



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ VE S-100 BETA PROTEİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Oya KIREKER KÖYLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Cengiz DİLBER

KAHRAMANMARAŞ

2014



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ VE S-100 BETA PROTEİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Oya KIREKER KÖYLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Cengiz DİLBER

KAHRAMANMARAŞ

2014

Bu tez alışması Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013/1-18D no' lu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezim konusunda bana ışık tutan ve hiçbir yardımı esirgemeyen, yoğunluğu içerisinde kıymetli zamanını bana ayıran KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi başhekimisi, değerli hocam ve tez danışmanım Çocuk Nöroloji AD Prof. Dr. Cengiz Dilber' e,

Eğitimim boyunca, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, eğitimimizi her şeyin üstünde tutan hocalarım Prof. Dr. Şeref Olgar, Doç. Dr. Ekrem Güler, Doç. Dr. Mehmet Davutoğlu, Doç. Dr. Mesut Garipardıç, Doç. Dr. Tevfik Demir, Yrd. Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Yrd. Doç. Dr. Tahir Dalkıran, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar Özkars' a,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımcı olan değerli hocam Biyokimya AD Doç. Dr. Ergül Belge Kurutaş ve asistanları Meltem ile Şeyma' ya,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım değerli uzman abla ve abilerim Dr. Ahmet Köse, Dr. Yöntem Yaman, Dr. Özlem Gül, Dr. Olcay Güngör, Dr. Ahmet Kağan Özkaya' ya ,

İhtisas eğitimi aldığım süre nöbetlerde beraber sabahladığım sevgili arkadaşlarım Dr. Ayşe Yılmaz, Dr. Esen İspiroğlu, Dr. Adem Saydam, Dr. Muhammed Üdürgücü, Dr. Emre Özdamar, Dr. Nihal Karabel, Dr. Yalçın Göksugür, Dr. Kadir Söylemez, Dr. Elif Arık, Dr. Ali Rıza Namlı, Dr. Derya Cevizli, Dr. Burcu Cantay, Dr. Kübra İrday, Dr. Fatih Karaokur, Dr. Zehra Kılıç, Dr. Pınar Kesik, Dr. Büşra Seğmen'e,

Hayatım boyunca bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

Üniversite hayatımın başlangıcından asistanlık eğitimim bitene dek daima yanımda olan ve her türlü fedakarlıkta bulunan sevgili eşim Radyoloji Uzm. Dr. Ahmet Köylü' ye ve doğduğu günden itibaren hayatımıza yeni bir renk katan dünyalar tatlısı güzel kızım İrem' e teşekkür ederim.

Dr. Oya KIREKER KÖYLÜ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	III
ŞEKİL DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Civa nedir?	3
2.1.1 Civanın kullanım alanları	3
2.1.2 Civanın kimyasal formları.....	4
2.1.2 a Elementel (metalik) civa	4
2.1.2 b İnorganik civa tuzları	4
2.1.2 c Organik civa	5
2.1.3 Ekosistemde civa kaynakları.....	5
2.1.4 Civanın vücuttaki metabolizması	7
2.1.5 Civanın vücutta saptanma yöntemleri ve eşik değerler.....	9
2.1.6 Civanın organ ve dokular üzerine toksik etkileri	12
2.1.6 a Nörotoksisite	12
2.1.6 b Doğum Defektleri ve Üreme Sistemi.....	12
2.1.6 c İmmun Sistem Bozuklukları.....	13
2.1.6 d Böbreklere Etkisi.....	13
2.1.7 Civa zehirlenmeleri	14
2.1.8 Civa toksisitesi tedavisi ve önlem	16
2.1.9 Acil tedavi ve destek tedavisi.....	17
2.2 Nöron spesifik enolaz (NSE)	19
2.2.1 NSE' nin yapısı ve özellikleri.....	19
2.2.2 NSE' nin saptandığı dokular	20
2.2.3 NSE analizi.....	22
2.2.4 NSE ve S-100' ün incelendiği hastalıklar.....	22

2.3 S100 proteinlerinin tarihçesi.....	22
2.3.2 S100 proteinlerinin yapısı ve biyokimyasal özellikleri	23
2.3.3 S100B proteinin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar.....	24
3. MATERYAL VE METOD	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	62

KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
α	Alfa
APUD	Amin prekürsör uptake ve dekarboksilaz hücreleri
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Diseases Registry of the U.S. Public Health Service
β	Beta
BAL	British anti – Lewisite = 2-3 dimerkoptoproponol
BOS	Beyin omurilik sıvısı
C H ₃ Hg	Metil civa
Ca ⁺²	Kalsiyum
CSF	Serebro spinal sıvı
DMPS	2,3- dimerkoptoproponol – sulfonik asit
DMSA	Mesa -2-3- dimerkaptosüksinik asit
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay testi
FDA	Amerikan Yemek ve İlaç İdaresi
gr	Gram
Hg	Civa
Hg ⁺²	Civa iyonları
HgCl ₂	Civa iki klorür
Hg ₂ Cl ₂	Civa bir klorür
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
İUGR	İntrauterin gelişme geriliği
İF	Ara filament

İVH	İntraventriküler hemoraji
kg	Kilo gram
kDa	Kilo dalton
L	Litre
LOAEL	Lowest – doserved – adverse - effect level
M.Ö	Milattan önce
mg	Miligram
m ³	Metreküp
Mmg	Mikrogram
NSE	Nöron spesifik enolaz
NNE	Nonnöronal enolaz
NO	Nitrik oksit
NaCl	Sodyum Klorür
NOAEL	Noobservedodverse – effect level
ng	Nanogram
RAGE	Glikolizasyon ürünleri reseptörü
S100	Serum-100 protein
TLV	Threshold Limit Value
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
γ	Gama

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi	6
Şekil 2.2. Civanın vücuttaki metabolizması.....	9
Şekil 2.3. Küresel civa salınımı.....	11
Şekil 2.4. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri(L1-L2) ve tersiyer yapıda katlanacak olan heliksler	24
Şekil 2.5. Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı	25
Şekil 2.6. S100B proteinin ekstraselüler alanda etkileri.....	26
Şekil 2.7. S100B proteinin ekstraselüler alandaki konsantrasyonuna bağlı olarak nöronlardaki etki mekanizmasının şematik görünümü.....	27
Şekil 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	32
Şekil 4.2. Çalışma gruplarının yaşları	33
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki NSE- S100B düzeyleri	35
Şekil 4.4. Hasta grubundaki civa düzeyi ile NSE arasındaki ilişki.....	36
Şekil 4.5. Hasta grubundaki civa düzeyi ile S100B arasındaki ilişki.....	36
Şekil 4.6. Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri	37
Şekil 4.7. Hasta grubundaki cinsiyete göre NSE düzeyleri	38
Şekil 4.8. Hasta grubundaki cinsiyete göre S100B düzeyleri	39
Şekil 4.9. Hastaların yaş gruplarına göre civa- NSE ve S100B düzeyleri	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Tahmini ortalama günlük civa alımı.....	7
Tablo 2.2. Ortam havasındaki civa için eşik değerler	12
Tablo 2.3. Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları	15
Tablo 2.4. NSE' nin değişik insan ve sığan dokularındaki miktarları	20
Tablo 2.5. NSE ve NNE' nin beyin dokularına dağılımı.....	21
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri.....	32
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının yaşları	33
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki NSE düzeyleri	34
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki S100B düzeyleri	34
Tablo 4.5. Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri	37
Tablo 4.6. Hasta grubundaki cinsiyete göre NSE düzeyleri	38
Tablo 4.7. Hasta grubundaki cinsiyete göre S100B düzeyleri	39
Tablo 4.8. Hastaların yaş grubuna göre civa düzeyleri	40
Tablo 4.9. Hastaların yaş grubuna göre S100B düzeyleri.....	40
Tablo 4.10. Hastaların yaş grubuna göre NSE düzeyleri	41

ÖZET

AMAÇ: Civaya temastan sonra civanın depolandığı dokular arasında en başta böbrek ve beyin gelir. Elementel civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi civanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiştir. Akut civa intoksikasyonunda Nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100 beta (S100B) proteinlerindeki değişiklikler ratlar üzerinde araştırılmıştır. Ancak insanlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma; civa intoksikasyonuna maruz kalmış insanlarda, nörotoksisitenin biyokimyasal göstergeleri olan NSE ve S100B proteinlerindeki değişikliklerin gösterilmesi amacıyla yapıldı. Çalışmamızda akut civa intoksikasyonunun NSE ve S100B proteinlerinde oluşturacağı artma veya azalmaların ölçülmesi, ortaya çıkacak sonuçların literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmamıza Kahramanmaraş ve Gaziantep illerinde bazı okulların laboratuvarlarında, kaza ile civaya temas etmiş kan civa düzeyi 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar civa düzeyi 15 µg/l' nin üzerinde olan 53' ü kız, 32' si erkek 85 kişi alındı. Çalışmanın kontrol grubuna ise çocuk polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran intoksikasyon ve nörolojik bulguları olmayan 50' si kız, 35' i erkek toplam 85 kişi alındı. Kan ve idrar civa düzeyleri Ankara Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü Laboratuvarında ICP-MS yöntemi ile çalışıldı. S100 beta proteini ve NSE düzeyi AWARENESS marka CHEMWELL 2910 model EIA cihazında Biometra S100 beta proteini ve Biometra NSE ticari ELISA kitleri ile çalışıldı. Çalışmamız 12.06.2012 tarihinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2012/11-07 karar no ile onay almış olup, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013/1-18D no' lu proje ile desteklenmiştir.

BULGULAR: Civaya maruz kalmış hasta grubundaki NSE ve S100B düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0,05$). Hastalardaki NSE ve civa düzeyleri her iki cinsiyette de yüksek olup, cinsiyete bağlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kız hastalardaki S100B düzeyi ise erkek hastalara kıyasla yüksekti ($p<0,05$). Hastalar 6-12 ve 13-18 yaş olarak iki gruba ayrıldığında yaşa bağlı civa, NSE ve S100B değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

SONUÇ: Akut civa maruziyetinde nörotoksisitenin biyokimyasal göstergeleri olan NSE ve S100B protein düzeyi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Civa zehirlenmesi, NSE, S100B protein

ABSTRACT

BACKGROUND: Mercury after contact of mercury is stored in the first estri comes tissues . Elemental mercury can pass through the blood- brain barrier easily have brought the effects of mercury in the brain . In acute mercury intoxication Neuron specific enolase (NSE) and S100 beta (S100B) changes in proteins was investigated on rats . However, the effects on humans are not fully known . This study ; exposed to mercury intoxication in humans , biochemical indicators of neurotoxicity and changes in NSE and S100B protein was performed to demonstrate . In our study of acute mercury intoxication NSE and S100B protein will create an increase or decrease in the measurement of results to be assessed in the light of the literature was aimed.

METHODS: The study Kahramanmaras and Gaziantep some of the schools in laboratories , by accident of mercury in contact with blood mercury level of 10 mg / l above and / or urine mercury level was 15 mg / l is above 53 percent female and 32 percent male 85 subjects. While the control group of the study children admitted to the outpatient clinic with complaints of various non- neurological symptoms of intoxication, and 50 were female and 35 were male and 85 people total . Blood and urine mercury levels Ankara Directorate of Hygiene Center Presidency Poison Research Laboratory, were studied by ICP-MS method . S100 beta protein and NSE level AWARENESS brand CHEMWELL device EIA 2910 model S100 beta protein and Biometry Biometry NSE was performed by commercial ELISA kits . Our study Imam University, Kahramanmaras Sutcu on 06/12/2012 Clinical Research Ethics Board approved with no decision has been 2012/11-07 , Kahramanmaras Sutcu Imam University Scientific Research Projects Coordination Unit 2013/1-18D no ' s project is supported by .

RESULTS: The patients have been exposed to mercury in the NSE and S100B levels were higher than in the control group ($p < 0.05$). NSE and mercury levels in patients of both sexes are also high , no gender differences were found ($p > 0.05$). Girls S100B levels in patients with high compared to the male patients ($p < 0.05$). Patients

were divided into two groups: 6-12 and 13-18 years age-related mercury, NSE and S100B There was no significant difference between values ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Acute exposure to mercury biochemical indicators of neurotoxicity in the NSE and S100B protein levels are increased .

Keywords: Mercury poisoning , NSE, S100B protein

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Civa hava, su ve toprakta bulunabilen; yer kabuğu ve okyanuslardan atmosfere fazla miktarlarda salınan; tabiatta normal olarak bulunan bir elementtir. Bu ortamlarda elementel (metalik) civa, inorganik civa (civa tuzları) ve organik civa olmak üzere üç formda bulunur (1,2). Civa oda ısısında sıvı halde olan tek metaldir. Ayrıca yakıtların yanması esnasında ve diğer endüstriyel aktiviteler ile de fazla miktarda civa açığa çıkmaktadır (18). Civa besin zincirine; civa içeren atıkların uygunsuz olarak okyanuslara, göllere, yeraltı kaynaklarına karışması sonucunda girer. Bu ortamlardaki mikroorganizmalar inorganik civayı daha toksik olan metil civaya dönüştürürler. Daha sonra metil civa hızla su yosunları tarafından alınır ve bu organizmaların balıklar tarafından tüketilmesi ile balıklarda birikmeye başlar. Civa deniz ürünleri ve atmosfer dışında, birçok ticari ürünle de maruz kalınabilir.

Modern teknolojiye civa ve bileşenleri; asetaldehit ve vinilklorit gibi sentetik endüstriyel maddelerin üretiminde katalizör olarak, sodyum klorürden sodyum hidroksit ve klor üretiminde elektrot olarak, termometre ve elektrikli aletlerin üretiminde, endüstriyel kontrol cihazları yapımında, tarım ilaçlarında fungusit olarak kullanılmaktadır (5). Bunun yanı sıra diüretikler, antibakteriyel ajanlar, laksatifler, deri antiseptikleri, aşular, ilaçlar, kontakt lens solüsyonları ve kozmetiklerin yapısında ve mücevher, boya ve kağıt sanayinde kullanılmaktadır (138).

Civa buharına temastan sonra civanın depolandığı dokular arasında en başta böbrek ve beyin gelir (19). Elementel civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi civanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiş ve civanın multiple skleroz, alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra gençlerdeki otistik davranışların etiolojisinde civa zehirlenmesi de suçlanmaktadır (44-47). İntensiyonel tremor, aşırı tükürük artımı, heyecanlanma, uykusuzluk, huzursuzluk gibi psikiyatrik belirtiler ve utangaçlık görülür(6).

NSE, 2- fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik bir enzimdir. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α,β,γ). Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir. Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS' da önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da; SSS' ni

ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS' daki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (76).

S100; omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (99). Sinir dokusu için (alfa-beta izoformu gliyal hücrelerde, beta-beta izoformu beyin astrosit ve Schwann hücrelerinde yer alır) yüksek oranda özgüdür (113). S100B protein yüksekliği öncelikle travmatik beyin hasarında serum ve beyin omurilik sıvısında yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu öngörebilen bir belirteç olarak düşünülerek çalışılmaya başlanılmıştır. Beyin omurilik sıvısında S100B seviyelerinin, serebrovasküler olay ya da enfarktın klinik derecesi ve büyüklüğü ile bağıntılı olarak arttığı gösterilmiştir (124- 126).

Cıvaya temastan sonra cıvanın depolandığı dokular arasında en başta böbrek ve beyin gelir. Elementel cıvanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi cıvanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiştir. Akut cıva intoksikasyonunda Nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100 beta (S100B) proteinlerindeki değişiklikler ratlar üzerinde araştırılmıştır. Ancak insanlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma; cıva intoksikasyonuna maruz kalmış insanlarda, nörotoksisitenin biyokimyasal göstergeleri olan NSE ve S100B proteinlerindeki değişikliklerin gösterilmesi amacıyla yapıldı. Çalışmamızda akut cıva intoksikasyonunun NSE ve S100B proteinlerinde oluşturacağı artma veya azalmaların ölçülmesi, ortaya çıkacak sonuçların literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 CİVA NEDİR?

Cıva (Hg) hava, su ve toprakta bulunabilen bir elementtir. Bu ortamlarda elementel ya da metalik cıva, inorganik cıva veya cıva tuzları ve organik cıva olmak üzere üç formda bulunur (1,2). Cıva oda ısısında sıvı halde olan tek metal olup, gümüş beyazı rengi ile ilgi çeker (3). Yüksek buharlaşma basıncı nedeni ile uçucu olabilmektedir. Farklı oksidasyon dereceleri mevcuttur ve farklı organomercurik bileşikler oluşturabilmektedir. Bu özellikleri cıvanın toksisitesine katkıda bulunmaktadır (4). Cıvanın Latince adı olan hydrargyros bu özelliğe işaret etmekte olup elementel sembolü olan Hg bu kelimedenden türetilmiştir. Cıva uzun zamandır kullanılmakta olup eski Mısır mezarlarında (M.Ö. 1500) cıva kalıntıları tespit edilmiştir (3).

2.1.1 CİVANIN KULLANIM ALANLARI

Eşsiz fiziksel özellikleri nedeni ile Hg tarih öncesinden günümüze kullanım alanı bulmuştur. Kırmızı Hg cevheri, 10000 yıl öncesinden kalan renkli mağara çizimlerinde (cinnabar, cıva sülfür) tespit edilmiştir. Mesleki Hg zehirlenmeleri 19. yüzyılda ayna ve şapka üretim sanayilerinde olmuştur (6). Cıva hala sfingomanometre, manometre, termometre, barometreler olmak üzere birçok teknik ve tıbbi alet imalatında kullanılmaktadır. Sıvı Hg, ezilmiş cevher veya tortularından altın konsantre etmek için kullanılabilir. Bu teknik madenciler için tehlike oluşturmaktadır ve bazı ülkelerde hala kullanılmaktadır. Brezilyada 500.000 madenci hala tortulardan altın konsantre etmek için Hg kullanmaktadır (6). Bu da önemli bir çevresel bulaşmaya neden olabilir (7). Orta çağ boyunca Hg tuzları frengi gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Psöriazis ve güçlü bir diüretik olarak kalp yetmezliğinde kullanımı 20. Yüzyıla kadar devam etmiştir. Bazı Hg bileşiklerinin kısıtlı kullanımı tıpta devam etmektedir (aşı, antiseptikler, cilt merhemleri) (6). Amalgam diş dolguları diş hekimliğinde dünya genelinde yüz milyonlarca insanda kullanılmaktadır. Amalgam veya gümüş dolgu %50 metalik Hg ve metal tozu (gümüş, kalay, bakır ve çinko) karışımından oluşmaktadır (6).

2.1.2 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI

Kimyasal olarak civa ve bileşikleri 3 ayrı kategoride incelenebilir;

- a. Elementel civa (civa buharı)
- b. İnorganik civa veya civa tuzları
- c. Organik civa bileşikleri (8)

2.1.2 a Elementel (metalik) Civa

Elementel civa oda sıcaklığında buharlaşabilir ve buharı akciğerden hızla emilerek, merkezi sinir sistemine dağılabilir. Havadaki tanecik miktarının 10 mg/m^3 ün üzerinde olması yaşamı tehdit eder. 1 mg/m^3 ün üzerindeki konsantrasyonlarda ise kimyasal pnömoni oluşabilir (9). Özellikle diş hekimi muayenehanelerinde olması gerekenden fazla civa buharı vardır (9). Elementel civa kolaylıkla deriden emilebilir. Civaya korunmasız dokunmak ciddi zehirlenmelere yol açabilir (9). Elementel civanın parlak, kurşuni görünümü çocuklar için oldukça ilgi çekicidir (10).

Yüksek düzeylerde civa maruziyeti sinir sistemi, cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistemde bulgulara neden olabilir. Pulmoner ödem, bronş epitelyumunda erozyon, asidoz, koma ve ölüm görülebilir. Mortalitenin primer nedeni akciğer hasarıdır. Öksürük, ateş, tremor, halsizlik, dispne, ginjivit, halusinyasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir (11). Karın ağrısı, kas krampları, dermatit, ishal ve metalik tat hissi de oluşabilir. Kronik civa maruziyetinde ekstremitelerde persistan, istemsiz hareketler, ambliopi, polinöropati, gingival hipertrofi görülebilir (12).

2.1.2 b İnorganik Civa Tuzları

HgCl_2 (civa iki klorür) ve Hg_2Cl_2 (civa bir klorür) gibi civa tuzları sanayide kullanılmaktadır. HgCl_2 daha toksiktir. Civa tuzları özellikle gastrointestinal sistemi etkiler ve ciddi renal hasara yol açabilir. Proteinüri, idrarda granüler silendir, tübüler

hasara bağlı piyüri, nefrotik sendrom, oligüri ve anüriye yol açabilir (13). Civa tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilir (14). Akut ölümcül oral civa klorür dozu yaklaşık 1-4 gr'dır. % 0.2-0.8 oranında civa klorür içeren periton yıkama solüsyonlarının kullanımının ciddi zehirlenme tablosu ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir (14).

2.1.2 c Organik Civa

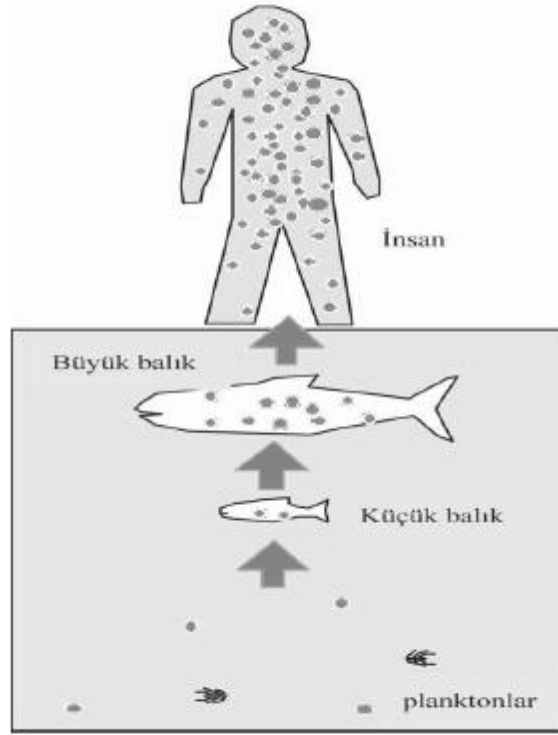
Genelde organik civa bileşikleri de toksiktir. Beyin ve karaciğer hasarına yol açabilirler. En tehlikeli civa bileşiği, dimetil civadır. Son derece toksiktir. Birkaç mikrolitresi deriye ya da lateks eldivene bile yayılsa ölüme yol açabilir (15). Metil civa teratojendir (16). Plasentayı geçebilir. Anne sütüne de geçişi vardır (16). Civakrom gibi antiseptikler, ciltten çok az miktarda emilmelerine karşın nadiren enfekte omfaloselde lokal kullanımlarının zehirlenmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Organik civa zehirlenmelerinde hafif semptomların yanı sıra ağır parestezi, dizartri, ataksi, görme alanı daralması, işitme kaybı, körlük, mikrosefali, spastisite, paralizisi ve koma gelişebilir.

Elementel civa bunların arasında en uçucu olandır. Kaza ile ortama civa dökülmesi ya da civanın uygunsuz kullanılması durumunda veya havalandırmanın yetersiz olduğu klinik ve laboratuarlarda 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 (17).

2.1.3 EKOSİSTEMDE CİVA KAYNAKLARI

Atmosferde bulunan civanın % 99'u civa buharı şeklindedir (18). Civa buharı atmosferde yıllarca değişmeden kalabilmektedir. Bu özelliği civanın atmosfer aracılığı ile her yere dağılımına izin verir. Atmosferdeki Hg konsantrasyonunun insanın temas

ettiđi civaya katkısı dūřuđtūr. Elemental civa, oksidasyona uđrayarak suda daha iyi çözünen iyonik forma dōnūřur (Hg^{++}) ve yađmur sularına karıřır. Dođadaki Hg^{++} 'nin bir kısmı suda yařayan bazı bakteriler tarafından metilcivaya (CH_3Hg) dōnūřtūrölür. Metilasyon Hg^{++} ile bakteriler tarafından üretilen metilkobalamin bileřiđi arasındaki nonenzimatik bir reaksiyondur. Metilciva balık ve deniz memelilerinde birikerek, sudaki besin zincirinin en üstünde yer alan avcı balıklarda en yüksek düzeylere ulařır. İnsanlar bu tür balıkları tüketerek metilcivayla temas ederler (18, 19). Bu balıklarla beslenen insanlarda yüksek oranda toksik maddeyi vücutlarına alırlar (20) . řekil 2.1' de bu dōngü özetlenmiřtir (21) .



şekil 2.1. Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi (21)

İnsanların çeşitli yollarla almış oldukları civa buharı ve inorganik civa bileşiklerinin ortalama tahmini gūnlük alım değerleri Tablo 2.1' de verilmektedir (22, 23).

Tablo 2.1. Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı

(22,23)

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

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

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

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

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

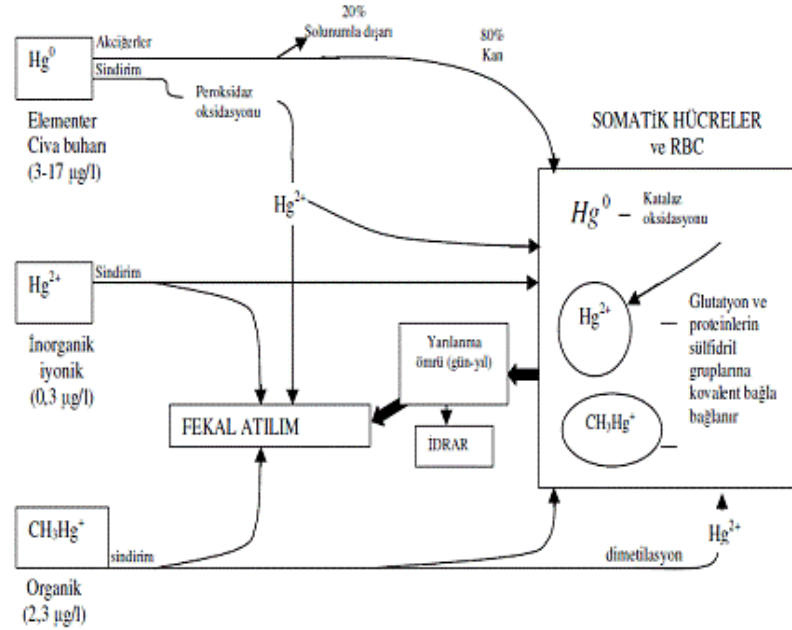
2.1.4 CİVANIN VÜCUTTAKİ METABOLİZMASI

Civanın vücuttaki metabolizması, iyonik, organik veya elementer formda oluşuna ve ne şekilde maruz kalındığına bağlıdır. Civa iyonları (Hg^{+2}) amalgam dolguların korozyonu neticesinde de açığa çıkabilir. Ancak bu şekilde salınan iyonların miktarı azdır. Yutulan civa tuzları formundaki Hg^{+2} iyonlarının %10 veya daha az bir kısmı gastrointestinal emilime uğrar (22). İn vitro çalışmaları temel alan bazı araştırmacılar, amalgamdan tanecik veya iyonik formda salınan civanın ağızdaki ya da bağırsaklardaki bakteriler tarafından biyolojik metilasyona uğrayabileceğini ileri sürmüşlerdir (24). Elementel civanın ise deriden absorbe olabildiği bildirilmiştir, ancak bunun miktarı ile ilgili veriler yetersizdir. Yutulan elementel Hg, gastrointestinal sistemde oldukça zayıf bir şekilde absorbe olur ve toksik olarak değerlendirilmez (22). Buna karşın, bu civa türü yüksek difüzyon kabiliyeti ve lipit çözünübilirliği sayesinde hücre membranlarını kolaylıkla geçer (22). Solunan civa buharının %75-80 kadarı

alveoler membranlardan absorbe olarak kan dolaşımına geçer (24, 25). Kanda çözünen civa buharı vücut dokularına taşınır ve bu dokular tarafından absorbe edilir (22, 25).

Bazı araştırmacılar civa buharının nazal kavitenin üst kısımlarındaki mukoz membranlara yerleşerek, buradan direkt olarak da beyin ve hipofiz bezine taşınabildiğini bildirmiştir (26). Bu taşınma arteriyel kan akımını, akciğerleri ve akciğerdeki detoksifikasyon işlemlerini bypass ederek, oftalmik sinirler veya oronazal kavite ile intrakranial kavite arasında açık bir bağlantı sağlayan kranial venöz sistem yolu ile olmaktadır (26, 27).

Elementel civanın vücuttaki yaşam süresi sınırlıdır ve dokulardaki hücrelerde ve eritrositlerde katalaz aktivitesi ile hızla iki değerlikli civa iyonuna ($Hg^0 \rightarrow Hg^{+2}$) okside olur. Civa iyonunun ise hücre membranlarını geçmesi zordur, dolayısıyla gerek kandan dokulara, gerekse de dokulardan kana geçişi güçtür (22). Hg^{+2} 'nin indirgenmesi de mümkündür ancak bu reaksiyonun ne derece gerçekleştiği tam olarak açık değildir. Civa iyonunun büyük oranda proteinlerin sülfidril gruplarına bağlandığı ve vücuttaki mobilitesinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (22). Civa buharına maruz kalımdan sonra, civanın vücuttaki birikimi doza, maruz kalınma sıklığına, bu olayın devamlılığına ve bireyle ilgili bir dizi metabolik faktöre bağlıdır (24). Civanın vücutta tutulma süresi, organlara göre farklılık gösterir ve farklı organlardaki yarılanma süresi birkaç günden birkaç aya kadar değişebilir. Elementel civanın yarılanma ömrü yaklaşık 60 gün kadardır (23). En uzun tutulum süresine sahip organlar beyin, böbrekler ve testislerdir. Birikimin olduğu asıl organ ise böbreklerdir (22). Kronik olarak düşük düzeydeki civa buharına maruz kalındığında ise kritik organ beyindir (24). Civanın büyük bir kısmı vücuttan, idrar ve feçesle atılmaktadır (22). Solunan civa buharının bir kısmı da solunumla dışarı verilir ancak bu şekilde toplam civa atılımının % 7 kadar küçük bir oranı gerçekleşebilmektedir (22). Civanın vücuttan atılımında belirli şartlar altında terleme de rol oynayabilir (28).



Şekil 2.2. Civanın vücuttaki metabolizması (28)

2.1.5 CİVANIN VÜCUTTA SAPTANMA YÖNTEMLERİ VE EŞİK DEĞERLER

Civa doğada geniş şekilde dağıldığı için temas öyküsü olmasa da birçok insanın idrar ve kanında Hg saptanabilir (29). Civanın vücut yükünü göstermede en spesifik gösterge eritrosit Hg konsantrasyonudur. Fakat pratikte kullanışlı değildir (30). Civa zehirlenmesinde diagnostik amaçla kullanılan ana parametreler kan ve idrardaki civa seviyeleridir (31). Saç, gaita ve nefes civa ölçümlerine yönelik çalışmalar olmakla beraber geçerlilik çalışmaları yoktur (29). Civa temasının belirlenmesinde saç Hg düzeyi iyi bir biyolojik örnek kabul edilmektedir (32). Saç civa düzeyi geçmiş döneme ait teması (bir saç segmentinin uzama süreci 1 cm/ay) gösterir (33). Civa (başlıca MeHg) kan Hg düzeyi ile orantılı olarak saçın keratinizasyon aşamasında sülfür içeren aminoasitlere bağlanarak saç içine girer. Saçtaki total Hg'nin %70-80'i MeHg'dir (34). İnorganik Hg formlarının saçtan ekskresyonu çok düşük miktarlarda olduğu için ölçülen değerler organik civa miktarını yansıtmaktadır (35, 36). Saç örneği almada ve analizinde kullanılacak yöntemlerin standardize edilmemiş olması, aynı kişide farklı çıkması gibi sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle protokollerin standardizasyonu ve referans aralığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

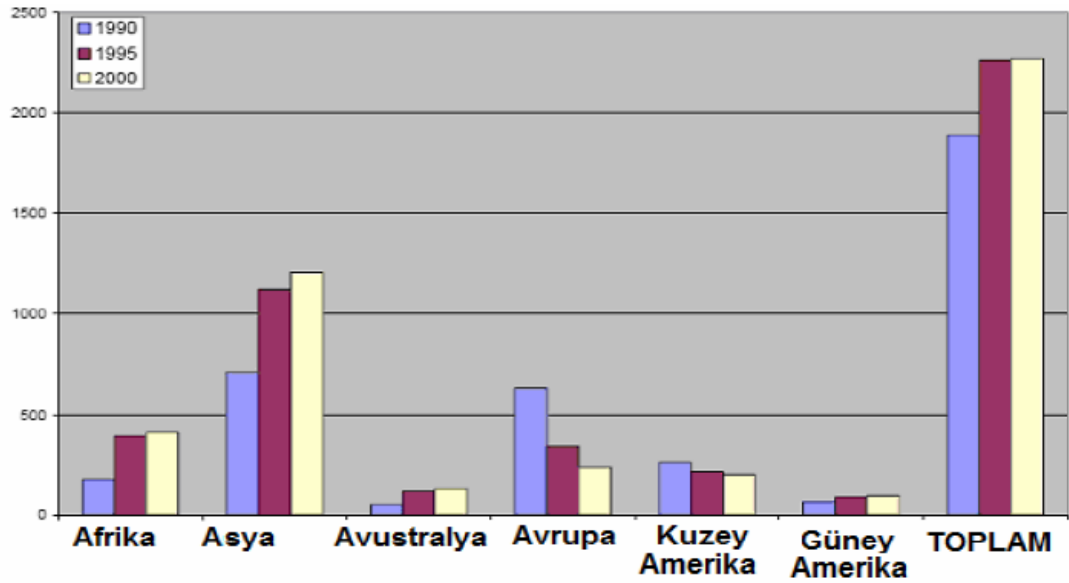
Yaşamın ilk dönemlerinde Hg ile temas emzirme döneminden ziyade prenatal dönemde olmaktadır. Nordenhall ve ark. hamsterlarda yaptıkları bir çalışmada işaretleyerek enjekte ettikleri Hg'nın % 11' inin plasental, % 1.7' sinin süt ile yavruya geçtiği gösterilmiştir (37). Vücuttaki civanın normal seviyesi diye bir kavram oluşturmak oldukça zordur. Çünkü bireyler arasında çok büyük farklar gözlenmektedir. Buna karşılık yine de çeşitli sağlık kuruluşlarının araştırmalarıyla, organizmada normal kabul edilebilecek civa oranları saptanmaya çalışılmıştır. Amerika Sağlık Teşkilatı; kanda 0,05 mg/l, idrarda 0,02-0,15 mg/l, tükürükte ise 0,02-0,15 mg/l düzeylerinin normal olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir (38).

Ağır metallere maruz kalınmasından ileri gelen sağlık riskini değerlendirmek amacıyla "Institute fur Wasser Baden-und Lufthygiene of the Umweltbundesat" tarafından yapılan çalışmada ise 3 kategori önerilmiştir (39);

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

WHO, genel popülasyon için kanda 4 $\mu\text{g Hg /l}$ ve idrarda 15 $\mu\text{g Hg/l}$ düzeylerini önerirken; mesleki olarak civaya maruz kalan bireylerde izin verilebilen değerlerin kanda 20 $\mu\text{g Hg /l}$, idrarda 75 $\mu\text{g Hg /l}$, olduğunu ifade etmiştir (40). Bunun yanı sıra bireylerin yaşadıkları ortamda bulunması önerilen civa sınırları da belirlenmiştir. Bu durum özellikle mesleki olarak civa ile karşılaşan bireyler için önem taşımaktadır. Yan etkiler olmaksızın hemen bütün çalışanlar tarafından periyodik bir şekilde maruz kalınabilen civa buharı konsantrasyonu Threshold Limit Value (TLV) olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu limit değerler ülkeden ülkeye ve yıldan yıla değişiklikler göstermektedir. Örneğin WHO günlük 8 saat haftalık 40 saatlik çalışma süresi olan bireyler için TLV düzeyini 25 $\mu\text{g/m}^3$ olarak bildirmiştir (41). Bu sınır değer Danimarka' da 50 $\mu\text{g/m}^3$, Rusya ve İsviçre' de 10 $\mu\text{g/m}^3$, Almanya' da ise 100 $\mu\text{g/m}^3$ olduğu ifade edilmektedir (42). ATSDR (The Agency for Toxic Substances and

Diseases Registry of the U.S. Public Health Service) ise civa buharının günlük kronik solunumla alınabilecek limit miktarını kilogram vücut ağırlığı başına 0,028 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ten 0,014 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e düşürmüştür (42). Şekil 2.3' te küresel civa salınımlarında en fazla kirliliğin Asya ülkelerinde olduğu görülmektedir. Ayrıca Asya ülkelerinde kirliliğin son 10 yılda önemli miktarda arttığı gözlenirken Avrupa ülkelerinde ise tam tersi azalma görülmüştür. Bu ülkeler aldıkları önlemlerle ve yakında çıkaracakları yönetmeliklerle civa salınımını daha da azaltmayı hedeflemektedirler. Kuzey Amerika ülkelerinde bir miktar azalış söz konusu ise de Avrupa'nın gerisinde olduğu görülmektedir (43).



Şekil 2.3. Küresel civa salınımları (ton/yıl) (43)

Diğer taraftan Eley endüstriyel olarak cıvaya maruz kalan bireyler için eşik değerlerini ve bu sonuçlardan elde edilen diğer bazı eşik değerlerini vermiştir (Tablo 2.2). Burada zararlı bir etkinin gözlemlendiği en düşük seviye (Lowest-observed-adverse effect level) (LOAEL) ve zararlı etkilerin gözlenmediği en yüksek seviye (no-observedadverse- effect level) (NOAEL) olarak ifade edilmiştir. Tablodaki ilk üç değer haftada 40 saatlik çalışma süresince maruz kalınan cıvayı son iki değer ise sürekli maruz kalınan cıvayı ifade etmektedir (41).

Tablo 2.2. Ortam havasındaki civa için eşik değerler (41)

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

2.1.6 CİVANIN ORGAN VE DOKULAR ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ

Civanın sistemik etkileri hayvan deneyleri ve otopsi çalışmaları ile bazı organ ve doku hücrelerindeki değişimlerin izlenmesi ve/veya civaya maruz kalmış bireylerde bazı sistemik fonksiyonların incelenmesi yoluyla değerlendirilmiştir (22). Uzun zamandan beri civanın suda eriyen tuzlarının ve metalik civanın absorbe edildiğinde çeşitli organ ve dokular üzerine toksik olduğu bilinmektedir.

2.1.6 a Nörotoksisite

Civa buharına temastan sonra civanın depolandığı dokular arasında en başta böbrek ve beyin gelir (19). Elementel civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi civanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiş ve civanın multiple skleroz, alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra gençlerdeki otistik davranışların etiyolojisinde civa zehirlenmesi de suçlanmaktadır (44,47). İntensiyonel tremor, aşırı tükürük artımı, heyecanlanma, uykusuzluk, huzursuzluk gibi psikiyatrik belirtiler ve utangaçlık görülür (6).

2.1.6 b Doğum Defektleri ve Üreme Sistemi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); çocuk doğurma yaşındaki bayanların doğum süresince mümkün olduğu kadar az civaya maruz kalmaları konusunda açıklama yapmıştır. Civa zehirlenmesinin Young sendromuna (bronşektazi, düşük sperm sayısı)

yol açtığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (48). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise civaya uzun süre maruz kalmanın düşük, ölü doğum, konjenital malformasyon, infertilite, menstrüel siklusta düzensizlikler, ovulasyonun inhibisyonu gibi ciddi problemlere neden olabileceği ancak bu etkilerin doza bağlı olduğu tespit edilmiştir (49). Organik Hg potent bir teratojendir. Gelişen beyinde nöron histolojisini ve migrasyonunu bozar. Minamata Körfez Kazasında kontamine balıkları, Irak Epidemisinde ise kontamine buğdayı tüketen, o sırada asemptomatik veya hafif toksisite bulguları olan gebe kadınların doğurdukları çocuklarda doğumda hiçbir bulgu yokken, zaman içinde psikomotor gerilik, körlük, sağırlık ve konvüzyon gelişmiştir (50).

Diğer taraftan civanın tüm formlarının değişen ölçülerde plasentaya geçebildiği saptanmıştır. Hamileliğin erken dönemleri bebeğin nörolojik dokularının gelişiminde önemli olduğu için civa anneye göre bebek için çok daha tehlikelidir (51).

2.1.6 c İmmun Sistem Bozuklukları

Civanın immün sistem rahatsızlıklarına neden olduğunu iddia eden çalışmalar yapılmıştır. 1983 yılında Eggleston 2 hastadaki amalgam kaldırıldıktan sonra beyaz kan hücresi olan T lenfositlerin yüzdesinin arttığını rapor etmiştir. Bu hastalardan birinin ağzındaki 4 amalgam yeniden yerleştirildiğinde T lenfosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (1). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı metilcivanın insanlar için muhtemel karsinojen olduğunu (grup 2B), diğer civa formları için karsinojen olarak sınıflandıramayacağını (grup 3) bildirmiştir (52).

2.1.6 d Böbreklere Etkisi

Böbrekler atılım fonksiyonları nedeniyle özellikle inorganik civa toksisitesine duyarlı organlardır. Kan ve idrar civa düzeyleri yükseldiğinde böbrek fonksiyonlarında bazı bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir (53). Civa böbrek dokusunda birikir ve renal toksisiteye yol açar. Proteinüri ve nefrotik sendrom tek başına veya diğer toksisite bulgularıyla beraber ortaya çıkabilir. Çocukların yüksek dozda elemental Hg teması sonucu oluşan tabloya *pink hastalığı* veya *akrodinia* denir. Akrodinia; irritabilite, fotofobi, el ve ayaklarda eritem-şişlik-ağrı, periferik nöropati, hipertansiyon, renal

tübüler disfonksiyon ve büyüme geriliği ile karakterizedir (54, 36). Amalgamdan açığa çıkan az miktardaki Hg buharının zararlı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (29, 36).

2.1.7 CİVA ZEHİRLENMELERİ

İnsanların Hg maruziyeti farklı formlarla ve yollarla olmaktadır. Genel nüfus temel olarak Hg' ya diyet ve amalgam dolgular ile maruz kalmaktadır. Kural olarak organik Hg'nın en önemli kaynağı balıklar, metillenmiş Hg'nın da en sık kaynağı amalgam dolgular olmaktadır (55).

Amalgam dolgular:

Amalgam dolgulardan Hg salınması dolgu sayıları ve toplam amalgam dolgu yüzey oranı ile orantılıdır. Bu dolgulardan Hg salınmasını doğru tahmin etmek zordur, ancak dünya sağlık örgütünden uzman bir kurul amalgam dolgudan salınımın ortalama 10 µg/gün olduğuna inanmaktadır (56). Diş gıcırdatma alışkanlığı bulunan kişilerin idrar Hg ölçümleri sonucu elde edilen bilgilere göre bu alışkanlık diğer kişilere göre daha fazla Hg salınımına yol açmaktadır (57). Sağlık çalışmaları Hg' nın santral sinir sistemine erken etkisi üzerine odaklanmıştır. Genel olarak amalgam dolgu ve dejeneratif sinir hasarı arasında ilişkiyi doğrulayan kanıt yoktur. Mevcut dolguların kaldırılmasını destekleyecek yeterli kanıt yoktur (57).

Diyet ile temas:

Civa konsantrasyonu çoğu gıda malzemelerinde oldukça düşüktür (0.02 mg Hg/kg altında). Fakat kirli sularda yetişen balıklarda (kedi balığı, sazan) ve denizde yetişen balıklarda (tuna, köpekbalığı, kılıç balığı) civa yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir. Bu durumda civanın neredeyse tamamı metil Hg şeklindedir. Metil Hg' nın bu balıklarda 1 mg/kg ve hatta üzerinde olması nadir değildir. Japonya Minamata da Hg' le kirlenmiş balık tüketimine bağlı ciddi salgınlar olmuştur. Bugüne kadar civa ile kontamine olmuş gıda maddelerinin tüketilmesi sonucu birçok zehirlenme olayı rapor edilmiştir. Bu olayların en önemlileri Tablo 2.3' te verilmiştir(58).

Metil Hg maruziyetinin miktarını ölçmek için kan Hg seviyesinin ölçülmesi yaygın kullanılan bir yöntemdir (59). Özellikle bu tür balıkları yiyen ciddi balık tüketicilerde 20 µg/L üzerinde kan Hg seviyesi ölçülebilir (normal değer 5 µg/L altı).

Ayrıca diyetle çocuk ve fetusların (anne tarafından) Hg maruziyetinin nöropsikolojik zararlar ilişkisi mevcuttur (60).

Tablo 2.3. Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları (58)

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

Mesleki maruziyet:

Civanın mesleki maruziyeti oldukça yaygındır. Bunlar:

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

Cıva madencileri :

Maruziyetin derecesini ölçmekte kan ve idrar seviyesi ölçümü yararlıdır. Çoğu durumda hava ve idrar Hg konsantrasyonları arasında doğru orantı mevcuttur. İdrar Hg seviyesi ($\mu\text{g/L}$) hava Hg seviyesinin ($\mu\text{g/m}^3$) bir-iki katı olmaktadır (59).

Cıva maruziyetini en aza indirmek için artan ilgi nedeniyle, son yıllarda temas azaltılmıştır. Diş hekimliğinde gelişmiş havalandırma yöntemleri ve amalgam dolgu nedeni ile ortam Hg konsantrasyonları 1960-1970' lerdeki $25 \mu\text{g/m}^3$ ' ten, $5 \mu\text{g/m}^3$ ' e düşmüştür. Benzer şekilde Hg madeni çalışanları ve kloralkali sanayisinde çalışanlarda $100 \mu\text{g/m}^3$ üzerinde Hg'la karşılaşmaktadır (61). Bu seviyede bir maruziyetle olumsuz sağlık etkilerine yol açabilmektedir. Mesleki eşik değeri çoğu ülkede $50 \mu\text{g/m}^3$ veya daha düşüktür.

Aşılar:

Cıva maruziyetinin bir diğer potansiyel kaynağı da koruyucu olarak Hg içeren aşılardır. Hg içeren aşılar karşı potansiyel bir risk olan tiyomersal içeren aşılar karşı endişe mevcuttur (62).

2.1.8 CİVA TOKSİSİTESİ TEDAVİSİ VE ÖNLEM

Cıva vücut kompartmanlarına çok hızlı dağıldığı için kanda yarı ömrü kısadır. Vücuttaki yarı ömrü ortalama iki aydır. Emilen cıvanın tamamına yakını idrarla atılır. Dolayısıyla 24 saatlik idrarda cıva miktarı tanı için tercih edilir (63, 64). İdrar ve kan cıva düzeyleri ölçülmelidir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü laboratuvarı daha önce cıvaya maruz kalmamış bireylerde idrar ve kanda cıva düzeyini < 5 mikrogram olarak referans almıştır (65). İşyerinde cıvaya maruz kalanlarda ise cıva düzeyi haftalık ölçümleri kanda $15 \mu\text{g/L}$ ' nin, idrarda ise gram kreatinin başına $35 \mu\text{g}$ altında olmalıdır (65).

2.1.9 ACİL TEDAVİ VE DESTEK TEDAVİSİ

Tedavide ilk olarak hasta kaynaktan uzaklaştırılmalıdır.

Civa inhalasyonu: Kapalı yerlerde birkaç saat içinde akut pnömoni ve akciğer ödemi gelişebilir. Endikasyon varsa ilave oksijen 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-dimerkaptopropanol), DMSA (meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit) ve DMPS (2,3-dimerkaptopropanol-sulfonik asit)'dir (66).

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/m² dozda 5 gün süresince 8 saatte bir, izleyen 14 gün süresince 12 saatte bir verilir (65) (67- 71).

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 (65) (67- 71).

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 (65) (67- 71).

Uzaklaştırma, deriden civayı uzaklaştırmak için hastanın üzerindeki giysiler çıkarılmalı bulaşmış alan bol sabunlu suyla yıkanmalıdır. Kornea yıkanması da yapılmalıdır. Ağız yoluyla zehirlenmelerde metalik civanın emilimi olmadığı için hastalar kusturulmamalıdır. Aktif kömür ve katartikler yararsızdır (65). Ortama saçılan ve solunan partikül sayısını artırabileceği için halı veya tüylü zemine dökülen civa vakumlu süpürgeler ile temizlenmemelidir.

Eliminasyonun artırılması, metalik veya inorganik civanın atılımında diyaliz, hemoperfüzyon veya tekrarlanan aktif kömür dozları etkili değildir. Ancak diyaliz böbrek yetmezliğinde civa-şelatör kompleksinin atılımını arttırabilir. Kronik metil civa zehirlenmesinde enterohepatik dolaşımı engellemek için poliotil resin oral yoldan etkili olabilir.

Korunma, civa zehirlenmesinden civa ve civalı bileşiklere maruz kalmayı azaltarak korunulabilir. Amerikan Yiyecek ve ilaç idaresi (FDA) doğurganlık çağındaki kadınların ve çocukların kılıç balığından, köpek balığı etinden, uskumrudan tamamen sakınmalarını; yengeç ve tuna balığının ise kısıtlı tüketmelerini önermektedir. Civalı termometrelerin kırılması sonucu çevreye dağılan civa parçacıkları buharlaşarak zehirleyici etki oluşturabilir. Civalı termometre kullanımından sakınılmalıdır. Okullarda civanın deneylerde kullanılması tekrar değerlendirilebilir. Civa ve benzeri toksik maddelerin güvenli bir şekilde saklanması, öğretmenlerin bu konuda dikkatlerinin çekilmesinin civa zehirlenmesinden korunmada faydası olabilir. Tiomersol, civa içeren ve aşılarda bozulmasını engellemek için aşılara eklenen koruyucu bir maddedir (72). Tiomersolün zararlı yan etkileri kanıtlanmamıştır. Ancak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), tiomersolün aşılarda önlem olarak kullanılmamasını önermektedir (73). Dünya Sağlık Örgütü ise (WHO) tiomersolün aşılarda kullanılabileceğini belirtmiştir (74). Diş dolgusunda kullanılan dental amalgamın civa toksitesine yol açabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak civanın tüm formları yüksek dozlarda sağlık üzerine yan etkiye sahiptir.

2.2 NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)

Enolaz yaygın olarak bulunan glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolaz' ın bir izomeridir (75). Enolaz, 2- fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik bir enzimdir. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α , β , γ). Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir. Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS' da önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da; SSS' ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS' daki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (76).

Glikolitik yolda 11 farklı enzim bulunmaktadır. Bazı enzimlerin çok sayıda dokuya spesifik izoenzimleri bulunmakta ve her biri ayrı genler tarafından kodlanmaktadır. Hipoksi durumunda glikolitik enzimlerin transkripsiyon hızları kas hücrelerinde koordine olarak indüklenir. Benzer olay endotel hücrelerinde de tarif edilmiştir (77).

2.2.1 NSE'NİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

1965 yılında Moore ve ark. iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteini izole etmiştir. Daha sonraki yıllarda 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik kriterlere göre NSE ile aynı olduğu gösterilmiştir. Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi gliyal hücrelerde saptandığından nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En asidik form NSE, en az asidik form NNE şeklinde gösterilmiştir (78- 80) .

Enolaz α , β , γ alt birimlerinden oluşan dimerik bir enzimdir. $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$ şeklinde beş dimerik izoenzim ayırt edilmiş, $\beta\gamma$ izoenzimi ayırt edilememiştir (81- 83).

NSE ve NNE magnezyum varlığında 2 fosfoglisereta yüksek affinite göstermektedir. NNE üre, klorür ve ısıya oldukça hassas olmasına karşın NSE ısı klorür ve üreye belirgin direnç göstermektedir. NNE 0,5 M NaCl içinde 15 dakikada tamamen inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için 3 saat kadar süre gerekmektedir. NNE 3 M

üre konsantrasyonunda 10 dakikada inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için daha yüksek üre konsantrasyonu gerekmektedir (81, 84) .

2.2.2 NSE' NİN SAPTANDIĞI DOKULAR

Dokularda α izoenzimi en yaygın olarak bulunmaktadır. Kas enolazı $\alpha\alpha$, karaciğer enolazı $\beta\beta$ dimerlerinden oluşur. NSE α ve γ dimerlerinden oluşur. Beyinde en fazla $\alpha\alpha$ dimerleri bulunmakla beraber $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ dimerleri de bulunmaktadır (81, 83, 85).

NSE nöronların stoplazmasında ve periferel santral nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) lokalizedir (82). APUD hücreli nöroendokrin tümörlere (nöroblastoma, retinoblastoma, tiroid medüller ca, pankreas islet hücreli ca, karsinoid tm, feokromasitoma ve küçük hücreli akciğer ca) spesifik bir markerdir. Ayrıca septik sok, pnömoni ve nöral travmalarda NSE düzeyinde yükselmeye neden olabilir (86- 90).

Değişik insan ve sıçan dokularında NSE' nin dağılımı Tablo 2.4' te beyin dokusunda önemli miktarda bulunan NSE' nin dağılımı ise Tablo 2.5' te gösterilmektedir (91, 93).

Tablo 2.4. NSE'nin değişik insan ve sıçan dokularındaki miktarları (91)

	Sıçan	İnsan	
Doku	(ng/NSE/mg protein)	(ng/NSE/mg protein)	İmmünohistokimyasal NSE lokalizasyonu
Beyin	12.500	14.000	Nöronlar ve nöroendokrin hücreler
Pineal bez	2,650	8,060	Pinealositler
Adrenal bez	250	-	-
Korteks	-	100	Saptanmamış
Medulla	-	940	Kromaffin hücreleri
Tiroid bezi	150	250	Saptanmamış
Kas	9	-	Saptanmamış
Karaciğer	4	3	Saptanmamış

Karaciğer ve kastaki çok düşük NSE düzeyleri periferal sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir. NSE nonnöronal dokularda da saptanabilmektedir. Böbrekte makula densa hücreleri, henle kulpunun epitel hücreleri, kalpte iletim sistemi, akciğerlerde bronş epitel hücreleri ve tip 2 pnömositlerde saptanmıştır (91, 92).

Tablo 2.5. NSE ve NNE'nin beyin dokularına dağılımı(93)

	NSE	NNE
Glial Hücreler		
Astrositler	-	+
Oligodendrositler	-	+
Radyal glial hücreler	-	++
Ependimal hücreler	-	+
Nöronlar		
Satellit sepet hücreleri	++	+
Purkinje hücreleri	+++	-
Golgi tip 2 hücreleri	+++	-
Granüllü hücreler	++	-
Derin serebellar nöronlar	++++	-
Hipokampus		
Non-Piramidal nöronlar	++++	-
CA 3 piramidal nöronlar	+++	-
Dentat granüllü nöronlar	++	-
CA 1 ve 2 nöronlar	+	-
Korteks		
Non piramidal nöronlar	++++	-
Yüzeyel piramidal hücreler	++	+
Derin piramidal hücreler	+++	-
Subkortikal nükleuslar		
Kompakt nöronlar	+	-
Retiküler nöronlar	++++	-
Striatal nöronlar	+	-
Pallidal nöronlar	++++	-

2.2.3 NSE ANALİZİ

Serumda NSE ELİSA ve immünoradyometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Hiperlipemi ve hiperbilirubinemi NSE düzeyini etkilemektedir. Nörospesifitesi nedeniyle enolazın $\gamma\gamma$ izoformu özellikle ilgi alanındadır. $\alpha\gamma$ izoformu eritrositlerde bol olduğundan hemolizin plazmada NSE düzeyini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (94, 95).

Dokularda NSE düzeyleri oldukça düşüktür ve doğum sonrasında ilk günler içinde düzeyi hızla yükselmektedir (96, 84).

2.2.4 NSE ve S-100' ÜN İNCELENDİĞİ HASTALIKLAR

NSE ve S-100 proteinin salınım şekilleri kompleks nöroglial etkileşimleri gösterilebilmektedir (97). Klinikte nörolojik belirti ve semptomların gelişmediği hastalarda geçici salınım serebral hasardan ziyade mikroemboli ve kompleman aktivasyonu sonucu kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile birlikte olabilmektedir.

Serum ve BOS'da NSE ve S100 proteinlerinin ölçümü

1. Hasara uğrayan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde,
2. Hastalık prognozunun saptanmasında,
3. Hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde,
4. Hastalıkların ayırıcı tanısında,
5. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir.

2.3 S100 PROTEİNLERİNİN TARİHÇESİ

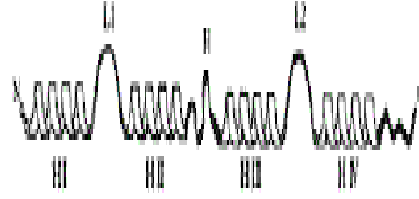
Beyine özgü proteinler olup ilk olarak 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından tanımlanmıştır (98). S100; omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır

(99). Bu ailenin S100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100 doygun amonyum sülfat solusyonunda eritilebilir olmasıdır (100). Bu protein ailesine ait olan üyeler; birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, sitoskeletin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum homeostazını sağlarlar (101). 1978 yılında bu faktörün aslında S100 β ve S100 α adında iki farklı protein olduğu bulunmuştur (102). S100 proteinlerinin kromozomsal lokalizasyonu 1995' te belirlendikten sonra isimlendirme S100 β ' dan S100B' ye, S100 α ' dan S100A1' e değiştirilmiştir (103). Sonraki on yılda deneysel araştırmalar S100B' nin özel fonksiyonları üzerine yoğunlaşırken klinik ortamlarda da S100B daha sık kullanılır hale gelmiştir.

2.3.2 S100 PROTEİNLERİNİN YAPISI VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

S100 protein ailesi küçük (9-13 kDa) ve asidik proteinlerden oluşur. S100 proteini omurgalılarda kalsiyum bağlayıcı proteinler ailesinin en geniş alt grubunu oluşturur (104) . Şimdiye kadar saptanan 25 üyesi vardır: S100A1-A18, profilagrin, trikohyalin, repetin, S100P, S100Z, S100B ve S100G' dir. Bunlar (S100G hariç) homodimerik yapı oluştururlar ve dimerizasyon biyolojik aktiviteleri için önemlidir.

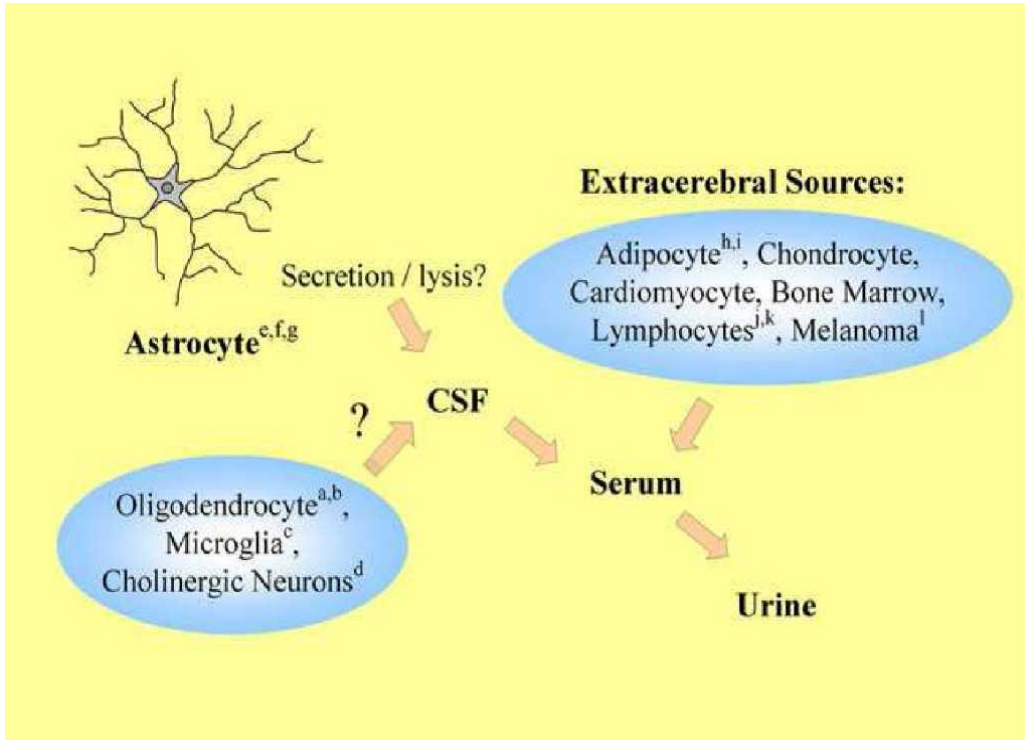
Bu protein ailesi, Amonyum Sülfatta %100 çözünmeleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. Yapılan analizler sonucu S100B ve S100A1' in EF- el tipi olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir (105). S100B' nin belirlenebilir bir karbonhidrat, yağ, nükleik asit yada fosfat içeriği yoktur. Aminoasit dizilimi açısından oldukça korunmuş bir yapısı vardır (106) . S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler (Şekil 2.4). Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır. Karboksil ucundaki bölgenin kalsiyuma afinitesi diğerinden 100 kat daha yüksektir (107) . Aynı zamanda 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayarak Ca⁺² bağlama kapasitesi değişebilmektedir (108- 111).



Şekil 2.4. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri(L1-L2) ve tersiyer yapıda katlanacak olan heliksler (107)

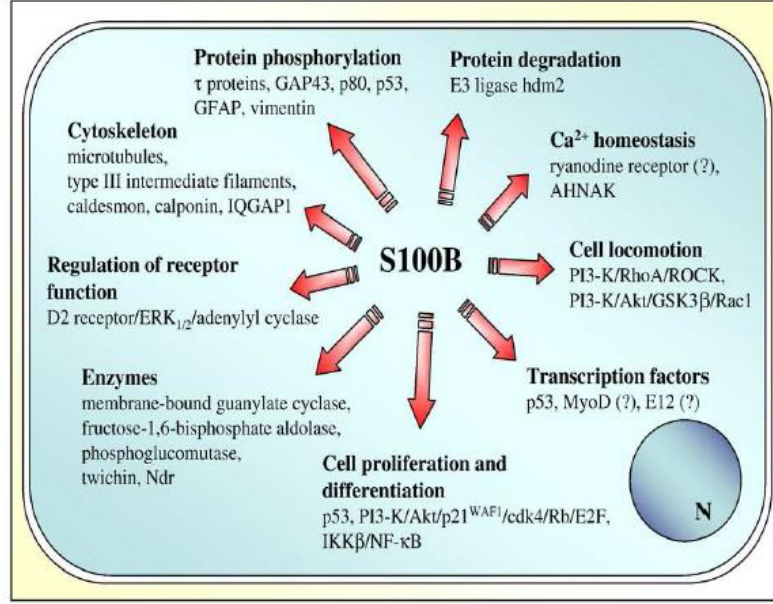
2.3.3 S100B PROTEİNİN KLİNİK KULLANIMI İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

S100B 10.5 kDa ağırlığında bir S100 proteini üyesi olup EF- el tipi kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir. Hücre içi proteindir. S100B 21. Kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır (Bu yüzden Down Sendromunda S100B ekspresyonu artar) (112). Alfa-beta ile beta-beta heterodimerleri S100B proteini olarak tanımlanır ve sinir dokusu için (alfa-beta izoformu gliyal hücrelerde, beta-beta izoformu beyin astrosit ve Schwann hücrelerinde yer alır) yüksek oranda özgüdür. S-100 proteinleri Schwann hücreleri, melanositler, gliyal hücreler, kondrositler, adipositler, myoepitelyal hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunur. Ancak en çok beyinde astrositlerden eksprese edilir (Şekil 2.5) (113).



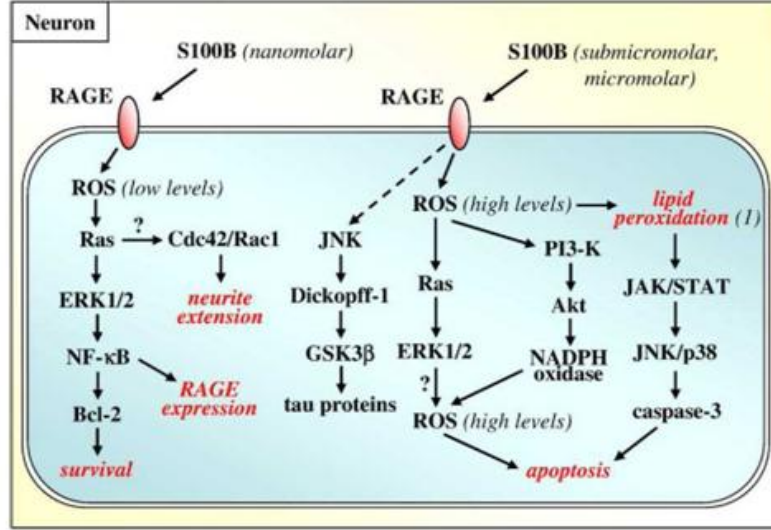
Şekil 2.5 . Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı (113)

S100B hücre içinde (intraselüller) kinazların aktivasyonunu engelleyerek protein fosforilasyonunu inhibe ederler; enzimlerin aktivasyonu veya inhibisyonunda rol alırlar; ara filamentler (IF), miyozin ve tropomiyozin ile etkileşerek hücre iskelet oluşumunda önemlidirler; ayrıca hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü, transkripsiyon, sinyal iletimi ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde görev yaparlar (Şekil 2.6) (113) .



Şekil 2.6. S100B proteinin ekstraselüler alanda etkileri (113)

S100B Hücreler arası (ekstraselüller) alanda nöronlar, astrositler, mikroglialar, inflamasyon hücreleri, epitel ve endotel hücreleri üzerinde konsantrasyona bağlı olarak tropik ya da toksik etkileri vardır. Hücreler arası alanda düşük (nanomolar) konsantrasyonlarda S100B, nöron büyümesi ve astrosit proliferasyonunu uyarır (Şekil 2.7). Ancak yüksek (mikromolar) konsantrasyonlarda, invitro şartlarda nörotoksik etkisi mevcuttur (114, 115). S100B' nin mikromolar konsantrasyonları glikolizasyon ürünleri reseptörü (RAGE) ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açar bu da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip caspas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirir (126,129). Bir başka literatür bilgisinde S100B' nin, L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini artırarak (128) ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p25) up-regüle ederek apoptozu indüklediği belirtilmektedir (Şekil 2.7) (126,130).



Şekil 2.7. S100B proteinin ekstraselüler alandaki konsantrasyonuna bağlı olarak nöronlardaki etki mekanizmasının şematik görünümü (114)

S100B' nin yüksek (mikromolar) konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde NO sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve İnterferon-gama ile beraber çalışır. Bu da bize, s100B' nin nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (116).

S100B glial hücreler ve glial hücrelerle nöronlar arasındaki etkileşimi düzenleyen sitokin benzeri aktiviteler gösteren sekretuar bir proteindir. Bu etkileri için RAGE gerekliliği bilinmektedir. Astrositlerden S100B salınımı (serum, oksijen ve glikoz yokluğu) metabolik stres altında olur (117, 118). S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda görev alır (119, 120) . Ayrıca transgenik farelerde yapılan çalışmalarda hipokampus dentritlerinde S100B' nin yüksek dansitede olduğu ve özellikle ilk bir yıllık dönemde, nörofibriller ağların oluşması için gerekli olduğu bildirilmiştir (121). GAP-43 (nöromodulin) ve S100B proteini, nöronal gelişim açısından ve plastisite açısından önemlidir (122).

S100B Proteininin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar:

S-100B proteini bir Ca^{++} bağımlı protein olup nörotrofik (nöron besleyici) ve nöroprotektif (nöron koruyucu) özelliğe sahip olup yapımı iskemide artar (58, 123) .

S100B protein yüksekliği öncelikle travmatik beyin hasarında serum ve beyin omurilik sıvısında yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu öngörebilen bir belirteç olarak düşünülerek çalışılmaya başlanılmıştır. Beyin omurilik sıvısında S100B seviyelerinin, serebrovasküler olay ya da enfarktın klinik derecesi ve büyüklüğü ile bağıntılı olarak arttığı gösterilmiştir (124- 126).

Akut iskemik inme sonrası S100B artışı, olaydan sonra 2-3 gün içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında S100B' nin 2-24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olayların iskemik inmelere göre daha yüksek S100B düzeylerine yol açtığı düşünülmektedir (124) .

Birçok araştırmacı S100B konsantrasyonu ile enfarkt hacmi ve klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Kardiyak arrestten sonra meydana gelen hipokside de komanın klinik derecesi ile S100B konsantrasyonları arasında bir ilişki mevcuttur (123).

S100B konsantrasyonu, tümör kütlelerini ve tedavinin etkisini belirlemektedir. S100B konsantrasyonunun azalması tedaviye cevap verildiğini, artan S100B düzeyi ise tümörün geliştiğini gösterir. Dolaşımdaki S100B düzeyi melanom gibi kanserlerde tedavinin yönünü tayin etmede belirleyici olmaktadır (127- 129).

Özellikle de kalp cerrahları, S100B' yi kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporal sirkülasyon sırasında oluşan serebral iskemik hasarı saptayabilen biyolojik bir marker olarak kabul etmektedirler. S100B düzeylerinin dolaşımsal arrest veya bypass zamanı süresiyle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, nörolojik komplikasyonların sayısı ve S100B arasında da bir bağlantı vardır. Kardiyak cerrahide tespit edilen S100B kaynağının beyinden mi yoksa vücudun başka bir yerinden mi kaynaklandığına dair süregelen bir tartışma vardır. Kasların ve diğer yumuşak dokuların S100B monomerleri içerdiği onaylandığına göre açıkça görülüyor ki; kardiyak cerrahide, toraks boşluğuna sızan kan dolaşıma geri dönmesi için genellikle kardiyotomi aspiratörleri tarafından toplandığından, mediastinum ve kalp kası S100B kaynakları olarak değerlendirilmelidir. Bu durum herhangi bir beyin hasarı görülmezsizin S100B konsantrasyonunu

arttırabilir. S100B ve nöropsikolojik problemler arasında da korelasyon bulunmuştur. Alzheimer hastalığı, Down sendromu, Amyotrofik Lateral Skleroz, Multipl Skleroz, Şizofreni ve depresyonda, kan ve BOS S100B seviyelerinin artışı gözlenmiştir (98,123,130,131).

Beyine özgü proteinlerden özellikle S100B ölçümü beyin hasar indeksini göstermede önemlidir. Henüz klinik muayene ve kraniyal USG ile bulguların saptanamadığı dönemde S100B serumda yükselir; erken tanı belirteci olarak anlamlıdır. Gazaalo ve arkadaşları ventrikül içi kanaması (IVH) olan prematür bebeklerde veya hipoksik-iskemik ensefalopatili (HIE) matür bebeklerde serum S100B' nin klinik ve USG bulgularından 48-72 saat önce arttığını tespit etmişlerdir (132). Hipoksik iskemik ensefalopati veya doğum asfiksisine maruz kalan term bebeklerde kord kanında yüksek S100B düzeyleri saptanmıştır (133). Kord kanı S100B konsantrasyonları anormal serebral hemodinamik yapı ve hemorajinin yaygınlığı ile orantılıdır (132,134). Şiddetli asfiksili bebeklerde ve kanama sonrası ventrikül dilatasyonu oluşan bebeklerde BOS S100B konsantrasyonları beyin lezyonunun genişliği ile uyumludur (135). İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi yüksek riskli gebeliklerde kord kanında saptanan yüksek S100B düzeyleri fetoplental perfüzyon yetersizliğine bağlı beyin hasarını gösterir (136, 137). Amniyon sıvısındaki S100B düzeyleri sağlıklı gebeliklerde gestasyonel yaş ile uyumludur, ancak trizomi 21 gebeliklerinde sağlıklı gebeliklere göre 1.5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (138, 139). Bu nedenle S100B yüksek konsantrasyonları trizomi 21 erken tanısında kullanılabilir (140). İdrarlarında yüksek S100B konsantrasyonu saptanan prematür bebeklerde daha sonra serebral kanama ve beyin hasarı geliştiği gözlenmiştir (141). Ventrikül içi kanaması olan bebeklerde idrar S100B düzeyleri ilerleyici artış gösterir ve doğumdan sonra 72. saatte pik yapar (137).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Polikliniğine ve Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 20 Şubat - 3 Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve akut civa zehirlenmesi tanısı alan 53' ü kız, 32' si erkek toplam 85 kişi hasta grubu olarak alındı. Çalışmanın kontrol grubuna ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran intoksikasyon ve nörolojik bulguları olmayan; farklı tanılar için kan örneği alınacak olan, hastalarla yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılımda sağlıklı 50' si kız, 35' i erkek toplam 85 gönüllü alındı. Kahramanmaraş ili Afşin, Elbistan ve Göksun ilçelerinde ve Gaziantep ilinde bazı okulların laboratuvarlarında çocuklar kaza ile civaya temas etmişler. Bazı öğrenciler civaları evlerine götürerek civayla oynamış, sobaya atmış ve diğer aile bireylerinin de solunum yoluyla veya dokunarak maruz kalmalarına neden olmuştur. Mide bulantısı, baş ağrısı, ürtiker gibi şikayetlerle başvuran ve civa ile temasları olduğu bilinen hastalardan kan ve idrar civa düzeylerini belirlemek amacıyla örnekler alındı. Kan civa düzeyi 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar civa düzeyi 15 µg/l' nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum civa düzeyleri hastaneye geldikleri anda spot kanda bakıldı. Yine ilk hastaneye başvuruda idrar civa düzeyleri çalışılması için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Aynı anda kanda S100 beta proteini ve NSE düzeyi çalışılması için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları alındı ve -20°C' de saklandı. Çalışma yapılmadan önce kan örnekleri +4 C° de çözünmeye bırakıldı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında S100 beta proteini ve NSE düzeyi çalışıldı. Kan ve idrar civa düzeyleri Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü ve Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla Ankara Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü Laboratuvarında ICP-MS (Inductively coupled plasma-mass spectrometer) yöntemi ile çalışıldı. Akut civa zehirlenmesinin S100 beta proteini ve NSE düzeyi ile ilişkisini araştırmak için alınan kan örnekleri AWARENESS marka CHEMWELL 2910 model EIA cihazında Biometra S100 beta proteini ve Biometra NSE ticari ELISA kitleri ile çalışıldı. Hastalar 6-12 yaş ve 13-18 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her

grubun bulguları bu yaşlardaki kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların anamnezleri alındı, fizik muayene bulguları kaydedildi. Çalışma gruplarının verileri karşılaştırılırken Independent Samples t-test testi kullanıldı. Verilerde p değerinin < 0,05 olması anlamlı farklılığın bulunduğu şeklinde yorumlandı.

Çalışmamız 12.06.2012 tarihinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun 2012/11-07 karar no ile onay almış olup, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013/1-18D no' lu proje ile desteklenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi;

Hasta grubu için

- Cıvaya maruz kalmaları
- Kan cıva düzeyinin 10 µg/l' nin üzerinde ve/veya idrar cıva düzeyinin 15 µg/l' nin üzerinde olması

Kontrol grubu için

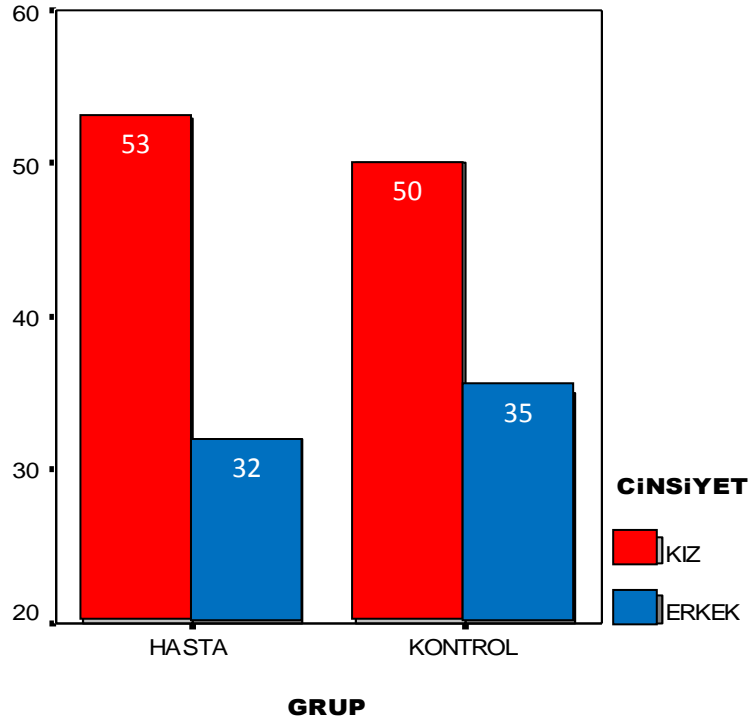
- Cıvaya maruz kalmamaları
- İntoksikasyon ve nörolojik bulguları olmayan sağlıklı gönüllüler

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; civa zehirlenmesi olan grubun (hasta) % 62,4' ü (53) kız, kontrol grubunun % 58,8' i (50) kız olarak saptandı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,638$) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Grup	Cinsiyet			p
	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	
Kontrol	50 (58,8)	35 (41,2)	85 (100)	0,638
Hasta	53 (62,4)	32 (37,6)	85 (100)	

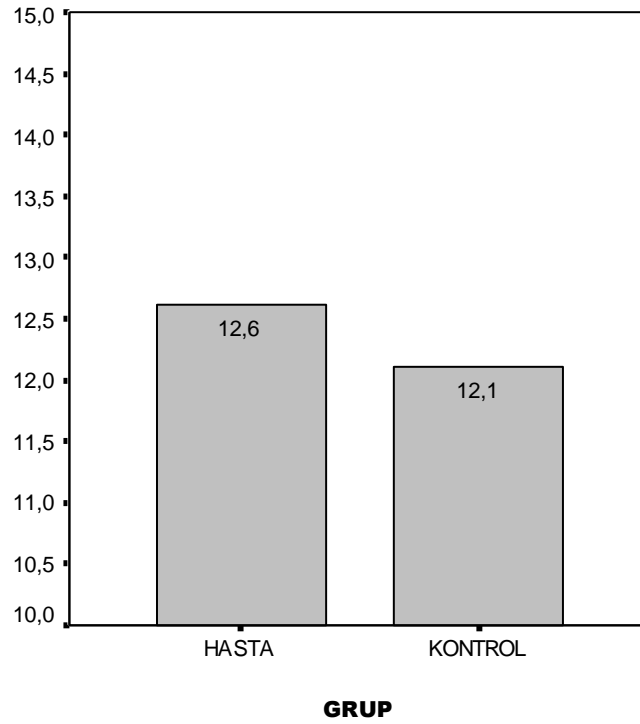


Şekil 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Civa zehirlenmesi olan grubun yaş ortalaması $12,6 \pm 2,1$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $12,1 \pm 3$ idi. Yaş bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,211$) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının yaşları

Grup	Yaş		P
	Ortalama \pm ss	min – max	
Kontrol (n=85)	$12,1 \pm 3$	6 - 17	0,211
Hasta (n=85)	$12,6 \pm 2,1$	6 - 17	



Şekil 4.2. Çalışma gruplarının yaşları

Hasta ve kontrol grubundaki ortalama kan NSE düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki NSE düzeyi $279 \pm 166,1$ ng/ml iken kontrol grubundaki $72 \pm 44,8$ ng/ml idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

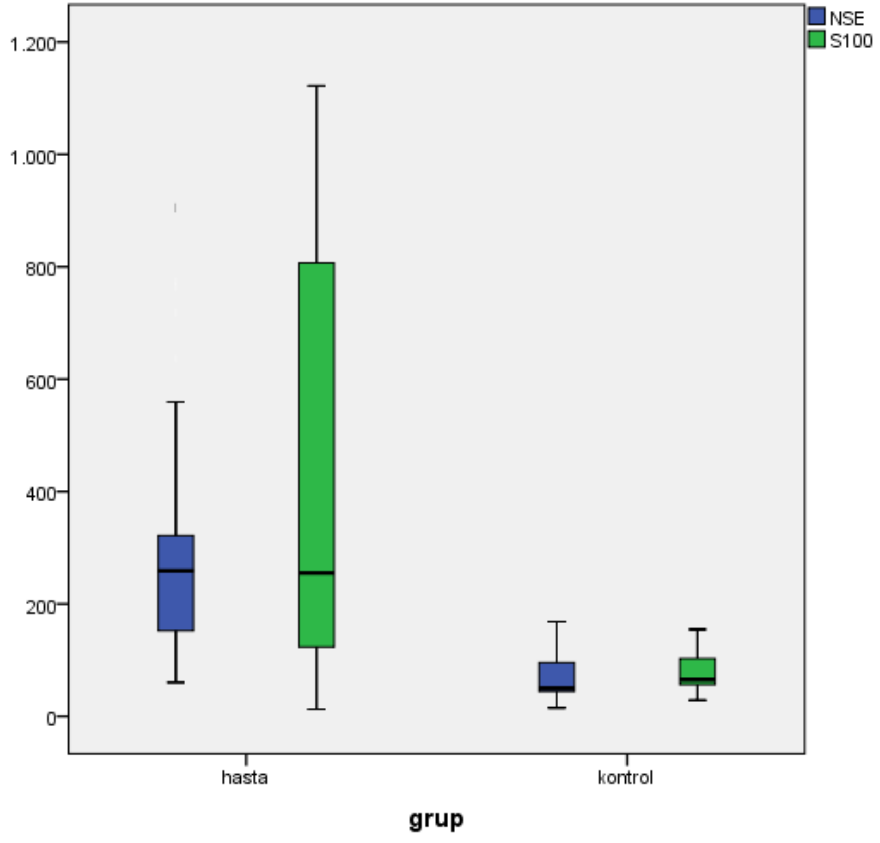
Hasta ve kontrol grubundaki ortalama kan S100B düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki S100B düzeyi $468,4 \pm 345,2$ pg/ml iken, kontrol grubundaki S100B düzeyi 78 ± 33 pg/ml idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.4, Şekil 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki NSE düzeyleri

Grup	NSE (ng/ml)		
	Ortalama \pm ss	min - max	p
Kontrol (n=85)	$72 \pm 44,8$	5,4 – 285,4	< 0,001
Hasta (n=85)	$279 \pm 166,1$	60,2 – 904,9	

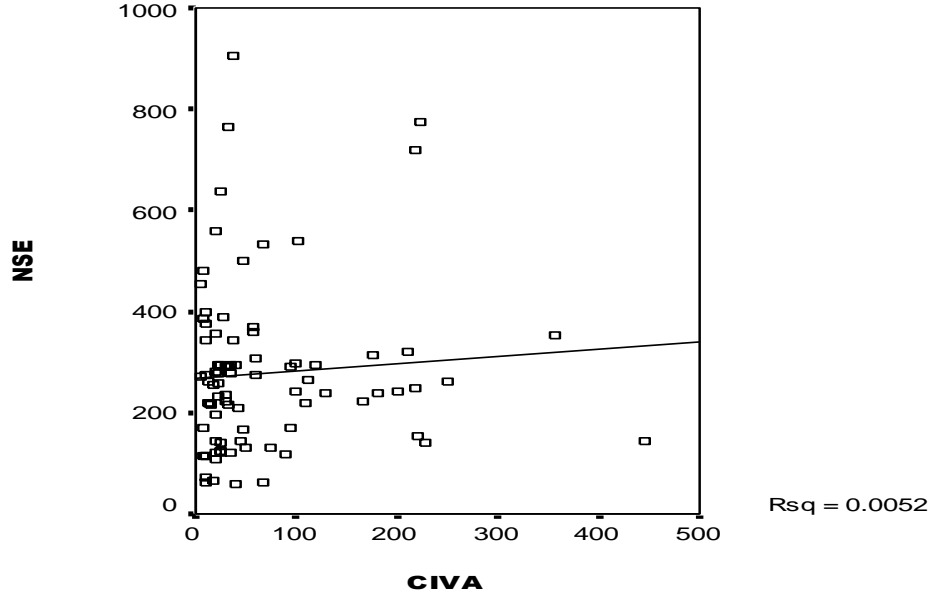
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki S100B düzeyleri

Grup	S100B (pg/ml)		
	Ortalama \pm ss	min - max	p
Kontrol (n=85)	78 ± 33	8,5 – 173,6	< 0,001
Hasta (n=85)	$468,4 \pm 345,2$	12,7 – 1122	

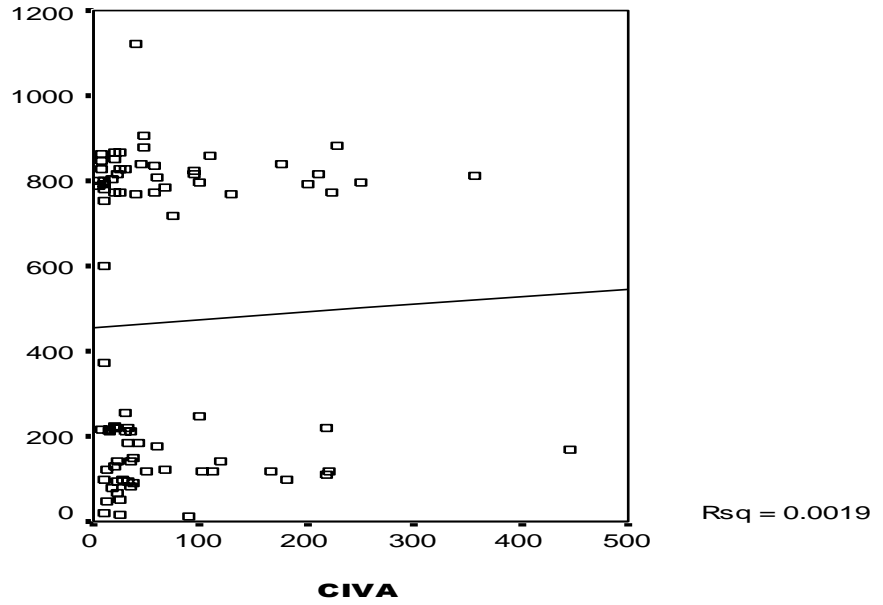


Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki NSE- S100B düzeyleri

Hasta grubunda ortalama kan civa düzeyinin, NSE ve S100B ile arasındaki ilişki incelendiğinde, civa ile NSE ve S100B arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,512$ $r=0,072$, $p=0,691$ $r=0,044$) (Şekil 4.4, Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Hasta grubundaki civa düzeyi ile NSE arasındaki ilişki

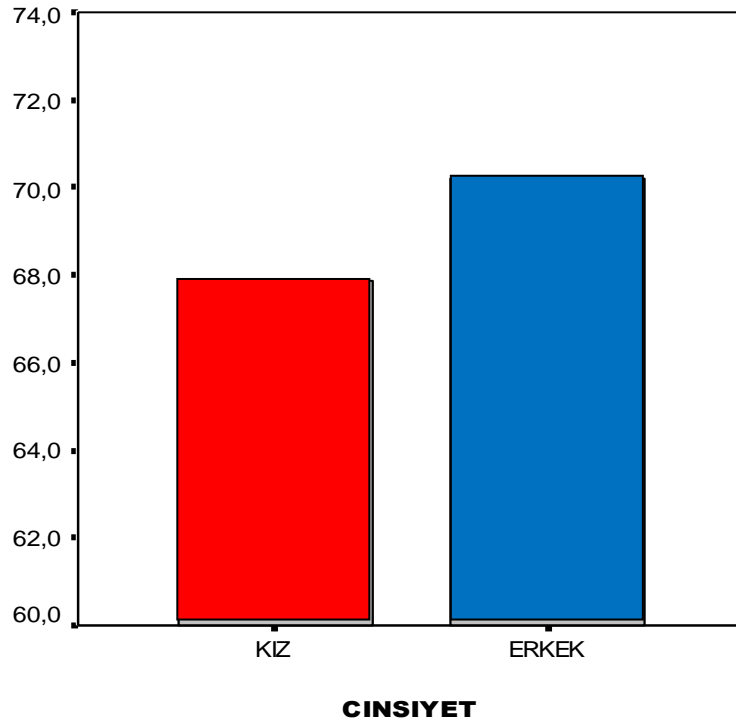


Şekil 4.5. Hasta grubundaki civa düzeyi ile S100B arasındaki ilişki

Hasta grubundaki kızlarda ortalama kan civa düzeyleri $67,8 \pm 79,8 \mu\text{g/l}$ iken erkeklerde $70,2 \pm 89,8 \mu\text{g/l}$ idi. Kızlardaki civa düzeyleri ile erkeklerdeki civa düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,901$) (Tablo 4.5, Şekil 4.6).

Tablo 4.5. Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri

Cinsiyet	Cıva düzeyi Ortalama \pm ss ($\mu\text{g/l}$)	p
Kız (n=53)	$67,8 \pm 79,8$	0,901
Erkek (n=32)	$70,2 \pm 89,8$	

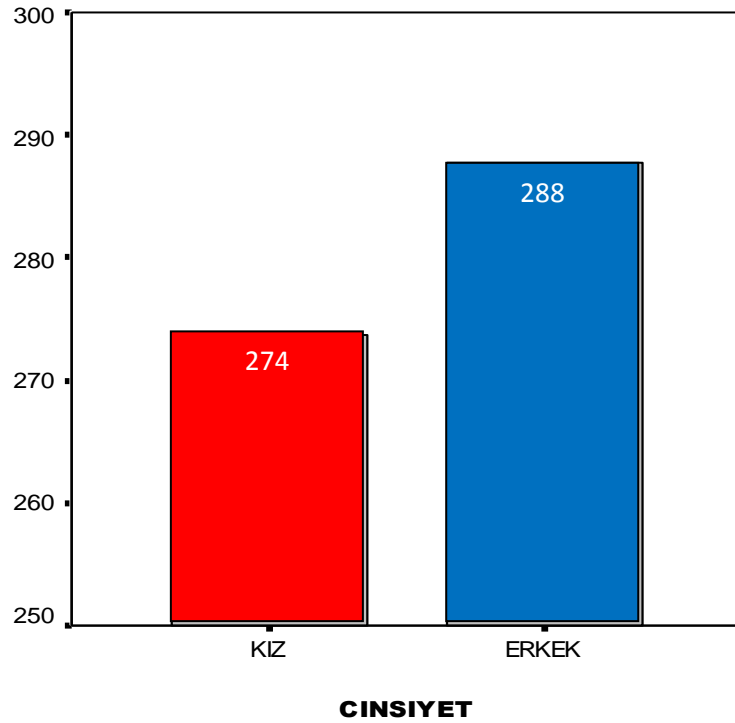


Şekil 4.6. Hasta grubundaki cinsiyete göre civa düzeyleri

Hasta grubundaki kızlarda ortalama kan NSE düzeyi $273,7 \pm 151,3$ ng/ml iken erkeklerde $287,7 \pm 190,2$ ng/ml idi. Cinsiyetler arasında NSE düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,709$) (Tablo 4.6, Şekil 4.7).

Tablo 4.6. Hasta grubundaki cinsiyete göre NSE düzeyleri

Cinsiyet	NSE düzeyi Ortalama \pm ss (ng/ml)	p
Kız (n=53)	$273,7 \pm 151,3$	0,709
Erkek (n=32)	$287,7 \pm 190,2$	

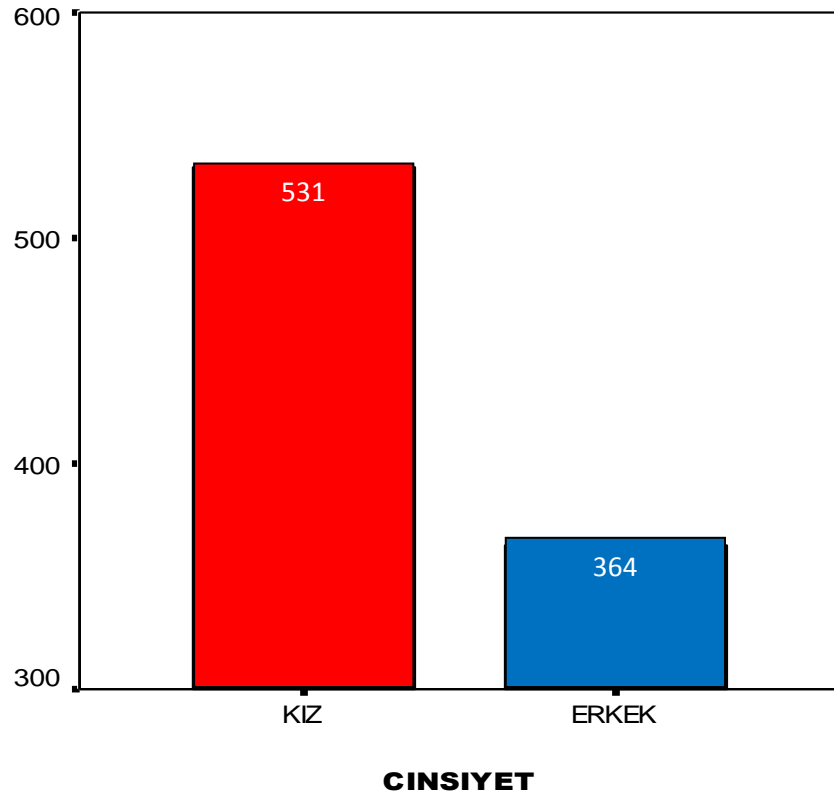


Şekil 4.7. Hasta grubundaki cinsiyete göre NSE düzeyleri

Hasta grubundaki kızlarda ortalama kan S100B düzeyi $531,4 \pm 330$ pg/ml iken erkeklerde $364,1 \pm 349,5$ pg/ml olarak bulundu. Kızlardaki S100B düzeyi erkeklerden istatistiksel olarak yüksekti ($p=0,03$) (Tablo 4.7, Şekil 4.8).

Tablo 4.7. Hasta grubundaki cinsiyete göre S100B düzeyleri

Cinsiyet	S100B düzeyi Ortalama \pm ss (pg/ml)	p
Kız (n=53)	$531,4 \pm 330$	0,03
Erkek (n=32)	$364,1 \pm 349,5$	



Şekil 4.8. Hasta grubundaki cinsiyete göre S100B düzeyleri

Hasta grubunda 6-12 yaş aralığında olanların civa düzeyleri ortalama $54,7 \pm 64,2$ $\mu\text{g/l}$ iken 13-18 yaş aralığında olanlarda 80 ± 95 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı. Civa düzeyi bakımından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,164$) (Tablo 4.8, Şekil 4.9).

Hasta grubunda 6-12 yaş aralığında olanların ortalama kan S100B düzeyi $403,5 \pm 326$ pg/ml iken 13-18 yaş aralığında olanlarda $520,9 \pm 354,6$ pg/ml olarak bulundu. S100B düzeyi bakımından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,120$) (Tablo 4.9, Şekil 4.9).

Hasta grubunda 6-12 yaş aralığında olanların ortalama kan NSE düzeyi $262,2 \pm 116,8$ ng/ml iken 13-18 yaş aralığında olanlarda $292,5 \pm 197,3$ ng/ml olarak bulundu. NSE düzeyi bakımından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,383$) (Tablo 4.10, Şekil 4.9).

Tablo 4.8. Hastaların yaş grubuna göre civa düzeyleri

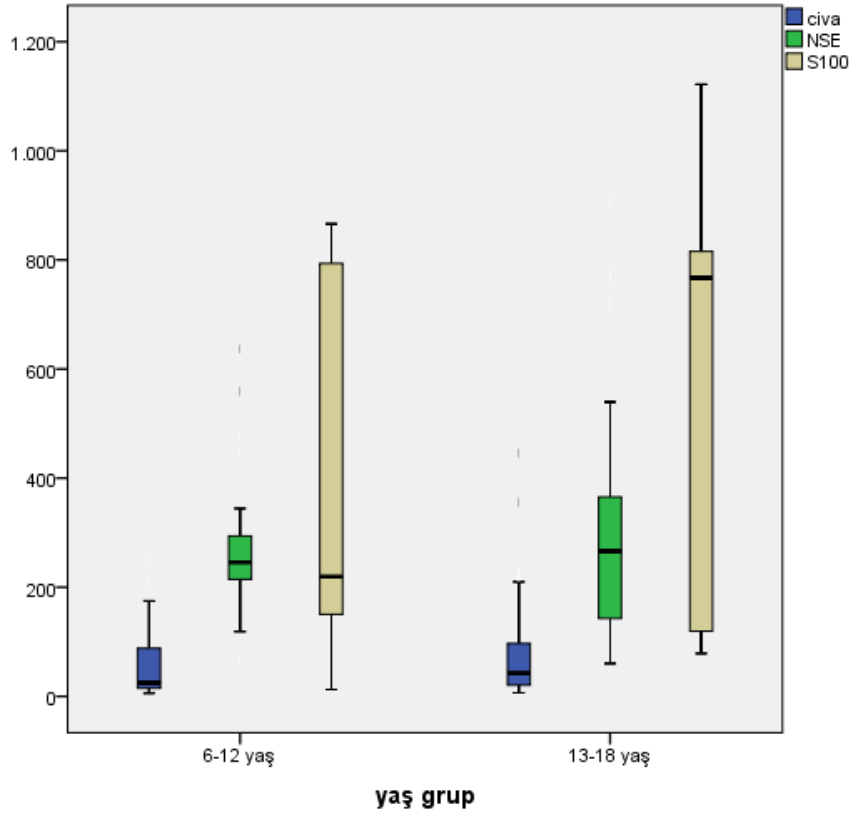
Yaş Grupları	Civa düzeyi Ortalama \pm ss ($\mu\text{g/l}$)	p
6-12 (n=38)	$54,7 \pm 64,2$	0,164
13-18 (n=47)	80 ± 95	

Tablo 4.9. Hastaların yaş grubuna göre S100B düzeyleri

Yaş Grupları	S100B düzeyi Ortalama \pm ss (pg/ml)	p
6-12 (n=38)	$403,5 \pm 326$	0,120
13-18 (n=47)	$520,9 \pm 354,6$	

Tablo 4.10. Hastaların yaş grubuna göre NSE düzeyleri

Yaş Grupları	NSE düzeyi Ortalama \pm ss (ng/ml)	p
6-12 (n=38)	262,2 \pm 116,8	0,383
13-18 (n=47)	292,5 \pm 197,3	



5.TARTIŞMA

Civa hava, su ve toprakta bulunabilen bir elementtir. Bu ortamlarda elementel ya da metalik civa, inorganik civa veya civa tuzları ve organik civa olmak üzere üç formda bulunur (1,2). Civa oda ısısında sıvı halde olan tek metal olup, gümüş beyazı rengi ile ilgi çeker (3). Yüksek buharlaşma basıncı nedeni ile uçucu olabilmektedir. Farklı oksidasyon dereceleri mevcuttur ve farklı organomerkürik bileşikler oluşturabilmektedir. Bu özellikleri civanın toksisitesine katkıda bulunmaktadır. Önem sırasına göre civa zehirlenmesinde santral sinir sistemi ve böbrekler etkilenmektedir (4).

Civa ciltten temasla nöropatik etki yapabilmektedir. Literatürde Çin’ de anal fissür üzerine uygulanan civalı bitkisel karışımdan sonra hastada deri döküntüsü, anemi, saç dökülmesi, periferik nöropati, kas atrofisi ve gastrointestinal bulgular görülmüştür (139).

Elementel civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi civanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiş ve civanın multiple skleroz, alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra gençlerdeki otistik davranışların etiolojisinde civa zehirlenmesi de suçlanmaktadır (44,47). İntensiyonel tremor, aşırı tükrük artımı, heyecanlanma, uykusuzluk, huzursuzluk gibi psikiyatrik belirtiler ve utangaçlık görülür (6).

Llop ve arkadaşlarının 2012 Aralık ayında yapmış oldukları bir çalışmada; ağır metal maruziyeti sonucu meydana gelen nörotoksitenin cinsiyet farklılığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu konuda pubmedde yayınlanmış 20 çalışmayı karşılaştırmışlar. Civa maruziyetindeki kız ve erkek cinsiyeti arasında önemli fark olmadığı saptanmıştır. Kurşun maruziyetinde erkeklerin daha çok etkilendiği; kadmiyum, arsenik ve manganez için çalışmadaki sayının yetersiz olduğu bulunmuştur (140). Bizim çalışmamızda da kızlardaki kan civa düzeyleri ile erkeklerdeki civa düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yaşamın ilk dönemlerinde civa ile temas emzirme döneminden ziyade prenatal dönemde olmaktadır. Nordenhall ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları bir çalışmada, işaretleyerek enjekte ettikleri Hg'nın % 11'inin plasental yolla, % 1.7' sinin anne sütü ile yavruya geçtiği gösterilmiştir (37).

Dorea' nın yapmış olduğu çalışmada ise, düşük doz civa içeren aşılara (thimerosalin, ethylmercury) erken yaşlardaki (fetüs, yenidoğan ve infantlarda) maruziyette kan beyin bariyeri henüz oluşmadığından nörogelişimin daha kötü etkilendiği saptanmıştır (141). Hepatit B, DBT ve hemofilus influenza aşılarını mikroorganizmalara karşı korumak için kullanılan thimerosalinin nörotoksik etkilerini ortadan kaldırmak için Amerikan Pediatri Derneği de bu maddenin aşılarından çıkartılması için çalışmalar yapmaktadır (142). Çalışmamızda civaya maruz kalmış benzer yaş grubu (fetüs, yenidoğan ve infant) hasta bulunmamaktadır.

Polanska ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada organik fosfor ve klorlu pestisitler, poliklorlu bifeniller (PCB), kurşun ve civa içeren kimyasallere maruziyet sonrası hiperaktivite ve dikkat bozukluğu görülmüştür (143). Bizim çalışmamızda civaya maruz kalan çocuk hastaların zaman içinde tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

17 Avrupa ülkesinde Eylül 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında 1875 anne-çocuk grubunun saç örneklerinden civa düzeyi bakılarak bir çalışma yapılmıştır. Civa maruziyeti ile IQ seviyeleri karşılaştırılarak, meydana gelen nörotoksosite nedeniyle tedavideki yüksek sağlık harcamalarına dikkat çekilmiştir. Koruyucu hekimliğin de gereği olarak civa maruziyetini en aza indirmek amaçlanmıştır (144).

Brezilya' da Moreira ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada civaya maruz bırakılan farelerdeki kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Civa maruziyetindeki farelerde kolesterolün yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Bunun da LDL' nin kolesterol taşımasındaki reseptör azlığından değil, düşük yoğunluktaki lipoprotein azalmasından kaynaklandığını göstermişlerdir. Bu azalma karaciğerdeki sentez üzerinden değil de, nefrotoksisiteden kaynaklandığı söylenmiştir. Civaya maruz kalmış farelere verilen Probukol ile hiperkolesterolemi önemli ölçüde azalmıştır. Bu farelerdeki en önemli bulgulardan biri serebellar glial kaynaklı nörotoksisitenin daha fazla gözlenmiş olmasıdır. Çalışma sonucunda civa maruziyetinde hiperkolesterolemi geliştiği ve kalp damar hastalıklarının arttığı, yani civanın kardiyotoksik olduğu kanaatine varmışlardır (145). Çalışmamız nörotoksisiteyi araştırmaya yönelik olup, civa maruziyetindeki nefrotoksisite ve kardiyotoksisite değerlendirilmemiştir.

Yapılan bir çalışmada civaya maruz kalmış serçe kuşunda serebellar nörotoksisite izlenmiştir. Serçenin tüyünde civa düzeyi yüksek bulunmuş olup, yapılan beyin mikroskopik incelemesinde serebellar anormallikler saptanmıştır (146). Civaya maruz kalmış hastalarımızdan ölen olmadığı için patolojik inceleme yapılmadı. Çalışmamız non invaziv olarak nörotoksisiteyi araştırmaktı. Bu nedenle kanda NSE ve S100B protein düzeyi bakmayı hedefledik. Sonuç olarak civaya maruz kalmış hastalarda kontrol grubuna göre nörotoksisite belirteçlerinden kandaki NSE ve S100B protein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bose ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; fare yavrularının nöral kök hücrelerinden oluşturulan bir kültür ortamını civaya maruz bırakmışlar. Civanın hücre canlılığı üzerinde olumsuz etkisinin olduğu, hücre döngüsü düzenleyicileri üzerinden yaşlanma işaretleri oluşturduğu kanaatine varılmıştır. Bu hücrelerin DNA metilasyonunda ise azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada; civaya maruz kalan yetişkin farelerin hipokampuslerinin subgranüler bölgesindeki hücre çoğalmasının azaldığı dikkati çekmiştir. Bu hücre çoğalmasının azalması, hipokampus dentat girus nöron sayılarının ölçümü ile mümkündür. Nörotoksisite saptanan olgularda lezyonun yeri de tedavi açısından önem arz etmektedir (147). Çalışmamızda beyin MR inceleme yapılmamıştır. Gelecekteki çalışmalarda civaya maruz kalmış; kan NSE ve S100B protein düzeyi yüksek çıkmış hastalarda tanıyı koyma ve tedaviyi planlamada kranial MR görüntüleme yapılabilir.

Ho ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; metil civaya maruz kalmış zebrabalığının embriyolarında da MSS üzerinden nörotoksik etkiler görülmüştür. Genom genetik transkripsiyonel analizi sonucunda 88MeHg geninin etkilendiği saptanmıştır. Bu da nörotoksisitenin genom üzerinden embriyoya aktarıldığı sonucuna bağlanmıştır (148). Bizim hastalarımızdan kan NSE ve S100B değeri yüksek olanların gelecek nesilleri de, olası nörotoksisite açısından değerlendirilmelidir.

Yapılan bir çalışmada civaya maruz kalmış maymun modelinde aquaporin AQP1, AQP4 ve AQP11 incelenerek gen düzeyinde nörotoksisite araştırılmıştır. Civaya maruz kalmış grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; AQP1 ve AQP11 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Beynin en çok oksipital lob ve beyinciğin

etkilendiği gözlenmiştir. Beyin ödeminde, nöronal aktivitede su ve iyon hemostazında kritik rol oynayan AQP4 düzeyi düşük olarak saptanmıştır (149).

Amalgam dolgulardan Hg salınması, dolgu sayıları ve toplam amalgam dolgu yüzey oranı ile orantılıdır (56). Woods ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yaşları 8-12 arasındaki 330 çocuğun amalgam diş dolgularından 7 yıl sonra kaynaklanabilecek civa intoksikasyonunun neden olabileceği nörodavranışsal bozukluk ve genetik etkisi koproporfirinojen oksidaz (CPOX) enzim üzerinden araştırılmıştır. Civa etkilenmesi erkek cinsiyette anlamlı bulunmuştur (150).

Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS' da NSE düzeyinin önemli oranda arttığı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da; SSS' ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS' daki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (76).

Wigowska –Sowinska' nın yapmış olduğu bir çalışmada; tarımda yaygın olarak kullanılan ve civa içeren EMTS 15 mg' lık dozlarda 10 gün boyunca farelere yedirilmiştir. Talamusta beyin fonksiyonlarının inhibe olduğu, NSE düzeylerinin ise arttığı saptanmıştır (151).

Benzer çalışmayı Kozik ve arkadaşları 6 mg civayı 4 gün süre ile vermiştir. Böylece daha kısa sürede ve daha az miktardaki civa etkisini araştırmışlar. Serebral ve serebellar etkilenmeye bakılmıştır. Serebral ve serebellar bölgelerdeki beyin fonksiyonlarında azalma görülürken, kan NSE düzeyinde artış izlenmiştir (152). Bizim çalışmamızda da civaya maruziyetle birlikte ortalama kan NSE düzeyleri artmış olup, çalışmamızın insan kaynaklı olması ayrı bir önem taşımaktadır.

Wunderlich ve arkadaşlarının iskemik inme ile başvuran 58 hastayı kapsayan çalışmasında; en yüksek NSE konsantrasyonu ataktan 7 ve 18 saat sonra saptanmış olup 2. ve 4. günleri takiben ise ikinci bir artış gösterdiği belirlenmiştir (126).

Anand ve arkadaşları; akut iskemik stroklu 597 vakayı içeren 12 çalışmayı incelemiştir. Ortalama kan NSE düzeyi ile strok ciddiyeti arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum kan alım zamanına bağlanmıştır. Çünkü NSE düzeylerinin örneklerin alındığı acile başvuru sırasındaki erken dönemden ziyade 24 saat sonra pik

yaptığını belirtmişlerdir (154). Çalışmamızdaki kan NSE düzeyleri, cıvaya maruziyetten en az 24 saat sonra alınmış olup, hastalarımızda yüksek değerlerde olmasını açıklamaktadır.

S100B proteinleri Schwann hücreleri, melanositler, gliyal hücreler, kondrositler, adipositler, myoepitelial hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunur. Ancak en çok beyinde astrositlerden eksprese edilir (113). S100B protein yüksekliği öncelikle travmatik beyin hasarında serum ve beyin omurilik sıvısında yüksek olarak bulunmuştur. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu öngörebilen bir belirteç olarak düşünülerek çalışılmaya başlanılmıştır. Beyin omurilik sıvısında S100B seviyelerinin, serebrovasküler olay ya da enfarktın klinik derecesi ve büyüklüğü ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (124 - 126).

Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; akut iskemik inme sonrası S100B artışı, olaydan sonra 2-3 gün içerisinde en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında S100B'nin 2-24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olayların iskemik inmelere göre daha yüksek S100B düzeylerine yol açtığı düşünülmektedir (124).

Beyine özgü proteinlerden özellikle S100B ölçümü beyin hasar indeksini göstermede önemlidir. Henüz klinik muayene ve kraniyal USG ile bulguların saptanamadığı dönemde S100B serumda yükselir; erken tanı belirteci olarak anlamlıdır (126).

Gazzolo ve arkadaşları ventrikül içi kanaması (IVH) olan prematür bebeklerde veya hipoksik-iskemik ensefalopati (HIE) matür bebeklerde serum S100B'nin klinik ve USG bulgularından 48-72 saat önce arttığını tespit etmişlerdir (132). Hipoksik iskemik ensefalopati veya doğum asfiksisine maruz kalan term bebeklerde kord kanında yüksek S100B düzeyleri saptanmıştır (133).

Blennow ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonucunda; şiddetli asfiksili bebeklerde ve kanama sonrası ventrikül dilatasyonu oluşan bebeklerde BOS'taki S100B konsantrasyonları beyin lezyonunun genişliği ile uyumlu bulunmuştur (135).

Michetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise; intrauterin gelişme geriliği gibi yüksek riskli gebeliklerde kord kanında saptanan yüksek S 100B düzeyleri fetoplental perfüzyon yetersizliğine bağlı beyin hasarını göstermektedir (137).

Vicente ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; gebelik dönemlerinde civaya maruz bırakılan farelerden doğan yenidoğanların nörotoksiteleri ve S100B seviyeleri BOS' ta ölçülmüştür. Gebe farelere MeHg günde 5 mg/ kg dozunda gebeliğin 12. , 13. ve 14. gününde toplam 3 gün verilmiştir. MeHg, beyin dokusunda (hipokampus, korteks ve beyincik) doğumdan 30. güne kadar birikmeye başlamıştır. BOS' taki S100B seviyesi ise 15. günde yüksek iken 30. günde normal sınırlardaymış. Özellikle de hipokampüsteki hücrelerde S100B doğumda en yüksek seviyede iken, serebellum ve serebral korteksteki S100B seviyesinde günler arasında farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlarla civaya maruz kalmış yenidoğan farelerin de civa düzeylerinde artış saptanmış olup, bu farelerin BOS' da ve beyin dokularında S100B düzeyleri yüksek olarak izlenmiştir. Böylece MeHg'nin neden olabileceği beyin hasarının periferik belirteci olarak S100B' nin kullanılabilirliği önerilmiştir (153). Bizim çalışmamız da bu çalışmayı destekler nitelikte olup, insan kaynaklı olması daha da önem kazandırmaktadır. Çalışmamızda civa maruziyetindeki hastalarda S100B değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki akut civaya maruz kalmış çocukların kanlarında NSE ve S100B düzeyleri yüksek olarak saptandı. Literatürde benzer çalışmalar hayvan kaynaklı iken, çalışmamızın insan kaynaklı olması ayrı bir önem taşımaktadır. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Civa; insan hayatında önemli yer tutan ağır metallere biridir. Birçok çalışmada civanın insan vücudundaki olumsuz etkileri belirtilmiştir. Civanın nörotoksik etkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz akut civaya maruz kalmış çocuklardaki nörotoksikite belirteci olan NSE ve S100B düzeylerinin kandaki değişimini göstermeyi amaçladık. Yaptığımız bu çalışma benzer konudaki yayınları destekler nitelikte olup; akut civa zehirlenmesindeki çocukların kanlarında NSE ve S100B düzeyleri yüksek olarak saptandı. Literatürde benzer çalışmalar hayvan kaynaklı iken, çalışmamızın insan kaynaklı olması ayrı bir önem taşımaktadır. Ancak civanın etkisinin uzun dönemde devam etmesi nedeniyle bu hastaların aralıklı takipleri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Tezel H, Korkut ZO, Özata F. Amalgamın hasta sağlığı üzerindeki etkileri. E.Ü. Dişhek. Fak. Dergisi. 2004; 31- 39.
- 2- Şengül İ. Civa zehirlenmesine dikkat. Popüler Bilim Dergisi. Şubat 2006; 144.
- 3- ATSDR, Toxicology Profile for mercury. Agency for toxic Substances and Disease Registry. Centers for Disease Control and Prevention. 1999.
- 4- Fowler BA, Whittaker MH, Elinder CG. Mercury-induced renal effects. In: Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Chemicals. 2008; 811.
- 5- Beliles RV. Metals in Toxicology. The Basic Science of Poisons. 1975.
- 6- Schutte NP, Knight AL, Jahn O. Mercury and its compounds. In: Occupational Medicine. 1994; 549.
- 7- Malm O. Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. Pubmed. 1998; 73- 77.
- 8- Molin C. Amalgam – Fact and fiction. Scand J Dent Res. 1992; 66- 73.
- 9- Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M. Acrodynea: a case report of two siblings. Arch Dis Child. 2002; 453.
- 10- Nakayama H, Shono M, Hada S. Mercury exanthem. J Am Acad Dermatol. 1984; 137- 39.
- 11- 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; 691- 99.
- 12- Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. British Journal of Industrial Medicine. 1992; 782- 90.
- 13- Bayrakçı B. Kronik zehirlenmeler. Katkı Pediatri Dergisi. 2001; 431- 49.

- 14- Langford NJ, Ferner R. Toxicity of mercury. *Journal of Human Hypertension*. 1999; 651- 56.
- 15- The Karen Wetterhahn story- University of Bristol web page documenting her death, retrieved December 9th 2006.
- 16- 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; 1376-80.
- 17- Önal B. Restoratif Dişhekimliğinde Maddeler Bilgisi. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları. 2001; 15.
- 18- Clarkson TW. Human Toxicology of Mercury. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1998; 303-17.
- 19- World Health Organization Regional Office for Europe. Mercury Air Quality Guidelines. 2000; 1-15.
- 20- Cafer Özkul. İzmit (Kocaeli) civarında endüstrileşmenin toprak ağır metal derişimine etkisi. *Uygulamalı Yerbilimleri*. 2008; 1-9.
- 21- Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010; 145- 58 .
- 22- Langan DC, Fan PL, Hoos AA. The use of mercury in dentistry. A critical review of the recent literature. 1987; 867- 80.
- 23- WHO. Elemental Mercury And Inorganic Mercury Compounds: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document. 2003.
- 24- Enwonwu CO. Potential health hazard of use of mercury in dentistry. 1987; 257- 74.
- 25- Cherian MG, Hursch JB, Clarkson TW, Allen J. Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch Environ Health*. 1978; 109- 14.
- 26- Störtebecker P. Dental significance of pathways for dissemination from infectious foci. 1967; 301- 11.

- 27- Störtebecker P. Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. *The Lancet*. 1989; 1207.
- 28- Clarkson TW. Mercury. *Annu Rev Public*. 1983; 375-80.
- 29- Chan CH, Soo MT, Lee RS. Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents. *Pediatrics international*. 2007; 80-87.
- 30- Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environmental Research*. 2002; 185- 89.
- 31- Jones DE. Mercury- A review of the literature. *Br Dent J*. 1978; 145- 48.
- 32- McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, et al. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age. *Environmental Health Perspectives*. 2004; 1165-71.
- 33- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Hair Analysis Panel Discussion. 2001.
- 34- Dolbec J, Mergler D, Larribe F, et al. Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population, Brazil. *The Science of the Total Environment*. 2001; 87-97.
- 35- Berglund M, Lind B, Björnberg KA, et al. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers. *Environmental Health*. 2005; 20.
- 36- Abraha HD, Noble PL, Nicolaides KH, Sherwood RA. Maternal serum S100 protein in normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 1999; 3346.
- 37- Nordenhäll K, Dock L, Vahter M. Transplacental and lactational exposure to mercury in hamster pups after maternal administration of methyl mercury in late gestation. *Pharmacology & Toxicology*. 1995; 130- 35.
- 38- Eames WB, Gaspar JD, Mohler HC. The mercury enigma in dentistry. *JADA*. 1976; 1199-1203.

- 39- Krause C, Babisch W, Becker K, et al. Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring Beschreibung der Spurenelemente in Blut und der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. *Clin Oral Invest.* 2000; 206- 11.
- 40- Ekstrand J, Björkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G. Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. *Eur J Oral Sci.* 1998; 678- 86.
- 41- Eley BM. The future of dental amalgam mercury exposure hazards and risk assessment. *Br Dent J.* 1997; 373- 81.
- 42- Lichtenberg H. Mercury vapour in the oral cavity in relation to number of amalgam. <http://www.Lichtenberg.dk/> mercury vapour in the oral cavity.
- 43- Uslu İ, Gökmeşe F. Termik santral kaynaklı civa kirliliği. 2009; 24-28.
- 44- Huggins HA, Levy TE. Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal. *Altern Med Rev.* 1998; 295-300.
- 45- Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao Y, Vance DE. Regional brain trace element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology.* 1988; 1- 7.
- 46- Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism a novel form of mercury poisoning. *Medical Hypotheses.* 2001; 56:462-71.
- 47- Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B. Mercury and autism accelerating evidence. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; 439-46.
- 48- Hendry WF, Hern RP, Cole PJ. Was Young's syndrome caused by mercury exposure in childhood. *BMJ.* 1993; 1579-82.
- 49- Steffek AJ, Clayton R, Siew C, Verrusio AC. Effects of elementary mercury vapor exposure on pregnant Sprague-Dawley rats. *J Dent Res.* 1987; 239.
- 50- Bakir F, Damluji SF, Amin L, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science.* 1973; 230-41.
- 51- Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Maternal-fetal distribution of mercury released from dental amalgam fillings. *Am J Physiol.* 1990; 939- 45.

- 52- International Agency on Research of Cancer (IARC). IARC Cancer Database. 2003.
- 53- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, et al. Comparison of renal function and psychomotor performance in workers to elemental mercury. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982; 77-93.
- 54- . Etzel RA. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatric Environmental Health American Academy of Pediatrics*. 2003; 249-66.
- 55- Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003; 1731.
- 56- Inorganic mercury. World Health Organization, Geneva. 1991.
- 57- Sällsten G, Barregård L, Osterberg T. Tooth grinding among wearers of amalgam fillings--a cause of high mercury release. *Lakartidningen*. 1991; 232.
- 58- Becker CG, Becker EL, Maher JF, Schreiner GE. Nephrotic syndrome after contact with mercury. *Arch Intern Med*. 1962; 178.
- 59- Elinder CG, Friberg L, Nordberg GF, et al. Biological monitoring of metals. WHO. 1994; 1.
- 60- Ronchetti R, Zuurbier M, Jesenak M, et al. Children's health and mercury exposure. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 36.
- 61- Sällsten G, Barregård L, Järholm B. Mercury in the Swedish chloralkali industry an evaluation of the exposure and preventive measures over 40 years. *Ann Occup Hyg*. 1990; 205.
- 62- Güngör O. Anne ve kordon kanında kadmiyum , civa , kurşun seviyeleri ve bunlara etki eden faktörler. *Tıpta uzmanlık tezi*. 2011; 6.
- 63- Liang YX, Sun RK, Chen ZQ, Li LH. Psychological effects of low exposure to mercury vapor. *Environmental Research*. 1993; 320-27.
- 64- Fischbach FT. A manual of laboratory and diagnostic testing. Philadelphia J.B. Lippincott Company. 1992; 214- 16.

- 65- T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. 2007; 227- 32.
- 66- Nielsen JB, Andersen O. Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride. *Hum Exp Toxicol* 1991; 423-30.
- 67- Lewis R. Occupational Exposures Metals. *Current Occupational and Environmental Medicine*. 2003; 429- 59.
- 68- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Metals and Related Compounds. *Ellenhorn' s Medical Toxicology*. 1997; 1532- 613.
- 69- Klasco RK. Mercury, Organic, Inorganic, Metallic Management – Treatment-Protocol. Thomson Micromedex. 2005; 125.
- 70- Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS. Respiratory Failure and Death Following Acute Inhalation of Mercury Vapor. *Chest*. 1991; 185- 90.
- 71- Kosnett MJ. Mercury Poisoning and Drug Overdose. Lange Medical Books. 2004; 254- 57.
- 72- Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. *Clin Chem*. 2001; 1836- 38.
- 73- Mercury and vaccines (thimerosal). Centers for Disease Control and Prevention. 2007.
- 74- Strategic Advisory Group of Experts. Vaccines and biologicals: Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts. 2002; 305-11.
- 75- Geoffrey Z. *Biochemistry, USA*. 1975; 323- 45.
- 76- Janice AR, Gaelwyn BDJ, Norman AL, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 1031- 36.

- 77- Discher DJ, Nanette HB, Xiaosu W, Peterson CA, Webster KA. Hypoxia regulates P enolase and pyruvate kinase-M promoters by modulating Sp 1 / Sp 3 binding to a conserved GC element. *J Biol Chem.*1998; 26087- 93.
- 78- Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW, et al. The cellular localization of the two brain specific proteins S-100. *Brain Res.* 1970; 25- 34.
- 79- Donald S, Marangos PJ, Athanasios PZ, Brightman M, Goodwin FK. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science.* 1978; 313- 14.
- 80- Murty MR, Viallard JL, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem.* 1986; 593- 96.
- 81- Kasier E, Pregant P, Kumits R, et al. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim.* 1989; 13- 31.
- 82- Hassan MH, Touitou Y, Foubert L, Young WF, Brucker E. Serum neuron-specific enolase in patient with pituitary adenomas. *Clin Chem.* 1997; 540- 41.
- 83- Rodys JA, Taylor CB, Timperley WR. Enolase isoenzymes as diagnostic markers. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1984; 1-6.
- 84- Marangos PJ, Schmechel DE. The neurobiology of the brain enolase in: neurochemistry and neuropharmacology. *Ann Rev Neurosci.* 1980; 211- 47.
- 85- Henry J, Barnett M, Bennett MS, Mohr JP, Yatsu FM . Stroke pathophysiology, diagnosis and management. USA. 1986; 281- 89.
- 86- David Dabbs. *Diagnostik Immunohistochemistry.* 2006; 200-665.
- 87- *Immunchemistry, connective tissue and stains.* 2001; 151- 64.
- 88- *AFIP Laboratory Methods in histotechnology.* 2000; 136- 153.
- 89- Wang G, Tokushige N, Russell P, et al. Neuroendocrine cells in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Human Reproduction.* 2010; 387- 91.
- 90- Zhang X, Yao H, Huang X, et al. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis. *Human Reproduction.* 2010; 392-97.
- 91- Batandier C, Brambilla E, Jacrot M. Isoenzyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. *Cancer.* 1987; 838- 43.

- 92- Fujita K, Hamoto H, Imaizumi M. Evaluation of x-enolase as a tumor marker for lung cancer. 1987; 362- 69.
- 93- Markus AW, Volkmann M, Schmidt H, et al. NSE as a marker of Fetal outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Anesthesiology*. 2000; 905- 07.
- 94- Anastasaides KO, Mullins RE, Conn RB. Neuron specific enolase assesment by ELISA in patients with small celi carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1987.
- 95- Kato K, Asai R, Shmizu A. Immunoassay of three enolase isoenzymes in human serum and inblood cells. *Clin Chim Apta*. 1983; 353- 63.
- 96- Dimopoulou I, Korfias S, Dafni U, et al. Protein S-100B serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology*. 2003; 947- 51.
- 97- Manfred H, Ebert AD, Galzky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke*. 2000; 645- 50.
- 98- Tateishi N, Shimoda T, Shinagama R, Kagamiishi Y. S100B astrocyte specific protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2006; 11-16.
- 99- Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins. *Microscopy Research and Technique*. 2003; 540- 51.
- 100- Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O. S100B in Brain Damage and neurodegenaration. *Microsc Res. Tech*. 2003; 614-32.
- 101- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965; 739-44.
- 102- Isobe TA, Sugita T, Okuyama T. The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). *J Neurochem*. 1978; 921- 23.
- 103- Schafer BW, et al. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics*. 1995; 638-43.
- 104- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The International Jou of BioChemistry and Cell Biology*. 2001; 637- 68.

- 105- Kretsinger RH, Tolbert DT, Nakayama S, Pearson W. The EF-hand, homologs and analogs, in: *Novel Calcium Binding Proteins*. Springer-Verlag. 1991; 17 -37.
- 106- Kuhne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol*. 2006; 269- 76.
- 107- Donato R. S100 proteins. *Cell Calcium*. 1986; 123- 45.
- 108- Nylen K, Csajbok LZ, Ost M, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; 1489-94.
- 109- Jung CS, Foerch C, Schanzer A, et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007; 1- 6.
- 110- Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*. 2003; 139-45.
- 111- Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, et al. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res Bull*. 2003; 261- 64.
- 112- Griffin WST, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1989; 7611- 615.
- 113- Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1008- 22.
- 114- Li Y, Barger SW, Liu L, Mrak RW, Griffin WST, S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J. Neurochem*. 2000; 143- 50.
- 115- Mariggio MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fano G. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994; 29- 35.
- 116- Adami C, Sorci G, Blasi E, et al. S100B expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 131- 42.
- 117- Gerlach R., et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*. 2006; 1697- 701.

- 118- Tramontina F, et al. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochem Res.* 2006; 815- 20.
- 119- Gromov LA, Syrovatskaya LP, Ovinova GV. Functional role of the neurospecific S100 protein in the processes of memory. *Neurosci Behav Physiol.* 1992; 25- 29.
- 120- Dowd BS, Zhao WQ, Ribinson SR. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol Learning Memory.* 1997; 197- 206.
- 121- Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, et al. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S100 show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res.* 1997; 5160.
- 122- Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci.* 1997; 84- 91.
- 123- Portela LC, Tort AB, Neto EC, et al. High immunocontent of S100 beta protein in amniotic fluid of pregnancies with Down syndrome. *UltrasoundObstet Gynecol.* 2000; 590- 92.
- 124- Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke.* 1996; 1553.
- 125- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997; 1956- 60.
- 126- Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke.* 1999; 1190- 95.
- 127- Harpio P, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem.* 2004; 512- 18.
- 128- Faries MB, et al. A Comparison of 3 tumor markers (MIA, TA90IC, S100B) in stage III melanoma patients. *Cancer Invest.* 2007; 285- 93.

129- Garnier JP, et al. Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer*. 2007; 816-21.

130- Elting JW, Jager AE, Teelken AW, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2000; 104- 10.

131- Gazzolo D, Bruschetti M, Corvino V, et al. S100B protein concentrations in amniotic fluid are correlated with gestational age and with cerebral ultrasound scanning parameters results in healthy fetuses. *ClinChem*. 2001; 954- 56.

132- Gazzolo D, Vinesi P, Bartocci M. Elevated S100 blood level as early indicators of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry. *J Neurol Sci*. 1999; 32- 35.

133- Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res*. 2001; 502- 56.

134- Gazzolo D, Di Lorio R, Marinoni E, et al. S100B protein is increased in asphyxiated term infants in developing intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*. 2002; 1356-60.

135- Blennow M, Savman K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001; 1171- 75.

136- Gazzolo D, Marinoni E, Di Lorio R, et al. Circulating S100 β protein is increased in intrauterine growth-retarded fetuses. *Pediatr Res*. 2002; 215- 19.

137- Michetti F, Gazzolo D. S100B Protein in Biological Fluids: A Tool for Perinatal Medicine. *Clinical Chemistry*. 2000; 2097- 104.

138- Hanson M, Pleva J. The dental amalgam issue. *Experientia*. 1991; 9- 22.

139- Wu ML, Deng JF, Lin KP, Tsai WJ. Lead, mercury, and arsenic poisoning due to topical use of traditional Chinese medicines. *Am J Med*. 2013; 451- 54.

140- Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, Ballester F. Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology*. 2013; 3- 12.

141- Dorea JG. Low-dose mercury exposure in early life: relevance of thimerosal to fetuses, newborns and infants. *Curr Med Chem*. 2013; 4060- 69.

142- Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*. 2001; 1147-54.

143- Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013; 16- 38.

144- Bellanger M, Pichery C, Aerts D, et al. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ Health*. 2013; 12.

145- Moreira EL, Oliveira J, Dutra MF, et al. Does methylmercury-induced hypercholesterolemia play a causal role in its neurotoxicity and cardiovascular disease. *Toxicol Sci*. 2012; 373- 82.

146- Scoville SA, Lane OP. Cerebellar abnormalities typical of methylmercury poisoning in a fledged saltmarsh sparrow, *Ammodramus caudacutus*. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2013; 616- 20.

147- Bose R, Onishchenko N, Edoff K, Janson Lang AM, Ceccatelli S. Inherited effects of low-dose exposure to methylmercury in neural stem cells. *Toxicol Sci*. 2012; 383- 90.

148- Ho NY, Yang L, Legradi J, et al. Gene responses in the central nervous system of zebrafish embryos exposed to the neurotoxicant methylmercury. *Environ Sci Technol*. 2013; 3316- 25.

149- Yamamoto M, Takeya M, Ikeshima-Kataoka H, et al. Increased expression of aquaporin-4 with methylmercury exposure in the brain of the common marmoset. *J Toxicol Sci*. 2012; 749- 63.

150- Woods JS, Heyer NJ, Echeverria D, et al. Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children. *Neurotoxicol Teratol*. 2012; 513- 21.

151- Wigowska- Sowinska J. Morphology and histochemistry of the thalamus in the course of intoxication by ethyl-mercury-p-toluenesulphanilide (EMTS). *Acta Histochem*. 1981; 187- 205.

152- Kozik MB, Sosiński E, Szczech J. Phosphatases and esterases activity in the brain following an acute sublimate intoxication. *Folia Histochem Cytochem (Krakow)*.1977; 87- 94.

153- Vicente E, Boer M, Leite M, et al. Cerebrospinal fluid S100B increases reversibly in neonates of methyl mercury-intoxicated pregnant rats. *Neurotoxicology*. 2004; 771- 77.

154- Anand N, Stead LG. Neuron- specific enolase as a marker for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 213- 19.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Adana’ da doğdum. İlköğrenimi Emine Nabi Menemencioğlu İlköğretim okulunda, liseyi Adana Erkek Lisesinde okudum. İlkokul ve ortaokulu okul birincisi, liseyi okul üçüncüsü olarak tamamladım. Yüksek öğrenimimi 2001-2007 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde tamamladım. 2007 yılında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Anabilim dalında, 2008 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim dalında çalıştım. 2010 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık eğitimi hakkı kazandım. 2014 yılında uzmanlık eğitimimi tamamladım.