



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI TÜBÜLER HASARIN
BELİRLENMESİNDE İDRAR KİM-1 (KIDNEY INJURY MOLECULE-1)
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YALÇIN GÖKSÜGÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. MEHMET DAVUTOĞLU

KAHRAMANMARAŞ - 2015



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI TÜBÜLER HASARIN
BELİRLENMESİNDE İDRAR KİM-1 (KIDNEY INJURY MOLECULE-1)
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YALÇIN GÖKSÜGÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. MEHMET DAVUTOĞLU

KAHRAMANMARAŞ - 2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bana büyük katkısı olan, tezim konusunda bana ışık tutan ve hiçbir yardımı esirgemeyen, yoğunluğu içerisinde kıymetli zamanımı ayıran anabilim dalı başkanımız, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Davutoğlu' na,

Eğitimim boyunca, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, eğitimimizi her şeyin üstünde tutan hocalarım Prof. Dr. Şeref Olgar, Prof. Dr. Cengiz Dilber, Doç. Dr. Ekrem Güler, Doç. Dr. Mesut Garipardıç, Doç. Dr. Tefvik Demir, Doç. Dr. Fatih Temiz, Doç. Dr. Can Acıpayam, Doç. Dr. Sedat Işıkkay, Yrd. Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Yrd. Doç. Dr. Tahir Dalkıran, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar Özkars' a,

Tezimin hazırlanma aşamasında yardımcı olan değerli hocam Biyokimya AD Prof. Dr. Fatma İnanç Tolun' a,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım değerli uzmanlarımız Dr. Ahmet Köse, Dr. Yöntem Yaman, Dr. Özlem Gül, Dr. Olcay Güngör, Dr. Ahmet Kağan Özkaya, Serkan Kırık ve Yasemin Çoban' a,

İhtisas eğitimimin belirli dönemlerini birlikte geçirdiğim uzman ve adayı meslektaşlarım Dr. Ayşe Yılmaz, Dr. Esen İspiroğlu, Dr. Adem Saydam, Dr. Esra Bebek, Dr. Muhammed Üdürgücü, Dr. Emre Özdamar, Dr. Tuğba Seferoğlu, Dr. Oya Köylü, Dr. Nihal Karabel, Dr. Kadir Söylemez, Dr. Fatih Karaokur, Dr. Elif Arık, Dr. Ali Rıza Namlı, Dr. Derya Cevizli, Dr. Burcu Cantay, Dr. Zehra Kılıç, Dr. Pınar Kesik, Dr. Büşra Seğmen, Dr. Mahmut Cesur, Dr. Hatice Çevirici, Dr. Eda Özata, Dr. Gökhan Özel, Dr. Ayşe Özkan, Dr. Mustafa Özarıslan, Dr. Fuat Baştürk, Dr. Ömer Duyuran, Dr. Kaan Aslan, Dr. Ayten Yıldız, Dr. Yasin Akkuş' a,

Tez çalışmamın en kritik dönemlerinde desteğini eksik etmeyen Aile Hekimi Uzmanı Dr. Oğuz Işık' a,

Hayatım boyunca bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve tabiki intörlüğümünden asistanlık eğitimim bitene dek daima yanımda olan ve bu zorlu süreci benimle birlikte yaşayan sevgili eşim Nimet GÖKSÜGÜR' e teşekkür ederim.

Dr. Yalçın GÖKSÜGÜR

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| İÇİNDEKİLER | i |
| ŞEKİL LİSTESİ | iii |
| TABLolar DİZİNİ..... | iv |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | v |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT..... | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1 CİVA NEDİR? | 3 |
| 2.1.1 CİVANIN KULLANIM ALANLARI..... | 3 |
| 2.1.2 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI..... | 4 |
| 2.1.2 a Elemental (metalik) Civa..... | 4 |
| 2.1.2 b İnorganik Civa Tuzları..... | 5 |
| 2.1.2 c Organik Civa..... | 5 |
| 2.1.3 CİVANIN KAYNAKLARI | 6 |
| 2.1.4 CİVANIN VÜCUTTAKİ METABOLİZMASI..... | 7 |
| 2.1.5 CİVA MARUZİYETİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE EŞİK DEĞERLER..... | 9 |
| 2.1.6 CİVANIN ORGAN VE DOKULAR ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ..... | 11 |
| 2.1.6 a Nörotoksisite..... | 12 |
| 2.1.6 b Doğum Defektleri ve Üreme Sistemi..... | 12 |
| 2.1.6 c İmmün Sistem Bozuklukları..... | 12 |
| 2.1.6 d Böbreklere Etkisi | 13 |
| 2.1.7 CİVA ZEHİRLENMELERİ..... | 13 |
| 2.1.8 CİVA İNTOKSİKASYONU TEDAVİSİ..... | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.1.9 ACİL TEDAVİ VE DESTEK TEDAVİSİ | 17 |
| 2.1.10 ANTİDOT | 18 |
| 2.1.10 a Tarihçe..... | 18 |
| 2.1.10 b Günümüzde antidot kullanımı | 19 |
| 2.2 KİM-1 (KİDNEY İNJURY MOLECULE-1) | 20 |
| 2.2.1 YAPISI..... | 20 |
| 2.2.2 BÖBREKTEKİ ROLÜ | 20 |
| 2.2.3 KİM-1' İN SAPTANDIĞI DOKULAR | 21 |
| 2.2.4 KİM-1' İN SAPTANDIĞI CANLILAR..... | 21 |
| 2.2.5 BİYOMARKIR OLARAK KİM-1 | 21 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 22 |
| İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR | 23 |
| 4. BULGULAR..... | 24 |
| 5. TARTIŞMA | 34 |
| 6. SONUÇ..... | 39 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 40 |
| 8. EKLER..... | 49 |
| ÖZGEÇMİŞ | 50 |

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi

Şekil 2.2 Civanın vücuttaki metabolizması

Şekil 2.3 Küresel civa salınımı (ton/yıl)

Şekil 4.1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Şekil 4.2 Çalışma gruplarının yaşları

Şekil 4.3 Hasta ve kontrol grubundaki BUN düzeyleri

Şekil 4.4 Hasta ve kontrol grubundaki serum kreatinin düzeyleri

Şekil 4.5 Hasta ve kontrol grubundaki idrar KİM-1 düzeyleri

Şekil 4.6 Hasta grubundaki kan ve idrar civa düzeyleri

Şekil 4.7 Semptomatik hastaların kan ve idrar civa düzeyleri

Şekil 4.8 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve kan civa düzeyleri arasındaki ilişki

Şekil 4.9 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve idrar civa düzeyleri arasındaki ilişki

Şekil 4.10 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve BUN düzeyleri arasındaki ilişki

Şekil 4.11 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve serum kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı

Tablo 2.2 Ortam havasındaki civa için eşik değerler

Tablo 2.3 Civa zehirlenmesinin karakteristik bulguları

Tablo 2.4 Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları

Tablo 4.1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Tablo 4.2 Çalışma gruplarının yaşları

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubundaki BUN düzeyleri

Tablo 4.4 Hasta ve kontrol grubundaki serum kreatinin düzeyleri

Tablo 4.5 Hasta ve kontrol grubundaki idrar KIM-1 düzeyleri

Tablo 4.6 Hasta grubundaki kan ve idrar civa düzeyleri

Tablo 4.7 Semptomatik hasta sayıları

Tablo 4.8 Hasta grubundaki idrar KIM-1 ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------------------------------|---|
| AAP | Amerikan Pediatri Akademisi |
| ABY | Akut böbrek yetmezliği |
| Ag | Gümüş |
| ATSDR | Toksik Madde ve Hastalıkları Kayıt Ajansı |
| BAL | British anti-Lewisite= dimerkaprol= |
| BUN | Kan üre nitrojeni |
| CH ₃ Hg | Metil civa |
| cm ³ | Santimetre küp |
| Cu | Bakır |
| DMPS | 2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit'dir |
| DMSA | meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit |
| FDA | Amerikan Yiyecek ve İlaç Dairesi |
| Gr | Gram |
| HAVCR-1 | Hepatit A Virüs Hücrel Reseptör - 1 |
| Hg | Civa |
| Hg ₂ Cl ₂ | Civa (iki) klorür |
| HgCl ₂ | Civa (bir) klorür |
| ICP-MS | Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer |
| IL-18 | İnterlökin 18 |
| IUPAC | İnternational Union of Pure Applied Chemistry |
| Kg | Kilogram |
| KİM-1 | Kidney injury molecule-1 |
| L | Litre |
| LD | Letal doz |
| LOAEL | Toksik etkinin görüldüğü en düşük düzey |
| m ³ | Metre küp |
| mcg | Mikrogram |
| MDH | Minimal Değişim Hastalığı |
| Mg | Miligram |
| MÖ | Milattan Önce |

| | |
|-------|--|
| MS | Milattan Sonra |
| Ng | Nanogram |
| NOAEL | Toksik etkinin görüldüğü en yüksek düzey |
| SH | Sülfidril grubu |
| Sn | Kalay |
| TFEC | 1,1,2,2-tetrafloroetil |
| TİM-1 | T-hücre İmmünglobin Müsin-1 |
| TLV | Civa buharı konsantrasyonu |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |
| Yy | Yüzyıl |
| Zn | Çinko |

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI TÜBÜLER HASARIN
BELİRLENMESİNDE İDRAR KİM-1 (KIDNEY INJURY MOLECULE-1)
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Yalçın GÖKSÜGÜR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Aralık - 2015

ÖZET

Civa oda ısısında sıvı halde olan tek metal olup, kolayca buharlaşabilir. Metalik civa, inorganik ve organik civa bileşikleri; kağıt, deri ve boya endüstrisi, elektrikli cihazlar, pil, barometre ve termometre ölçüm aletleri yapımında, antiseptik olarak ve diş hekimliğinde amalgam dolgu yapımında kullanılmaktadır. Civanın toksik etkisi kimyasal bileşimine ve maruziyet yollarına göre değişir. Genel olarak civa başlıca sinir sistemini ve böbrekleri etkiler. Hayvan deneylerinde ve kronik civa maruziyeti olan yetişkin insanlarda civanın nefrotoksik etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Biz akut elemental civaya maruz kalmış çocuklarda tübüler hasar gelişip gelişmediğini ve KİM-1 biyomarkırının serum kreatinin, BUN ve proteinüri gibi klasik yöntemlerle korelayonunu literatür bilgileri ışığında göstermeyi amaçladık.

Bu amaçla bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğine 20 Şubat - 3 Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve kan civa düzeyi 10 mikromol/ml' nin üzerinde ya da idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml' nin üzerinde olan 37 çocuk hasta ve herhangi bir nedenle polikliniğe başvurup bilinen üriner sistem hastalığı olmayan 34 çocuk çalışmaya alındı. Alınan kanlardan serum kreatinin ve BUN düzeyleri çalışıldı. İdrar örneklerinden ise biyokimyasal yöntemlerle hematüri ve proteinüri, mikro elisa yöntemiyle idrar KİM-1 (Kidney injury molecule-1) düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamızda civa intoksikasyonu tanısı almış hastalarla kontrol grubu arasında serum kreatinin ve idrar KİM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$). Her iki grubunda BUN düzeyleri normal değerlerde olmasına rağmen hasta

grubunun BUN değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Hiçbir hastada hematüri ve proteinüriye rastlamadık.

Literatürde benzer çalışmalar hayvan ve yetişkin insan kaynaklı iken, çalışmamızın ocuk kaynaklı olması ayrı bir önem taşımaktadır. Ancak civanın etkisinin uzun dönemde devam etmesi nedeniyle bu hastaların aralıklı takipleri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Civa, KİM-1, kreatinin, tübüler hasar

Sayfa Sayısı: 64

Danıřman: Prof. Dr. Mehmet DAVUTOğLU

**EVALUATION OF URINE KIM-1 (KIDNEY INJURY MOLECULE – 1) LEVELS IN
ACUTE MERCURY INTOXICATION RELATED TUBULER INJURY**

MD. Yalcin GOKSUGUR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

December - 2015

ABSTRACT

Mercury is the only metal that liquid at room temperature and it can vaporize easily. Elemental mercury, inorganic and organic mercury are used in paper, leather and paint industries, manufacture of technical instruments, batteries, barometers, thermometers and also used as antiseptic agent and a component of dental silver amalgam. Toxic effects of mercury depends on the way of exposure and the type of chemical compositions of mercury. In general, mercury effects primarily nerve system and kidneys. There is a lot of cases about people and animal experiments that showed the nephrotoxic effects of mercury. We worked for find out if the children with exposure of elemental mercury get tubular injury or not. In the light of the presented literature we also try to find out the correlation between KIM-1 biomarker and classical biomarkers such as; serum creatinin, BUN and proteinuria.

For this purpose at 20 february – 3 march 2013, 37 children patients which blood mercury levels more than 10 mmol/ml or urine mercury levels more than 15 mmol/ml and 34 other children patients with no kidney problems who apply to pediatric and pediatric neurology department of Kahramanmaraş Sütcü İmam University Education and Research Hospital included in this study. Serum creatinin and BUN levels worked from blood samples. Proteinuria and hematuria worked with biochemical analysis of urine samples and KIM-1 biomarkers worked with microelisa.

In our study, we could not find any significant difference about serum creatinin and KIM-1 levels between patient of mercury exposure and control group ($p>0,05$). The patient with mercury exposure have the higher levels of BUN compared the control group even this two groups have normal BUN levels ($p<0,05$). We could not find proteinuria and hematuria in any patient.

Our study have a speciality because the present studies in literature are about the animal experiments or adult patients but our study is about pediatric patients. But we must see

this patient intermittently for monitorizing, clinical observations and laboratuary investigations because of the mercury' s continuously long term effects.

Key words: Mercury, KIM-1, creatinin, tubuler injury

Page number: 64

Advisor: Prof. Dr. Mehmet DAVUTOGLU

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Civannın 3 formu vardır. Bunlar; elemental civa, organik civa ve inorganik civadır. Elemental civa oda sıcaklığında gümüş renginde ve akışkan haldedir. Organik civa bileşikleri civa ve karbon birleşmesi ile ortaya çıkar ve doğada kendiliğinden oluşabilir.

Suda ve toprakta yaşayan mikroorganizmalar elemental ve inorganik civayı, organik civaya dönüştürürler. Organik civa yemekte biriken formudur (1). Civa teknolojik ve tıbbi aletlerin üretiminde kullanıldığı gibi bazı floresan lamba tiplerinin üretiminde ve amalgam diş dolgusunda da kullanılır. Civa bir zamanlar sifiliz ve bazı diğer enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılırdı ve günümüzde halen aşılarda ve bazı ilaçların içinde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Civa vücudumuza direkt inhalasyon, oral yolla ve deriden absorpsiyon ile girebilir. İntravenöz civa enjeksiyonu genellikle intihar girişimlerinde görülür.

Civannın böbrek dokusuna güçlü afinitesi vardır. Nefrotoksitesisi çoğunlukla nefrotik sendrom ve tübüler hasar olarak ortaya çıkar (2,3).

Böbrek proksimal tübüleri, özellikle pars rekta veya S3 segmenti iyonik civanın birikmek ve inorganik veya elemental civaya maruziyetten sonra toksisite oluşturmak için için primer hedef bölgeleridir. Toksik etki daha şiddetli ise S1 ve S2 segmentleri de civa birikmesinden hasar görebilir (4). Civannın glutatyon, sistein ve metallothionein gibi üzerinde sülfidril grupları bulunan vücut proteinlerine karşı yüksek afinitesi vardır (5,6). Anahtar enzimleri ve yapısal veya fonksiyonel proteinleri bağlaması civannın toksik etkisinin ortaya çıkmasına neden olur (7). Civannın intraselüler thiol mekanizması, oksidatif stres, lipid peroksidasyon, mitokondrial fonksiyon ve intraselüler kalsiyum iyonu dağılımına etkilerinin böbrek hasarına yol açtığı düşünülmektedir.

Akut renal tübüler hasarın sensitif, spesifik ve erken biyomarkırlarının geliştirilmesi ilaç etkileşimlerinin ve medikal cihazlardan istenmeden salınan bileşenlerin nefrotoksik etkilerini tespit etme imkanlarını arttıracaktır. Daha duyarlı nefrotoksitesite markırları ABY tanısının daha erken konmasını ve daha erken müdahale ederek böbreğin rezidüel fonksiyonunu korumasını sağlayacaktır.

Artan sayıdaki hayvan çalışmaları böbrek hasarı için non-invaziv marker olarak idrardaki KİM-1' in faydalı olduğunu göstermektedir.

Üriner KİM-1, böbrek epitel hücrelerinde bulunan normal proksimal tübül hücrelerini fagositlere çeviren temizleyici bir reseptördür. KİM-1 ekspresyonu normal proksimal tübül hücrelerinde ölçülemez, hasar veya diferansiyasyonla önemli derecede upregüle olur. En fazla hücrenin apikal bölgesinde eksprese olur ve idrarla atılır. İdrardaki varlığı böbrek hasarı için son derece spesifiktir. Başka hiçbir organın KİM-1 ekspresyonunu ve böbrekten atılımını etkilemediği gösterilmiştir. Çok sayıda prelinik çalışmada ve çeşitli toksinleri içeren çok sayıda böbrek hasarında, hasar markeri olarak BUN ve kreatininden çok daha spesifik olduğu gösterilmiştir.

Bu nedenle civa intoksikasyonu sonrasında akut tübüler hasarı değerlendirmek üzere idrarda KİM-1 çalışmayı planladık. Literatürde ağır metal zehirlenmesine bağlı oluşan tübüler hasarın belirlenmesinde çok sayıda invaziv hayvan deneyleri olmasına rağmen bu kadar geniş bir insan serisinde civaya doğrudan maruziyet ve civa intoksikasyonuna bağlı tübüler hasarın değerlendirilmesinde KİM-1'in noninvaziv ve klasik yöntemler olan serum kan üre nitrojeni ve kreatinin ölçümlerine göre çok daha spesifik bir biyomarkır olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma olmaması, bundan sonraki civa zehirlenmesi vakalarında tübüler hasarı belirlemek amacıyla noninvaziv biyomarkırların kullanılmasına ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 CİVA NEDİR?

Cıva hava, su ve toprakta bulunabilen bir elementtir ve bu ortamlarda elemental ya da metalik cıva, inorganik cıva veya cıva tuzları ve organik cıva olmak üzere üç formda bulunur (8,9). Cıva oda ısısında sıvı halde olan tek metal olup, gümüş beyazı rengi ile ilgi çeker. Yüksek buharlaşma basıncı nedeni ile uçucu olabilmektedir. Farklı oksidasyon dereceleri mevcuttur ve farklı organomercurik bileşikler oluşturabilmektedir. Bu özellikleri cıvanın toksisitesine katkıda bulunmaktadır (11). Cıvanın Latince adı olan hydrargyros bu özelliğe işaret etmekte olup elemental sembolü olan Hg bu kelimedenden türetilmiştir. Cıva uzun zamandır kullanılmakta olup eski Mısır mezarlarında (M.Ö. 1500) cıva kalıntıları tespit edilmiştir (10). Bir endüstri zehirlenmesi olarak cıva zehirlenmesi Hindistan’ da M.Ö. 500 yılından beri bilinmektedir. Cıvadan ileri gelen stomatitler ise ilk defa M.Ö. birinci yüzyılda (yy) tarif edilmiştir. Fransa’ da 1685 yılında şapkacılıkta cıva nitratın kullanılmaya başlamasıyla cıva zehirlenme vakaları görülmeye başlamıştır. Literatürde cıva stomatitlerine ait yayınlara 1935 yılında cıva ve bizmut ile yapılan sifiliz tedavileri sırasında rastlanılmıştır (11).

Ağır metaller biyolojik süreçlere katılma derecelerine göre yaşamsal ve yaşamsal olmayan olarak sınıflandırılırlar. Yaşamsal olarak tanımlananların organizma yapısında belirli bir konsantrasyonda bulunmaları gereklidir ve bu metaller biyolojik reaksiyonlara katıldıklarından dolayı düzenli olarak besinler yoluyla alınmaları zorunludur. Örneğin bakır hayvanlarda ve insanlarda eritrositlerde ve birçok oksidasyon ve redüksiyon sürecinin vazgeçilmez parçasıdır (12).

Buna karşın yaşamsal olmayan ağır metaller çok düşük konsantrasyonda dahi psikolojik yapıyı etkileyerek sağlık problemlerine yol açabilmektedirler. Bu gruba en iyi örnek kükürtlü enzimlere bağlanan cıvadır (12).

2.1.1 CİVANIN KULLANIM ALANLARI

Eşsiz fiziksel özellikleri nedeni ile cıva tarih öncesinden günümüze kadar kullanım alanı bulmuştur. Kırmızı cıva cevheri, 10000 yıl öncesinden kalan renkli mağara çizimlerinde (cinnabar, cıva sülfür) tespit edilmiştir. Mesleki Hg zehirlenmeleri 19. yüzyılda ayna ve şapka

üretim sanayilerinde olmuştur (14). Civa hala sfingomanometre, manometre, termometre, barometreler olmak üzere birçok teknik ve tıbbi alet imalatında kullanılmaktadır. Sıvı Hg, ezilmiş cevher veya tortularından altın konsantre etmek için kullanılabilir. Bu teknik madenciler için tehlike oluşturmaktadır ve bazı ülkelerde hala kullanılmaktadır. Brezilyada 500.000 madenci hala tortulardan altın konsantre etmek için Hg kullanmaktadır (13). Bu da önemli bir çevresel bulaşmaya neden olabilir (14). Orta çağ boyunca Hg tuzları frengi gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Psöriazis ve güçlü bir diüretik olarak kalp yetmezliğinde kullanımı 20. yüzyıla kadar devam etmiştir. Bazı Hg bileşiklerinin kısıtlı kullanımı tıpta devam etmektedir (aşı, antiseptikler, cilt merhemleri) (13). Amalgam diş dolguları diş hekimliğinde dünya genelinde yüz milyonlarca insanda kullanılmaktadır. Amalgam veya gümüş dolgu %50 metalik Hg ve metal tozu (gümüş, kalay, bakır ve çinko) karışımından oluşmaktadır (13).

2.1.2 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI

Kimyasal olarak civa ve bileşikleri 3 ayrı kategoride incelenebilir ;

1. Elemental civa (civa buharı)
2. inorganik civa veya civa tuzları
3. Organik civa bileşikleri (15).

2.1.2 a Elemental (metalik) Civa

Elemental civa oda sıcaklığında buharlaşabilir ve buharı akciğerden hızla emilerek, merkezi sinir sistemine dağılabilir. Havadaki tanecik miktarının 10 mg/m^3 ' ün üzerinde olması yaşamı tehdit eder. 1 mg/m^3 ' ün üzerindeki konsantrasyonlarda ise kimyasal pnömoni oluşabilir. Özellikle diş hekimi muayenehanelerinde olması gerekenden fazla civa buharı vardır. Elemental civa kolaylıkla deriden emilebilir. Civaya korunmasız dokunmak ciddi zehirlenmelere yol açabilir (16). Elemental civanın parlak, kurşuni görünümü çocuklar için oldukça ilgi çekicidir (17).

Yüksek düzeylerde civa maruziyeti sinir sistemi, cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistemde bulgulara neden olabilir. Pulmoner ödem, bronş epitelyumunda erozyon, asidoz, koma ve ölüm görülebilir. Mortalitenin primer nedeni akciğer hasarıdır.

Öksürük, ateş, tremor, halsizlik, dispne, gingivit, halüsinasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir (18). Karın ağrısı, kas krampları, dermatit, ishal ve metalik tat hissi de oluşabilir. Kronik civa maruziyetinde ekstremitelerde persistan, istemsiz hareketler, ambliyopi, polinöropati, gingival hipertrofi görülebilir (19).

2.1.2 b İnorganik Civa Tuzları

$HgCl_2$ (civa iki klorür) ve Hg_2Cl_2 (civa bir klorür) gibi civa tuzları sanayide kullanılmaktadır. $HgCl_2$ daha toksiktir. Civa tuzları özellikle gastrointestinal sistemi etkiler ve ciddi renal hasara yol açabilir. Proteinüri, idrarda granüler silendir, tübüler hasara bağlı piyüri, nefrotik sendrom, oligüri ve anüriye yol açabilir (20). Civa tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilir (21). Akut ölümcül oral civa klorür dozu yaklaşık 1-4 g' dir. % 0.2-0.8 oranında civa klorür içeren periton yıkama solüsyonlarının kullanımının ciddi zehirlenme tablosu ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir (21).

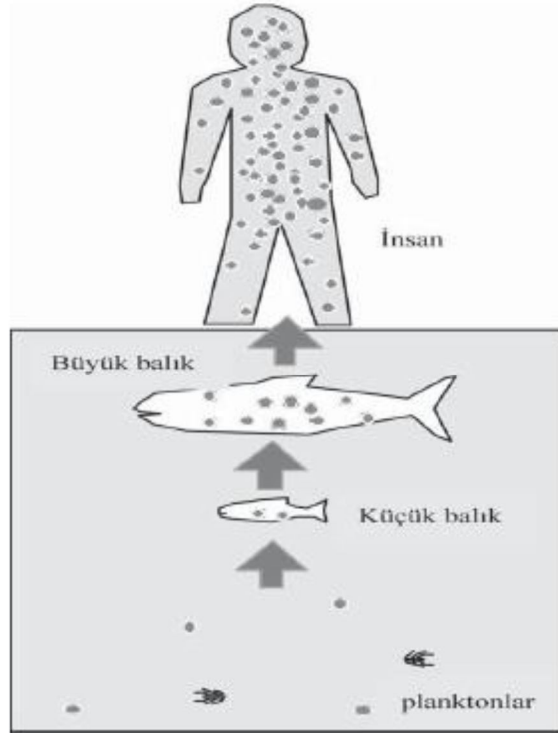
2.1.2 c Organik Civa

Genelde organik civa bileşikleri de toksiktir. Beyin ve karaciğer hasarına yol açabilirler. En tehlikeli civa bileşiği, dimetil civadır. Son derece toksiktir. Birkaç mikrolitresi deriye ya da lateks eldivene bile yayılsa ölüme yol açabilir (22). Metil civa teratojendir. Plasentayı geçebilir. Anne sütüne de geçişi vardır (23). Civa krom gibi antiseptikler, ciltten çok az miktarda emilmelerine karşın nadiren enfekte omfaloselde lokal kullanımlarının zehirlenmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Organik civa zehirlenmelerinde hafif semptomların yanı sıra ağır parestezi, dizartri, ataksi, görme alanı daralması, işitme kaybı, körlük, mikrosefali, spastisite, paralizi ve koma gelişebilir.

Elemental civa bunların arasında en uçucu olandır. Kazara ortama civa dökülmesi ya da civanın uygunsuz kullanılması durumunda veya havalandırmanın yetersiz olduğu klinik ve laboratuvarlarda çalışıldığında, elementer formdaki civadan kronik olarak etkilenilebilir. İnorganik civa veya civa tuzları, bir veya iki değerlikli civa tuzları olarak bulunabilir. Organik civa bileşikleri karbon atomuna tek kovalent bağla bağlanan civa içermektedir ve bu gruptaki bileşikler çeşitli toksik etkiler meydana getirebilirler. Bunlardan alkil-civa tuzları en toksik karakterde olanlardır, en yaygın bulunanı ise metil civadır (24).

2.1.3 CİVANIN KAYNAKLARI

Atmosferde bulunan civanın % 99' u civa buharı şeklindedir (25). Civa buharı atmosferde yıllarca değişmeden kalabilmektedir. Bu özelliği civanın atmosfer aracılığı ile her yere dağılımına izin verir. Atmosferdeki Hg konsantrasyonunun insanın temas ettiği civaya katkısı düşüktür. Elemental civa, oksidasyona uğrayarak suda daha iyi çözünen iyonik forma dönüşür (Hg^{++}) ve yağmur sularına karışır. Doğadaki Hg^{++} nin bir kısmı suda yaşayan bazı bakteriler tarafından metil civaya (CH_3Hg) dönüştürülür. Metilasyon Hg^{++} ile bakteriler tarafından üretilen metilkobalamin bileşiği arasındaki nonenzimatik bir reaksiyondur. Metil civa balık ve deniz memelilerinde birikerek, sudaki besin zincirinin en üstünde yer alan avcı balıklarda en yüksek düzeylere ulaşır. İnsanlar bu tür balıkları tüketerek metil civayla temas ederler (25,26). Bu balıklarla beslenen insanlarda yüksek oranda toksik maddeyi vücutlarına alırlar (27) . Şekil 2.1' de bu döngü özetlenmiştir (28) .



Şekil 2.1. Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi (28)

İnsanların çeşitli yollarla almış oldukları civa buharı ve inorganik civa bileşiklerinin ortalama tahmini günlük alım değerleri Tablo 2.1' de verilmektedir (29,30).

Tablo 2.1 Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı

| Ortam | Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı (μg) ^a | |
|----------------|---|----------------------------|
| | Civa buharı | İnorganik civa bileşikleri |
| Atmosfer | 0,04-0,2 (0,03-0,16) ^b | 0 ^c |
| Gıda: Balık | 0 | 0,6 ^d (0,06) |
| Gıda: Diğer | 0 | 3,6 (0,36) |
| İçme suyu | 0 | 0,05 (0,005) |
| Dental amalgam | 1,2-27 (1-21,6) | 0 |
| Toplam | 1,2-27 (1-22) | 4,3 (0,43) |

^a Parantezlerdeki rakamlar farmokinetik parametrelerden hesaplanan vücutta tutulmuş civa miktarlarıdır, örneğin solunan civa buharının % 80'i ve inorganik civanın % 10'u tutulur.

^b Havadaki civa konsantrasyonunu 2-10 ng/m³ ve 20 m³'lük günlük solunum hacmi olduğu kabul ediliyor.

^c Civa buharından başka civa türlerinin atmosferdeki konsantrasyonunun ihmal edilebilir olduğu kabul ediliyor.

^d Yenilebilir balık dokularındaki toplam civanın % 20'sinin inorganik civa bileşikleri formunda olduğu kabul ediliyor. Balık tüketiminin bireyler ve toplumlar arasında önemli derecede değişebilirliğine dikkat edilmelidir.

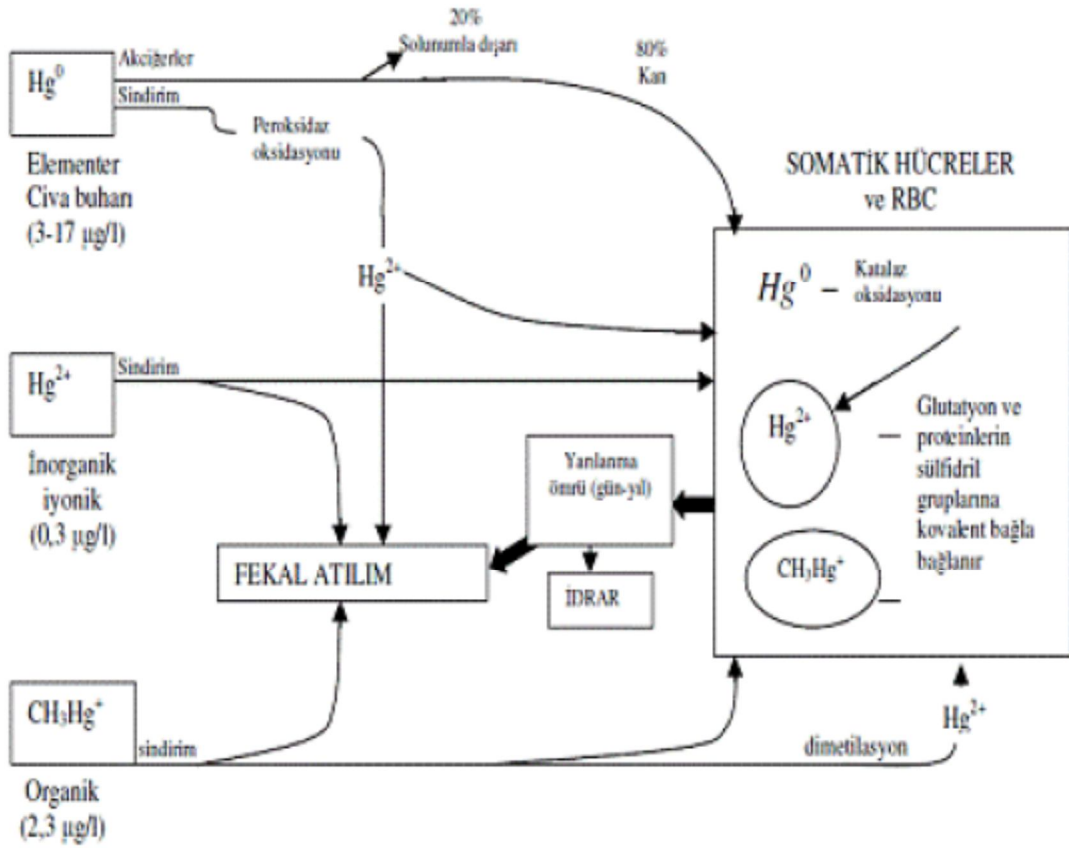
2.1.4 CİVANIN VÜCUTTAKİ METABOLİZMASI

Civanın vücuttaki metabolizması, iyonik, organik veya elementer formda oluşuna ve ne şekilde maruz kaldığına bağlıdır. Civa iyonları (Hg^{+2}) amalgam dolguların korozyonu neticesinde de açığa çıkabilir. Ancak bu şekilde salınan iyonların miktarı azdır. Yutulan civa tuzları formundaki Hg^{+2} iyonlarının %10 veya daha az bir kısmı gastrointestinal emilime uğrar (34). İn vitro çalışmaları temel alan bazı araştırmacılar, amalgamdan tanecik veya iyonik formda salınan civanın ağızdaki ya da bağırsaklardaki bakteriler tarafından biyolojik metilasyona uğrayabileceğini ileri sürmüşlerdir (31). Elemental civanın ise deriden absorbe olabildiği bildirilmiştir, ancak bunun miktarı ile ilgili veriler yetersizdir. Yutulan elemental Hg, gastrointestinal sistemde oldukça zayıf bir şekilde absorbe olur ve toksik olarak değerlendirilmez. Buna karşın, bu civa türü yüksek difüzyon kabiliyeti ve lipit çözünebilirliği sayesinde hücre membranlarını kolaylıkla geçer (34). Solunan civa buharının %75-80 kadarı alveoler membranlardan absorbe olarak kan dolaşımına geçer (31,32). Kanda çözünen civa buharı vücut dokularına taşınır ve bu dokular tarafından absorbe edilir (29,32).

Bazı araştırmacılar civa buharının nazal kavitenin üst kısımlarındaki mukoz membranlara yerleşerek, buradan direkt olarak da beyin ve hipofiz bezine taşınabildiğini

bildirmiştir. Bu taşınma arteriyel kan akımını, akciğerleri ve akciğerdeki detoksifikasyon işlemlerini bypass ederek, oftalmik sinirler veya oronazal kavite ile intrakranial kavite arasında açık bir bağlantı sağlayan kranial venöz sistem yolu ile olmaktadır (33,34).

Elemental cıvanın vücuttaki yaşam süresi sınırlıdır ve dokulardaki hücrelerde ve eritrositlerde katalaz aktivitesi ile hızla iki değerlikli cıva iyonuna ($Hg^0 \rightarrow Hg^{+2}$) okside olur. Cıva iyonunun ise hücre membranlarını geçmesi zordur, dolayısıyla gerek kandan dokulara, gerekse de dokulardan kana geçişi güçtür. Hg^{+2} 'nin indirgenmesi de mümkündür ancak bu reaksiyonun ne derece gerçekleştiği tam olarak açık değildir. Cıva iyonunun büyük oranda proteinlerin sülfidril gruplarına bağlandığı ve vücuttaki mobilitesinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (35). Cıva buharına maruz kalımdan sonra, cıvanın vücuttaki birikimi doza, maruz kalınma sıklığına, bu olayın devamlılığına ve bireyle ilgili bir dizi metabolik faktöre bağlıdır (31). Cıvanın vücutta tutulma süresi, organlara göre farklılık gösterir ve farklı organlardaki yarılanma süresi birkaç günden birkaç aya kadar değişebilir. Elementel cıvanın yarılanma ömrü yaklaşık 60 gün kadardır (30). En uzun tutulum süresine sahip organlar beyin, böbrekler ve testislerdir. Birikimin olduğu asıl organ ise böbreklerdir (35). Kronik olarak düşük düzeydeki cıva buharına maruz kalındığında ise kritik organ beyindir (31). Cıvanın büyük bir kısmı vücuttan, idrar ve feçesle atılmaktadır (35). Solunan cıva buharının bir kısmı da solunumla dışarı verilir ancak bu şekilde toplam cıva atılımının % 7 kadar küçük bir oranı gerçekleşebilmektedir (35). Cıvanın vücuttan atılımında belirli şartlar altında terleme de rol oynayabilir (35).



Şekil 2.2: Civanın vücuttaki metabolizması

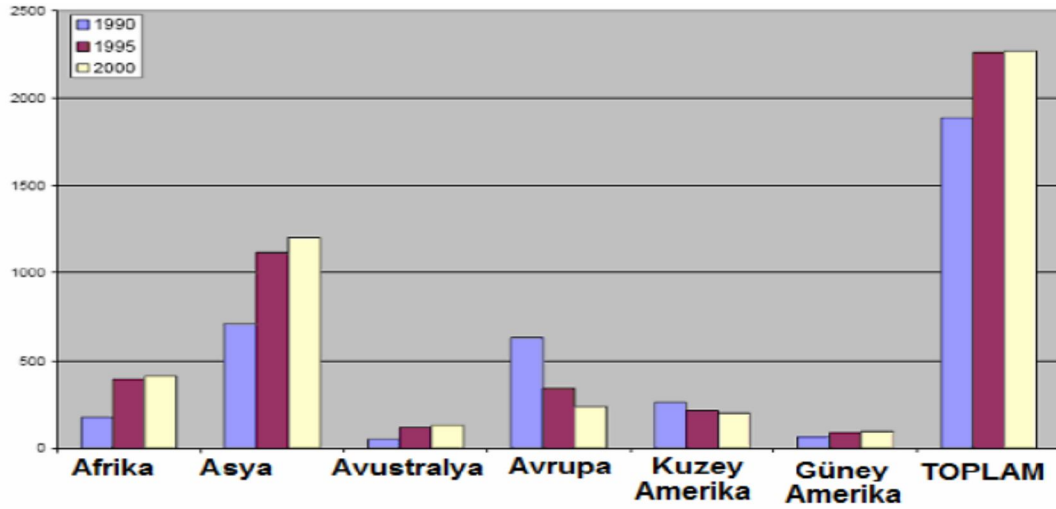
2.1.5 CİVA MARUZİYETİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE EŞİK DEĞERLER

Civa zehirlenmesinde teşhis amacıyla kullanılan ana parametreler kan ve idrardaki civa seviyeleridir. Tükürük, saç ve tırnakların civa içeriği de göz önüne alınan diğer parametreler arasında sayılmaktadır (36). Vücuttaki civanın normal seviyesi diye bir kavram oluşturmak oldukça zordur. Çünkü bireyler arasında çok büyük farklar gözlenmektedir. Buna karşılık yine de çeşitli sağlık kuruluşlarının araştırmalarıyla, organizmada normal kabul edilebilecek civa oranları saptanmaya çalışılmıştır. Amerika Sağlık Teşkilatı; kanda 0,05 mg/L, idrarda 0,02-0,15 mg/L, tükürükte ise 0,02-0,15 mg/L düzeylerinin normal olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir (37).

Ağır metallerle maruz kalınmasından ileri gelen sağlık riskini değerlendirmek amacıyla "Institute für Wasser Baden-und Lufthygiene of the Umweltbundesat" tarafından yapılan çalışmada ise 3 kategori önerilmiştir (38):

1. Kategori: Normal aralıklardaki seviye (kanda $< 3 \mu\text{g Hg/L}$, idrarda $< 5 \mu\text{g Hg /L}$)
2. Kategori: Yüksek seviye (kanda $3-10 \mu\text{g Hg /L}$ arası, idrarda $5-20 \mu\text{g Hg /L}$ arası), genel sağlık için risk beklenmiyor ancak takip öneriliyor.
3. Kategori: Çok yüksek seviye (kanda $>10 \mu\text{g Hg /L}$, idrarda $>20 \mu\text{g Hg /L}$) genel sağlık riski muhtemel, kirliliklerin ölçülmesi ve azaltılması gerekiyor.

WHO, genel popülasyon için kanda $4 \mu\text{g Hg /L}$ ve idrarda $15 \mu\text{g Hg/L}$ düzeylerini önerirken; mesleki olarak cıvaya maruz kalan bireylerde izin verilebilen değerlerin kanda $20 \mu\text{g Hg /L}$, idrarda $75 \mu\text{g Hg /L}$, olduğunu ifade etmiştir (39). Bunun yanı sıra bireylerin yaşadıkları ortamda bulunması önerilen cıva sınırları da belirlenmiştir. Bu durum özellikle mesleki olarak cıva ile karşılaşan bireyler için önem taşımaktadır. Yan etkiler olmaksızın hemen bütün çalışanlar tarafından periyodik bir şekilde maruz kalınabilen cıva buharı konsantrasyonu Threshold Limit Value (TLV) olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu limit değerler ülkeden ülkeye ve yıldan yıla değişiklikler göstermektedir. Örneğin WHO günlük 8 saat haftalık 40 saatlik çalışma süresi olan bireyler için TLV düzeyini $25 \mu\text{g/m}^3$ olarak bildirmiştir (40). Bu sınır değer Danimarka'da $50 \mu\text{g/m}^3$, Rusya ve İsviçre'de $10 \mu\text{g/m}^3$, Almanya'da ise $100 \mu\text{g/m}^3$ olduğu ifade edilmektedir. ATSDR (The Agency for Toxic Substances and Diseases Registry of the U.S. Public Health Service) ise cıva buharının günlük kronik solunumla alınabilecek limit miktarını kilogram vücut ağırlığı başına $0,028 \mu\text{g /m}^3$ ten $0,014 \mu\text{g /m}^3$ ye düşürmüştür (41). Şekil 2.3' te küresel cıva salınımında en fazla kirliliğin Asya ülkelerinde olduğu görülmektedir. Ayrıca Asya ülkelerinde kirliliğin son 10 yılda önemli miktarda arttığı gözlenirken Avrupa ülkelerinde ise tam tersi azalma görülmüştür. Bu ülkeler aldıkları önlemlerle ve yakında çıkaracakları yönetmeliklerle cıva salınımını daha da azaltmayı hedeflemektedirler. Kuzey Amerika ülkelerinde bir miktar azalış söz konusu ise de Avrupa'nın gerisinde olduğu görülmektedir (42).



Şekil 2.3. Küresel civa salınımı (ton/yıl) (42)

Diğer taraftan Eley endüstriyel olarak civaya maruz kalan bireyler için eşik değerlerini ve bu sonuçlardan elde edilen diğer bazı eşik değerlerini vermiştir (Tablo 2). Burada zararlı bir etkinin gözlemlendiği en düşük seviye (Lowest-observed-adverse effect level) (LOAEL) ve zararlı etkilerin gözlenmediği en yüksek seviye (no-observedadverse- effect level) (NOAEL) olarak ifade edilmiştir. Tablodaki ilk üç değer haftada 40 saatlik çalışma süresince maruz kalınan civayı son iki değer ise sürekli maruz kalınan civayı ifade etmektedir (34).

Tablo 2.2: Ortam havasındaki civa için eşik değerler

| Civa Düzeyi | Eşik Değeri |
|-----------------------|--|
| 100 µg/m ³ | Klinik civa zehirlenmesi eşik değeri (LOAEL) |
| 50 µg/m ³ | Nefrotoksisite eşik değeri (LOAEL) |
| 25 µg/m ³ | WHO endüstriyel eşik değeri (NOAEL) |
| 5 µg/m ³ | Genel halk için eşik değeri (NOAEL) |
| 1 µg/m ³ | Çocuklar, hamileler ve hasta bireyler için eşik değeri (NOAEL) |

2.1.6 CİVANIN ORGAN VE DOKULAR ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ

Civanın sistemik etkileri hayvan deneyleri ve otopsi çalışmaları ile bazı organ ve doku hücrelerindeki değişimlerin izlenmesi ve/veya civaya maruz kalmış bireylerde bazı sistemik

fonksiyonların incelenmesi yoluyla değerlendirilmiştir (25). Uzun zamandan beri civanın suda eriyen tuzlarının ve metalik civanın absorbe edildiğinde çeşitli organ ve dokular üzerine toksik olduğu bilinmektedir.

2.1.6 a Nörotoksisite

Elemental civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi civanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiş ve civanın multiple skleroz, alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra gençlerdeki otistik davranışların etiolojisinde civa zehirlenmesi de suçlanmaktadır (43-46).

2.1.6 b Doğum Defektleri ve Üreme Sistemi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); çocuk doğurma yaşındaki bayanların doğum süresince mümkün olduğu kadar az civaya maruz kalmaları konusunda açıklama yapmıştır. Civa zehirlenmesinin Young sendromuna (bronşektazi, düşük sperm sayısı) yol açtığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (47). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise civaya uzun süre maruz kalmanın düşük, ölü doğum, konjenital malformasyon, infertilite, menstrüel siklusa düzensizlikler, ovulasyonun inhibisyonu gibi ciddi problemlere neden olabileceği ancak bu etkilerin doza bağlı olduğu tespit edilmiştir (48). Diğer taraftan civanın tüm formlarının değişen ölçülerde plasentaya geçebildiği saptanmıştır. Hamileliğin erken dönemleri bebeğin nörolojik dokularının gelişiminde önemli olduğu için civa anneye nazaran bebek için çok daha tehlikelidir (49).

2.1.6 c İmmün Sistem Bozuklukları

Civanın immün sistem rahatsızlıklarına neden olduğunu iddia eden çalışmalar yapılmıştır. 1983 yılında Eggleston, 2 hastadaki amalgam restorasyonların kaldırıldıktan sonra beyaz kan hücresi olan T lenfositlerin yüzdesinin arttığını rapor etmiştir. Bu hastalardan birinin ağızındaki 4 amalgam restorasyon yeniden yerleştirildiğinde T lenfosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (8).

2.1.6 d Böbreklere Etkisi

Böbrekler atılım fonksiyonları nedeniyle özellikle inorganik civa toksisitesine duyarlı organlardır, kan ve idrar civa düzeyleri yükseldiğinde böbrek fonksiyonlarında bazı bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir (50). Yapılan bazı hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar sonucunda civanın renal disfonksiyonlara yol açtığı belirtilmiştir (8). Civa böbrek dokusunda birikir ve renal toksisiteye yol açar. Proteinüri ve nefrotik sendrom tek başına veya diğer toksisite bulgularıyla beraber ortaya çıkabilir. Çocukların yüksek dozda elemental Hg teması sonucu oluşan tabloya *pink hastalığı* veya *akrodinia* denir. Akrodinia; irritabilite, fotofobi, el ve ayaklarda eritem-şişlik-ağrı, periferik nöropati, hipertansiyon, renal tübüler disfonksiyon ve büyüme geriliği ile karakterizedir (55, 56). Amalgamdan açığa çıkan az miktardaki Hg buharının zararlı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (56, 57). Civa zehirlenmesinin temas yolları ile organ ve dokular üzerine olan etkileri tablo 2.3’ te özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Civa zehirlenmesinin karakteristik bulguları (118)

| | ELEMENTAL | INORGANIC (SALT) | ORGANIC (ALKYL) |
|-----------------------------|------------------|---------------------------------|---|
| Primary route of exposure | Inhalation | Oral | Oral |
| Primary tissue distribution | CNS, kidney | Kidney | CNS, kidney, liver |
| Clearance | Renal, GI | Renal, GI | Methyl: GI Aryl: renal, GI |
| Clinical effects: | | | |
| CNS | Tremor | Tremor, erethism (irritability) | Paresthesias, ataxia, tremor, tunnel vision, dysarthria |
| Pulmonary | +++ | — | — |
| Gastrointestinal | + | +++ (caustic) | + |
| Renal | + | +++ (acute tubular necrosis) | + |
| Acrodynia | + | ++ | — |
| Therapy | BAL, DMSA | BAL, DMSA | DMSA (early) |

BAL, British antilewisite; CNS, central nervous system; DMSA, 2,3-dimercaptosuccinic acid; GI, gastrointestinal; +, mild; ++, moderate; +++, severe.
From Sue YJ: Mercury (heavy metals). In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, editors: Goldfrank's toxicologic emergencies, ed 9, New York, 2011, McGraw-Hill, Tab 96-4, p. 1330.

2.1.7 CİVA ZEHİRLENMELERİ

İnsanların Hg maruziyeti farklı formlarla ve yollarla olmaktadır. Genel nüfus temel olarak Hg’ ye diyet ve amalgam dolgular ile maruz kalmaktadır. Kural olarak organik Hg’ nin en önemli kaynağı balıklar, metillenmiş Hg’ nin da en sık kaynağı amalgam dolgular olmaktadır (58).

Amalgam dolgular:

Amalgam dolgulardan Hg salınması dolgu sayıları ve toplam amalgam dolgu yüzey oranı ile orantılıdır. Bu dolgulardan Hg salınmasını doğru tahmin etmek zordur, ancak dünya sağlık örgütünden uzman bir kurul amalgam dolgudan salınımın ortalama 10 µg/gün olduğuna inanmaktadır (59). Diş gıcırdatma alışkanlığı bulunan kişilerin idrar Hg ölçümleri sonucu elde edilen bilgilere göre bu alışkanlık diğer kişilere göre daha fazla Hg salınımına yol açmaktadır (60). Sağlık çalışmaları Hg' nin santral sinir sistemine erken etkisi üzerine odaklanmıştır. Genel olarak amalgam dolgu ve dejeneratif sinir hasarı arasında ilişkiyi doğrulayan kanıt yoktur. Mevcut dolguların kaldırılmasını destekleyecek yeterli kanıt yoktur (61).

Diyet ile temas:

Civa konsantrasyonu çoğu gıda malzemelerinde oldukça düşüktür (0.02 mg Hg/kg altında). Fakat kirli sularda yetişen balıklarda (kedi balığı, sazan) ve denizde yetişen balıklarda (tuna, köpekbalığı, kılıç balığı) civa yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir. Bu durumda civanın neredeyse tamamı metil civa şeklindedir. Metil Hg' nin bu balıklarda 1 mg/kg ve hatta üzerinde olması nadir değildir. Japonya Minamata' da Hg ile kirlenmiş balık tüketimine bağlı ciddi salgınlar olmuştur.

Metil civa maruziyetinin miktarını ölçmek için kan Hg seviyesinin ölçülmesi yaygın kullanılan bir yöntemdir (62). Özellikle bu tür balıkları yiyen ciddi balık tüketicilerde 20 µg/L üzerinde kan Hg seviyesi ölçülebilir (normal değer 5 µg/L altı).

Ayrıca diyetle çocuk ve fetüslerin (anne tarafından) Hg maruziyetinin nöropsikolojik zararlar ilişkisi mevcuttur (63).

Mesleki maruziyet:

Civanın mesleki maruziyeti oldukça yaygındır. Bunlar:

- Diş hekimliği
- Kloralkali sanayi
- Termometre fabrikaları
- Civa madencileri

Civa madencileri :

Maruziyetin derecesini ölçmekte kan ve idrar seviyesi ölçümü yararlıdır. Çoğu durumda hava ve idrar Hg konsantrasyonları arasında doğru orantı mevcuttur. İdrar Hg seviyesi ($\mu\text{g/L}$) hava Hg seviyesinin ($\mu\text{g/m}^3$) bir-iki katı olmaktadır (62). Civa maruziyetini en aza indirmek için artan ilgi nedeniyle, son yıllarda temas azaltılmıştır. Dış hekimliğinde gelişmiş havalandırma yöntemleri ve amalgam dolgu nedeni ile ortam Hg konsantrasyonları 1960-1970' lerdeki $25 \mu\text{g/m}^3$ ' ten, $5 \mu\text{g/m}^3$ ' e düşmüştür. Benzer şekilde Hg madeni çalışanları ve kloralkali sanayisinde çalışanlarda $100 \mu\text{g/m}^3$ üzerinde Hg ile karşılaşmaktadır (64). Bu seviyede bir maruziyetle olumsuz sağlık etkilerine yol açabilmektedir. Mesleki eşik değeri çoğu ülkede $50 \mu\text{g/m}^3$ veya daha düşüktür.

Aşılar:

Civa maruziyetinin bir diğer potansiyel kaynağı da koruyucu olarak Hg içeren aşılardır. Hg içeren aşılara karşı potansiyel bir risk olan tiyomersal içeren aşılara karşı endişe mevcuttur (65).

Bugüne kadar civa ile kontamine olmuş gıda maddelerinin tüketilmesi sonucu birçok zehirlenme olayı rapor edilmiştir. Bu olayların en önemlileri Tablo 2.4' te verilmiştir.

Tablo 2.4 Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları

| Yer/Yıl | Gıda | Civa Formu | Zehirlenme Sayısı | Ölüm Sayısı |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------|-------------|
| Japonya Minimata 1953-1970 | Balık ve kabuklular | Metil civa | 700 | 46 |
| Pakistan 1961 | Buğday | Fenilcivaasetat/ Etilciva | 34 | 5 |
| Guatemala | Buğday | Metilciva disyandiamid | 459 | 45 |
| Irak 1972 | Buğday | Etilciva | 6530 | 36 |
| Gana | Mısır | Etilciva klorid | 65 | 17 |
| ABD, New Meksiko 1969 | Domuz eti | Metilciva disyandiamid | 7 | – |
| Japonya Nilgatai 1953- 1970 | Balık ve kabuklular | Metilciva | 48 | 6 |

2.1.8 CİVA İNTOKSİKASYONU TEDAVİSİ

Cıva vücut kompartmanlarına çok hızlı dağıldığı için kanda yarı ömrü oldukça kısadır. Vücuttaki yarı ömrü yaklaşık iki aydır. Emilen cıvanın tamamına yakını idrarla atılır. Bu yüzden tanı için 24 saatlik idrarda cıva miktarı tercih edilir (66, 67). İdrar ve kan cıva düzeyleri ölçülmelidir. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü laboratuvarı daha önce civaya maruz kalmamış bireylerde idrar ve kanda cıva düzeyini < 5 mikrogram olarak referans almıştır. İşyerinde civaya maruz kalanlarda ise cıva düzeyi haftalık ölçümleri kanda 15 mikrogram/L'nin, idrarda ise gram kreatinin başına 35 mikrogramın altında olmalıdır (68).

2.1.9 ACİL TEDAVİ VE DESTEK TEDAVİSİ

Tedavide ilk olarak hasta kaynaktan uzaklaştırılmalıdır.

Cıva inhalasyonu: Kapalı yerlerde birkaç saat içinde akut pnömoni ve akciğer ödemi gelişebilir. Endikasyon varsa oksijen tedavisi verilmeli gerekirse pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır.

Cıva tuzu vutulması: Ciddi gastroenterit ve şok sıvı replesmanı ile tedavi edilmelidir. Akut böbrek yetmezliği geri dönüşlüdür ancak bir hafta veya bazen daha uzun süreli hemodiyaliz gerekebilir.

Organik cıva vutulması: Semptomatik destek tedavi sağlanmalıdır. Bazı vakalarda destek tedavisi yeterli olurken yüksek idrar ve kan cıva düzeyleri, solunum sıkıntısı veya akrodini varlığında şelasyon tedavisi düşünülmelidir. Şelasyon tedavisine erken başlanmalıdır. Tedavinin etkinliği başlama zamanı geciktikçe azalır. Şelasyon tedavisinde kullanılacak antidotlar: BAL (dimerkaprol: British anti-Lewisite=2,3-dimerkapropropanol), DMSA (meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit) ve DMPS (2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit)'dir (69)

Ağız yoluyla cıva tuzu alındı ise: British anti-Lewisite (BAL, dimerkaprol) yetişkin ve çocukta 3-5 mg/kg, kas içine, 2 gün süreyle hastanın belirtileri gerileyinceye kadar 4 saatte bir, sonrasında 7-10 gün boyunca 12 saatte bir verilir. Hasta ağız yoluyla alabiliyorsa Dimerkaptosüksinik asit (DMSA, Succinaptal® 200 mg) 10 mg/kg ya da 350 mg/m² dozda 5

gün süresince 8 saatte bir, izleyen 14 gün süresince 12 saatte bir verilir (68, 70, 71, 72, 73, 74).

Ağız yoluyla organik civa bileşikleri alındı ise: DMSA yukarıda belirtilen protokolle verilir. BAL civanın merkezi sinir sistemine yeniden dağılımına neden olup sinir sistemine olan toksik etkisini artırdığından kullanılmaz (68, 70, 71, 72, 73, 74) .

Solunum yoluyla metalik civa alındı ise: DMSA yukarıda belirtilen protokolle uygulanır ya da penisillamin (Metalcaptase® 300 film kaplı tablet, 300 mg) ağız yoluyla yetişkinde günde 1000- 1500 mg (en çok 2 gr), çocukta 25- 100 mg/kg/gün (en çok 1 gr) 2 ya da 4 doza bölünerek 5 güne kadar, daha uzun süreli tedavi gerekiyorsa 40 mg/kg/gün' lük doz aşılmadan verilir (68, 70, 71, 72, 73, 74).

2.1.10 ANTİDOT

Antidot kavramı sözlüklerde 'zehri etkisizleştiren, zehrin etkisini önleyen, zehrin etkisini ortadan kaldırabilme özelliği olan madde panzehir' şeklinde geçmektedir (8, 9) .

Ancak hekimler açısından bu tanım yetersiz olup zehrin toksikinetik ve toksidinamiğini değiştirebilen, kullanımını güvenli, 'zehirlenen kişide dikkata değer yararlı etkileri olan madde' şeklinde tanımlanması daha doğru olacaktır.

2.1.10 a Tarihçe

Tiryaktan antidota

Eski çağda yunan mitolojisinde şifa tanrıçası Panacea'nın, her hastalığı iyileştiren bir iksire sahip olduğu söylenir. Eski çağlarda, zehirlenmeler oldukça yaygındı ve o gün bugündür insanoğlu her çeşit toksine karşı kişiyi koruyabilen ve 'tiryak ' adı verilen evransel antidotun peşindedir. Tiryak yunanca vahşi hayvan canavar anlamına gelen theria'dan gelmektedir. İlk tiryak formülasyonu kos adasında eskülap tapınağındaki taş üzerinde kayıtlı idi (ms 23-79 pliny ms 131-201 bergamalı galen). Formülünde kekik, çavşır (maydonozgillerden bir bitki ve reçinesi), tatlı sarısakız (mür), anason tohumu, rezene, maydanoz içeren bu karışım zehirli hayvan ısırıklarına karşı hazırlanırdı (75).

2.1.10 b Günümüzde antidot kullanımı

Antidotlarla klinik çalışmalar düzenlemek uygulanabilirlik, etik ve kaynak yaratma açısından zor olmaktadır. Akut zehirlenmeler nadir görüldüğü için hem ilaç firmaları hem de klinisyen araştırmaları açısından ilgi düşük olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında antidotlar yetim ilaçlar kapsamında değerlendirilebilirler (75) .

Günümüzde antidot kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşması sonucunda doza bağlı yan etki ve toksikolojik sorunlar da beraberinde artmıştır. Diğer taraftan yapılan çalışmalarda öneli antidotların stokta bulundurulmadığı stokta olanların da çoğunun yeterli miktarda olmadığı ortaya konmuştur. Son zamanlarda bazı antidotların kullanımı azalır veya terkedilirken yeni antidotlar kullanıma girmeye başlamıştır (76) .

İdeal antidot:

- Zehirlenme etkenine spesifik,
- Toksik etkisi olmamalı,
- Ucuz olmalı ,
- Kolay ulaşılabilir olmalıdır (75) .

Uzaklaştırma, deriden civayı uzaklaştırmak için hastanın üzerindeki giysiler çıkarılmalı bulaşmış alan bol sabunlu suyla yıkanmalıdır. Kornea yıkanması da yapılmalıdır. Ağız yoluyla zehirlenmelerde metalik civanın emilimi olmadığı için hastalar kusturulmamalıdır. Aktif kömür ve katartikler yararsızdır (77). Ortama saçılan ve solunan partikül sayısını artırabileceği için halı veya tüylü zemine dökülen civa vakumlu süpürgeler ile temizlenmemelidir. Eliminasyonun artırılması, metalik veya inorganik civanın atılımında diyaliz, hemoperfüzyon veya tekrarlanan aktif kömür dozları etkili değildir. Ancak diyaliz böbrek yetmezliğinde civa-şelatör kompleksinin atılımını arttırabilir. Kronik metil civa zehirlenmesinde enterohepatik dolaşımı engellemek için poliotil resin oral yoldan etkili olabilir. Korunma, civa zehirlenmesinden civa ve civalı bileşiklere maruz kalmayı azaltarak korunulabilir. Amerikan Yiyecek ve ilaç idaresi (FDA) doğurganlık çağındaki kadınların ve çocukların kılıç balığından, köpek balığı etinden, uskumrudan tamamen sakınmalarını; yengeç ve tuna balığının ise kısıtlı tüketmelerini önermektedir. Civalı termometrelerin kırılması sonucu çevreye dağılan civa parçacıkları buharlaşarak zehirleyici etki oluşturabilir. Civalı termometre kullanımından sakınılmalıdır. Okullarda civanın deneylerde kullanılması tekrar değerlendirilebilir. Civa ve benzeri toksik maddelerin güvenli bir şekilde saklanması,

öğretmenlerin bu konuda dikkatlerinin çekilmesinin civa zehirlenmesinden korunmada faydası olabilir. Tiomersol, civa içeren ve aşılarda bozulmasını engellemek için aşılara eklenen koruyucu bir maddedir (78). Tiomersolün zararlı yan etkileri kanıtlanmamıştır. Ancak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), tiomersolün aşılarda önlem olarak kullanılmamasını önermektedir (79). Dünya Sağlık Örgütü ise (WHO) tiomersolün aşılarda kullanılabilmesini belirtmiştir (80). Diş dolgusunda kullanılan dental amalgamın civa toksitesine yol açabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak civanın tüm formları yüksek dozlarda sağlık üzerine yan etkiye sahiptir.

2.2 KİM-1 (KİDNEY İNJURY MOLECULE-1)

Kemirgenlerde Kim-1, insanlarda KİM-1 olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak proksimal tübülün apikal segmentlerinde eksprese edilmeler birlikte çok daha aşağı seviyelerde KİM-1 gösterilmiştir ve T-hücre immünglobulin Müsin (TİM-1) ve Hepatit A Virüs Hücresel Reseptör-1 (HAVCR-1) olarak ifade edilmiştir (81, 82, 83).

2.2.1 YAPISI

KİM-1, N ve O glikozilasyon bölgeleri içeren, ekstraselüler immünglobülin ve müsin benzeri etki gösteren bir tip-1 hücre membran glikoproteinidir (84).

2.2.2 BÖBREKTEKİ ROLÜ

KİM-1; epitelyal hücrelere, iskemik böbrekte bulunan ve akut böbrek yetersizliği ile karakterize tübül lümen obstrüksiyonuna katkıda bulunan ölü hücreleri tanıma ve fagosite etme yeteneği sunmaktadır. Apoptotik hücreleri tanıyan ve lizozomlara yönlendiren bir fosfatidilserin reseptörüdür. Ayrıca oksitlenmiş lipoproteinler için reseptör olarak çalışır, dolayısıyla apoptotik hücrelerin 'beni ye' sinyallerini tanımaktadır. Bu özelliklerle KİM-1, epitel hücrelerini yarı-profesyonel fagositik hücrelere çeviren ilk non-myeloid fosfatidilserin reseptörüdür (85, 86).

2.2.3 KİM-1' İN SAPTANDIĞI DOKULAR

Kemirgenlerde deneysel iskemi durumunda ve insanlarda akut böbrek yetmezliğinde KİM-1 oluşumu ağırlıklı olarak proksimal tübülün S3 segmentindedir. Hasarla birlikte KİM-1 mRNA hızla yapılır ve protein üretilerek tübülün en çok etkilendiği bölgede, proksimal tübülün apikal membranının çok yüksek seviyelerinde lokalize edilir.

2.2.4 KİM-1' İN SAPTANDIĞI CANLILAR

KİM-1 otologları insanlar ve kemirgenler dışında zebra balığı, maymun ve köpek gibi pek çok türde bulunmaktadır.

2.2.5 BİYOMARKIR OLARAK KİM-1

KİM-1 in birkaç karakteristiği araştırmacıları bu proteini böbrek hasarının ideal biomarkırı yapabileceğine inandırmıştır:

- 1- Normal böbrekte KİM-1 yoktur,
- 2- Proksimal tübül apikal membranının başlangıcını ve upregülasyonunu işaretler ,
- 3- Hücre tamamen yenileninceye kadar epitelyal hücrede devamlı eksprese edilir,
- 4- Ektodomain hızla ve dirençle bölünür ve ektodomainin *ex vivo* oda sıcaklığı stabildir.

Akut tübüler hasara bağlı böbrek yetmezliğinde; hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve takibi için ve proksimal tübül fonksiyonunun değerlendirilmesinde daha iyi biomarkırlara acilen ihtiyaç vardır. Artan sayıdaki hayvan çalışmaları böbrek hasarı için non-invaziv marker olarak idrardaki KİM-1'in faydalı olduğunu göstermektedir (87, 88). KİM-1' in yararlı olduğunun gösterildiği tübüler hasar yapan oluşumların bir kısmı: Ren sıçanında iskemi ve anjiyotensin aracılı hasar, çeşitli toksinler; sisplatin, S-(1,1,2,2-tetrafloroetil)-1-sistein (TFEC), folik asit (85), gentamisin, civa, kromiyum (86), kadmiyum (89), iyodinize kontrast ajanlar (90), vankomisin, okratoksin A, siklosporin(91), *d*-serine, protein nefropatisi (92) ve yaşlanmaya bağlı nefropatidir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Polikliniği' ne 20 Şubat - 3 Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve akut civa zehirlenmesi tanısı alan 22' i kız, 15' u erkek toplam 37 çocuk hasta grubu olarak alındı. Çalışmanın kontrol grubuna ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran, civa ile temas öyküleri ve nörolojik bulguları olmayan; farklı tanılar için kan ve idrar örneği alınacak olan, hastalarla yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılımda sağlıklı 19' si kız, 15' si erkek toplam 34 gönüllü alındı. Kahramanmaraş ili Afşin, Elbistan ve Göksun ilçelerinde ve Gaziantep ilinde bazı okulların laboratuvarlarında çocuklar kaza ile civaya temas etmişler. Bazı öğrenciler civaları evlerine götürerek civayla oynamış, sobaya atmış ve diğer aile bireylerinin de solunum yoluyla veya dokunarak maruz kalmalarına neden olmuştur. Entoksikasyona maruz kalan hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp, fizik muayene bulguları kaydedildi. Civa ile temasları olduğu bilinen hastalardan kan ve idrar civa düzeylerini belirlemek amacıyla örnekler alındı. Kan civa düzeyi 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar civa düzeyi 15 µg/l' nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum civa düzeyleri hastaneye geldikleri anda bakıldı. Başvuruda idrar civa düzeyleri çalışılması için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Alınan kan örneklerinde renal fonksiyonları belirlemek üzere klasik yöntemler olan BUN, kreatinin değerleri ve idrar örneklerinden proteinüri ve hematüri araştırıldı. Daha sonra yaklaşık 10 ml idrar uygun saklama kabına alınarak -60 °C' de saklandı. Çalışma yapılmadan önce idrar örnekleri +4 °C' de çözünmeye bırakıldı. KIM-1 protein düzeyi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında AWARENESS marka CHEMWELL 2910 model EIA cihazında Cusabio KIM-1 proteini ticari ELISA kitleri ile çalışıldı. Kan ve idrar civa düzeyleri Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü ve Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla Ankara Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü Laboratuvarında ICP-MS (Inductively coupled plasma-mass spectrometer) yöntemi ile çalışıldı. Akut civa zehirlenmesine bağlı tübüler hasarı belirlemek için elde edilen veriler kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışmamız 25.05.2015 tarihinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2015/07-16 karar no ile onay almıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi;

Hasta grubu için;

- ✓ Şüpheli klinik bulgusu olması
- ✓ Kan civa düzeyinin 10 µg/L' nin üzerinde olması
- ✓ İdrar civa düzeyinin 15 µg/L' nin üzerinde olması
- ✓ Verilerine tam olarak ulaşılmış olması
- ✓ Velisi tarafından bilgilendirilmiş onam formu imzalamış olması

Kontrol grubu için;

- ✓ Civaya maruziyet öyküsü olmayanlar
- ✓ Kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak isteyenler
- ✓ Verilerine tam olarak ulaşamayanlar
- ✓ Civaya maruziyet öyküsü olup kan civa düzeyi 10 mikromol/ml' nin ya da idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml' nin altında olanlar

İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR

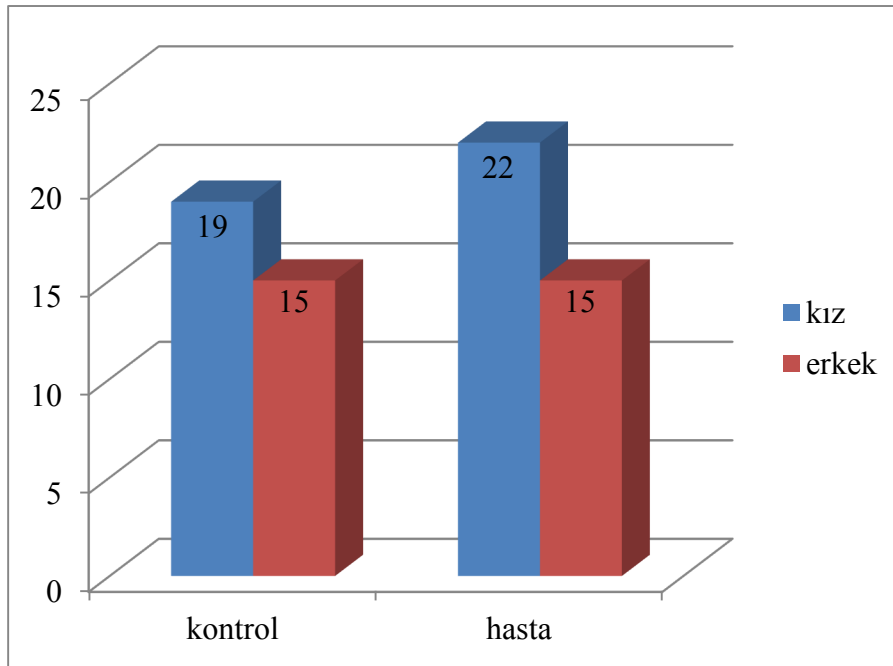
Hasta ve kontrol gruplarının verileri karşılaştırılırken Man Whitney U testi, hasta grubu içerisindeki veriler arasındaki korelasyon Spierman Rho testiyle değerlendirildi. Çalışma gruplarına ait veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Veriler arasında istatistiksel olarak $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; civa zehirlenmesi olan grubun 22'si (% 59,5) kız, 15'i (% 40,5) erkek olarak saptandı. Kızların erkeklere oranı 1,46 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

| Grup | Cinsiyet | | |
|---------|-----------|------------|--------------|
| | Kız n(%) | Erkek n(%) | Toplam n (%) |
| Hasta | 22 (59,5) | 15 (40,5) | 41 (100) |
| Kontrol | 19 (55,9) | 15 (44,1) | 34 (100) |

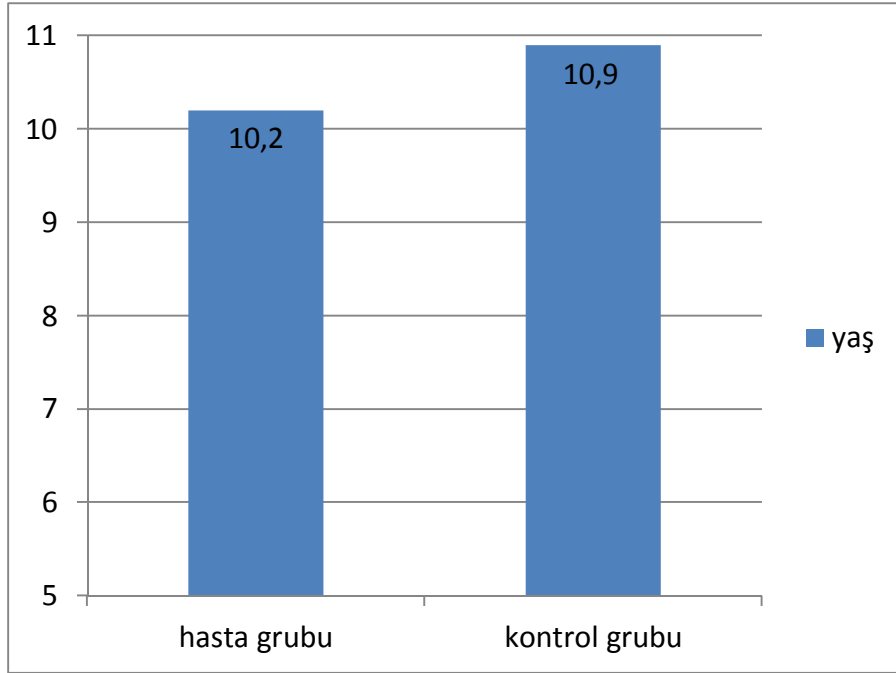


Şekil 4.1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Civa zehirlenmesi olan grubun yaş ortalaması $10,2 \pm 1,8$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $10,9 \pm 2,3$ idi. Yaş bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tablo 4.2 Çalışma gruplarının yaşları

| Grup | Yaş | | p |
|----------------|-------------------|-----------|-------|
| | Ortalama \pm SS | Min – Max | |
| Hasta (n=37) | $10,2 \pm 1,8$ | 6 – 15 | >0,05 |
| Kontrol (n=34) | $10,9 \pm 2,3$ | 6 – 15 | |

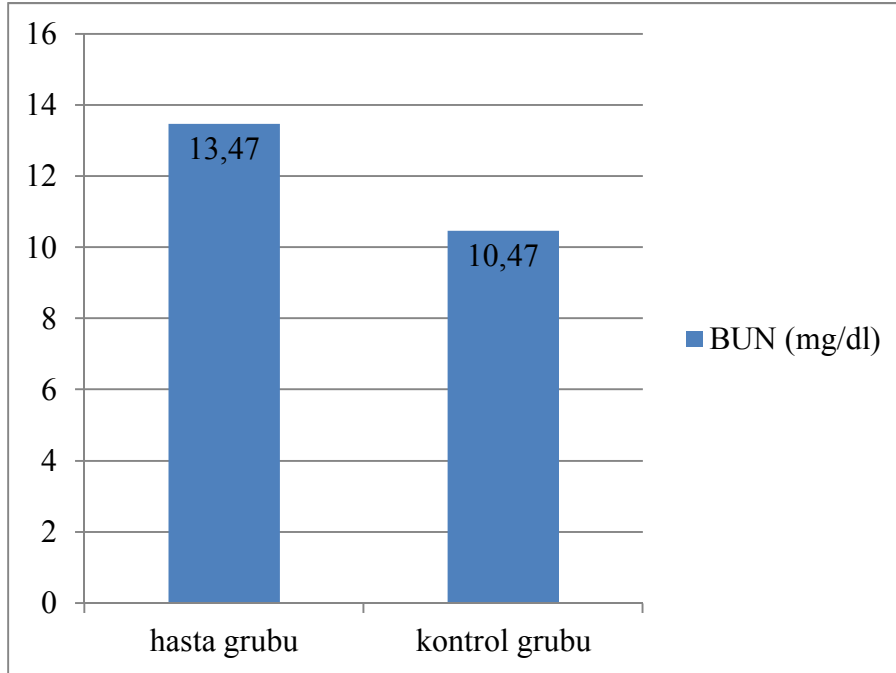


Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama takvim yaşları

Hasta ve kontrol grubundaki ortalama BUN düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki BUN düzeyi $13,47 \pm 0,5$ mg/dl iken kontrol grubundaki $10,47 \pm 0,4$ mg/dl idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubundaki BUN düzeyleri

| Grup | BUN (mg/dl) | | p |
|---------------|-------------------|-----------|------------------|
| | Ortalama \pm SS | Min – Max | |
| Hasta(n=37) | $13,47 \pm 0,521$ | 7 – 20,4 | <0,001 |
| Kontrol(n=34) | $10,47 \pm 0,373$ | 7 – 16 | |

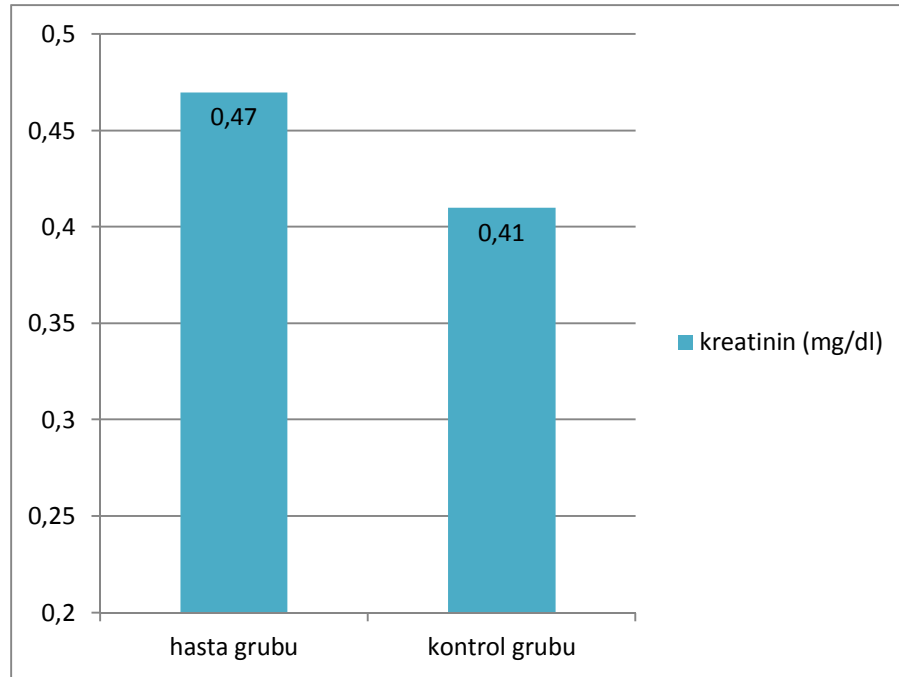


Şekil 4.3 Hasta ve kontrol grubundaki BUN düzeyleri

Hasta ve kontrol grubundaki ortalama serum kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki kreatinin düzeyi $0,47 \pm 0,024$ mg/dl iken kontrol grubundaki $0,41 \pm 0,222$ mg/dl idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,059$) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.4 Hasta ve kontrol grubundaki serum kreatinin düzeyleri

| Grup | Kreatinin (mg/dl) | | p |
|---------------|-------------------|-------------|-------|
| | Ortalama \pm SS | Min – Max | |
| Hasta(n=37) | $0,47 \pm 0,024$ | 0,22 – 0,89 | 0,059 |
| Kontrol(n=34) | $0,41 \pm 0,222$ | 0,24 – 0,73 | |

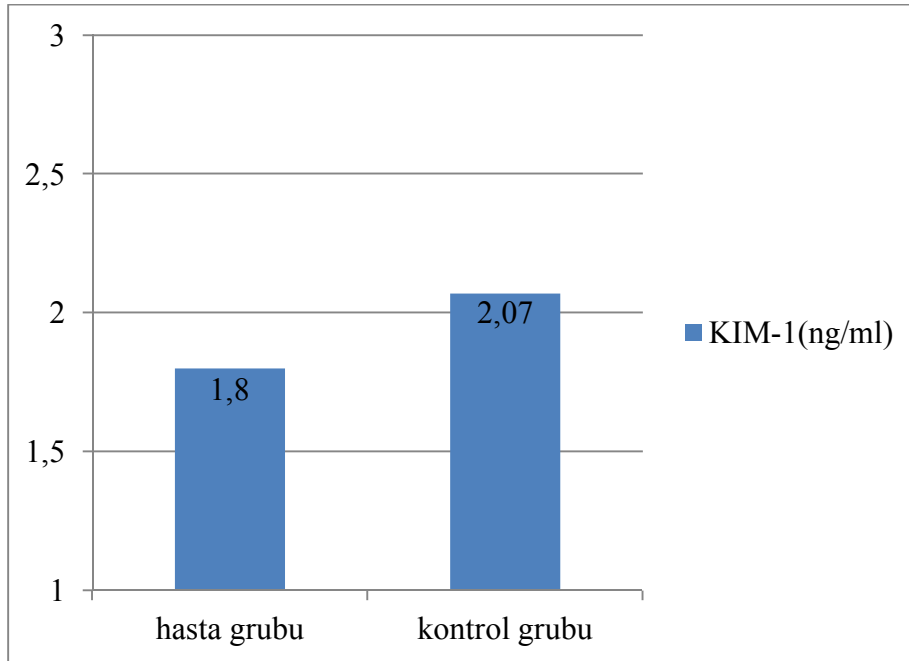


Şekil 4.4 Hasta ve kontrol grubundaki serum kreatinin düzeyleri

Hasta ve kontrol grubundaki ortalama idrar KIM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki KİM-1 düzeyi $1,803 \pm 0,181$ ng/ml iken kontrol grubundaki $2,070 \pm 0,203$ ng/ml idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değil idi ($p=0,155$) (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Tablo 4.5 Hasta ve kontrol grubundaki idrar KİM-1 düzeyleri

| Grup | İdrar KİM-1 düzeyi (ng/ml) | | p |
|---------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Ortalama \pm SS | Min – Max | |
| Hasta(n=37) | $1,803 \pm 0,181$ | 0,760 – 5,350 | 0,155 |
| Kontrol(n=34) | $2,070 \pm 0,203$ | 0,870 – 6,060 | |

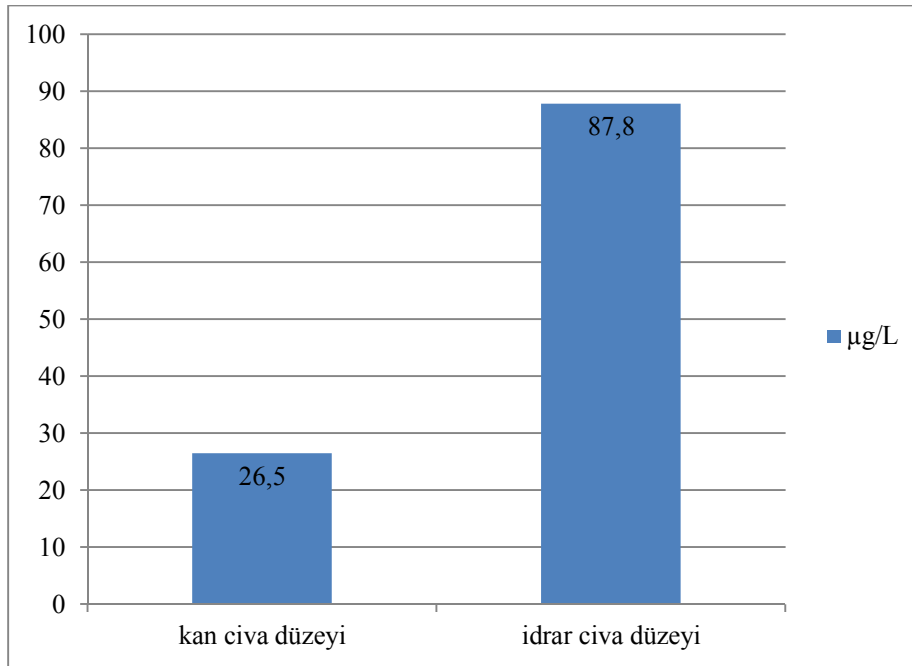


Şekil 4.5 Hasta ve kontrol grubundaki idrar KİM-1 düzeyleri

Hasta grubundaki ortalama kan ve idrar civa düzeyleri incelendiğinde, kan civa düzeyi $26,5 \pm 31,8 \mu\text{g/L}$ iken idrar civa düzeyi $87,8 \pm 149,7 \mu\text{g/L}$ idi. Kan ve idrar civa düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

Tablo 4.6. Hasta grubundaki kan ve idrar civa düzeyleri

| | (µg/L) | | p |
|--------------------------|------------------|-----------|--------|
| | Ortalama ± SS | Min – Max | |
| Kan civa düzeyi | $26,5 \pm 31,8$ | 3,9 – 164 | <0,001 |
| İdrar civa düzeyi | $87,8 \pm 149,7$ | 4,9 – 616 | |

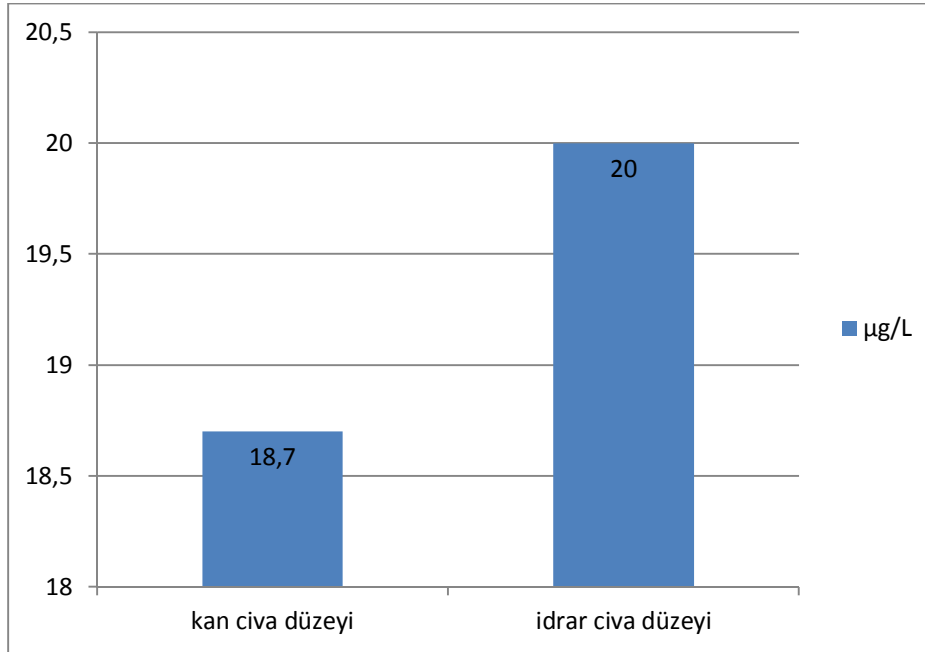


Şekil 4.6 Hasta grubundaki kan ve idrar civa düzeyleri

Civa zehirlenmesi olan grubun % 72,9' u (n=27) semptomatik iken % 27,1' i (n=10) asemptomatik idi. Her iki cinsiyet açısından değerlendirildiğinde semptomatik hastaların kan ve idrar civa düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (p değerleri sırasıyla 0,811 ve 0,356).

Tablo 4.7 Zehirlenme grubunda görülen başlıca semptomlar

| Semptom | Hasta sayısı n (%) |
|-----------------|--------------------|
| Baş ağrısı | 18 (48,6) |
| Baş dönmesi | 1 (2,7) |
| Bulantı – kusma | 2 (5,4) |
| Karın ağrısı | 3 (8,1) |
| Döküntü | 3 (8,1) |
| | 27 (100) |

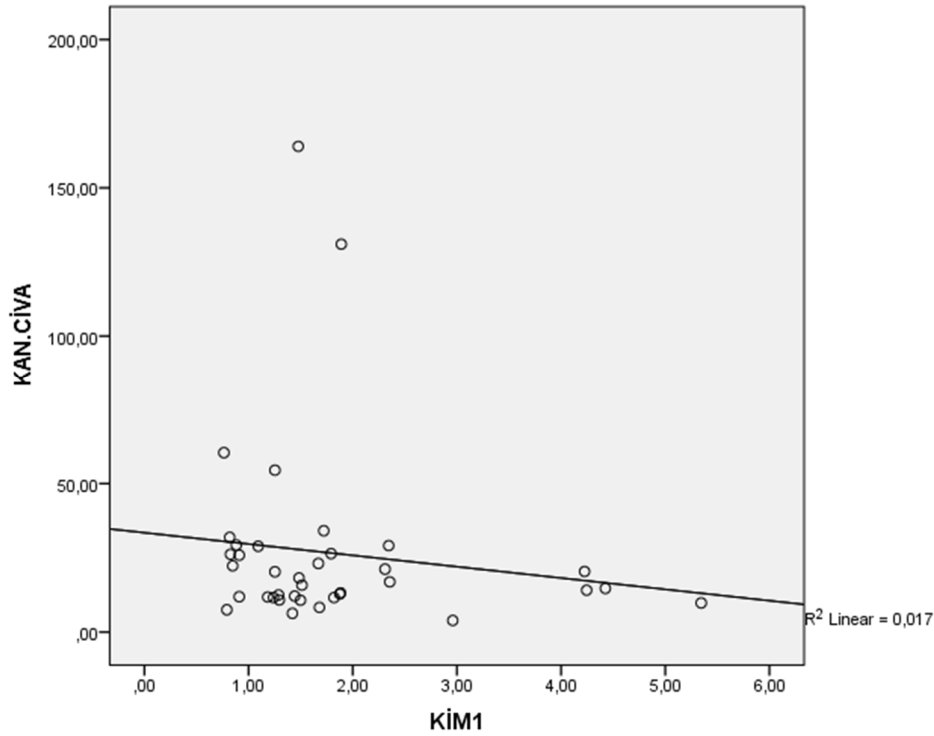


Şekil 4.8 Semptomatik hastaların kan ve idrar civa düzeyleri

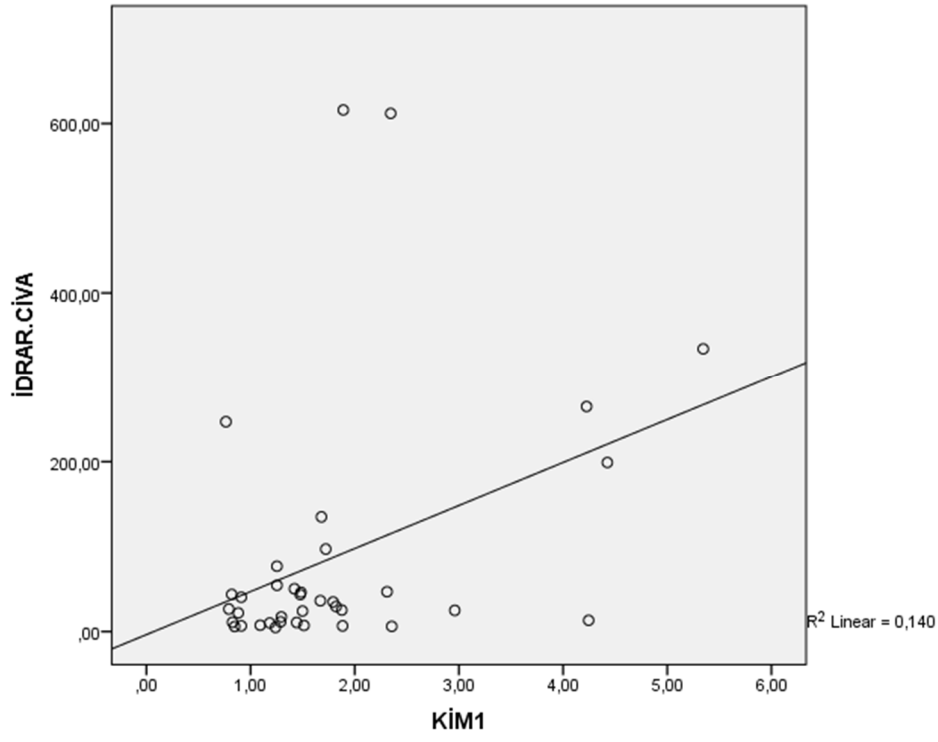
Hasta grubunun idrar KİM-1 düzeyleri sırasıyla kan cıva, idrar cıva, BUN ve serum kreatinin düzeyleriyle karşılaştırıldı. İdrar KİM-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.7. Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

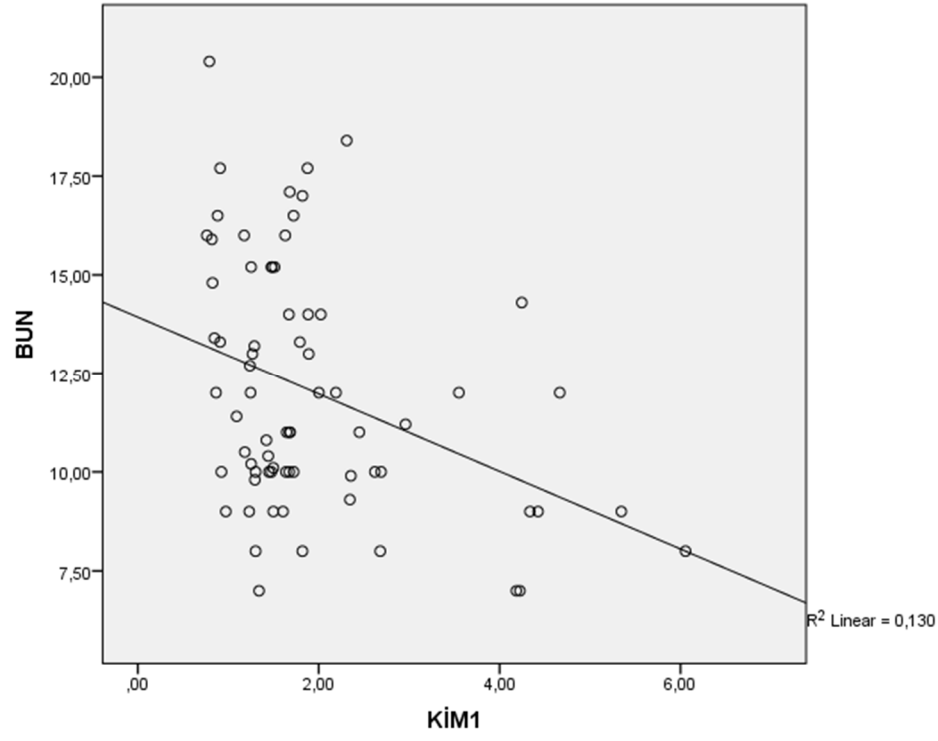
| | Ortalama ± SS | Min - Max | p |
|---------------------------------|----------------------|------------------|----------|
| KİM-1 (ng/ml) | 1,803 ± 0,181 | 0,760 – 5,350 | |
| Kan cıva düzeyi (µg/L) | 26,5 ± 31,8 | 3,9 – 164 | 0,288 |
| İdrar cıva düzeyi (µg/L) | 87,8 ± 149,7 | 4,9 – 616 | 0,059 |
| BUN (mg/dl) | 13,47 ± 0,521 | 7 – 20,4 | 0,138 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,47 ± 0,024 | 0,22 – 0,89 | 0,184 |



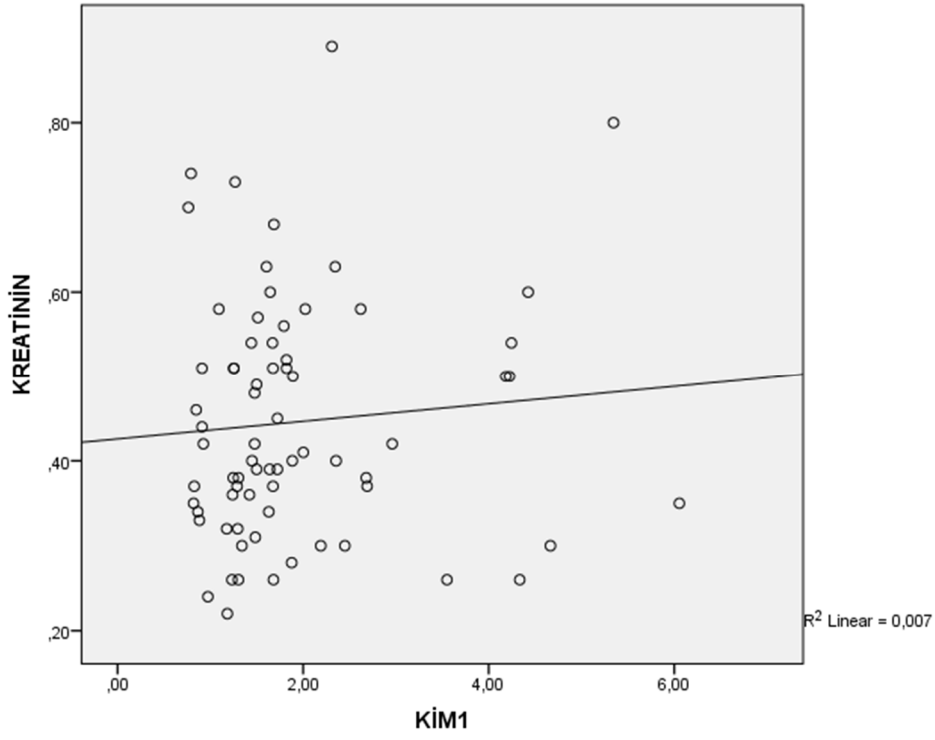
Şekil 4.9 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve kan cıva düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.10 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve idrar civa düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.11 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve BUN düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.12 Hasta grubundaki idrar KİM-1 ve serum kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Civanın 3 formu vardır. Bunlar; elemental civa, organik civa ve inorganik civadır. Elemental civa oda sıcaklığında gümüş renginde ve akışkan haldedir. Organik civa bileşikleri civa ve karbon birleşmesi ile ortaya çıkar ve doğada kendiliğinden oluşabilir.

Suda ve toprakta yaşayan mikroorganizmalar elemental ve inorganik civayı, organik civaya dönüştürürler. Organik civa yemekte biriken formudur (92). Civa teknolojik ve tıbbi aletlerin üretiminde kullanıldığı gibi bazı floresan lamba tiplerinin üretiminde ve amalgam diş dolgusunda da kullanılır. Civa bir zamanlar sifiliz ve bazı diğer enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılırdı ve günümüzde halen aşılar ve bazı ilaçların içinde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Civa vücudumuza direkt inhalasyon, oral yolla ve deriden absorpsiyon ile girebilir. İntravenöz civa enjeksiyonu genellikle intihar girişimlerinde görülür. Civanın farklı oksidasyon dereceleri mevcuttur ve farklı organomercurik bileşikler oluşturabilmektedir. Bu özellikleri civanın toksisitesine katkıda bulunmaktadır. Önem sırasına göre civa zehirlenmesinde santral sinir sistemi ve böbrekler etkilenmektedir (7).

Civanın nefrotoksitesisi çoğunlukla nefrotik sendrom ve tübüler hasar olarak ortaya çıkar (93, 94). Civa ilişkili nefrotik sendrom, intoksikasyon kaynağı elimine edilebilirse geri dönüşümlüdür.

Llop ve arkadaşlarının 2012 Aralık ayında yapmış oldukları bir çalışmada; ağır metal maruziyeti sonucu meydana gelen nörotoksitenin cinsiyet farklılığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu konuda pubmedde yayınlanmış 20 çalışmayı karşılaştırmışlar. Civa maruziyetindeki kız ve erkek cinsiyeti arasında önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Kurşun maruziyetinde erkeklerin daha çok etkilendiği; kadmiyum, arsenik ve manganez için çalışmadaki sayının yetersiz olduğu bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda intoksikasyona maruz kalan kız ve erkek çocukları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu .

Yaşamın ilk dönemlerinde civa ile temas emzirme döneminden ziyade prenatal dönemde olmaktadır. Nordenhall ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları bir çalışmada, işaretleyerek enjekte ettikleri civanın % 11' inin plasental yolla, % 1.7' sinin anne sütü ile yavruya geçtiği gösterilmiştir (96). Çalışmamıza katılan hastalar erken pubertal ve adölesan yaş grubunda olup %72' si elle temas, %22' si inhalasyon ve %6' si oral olarak civaya maruz kalmışlardır.

Brezilya’ da Moreira ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada cıvaya maruz bırakılan farelerdeki kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Cıva maruziyetindeki farelerde kolesterolün yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Bunun da LDL’ nin kolesterol taşımasındaki reseptör azlığından değil, düşük yoğunluktaki lipoprotein azalmasından kaynaklandığını göstermişlerdir. Bu azalma karaciğerdeki sentez üzerinden değil de, nefrotoksisiteden kaynaklandığı söylenmiştir (97).

Literatürde deneysel olarak akut ve yetişkin hastalarda kronik maruziyete bağlı cıva zehirlenmesi ve buna bağlı tübüler hasar oluşmasıyla ilgili veriler mevcuttur. Fakat çocukluk çağı akut cıva zehirlenmeleriyle ilgili bildirilmiş olgu sayısı son derece kısıtlıdır. 1950 ve 2010 yılları arasındaki literatür verilerine göre cıvaya toksik dozda maruz kalan hastaların 4’ ünde Minimal Değişim Hastalığı (MDH) 4’ ünde glomerülonefrit ve 4’ ünde kronik proliferatif glomerülonefrit saptanmıştır (98). Sekonder MDH’ nin malignitelere, yemek alerjisine ve viral enfeksiyonlara bağlı olarak oluşabildiği bilinen bir bilgidir ancak cıva zehirlenmesine bağlı meydana gelmesi çok nadirdir. Mevcut vakalarda MDH tanısı ışık mikroskopi, immunofloresan ve elektron mikroskopi bulgularıyla kesinleştirilmiştir.

Cıva zehirlenmesiyle ilişkili MDH yönünden biyopsi ile kanıtlanan ilk hasta Barr ve arkadaşları tarafından Polonya’ da 1972 yılında bildirilen cıva içerikli bir cilt inceltici krem kullanan Kenya asıllı bir afrikan kadındır (99). Diğer raporlarda MDH glomerüler lezyonları cıvalı diüretik kullanımına ve mesleki maruziyete bağlı olarak bildirilmiştir. Campbell ve arkadaşları 2009 yılında floresan lamba fabrikasında çalışan bir adamın cıva buharına mesleki maruziyeti sonrası MDH geliştiğini belirtmiştir (100).

TANG ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 4 tane hastada MDH’ nin cıva içerikli cilt inceltici krem kullanımının 2-6 ay devam etmesine bağlı geliştiğini raporlamıştır (101). Bizim çalışmamızda hastalarımızın tamamının klinik ve laboratuvar olarak akut cıva zehirlenmesi tanısı almıştır. Fakat hiçbir hastada nefrotik ya da nefritik düzeyde proteinüri ve hematüri saptanmamıştır.

Elemental cıvanın deri altı ve intravenöz enjeksiyonu nadir görülür ve genellikle bir intihar girişimi vakası olarak karşımıza çıkar. Deri altı cıva enjeksiyonun sistemik toksisiteye yol açması çok kolay değildir. Cıvanın dolaşım sistemiyle iç organlara ulaştırılması belli bir zaman alır.

Gopalaknisha ve Komar cıvanın intravenöz enjeksiyonunu afrodiziyak etki elde etmek amacıyla uygulayan 2 hasta raporlamıştır. Hastalardan biri kaybedilmiş ancak diğer

hasta vücudundaki bütün civanın cerrahi yolla çıkarılması sonrası 2 yıldır asemptomatik olarak takip edilmektedir (102). Bizim hastalarımız da okul laboratuvarında sıvı halde bulunan elemental civa ile temas yoluyla ya da sobada eriterek inhalasyon yoluyla zehirlenmişlerdir.

Priva ve arkadaşları intihar girişimi amaçlı olarak intravenöz civa enjeksiyonu bildirmiş ve bu hastada membranöz nefropati ve aplastik anemi gelişmiştir (103). Çalışmamızda yaş gruplarına göre bakıldığında hiçbir hastanın ilk geliş ve kontrol tetkiklerinde anemi saptanmamıştır.

Civa ilişkili membranöz nefropati uzun süreli cilt inceltici krem kullanımı ve civaya mesleki maruziyete bağlı gelişebilmektedir (104, 105, 106, 107).

Aymaz ve arkadaşları, floresan tüp geri dönüşüm fabrikasında çalışan 2 hastada civaya maruziyet sonucu membranöz nefropati bildirmiştir (104).

Shi-jun ve arkadaşları, civa içerikli preparatlar kullanımı veya civa bulunan çevrede yaşama hikayesi olan 11 hasta bildirmiştir. Bu hastalarda proteinüri, nefrotik sendrom ve normal renal fonksiyonlar saptanmış olup membranöz nefropati biyopsi ile kanıtlanmıştır. Bu vakalarda ışık mikroskopi bulguları idiopatik membranöz nefropati ile uyuyordu. Ancak immunofloresan bulgular granüler IgG1 ve C3' ün bütün glomerüler kapiller duvar boyunca biriktiğini ve çoğunlukla C4 ve C1q ile beraber olduğunu göstermiştir. IgG1 alt gruplarının renal dokuda birikmesinin civa ilişkili membranöz nefropatiyi diğer idiopatik glomerulopati formlarından ayıracağını düşünmüşlerdir (108).

Akut renal tübüler hasarın sensitif, spesifik ve erken biyomarkırlarının geliştirilmesi ilaç etkileşimlerinin ve medikal cihazlardan istenmeden salınan bileşenlerin nefrotoksik etkilerini tespit etme imkanlarını arttıracaktır. Daha duyarlı nefrotoksisite markırları ABY tanısının daha erken konmasını ve sağlık personelinin daha erken müdahale ederek böbreğin rezidüel fonksiyonunu korumasını sağlayacaktır.

Buna göre KİM-1' in ilaç güvenliği, kimyasal ilişkili böbrek hasarı ve böbrek hastalık evrelerinin izlenmesi alanlarında yapılacak klinik ve prelinik çalışmalarda çok önemli ve genel bir biyomarkır olabileceği düşünülmüştür. (109, 110, 111, 112, 113).

Bennett ve arkadaşları 368 sağlıklı çocukta NGAL, İL-18, KİM-1 VE LFABP biyomarkırlarını çalışmışlardır. Literatürde sağlıklı popülasyonda ilk kez yapılan çalışmada KİM-1' in pediatrik yaş grubu için referans aralığı 0,226 – 0,703 ng/ml, 95 persentil değeri de 1,302 ng/ml olarak belirlenmiştir. Histopatolojik olarak renal hasar tespit edilen 11 ayrı

çalışmada da bakılan üriner KİM-1 değerleri çalışmayı destekler şekilde 95 persentil üzerinde saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda gerek hasta gerekse kontrol grubundaki ortalama idrar KİM-1 düzeyleri çalışmada verilen 95 persentilin üzerinde saptanmıştır. Fakat hastalarda serolojik ve biyokimyasal olarak tübüler hasar tespit edilmemiştir.

Zhou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada histopatolojik incelemeler göstermiştir ki gentamisin 150 mg/kg tek doz 3 gün kullanımı bile ılımlı derecede bir renal hasara yol açmıştır (tübüler nekroz < %25). Bu hasarda bile üriner KİM-1 30 katına böbrek KİM-1/ HAVCR-1 gene ekspresyonu ise 112 katına çıkmış durumdayken BUN, serum kreatinin ve üriner NAG değişmemiştir. Rutinde kullanılan biomarkırların 400 mg/kg gibi yüksek doz tedavilerde ortaya çıkan ağır renal hasar oluşumuna kadar yükselmediği laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan deneylerle gösterilmiştir (82).

Amini ve arkadaşları gentamisin ilişkili renal hasarın tedavisinde metforminin etkinliğini araştırmak için 50 Wistar faresine 100 mg/kg intraperitoneal gentamisin enjekte etmişler. Histopatolojik olarak renal hasarın tespit edildiği farelerin tamamında BUN ve serum kreatinin düzeylerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir (115). Çalışmamızda hiçbir hastada serum kreatinin ve BUN yüksekliği saptanmamıştır. Fakat BUN değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Yine Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 0,25 mg/kg civa enjekte edilince tübüllerin % 25-50 hasara uğradığı, civa dozu 0,5 mg/kg' ye yükseltildiğinde ise tübüllerin % 50-75' inde hasar olduğu gözlenmiştir. Bir doz 0,25 mg/kg civa enjeksiyonunda KİM-1 14 kat ve KİM-1/HAOCR-1 71 kat artmıştır. BUN, serum kreatinin ve NAG artışı sadece 0,5 mg/kg civa veya daha yüksek dozların enjeksiyonunda gözlenmiş ve artış miktarının yeni biyomarkırlara göre çok daha az olduğu gözlenmiştir. Civanın en yüksek dozda (1mg/kg) verilmesinde beklenmedik bir cevap ile karşılaşmış olup KİM-1, 5 kat artmış ancak KİM-1/HAOCR-1 gen ekspresyonu 167 kat artmıştır. KİM-1 markırının belirgin şekilde azalmasının, en yüksek dozda civa verilmesinin KİM-1 proteinini salgılayan renal fonksiyonunda hasara uğratmasına bağlı olduğu düşünülebilir (82). Bizim çalışmamızda da civa zehirlenmesi olan hastaların tamamında toksik miktarda idrar ya da kan civa düzeyi olmasına rağmen idrar KİM-1 düzeyleri yüksek bulunmamıştır.

Bailly ve arkadaşlarına göre yüksek konsantrasyonda üriner civanın, KİM-1' in üriner ölçümlerini etkileyebileceği ancak KİM-1/HAOCR-1 gen ekspresyonunu etkileyemeyeceği RT-PCR ölçümleri ile gösterilmiştir. Alternatif olarak, idrarda bulunan KİM-1 ektodomainlerinin yarılanma ömürlerinin matris metalloproteinleri tarafından belirlendiği

düşünülebilir. Yüksek doz civanın, glutatyon disülfid redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin proksimal tübül epitelyal hücrelerini belirgin şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Metalloproteinaz, yüksek doz civadan sonra bu inhibisyonu yapıyor ancak düşük dozlarda yapmıyor olabilir. Başka bir ihtimale göre KİM-1' in proleotik kısmı civa tarafından değiştiriliyor ve bunun sonucunda idrarda KİM-1 azalıyor olabilir (116).

Jessen ve arkadaşları üriner KİM-1' in renal hasar spesifitesini hepatotoksik bir ajan olan galaktozamin enjekte edilmiş farelerde yapılan çalışmalarda göstermiştir. Galaktozamin uygulamasından sonra serum ALT düzeyi 12-24 saat içerisinde yükselmiş, hepatik hasar oluşmuş ancak üriner KİM-1 seviyeleri aynı kalmış ve kontrol grubuna göre bir değişim saptanmamıştır. Bu çalışma çok kritiktir çünkü KİM-1/HAVCR-1 bağlantı varyantı olan bir gen, maymun böbrek hücrelerinden elde edilmiş ve bu gen insan karaciğeri ve diğer organlarda Hepatit A için reseptör kodlayan bir gendir. Karaciğer genomunun dikkate alındığı çalışmalarda hepatotoksik ajan uygulanmasından sonra HAVCR-1 gen ekspresyonunda yükselme saptanmamıştır. (117). Bu çalışma ve diğer genomik çalışmalar üriner KİM-1 düzeylerinin renal hasar için spesifik olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki akut civa maruziyeti olan çocukların idrar KİM-1, serum kreatinin ve BUN düzeylerinde yükseklik saptanmamıştır. Literatürde benzer çalışmalar hayvan kaynaklı iken, çalışmamızın insan kaynaklı olması ve pediatrik yaş grubunda yapılmış olması ayrı bir önem taşımaktadır. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Civa; insan hayatında önemli yer tutan ağır metallere biridir. Birçok çalışmada civanın insan vücudundaki olumsuz etkileri belirtilmiştir. Civanın nefrotoksik etkisini deneysel olarak ve yetişkin insanlarda kronik maruziyete bağlı olarak gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Biz akut elemental civaya maruz kalmış çocuklarda tübuler hasar gelişip gelişmediğini ve KİM-1 biyomarkırının serum kreatinin, BUN ve proteinüri gibi klasik yöntemlerle korelasyonunu göstermeyi amaçladık. Yaptığımız bu çalışmada benzer konudaki yayınlardan farklı olarak akut elemental civa zehirlenmesine bağlı olarak tübuler hasarı ve KİM-1 yüksekliğini gösteremedik. Literatürde benzer çalışmalar hayvan ve yetişkin insan kaynaklı iken, çalışmamızın çocuk kaynaklı olması ayrı bir önem taşımaktadır. Ancak civanın etkisinin uzun dönemde devam etmesi nedeniyle bu hastaların aralıklı takipleri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gonick HC. Nephropathies in heavy metal intoxication. In: Massry SG, Glasscock RJ. Massry & Glasscock's Textbook of nephrology (eds.). 4th ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2001; 933-934.
2. Hill G. Drug-associated glomerulopathies. Toxicol Pathol 1986; 14: 37-44.
3. Diamond GL, Zalups RK. Understanding renal toxicity of heavy metals. Toxicol Pathol 1998; 26(1): 92-103.
4. Johnson DR. Role of renal cortical sulfhydryl groups in development of mercury-induced renal toxicity. J. Toxicol. Environ. Health 1982; 9(1): 119-126.
5. Zalups RK. Molecular interactions with mercury in the kidney. Pharmacol. Rev. 2000; 52(1): 113-143.
6. Boadi WY, Urbach J, Barnea ER, Brandes JM, Yannai S. In vitro effect of mercury on aryl hydrocarbon hydroxylase, quinone reductase, catecholamine-O-methyltransferase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in term human placenta. Pharmacol. Toxicol 1991; 68(5): 317-321.
7. Fowler BA, Whittaker MH, Elinder CG. Mercury-induced renal effects. In: Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Chemicals. 2008; 811.
8. Tezel H, Korkut ZO, Özata F: Amalgamın hasta sağlığı üzerindeki etkileri, E. Ü. Diş hek. Fak. Derg. 2004; 25: 31-39.
9. Şengül İ: Civa zehirlenmesine dikkat, Popüler Bilim.2006; 13: 144.
10. ATSDR. Toxicology Profile for mercury. Agency for toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, 1999.
11. Cengiz T: Endodonti, 3.baskı. 1990; 204-208.
12. B. Bigersson, O. Sterner, E. Zimerson, Chemie und Gesundheit "Eine verst 2ndliche Einführung in die Toxikologie", VCHVerlagsgesellschaft, 1988, ISBN 3-527-26455-8)
13. John H. Duffus, Howard G.J. Worth, "Fundamental toxicology for chemists", Cambridge, UK : Royal Society of Chemistry Information Services, c1996)
14. Schutte NP, Knight AL, Jahn O. Mercury and its compounds. In: Occupational Medicine. 1994; 549.
15. Molin C: Amalgam – Fact and fiction. Scand J Dent Res 1992; 100: 66-73.
16. Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M: Acrodynia: a case report of two siblings. Arch Dis Child 2002; 86: 453.

17. Nakayama H, Shono M, Hada S: Mercury exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 137-139.
18. 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* 2005; 26: 691-699
19. Ngim CH, Foo SC, Boey KW: Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; 49: 782-790.
20. Bayrakçı B: Kronik zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22: 431-449.
21. Langford NJ, Ferner R: Toxicity of mercury. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13: 651-656
22. The Karen Wetterhahn story- University of Bristol web page documenting her death, retrieved December 9th 2006.
23. Oken E, Wright RO, Kleinman KP: Maternal Fish Consumption, Hair Mercury, and Infant Cognition in a U.S. Cohort. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113: 1376-1380.
24. Önal B: Restoratif Dişhekimliğinde Maddeler Bilgisi. 2001; Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları No:15.
25. Clarkson TW. Human Toxicology of Mercury. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1998; 303-317.
26. World Health Organization Regional Office for Europe. Mercury Air Quality Guidelines. 2000; 1-15.
27. Cafer Özkul. İzmit (Kocaeli) civarında endüstrileşmenin toprak ağır metal derişimine etkisi. *Uygulamalı Yerbilimleri*. 2008; 1-9.
28. Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010; 145-158.
29. Langan DC, Fan PL, Hoos AA. The use of mercury in dentistry. A critical review of the recent literature. 1987; 867-880.
30. WHO. Elemental Mercury And Inorganic Mercury Compounds: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document. 2003.
31. Enwonwu CO: Potential health hazard of use of mercury in dentistry: critical review of the literature. *Environ Res* 1987; 42: 257-274.
32. Cherian MG, Hursch JB, Clarkson TW, Allen J: Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch Environ Health* 1978; 33: 109-114.

33. Störtebecker P: Dental significance of pathways for dissemination from infectious foci. *J Can Dent Assoc* 1967; 33: 301-311.
34. Störtebecker P: Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. Letters to editor. *The Lancet* 1989; 27: 1207.
35. Clarkson TW: Mercury. *Annu Rev Public* 1983; 4: 375-380.
36. Jones DE: Mercury- A review of the literature. *Br Dent J* 1978; 151: 145-148.
37. Eames WB, Gaspar JD, Mohler HC: The mercury enigma in dentistry. *JADA* 1976; 92: 1199-1203.
38. Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Helm D, Hoffmann K, et al: Umwelt-Survey 1990/92 Band 1a: Studienbeschreibung 54 und Human-Biomonitoring. Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland Ganss C, Gottwald B, Traenckner I, Kupfer J, Eis D, Mönch J, Gieler U, Klimek J. Relation between mercury concentrations in saliva, blood and urine in subjects with amalgam restorations. *Clin Oral Invest* 2000; 4: 206-211.
39. Ekstrand J, Björkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G: Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 678-686.
40. Eley BM: The future of dental amalgam: a review of the literature Part 4: Mercury exposure hazards and risk assessment. *Br Dent J* 1997; 182: 373-381.
41. Lichtenberg H. Mercury vapour in the oral cavity - In relation to number of amalgam -surfaces / gold / porcelain and the classic symptoms of chronic mercury poisoning. http://www.Lichtenberg.dk/mercury_vapour_in_the_oral_cavit.htm.
42. Uslu İ, Gökmeşe F. Termik santral kaynaklı civa kirliliği. 2009; 24-28.
43. Huggins HA, Levy TE: Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal. *Altern Med Rev* 1998; 3(4): 295-300.
44. Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao Y, Vance DE: Regional brain trace element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1988; 9: 1-7.
45. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T: Autism: A novel form of mercury poisoning. *Medical Hypotheses* 2001; 56: 462-471.
46. Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B: Mercury and autism: accelerating evidence. *NeuroEndocrinol Lett* 2005; 26: 439-446.
47. Hendry WF, Hern RP, Cole PJ: Was Young's syndrome caused by mercury exposure in childhood? *BMJ* 1993; 307: 1579-1582.

48. Steffek AJ, Clayton R, Siew C, Verrusio AC: Effects of elementary mercury vapor exposure on pregnant Sprague-Dawley rats. *J Dent Res* 1987; 66: 239.
49. Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL: Maternal-fetal distribution of mercury released from dental amalgam fillings. *Am J Physiol* 1990; 258: 939-945. Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Bernard A, Oversteyns M, Gaussin JT: Comparison of renal function and psychomotor performance in workers to elemental mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 77-93.
50. Concon, J.M: 1988. Marcel Dekker, Inc. New York. *Food Toxicology. Part B: Contaminants and Additives*
51. Cordle F, Kolbye A.C: 1982. Environmental Contaminants in Food. in *Nutritional Toxicology*. J.N. Hathcock (Ed.), Academic Press, New York.
52. Elmadf A. (. Konig, J. 1990. Quecksilber. *Verbraucherdienst*, 35.1; 8-14.
53. Anonymous, 1989. Mercury-Environmental aspects. *Environmental Health Criteria*, No: 86 (United Nations Environment Programme, International Labour Organisation, WHO).
54. Etzel RA. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatric Environmental Health American Academy of Pediatrics*. 2003; 249-66.
55. Abraha HD, Noble PL, Nicolaides KH, Sherwood RA. Maternal serum S100 protein in normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 1999; 3346.
56. Chan CH, Soo MT, Lee RS. Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents. *Pediatrics international*. 2007; 80-87.
57. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003; 1731.
58. Inorganic mercury. World Health Organization, Geneva. 1991.
59. Sallsten G, Barregard L, Osterberg T. Tooth grinding among wearers of amalgam fillings-a cause of high mercury release. *Lakartidningen*. 1991; 232.
60. Becker CG, Becker EL, Maher JF, Schreiner GE. Nephrotic syndrome after contact with mercury. *Arch Intern Med*. 1962; 178.
61. Elinder CG, Friberg L, Nordberg GF, et al. Biological monitoring of metals. WHO. 1994; 1.
62. Ronchetti R, Zuurbier M, Jesenak M, et al. Children's health and mercury exposure. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 36.

63. Sallsten G, Barregård L, Jarvholm B. Mercury in the Swedish chloralkali industry an evaluation of the exposure and preventive measures over 40 years. *Ann Occup Hyg.* 1990; 205.
64. Güngör O. Anne ve kordon kanında kadmiyum, civa, kurşun seviyeleri ve bunlara etki eden faktörler. Tıpta uzmanlık tezi. 2011; 6.
65. 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* 1993; 60: 320-327.
66. Fischbach FT: A manual of laboratory and diagnostic testing. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p. 214-216.
67. T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007 Sayfa: 227-232.
68. Nielsen JB, Andersen O: Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 423-430.
69. Lewis R: Occupational Exposures Metals. In: LaDou J, ed. *Current Occupational and Environmental Medicine*, 3rd edition, McGraw-Hill Medical, 2003: 429-459
70. Ellenhorn MJ: Metals and Related Compounds. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition, Baltimore, Williams and Wilkins Publishing, 1997: 1532-1613
71. Editorial Staff: Mercury, Organic, Inorganic, Metallic (Management / Treatment Protocol). In: Klasco RK(Ed): *Poisindex®System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol 125, expires 9/2005)
72. Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS: Respiratory Failure and Death Following Acute Inhalation of Mercury Vapor. *Chest* 1991; 99: 185-190.
73. Kosnett MJ: Mercury. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*, 4th edition, Lange Medical Books / McGrawHill, 2004: 254-257.
74. Türk Farmakoloji Derneği Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu e-bülten Antidotlar özel sayısı 2013 sayı: 5
75. Proudfoot AT: Antidotes: benefits and risks. *Toxicol. Let.* 1995; 82/83: 779-783
76. T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. 2007; 227- 232.

77. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clin Chem*. 2001; 1836-1838.
78. Mercury and vaccines (thimerosal). Centers for Disease Control and Prevention. 2007.
79. Strategic Advisory Group of Experts. Vaccines and biologicals: Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts. 2002; 305-311.
80. Wagner JA. Strategic approach to fit-for-purpose biomarkers in drug development. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 631-651.
81. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Colings FB, Ramirez V, Troth S, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 478-485.
82. Carlsson AC, Calamia M, Riserus U, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, et al. Kidney injury molecule (KIM)-1 is associated with insulin resistance: results from two community-based studies of elderly individuals. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 103: 516-521.
83. Vermeulen R, Zhang L, Spierenburg A, Tnag X, Bonventre JV, Reiss B, et al. Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1538-1541.
84. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, Blasick TM, Potdar S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int* 2008; 73: 608-614.
85. Van Timmeren MM, Vaidya VS, Van Ree RM, Oterdoom LH, J. de Wries AP, Gans ROP, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84: 1625-1630.
86. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: 552-563.
87. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci.* 2008; 101: 159-170.

88. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J. Clin. Invest* 2008; 118: 1657-1668.
89. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 4023-4035.
90. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clinical and Translational Science* 2008; 1: 200-208.
91. Van Timmeren MM, Van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJL, Van Gour H, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J. Pathol.* 2007; 212: 209-217.
92. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/en/WHO> Mercury and health. Fact sheet N°361.
93. Gonick HC. Nephropathies in heavy metal intoxication. In: Massry SG, Glasscock RJ. *Massry & Glasscock's Textbook of nephrology* (eds.). 4th ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2001; 933-934.
94. Hill G. Drug-associated glomerulopathies. *Toxicol Pathol* 1986; 14: 37-44.
95. Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, Ballester F. Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology.* 2013; 3-12.
96. Nordenhäll K, Dock L, Vahter M. Transplacental and lactational exposure to mercury in hamster pups after maternal administration of methyl mercury in late gestation. *Pharmacology & Toxicology.* 1995; 130-135.
97. Moreira EL, Oliveira J, Dutra MF, Santos DB, Gonçalves CA, Goldfeder EM, et al. Does methylmercury-induced hypercholesterolemia play a causal role in its neurotoxicity and cardiovascular disease. *Toxicol Sci.* 2012; 373-382.
98. Miller S, Shelley P, Gangji A, Lukic D, Clase CM. Mercury-associated nephrotic syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 135-138.
99. Barr RD, Rees PH, Cordy PE, Kungu A, Woodger BA, Cameron HM. Nephrotic syndrome in adult Africans in Nairobi. *Br Med J* 1972; 2: 131-134.
100. Campbell G, Leith D, Lewington A, Dargan PI, Baker RJ. Minimal-change nephrotic syndrome due to occupational mercury vapor inhalation. *Clin Nephrol* 2001; 72: 216-219

101. Tang HL, Mak YF, Chu KH, Lee W, Fung SK, Chan TY, et al. Minimal change disease caused by exposure to mercury-containing skin lightening cream: a report of 4 cases. *Clin Nephrol* 2013; 79: 326-329.
102. Gopalakrishna A, Pavan Kumar TV. Intravenous injection of elemental mercury: A report of two cases. *Indian J Plast Surg* 2008; 4: 214-218.
103. Priva N, Nagaprabhu VN, Kurian G, Seethalakshmi N, Rao GG, Unni VN. Aplastic anemia and membranous nephropathy induced by intravenous mercury. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 451-454.
104. Aymaz S, Gros O, Krakamp B, Ortmann M, Dienes HP, Weber M. Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent-tube-recycling industry. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2253-2255.
105. Chakera A, Lasseron D, Beck LH JR, Roberts ISD, Winearls CG. Membranous nephropathy after use of UK-manufactured skin creams containing mercury. *Q J Med* 2011; 104: 893-896.
106. Saleem M, Alfred S, Bahnisch RA, Coates P, Kearney DJ. Mercury poisoning from home amalgam extraction. *Med J Aust* 2013; 199: 125-127.
107. Oliveira DBG, Foster G, Savill J, Syme PD, Taylor A. Membranous nephropathy caused by mercury-containing skin lightening cream. *Postgrad Med J* 1987; 63: 303-304.
108. Shi-Jun Li, Su-Hua Z, Hui-Ping C, Cai-Hong Z, Chun-Xia Z, Lei-Shi L, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: Clinical and pathological features. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 439-444.
109. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62(1): 237-244.
110. Han WK, Alinani A, Wu CL, Michaelson D, Loda M, McGovern FJ, et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J. Am. Soc. Nephrol* 2005; 16(4): 1126-1134.
111. Kuehn EW, Park KM, Somlo S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* 2002; 283(6): 1326-1336.
112. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: A sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* 2006; 290(2): 517-529.

113. Van Timmeren MM, Bakker SJ, Vaidya VS, Bailly V, Schuurs TA, Damman J, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* 2006; 291(2): 456-464.
114. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma O, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015 Apr 28; 30(4): 677-685.
115. Amini FG, Rafieian-Kopaei M, Nematbakhsh M, Baradaran A, Nasri H. Ameliorative effects of metformin on renal histologic and biochemical alterations of gentamicin-induced renal toxicity in Wistar rats *J Res Med Sci.* 2012 Jul; 17(7): 621-625.
116. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J. Biol. Chem* 2002; 277(42): 39739–39748.
117. Jessen BA, Mullins JS, De PA, Stevens GJ. Assessment of hepatocytes and liver slices as in vitro test systems to predict in vivo gene expression. *Toxicol. Sci* 2003; 75(1): 208-222.
118. Nelson Textbook Of Pediatrics. 20th edition, pp. 3429, Philadelphia, USA, 2015.

8. EKLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | |
|-------------------------------|--|---|------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | Araştırmanın Başlığı | Akut Civa İntoksikasyonuna Bağlı Akut Tübüler Hasarın Belirlenmesinde KİM-1 (Kidney İnjury Moleküle -1) Düzeyinin Değerlendirilmesi | | |
| | Sorumlu Araştırmacı | Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU | | |
| | Başvuru Tarihi | 25.05.2015 | | |
| | Protokol No | 99 | | |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |
| KARAR BİLGİLERİ | Oturum No: 2015/07 | Karar No: 16 | Tarih: 25.05.2015 | |
| | Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR. | | | |

| KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | | | | | | |
|---|---------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI | | | Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR | | | | |
| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Araştırma ile ilişki | | Katılım | İmza | |
| Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan | Göz Hastalıkları | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye | Tıbbi Biyokimya | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye | Genel Cerrahi | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye | Nöroloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye | Dermatoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Kamile GÜL Üye | Endokrinoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Ekrem KİREÇÇİ Üye | Tıbbi Mikrobiyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye | Patoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. B. Nurten SERİNİGEÇ Üye | Fizyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| ŞERH (VARSA) | | | | | | | |

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Aksaray’ da doğdum. Aksaray Sarıyahşi Kızılırmak İlkokulu’ nda başlayan ilkokul hayatım Sarıyahşi Fatih İlköğretim Okulu’ nda devam etti. Lise eğitimimi 1999 – 2004 yılları arasında Aksaray Hazım Kulak Anadolu Lisesi’ nde tamamladıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde tıp eğitimi görmeye hak kazandım.

2010 yılında tıp doktoru ünvanı aldıktan sonra sırasıyla Van Erciş TSM, Gürpınar TSM ve son olarak Özalp Sağmalı ASM’ de mecburi hizmetimi yaparken 2011 yılında tıpta uzmanlık sınavı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesinde uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 2015 yılında uzmanlık eğitimimi tamamladım. Evliyim.