



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA ,**

**DİMERKAPROL(BAL)ANALOĞU**

**(SODYUM 2,3 DİMERKAPTOPROPANOL 1-SÜLFANAT)**

**TEDAVİSİNİN ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. TUBA ZEKİYE SEFEROĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**PROF. DR. CENGİZ DİLBER**

**KAHRAMANMARAŞ**

**NİSAN 2014**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA**

**DİMERKAPROL(BAL)ANALOĞU**

**(SODYUM 2,3 DİMERKAPTOPROPANOL 1-SÜLFANAT)**

**TEDAVİSİNİN ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. TUBA ZEKİYE SEFEROĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**PROF. DR. CENGİZ DİLBER**

**KAHRAMANMARAŞ**

**NİSAN 2014**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim olarak gelişmemde sınırsız katkı sağlayan iyi ve kötü olarak hayatın bana sunduğu günlerde desteğini hep gururla yanımda hissettiğim sezgileri güçlü, değerli tez danışmanım, karizmatik hocam ve kıymetli büyüğüm başhekimimiz, sayın Prof. Dr. Cengiz DİLBER' e,

Bu zorlu yolculuğu kolaylaştıran, engin bilgilerini her ortamda paylaşan, hocam sayın Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ' a

Akademik olarak olaylara geniş çerçeveden bakıp tüm olasılıkları düşünmeyi öğreten hocam sayın Doç. Dr. Şeref OLGAR' a,

Bizleri bu zorlu süreçte hiç incitmeden eğiten ve öğreten naif hocam sayın Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU' na,

Hekimlikte hissetmeyi vurgulayan hocam, sayın Doç. Dr. Ekrem GÜLER' e

Her fırsatta okumanın hekimliğe kattığı önemi vurgulayarak araştırmamıza katkı sağlayan hocam sayın Doç. Dr. Tevfik DEMİR' e

Geçirdiğim kötü günlerimde hayatımı kolaylaştıran sayın hocam Yard. Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN' a

Uzmanlık eğitimimin sonlarında kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum eğitimime kısa zamanda çok büyük katkı sağlayan, kıymetli büyüğüm, değerli hocam sayın Yard. Doç. Dr. Fatih TEMİZ' e

Tanıdığım andan itibaren bilgisine, zekasına ve kişiliğine saygı duyduğum değerli hocam, Uz. Dr. Yöntem YAMAN' a, Uz. Dr. Ahmet KÖSE, Uz. Dr. Olcay GÜNGÖR , Uz. Dr. Tahir DALKIRAN, Uz. Dr. Ahmet Kağan ÖZKAYA ve diğer asistan hekim arkadaşlarıma özellikle her zaman yanımdaki desteğini hissettiren sevgili arkadaşlarım Dr. Fatih KARAOKUR , Dr. Zehra KILIÇ' a pediatri hemşire sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında her türlü desteğini hissettiren hocam Prof. Dr. Metin KILINÇ' a ve benimle gece geç saatlere kadar laboratuarda çalışan sevgili arkadaşım Dr. Elif ŞAHİN' e teşekkür ederim

Hayatımın en zorlu süreçlerinde emeğini benden esirgemeyen değerli büyüğüm saygıdeğer insan Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya, kıymetli ağabeyim Doç.Dr. Ahmet Taha ALPER ' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Benim bu günlere gelmemde emeğini yadsıyamayacağım, ne yazık ki; uzmanlık eğitimim sürecinde kaybettiğim sevgili babama, ve kıymetli anneme ve eşim Dr.Ergenekon SEFEROĞLU ' na teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. TUBA ZEKİYE SEFEROĞLU

KAHRAMANMARAŞ

NİSAN 2014

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
GRAFİKLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET .....	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.3. Kromun fiziksel özellikleri .....	5
2.1.4. Kromun Besinsel Kaynakları .....	5
2.1.5. Kromun Biyolojik Fonksiyonu .....	5
2.1.6. Krom Eksikliği.....	6
2.1.7. Kroma maruziyet .....	7
2.2.BAKIR (Cu).....	8
2.3.ÇİNKO (Zn).....	9
2.3.1.Absorbsiyon .....	10
2.3.2. Vücutta dağılımı .....	11
2.3.3. Ekskresyon.....	12
2.3.4. Akut-faz Yanıtı ve İmmun İşlev .....	12
2.3.5. Yara İyileşmesi .....	13
2.3.6. Büyüme, İskelet Gelişimi ve Üreme.....	13
2.3.7. Çinko ve Santral Sinir Sistemi.....	15
2.3.8. Protein, Nükleik Asit Metabolizması ve Apoptozis .....	16
2.3.9. Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması .....	16
2.3.10. Çinko eksikliği.....	17
2.4. SELENYUM (Se).....	18
2.5. CİVA.....	19
2.5.1. CİVANIN KULLANIM ALANLARI.....	20
2.5.2 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI.....	20
2.5.3. Elementel civa(civa buharı) .....	20

2.5.4. İnorganik Civa Tuzlar .....	21
2.5.6. Organik Civa .....	21
2.5.7. CİVANIN KAYNAKLARI .....	22
2.6. CİVA İNTOKSİKASYONU TEDAVİSİ .....	22
2.6.1. Acil Tedavi ve Destek Tedavisi .....	23
2.7. ANTİDOT .....	24
2.7.1. Tarihçe .....	24
2.7.2. Günümüzde antidot kullanımı .....	24
2.8. TİYOLLER .....	25
2.9. DİMERKAPROL (2,3-Dimercaptopropanol= British Anti Lewisit: BAL) .....	26
2.9.1. BAL GELİŞİMİ .....	27
2.9.2. Sodyum 2,3 dimercaptopropane 1 sülfanat .....	27
2.9.3. BİYOKİMYA .....	28
2.10. ATOMİK ABSORBSİYON SPEKTROSKOPİSİ ( AAS) .....	28
3. MATERYAL VE METOD .....	30
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇLAR .....	52
7. KAYNAKLAR .....	53
ÖZGEÇMİŞ .....	67

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Kalibrasyon Eğrisi .....	33
Şekil 3.2 . Elektrotermal atomlaştırmayla elde edilen bir absorban sinyali veya piki .	34
Şekil 3.3. Kalibrasyon Eğrisi .....	35
Şekil 3.4. Elektrotermal atomlaştırmayla elde edilen absorban sinyali veya piki.....	35
Şekil 3.5. Alevli atomlaştırma .....	36

## **TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet ve yaş ortalaması.....	38
Tablo 4.2. Şelasyon tedavisi öncesinde bakılan eser elementlerin sonuçları .....	39
Tablo 4.3. Şelasyon tedavisi sonrasında bakılan eser elementlerin sonuçları(n=57) .....	40
Tablo 4. 5. Şelasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan eser elementlerin en düşük en yüksek değerleri ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.4. Şelasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan eser elementlerin ortalama değerleri ve standart sapma sonuçları .....	41



## **GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 4.1.Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında krom düzeyleri .....	43
Grafik 4.2.Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında selenyum düzeyleri .....	44
Grafik 4. 3. Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında çinko düzeyleri.....	45
Grafik 4.4. Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında bakır düzeyleri .....	46
Grafik 4.5. Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında bakılan eser elementlerin düzeyleri.....	47

## KISALTMALAR DİZİNİ

Cr	: Krom
Cd	: Kadmiyum
Hg	: Civa
Pb	: Kurşun
Sn	: Kalay
Se	: Selenyum
Zn	: Çinko
Cu	: Bakır
Hg 2 Cl 2	: Civa klorur
Hb	: Hemoglobin
AAS	: Atomik Absorbsiyon Spektrometresi
AD	: Alzheimer hastalığı
Cro	: Kromik asit
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
IL 1	: İnterlökin 1 beta
IL-1	: İnterlökin 1
HIV (AIDS)	: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
Mrna	: Mesajcı ribonükleik asit
MT III	: Metalotionein 3
DMSA	: Meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit
BAL	: British anti-Lewisite= dimerkaprol= 2,3- dimerkaptopropanol
DMPS	: 2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit'dir
Mcg	: Mikrogram
Mg	: Miligram
L	: Litre

Kg	: Kilogram
Gr	: Gram
Gtf	: Glikoz tolerans faktörü
LD	: Letal doz
Yy	: Yüzyıl
$\alpha_2$ -makroglobülin	: Alfa 2 makroglobülin
ZnT	: Çinko transport 1 -2-3-4
DCT-1	: Divalent katyon transporter-1
G 1 fazı	: Hücre siklusunun gap 1 (ara, boşluk fazı)
S fazı	: DNA replikasyon fazı
cm <sup>3</sup>	: Santimetre küp
m <sup>3</sup>	: Metre küp
IUPAC	: International Union of Pure Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
SH	: Sülfidril grubu

## ÖZET

Metalleri diğer toksik maddelerden ayıran en önemli özellikleri, insanlar tarafından ne oluşturulabilir ne de yok edilebilir olmalarıdır. Esansiyel olanlar, eksikliklerinde olduğu gibi fazla miktarlarda alındıklarında da vücut homeostazını bozarak toksik etki oluşturabilirler. Ağır metaller toksik etkilerini fizyolojik fonksiyonlar için gerekli ligantlarla birleşerek gösterirler. Civa<sup>+2</sup> değerlikli bir ağır metal olup dimerkaprolle şelat oluşturur. Eser elementlerinde genellikle +2 değerlikli olup dimerkaprolle etkileşime gireceği düşünülmektedir. Merkaptanlar ağır metal iyonlarıyla çökelti oluşturmak üzere tepkimeye girerler. Alkollerin kükürt benzeri –SH fonksiyonel grubunu içerirler ve tiyoller olarak bilinirler. Sülfidril grubu sayesinde ağır metallere bağlanarak etki gösterirler.

Civa vücut kompartmanlarına çok hızlı dağıldığı için kanda yarı ömrü oldukça kısadır. Civa zehirlenmesi olan vakalarda idrar ve kan civa düzeyleri ölçülmelidir.

Çalışmamızda kan civa düzeyi 10 mikromol/ml' nin üzerinde, idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml'nin üzerinde olan; dimerkaprol analogu tedavisi başlanan 57 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların kanlarından dimerkaprol analog tedavisi öncesinde ve sonrasında selenyum, çinko, krom ve bakır olmak üzere 4 adet eser element düzeyi atomik absorpsiyon spektrometresi ile çalışıldı.

Çalışmamızda şelasyon tedavisi sonrasında bakır, krom ve çinko değerlerinin azalarak normal referans değerlerinin altına düştüğü tespit edildi. Tedavi öncesinde düşük düzeyde saptanan selenyumunda şelasyon tedavisi sonrasında artarak normal referans aralığına yaklaştığı bulundu.

Bakır ve çinkonun civa zehirlenmesi olan hastalarda şelasyon tedavisi öncesinde de referans değerlerin altında bulunması, ağır metallerin eser elementlerin emilimlerini ve metabolik kullanımlarını azaltıp arttırmasından kaynaklanır.

Hastaların monitorizasyonunda; krom eksikliği açısından kan şekeri takibi, insülin rezistansı, kilo kaybı, bakır eksikliği açısından; anemi , büyüme geriliği, çinko eksikliği açısından; anemi, ishal, kilo kaybı, kemik matürasyonunda gerilik, büyüme gelişme geriliği, dermatit, koku ve tad duyusunda bozukluk, selenyum artışında; iştahsızlık, ishal, baş ağrısı, saç ve tırnak bozuklukları sorgulanmalıdır.

Çalışmamızın önemi civa zehirlenmesi olan vakaların izleminde eser element eksikliğine bağlı oluşabilecek yan etkilerin gözden kaçmaması ve bu konuda destek tedavinin sağlanması açısından tüm hasta popülasyonuna yol gösterici olacaktır.

Civaya maruz kalan, bu denli büyük bir grupta yapılan şelasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan eser element düzeyleri, bundan sonraki çalışmalara da ışık tutacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Dimerkaprol analogu, Bakır, Çinko, Krom, Selenyum

## ABSTRACT

Most important features of metal that distinguish it from other toxic substances, that they can neither be created nor destroyed by humans. Essential metals can create toxic effects by disturbing homeostasis of the body when taken in excess. Heavy metals show toxic effect by binding with ligands that is essential for physiological functions. Mercury is a heavy metal with +2 charges that chelates with dimercaprol. Trace elements usually have +2 ionic charges that is thought to interact with dimercaprol. Mercaptans react with heavy metal ions to form precipitates. They contain sulfur like-SH functional groups of alcohols and known as thiols. They act by binding to heavy metals with the aid of sulfhydryl group.

Mercury is distributed very quickly in the blood to the body compartments is relatively short half-life. In cases of mercury poisoning should be measured in urine and blood mercury dose.

A total 57 patients consisting of children and their parents with blood mercury levels above 10 micromoles/ ml; urinary mercury levels above 15 micromoles/ml and treated with dimercaprol analogue were included in the study. Serum levels of four trace elements namely selenium, zinc, chromium and copper were determined by atomic absorption spectrometry before and after the treatment with dimercaprol analogue therapy.

In our study, the serum values of copper, chromium and zinc has been found to fall below normal reference values after treatment with dimercaprol. Low levels of selenium prior to treatment were found increased and approached to normal reference ranges after chelation therapy. The serum level of copper and zinc were under the reference values in patients with mercury poisoning before the chelation therapy.

For monitoring patients; in terms of chromium deficiency, blood glucose monitoring, insulin resistance, weight loss, in terms of copper deficiency anemia, growth retardation, in terms of zinc deficiency anemia, diarrhea, weight loss, bone maturation retardation, growth retardation, dermatitis, smell and taste sensation disorder, in terms of increase in selenium level, loss of appetite, diarrhea, headache, hair and nail disorders should be questioned.

This study is important for the care of patients with mercury poisoning and the side effect that may occur due to a lack of trace elements and providing supportive therapy in this patient population.

In such a large group exposed to mercury, the measurement of trace element levels before and after chelation therapy will shed light on future studies.

**Key Words :** Dimercaprol analog, Copper, Zinc, Selenium, Chromium

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Civa eski Yunancada ‘sıvı akışkan gümüş’ anlamına gelen hydragyros sözcüğünden (Hg) element sembolünü alan, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan tek metaldir. Hava, su ve toprakta bulunabilen bu element parlak gümüş rengindedir (1,2).

Civa 3 formda bulunur; (3)

- elementel ya da metalik civa,
- inorganik civa veya civa tuzları,
- organik civa ,

Civa vücut kompartmanlarına çok hızlı dağıldığı için kanda yarı ömrü oldukça kısadır. Vücuttaki yarı ömrü yaklaşık iki aydır. Emilen civanın tamamına yakını idrarla atılır. Bu yüzden tanı için 24 saatlik idrarda civa miktarı tercih edilir (4,5) .

Civa zehirlenmesi olan vakalarda idrar ve kan civa düzeyleri ölçülmelidir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü laboratuvarı daha önce civaya maruz kalmamış bireylerde idrar ve kanda civa düzeyini < 5 mikrogram olarak referans almıştır. İşyerinde civaya maruz kalanlarda ise civa düzeyi haftalık ölçümleri kanda 15 mikrogram/L’nin, idrarda ise gram kreatinin başına 35 mikrogramın altında olmalıdır (6).

Şelasyon tedavisinde kullanılacak antidotlar: BAL (dimerkaprol: British anti-Lewisite=2,3- dimerkap-topropanol), DMSA (meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit) ve DMPS (2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit)’dir (7).

BAL(Dimerkaprol) ilk kez İkinci Dünya Savaşında Lewisit'e(Arsenikli harp gazı: p-klorvinilarsin) karşı kimyasal antidot olarak kullanılmıştır (8).

Daha sonra civa, bizmut, krom gibi metallerle zehirlenmelerde etkin olduğu anlaşılmıştır. Dimerkaprol HSCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> formülündedir. Alkollerin kükürt benzeri –SH fonksiyonel grubunu içerirler ve tiyoller olarak bilinirler (9).

Bir tiyolün yaygın adı “civa yakalayıcı” anlamında olan merkaptandır. Tiyoller kötü kokulu ve zehirli bileşiklerdir. Etkisi yapısındaki sülfidril gruplarının metallerle



kompleks oluşturması yoluyla ortaya çıkar. Arsenik, civa, altın gibi metallerin sülfidril grupları üzerine olan etkilerini ortadan kaldırır (9) .

Ağır metaller toksik etkilerini fizyolojik fonksiyonlar için gerekli ligantlarla birleşerek gösterdikleri için, ağır metal antagonistleri olarak, metaller ile kompleks yapma yeteneği olan ve ligantlarla metal katyonlarının bağlanmasını önleyebilir veya tersine çevirebilir özelliği olan maddeler kullanılır. Civa<sup>+2</sup> değerlikli bir ağır metal olup dimerkaprolle şelat oluşturur. Eser elementlerinde genellikle +2 değerlikli olup dimerkaprolle etkileşime gireceği düşünülmektedir. Metalleri diğer toksik maddelerden ayıran en önemli özellikleri, insanlar tarafından ne oluşturulabilir ne de yok edilebilir olmalarıdır. Birçok metal, insan ve hayvanlar için esansiyeldir. Esansiyel olanlar, eksikliklerinde olduğu gibi fazla miktarlarda alındıklarında da vücut homeostazını bozarak toksik etki oluşturabilirler.

Biz araştırmamızda akut civa intoksikasyonu sonrasında dimerkaprol ve analog tedavisi uygulanan 57 hastanın tedavi öncesinde ve sonrasında kan örneklerini alarak şelasyon tedavisinin selenyum, çinko, bakır, krom gibi eser elementlerin üzerindeki etkisini araştırdık.

Bilindiği üzere amalgam dolgusu olan hastalarda yapılan bir çalışmada DMPS uygulanması idrarda Cu ve Zn atılımını etkilerken Se seviyelerini etkilememektedir. Zn idrarda en yüksek ekskrese olur, fakat normal ekskresyon oranlarıyla karşılaştırıldığında DMPS den en çok etkilenen element bakırdır. Bu bulgular DMPS nin bu elementlere kimyasal afinitesi olmasıyla uyumludur. DMPS Cu, Zn ve Se ile kompleks oluşturur (10,11,12) .

Daha önce yapılan çalışmalarda civa zehirlenmesi olan hastalarda dimerkaprol tedavisi uygulanmış, +2 değerlikli civa için dimerkaproln şelatör olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Bu mekanizmadan yola çıkarak, civa gibi vücutta bulunan +2 değerlikli eser elementlerin seviyelerinin de dimerkaprol tedavisi sırasında değişip değişmediğinin literatür bilgileri işığında değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Antik çağlarda bu metallerin cevherleri işlenmeye başlandığından beri metaller insan faaliyetleri sonucu olarak doğal çevrimler dışında atmosfere, hidrosfere ve pedosfere yayılmaya başlamışlardır. Yüzyıllar boyunca insanlar ağır metallerin etkilerini bilmeden bu metalleri takı, silah, su borusu vb çeşitli amaçlar için kullanmışlardır. Sanayileşme ile birlikte ağır metal içeren kömürlerin yakılmaya başlanması ile endüstri bölgelerindeki ağır metal kirliliği aşırı boyutlara ulaşmış ve ağır metal kirliliğinden kaynaklanan ilk tanımlanan zehirlenmeler Japonya'da ortaya çıkmıştır. Bu gruba kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, civa ve çinko olmak üzere 60 tan fazla metal dahildir (13).

Ağır metaller biyolojik proseslere 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(14).

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 civadır (15).

### 2.1.KROM

#### 2.1.1. Tarihçe

İlk kez 1789 da Fransız L.N. Vauquelin tarafından bulunmuş ve çok renkliliğinden dolayı Yunanca renkler anlamına gelen krom olarak adlandırılmıştır (16).

#### 2.1.2. Kromun önemi

Krom, doğada her yerde bulunan bir metal olup havada  $> 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ve kirlenmemiş suda ortalama  $1 \mu\text{g}/\text{L}$  bulunur. Esansiyel bir eser element olan krom 0,+2,+3,+6 oksidasyon durumlarında bulunan bir elementtir. Ancak trivalen kromun emilimi az olduğundan, toksik olabilmesi için çok yüksek dozlarda alınması gerekir (17,18).

Dış etkilere ve aşınmalara karşı dayanıklıdır ve sertliğinden dolayı koruyucu kaplamacılıkta (kromaj işlemi) kullanılır. Krom cevherinin en önemli kullanım alanı paslanmaz çelik yapımında kullanılan ferrokrom üretimidir. Krom çeliğe sertlik, kırılma ve darbelere karşı direnç, aşınma ve oksitlenmeye karşı koruma sağlar. Metal ve silah endüstrisinde kullanılan çok önemli bir maddedir. Krom tuzlarından bazıları ise deri tabaklama, tekstil üretiminde anilin türevleriyle boyama işlemlerinde kullanılır. Çok sayıda oksidasyon basamağı olmasına karşın Cr+3 ve Cr+6 değerlikli durumlar biyolojik sistemlerde bulunur (19,20) .

Günümüzde özellikle alaşım elementi olarak kullanılmaktadır. Krom içeren minerallerin endüstriyel oksidasyonu ve fosil yakıtların, ağaç ve kağıt ürünlerin yanması neticesinde doğada (hexavalent) altı değerlikli krom oluşmaktadır. Okside krom havada ve saf suda nispeten kararlı iken ekosistemdeki organik yapılarda, toprakta ve suda üç değerliğe geri redüklenir. Kromun kayalardan ve topraktan suya, ekosisteme, havaya ve tekrar toprağa olmak üzere doğal bir dönüşümü vardır. Krom, metal alaşımlandırmada ve boyalar, çimento, kağıt, kauçuk ve diğer malzemeler için pigment olarak kullanılmaktadır. Düşük seviyelerde kroma maruz kalındığında, deride iritasyon ve ülser meydana gelir. Uzun süreli maruz kalındığında böbreklerde ve karaciğerde hasara yol açabildiği gibi kan dolaşım sistemini ve sinir dokularını tahrip edebilir. Krom daha çok sulu ortamlarda birikerek çoğalır. Dolayısıyla yüksek seviyelerde kroma maruz kalmış balık yemek oldukça tehlikelidir. Kromun başta insan bünyesinde olmak üzere canlı organizmalardaki davranışı oksidasyon kademesine ve oksidasyon kademesindeki kimyasal özelliklerine ve bulunduğu ortamdaki fiziksel yapısına bağlıdır ( 21,22) .

Krom nikotinic asit, glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan glukoz tolerans faktör ( gtf )' nin yapısına katılmaktadır. Kromun, hücre yüzeyindeki insülin için spesifik reseptörlerinin sayısını veya insülinin reseptörlere afinitesini artırarak etki ettiği bildirilmektedir (23,24).

Organizmadaki rolü henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte kromun normal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görevleri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(25,26) .

Kromun glikoz tolerans bozukluğu, diyabet ve kardiyovasküller hastalıklarda rol oynadığı ileri sürülmektedir (27,28,29) .

Son yıllarda krom ile ilgili yapılan klinik ve hayvan deneyi çalışmaları ve özellikle TPN (total parantral beslenme) beslenen hastalar, yaşlılar ve diyabetlilerde krom eksikliğinin görülmesi dikkatleri kromun insandaki biyolojik etkinliği üzerine yönlendirmiştir (20). Krom glikoz, insülin ve lipit metabolizmasına katılan essansiyel bir elementtir (19). Diyetle yetersiz (suboptimal düzeylerde) alınışı diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerinin artışıyla ilişkilidir. Hakim görüşe göre, krom insülin direncini azaltır. Hem in vivo hemde in vitro olarak insülinin etkilerini potansiyalize eder (20). İnsülinin hücrelerdeki reseptörlerine bağlanmasını, insülin reseptör sayısını ve insülin reseptör kinaz aktivitesini arttırmak suretiyle insülin duyarlılığını artırır. Diyabet ve komplikasyonlarında iyileşmeler sağlar. (30).

Diyabetin kontrol edilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi için kromun etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması ve netlik kazandırılması gerekmektedir. Bu nedenle daha ileri düzeyde çalışmalar acil önem arz etmektedir. Krom pikolinat ve krom klörür gibi bazı üç değerli krom (Cr+3) preparatları ve multivitamin tabletlerinde yer alan krom, diyeti takviye amaçlı önerilebilmekte ve bazı diyabet hastalarında kullanılabilir (20,30).

### **2.1.3. Kromun fiziksel özellikleri**

Fiziksel özellikleri; parlak, gri renkli, sert bir metaldir. Yoğunluğu 7,19 g/cm<sup>3</sup> tür. Erime noktası 1875 °C, kaynama noktası 2665 °C'dir (16).

### **2.1.4. Kromun Besinsel Kaynakları**

Krom, yumurta sarısı, bütün tanecikli tahıllar, kahve, fındık, et, yeşil fasulye, brokoli, kuşkonmaz, kuru erik, bira mayası, bira ve şarap gibi çoğu besinde bulunur (19,31).

### **2.1.5. Kromun Biyolojik Fonksiyonu**

Krom hücrelerin insülin'e karşı hassasiyetinde önemli rol oynar ve insülin'i kontrol eden bütün faaliyetlerde yer alır (16,32,33). Krom ilavesinin; glikoz, kolesterol ve trigliserid plazma seviyesini düşürdüğü, insülin faaliyetini önemli ölçüde ilerlettiği ve HDL-C düzeyini arttırdığı tezi, bugün halen ileri sürülen önemli görüştür (20). Hayvan deneylerinde şiddetli krom eksikliği karbonhidrat lipit ve protein metabolizmasında değişimlere yol açarak, büyüme geriliği ve korneal lezyonlar yaparak deney hayvanlarının yaşam ömrünü kısaltmaktadır (16).

Bu hayvanlara inorganik krom takviyesi yapıldığında glikoz toleransının düzeldiği görülmüştür. Tekrarlanan laboratuvar çalışmalarında deney hayvanları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar alınmıştır (20). Yaşlılar, diyabetik hastalar ve yetersiz beslenen çocuklarda yapılan ve yayınlanan çalışmalarda, genellikle krom takviyesinin olumlu yararları ortaya konmuştur. Ancak tersine görüşlerin varlığında dikkate almak gerekir (20).

Gerek insanlar gerekse hayvanların besin maddelerinde krom düzeyi düşük olduğundan genellikle optimum düzeyin altında krom alımı söz konusudur (34).

Kromun immün fonksiyonları ve dolayısıyla infeksiyöz hastalıklara karşı direnci arttırarak yaşam süresini uzattığı ve yaşlanmayı geciktirdiği bildirilmektedir (35) .

Krom kan kortizol düzeyini azaltarak immüneyi arttırmaktadır. 50-52 günde ortalama krom alımı (tüm değerliklerde) ortalama 30-200 µg'dır bu oranda alınan kromun toksikolojik bir etkisi yoktur ve yetişkin bir insanda günlük krom ihtiyacını karşılar. Günde 250 µg ' a kadar alınan kromun vücut sağlığına zararı yoktur. Yaklaşık olarak alınan Cr<sup>3+</sup> ün % 0.5 – 3'ü vücut tarafından adsorbe edilirken Cr<sup>6+</sup>'ın sindirim sistemindeki adsorbsiyonu Cr<sup>3+</sup>'nın 3-5 kat (yaklaşık %3-6 Cr<sup>6+</sup>) daha fazladır. Adsorbe olan krom genelde üre bileşiği olarak atılır ve günlük atılan krom 0.5 - 1.5 µg olup bu da günlük alınan kroma yaklaşık olarak eşittir. Çözeltideki krom deri tarafından hemen adsorbe edilir ve kırmızı kan hücreleri vasıtasıyla böbreklere gider ve dışarı atılır. Günlük alınan krom miktarı tüketilen besin maddeleri ile ilintilidir. Et, hububat, bakliyat ve baharatlar en iyi krom kaynağıdır, süt ürünleri, pek çok sebze ve meyve ise az miktarda krom ihtiva eder (21).

#### **2.1.6. Krom Eksikliği**

Deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen krom eksikliği bulgularının yanında, insanlarda krom eksikliğinin ilk klinik semptomları uzun dönem total parantral beslenen hastalarda tarif edilmiştir. Yaşlanma ve diyabet gibi hastalıklar krom eksikliği ile beraberdir (36). 1960 yılından beri kromun esansiyel olduğu bilinmektedir (37). Önceden normal glikoz toleransı olan bütün hastalarda benzer klinik semptomlar ortaya çıkmıştır. Total parantral beslenen hastalarda, insülin resistansı gelişimine bağlı olarak glikoz intoleransı, kilo kaybı ve bazı hastalarda nörolojik bozukluklar ortaya çıkmıştır.

### 2.1.7. Kroma maruziyet

Krom eksikliği, kurşunun toksikliğini artırırken, biyolojik sistemlerdeki aşırı Cr6+ farklı tipte kanser oluşumuna sebep olmaktadır. Kromat bilenen en genel allerjen maddedir. Ancak krom kaynaklı cilt kanserine rastlanmamıştır. Pek çok araştırma sonucunda, solunum ve deri teması sonucunda kroma maruz kalan kişilerin sağlık sorunu ile karşılaştıkları tespit edilmesine rağmen kesin sınır değerleri belirlenmemiştir. Cr6+'nın hava yoluyla vücuda alınması ile burun akmaları, burun kanamaları, kaşınma ve üst solunum yollarında delinmelerin yanı sıra kroma karşı alerji gösteren insanlarda da astım krizleri görülmektedir. Cr3+'nın hava ile alınması solunum yollarına Cr6+ kadar negatif etki yapmamaktadır. Yetişkin bir insan için ağızdan alınan öldürücü doz 50 -70 mg Crn+/kg'dır (38).

Hegzavalent krom (Cr6+) trivalent kroma (Cr3+) göre daha toksiktir (39,40). Kimyasal ve biyolojik olarak stabil özellik gösteren Cr3+ (oksidant değildir, tahrip edici değildir, hücre zarına geçmez) kanserojen bir madde olarak düşünülmemektedir. Ancak Cr6+ hücre zarından kolaylıkla geçerek Cr3+'a indirgenir hegzavalan kromun biyolojik etkisi bu indirgenmede reaksiyonundan kaynaklanır. Cr6+ hücre içindeki öğelere Cr3+ gibi bağlanarak bu öğelerin fonksiyonlarına zarar ve bu redüksiyonun toksik özellik taşıdığı varsayılmaktadır (38). Yüksek dozda Cr6+ bileşiklerinin alımına bağlı olarak şiddetli ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan patolojik değişimler ortaya çıkar. Günlük doz sınırları içinde alınan Cr3+ bileşiklerinin insanlara veya hayvanlara zararları görülmemiştir.

Altı değerlikli krom bileşikleri deri, sindirim sistemi ve akciğerler için temas ettikleri durumlarda tahriş edici ve korozif özellik gösterirler. Hegzavalent krom bileşiklerinden en yaygın olanı kromik asit (CrO3) tir. Kromik asit banyolarının, laboratuvar cam malzemelerinin ıslatılmasında ve temizlenmesinde kullanılmaktadır ve ortak laboratuvar koşullarında bu uygulama hayati risk oluşturmaktadır. Laboratuvar denemelerinde Cr (VI) nın kanserojen özelliği tespit edilmiştir ve kanserojen etki özellikle bronş sisteminde etkindir. Kanser oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber Cr6+'nın DNA ile bağlandığı kabul edilmektedir. Dolayısıyla, Cr6+ gen kopyalanmasını, onarımını ve duplikasyonunu değiştirmektedir (38).

Krom, metal alaşımlandırmada ve boyalar, çimento, kağıt, kauçuk ve diğer malzemeler için pigment olarak kullanılmaktadır. Düşük seviyelerde kroma maruz

kalındığında, deride iritasyon ve ülser meydana gelir. Uzun süreli maruz kalındığında böbreklerde ve karaciğerde hasara yol açabildiği gibi kan dolaşım sistemini ve sinir dokularını tahrip edebilir. Krom daha çok sulu ortamlarda birikerek çoğalır. Dolayısıyla yüksek seviyelerde kroma maruz kalmış balık yemek oldukça tehlikelidir (38).

## **2.2.BAKIR (Cu)**

Atmosfer koşullarında metalik gri tonunda bulunmayan 2 metalden biri olan bakır, M.Ö. 5000 yılından beri tanınmaktadır ve adını ilk bulunduğu yer olan Kıbrıs'ın Latincesinden (aes cyprium=Kıbrıs cevheri, cyprium ve daha sonra Cuprum) almıştır. İlk kez Mısırlılar tarafından üretilen bakır, M.Ö. 3000 yılından itibaren (Bronz Çağı) Anadolu, Yunanistan ve Hindistan' da mekanik özellikleri alaşımlandırma yolu ile artırılarak kullanılmıştır (21 ,41) .

Bakırın bitkiler ve canlılar üzerindeki etkisi, kimyasal formuna ve canlının büyüklüğüne göre değişir. Küçük ve basit yapılı canlılar için zehir özelliği gösterirken büyük canlılar için temel yapı bileşenidir (42) .

Bakır doğada pek çok sebze ve meyvede bulunur. Örneğin elmada ortalama 0,1- 2,3 mg/kg bakır mevcutken, kuru erikte bu değer 3,7- 5,0 mg/kg' a çıkar, ay çekirdeğinde ise 14,3 – 19 mg/kg bakır bulunur. Anne sütü ortalama 200-400 µg/L bakır içerir ve bebek ağırlığı başına 50 µg bakır alır. Bakır eksikliğine bağlı olarak hayvanlarda ve insanlarda büyümede gecikme, solunum sisteminde enfeksiyonlar, kemik erimesi, anemi, saç ve deride renk kaybı gibi rahatsızlıklar kendini gösterir (21,43) .

Bakır vücut fonksiyonları açısından önemli olmakla beraber özellikle saç, deri esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşenidir. Erişkin insanlarda ortama 50 – 120 mg bulunan bakır, aminoasitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki reaksiyonlarının vazgeçilmez ögesidir. Birçok enzim ve proteinin yapısında bulunan bakır, demirin fonksiyonlarını yerine getirmesinde aktivatör görevi üstlenir. Bakır eksikliğinde hayvanlarda anormallikler, kansızlık, kemik hataları ve sinir sisteminde bozukluklar tespit edilmiştir (42). Akut bakır zehirlenmesi seyrek olarak gözlenir. Genelde yiyecek ve içeceklere kazayla bakır ihtiva eden maddelerin karışmasıyla veya kasten bakır tuzlarının yutulması sonucu zehirlenme gerçekleşir ve bakır çalığı olarak bilinir (44). Ağız yoluyla alındığında akut zehirlenme insanlarda,

LDLo, 100 mg/kg' dır, ancak 600 mg/kg' a kadar emilim olduğunda dahi tedavisi mümkündür. Toksik bir madde olmasının yanı sıra esansiyel bir besin maddesi olan bakır (44) ince bağırsakların proximal bölümünden emilir, emilen bakır serum albüminine ve aminoasitlere gevşek bir şekilde bağlanarak tüm vücuda dağılır. Bakır-albümin bakır-histidin kompleksleri halinde karaciğere gelen bakır, parankim hücrelerinde seruloplazmin sentezinde kullanılır. Memeli plazmasındaki bakırın yaklaşık %90 ı bakır metalloproteini ve seruloplazmin formundadır. Bakır başta dışkı olmak üzere safra ve daha az oranla idrar ve terle atılır (41,44,45) .

### 2.3.ÇİNKO (Zn)

Kompleks cevherlerden yapılan bakır bazlı alaşımların üretiminde ortaya çıkmasına rağmen, metalik çinkonun üretimi hakkında kesin bir bilgi mevcut değildir. M.Ö. 1000 yıllarında Çinlilerin ve 14. yy da Hindistanlıların metalik çinko ürettikleri ileri sürülmektedir. Avrupa'da Löhyenns ilk kez Goslar da metali bulmuştur (1617) ve muhtemelen isminide vermiştir. İlk çinko üretimi destilasyonla yapılmış ve işletme 1743' de Bristol' de açılmıştır. Miktar olarak en çok üretilen 3. renkli metaldir. Çinko metali ve birçok bileşiği diğer ağır metallerle karşılaştırıldığında düşük zehirlilik etkisi gösterirler (46,47,48).

Çinko tuzlarının toksikliği çinkodan daha fazla, yapısında bulunduğu bileşiğin anyonik kısmının toksikliğine bağlıdır (47) .

Çinko, organizma için esansiyel bir elementtir. Vücuttaki birçok metalloenzimin yapısal bir parçası olup, proteinlerin, DNA ve RNA'nın sentez ve stabilizasyonunda yer alır. Ayrıca ribozom ve membranlarda yapısal rol oynayan bir metaldir. Gen ekspresyonu ve büyümede fonksiyonları vardır. Çinko ultraviyole radyasyondan korur, yara iyileşmesini kolaylaştırır, immünolojik ve nöropsikiyatrik fonksiyonlara katkıda bulunur, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (49) .

Çinko eksikliğinin tanımlandığı 1960'lı yıllardan bu yana yapılan çalışmalarda, çinkonun gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, büyüme ve gelişme, nörotransmisyon, hafıza ve görme gibi metabolik olaylarda, önemli rol oynadığı gösterilmiştir (50).

Çinko organizmada demirden sonra en çok bulunan eser elementtir. 70 kg ağırlığındaki bir insanda bulunan yaklaşık 1.4-2.5 gr çinkonun başlıca eritrositler,



prostat, semen, karaciğer, böbrek, hipokampus, retina, kemik ve kas dokusunda dağıldığı bilinmektedir(50).

Eritrositlerde çinko miktarı, plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, çinko içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir. Biyolojik sistemlerde sadece 2+ değerlikli olarak bulunan çinko, demir ve bakırdan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz (50).

Diyetle alınması gereken günlük çinko miktarı yetişkinler için, 10-15 mg; infantlar için, 3-5 mg 'dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg'a kadar çıkar. Çinko-bağlayan bir protein olan metallothionein üretimi çinko tarafından indüklenir. Bu protein barsak mukozasında çinkoyu bağlar ve aşırı çinko emilimini engeller (51).

Yaklaşık 300 den fazla enzimin integral bir komponentidir. Çinko içeren enzimler arasında karbonik anhidrazın yanı sıra, alkalin fosfataz, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz, ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeye de katılmakta ve pek çok metaloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (52).

Çinko eksikliğinde özellikle timidin kinaz, alkalin fosfataz ve pankreatik karboksipeptidaz A aktiviteleri daha düşüktür. Çünkü gen ekspresyonunda çinkonun, hem katalitik hem de yapısal rolü bulunmaktadır. Çinkonun DNA ve RNA'ya bağlanması bu yapıların protein sentezi ve replikasyonunu etkilemektedir. DNA'ya bağlanan en büyük protein grubunu oluşturan çinko parmak proteinler (zinc-finger) gelişme ve diğer proseslerle ilgili gen ekspresyonlarını kontrol ederler. Kataliz ve gen ekspresyonuyla ilgili fonksiyonlarına ilaveten proteinleri ve nükleik asitleri stabilize eden çinko subsellüler organellerin bütünlüğünü korur, transport proseslerine katılır, viral ve immün olaylarda da önemli roller alır. Yara iyileşmesinde çinko oldukça önemli bir elemettir. Bağ dokusunun biyosentezi ve integrasyonu için çinko gereklidir. Bu nedenle cerrahi sonrası yeterli oranda çinkonun alınması önem taşımaktadır (50) .

### **2.3.1.Absorbsiyon**

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %20-30'u absorbe edilmektedir. Absorpsiyon yeri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdur (53, 54) .

Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki fitik asit, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay gibi diğer bazı metaller de intestinal lümeninden çinko milimini

azaltmaktadır. Vitamin D, protein, kazein, laktoz, D penisilamin ise çinko emilimini artırmaktadır (55) .

Çinko kanda, çoğunlukla albümin (%60-70),  $\alpha_2$ -makroglobülin (%30-40) ve daha düşük oranda da transferin ve serbest aminoasitlerle taşınmaktadır(52). Bağırsaklardan emilen çinko, transferrine bağlı olarak karaciğere taşınır. Kemikler ve sinir sistemi tarafından çinko alımı göreceli olarak yavaştır. Kemiklerdeki çinko, metabolik kullanım için kolayca serbestleşmez. Çinko'nun en hızlı birikimi ve dönüşümü pankreas, karaciğer, böbrek ve dalakta gerçekleşir. Ratlarda radyoaktif çinko en hızlı şekilde pankreas ve dorsolateral prostatta birikir. Bu dokulardaki ve daha yavaş değişebilen kas ve eritrositlerdeki çinko; farklı değişim oranlarında kompartmanların bulunduğu bir "yumuşak doku çinko-havuzu" oluşturur (52) .

### **2.3.2. Vücutta dağılımı**

Erişkin organizmasında total 1.4- 2.5 gr arasında çinko bulunmaktadır. Kemik ve dişlerde çinko konsantrasyonu yüksektir. Çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur (56,57) .

Normal insan kanındaki çinkonun %75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur. Plazmada çinkonun %30-40'ı  $\alpha_2$ -makroglobüline sıkıca bağlı, geri kalanı da albümine gevşek bağlıdır. Eritrositlerde çinko başlıca karbonik anhidraz ve diğer bazı enzimlerin yapısında bulunur. Serumda çinko konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık %16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına, ve hemolize bağlıdır (52,56) .

Çinko biyolojik membranlardan pasif difüzyonla geçemez. Bu nedenle çinkonun hücreye alınması veya hücreden dolaşıma geçmesi için özel taşıyıcı sistemler gerekmektedir (58). Çinkonun hepatositler (59), intestinal hücreler (60), fibroblastlar (61), endotelial hücreler (62) ve plasental hücreler (63) gibi farklı hücrelere alınımıyla ilgili yapılan çalışmalar; bu hücrelerde spesifik transport sistemlerin olduğunu göstermektedir. Günümüze kadar, çinko için 4 adet spesifik (ZnT 1-4) ve çinkoyla birlikte diğer eser elementleri de taşıyabilen 1 adet nonspesifik transport sistemi tanımlanmıştır (58) .

ZnT-3, ZnT-2 gibi dokuya spesifik Şimdiye kadar incelenen dokular içinde sadece nöronlar ve testis hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir ve muhtemelen veziküllere çinko alımını sağlamaktadır. ZnT-4, 1997 yılında Huang ve Gitscher (64) tarafından izole edilmiştir. Meme dokusunun yanında beyin, kalp, karaciğer, akciğer ve dalakta da bulunmaktadır. Hücre içi çinkonun dışarıya taşınmasından sorumludur. Meme dokusundaki ZnT-4, sütte yeterli düzeyde çinkonun bulunmasını sağlar. ZnT-4 genindeki bir mutasyon letal süt sendromundan (lethal milk syndrome; lm) sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Lee ve ark (65), lm mutasyonunun süte çinko eksikliğine neden olduğunu göstermişlerdir. Divalent katyon transporter-1 (DCT-1), metal taşıyıcısı olup çinkonun dışında demir, kadmiyum, mangan ve bakır gibi elementlerin de hücresel transportunu sağlamaktadır. 1997 yılında Gunshin ve ark (66) tarafından klonlanmış ve bazı özellikleri tanımlanmıştır .

### **2.3.3. Ekskresyon**

Çinko vücuttan büyük oranda feçesle atılır. Fekal çinkonun çoğunluğunu diyetteki emilmeyen veya barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ile atılan çinko oluşturur. Normal olarak alınan 10-15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan çinko miktarı çok küçüktür (0.3-0.6 µg/gün) (57). Terle çinko atılımı idrarla atılıma benzemektedir. Semenle çinko atılımı ejakülat başına 0.4-0.6 mg'dır (56) .

### **2.3.4. Akut-faz Yanıtı ve İmmün İşlev**

Doku yaralanması veya inflamasyon sonucu açığa çıkan interlökin-1-β (IL-1-β), kısmen akut-faz yanıtını uyaracak şekilde etki gösterir. Akut-faz yanıtı, karmaşık bir biyolojik olaylar zincirini kapsar. Bunların arasında hormon üretimi (kortizol, glukagon, insülin), depo ve taşıma havuzları arasında minerallerin dağılımında değişiklikler, T ve B hücre aktivasyonu, nötrofillerin üretimi ve serbestleşmesi ile birçok hepatik proteinin sentezi bulunur (67).

Çinko-eksik lenfosit kültürlerinde IL-1 üretimi azalırken; çinko eksikliği bulunan ratlarda, IL injeksiyonuna yanıtın da azaldığı görülmüştür (68).

Mocchegiani ve ark (69) çinkonun ekstratimik T hücrelerinin matürasyonu için gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Çinko, hücre aracılı immün sistemin normal fonksiyonları için gerekli bir hormon olan ve timustan salgılanan timulin'in aktivitesi için gereklidir (70). Çinko eksikliğinde, HIV pozitif hastalarda özellikle dolaşımdaki T

lenfositleri azalmaktadır (71). Yaşlılıkta olduğu gibi, marjinal çinko eksikliğinde timulin aktivitesinin azalması, timus yetmezliğine değil çinkonun periferik eksikliğine bağlanmaktadır (72). Farklı stres durumlarında sitoprotektif etkileri olan ısı şok proteinlerinin konsantrasyonları artmaktadır. Çinkonun karaciğer ısı şok proteinlerini indüklediği ve buna bağlı olarak karaciğerin, transplantasyon öncesi bekletildiği soğuk ortamda, daha iyi korunduğu gösterilmiştir (73).

### **2.3.5. Yara İyileşmesi**

Yarayı korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için çinko oksit ve diğer çinko türevlerinin eski çağlardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Çinkonun yara iyileşmesindeki etkileri Lavy (74) ile Pories ve ark (75)'nin çalışmalarıyla gösterilmiştir. Yara iyileşmesinde, çinkonun kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır. Çinko eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, kollajenin sentez hızı ve fiziksel özellikleri (üç boyutlu yapısı) olumsuz yönde etkilenir. Yara iyileşmesinde sentezlenen kollajen miktarı ile birlikte kollajenin intra- ve intermoleküler bağlanmalarının (cross linking) artması da önemlidir. Bu kovalent bağların oluşumundan Cu-bağımlı bir enzim olan lizil oksidaz sorumludur. Bu enzimin aktivasyonunda çinkonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çinko eksikliğinden en önce zarar gören, hücre proliferasyonundan sorumlu olan çinko-bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta, epitel ve fibroblast proliferasyonu oldukça yavaşlar (57).

### **2.3.6. Büyüme, İskelet Gelişimi ve Üreme**

Büyüme ve gelişme geriliği, çinko eksikliğinin en önemli bulgularıdır. Hücre bölünmesi ve proliferasyonu için gerekli olan çinko, hücre bölünmesinin hormonal regülasyonunu da etkilemektedir. Özellikle büyüme hormonu ve IGF-1 (Insulin-like growth factor I) çinko düzeyinden öncelikle etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde, IGF-1'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir.

Hipofiz bezi diğer organlara göre daha yüksek konsantrasyonda çinko içermektedir ve çinko, hipofiz bezinin hormonal fonksiyonları için gereklidir (76). Çinko eksikliğinde büyüme hormonunun hipofiz bezinden sekresyonu (77) ve dolaşımdaki konsantrasyonu azalmaktadır (78).

Büyüme hormonunun en önemli hedef organlarından biri de kemiklerdir. Büyüme hormonu, karaciğerden IGF-1 salınımını uyarır ve IGF-1 de büyüme hormonunun kemiklerdeki somatojenik etkilerine kısmen aracılık yapar (79). Çinko eksikliği olan ratlara büyüme hormonu verildiğinde, IGF-1 konsantrasyonunun değişmediği gösterilmiştir (80,81). Çinkonun, kemik hücre kültürlerinde IGF-1'in hem etkisini potansiyalize ettiği (82), hem de sentezini artırdığı (83) gösterilmiştir. Bu nedenle büyüme hormonunun kemiklerde etkisini tam olarak gösterebilmesi için kemik çinko düzeyinin düşük olmaması gerekir.

Büyüme hormonunda çinkonun bağlandığı bir bölge bulunmaktadır (84). Yüksek çinko düzeylerinde büyüme hormonu dimer yapı oluşturur ve oluşan bu dimerler parçalanmaya dirençlidir. Çinko durumunu gösteren önemli parametrelerden biri olan tibial çinko konsantrasyonu, serum IGF-1 konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir (85). Büyüme hormonu, karaciğerde spesifik reseptörlerine bağlanarak IGF-1'in sentez ve sekresyonunu uyarmaktadır. Hepatik IGF-1 sekresyonundaki azalmanın, büyüme hormonunun reseptör veya post-reseptör sinyal iletimindeki bir anomaliden kaynaklandığı düşünülebilir. Çinko eksikliği olan ratlarda, karaciğer büyüme hormon reseptörü, büyüme hormonu bağlayıcı protein ve IGF-1 mRNA düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (86).

Çinko hücrenin çekirdek, çekirdekçik ve kromozomlarında da bulunmaktadır. Çinko DNA, RNA ve ribozomların stabilizasyonunu sağlamaktadır (87). RNA polimeraz (88), revers transkriptaz ve transkripsiyon faktör IIIA (87) dahil DNA ve RNA senteziyle ilgili birçok enzim çinko metaloenzimleridir. Çinko iyonu, polipeptid zinciri içinde sistein ve histidin kalıntıları arasında köprüler kurarak yumakları meydana getirir. Büyüme ve farklılaşma ile ilgili nükleer hormon reseptörleri, çinko parmaklar içeren proteinler tarafından düzenlendiğinden, çinko eksikliği durumunda büyüme ve farklılaşma defektleri görülecektir (89). Yeni doğanların normal büyüme ve gelişmeleri için, anne sütünde yeterli miktarda çinko bulunmalıdır. Postpartum dönemde anne sütündeki çinko miktarı oldukça yüksektir. Fakat iki hafta sonra düşme görülmektedir (90). Maternal çinko eksikliğinde infertilite intrauterin gelişme geriliği, teratojenik etkiler, fetusun ölümü görülebilmektedir (91,92).

Çinko eksikliği oluşturulan ratlarda büyüme geriliği gözlenmiştir. Büyüme geriliği, tüm türlerde çinko eksikliğinin temel özelliklerinden biri olarak çeşitli

çalışmalarda saptanmıştır. Timidin kinaz aktivitesi, hücre siklüsünün G1 fazı boyunca ve S fazının erken döneminde hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu nedenle timidin kinaz aktivitesi, hücre proliferasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Timidin kinaz bir çinko metaloenzimi değildir fakat transkripsiyonu çinkonun varlığıyla düzenlenmektedir (93). Timidin kinaz aktivitesinin azalması sonucu DNA sentezi ve hücre bölünmesi yavaşlar. Ayrıca çinko eksikliğinin büyümeyi inhibe etmesi, kısmen iştahın kesilmesine, yani azalmış gıda alımına, kısmen de azalmış gıda kullanımına bağlıdır. Çinkonun kemik oluşumundaki etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak insanlarda çinko eksikliklerinde iskelet anomalileri geliştiği bilinmektedir. Çinko eksikliğinde kemik alkalen fosfataz aktivitesi azalmıştır. Çinko eksikliğinin derecesi ile orantılı olarak uzun kemikler kısalmakta ve kalınlaşmaktadır; bununla birlikte magnezyum eksikliğine benzer histolojik değişikliklere yol açacak şekilde diğer kemiklerde de değişiklikler ve orantısızlıklar ortaya çıkmaktadır. Bu hastalara çinko verilmesi, hem ekstremite bozukluklarını, hem de eksikliğin diğer bulgularını engellemektedir. Çinko eksik-liğinde; erkeklerde spermatogenesis ile primer ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi, dişilerde ise doğum ve laktasyona kadar üreme sürecinin tüm bölümleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Dişi ratlar, süttten kesilmelerinden erişkin dönemlerine kadar hemen hemen hiç çinko içermeyen diyetlerle beslendiklerinde, hayvanların çoğunda çiftleşme olmamış ve hayvanlar infertil kalmışlardır. Bu belirtiler çinko tedavisi ile düzelmiştir ( 57,94,95) .

### **2.3.7. Çinko ve Santral Sinir Sistemi**

Beyindeki çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde artış göstermektedir. Yetişkin dönemde belli bir düzeyi koruyan beyin çinko düzeyi, yaşlılıkta ciddi bir azalma göstermemektedir. Beyin çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde serebellumda daha yüksek iken, yetişkin dönemde hipokampusta daha yüksektir (96). Beyindeki çinkonun yaklaşık %90'ı metaloproteinlere bağlıdır. Geri kalan %5'i de çinko içeren nöronal terminallerdeki sinaptik veziküllerde bulunmaktadır. Çinko içeren tüm nöronlar glutamaterjik olmasına karşılık, tüm glutamaterjik nöronlar çinko içermezler (97). Beyinde ve özellikle hipokampusta yoğun bulunan ZnT-3, sinaptik veziküllere çinko alımını sağlamaktadır (98). Çinko homeostazisine katılan önemli bir grup protein olan metalotionein ailesinden MT-III, adeta beyin dokusuna spesifiktir ve çinko içeren glutamaterjik nöronlarda yoğun olarak bulunmaktadır. MT-III sadece çinko

transportuyla ilgili olmayıp, çinko ile ilgili birçok düzenleyici prosese katılmaktadır (99,100). Veziküler çinko, sinaptik norotransmisyonunda rol alabilir ve endojen nöromodülatör olabilir (101). Diyetle yetersiz çinko alındığında, mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı, epilepsi eşliğinin düştüğü bildirilmiştir (96). Bunlara ilaveten beyindeki çinko homeostazisi bozulduğunda Alzheimer hastalığı (AD) ve depresyon görüldüğü rapor edilmiştir. (96,102). Kronik elektrokonvülsiv şok tedavisi uygulanan hastalarda hipokampus başta olmak üzere serebellum ve kortekste çinko konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (103). Majör depresyonu olan hastalarda serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve depresyonun ağırlığıyla plazma çinko düzeyleri arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir (104,105). Serum çinko düzeyleri yükseltildiği zaman depresyonun da tedavi edildiği ve bu nedenle serum çinko düzeyinin depresyon için bir belirteç olabileceği illeri sürülmüştür (106,107).

### **2.3.8. Protein, Nükleik Asit Metabolizması ve Apoptozis**

Çinko, nükleik asit ve protein metabolizmasına öncelikle katılır ve bundan dolayı hücre replikasyonunun temel süreçlerinde etkisi vardır. Çinko eksikliğinde, protein sentezi için kullanılan aminoasit miktarı azalır. Apoptozis, mutant, hasarlı veya işlevi olmayan hücrelerin uzaklaştırılması için gerekli biyolojik bir mekanizmadır. Sağlıklı dokularda genellikle düşük hızda seyrederek. Doku ve organların büyüklük ve şekillerini koruyacak şekilde, mitozla eşdeğer oranda işlev görür (108). Nörodejeneratif bozukluklarda, AIDS, malign ve otoimmün hastalıklarda apoptozis mekanizmasının bozulduğu gösterilmiştir (108,109). Çinko eksikliği olan hayvanlarda deri, lenfositler, testis, pankreas, ince barsak ve retinada apoptotik hücrelerin arttığı gösterilmiştir (110).

### **2.3.9. Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması**

Çinko eksikliği olan ratlarda karbonhidrat ve lipid metabolizmasında da bazı bozukluklar meydana gelmektedir. Trigliserid depolarındaki yıkıma bağlı olarak kan serbest yağ asit konsantrasyonlarında yükselme gözlenir. Çinko eksikliği olan ratlarda pankreasın proteolitik aktivitesi azalmaktadır. Ayrıca; pankreatik karboksipeptidazın bir çinko metalloenzimi olduğu, çinko eksikliği olan ratlarda karboksipeptidaz aktivitesinin düşük olduğu ve çinko tedavisi ile çabucak normale döndüğü bildirilmiştir (57,95). Diyabetli hastalarda idrarla çinko atılımı artmakta ve total vücut çinko miktarında azalma görülmektedir. Çinko, insülinin sentezi, depolanması ve sekresyonuyla birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında da rol

almaktadır. Bu nedenle çinko eksikliğinde pankreas adacık hücrelerinde insülin salınımı olumsuz etkilenmektedir. Diyabet komplikasyonlarının çoğunluğu, hücre içi çinko ve çinko bağımlı antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalması sonucu ortaya çıkan hücre içi serbest radikallerin artmasıyla ilişkilidir (111).

### **2.3.10. Çinko eksikliği**

Nütrisyonel çinko eksikliği dünyada oldukça yaygındır. İlk kez 1961 yılında Mısır ve İranda yaşayan erkeklerde bildirilmiştir. Daha sonra Türkiye, Fas, Yugoslavya, Portekiz ve diğer gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği rapor edilmiştir (52).

En önemli klinik bulguları, büyüme ve gelişme geriliği, iskelet matürasyonunda gerilik, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. Yaşlılık, gebelik, laktasyon, alkolizm durumlarında da çinkonun diyetsel eksikliği görülmektedir (52,91,92). Çinko eksikliği ilerleyince klinik bulguların spektrumu da değişmektedir. Deneysel olarak hafif çinko eksikliği oluşturulduğunda, kilo kaybı, oligospermi, hiperammonemi gözlenmektedir.

Çinko eksikliği olan çocuklarda ve adolesanlarda dermatit, iştah azalması, yara iyileşmesinde gecikme, mental letarji, bozulmuş immün cevap, karanlığa adaptasyonda zorluk ve erkeklerde hipogonadizm görülmüştür. Çinko eksikliği ilerleyince büllöz püstüler dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve tedavi edilmediği zaman ölüm görülür (52,91).

Diyetle alımın yetersiz olması dışında da çinko eksikliği söz konusu olabilir. Hepatik sirozda (viral veya alkolik nedenlerle vs) idrarla çinko atılımı artmıştır ve serum ve karaciğer çinko konsantrasyonu düşüktür. Alkoliklerde, siroz olmadan da serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve idrarla çinko atılımının arttığı bildirilmiştir. Ülser, ülseratif kolit, kron hastalığı, şupru, gluten-sensitif enteropati, intestinal baypas, rejyonel enterit gibi gastrointestinal hadiselerde de çinko eksikliği bildirilmiştir (52,91,92,). İatrojenik olarak çinko eksikliği görülebilmektedir. Kortikosteroidler, penisilamin ve sentetik diyet terapileri gibi anabolik ve metal şelasyonu yapan ilaçların alınmasında iatrojenik çinko eksikliği görülmektedir (52). Uzun süreli sentetik oral diyetler ve total parenteral sıvı alanlarda çinko ve diğer elementlerin eksikliği bildirilmiştir. Çünkü bu diyetlerde eser elementler yeterli oranda bulunmamaktadır (52).

Neoplastik ve inflamatuvar (artrit, lupus eritematozus) hastalıklarda çinko eksikliği bildirilmiştir. Bu hastalarda çinko eksikliğinin muhtemel nedeni anoreksi,



açlık, katabolize olan dokularda interlökin-I (IL-I) tarafından mobilize edilen çinkonun idrarla atılımının artması olabilir. IL-I bir polipeptid sitokindir ve granülositler tarafından salınır. Akut faz reaksiyonu sırasında çinkonun karaciğer tarafından sekestrasyonu ve idrarla atılımının artmasıyla sonuçlanan, vücutta yeniden dağılımına aracılık yapar. Kronik enfeksiyon ve yaralanmaları takiben IL-I'in uzun süreli etkisi sonucu idrarla çinko atılımının artması sonucu vücutta çinko kaybı artar (52,91,92).

Fetus ve ilgili dokular tarafından çinkonun yüksek oranda alımının artması sonucu gebelik döneminde anne adayında çinko eksikliği gelişebilir. Normal fetal gelişme için çinko gereklidir. Oral kontraseptiflerin kullanılması sonucu plazma çinko düzeyi azalırken eritrositlerdeki çinko düzeyi artmaktadır (52).

Çinko metabolizmasının en iyi tanımlanan genetik bozukluğu, akrodermatitis enteropatikadır. Bu hastalarda büyüme geriliği, hipogonadizm, dermatolojik ve oftalmik lezyonlar, gastrointestinal bozukluklar görülmektedir. Hastalarda plazma çinko düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (52).

Çinko eksikliği aynı zamanda orak hücreli anemi hastalarında da görülmektedir. Bu hastalarda eritrosit çinko düzeyleri düşük olduğu için karbonik anhidraz aktiviteleri de düşüktür ve çinko tedavisinin yararları görülmüştür (52).

#### **2.4. SELENYUM (Se)**

1817 yılında İsveçli kimyacı Berzellius tarafından bakır piritlerden sülfürik asit üretimi esnasında kurşun odalarında tortulaşmasıyla keşfedilmiş olan selenyumun ismi yunanca (σεληνη) “ay” kelimesinden türetilmiştir ve yine yunanca “dünya” anlamına gelen tellür ile yakın benzerliğini temsil etmektedir (112,113) .

Selenyumun üç tane alotropik formundan gri hegzagonal yapısı foto-iletkenlik ve yarı iletkenlik özelliğine sahiptir. Selenyum kirliliğin en önemli nedeni selenyum içeren katı atık depo sahaları ve bu tür sahaların bulunduğu bölgelerde yetişen tarım ürünleri ile de besin zincirine girer ve insan vücuduna kadar ulaşır. Selenyum düşük konsantrasyonda vücut için önemli bir eser elementi olmakla beraber, yüksek konsantrasyonda zehirlidir. Selenyum, pek çok vitamin ve sülfür içeren aminoasitler ile etkileşim halindedir. Aynı zamanda civa, kadmiyum, kurşun, gümüş, bakır ve arsenik gibi bir çok metallin toksikolojik etkisini azaltır (112,113,116) .

Kanda düşük selenyum konsantrasyonu kalp hastalıklarına yol açar. Örneğin, Çin’de günlük alınan selenyum eksikliğine bağlı olarak özellikle çocuklarda Keshan hastalığı nedeniyle yüksek oranda ölüme neden olmuştur. Kandaki selenyum konsantrasyonu 60-100 µg/l olmalıdır. Ayrıca selenyum tiroit hormonu olan triiodothyronine (T3) üretiminde kullanılan enzimin bir parçasıdır, dolayısıyla selenyum eksikliğine bağlı tiroit hormonun fonksiyonunda bozukluklar gözlenmektedir (112,113,114,115).

Kronik yüksek selenyum alınımı 5mg/gün’den yüksek olduğunda, saç kaybı, tırnak morfolojisinde değişim, ishal, merkezi sinir sisteminde bozukluklar (felç, parestezi ve hemipleji), böbrek ve karaciğer hasarları, iştahsızlık gibi belirtiler gözükmemektedir. Çalışma ortamında yüksek selenyum konsantrasyonunda çalışanlar üzerinde baş ağrısı ve “selenyum nezlesine” neden olmaktadır [112,114,115,116].

Selenyum kimyasal davranışları yönünden sülfüre ve biyolojik tepkimeler açısından da arseniğe benzemektedir. Çok düşük düzeylerde canlılar için gerekli olan bir elementtir. Yüksek düzeyleri oldukça toksik olup sularda selenat  $SeO_3^{-2}$ , selenit  $SeO_3^{-4}$  ve metillenmiş selenyum bulunur (117).

Toprakta selenyum ve sülfür kimyasına ilişkin olaylar birbirine benzemektedir. Ancak selenat ve selenit (sırasıyla  $SeO_4^{-2}$  ve  $SeO_3^{-2}$ ) anyonları eşdeğerleri olan sülfür anyonlarına kıyasla daha zayıf asitlerdir. Bu sebeple selenat ve selenit anyonları eşdeğerleri olan sülfür anyonlarına kıyasla toprakta çok daha kuvvetli tutulmaktadır. Selenit çoğu topraklarda selenyumun en kararlı formudur. Selenat anyonu yüksek oksidasyon şartları altında en kararlı formdur. Buna karşılık elementel selenyum ise kuvvetli indirgen şartlarda bulunmaktadır. Selenyumla ilgili redoks tepkimelerinin bir dereceye kadar dönüşümlü olduğu ve mikrobiyal katalizöre ihtiyaçları olmadığı söylenebilir (117).

## 2.5. CİVA

Civa eski Yunancada ‘ sıvı akışkan gümüş’ anlamına gelen hydragyros sözcüğünden (hg) element sembolünü alan oda sıcaklığında sıvı halde bulunan tek metaldir hava, su ve toprakta bulunabilen bu element parlak gümüş rengindedir. Civanın bulunduğu formlar 3 başlıkta toplanabilir ,

1. Elementel ya da metalik civa,

2. İnorganik civa veya civa tuzları ve

3. Organik civa (118,119).

Civa uzun zamandır kullanılmakta olup eski Mısır mezarlarında (M.Ö. 1500) civa kalıntıları tespit edilmiştir (120). İlk endüstriyel civa zehirlenmesinin Hindistan'da M.Ö. 500 yılından olduğu bilinmektedir. Fransa'da 1685 yılında şapkacılıkta civa nitratin kullanılmaya başlamasıyla civa zehirlenme vakaları görülmeye başlamıştır. Literatürde civa stomatitlerine ait yayınlara 1935 yılında civa ve bizmut ile yapılan sifiliz tedavileri sırasında rastlanılmıştır (121).

### **2.5.1. CİVANIN KULLANIM ALANLARI**

Civa formları endüstride 300 den fazla değişik şekilde kullanılmaktadır. Özellikle metalik formdaki civa sanayide klor gazı ve soda yapımında termometre, barometre, floresan lambalar, elektrot olarak, vakum tulumları, aynaların sırlanması ve elektrikli aletlerin üretiminde, endüstriyel kontrol cihazları yapımında, tarım ilaçlarında fungusit olarakta kullanılmaktadır (122,123). Bunun yanı sıra diüretikler, antibakteriyel ajanlar, laksatifler, deri antiseptikleri, aşılar, ilaçlar, kontakt lens solüsyonları ve kozmetiklerin yapısında ve mücevher, boya ve kağıt sanayinde kullanılmaktadır (124).

### **2.5.2 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI**

Kimyasal olarak civa ve bileşikleri 3 ayrı kategoride incelenebilir ;

1. Elementel civa (civa buharı),
2. İnorganik civa veya civa tuzları,
3. Organik civa bileşikleri (125).

### **2.5.3. Elementel civa(civa buharı)**

Elementel civanın parlak, kurşuni görünümü çocuklar için oldukça ilgi çekicidir(126).Elementel civa kolaylıkla deriden emilebilir. Civaya korunmasız olarak temas etmek ciddi zehirlenmelere yol açabilir. Bu form oda sıcaklığında buharlaşabilir ve buharı akciğerden hızla emilerek, merkezi sinir sistemine dağılabilir. Havadaki

tanecik miktarının  $10 \text{ mg/m}^3$ 'ün üzerinde olması yaşamı tehdit eder.  $1 \text{ mg/m}^3$ 'ün üzerindeki konsantrasyonlarda ise kimyasal pnömoni oluşabilir.

Kapalı ortamlarda, yetersiz havalandırma olan yerlerde yapılan çalışmalarda cıva buharına bağlı kronik maruziyet olabilmektedir. Bu durum bilimsel laboratuvarlarda sıklıkla rastlanılan bir olaydır (127) .

Civaya yüksek düzeylerde maruziyet 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, gıngivitis, halüsinasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir (128). Karın ağrısı, kas krampları, dermatit, ishal ve metalik tat hissi de oluşabilir. Kronik cıva maruziyetinde ekstremitelerde persistan, istemsiz hareketler, ambliopi, polinöropati, gingival hipertrofi görülebilir (129).

#### **2.5.4. İnorganik Cıva Tuzlar**

Cıva tuzları iki farklı oksidasyon durumunda bulunurlar: tek değerlikli cıva tuzları ve iki değerlikli cıva tuzları olarak. Cıva klorür ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ) veya kalomel en iyi bilinen cıvalı bileşiktir. Bu formları daha önce çeşitli ilaç sektörlerinde kullanılmıştır. Ancak günümüzde bu durum değişmiştir. Cıva nitrat ise fötr şapka endüstrisinde kullanılmıştır. Buradaki mesleki maruz kalım, Lewis Carrol'un Alis Harikalar Diyarında kitabındaki Deli Şapkacı ile tanımlanan nörolojik ve davranışsal değişikliklerin nedeni olmuştur (127) .Cıva tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenebilir olmaksızın nörolojik hasara yol açabilir (130) .

#### **2.5.6. Organik Cıva**

Genelde organik cıva bileşikler de toksiktir. Beyin ve karaciğer hasarına yol açabilirler. En tehlikeli cıva bileşiği, dimetil cıvadır. Son derece toksiktir. Birkaç mikrolitresi deriye ya da lateks eldivene bile yayılsa ölüme yol açabilir (131). Metil cıva teratojendir. Plasentayı geçebilir. Anne sütüne de geçişi vardır (132). Cıvakrom gibi antiseptikler, ciltten çok az miktarda emilmelerine karşın nadiren enfekte omfaloselde lokal kullanımlarının zehirlenmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Organik cıva zehirlenmelerinde hafif semptomların yanı sıra ağır parestezi, dizartri, ataksi,

görme alanı daralması, işitme kaybı, körlük, mikrosefali, spastisite, paralizi ve koma gelişebilir. Elementel 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 metilcivadır (133).

### **2.5.7. CİVANIN KAYNAKLARI**

Civa, yer kabuğu ve okyanuslardan atmosfere yılda 30.000 -150.000 ton kadar salınan ve tabiatta normal olarak bulunan bir elementtir. Ayrıca yakıtların yanması esnasında ve diğer endüstriyel aktiviteler ile yılda yaklaşık 20.000 ton civa açığa çıkmaktadır (134) Civa, besin zincirine civa içeren atıkların uygunsuz olarak okyanuslara, göllere, yeraltı kaynaklarına karışması sonucunda girer. Dünyanın birçok yerinde yerüstü sulara atılan atıklar çevre kirlilikleri ve bunlara bağlı salgınlar da gözlenmiştir (127) .

Bu ortamlardaki mikroorganizmalar inorganik civayı daha toksik olan metil civaya dönüştürürler. Daha sonra metil civa hızla mikroskobik su yosunları tarafından alınır ve bu organizmaların balıklar tarafından tüketilmesi ile balıklarda birikmeye başlar. Civaya deniz ürünleri ve atmosfer dışında, birçok ticari ürünle de maruz kalınabilir (134,135).

### **2.6. CİVA İNTOKSİKASYONU TEDAVİSİ**

Civa vücut kompartmanlarına çok hızlı dağıldığı için kanda yarı ömrü oldukça kısadır. Vücuttaki yarı ömrü yaklaşık iki aydır. Emilen civanın tamamına yakını idrarla atılır. Bu yüzden tanı için 24 saatlik idrarda civa miktarı tercih edilir (136, 137). İdrar ve kan civa düzeyleri ölçülmelidir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü laboratuvarı daha önce civaya maruz kalmamış bireylerde idrar ve kanda civa düzeyini < 5 mikrogram olarak referans almıştır. İşyerinde civaya maruz kalanlarda ise civa düzeyi haftalık ölçümleri kanda 15 mikrogram/L'nin, idrarda ise gram kreatinin başına 35 mikrogramın altında olmalıdır (138).

### 2.6.1. Acil Tedavi ve Destek Tedavisi

Tedavide ilk olarak hasta kaynaktan uzaklaştırılmalıdır.

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

**Civa tuzu yutulması:** 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 civa yutulması:** Semptomatik destek tedavi sağlanmalıdır. Bazı vakalarda destek tedavisi yeterli olurken yüksek idrar ve kan civa 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-dimerkap-topropanol), DMSA (meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit) ve DMPS (2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit)'dir (139) .

**Ağız yoluyla civa 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/m<sup>2</sup> dozda 5 gün süresince 8 saatte bir, izleyen 14 gün süresince 12 saatte bir verilir (138, 140, 141, 142, 143, 144).

**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 (138, 140, 141, 142, 143, 144) .

**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 (138, 140, 141, 142, 143, 144).

## **2.7. ANTİDOT**

Antidot kavramı sözlüklerde ‘zehri etkisizleştiren, zehrin etkisini önleyen, zehrin etkisini ortadan kaldırılabilmek özelliği olan madde panzehir’ şeklinde geçmektedir (1,2) .

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

### **2.7.1. 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 evrinsel 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 (maydanozgillerden bir bitki ve reçinesi), tatlı sarısakız (mür) , anason tohumu, rezene, maydanoz içeren bu karışım zehirli hayvan ısırıklarına karşı hazırlanırdı.(145)

### **2.7.2. 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 (145) .

Günümüzde antidot kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşması sonucunda doza bağlı yan etki ve toksikolojik sorunlar da beraberinde artmıştır. Diğer taraftan yapılan çalışmalarda oneli 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(146) .

### İdeal antidot:

- Zehirlenme etkenine spesifik,
- Toksik etkisi olmamalı,
- Ucuz olmalı ,
- Kolay ulaşılabilir olmalıdır (145) .

## 2.8. TİYOLLER

Tiyollerin diğer adı merkaptandır. Latince ‘mercurium captans’ civa yakalayıcı anlamındadır. Merkaptanlar ağır metal iyonlarıyla çökelti oluşturmak üzere tepkimeye girerler. Alkollerin kükürt benzeri –SH fonksiyonel grubunu içerirler ve tiyoller olarak bilinirler. IUPAC sistemine göre –SH grubunun bağlı olduğu alkanın adının sonuna tiyol sözcüğü eklenerek isimlendirme yapılır (147) .

### CH<sub>3</sub>SH: TİYOL

Metantiyol (Metil merkaptan)

Etantiyol(Etil merkaptan)

1-propantiyol (Propil merkaptan)

Tiyoller kötü kokulu ve zehirli bileşiklerdir. Kokusuz olan doğal gaza (metan) – gaz kaçağının uyarıcısı olması için az miktarlarda tiyoller ilave edilir. Civa zehirlenmelerinde dimerkaprol denen bir tiyol kullanılır (147,148) .

Dimerkaprol HS CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OH

SH



## **Tiyollerin fiziksel özellikleri**

Metantiyol (gaz) dışındaki tiyoller renksiz, kötü kokulu, ucucu sıvılardır. Tiyollerin su ile hidrojen bağı oluşturmamaları suda çözünürlüğünün karşılık gelen alkollere göre daha az olmasına neden olmaktadır. Asitlikleri alkollerden daha fazladır. Bunun nedeni S-H bağının O-H bağından daha zayıf ve bağ uzunluğunun daha uzun olmasıdır.

Tiyollerin kaynama noktaları karşılık gelen alkollerden daha düşüktür. Bunun nedeni oksijenden daha az elektronegatif olan kükürtün hidrojen bağı oluşturmamasının daha zor olmasından kaynaklanmaktadır (147,148) .

## **2.9. DİMERKAPROL (2,3-Dimercaptopropanol= British Anti Lewisite: BAL)**

Moleküler formülü:  $C_3H_8S_2O$  British anti-Lewisite

60 yıl önce kısıtlı şartlarda Oxford Üniversitesindeki kimyacılar özel bir molekül sentezlediler. Bu molekül günümüzde hala birçok eczanede ve hastanede bulunan ağır metal zehirlenmelerinde kullanılan (özellikle arsenik, altın, civa, kurşun ) BAL dır (149,150).

Altın tuzları ile tedavisi sağlanan artrit vakalarında kazara BAL kullanılmış ve ağır metal zehirlenmesinde dramatik yanıt gözlenmiştir. Buna ek olarak 1951 yılında nörolog DERE DENY-BROWN Wilson Hastalığına bağlı beyin ve karaciğerde aşırı bakır birikimine karşı çu şelatörü olarakta tedavide BAL kullanılmışlardır. Bu hastalarda BAL tedavisinin ilk olarak hareket bozukluğunda kütatif tedavi sağladığını rapor etmiştir(151). İlk kez 2. Dünya Savaşı 'nda arsenik gazına antidot araştırıldığı sırada bulunmuş ve ağır metallerle şelasyon yaptığı keşfedilmiştir (152).

LARSON'un raporuna göre BAL 2. Dünya Savaşında üretilen 5 ilaçtan biriydi (153). Lewisite günümüzde de hala savaşlarda kullanılan bir ajandır (154). Bu ajan temas alanında ağrı ve gözde ani körlüğe neden olan bir ajandır(155). Lewisite aynı zamanda birçok ülkede insektisit olarak da kullanılmaktadır (156).

### 2.9.1. BAL GELİŞİMİ

Lewisite 1904 yılında Amerika Katolik Üniversitesinde bir öğrencinin doktora çalışması sırasında 2-chlorovinyl dichloroarsin asetilen ve arsenik triklorür sentezi sonucunda ortaya çıkmıştır (157).

Ancak bu çalışma unutulup gitmiş olup kimyasal araştırmalardan sorumlu kaptan W. Lee Lewis 1. dünya savaşının ortalarına doğru tekrar gün yüzüne çıkartmıştır. Onu yaptığı bu resentez için Willoughby, OH de yeni ve gizli bir fabrika kurulmuş, ortaya çıkan ve toksik olan Lewisite adlı bu ajana 'ölüm damlacığı' adı verilmiştir. Hatta bu gazın hardal gazından daha toksik olduğu kabul edilmiştir.

Tam da bu gelişmeler sırasında ateşkes imzalanmış Avrupaya doğru yola çıkan Lewisite yüklü gemiler batırılmıştır (158).

2. Dünya Savaşının başlarında 1. Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkarılan bu Lewisite isimli ajan için OXFORD ÜNİVERSİTESİ'ndeki bilim adamlarına antidot hazırlanması hususunda talimat verilmiştir. Aynı üniversitedeki kimyagerler başarılı bir antidot olan başta OX 217 adı verilen ve sonrasında BAL denen maddeyi 21 Temmuz 1940'ta üretmişlerdir (159). Güvenlik nedeniyle bu antidot 1945 yılına kadar duyurulmamıştır (160). Bal ilk defa kurumsal olarak 1941 yılında farmakolojik deneysel hazırlık çalışmaları yapıldıktan sonra Amerika tarafından alınmıştır (161).

2. dünya savaşı sırasında BAL'ın terapötik etkinliği birçok denek üzerinde ortaya koyulmuştur. Örneğin bir tavşana gözünü tahrip edecek dozda Lewisite verildikten sonra 5 dakika içerisinde % 5'lik BAL verildikten sonra tamamen iyileşme sağlanmış. Benzer birçok deney cilt lezyonlarının da gönüllü insan ve hayvanlarda başarıyla sonuçlanmıştır (161).

### 2.9.2. Sodyum 2,3 dimercaptopropane 1 sülfanat

Bal dan daha az yan etkiye sahip bir dimerkaprol analogudur (162).

Moleküler formülü :  $C_3H_8O_3S_3$

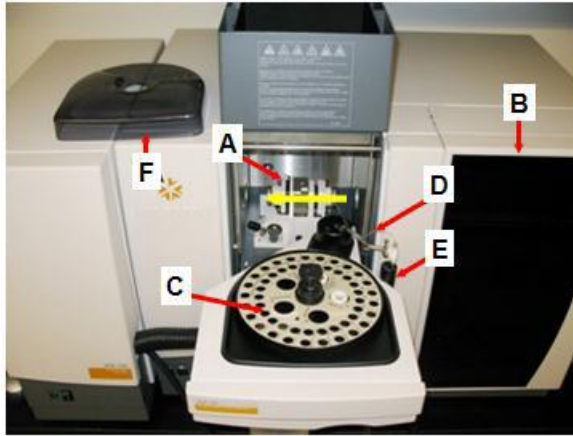
### 2.9.3. BİYOKİMYA

Lewisite ajanının muhtemel toksik etkisi içerisindeki arseniğe bağlıdır . Oxford grubu lewisite karşı tiyol bileşiği içeren proteinlerin koruyucu olabileceğini ileri sürmüştür. Çünkü 1939 'dan önceki bilgilere göre tiyol grubu içeren proteinler trivalan arsenikle reaksiyona girebilmekteydi. Örneğin iodoasetat tiyol grubu içeren birçok enzimi inhibe etmektedir ( 159,163).

Piruvat yıkımı en önemli arsenik sensitif reaksiyondur (159,164).

Karbonhidrat metabolizmasındaki bu kritik basamak piruvat dehidrogenaz tarafından katalizlenmektedir. Vücutta bulunan birçok tiol arsenik aktivitesini tolere ama çok miktarda ve etkisi çok güçlü inhibitörler için yeterli etkinliği gösterememektedir. Bal sadece lewisite nin etkisini nötralize etmekle kalmaz ayrıca piruvat kinaz üzerinde orataya çıkan etkisini de geri döndürebilmektedir (155) .

### 2.10. ATOMİK ABSORBSİYON SPEKTROSKOPİSİ ( AAS)



**Resim 2.1** Atomik Absorbsiyon Spektrometresi Bölümleri(AAS bölümleri)

- A. Grafit fırın
- B. Lamba kompartımanı
- C. Otosampler (Otomatik örnekleyici)
- D. Örnek alma borusu
- E. Atık borusu
- F. Otosampler kapağı

Atomik absorpsiyon spektroskopisinde (AAS) eser miktardaki metallerin (ppm ve ppb düzeyde) kantitatif analizi için kullanılmaktadır. Öncelikle analizi yapılacak örneğin çözeltisi hazırlanır. Hangi metalin analizi yapılacak ise cihaza o metalin oyuk katot lambası takılır. Standartlar hazırlanarak metalin absorpsiyon yaptığı dalga boyunda okuma yapılarak standart eğrisi hazırlanır (165).

Atomik absorpsiyon spektroskopisinde metallerin çoğu ile az sayıda ametal analiz edilir. Atomik absorpsiyon spektroskopisinde element elementel hale dönüştürüldükten sonra buharlaştırılır ve kaynaktan gelen ışın demetine maruz bırakılır, ışın kaynağından gelen ışınları absorplar (165).

Gaz haline getirilmiş atomların elektromanyetik ışınları absorblaması sonucunda sadece elektronik enerji düzeyleri arasında bir geçiş söz konusudur. Bu nedenle atomların absorpsiyon ve de emisyon spektrumları dar hatlardan oluşmuştur. AAS her elementin birçok absorpsiyon hattı vardır (165) .

Bunların içinden rezonans hat olarak isimlendirilen ve ışınların dalga boyunun, temel enerji düzeyine geçerken yaydığı ışınların dalga boyuna eşit olduğu hat seçilir. Sulu numune bir alev içine yükseltgen gaz karışımı ile püskürtülür. Bu şekilde 70 kadar element (metal/yarı metal) analiz edilir (165) .

### 3. MATERYAL VE METOD

Bizim çalışmamızda 20 Şubat-3 Mart 2012 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine ve Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran, civaya, inhalasyon ve cilt teması ile maruz kaldığı öğrenilen 25'i erkek 32'si kız toplam 57 hasta dahil edildi.

Maruziyet bölgesinden benzer şikayetlerle başvuran çocuklar ve aile bireyleri civa zehirlenmesi ön tanısı ile değerlendirildi. Kan civa düzeyi 10 mikromol/ml'nin üzerinde, idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml'nin üzerinde olan, dimerkaprol ya da dimerkaprol analogu tedavisi başlanan 25'i erkek 32'si kız 57 hasta çalışmaya dahil edildi.

Anamnezleri alınarak civa ile temas yolları, ne zaman ve ne kadar süreyle temas ettikleri öğrenildi. Hastaların sitem şikayetleri fizik muayenede genel durumları, bilinç ve kooperasyon durumları, cilt bulguları ve nörolojik bulguları dahil tüm sistem bulguları değerlendirildi. Hasta ve velilerin onamı alındıktan sonra; kan civa düzeyi 10 mikromol/ml'nin üzerinde, idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml'nin üzerinde olan hastalardan semptomları olanlara 4-8 mg/kg doz ile 6-8 saat ara ile dimerkaptopropanol sulfanat tedavisi başlandı. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında kanları alındı.

#### **Bireylerin Çalışmaya dahil edilme kriterleri ;**

- Gönüllüler,
- Civaya maruz kalınma,
- Kan civa düzeyi 10 mikromol/ml'nin üzerinde, idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml'nin üzerinde olma,
- Tedavide dimerkaprol ya da dimerkaprol analogu başlanan hastalar,

#### **Bireylerin Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;**

- Civaya maruziyet tariflememesi ,
- Kan civa düzeyi 10 mikromol/ml'nin altında, idrar civa düzeyi 15 mikromol/ml'nin altında olma ,
- Tedavide dimerkaprol ya da dimerkaprol analogu dışında şelatör başlanan hastalar ,
- Çalışmayı reddeden hastalar,

Çalışma için alınan kan örnekleri çalışılmak üzere Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki araştırma laboratuvarına gönderildi.

Akut civa intoksikasyonunda verilen dimerkaprol analog tedavisinin eser elementler üzerindeki etkisinin araştırılması için hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında EDTA' lı tüpe 3 ml kan alınarak oda sıcaklığında araştırma laboratuvarında saklandı. Bu kanlardan dimerkaprol analog tedavisi öncesinde ve sonrasında selenyum , çinko, krom ve bakır olmak üzere 4 adet eser element düzeyi atomik absorpsiyon spektrometresi ile çalışıldı. Sonuçlar referans değerlerle aynı cinsten kaydedildi.

### **ELEMENTLERİN ÇALIŞILMASI**

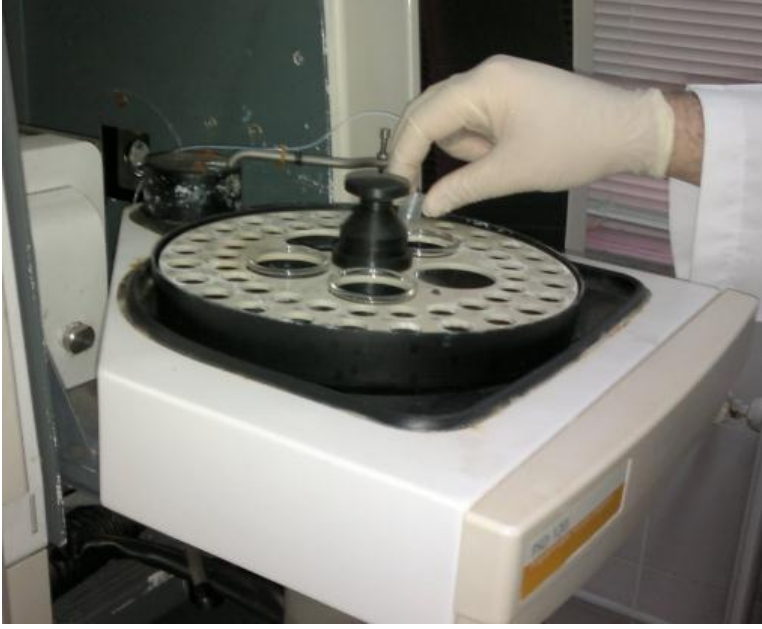
#### **Se ölçümü**

Atomik absorpsiyon spektrometresinde çalışıldı. Cihaza selenyumun oyuk katot lambası takıldı.



**Resim 3. 1.** Selenyum oyuk katot lambası

Metalin absorpsiyon yaptığı dalga boyunda okuma yapılarak selenyum için standart eğrisi hazırlandı. Daha sonra analizi yapılacak örneğin çözeltisi hazırlandı. Olgulardan alınan kanlardan ayrılan serum örnekleri 1/3 oranında 0.05% TritonX-100 ile dilüe edildi. Dilüe örnekler Atomik absorpsiyon cihazındaki (Perkin Elmer AAS 800, ABD) örnek tepsisine yerleştirildi.



**Resim 3.2.** Atomik absorpsiyon cihazındaki (Perkin Elmer AAS 800, ABD) örnek tepsisi

Ayrıca örnek tepsisine içinde paladyum ve magnezyum nitrat bulunan matriks düzenleyici olarak tanımlanan solüsyon da yerleştirildi. Otomatik pipetör ile 20 ul dilüe örnek ve 10 ul matriks düzenleyici solüsyon grafit tüpe pipetlendi.

#### **Atomik Absorpsiyon Cihazında Grafit Fırın Çalışma Esası**

GFAAS'nde (Grafit Fırın Atomik Absorpsiyon Spektrometresi) temel olarak dört basamaklı bir ısı programı uygulanır;

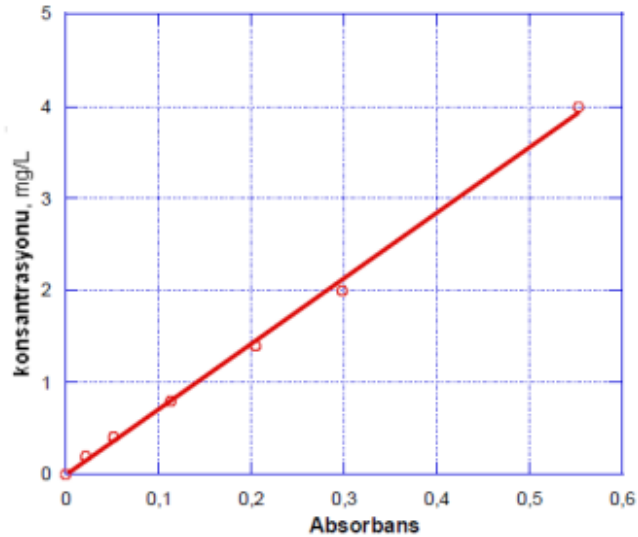
- 1. Kurutma basamağı (drying stage):** Bu basamakta 50-150 °C de çözücü buharlaştırılarak uzaklaştırılır.
- 2. Küllendirme basamağı (ashing stage):** Bu basamakta organik maddeler ve tuzlar buharlaştırılarak uzaklaştırılır. Uygulanan sıcaklık sıcaklık 300-1200 °C arasında, süre 10-60 saniye arasında değişebilmektedir.
- 3. Atomizasyon basamağı (atomization stage):** Atomizasyon basamağında sıcaklık elemente göre değişmekte olup 3000 °C 'ye kadar çıkabilir. Süre ortalama 5 saniyedir.
- 4. Temizlik (Cleaning) basamağı:** Atomizasyon basamağından sonra yüksek bir sıcaklıkta temizlik basamağı uygulanır.



**Resim 3.3.** Yüksek sıcaklıkta bir grafit fırın

Atomik absorpsiyon spektrometresinde (AAS) kantitatif analizler Lambert-Beer yasasına dayanarak yapılır. Absorplanan ışın miktarı veya absorbans, derişim ve atomlaştırıcıda aldığı yol ile orantılıdır. Tek ışın demetli cihazlarda alev önce saf su püskürtülür. Saf suyun absorpsiyonu sıfır olacak şekilde cihaz ayarlanır. Bundan sonra çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanmış çözeltilerle absorpsiyon değerleri okunur.

Okunan değerlerle konsantrasyon bağıntısı bir grafik kağıdına geçirilir. Derişimleri bilinen standart çözeltilerin ölçülen absorbans değerleri, derişime karşı grafiğe geçirilerek uygun bir kalibrasyon eğrisi elde edilir.



**Şekil 3.1.** Kalibrasyon Eğrisi

Daha sonra örneğin absorbansı ölçülür ve grafik yardımıyla analizi yapılan elementin derişimi bulunur.



### **AAS'de sinyal elde edilmesi**

Spektroskopinin temel amacı tayini yapılmak istenen maddeyle ilgili iyi bir sinyal elde etmektir. Absorbansın olduğu dalga boyunda aniden bir absorbans (emiyon) sinyali gelişmeye başlar, bir pik noktasına varır ve oradan süratle sıfıra düşer. Böylece absorbansla ilgili dar ve simetrik bir sinyal elde edilir. Bu şekilde bir sinyal atomlaşmanın çok hızlı olduğunu ve yine aynı hızla atomların optik yoldan (ışın yolundan) uzaklaştığını gösterir. Bütün bunlar saniyeyle ifade edilecek kadar küçük bir zaman diliminde meydana gelir. Böyle bir olay sonucu elde edilen bir absorbans sinyali (piki) Şekil 3.2 de verilmiştir



**Şekil 3.2 .** Elektrotermal atomlaştırmayla elde edilen bir absorbans sinyali veya piki

Okunan değerler hazır standartlardan elde edilen standart eğri grafiği yardımıyla cihaz tarafından hesaplandı. Sonuçlar özenle kayıt altına alındı.

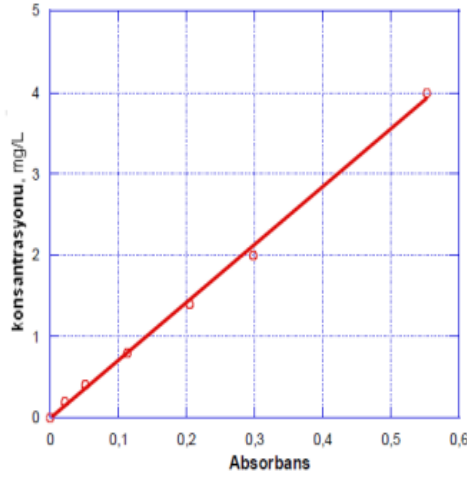
### **Krom çalışması**

Cihaza krom için oyuk katot lambası takıldı. Metalin absorbans yaptığı dalgaboyunda okuma yapılarak krom için standart eğrisi hazırlandı. Olgulardan alınan kanlardan ayrılan serum örnekleri 1/3 oranında 0.2% HNO<sub>3</sub> ile dilüe edildi. Dilüe örnekler Atomik absorpsiyon cihazındaki (Perkin Elmer AAS 800, ABD) örnek tepsisine yerleştirildi.

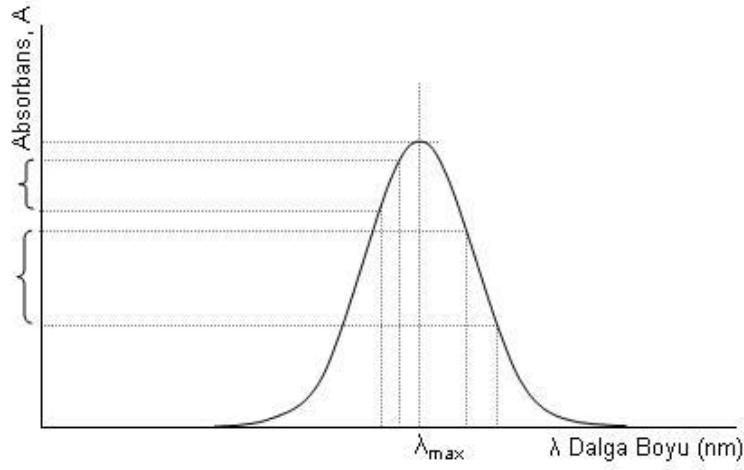
Ayrıca örnek tepsisine içinde magnezyum nitrat bulunan matriks düzenleyici olarak tanımlanan solüsyon da yerleştirildi.

Otomatik pipetör ile 20 ul dilüe örnek ve 10 ul 0.015 mg Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ] matriks düzenleyici solüsyon grafit tüpe pipetlenmek suretiyle grafit fırında çalışma gerçekleştirildi.

AAS'de kantitatif analizler Lambert-Beer yasasına dayanarak yapılır. Absorplanan ışın miktarı veya absorbans, derişim ve atomlaştırıcıda aldığı yol ile orantılıdır. Derişimleri bilinen standart çözeltilerin ölçülen absorbans değerleri, derişime karşı grafiğe geçirilerek uygun bir kalibrasyon eğrisi elde edildi.



Şekil 3.3. Kalibrasyon Eğrisi



Şekil 3.4. Elektrotermal atomlaştırmayla elde edilen absorbans sinyali veya piki

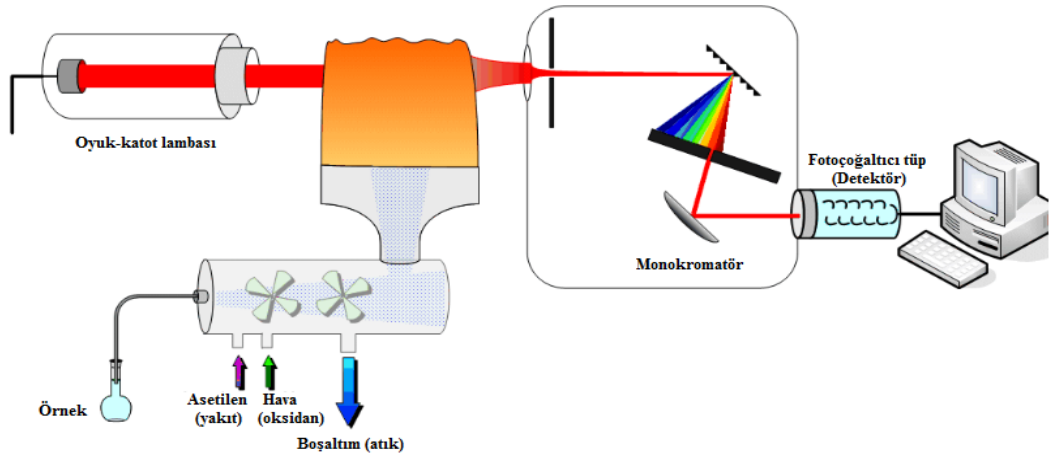
Okunan değerler hazır standartlardan elde edilen standart eğri grafiği yardımıyla cihaz tarafından hesaplandı. Ve tüm bulunan sonuçlar özenle kayıt altına alındı.

### Bakır çalışması:

Cihaza bakır için oyuk katot lambası takıldı. Cu ölçümü atomik absorpsiyon spektrometresinde alev fotometre(Perkin Elmer AAS 800, ABD) ile çalışıldı.

Bakır ölçümü için kalibrasyon standardı olarak %10 gliserol ile 1:2 oranında dilüe edildi. Dilüe örnekler Atomik absorpsiyon cihazındaki (Perkin Elmer AAS 800, ABD) örnek tepsisine yerleştirildi.

Standard seri seyreltmeler için ticari bakır kalibratörleri kullanıldı. Bir FAAS'nin sisteminde örnek aspire edildikten sonra "nebulizer" tarafından püskürtülür, büyük damlalar atık tarafından atılır, sadece sis haline gelmiş olan kısım yakıt ve oksidan gazlar ile karıştırılıp aleve gönderilir. Aleve ulaşan örnek önce suyunu kaybeder, buharlaşır ve atomlaşır.



Şekil 3.5. Alevli atomlaştırma

Atomlaştırma görevi yapan alevin içerisine numune çözeltisi bir yanıcı-yükseltgen gaz karışımı yardımıyla taşınır ve püskürtülür. Püskürtme sonucunda numunedeki çözücü buharlaşarak uzaklaşır ve moleküler bir aerosol oluşur. Bu aerosol moleküllerinin çoğu ayrışarak atomik bir gaz meydana gelir. Bu şekilde oluşan atomların çoğu iyonlaşarak katyon ve anyonları oluştururlar.

Derişimleri bilinen standart çözeltilerin ölçülen absorbans değerleri, derişime karşı grafiğe geçirilerek uygun bir kalibrasyon eğrisi elde edildi.

Metalin absorbans yaptığı dalgaboyunda okuma yapılarak bakır için standart eğrisi hazırlandı. Okunan değerler hazır krom standartlardan elde edilen standart eğri grafiği yardımıyla cihaz tarafından hesaplandı.

#### **Çinko çalışılması:**

Cihaza çinko için oyuk katot lambası takıldı. Metalin absorbans yaptığı dalgaboyunda okuma yapılarak çinko için standart eğrisi hazırlandı.

Çinko ölçümü atomik absorbsiyon spektrometresinde alev fotometre (Perkin Elmer AAS 800, ABD) ile çalışıldı. Dilüe örnekler Atomik absorbsiyon cihazındaki (Perkin Elmer AAS 800, ABD) örnek tepsinine yerleştirildi.

Serum çinko ölçümü atomik absorbsiyon spektrometresinde alev fotometre ile çalışıldı. Çinko ölçümünde örnekler ve kalibrasyon standardı için 1:4 dilüe edilmiş % 5 lik gliserol kullanıldı. Standard seri seyreltmeler için ticari çinko kalibratörleri kullanıldı. Örnekler standart eğriye göre değerlendirildi.

Tüm kayıt altına alınan sonuçlar labaratuvar referans aralıklarımız ile karşılaştırıldı.

#### **Labaratuvar referans aralıklarımız:**

Krom: 0,7-28 µg/L

Selenyum: 29-143 µg/L

Çinko: 70-150 mg /dL

Bakır: 1-6 yaş ; 90-190 mg /dL

6-12 yaş ; 80-160 mg /dL

>12 yaş ; 80-155 mg /dL

### **İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR**

Çalışma gruplarına ait veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Tedavi öncesi ve sonrası eser element ortalamalarının karşılaştırılmasında Paired T testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya civaya maruz kalan, dimerkaprol analog tedavisi alan , 25' i erkek (%44) , 32' si (%56), kız 57 hasta dahil edildi. Kız çocuklarının en büyüğü 16 en küçüğü 6 yaşında idi. Kız çocukların ortalama yaşı  $10 \pm 2,4$  idi. Erkek çocuklarının en büyüğü 12 en küçüğü 2 yaşında idi. Erkek çocukların ortalama yaşı  $8,10 \pm 2,7$  idi. Hastaların K/E oranı = 1.3 / 1 idi. Hastaların yaş ve cinsiyet ortalaması tablo 4.1' de verilmiştir.

	G (n=57)
Kız (6-16)	32
Erkek ( 2- 12 )	25 ( 2- 12 )
Ortalama Yaş*	9,35±2,655

\*: Ortalama±SD

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet ve yaş ortalaması

#### TEDAVİ ÖNCESİ (Grup 1)

Hastaların (n=57) şelasyon tedavisi öncesinde alınan serum örneklerinde, Atomik Absorbsiyon cihazı ile alev tekniği ve grafit fırınla çalışılan eser elementlerin (krom, selenyum, çinko, bakır) sonuçları Tablo 4.2 'de gösterildiği gibi bulunmuştur.

KROM µg/L	SELENYUM µg/L	ÇİNKO mg /dL	BAKIR mg /dL
1,04	30,57	49,79	202,5
1,385	28,17	40,92	198
1,33	31,12	43,83	126,4
1,697	26,7	67,08	162,6
1,606	29,22	36,93	191,6
1,056	29,79	39,65	155,6
1,367	22,84	41,73	161,4
1,467	26,32	42,52	169,4
1,636	26,63	108,2	141,9
1,182	28,64	43,71	163,4
1,076	26,11	34,28	182,4
0,69	26,39	51,13	111,6
1,202	23,27	44,11	98,23
1,234	23,29	45,73	107,1
1,19	26,73	41,87	121,9
1,771	21,7	54,37	111,2
2,095	19,86	42,89	148,2
1,407	22,01	69,23	171,5
2,071	18,72	52,58	184
2,64	27,22	41,31	134,9
1,167	27,18	61,06	159
1,761	20,26	45,63	134,8
1,963	16,48	43,29	103,7
1,14	22,3	97,66	216,3
1,441	20,5	44,23	186,1
1,768	18,7	52,5	155,7
1,402	19,65	51,29	196
1,273	19,23	87,52	113,6
1,377	23,08	93,53	158,7
1,498	20,4	86,22	181,2
1,247	19,56	45,56	138,8
1,424	17,45	92,96	177,7
1,103	20,08	82,61	151,5
1,345	24,41	85,5	108,8
1,211	20,07	90,17	145,5
6,204	18,91	81,28	114,2
1,424	18,88	52,34	142,6
1,55	20,59	80,55	147,8
1,675	21,21	70,32	159,6
2,077	20,83	51,25	166,6
2,397	20,92	79,1	169,9
1,324	19,72	56,14	190,2
0,966	22,46	42,31	192,9
0,841	20,07	29,37	187,05
3,165	21,13	72,54	207,7
1,119	21,78	54,23	126,5
1,521	17,48	57,38	119,2
1,594	18,94	39,56	160,3
1,044	23,78	72,45	102,1
0,886	21,3	40,07	166,2
0,659	19,68	58,85	123,3
1,499	17,57	41,18	128,3
1,356	19,67	79	184
1,785	20,5	57,31	155,12
1,569	18,4	56,99	167
1,234	19,54	46,23	118,47
2,044	20,45	53,69	111,3

**Tablo 4.2.** Şelasyon tedavisi öncesinde bakılan eser elementlerin sonuçları(n=57)

## TEDAVİ SONRASI (Grup 2)

Hastaların (n=57) şelasyon tedavisi sonrasında bakılan serum örneklerindeki eser elementlerin (krom, selenyum, çinko, bakır) sonuçları Tablo 4.3 ' de gösterildiği gibi bulunmuştur.

KROM µg/L	SELENYUM µg/L	ÇİNKO mg/dL	BAKIR mg/dL
0,274	27,1	31,06	52,35
0,172	25,66	40,32	46,6
0,209	24	24,48	79,23
0,211	23,41	33,9	78,59
0,21	59,49	30,88	44,75
0,2	54,12	38,55	37,68
0,549	12,18	42,8	33,99
0,43	21,57	33,14	49,14
0,954	68,97	28,81	41,97
0,953	46,74	36,62	8,59
0,547	25,14	39,86	51,4
0,593	25,74	23,64	50,81
0,567	29,91	42,71	48,69
0,493	19,83	16,46	45,52
0,563	12,96	15,95	42,13
0,518	17,07	15,3	36,22
0,406	37,44	30,95	42,95
0,44	26,22	24,28	44,13
0,402	35,28	16,12	42,28
0,506	18,15	40,17	47,69
0,507	20,91	23,92	47,51
0,42	20,67	19,75	51,51
0,45	26,07	30,22	45,92
0,408	22,08	39,08	95,54
0,423	19,02	28,35	79,73
0,402	15,87	13,32	65,38
0,463	13,26	21,21	66,73
0,429	31,56	35,52	62,27
0,365	18,18	41,63	89,01
0,488	30,87	28,8	51,72
0,434	20,05	45,61	60,53
0,358	15,96	28,92	73,82
0,403	32,07	35,13	67,21
0,445	18,24	3,45	79,23
0,365	27,72	45,92	69,77
0,376	16,32	34,6	72,8
0,354	82,71	38,98	64,24
0,37	17,67	43,53	28,85
0,235	15,93	43,98	81,22
0,366	56,31	38,01	79
0,385	12,87	60,28	72,81
0,466	40,23	39,44	83,84
0,31	64,12	40,7	47,39
0,338	23,65	35,84	74,01
0,417	36,36	54,26	56,24
0,445	33,09	46,62	68,27
0,181	23,99	39,57	45,1
0,382	25,4	23,79	42,53
0,253	71,52	66,8	64,82
0,423	68,4	37,34	72,56
0,419	65,73	48,78	28,64
0,576	59,94	12,16	64,24
0,649	65,67	34,65	46,91
0,368	50,43	21,36	54,37
0,235	73,74	34,12	61,49
0,402	71,34	28,94	34
0,258	82,11	44,36	41,25

**Tablo 4.3.** Şelasyon tedavisi sonrasında bakılan eser elementlerin sonuçları(n=57)

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında alınan kan örneklerindeki krom, selenyum, çinko ve bakır ortalama düzeyleri Tablo 4.4 'te verilmiştir.

<b>Eser elementler</b>	<b>Tedavi öncesi Ortalama (mean) değer</b>	<b>Tedavi sonrası Ortalama (mean) değer</b>	<b>p değeri</b>
<b>Krom ( n=57)</b>	1,5473 µg/L	,4169 µg/L	<0,001
<b>Selenyum ( n=57)</b>	22,2537 µg/L	35,1060 µg/L	<0,001
<b>Çinko ( n=57)</b>	58,3111 mg/dL	33,5954 mg/dL	<0,001
<b>Bakır ( n=57)</b>	152,8346 mg/dL	56,4065 mg/dL	<0,001

**Tablo 4.4.** Şelasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan eser elementlerin ortalama değerleri ve standart sapma sonuçları

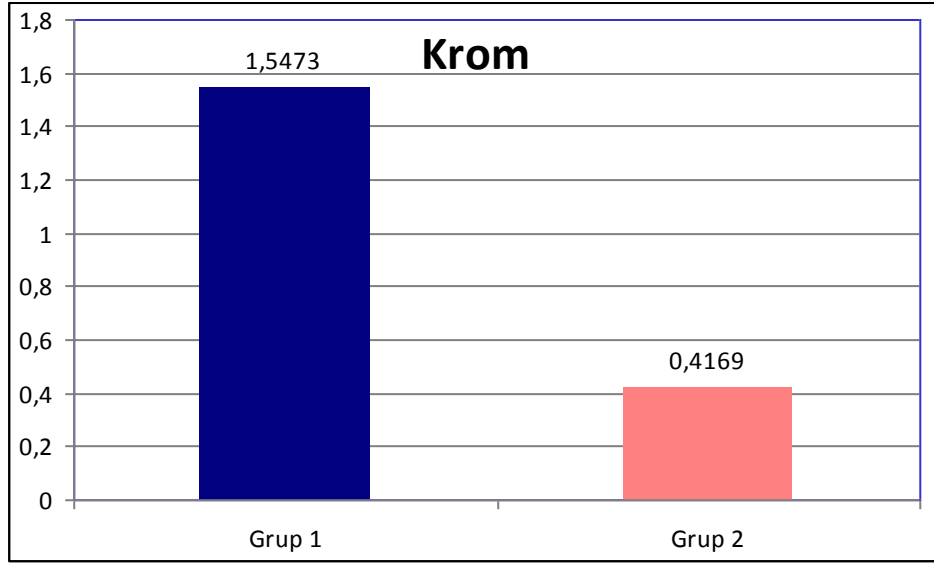


Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında element düzeylerine ait en küçük ve en büyük değerler Tablo 4.5' te verilmiştir.

Eser elementler	Ortalama değer (mean) ±SD	(min-max)değerleri	p değeri
<b>Krom (n=57)</b>	Tedavi öncesi	1,54 ± ,77µg/ L	(0,659- 6,204)
	Tedavi sonrası	,41± ,15 µg/L	(0,172- 0,954)
<b>Selenyum(n=57)</b>	Tedavi öncesi	22,25 ± 3,70µg/L	(16,48- 31,12)
	Tedavi sonrası	35,10 ±20,55µg/L	(12,8- 82,71)
<b>Çinko (n=57)</b>	Tedavi öncesi	58,31±19,00mg/dL	(29,37- 108,2)
	Tedavi sonrası	33,59 ±11,95mg/dL	(3,45- 66,8)
<b>Bakır (n=57)</b>	Tedavi öncesi	152,83±31,01mg/dL	(98,23- 216,3)
	Tedavi sonrası	56,4± 17,39mg/dL	(8,59- 95,54)

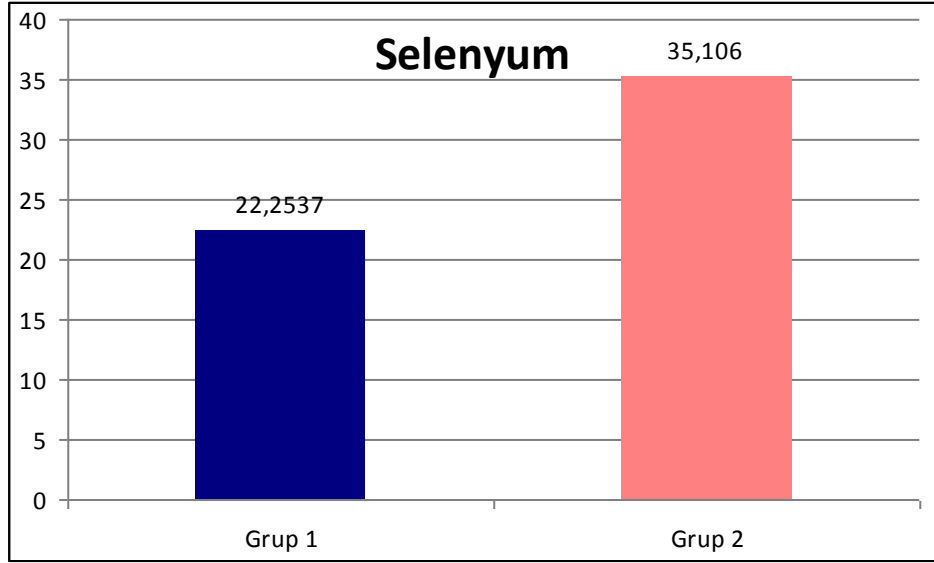
**Tablo 4. 5.** Şelasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan eser elementlerin en düşük en yüksek değerleri ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesinde bakılan ortalama serum krom düzeyi 1,5473 µg/L idi. Tedavi sonrasında bakılan ortalama serum krom düzeyi 0,4169 µg/L olarak bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Grafik 4. 1 ' de ortalama serum krom düzeyleri (Grup 1= Tedavi öncesi, Grup 2 = tedavi sonrası ) verilmiştir.



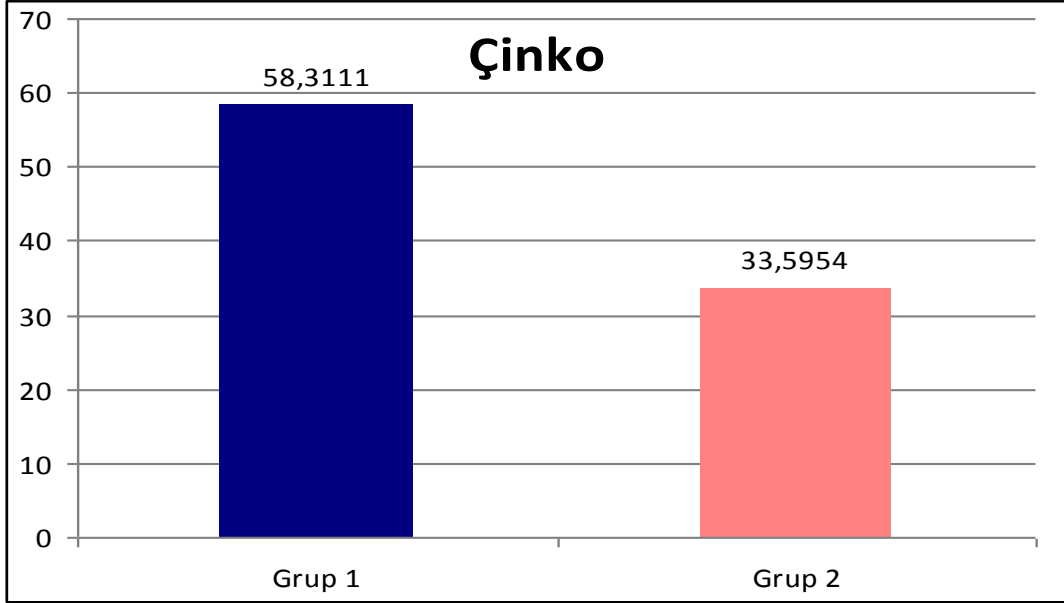
**Grafik 4.1.** Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında krom düzeyleri

Hastaların tedavi öncesinde bakılan ortalama serum selenyum düzeyi 22,2537  $\mu\text{g/L}$  idi. Tedavi sonrasında bakılan ortalama selenyum düzeyi 35,1060  $\mu\text{g/L}$  olarak artmış bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Grafik 4. 2' de ortalama serum selenyum düzeyleri (Grup 1= Tedavi öncesi Grup 2 = tedavi sonrası ) verilmiştir.



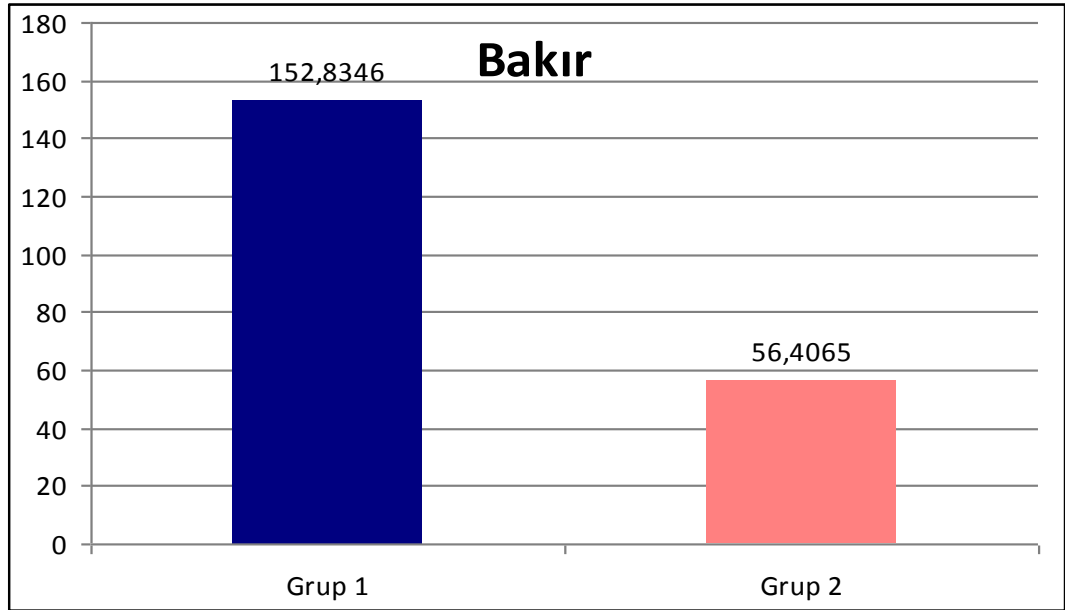
**Grafik 4.2.** Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında selenyum düzeyleri

Hastaların tedavi öncesinde bakılan serum çinko ortalama düzeyi 58,3111mg/dL olarak bulundu. Tedavi sonrasında bakılan serum çinko ortalama düzeyi 33,5954 mg/dL olarak tespit edildi. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$  ). Grafik 4. 3' de ortalama serum çinko (Grup 1= Tedavi öncesi Grup 2 = tedavi sonrası ) verilmiştir.



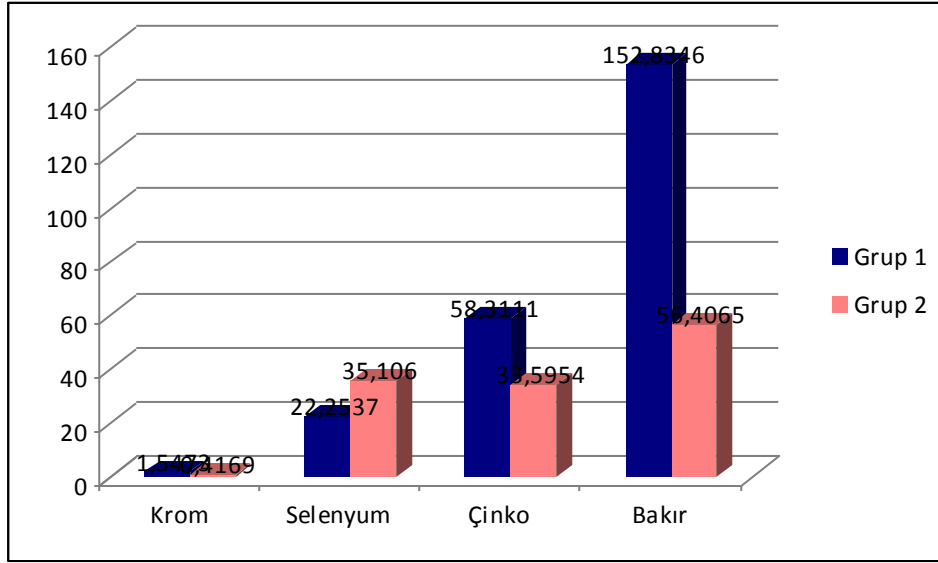
**Grafik 4. 3.** Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında çinko düzeyleri

Hastaların tedavi öncesinde bakılan serum bakır ortalama düzeyi 152,8346 mg/dL olarak bulundu. Tedavi sonrasında bakılan serum bakır ortalama düzeyi 56,4065 mg/dL olarak azalmış bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Grafik 4. 4’de ortalama serum bakır düzeyleri (Grup 1= Tedavi öncesi , Grup 2 = tedavi sonrası ) verilmiştir.



**Grafik 4.4.** Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında bakır düzeyleri

Tüm elementlere bakılacak olursa; en fazla düşüş bakır düzeyinde gözlenmiştir. Selenyum tedavi öncesine göre artmış olarak bulunmuştur. Grafik 4. 5’ de tedavi öncesi ve sonrasında bakılan bakır, çinko, selenyum, krom düzeyleri gösterilmiştir.



**Grafik 4.5.** Serum örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında bakılan eser elementlerin düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Metaller vücutta birçok yapısal ve işlevsel bileşenlerin ayrılmaz bir parçası olarak fizyolojik ve patolojik proseslerdeki kritik rolleri ile her zaman araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.

Ağır metal zehirlenmelerinde şelasyon tedavisi kullanılmaktadır. 2,3 dimerkaptopropanol ve analogları özellikle arsenik, civa, kurşun zehirlenmelerinde kullanılmıştır.(149) Metallerin çoğu karbon ile kovalent bağ kurarak sonuçta metal-organik bileşikler oluşturular.(150)

Biz de bu bilgiler ışığında şelatörlerin sülfidril grubunun ağır metalleri bağladığı gibi +2 değerlikli eser elementleri de bağlayabileceği fikri doğrultusunda çalışmamızı planladık.

Çalışmamızda civa zehirlenmesi olan ve dimerkaprol analog tedavisi alan hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında serum örneklerindeki eser element düzeylerini çalıştık. Hastalardan alınan serum örneklerinde çalışılan düzeylerde anlamlı sonuçlara ulaştık.

Şelasyon ajanları vücuttan toksik ağır metalleri uzaklaştırmak amacıyla kullanılır. Civanın ağır metal olması ve +2 değerlikli olması, çalıştığımız eser elementlerinde hepsinin ağır metal olup +2 değerliğe sahip olması şelatörler açısından kullanılabilir başka metallerinde olduğunu gösterir. Çalıştığımız eser elementlerden bakır, çinko, krom metal olup selenyum ametal özelliktedir. Metaller tepkimede indirgenirken, ametaller tepkimede yükseltgenirler. (167,168)

Merkaptanlar ağır metal iyonlarıyla çökelti oluşturmak üzere tepkimeye girerler. Alkollerin kükürt benzeri -SH fonksiyonel grubunu içerirler ve tiyoller olarak bilinirler. (147)

Asitlikleri alkollerden daha fazladır. Bunun nedeni S-H bağının O-H bağından daha zayıf ve bağ uzunluğunun daha uzun olmasıdır. Sülfidril grubu sayesinde ağır metallere bağlanarak etki gösteririler (147,148)

Bakır ve çinko da olduğu gibi bazı eser elementler, birbirlerinin emilimlerini, metabolik kullanımlarına etki ederek vücuttaki konsantrasyonlarını etkileyebilir. (169)

Bu bilgiler ışığında bakır ve çinkonun civa zehirlenmesi olan hastalarda şelasyon tedavisi öncesinde de referans değerlerin altında bulunmasını, ağır metallerin eser elementlerin emilimlerini ve metabolik kullanımlarını azaltıp artırmasına bağlayabiliriz.

Dere Deny-Brown ve ark. Wilson Hastalığına bağlı beyin ve karaciğerde aşırı bakır birikimine karşı cu şelatörü olarakta tedavide BAL kullanılmışlardır. Bu hastalarda BAL tedavisinin ilk olarak hareket bozukluğunda küratif tedavi sağladığını rapor etmiştir (151). Ancak bu çalışmada idarar ve kanda eser element düzeyi çalışılmamıştır.

Paul Johan Hol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iv olarak tek doz sodyum 2, 3- dimercaptopropane -1-sülfonate (DMPS) verilmesinin insan kanında ve idrarında esansiyel elementler olan bakır, çinko ve selenyum üzerindeki etkisi araştırılmıştır. DMPS enjeksiyonundan sonra ölçülen idrar Cu ve Zn miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözleyen araştırmacılar, Se konsantrasyonun ise etkilenmediğini bulmuşlar. DMPS yalnızca ağır metallerin eksresyonunu kolaylaştırmıyor aynı zamanda esansiyel eser elementlerle de etkileşime giriyor.(170) Esansiyel element kaybı ve ağır metallerin kanda muhtemel redistribsiyonuna dezavantaj olabilir. Şelasyonun gerçekleşmesi için DMPS nin en az iki sülfidril grubunun olması gerekir. DMPS nin okside formları böbrek tübüllerinde aktif formlarına tekrar dönüşür. DMPS hücrelerdeki elementlerle şelat oluşturur ve sonrasında lümene sekrete edilir burdan da idrara sekrete edilir.(170)

Biz de çalışmamızda kan serum örneklerinde çinko, bakır, krom değerlerinde düşüş saptarken selenyum miktarında düşüş olmadığını aksine bir artış olduğunu saptadık.

Tedavi sonrasında bakılan serum krom, bakır, çinko düzeyleri anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu. İki grup arasındaki en belirgin düşüş bakırda gözlemlendi. Ancak bakılan selenyum düzeyi şelasyon tedavisi sonrasında artmış olarak bulundu. Ayrıca civaya maruz kalan hastaların tedavi öncesinde alınan serum örneklerinde bakılan krom ve bakır değerleri normal sınırlarda idi. Ancak çinko ve selenyum değerleri şelasyon tedavisi öncesinde de düşük olarak tespit edildi. Çalışmamızda şelasyon tedavisi sonrasında bakır, krom ve çinko değerlerinin azaldığı ve normal referans alt sınırının altına düştüğü tespit edildi. Tedavi öncesinde düşük düzeyde saptanan selenyumunda şelasyon tedavisi sonrasında artarak normal referans aralığına yaklaştığı bulundu.



Paul Johan Hol ve ark. Selenyumun kanda Hg-Se kompleksi oluşturduğu amalgamın toksisitesine karşı koruyucu etkisi olduğunu saptamışlardır. Amalgam dolgularında ki, civanın zararlı etkisinin azaltılması için selenyum tedavisi verilmesini önermişlerdir.(171)

Bizim çalışmamızda da civa zehirlenmesi sırasında selenyumun civa ile beraber kompleks oluşturarak (Hg-Se) serumda düşük bulunması, tedavi sonrasında civanın iki sülfidril grubuna affinitesinin selenyuma göre daha yüksek olması sebebiyle, şelatöre bağlanması ve civaya bağlı selenyumun açığa çıkması, tedavi sonrasında selenyum artışını açıklayabilir.

Zn ve Cu ikisi birlikte Hg den daha yüksek ekskresyon oranlarına sahiptir. Bununla birlikte Zn ve Cu vücutta daha fazla yer kapladığı için kitle hareketi yasasına göre şelatör ile metal kompleksi oluşma oranının daha yüksek olması beklenir.

Bunun yanı sıra bakırın; monoamin oksidaz, ürikaz, sitokrom oksidaz, dopamin hidroksilaz, tirozinaz, lizil oksidaz ve süper oksit dismutazın, çinkonun karboksipeptidaz A-B, alkol dehidrogenazın, selenyumun glutatyon peroksidazın, kromun nikotinik asit, glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan glukoz tolerans faktör (gtf)' nin yapısına katıldığı bilinmektedir. (27,28,29,42,49,50,112,113,114,115)

Nadif ve ark. civa buharına maruz kalan 22 işçi üzerinde oksidatif stres biyomarkırları olan CAT, SOD ve GPx enzim aktivitelerini araştırmışlar. Civa buharına maruz kalan işçilerde kontrol grubuna göre eritrosit SOD ve CAT aktivitesinin azaldığını, GPx'in ise değişmediğini göstermişler.(172)

Bu da GPx'in yapısına katılan selenyum miktarının çok etkilenmediğini, SOD 'ın yapısına katılan bakır miktarının azaldığını destekler.

Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki fitik asit, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay gibi diğer bazı metallerin de intestinal lümeninden çinko Emilimini azalttığı bilinmektedir.

Hastaların monitorizasyonunda; krom eksikliği açısından kan şekeri takibi, insülin rezistansı, kilo kaybı, bakır eksikliği açısından; anemi, büyüme geriliği, çinko eksikliği açısından; anemi, ishal, kilo kaybı, kemik matürasyonunda gerilik, büyüme gelişme

geriliği, hepatosplenomegali, dermatit, koku ve tad duyusunda bozukluk, selenyum artışıında; iştahsızlık, ishal, baş ağrısı, saç ve tırnak bozuklukları sorgulanmalıdır. Ayrıca bu hastaların takibinde boy kilo persentil eğrileri de oldukça önem arz etmektedir.

Bu çalışmamızın önemi civa zehirlenmesi olan vakaların izleminde eser element eksikliğine bağlı oluşabilecek yan etkilerin gözden kaçmaması ve bu konuda destek tedavinin sağlanması açısından tüm hasta popülasyonuna yol gösterici olmuştur.

Çalışmamızdan yola çıkılarak, eser elementlerin eksikliğinde ortaya çıkacak klinik gelişmelerin takibi yapılabilir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü, hastaların takibinde yetersizlik olması, takiplerindeki eser element düzeylerinin belirlenememesi olmuştur.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmaya cıvaya maruz kalan, dimerkaprol analog tedavisi alan, 25' i erkek (%44) , 32' si (%56) kız toplam 57 hasta dahil edildi.

Sonuç olarak büyük bir grup üzerine yaptığımız çalışmada; civa zehirlenmesi olan ve dimerkaprol analogu ile şelasyon tedavisi alan hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında serum örnekleri alınmıştır. Bu örneklerden tedavi öncesinde ve sonrasında olmak üzere 2 grubun da eser element değerleri çalışılmıştır. Hastaların tedavi öncesinde de serum bakır ve çinko düzeylerinin normalin alt sınırında bulunması, civanın direkt eser elementler üzerine de etki edebileceğini, bu eser elementleri azaltıp arttırılabileceğini de göstermiştir. Ayrıca hastaların tedavi sonrasında bakılan serum krom, bakır, çinko düzeylerinde anlamlı miktarda düşüş saptanmıştır. Civa zehirlenmesi sırasında selenyumun civa ile beraber kompleks oluşturarak (Hg-Se) serumda düşük bulunması, tedavi sonrasında civanın iki sülfidril grubuna affinitesinin selenyuma göre daha yüksek olması sebebiyle, şelatöre bağlanması ve cıvaya bağlı selenyumun açığa çıkması, tedavi sonrasında selenyum artışını açıklayabilir. Bakılan eser elementlerden sadece selenyum teadavi öncesine göre tedavi sonrasında artmış bulunmuştur.

Bu hastaların monitorizasyonu açısından elde edilen sonuçlar kıymetlidir.

Cıvaya maruz kalan, bu denli büyük bir grupta yapılan şelasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan eser element düzeyleri, bundan sonraki çalışmalara da ışık tutacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Tezel H, Korkut ZO, Özata F: Amalgamın hasta sağlığı üzerindeki etkileri, E.Ü.Dişhek. Fak. Derg.2004; 25:31-39.
- 2) Prof.Dr. ŞENGÜL İ: Civa zehirlenmesine dikkat, Popüler Bilim.2006; 13:144.
- 3) Molin C: Amalgam – Fact and fiction. Scand J Dent Res 1992; 100:66-73.
- 4) 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; 60:320-7.
- 5) Fischbach FT: A manual of laboratory and diagnostic testing. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p. 214-6.
- 6) T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007 Sayfa:227-32.
- 7) Nielsen JB, Andersen O: Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride. Hum Exp Toxicol 1991; 10:423-30.
- 8) Ord MA, Stocken LA. A contribution of chemical defence in World War II. Trends Biochem Sci. 2000;25:253-256.
- 9) Organik Kimya Robert C. Atkins, Francis A.Carey – Çeviri Editörü: Gürol OKAY, Yılmaz YILDIRIR
- 10) A. E. Martell and R. M. Smith, Critical Stability Constants, Plenum, New York, Vol. 4 (1976).
- 11) J. Ruprecht, Dimaval (DMPS), Scientific Monograph, Heyl Chem. pharm. Fabrik, Berlin, Germany (1997)

12) L. K. Dubinina, M. A. Sheikhh, K. K. Ospanov, and L. N. Germanova, Physicochemical analysis of the interaction between zinc and cadmium ions and unithiol in aqueous- solutions, Russ. J. Coord. Chem. 21, 23–25 (1995).

13) Ö. Kahvecioğlu, G. Kartal, A. Güven, S.Timur İTÜ Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü

14) B. Bigersson, O. Sterner, E. Zimerson, Chemie und Gesundheit “Eine verständliche Einführung in die Toxikologie”, VCHVerlagsgesellschaft, 1988, ISBN 3-527-26455-8)

15) John H. Duffus, Howard G.J. Worth, “Fundamental toxicology for chemists”, Cambridge, UK : Royal Society of Chemistry Information Services, c1996)

16) Raymond C., Chemistry WBC/McGraw-hill; A. Bahattin S., Ayşe Z.:(1988-6.baskısı, çeviri editorleri).: İstanbul Sf. 873-876, 2000.

17) Mc Dowell LR. Minerals in Animal and Human Nutrition.Academic Pres Inc California 1992 pp 152-371

18) Mertz W. Chromium occurence and function in biologicalsystem.Am physiol Soci 1969,49 (2):163-239

19) Carl A. Burtis., Edward R. Ashwood., David E. Bruns., (Edited by), Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Individual trace Elements, Chromium Elsevier-Saunders Missouri U.S.A., Fourth edition, 1122 -1125, 2006

20) Vincent J.B (Editor).: The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) Department of Chemistry The University of AlabamaTuscaloosa, USA , Sf. 1-275, 2007.

21) <http://www.inchem.org>

22) Walter Mertz, “Trace Elements in Human And Animal Nutrition-15th Edition” Volume 1 1987 Academic Pres

23) Mc Donald P,Edwards RA, Gerenhalgh JFD. Animal Nutrition (4th Ed) Longman Sceintific and Technical England 1987, pp 111-115.

24) Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. Nutr Rev 1998,56 (9):266-270

25) Kitchalong L, Fernandez JM, Bunting LD, et al. Chromium picolinate supplementation in lamb ration: effects on performance, nitrogen balance, endocrine and metabolic parameters. *J Anim Sci* 1993,71 (suppl1):291

26) Uyanık F. The effects of dietary chromium supplementation on some blood parameters in sheep. 1<sup>st</sup> International Conference on Sheep and Goat Diseases and Productivity Irbid Jordan 23-23 October 1999

27) Lester P., PH.D. Enrique C., M.D., PH.D. University of Southern California School of Pharmacy Los Angeles (Series Editors), *Oxidative Stress and Disease* California by Taylor & Francis Group, LLC Sf. 18, 129, 302, 2008.

28) Anderson, R. A., Cheng N., Bryden N. A., Polansky M. M., Cheng N., Jai J., and Feng J.: Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46, 1786–1791, 1997.

29) Mertz W.: Trace minerals and atherosclerosis. *Fed Proc.*, 41: 2807-12, 1982.

30) Reaven G.M (Edited by): *Insulin resistance, The metabolic syndrome x*, Shaman Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, CA and Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, Sf. 60, 248-260, 333, 336, 1999.

31) Cefalu W. T and Frank B. Hu.: Review Article/ ADA Statements. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes Care 27:2741-2751, 2004

32) Anderson, R. A., Cheng N., Bryden N. A., Polansky M. M., Cheng N., Jai J., and Feng J.: Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46, 1786–1791, 1997.

33) Vincent J. B.: PhD The University of Alabama. Tuscaloosa. Mechanisms of Chromium Action: Low- Molecular-Weight Chromium- Binding Substance. *J. Am Coll Nutr* 18:6-12.1999.

34) Snow E. T., Sykora, P., Durham, T. R., and Klein, C. B.: Arsenic, mode of action at biologically plausible low doses: What are the implications for low dose cancer risk? *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 207(2S), 557–564, 2005.

35) Rajpathak S., Rimm E. B., Li T., Morris, J. S., Stampfer M. J., Willett, W. C., and Hu F. B.: Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. *Diabetes Care.*, 27, 2211–2216, 2004.

36) Offenbacher GE., Xavier Pİ-Sunyer Stocer BJ.: Chromium. In: O' Dell BL, Sunde RA, eds. Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker., 389-412, 1997.

37) Davies S., at al.: Age-Related Decreases in Chromium Levels in 51,665 Hair Sweat, and Serum Samples From 40,872 Patients- implications For the Prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. Metabolism, Clinical and Experimental., Vol 46, No 5 , 1997.

38) Richard A. Anderson at al: Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals With Type 2 Diabetes. Diabetes, vol. 46, November 1997.

39) NCEP-ATPIII., Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program.: Metabolik sendrom-15-18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults., JAMA 285:2486 2497,2001.

40) Gundoğdu A.S (Ceviri Editoru) : Diyabet esasları, İ.U.Cerrahpaşa Tıp Fakultesi. Avrupa tıp. İstanbul Sf. 12, 14, 28, 18, 2006.

41) Madencilik Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Metal Madenler Alt Komisyon Bakır- Pirit Çalışma Grubu Raporu, Ankara, 2001  
<http://ekutup.dpt.gov.tr/madencil/metalmad/oik638.pdf>

42)“Copper and Copper Alloys”  
<http://www.cda.org.uk/megab2/general/pub121/section7.htm#Product%20Forms>

43) “Trace Elements In Human Nutrition and Health”, World Health Organization, Geneva, 1996

44) W. Mertz, “Trace Elements In Human and Animal Nutrition-Fifth Edition”, Vol. 1, Academic Pres, 1987

45) Metals Handbook, “Properties and Selection” Non Ferrous Alloys and Pure Metals”, 9th Edition, Vol. 2, s.239-248, 1978.

46) <http://www.healthy.net>

- 47) F. Habashi, "Handbook of Extractive Metallurgy", Vol. 2, WILEY-VCH, Germany, 1997
- 48) W. Kuchler, C. H. Verlag, "Chemische Technology", Band 4, Wien 1986, ISBN 3-446-13182-5
- 49) Beydoğan M, Usul Ç, Pilancı K, Gökbayrak S, Pişkinpaşa M, Ergüney M. Çinko eksikliği ve anemi: bir olgu sunumu. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2006; Cilt: 7, Sayı: 1. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology *Physiol Rev* 1993, 73: 79-118.
- 51) Barceloux DG. Zinc. *Clin Toxicol* 1999, 37: 279-292.
- 52) David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia. W. B. Saunders Company. Pp 1029-1055, 1999.
- 53) Krebs NF, Westcott JE, Huffer JW, Miller LV. Absorption of exogenous zinc and secretion of endogenous zinc in the human small intestine. *FASEB J* 1998; 12: A345
- 54) Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: G87-G91.
- 55) Nancy FK. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130: 1374S-1377S.
- 56) Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology; a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996, 271: 1081-1085.
- 57) Underwood JE. Zinc. In: *Trace elements in human and animal nutrition*; New York, Academic Press, Pp 196-237, 1977
- 58) McMahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *J Nutr* 1998, 128: 667-670.
- 59) Taylor JA, Simons TJ. The mechanism of zinc uptake by cultured rat liver cells. *J Physiol (Lond)* 1994, 474: 55-64.
- 60) Raffaniello RD, Lee SY, Teichberg S, Wapnir RA. Distinct mechanisms of zinc uptake at the apical and basolateral membranes of Caco-2 cells. *J Cell Physiol* 1992, 152: 356-361.



- 61) Ackland ML, Danks DM, McArdle HJ. Studies on the mechanism of zinc uptake by human fibroblasts. *J Cell Physiol* 1988, 135: 521-526.
- 62) Bobilya DJ, Briske-Anderson M, Reeves PG. Zinc transport into endothelial cells is a facilitated process. *J Cell Physiol* 1992, 151: 1-7.
- 63) Mas A., Sarkar B. Binding, uptake and efflux of <sup>65</sup>Zn by isolated human trophoblast cells. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1092: 35-38.
- 64) Haung L, Gitschier J. A novel gene involved in zinc transport is deficient in the lethal milk mouse. *Nat Genet* 1997, 17: 292-297.
- 65) Lee DY, Shay NF, Cousins RJ. Altered zinc metabolism occurs in murine lethal milk syndrome. *J Nutr* 1992, 122: 2233-2238.
- 66) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature (London)* 1997, 388: 482-488.
- 67) Lothar R, Holger K. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000; 130: 1407S-1411S.
- 68) Bui LM, Dresendorfer RH, Keen CL, Summary JJ, Dubick MA. Zinc status and interleukin-1- $\beta$ -induced alterations in mineral metabolism in rats. *PSEBM* 1994, 206: 438-444.
- 69) Mocchegiani E, Verbanac D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Radosevic-Stasic B et al. Zinc and metallothioneins on cellular immun effectiveness during liver regeneration in young and old mice. *Life Science* 1997, 61: 1125-1145.
- 70) Dardenne M, Pleau JM, Nabama B, Lefancier P, Denien M, Choay J. et al. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. *Proc Natl Acad Sci* 1982, 79: 5370-5373.
- 71) Kupka R, Fawzi W. Zinc nutrition and HIV infection. *Nutr Rev.* 2002, 60: 69-79.
- 72) Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice. *Int J Immunopharmacol* 1995, 17: 703-718.

73) Cheng Y, Liu YF, Liang J. Protective effect of zinc: a potent heat shock protein inducer in cold preservation of rat liver. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002, 1: 258-261.

74) Lavy UI. The effect of oral supplementation of zinc sulphate on primary wound healing in rats. *Br J Surg* 1972, 59: 194-196.

75) Pories WJ, Henzel JH, Rob CG. Acceleration of healing with zinc sulphate. *Ann Surg* 1967, 165: 432-436.

76) Henkin RI. Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am* 1976, 60: 779-797.

77) Root AW, Duckett G, Sweetland M, Reiter EO. Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats. *J Nutr* 1979, 109: 958-964

78) Roth HP., Kirchgessner M. Course of concentration changes of growth hormone, IGF-1, insulin and C-peptide in serum, pituitary and liver of zinc-deficient rats. *J Anim Phys Anim Nutr* 1997; 77: 91-101.

79) Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocrinol Rev* 1998; 19: 55-79.

80) Oner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. *Endocrinology* 1984, 114:1860-1863.

81) Dicks D, Rojhani A, Cossack ZT. The effect of growth hormone treatment on growth in zinc deficient rats. *Nutr Res* 1993, 13: 701-713.

82) Matsui T, Yamaguchi M. Zinc modulation of insulin-like growth factor's effect in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Peptides* 1995,16: 1063-1068.

83) Yamaguchi M, Hashizume M. Effect of beta-alanyl-L-histidinato zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-E1 cells: increase in osteocalcin, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta. *Mol. Cell Biochem* 1994, 136: 163-169.

84) Cunningham BC, Mulkerrin MG, Wells JA. Dimerization of human growth hormone by zinc. *Science* 1991, 253: 545-548.

- 85) Cossack ZT. Somatomedin-C in zinc deficiency. *Experientia* 1984, 40: 498-500.
- 86) McNall AD, Etherton TD, Fosmire GJ. The impaired growth induced by zinc deficiency in rats is associated with decreased expression of the hepatic insulin-like growth factor I and growth hormone receptor genes. *J Nutr* 1995, 125: 874-879.
- 87) Wu FY, Wu CW. Zinc in DNA replication and transcription. *Annu Rev Nutr* 1987, 7: 251-272.
- 88) Wu FY, Huang WJ, Sinclair RB, Powers L. The structure of the zinc sites of *Escherichia coli* DNA-dependent RNA polymerase. *J Biol Chem* 1992, 267: 25560-25567.
- 89) Bunce GE. Interactions between zinc, vitamins A and D and hormones in the regulation of growth. *Adv Exp Med Biol* 1994, 352: 257-264.
- 90) Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995, 61: 1030-1036.
- 91) Maureen MB. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(suppl): 464S-469S.
- 92) Michael H. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-1349S.
- 93) Chesters JK, Petrie L, Travis AJ. A requirement for Zn<sup>2+</sup> for the induction of thymidine kinase but not ornithine decarboxylase in 3T3 cells stimulated from quiescence. *Biochem J* 1990, 272: 525-527.
- 94) Forbes RM. Use of laboratory animals to define physiological functions and bioavailability of zinc. *Federation Proc* 1984, 43: 2835-2839.
- 95) Mills CF, Quarterman J, Chesters JK, Williams RB, Dağarao AC. Metabolic role of zinc. *Am J Clin Nutr* 1969, 22: 1240-1249.
- 96) Takeda A . Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Bull* 2000, 34: 137-148.
- 97) Frederickson CJ. Neurobiology of zinc and zinc containing neurons. *Int Rev Neurobiol* 1989, 31: 145-238.

- 98) Palmiter RD, Cole TB, Quaife CF, Findley SD. ZnT-3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles. *Proc Nat Acad Sci* 1996, 93: 14934-14939.
- 99) Aschner M, Cherian MG, Klaassen CD, Palmiter RD, Erickson JC, Bush AI. Metallothioneins in brain-the role of physiology and pathology. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, 142: 229-242.
- 100) Frederickson CH, Won Suh S, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutr* 2000, 130: 1471s-1483s.
- 101) Harrison NL, Gibbons SJ. Zn: an endogenous modulator of ligand- and voltage-gated ion channels. *Neuropharmacology* 1994, 33: 935-952.
- 102) Caujungco MP, Lees GJ. Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* 1997, 4: 137-169.
- 103) Nowak G, Schlegal-Zawadzka M. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Part I. Zinc. *Biol Trace Element Res* 1999, 67: 85-92.
- 104) Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt PD, Cosyns P, De Broe ME. Hypozincemia in depression. *J Affect Disorders* 1994, 31: 135-140.
- 105) Nowak G, Zieba A, Dudek D, Krosniak M, Szymaczek M, Schlegal-Zawadzka M. Serum trace elements in animal models and human depression. Part I. Zinc. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999, 14: 83-86.
- 106) Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, et al. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immun/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiat* 1997, 42: 349-358.
- 107) Schlegal-Zawadzka M, Zieba A, Dudek D, Krosniak M, Szymaczek M, Nowak G. Effect of depression and of antidepressant therapy on serum zinc levels - a preliminary clinical study. In: *Trace Elements in Man and Animals 10*, Kluwer Academic Plenum Press, 607-610, 2000.
- 108) Wyllie AH. Apoptosis: an overview. *Br Med Bull* 1997, 53: 451-465.
- 109) Cohen JJ, Duke RJ. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol* 1993, 10: 267-293.

- 110) Sunderman FW. The influence of zinc on apoptosis. *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25: 134-142.
- 111) Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998, 17: 109-115.
- 112) Fathi Habashi, "Handbook of Extractive Metallurgy", Volume II, WILEY-VCH, Germany, 1997
- 113) Bingham, Eula; Cohrssen, Barbara.; Powell, Charles H., "Patty's Toxicology (5th Edition) Toxicological Issues Related to Metals: Neurotoxicology and Radiation Metals and Metal Compounds", Vol II, ISBN: 0-471-31943-0, John Wiley & Sons, 2001
- 114) [www.healthy.net](http://www.healthy.net)
- 115) World Health Organization, "Trace Elements in Human Nutrition and Health", Geneva, 1996
- 116) ATSDR, "Toxicological Profile for Selenium", Eylül 2003
- 117) Çevre kimyası ders notları prof. dr. fethi bayraklı
- 118) E.Ü.Dişhek. Fak. Derg.2004; 25:31-39.
- 119) Prof.Dr. ŞENGÜL İ: Civa zehirlenmesine dikkat, *Popüler Bilim*.2006; 13:144.
- 120) ATSDR,. Toxicology Profile for mercury. Agency for toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, 1999.
- 121) Prof.Dr. CENGİZ T: Endodonti, 3.baskı. 1990; 204-208.5) Beliles R. V: Metals, in *Toxicology. The Basic Science of Poisons*. L.J. Casarett. 1975
- 122) Dittel (Eds.V Macmillan Publ. Co, Inc., New York. 8. CONCON, J.M. 1988. Marcel Dekker, Inc., New York. *Food Toxicology. Part B: Contaminants and Additives*.
- 123) Hanson M, Pleva J: The dental amalgam issue. A review. *Experientia* 1991; 47:922.
- 124) Molin C: Amalgam – Fact and fiction. *Scand J Dent Res* 1992; 100:66-73.

- 125) Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M: Acrodynia: a case report of two siblings. Arch Dis Child 2002; 86: 453.
- 126) Nakayama H, Shono M, Hada S: Mercury exanthem. J Am Acad Dermatol 1984; 11:137-9.
- 127) Sarkar 2002; Dökmeci İ ve Dökmeci AH 2005; Sienko 1983; Klaassen 2009; Eto 2000
- 128) 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: 691-9
- 129) Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al: Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. British Journal of Industrial Medicine 1992; 49:782-90.
- 130) Langford NJ, Ferner R: Toxicity of mercury. Journal of Human Hypertension 1999; 13:651-6.
- 131) The Karen Wetterhahn story- University of Bristol web page documenting her death, retrieved December 9th 2006.
- 132) Oken E, Wright RO, Kleinman KP, et al: Maternal Fish Consumption, Hair Mercury, and Infant Cognition in a U.S. Cohort. Environmental Health Perspectives 2005; 113:1376-80.
- 133) Önal B: Restoratif Dişhekimliğinde Maddeler Bilgisi. 2001; Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları No:15.
- 134) Langan DC, Fan PL, Hoos AA: The use of mercury in dentistry: a critical review of the recent literature. JADA 1987; 115:867-880.
- 135) WHO. Elemental Mercury And Inorganic Mercury Compounds: Human Health Aspects. WHO 2003. Concise International Chemical Assessment Document 50.
- 136) 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; 60:320-7.
- 137) Fischbach FT: A manual of laboratory and diagnostic testing. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p. 214-6.

138) T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007 Sayfa:227-32.

139) Nielsen JB, Andersen O: Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride. Hum Exp Toxicol 1991; 10:423-30.

140) Lewis R: Occupational Exposures Metals. In: LaDou J, ed. Current Occupational and Environmental Medicine, 3rd edition, McGraw-Hill Medical, 2003:429-59

141) 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,1997:1532-613

142) 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)

143) Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS: Respiratory Failure and Death Following Acute Inhalation of Mercury Vapor. Chest 1991; 99:185-90.

144) Kosnett MJ: Mercury. In: Olson KR, ed. Poisoning and Drug Overdose, 4th edition, Lange Medical Books / McGrawHill, 2004:254-7.

145) Türk Farmakoloji Derneği Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu e-bülten Antidotlar özel sayısı 1 Ocak 2013 sayı:5

146 ) Proudfoot AT:Antidotes:benefits and risks.Toxicol.Let.1995;82/83:779-783

147) Organik Kimya Robert C. Atkins, Francis A.Carey – Çeviri Editörü: Gürol OKAY, Yılmaz YILDIRIR

148) Organik Kimya Graham SOLOMONS, Craig Fryhle- Çeviri Editörü: Gürol OKAY, Yılmaz YILDIRIR

149) Poisindex System (database). Greenwood, CO: Micromedex; 2002.

- 150) Klassen CD. Heavy metals and heavy metal antagonists. In: Hardman J, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill; 2002:1851-1875.
- 151) Denny-Brown D, Porter H. The effect of BAL (2,3-Dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *N Engl J Med.* 1951;245:917-925.
- 152) Chemical Corps Association. The Chemical Warfare Service in World War II. New York, NY: Reinhold Publishing; 1948.
- 153) Larson E. British anti-Lewisite, BAL. *Confinia Neurologica.* 1950;10:108-126
- 154) Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;49(RR-4):1-14.74.
- 155) Goldman M, Dacre JC. Lewisite: its chemistry, toxicology and biological effects. *Rev Environ Contam Toxicol.* 1989;110:75-115.
- 156) Compton JAF. *Military Chemical and Biological Agents.* Caldwell, NJ: The Telford Press; 1987.
- 157) Nieuwland JA. *Some Reactions of Acetylene.* Notre Dame, IN: Notre Dame Press; 1904.
- 158) Waitt AH. *Gas Warfare.* New York, NY: Duell, Sloan and Pearce; 1941.
- 159) Ord MA, Stocken LA. A contribution of chemical defence in World War II. *Trends Biochem Sci.* 2000;25:253-256.
- 160) Peters RA, Stocken LA, Thompson RHS. British anti-Lewisite (BAL). *Nature.* 1945;156:616-619.
- 161) Waters LL, Stock C. BAL (British anti-Lewisite). *Science.* 1945;102:601-606.
- 162) Swaran J.S. Flora\* and Vidhu Pachauri *Int J Environ Res Public Health.* 2010 July;7(7):2745–2788. Published online 2010 June 28. doi: 10.3390/ijerph7072745PMCID : PMC2922724 Chelation in Metal Intoxication
- 163) Stocken LA, Thompson RHS. Reactions of British anti-Lewisite with arsenic and other metals in living systems. *Physiol Rev.* 1949;29:168-192.



164) Peters RA, Sinclair HM, Thompson RHS. An analysis of the inhibition of pyruvate oxidase by arsenicals in relation to the enzyme theory of vesication. *Biochem J.* 1946;40:51

165) [www.bayar.edu.tr/besergil/11-BOLUM-8.pdf](http://www.bayar.edu.tr/besergil/11-BOLUM-8.pdf)

166) <http://web.deu.edu.tr/arlab/images/arlab-kurs-kitapciki-2012.pdf>

167) R. M. Maiorino, R. C. Dart, D. E. Carter, and H. V. Aposhian, Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XII. Metabolism and pharmacokinetics of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in humans, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **259**, 808–814 (1991)

168). S. Waelti, Pharmakokinetik der uroprotektiven Sulfhydrylgruppen in Urin gesunder Probanden nach peroraler Verabreichung von Na-mercaptoethansulfonat (Uromexitan) und von Na-Dimercaptopropansulfonat (Dimaval), dissertation thesis, Universität Bern (1992)

169) Tietz N.W: Biochemical aspect of Hematology .Textbook of Clinical Chemistry.WB Saunders Co London 1986,1565-1575

170 ) Hol PJ, Jan Sverre Vamnes,1 Nils Roar Gjerdet,1 Rune Eide,1 And Rolf Isrenn2 April 12, 2002; Accepted June 1, 2002

171) Hol PJ, Vamnes JS, Gierdet NR, Eide R, Isrenn R. Dental amalgam and selenium in blood. *Environ Res* 2001; 87 (3): 141-6.

172) [Perrin-Nadif R](#), [Dusch M](#), [Koch C](#), [Schmitt P](#), [Mur JM](#): Catalase and superoxide dismutase activities as biomarkers of oxidative stress in workers exposed to mercury vapors. [J Toxicol Environ Health.](#) 1996 7; 48(2):107-19.

## ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Gaziantep te doğdum ilk öğrenimimi Gaziantep Münif Paşa ilkokulunda tamamladım , orta öğrenimime Gaziantep Şehit Adem Yavuz ortaokulunda başladım, Gaziantep fen lisesi,Gaziantep Bahattin Bayraktar lisesinde devam ettim. Sevgili babamın tayini sebebi ile eğitimimi Kahramanmaraş lisesinde tamamladım.Lise hayatım sonrasında Trakya üniversitesi tıp fakülesinde tıp eğitimi görmeye hak kazandım .

2004 yılında tıp doktoru ünvanı aldım.2004-2005 yılları arasında istanbulda özel bir poliklinikte hekimlik görevimi icra ettim.2006 yılında İstanbul ili Sultanbeyli ilçesi Abdurrahman Gazi sağlık ocağına atandım. 2007-2009 yılları arasında Sultanbeyli Menekşe sağlık ocağında başhekimlik görevini sürdürerek birçok başarıya imza attım. 2009 yılında tıpta uzmanlık sınavı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesinde uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım.2014 yılında uzmanlık eğitimimi tamamladım. Evli ve 2 çocuk annesiyim.

KİŞİSEL BİLGİLER

ADI SOYADI: TUBA ZEKİYE SEFEROĞLU

TEL.(EV) : 03442162248

TEL.(CEP) : 05324009854

KAHRAMANMARAŞ

E-MAIL ADRESİ : tubaseferoglu77@hotmail.com