÖZTOPRAK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 02.06.2016	Saat (Hour): 13:00-13:00		
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Aydın İÇE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	UNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BİRANCI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın İÇE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
2	Yrd. Doç. Dr.	Bekir KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Siğiricilik	
3	Prof. Dr.	Selçuk ÖZGEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	AH Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KILIC	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANIRLI	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BOYCE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Yeni doğum	
8	Doç. Dr.	Uğur ZİYAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Psikiyatri	
9	Doç. Dr.	Orhan ATIL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi İlaç Bilimi	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur CEYLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Neuroloji	
11	Arş. Gör.	Sahin KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Arş. Gör.	

9.2. Onam Formu

KAN ÖRNEĞİ ALMA HASTA ONAM FORMU

Hastanın Adı, Soyadı:..... Doğum Tarihi: .../.../

Bu onam formu size anlatılan işlemin “nasıl?”, “neden?” gerçekleştirilmek istendiğinin, “işlemin gerçekleştirilmesi sırasında ya da sonrasında hangi yan etki ya da istenmeyen olaylar olabileceği”, bu işlemin “alternatifinin olup olmadığı” konusunda sizi aydınlatmak için hazırlanmıştır. Bu formu okuyup, imzalayarak işlem konusunda aydınlatıldığınızı ve işlemin yapılmasına rıza gösterdiğinizi beyan etmektesiniz. Form içerisinde anlamadığınız noktaları doktorunuza sorabilirsiniz. Bu formu okuyup anlayıp imzladıktan sonra rızanızı geri çekmekte özgürsünüz.

KAN ALMA İŞLEMİ NEDİR? Hastanın toplar damarından kan alma işlemidir.

BU İŞLEM NASIL YAPILIR? 1. Öncelikle, kan alınmasına engel bir durumun olup-olmadığı (örneğin: pıhtılaşma bozukluğu gibi) sorgulanır. Eğer sorgulanmadı ise bu durumu doktor ya da hemşirenize bildiriniz. 2. Kan alınacak uygun damar belirlenir, üst kısmından turnike bağlanarak damarın belirginleşmesi sağlanır. 3. Damara girilecek bölge alkolle temizlenir. 4. İğne ile damara girilir. 5. Turnike açılır ve kan iğneye çekilir. 6. İğne damardan çıkarılır, kanama duruncaya kadar üzerine pamukla bastırılır

BU İŞLEM NEDEN YAPILIR? Katılmayı kabul ettiğiniz çalışma için alınacak kan örneği bu şekilde sizden alınabildiği için .

BU İŞLEME BAĞLI GELİŞEBİLECEK İSTENMEYEN ETKİLER NELERDİR? 1. İğne girerken ve işlemden sonra ağrı 2. İşlem yapılan yerde morarma

BU İŞLEMİN RİSKLERİ NELERDİR? 1. İğnenin damar dışına çıkması 2. İğne yeri etrafında kan toplanabilir. (hematom) 3. Enfeksiyon (mikrop kapma) sonucu damar boyunca ağrı, kızarıklık, şişlik gelişebilir. 4. Damarın içinde pıhtı gelişmesi, toplardamar tıkanıklığı gelişimine neden olabilir. 5. İğnenin atardamara girebilir 6. Damar içine hava girebilir, buna bağlı olarak hava tıkaçı oluşabilir. Bu tıkaç kalıcı sakatlıklara neden olabilir.

BU İŞLEMİN DAHA BASİT BİR ALTERNATİFLERİ VAR MIDIR? İlaçların damardan alınışı işleminin daha basit bir alternatifi yoktur. Doktorunuza bu ilacın başka bir yolla alınabilip-alınamayacağını sorabilirsiniz.

HASTA ONAMI: Damar yolu ile kan örneği alınması ile ilgili yukarıda Sayın Dr. F. Sacit Öztoprak tarafından Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim) ve istemediğim takdirde bana ait verilerin çalışma amaçlı kullanılmayacağı bilgisi verilmiştir. Tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımbelli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Kan örneği almak için yapılması planlanan işlemin Dr. F. Sacit Öztoprak tarafından gerçekleştirilmesine kendi rızamla izin veriyorum. Ek açıklamaya gerek duymadan, hiçbir baskı altında kalmadan ve bilinçli olarak bu formu imzalıyorum. Tarih:/...../201 Saat: /.... Hastanın Adı-Soyadı:.....

Yukarıda ismi yazılı hasta tarafımdan yapılacak kan örneği alma işlemi, bunun nedeni ve bu işlemin komplikasyonları (istenmeyen durumlar) ile ilgili yukarıdaki bilgiler hastaya açıkça anlatılmıştır. Hasta işleme yönelik yeterince aydınlandığına dair kendi rızası ile bu formu imzalayarak onaylamıştır.

Dr. F. Sacit Öztoprak

9.3. Anket Formu

Form No:	Düzenleme Tarihi: / /
1) Adı Soyadı:	
2) Doğum Tarihi:	
3) Doğum Yeri:	
4) Medeni Hali: 1) Bekar 2) Evli 3) Boşanmış/Dul	
5) Eğitim Düzeyi: 1) Okur-yazar değil 2) Okur-yazar 3) İlkokul 4) Ortaokul 5) Lise 6) Üniversite	
6) Aylık kazancı: 1) 1000 tl den az 2) 1001-1500 tl 3) 1501-2000 tl 4) 2001tl üstü	
7) Sosyal güvencesi: 1) Yok 2) GSS 3) SGK 4) Özel sigorta	
8) Telefon numarası:	
9) Sigara kullanımı: 1)Yok 2) 1-5ad/gün 3) 6-10 ad/gün 4) 11-20 ad/gün 5) 21 ve üzeri ad/gün	
10) Alkol kullanımı: 1)Yok 2) 35 cc/gün den az 3) 35-70 cc /gün arası 4) 70cc ve üzeri/gün	
11) Madde kullanımı: 1)Yok 2) Ara-sıra 3) Haftada bir 4) Her gün	
12) Evdeki kişi sayısı: 1) Sadece kendi 2) 2-5 arası 3) 6-10 arası 4) 11 ve üzeri	
13) Oturulan konut tipi: 1) Apartman dairesi 2) Müstakil ev 3) Köy evi	
14) Isınma şekli: 1) Kalorifer 2) Soba 3) Elektrik 4) Diğer	
15) Evdeki oda sayısı: 1) 1 oda 2) 2 oda 3) 3 oda 4) 4 ve üzeri	
16) Geçirdiği önemli hastalıklar: 1) Yok 2) KVS 3) Endokrin 4) Psikiyatri 5) Hematoloji 6) GİS 7) Diğer	
17) Geçirdiği önemli ameliyatlara: 1) Yok 2) Var (.....)	
18) Geçirdiği önemli kazalar: 1) Yok 2) Var (.....)	
19) Kronik bir hastalığı var mı: 1)Yok 2)Var (.....)	
20) Çalışma süresi:	
İkamet Bilgileri:	

10. ÖZGEÇMİŞ



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÖZGEÇMİŞ

Adı	F. Sacit	Soyadı	Öztoprak
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	30.06.1974
Uyruğu	T.C.	Tel	05058444949
E-posta	fsacidoztoprak@yahoo.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Uludağ Üludağ Tıp Fakültesi	1999
Lise	Diyarbakır İmam Hatip Lisesi	1992

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Pratisyen Hekim	Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü	1999-2001
Pratisyen Hekim	Diyarbakır İl Sağlık Müdürlüğü	2001-2010
Aile Hekimi	Diyarbakır İl Sağlık Müdürlüğü	2010-2018

Yabancı Dil Sınav Notu

ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
85								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82,466		
(Diğer) Puanı			

KAPALI OTOYERKLERDE ÇALIŞANLARDA EGZOZ GAZI MARUZİYETİNE BAĞLI AĞIR METAL VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%0

BENZERLİK ENDEKSİ

%0

İNTERNET
KAYNAKLARI

%0

YAYINLAR

%0

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

Alıntılar çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde