

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ OKSİDATİF STRES**  
**BİYOMARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TAHİR DALKIRAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**PROF. DR. CENGİZ DİLBER**

**KAHRAMANMARAŞ**

**2012**

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT CİVA İNTOKSİKASYONUNDA KANDAKİ OKSİDATİF STRES**  
**BİYOMARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR.TAHİR DALKIRAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**PROF. DR. CENGİZ DİLBER**

**KAHRAMANMARAŞ**

**2012**

Bu tez çalışması Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2012/5-11D no'lu proje ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimiz boyunca sahip olduğu bilgi birikimi, disiplinli kişiliği ile yetişmemizde, önerileri ve yol göstericiliği ile tezimin şekillenmesinde büyük emeği olan değerli Anabilim dalı başkanımız ve başhekimimiz, sayın Prof. Dr. Cengiz DİLBER' e,

Engin bilgi ve tecrübesinden her zaman yararlandığım, akademik kişiliği ve çalışkanlığı ile örnek aldığım, çocuk hekimi olarak yetişmemde çok büyük emeği olan değerli hocam, sayın Doç. Dr. Şeref OLGAR' a,

Eğitim süremiz boyunca bilgisi, pratik zekası, hoşgörüsü, güleryüzü ile olaylara her zaman pozitif yaklaşmamızı sağlayan, her zaman destek olan değerli hocam, sayın Doç. Dr. Ekrem GÜLER' e,

Tezimin fikir aşamasında ve sonrasında sürekli desteğini gördüğüm, eğitimim süresince analitik düşünme yeteneğimin gelişmesinde büyük katkısı olan, sabır ve güleryüz timsali değerli hocam sayın Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU' na,

Nevi şahsına münhasır renkli kişiliği ve bilgi birikimi ile gelişimimize büyük katkısı olan, değerli hocam Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ' a,

Akademik kadromuza yeni katılan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Alparslan TONBUL' a,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımcı olan engin bilgi ve tecrübesinden yararlandığım yol gösterici değerli hocam, Doç. Dr. Ergül Belge KURUTAŞ' a,

İhtisas eğitimi aldığım süre boyunca aynı ortamı paylaştığım, nöbetlerde beraber sabahladığım sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. M.Deniz ERHAN, Uzm. Dr. Halil GÜRSOY, Uzm. Dr. Veysel SÜMER, Uzm. Dr. Naime TOKUR, Uzm. Dr. Aslı MUTLUGÜN, Uzm. Dr. Ayşe Benlidayı YILMAZ, Uzm. Dr. Esen İSPIROĞLU, Uzm. Dr. Adem SAYDAM, Uzm.

Dr. Ahmet KÖSE, Uzm. Dr. Özlem ESER, Uzm. Dr. Fuheda HÜDAYİOĞLU, Dr. Muhammed ÜDÜRGÜCÜ, Dr. Esra BEBEK, Dr. Emre ÖZDAMAR, Dr. Tuba SEFEROĞLU, Dr. Oya Kıreker KÖYLÜ, Dr. Nihal KARABEL, Dr. Yalçın GÖKSUGÜR, Dr. Kadir SÖYLEMEZ, Dr. Elif TEPE, Dr. Ali Rıza NAMLI, Dr. Derya CEVİZLİ, Dr. Burcu CANTAY, Dr. Kübra İRDAY, Dr. Fatih KARAOKUR, Dr. Zehra KILIÇ, Dr. Pınar KESİK'e,

İhtisas eğitimim boyunca her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen Dr. Soner ÖLMEZ' e ve Biyokimya Anabilim Dalı asistanı Velid ÜNSAL' a

Tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen Müh. Muhammet ÖZBOLAT' a ve değerli arkadaşım Hüseyin ÇALKAYA' ya,

Hayatıma girdiği günden beri bana her zaman destek olan ve beni bu süreçte anlayışla karşılayan müstakbel eşim Yıldız ARMUT' a,

Bugüne kadar gelmemde emeklerini her zaman minnetle andığım annem Fatma DALKIRAN, babam Ahmet DALKIRAN, ablam Yasemin ÖZBOLAT ve kardeşim Şaziye DALKIRAN' a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Tahir DALKIRAN

KAHRAMANMARAŞ

EKİM 2012

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ .....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ .....	vii
ŞEKİL DİZİNİ .....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT .....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 CİVA NEDİR? .....	3
2.2 CİVANIN KULLANIM ALANLARI .....	3
2.3 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI .....	4
2.3.1 Elementel (metalik) Civa .....	4
2.3.2 İnorganik Civa Tuzları .....	5
2.3.3 Organik Civa .....	5
2.4 CİVANIN KAYNAKLARI .....	6
2.5 CİVANIN VÜCUTTAKİ METABOLİZMASI.....	7
2.6 CİVA MARUZİYETİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE EŞİK DEĞERLER .....	9
2.7 CİVANIN ORGAN VE DOKULAR ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ .....	11

2.7.1. Nörotoksisite .....	11
2.7.2. Doğum Defektleri ve Üreme Sistemi .....	12
2.7.3. İmmun Sistem Bozuklukları.....	12
2.7.4. Böbreklere Etkisi.....	12
2.8 CİVA ZEHİRLENMELERİ.....	13
2.9 ANTIÖKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ VE SERBEST RADİKALLER .....	15
2.9.1 Antioksidanlar ve antioksidan savunma sistemleri .....	15
2.9.1.1 Primer antioksidanlar(Koruyucu antioksidanlar) .....	15
2.9.1.2 Sekonder antioksidanlar (Radikal temizleyici antioksidanlar).....	16
2.9.1.3 Tersiyer antioksidanlar (Tamir edici ve “de nove” enzimler).....	16
2.9.2 Enzim olan antioksidanlar .....	16
2.9.2.1 Süperoksit Dismutaz (SOD).....	16
2.9.2.2 Glutasyon Peroksidaz (GPx) .....	17
2.9.3.3 Katalaz (Hidrojen Peroksit Redüktaz) (CAT).....	17
2.9.3.4 Malondialdehit(MDA) .....	18
2.9.4. Enzim olmayan antioksidanlar .....	18
2.10 Civanın serbest radikal oluşumu ve antioksidanlarla ilişkisi .....	20
2.11 Serbest radikaller.....	21
Serbest radikallerin hedefleri .....	23
1. Membran lipitlerine etkileri .....	23

2. Proteinlere etkileri .....	23
3. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri .....	24
4. Karbonhidratlara etkileri .....	24
3. MATERYAL VE METOT.....	25
3.1.MALONDİALDEHİT DÜZEYİNİN TAYİNİ.....	26
3.2. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTE TAYİNİ.....	29
3.3. GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTE TAYİNİ.....	32
3.4. KATALAZ AKTİVİTE TAYİNİ.....	33
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇLAR .....	51
7. KAYNAKLAR.....	52
8. EKLER .....	63
ÖZGEÇMİŞ .....	66
KİŞİSEL BİLGİLER.....	67



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1</b> Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı.....	7
<b>Tablo 2.2:</b> Ortam havasındaki civa için eşik değerler .....	11
<b>Tablo 2.3:</b> Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları.....	14
<b>Tablo 3.1:</b> MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı .....	30
<b>Tablo 3.2:</b> Plazma MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı .....	31
<b>Tablo 3.3:</b> SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı.....	33
<b>Tablo 3.4:</b> SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı .....	33
<b>Tablo 3.5:</b> Eritrositte SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	34
<b>Tablo 3.6:</b> Hemolizatta GPx tayini için deney tüplerinin hazırlanışı .....	36
<b>Tablo 3.7:</b> Eritrositte CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	37
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışma gruplarının demografik özellikleri .....	38
<b>Tablo 4.2:</b> 2-8 yaş arası çalışma gruplarının demografik özellikleri.....	38
<b>Tablo 4.3:</b> 8-16 yaş arası çalışma gruplarının demografik özellikleri.....	39
<b>Tablo 4.4:</b> Hasta ve kontrol gruplarında CAT, SOD, GPx ve MDA düzeyleri.....	41
<b>Tablo 4.5:</b> 2-8 yaş arası hasta ve kontrol gruplarında CAT, SOD, GPx ve MDA düzeyleri. ....	44
<b>Tablo 4.6:</b> 8-16 yaş arası hasta ve kontrol gruplarında CAT, SOD, GPx ve MDA düzeyleri. ....	47

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 4.1:</b> Hasta ve kontrol gruplarında CAT enzim aktivitesi.....	39
<b>Grafik 4.2:</b> Hasta ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitesi.....	40
<b>Grafik 4.3:</b> Hasta ve kontrol gruplarında GPx enzim aktivitesi.....	40
<b>Grafik 4.4:</b> Hasta ve kontrol gruplarında MDA düzeyi .....	41
<b>Grafik 4.5:</b> 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda CAT enzim aktivitesi.....	42
<b>Grafik 4.6:</b> 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda SOD enzim aktivitesi.....	42
<b>Grafik 4.7:</b> 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda GPx enzim aktivitesi.....	43
<b>Grafik 4.8:</b> 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda MDA düzeyi .....	43
<b>Grafik 4.9:</b> 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda CAT düzeyi .....	45
<b>Grafik 4.10:</b> 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda SOD düzeyi .....	45
<b>Grafik 4.11:</b> 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda GPx düzeyi .....	46
<b>Grafik 4.12:</b> 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda MDA düzeyi .....	46

## ŞEKİL DİZİNİ

<b>Şekil 2.1:</b> Civanın vücuttaki metabolizması .....	9
---	---

## KISALTMALAR DİZİNİ

CAT	Katalaz
SOD	Süperoksit dismutaz
MDA	Malondialdehit
GPx	Glutasyon peroksidaz
NOS	Nitrikoksit sentaz
M.Ö.	Milattan önce
Mg	Magnezyum
ROS	Reaktif oksijen ürünü
Cu	Bakır
Zn	Çinko
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometer
Hg	Civa
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
Mn-SOD	Manganez süperoksit dismutaz
H <sub>2</sub> O	Su
NO	Nitrik oksit
TBA	Tiyobarbitürik asit
mgHg/l	Miligram civa/litre
TLV	Threshold Limit Value
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Diseases Registry of the U.S. Public Health Service
DMSA	Mesa -2-3- dimerkaptosüksinik asit
DMPS	2,3- dimerkoptoproponol – sulfonik asit
FDA	Amerikan Yemek ve İlaç İdaresi

Nmol/g Hb	Nanomol/gramhemoglobin
Nmol/ml	Nanomol/mililitre
Hb	Hemoglobin
Ü/ml	Ünite/ml
OD	Optik dansite
U/g Hb	Ünite/ gram hemoglobin
SDS	Sodyum dodesil sülfat
O <sub>2</sub>	Moleküler oksijen
O	Singlet oksijen
OH	Hidroksil radikali
RO	Alkoksil radikali
RO <sub>2</sub>	Alkül peroksi radikali
PUFA	Poliansature yağ asitleri
SDS	Sodyum dodesil sülfat
HgCl <sub>2</sub>	Civa iki klorür
Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Civa bir klorür
Hg <sup>+2</sup>	Civa iyonları
LOAEL	Lowest – doserved – adverse - effect level
NOAEL	Noobservedodverse – effect level
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DMSA	Mesa -2-3- dimerkaptosüksinik asit
BAL	British anti – Lewisite = 2-3 dimerkoptoproponol
DMPS	2,3- dimerkoptoproponol – sulfonik asit
FDA	Amerikan Yemek ve İlaç İdaresi
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
Mn	Manganez
Fe	Demir

GSH	Glutatyon
Se	Selenyum
O	Singlet oksijen
RO	Alkoksil radikali
HC10	Hipoklorit
PUFA	Poliansature yağ asitleri

## ÖZET

Civa hava, su ve toprakta bulunabilen bir elementtir. Bu ortamlarda elementel (metalik) civa, inorganik civa (civa tuzları) ve organik civa olmak üzere üç formda bulunur. Yapılan çalışmalarda civanın serbest radikaller oluşturduğu ve birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrel hasara neden olduğu gösterilmiştir.

Oksidatif stres basit bir şekilde vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres, toksisitenin önemli bir mekanizması olarak son yirmi yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir. Antioksidan savunma sistemleri ise vücutta çeşitli zararlı maddelerin etkisi ile oluşan ve genel olarak serbest radikal olarak adlandırılan oksidan ve reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) zararlı etkilerini uzaklaştırmak ve dokuda oluşturdukları hasarı tamir etmekle görevli olan sistemlerdir. Glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) gibi biyomarkırlar bu savunma sisteminde yer alırlar.

Akut civa intoksikasyonunun oksidatif stres biyomarkırları olan CAT, GPx, SOD ve malondialdehit (MDA) üzerine olan etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmıştır. Ancak insanlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışma civanın insanlarda oksidatif stres biyomarkırları üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlandı. Çalışmamızda akut civa intoksikasyonunun oksidatif stres biyomarkırlarında oluşturacağı artma veya azalmaları ölçmeyi, ortaya çıkacak sonuçları literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na ve Gaziantep

Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 20 Şubat - 3 Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve civa zehirlenmesi tanısı alan 37'si erkek, 47'si kız 84 hasta 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, yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılımda 35'i erkek, 43'ü kız toplam 78 kişi alındı. Her iki grupta da CAT, SOD, GPx aktiviteleri ve MDA düzeyleri çalışıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; civaya maruz kalan grupta CAT ve GPx enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı, SOD enzim aktivitesi ve MDA düzeyinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü ( $P<0.05$ ). Çalışmamızın sonucunda CAT ve GPx aktivitesindeki azalma ve buna bağlı olarak MDA düzeyinin artışı literatür çalışmalarının sonuçlarına benzerdi. Bu durum hastalarda çok şiddetli bir oksidatif stresin varlığını işaret etmektedir. Yine çalışmamızın sonucunda SOD aktivitesinde saptanan artış literatür çalışmalarının sonuçlarına benzerdi ve bu durum hücre içerisinde oluşan oksidatif strese karşı hücrel bir yanıtın oluştuğunu göstermektedir.

## ABSTRACT

Mercury is an element that is found in air, water and earth. In this environments it is found in three forms as metallic mercury, inorganic mercury and organic mercury. In the studies made it is shown that mercury composes free radicals and causes cellular damage starting oxidative stress in many tissues. Oxidative stress simply can be described as the imbalance between antioxidan defence of body with causing lipid layer's peroxidation of cells of free radical production. Oxidative stres has been the focus of many toxicologic studies as an important mechanism of toxicity in recent twenty years. Antioxidant defence systems are the systems that are assigned with the repair of damage of tissues and to get rid of harmful effects of oxidant and reactive oxygen products that are named as free radicals and formed by the effect of many harmful substances biomarkers like GPx, CAT, SOD and MDA are included in this system. The effects of accute mercury intoxication on CAT, GPx, SOD and MDA which are biomarkers of oxidative stress has been searched by many researchers but it is not completely the effect on humans. So that this study is planned to search the effects of mercury on oxidative stress biomarkers of humans. In our study we planned to evaluate the increase or decreases which accute mercury intoxication will form in oxidative stress biomarkers and to evaluate the results in literature information fields. So far this study to Kahramanmaraş Faculty of Medicine Pediatric Neurology Clinic and Gaziantep Child Hospital Pediatric Neurology Clinic applying with the mercury toxication. 37 male 47 female total 84 patient has been taken between 20 February-3 March 2012 for the control group of this study 35 male 43 female total 78 people has been taken they don't have intoxication and neurologic symptoms. They are patients who are similar in terms of age and sex and for different diagnosis blood samples will be taken. In both groups CAT, SOD, GPx activities and MDA levels are studied. When the results are evaluated in the group exposed the mercury



CAT and GPx enzym activities are decreased statistically compared to control group and SOD enzym activity and MDA level is increased statistically compared to control group ( $p < 0.05$ ).

At the end of our study the decrease in CAT and GPx activities and the increase of MDA level was similar to results of literature studies. It shows that in patients there is a serious oxidative stress. Again at the end of our study the increase in SOD activity was similar to the results of literature studies and it shows that there is a cellulare response to oxidative stress which was formed in cell.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Civa hava, su ve toprakta bulunabilen 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. Yer kabuğu ve okyanuslardan atmosfere fazla miktarlarda salınan ve tabiatta normal olarak bulunan bir elementtir. 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 mikroskopik 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 teknolojide 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 (5,6). Bunun yanı sıra diüretikler, antibakteriyel ajanlar, laksatifler, deri antiseptikleri, aşular, ilaçlar, kontakt lens solüsyonları ve kozmetiklerin yapısında ve mücevher, boya ve kağıt sanayinde kullanılmaktadır (7).

Oksidatif stres basit bir şekilde vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak

tanımlanabilir. Oksidatif stres, toksisitenin önemli bir mekanizması olarak son yirmi yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir (96).

Antioksidan savunma sistemleri vücutta çeşitli zararlı maddelerin etkisi ile oluşan ve genel olarak serbest radikal olarak adlandırılan oksidan ve reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) zararlı etkilerini uzaklaştırmak ve dokuda oluşturdukları hasarı tamir etmekle görevli olan sistemlerdir (58,59). Vitamin C, E, A, betakaroten, glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), nitrikoksit sentaz (NOS) bu gruba girer (60 -62).

Yapılan çalışmalarda civa, kurşun, kadmiyum gibi çeşitli metallerin serbest radikaller oluşturduğu ve birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrenel hasara neden olduğu gösterilmiştir (80,81).

Akut civa intoksikasyonunun oksidatif stres biyomarkırları olan CAT, GPx, SOD ve malondialdehit (MDA) üzerine olan etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından ratlar üzerinde araştırılmıştır. Ancak insanlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışma civanın insanlarda oksidatif stres biyomarkırları üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlandı. Bunun için civa maruziyeti nedeni ile başvuran hastalardan kan civa düzeylerini saptamak için kan tetkiki alırken, oksidatif stres biyomarkırlarını da çalışmak için kan tetkiki aldık.Çalışmamızda akut civa intoksikasyonunun oksidatif stres biyomarkırlarında oluşturacağı artma veya azalmaları ölçmeyi, ortaya çıkacak sonuçları literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 CİVA NEDİR?

Cıva hava, su ve toprakta bulunabilen bir elementtir ve 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. Cıvanın Latince adı olan hydrargyros bu özelliğe işaret etmekte olup elementsembolü olan Hg bu kelimededen türetilmiştir. Cıva uzun zamandır kullanılmakta olup eski Mısır mezarlarında (M.Ö. 1500) cıva kalıntıları tespit edilmiştir (3). Bir endüstri zehirlenmesi olarak cıva zehirlenmesi Hindistan'da M.Ö. 500yılından beri bilinmektedir. Cıvadan ileri gelen stomatitler ise ilk defa M.Ö. birinci yüzyılda tarif edilmiştir.Fransa'da 1685 yılında şapkacılıkta cıva nitratın kullanılmayablaşlamasıyla cıva zehirlenme vakaları görülmeye başlamıştır. Literatürde cıva stomatitlerine ait yayınlara 1935 yılında cıva ve bizmut ile yapılan sifiliz tedavileri sırasında rastlanılmıştır (4).

### 2.2 CİVANIN KULLANIM ALANLARI

Modern teknolojiye bu madde birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Cıva 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 (5,6). Bunun yanı sıra diüretikler, antibakteriyel ajanlar, laksatifler, deri antiseptikleri, aşular, ilaçlar, kontakt lens solüsyonları ve kozmetiklerin yapısında ve mücevher, boya ve kağıt sanayinde kullanılmaktadır (7).

## 2.3 CİVANIN KİMYASAL FORMLARI

Kimyasal olarak civa ve bileşikleri 3 ayrı kategoride incelenebilir ;

1. Elementel civa (civa buharı)
2. İnorganik civa veya civa tuzları
3. Organik civa bileşikleri (8).

### 2.3.1 Elementel (metalik) Civa

Elementel civa oda sıcaklığında buharlaşabilir ve buharı akciğerden hızla emilerek, merkezi sinir sistemine dağılabilir. Havadaki tanecik miktarının  $10 \text{ mg/m}^3$ 'ün üzerinde olması yaşamı tehdit eder.  $1 \text{ mg/m}^3$ 'ün üzerindeki konsantrasyonlarda ise kimyasal pnömoni oluşabilir. Özellikle diş hekimi muayenehanelerinde olması gerekenden fazla civa buharı vardır. 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, gıngivitis, halüsinasyonlar, 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).

### 2.3.2 İnorganik Civa Tuzları

$\text{HgCl}_2$  (civa iki klorür) ve  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  (civa bir klorür) gibi civa tuzları sanayide kullanılmaktadır.  $\text{HgCl}_2$  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.

### 2.3.3 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. 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, paralizi ve koma gelişebilir.

Elementel civa bunların arasında en uçucu olandır. Kazara ortama civa dökülmesi ya da civanın uygunsuz kullanılması durumunda veya havalandırmanın yetersiz olduğu klinik ve laboratuvarlarda çalışıldığında, elementer formdaki civadan kronik olarak etkilenilebilir. İnorganik civa veya civa tuzları, bir veya iki değerlikli civa tuzları olarak bulunabilir. Organik civa bileşikleri karbon atomuna tek kovalent bağla bağlanan civa içermektedir ve bu gruptaki

bileşikler çeşitli toksik etkiler meydana getirebilirler. Bunlardan alkil-civa tuzları en toksik karakterde olanlardır, en yaygın bulunanı ise metilcivadır (17).

## **2.4 CİVANIN KAYNAKLARI**

Civanın başlıca kaynakları atmosfer, çeşitli gıdalar ve amalgam dolgulardan salınan civadır. Civa, yer kabuğu ve okyanuslardan atmosfere yılda 30.000 -150.000 ton kadar salınan ve tabiatta normal olarak bulunan bir elementtir. Ayrıca yakıtların yanması esnasında ve diğer endüstriyel aktiviteler ile yılda yaklaşık 20.000 ton civa açığa çıkmaktadır (18). Su, hava ve toprağın giderek artan bir şekilde atıklarla kontamine olması çevre kirliliğine neden olmaktadır. 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 mikroskobik su yosunları tarafından alınır ve bu organizmaların balıklar tarafından tüketilmesi ile balıklarda birikmeye başlar. Civaya deniz ürünleri ve atmosfer dışında, birçok ticari ürünle de maruz kalınabilir. İnsanların çeşitli yollarla almış oldukları civa buharı ve inorganik civa bileşiklerinin ortalama tahmini günlük alım değerleri Tablo 1’de verilmektedir (18,19).

**Tablo 2.1** Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı

Ortam	Tahmini Ortalama Günlük Civa Alımı ( $\mu\text{g}$ ) <sup>a</sup>	
	Civa buharı	İnorganik civa bileşikleri
Atmosfer	0,04-0,2 (0,03-0,16) <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>
Gıda: Balık	0	0,6 <sup>d</sup> (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)

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

<sup>b</sup> Havadaki civa konsantrasyonunu 2-10 ng/m<sup>3</sup> ve 20 m<sup>3</sup>'lük günlük solunum hacmi olduğu kabul ediliyor.

<sup>c</sup> Civa buharından başka civa türlerinin atmosferdeki konsantrasyonunun ihmal edilebilir olduğu kabul ediliyor.

<sup>d</sup> 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.

## 2.5 CİVANIN VÜCUTTAKİ METABOLİZMASI

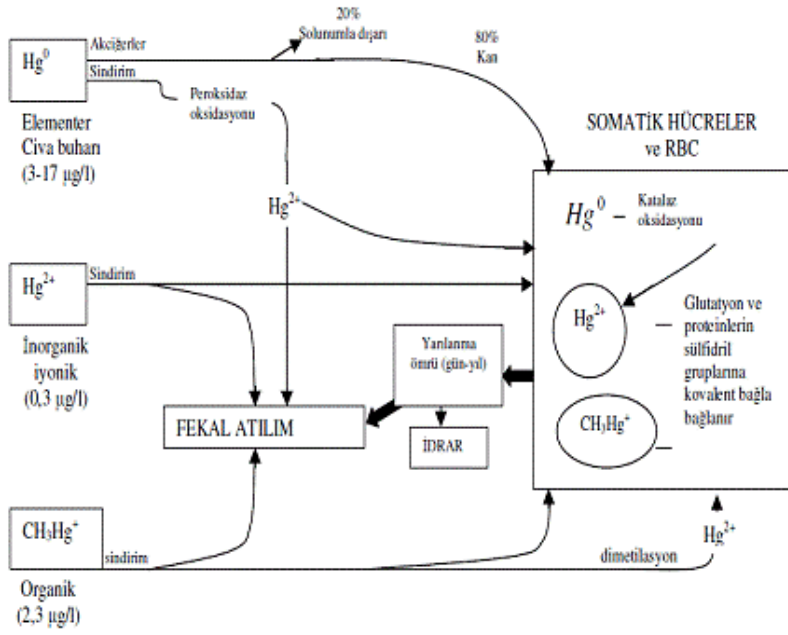
Civanın vücuttaki metabolizması, iyonik, organik veya elementer formda oluşuna ve ne şekilde maruz kalındığına bağlıdır. Civa iyonları ( $\text{Hg}^{+2}$ ) amalgam dolguların korozyonu neticesinde de açığa çıkabilir. Ancak bu şekilde salınan iyonların miktarı azdır. Yutulan civa tuzları formundaki  $\text{Hg}^{+2}$  iyonlarının %10 veya daha az bir kısmı gastrointestinal emilime uğrar(18). 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 (20). 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. Buna karşın, bu civa türü yüksek difüzyon kabiliyeti ve lipit çözünürlüğü sayesinde hücre membranlarını kolaylıkla geçer (18). Solunan civa buharının %75-80 kadarı



alveoler membranlardan absorbe olarak kan dolaşımına geçer (20,21).Kanda çözünen civa buharı vücut dokularına taşınır ve bu dokular tarafından absorbe edilir (18,21).

Bazı araştırmacılar civa buharının nazal kavitenin üst kısımlarındaki mukoz membranlara yerleşerek, buradan direkt olarak da beyin ve hipofiz bezine taşınabildiğini bildirmiştir. Bu taşınma arteriyel kan akımını, akciğerleri ve akciğerdeki detoksifikasyon işlemlerini bypass ederek, oftalmik sinirler veya oronazal kavite ile intrakranial kavite arasında açık bir bağlantı sağlayan kranial venöz sistem yolu ile olmaktadır (22,23).

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.  $Hg^{+2}$ '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 (18).Civa buharına maruz kalındıktan sonra, civanın vücuttaki birikimi doza, maruz kalınma sıklığına, bu olayın devamlılığına ve bireyle ilgili bir dizi metabolik faktöre bağlıdır (20). 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 (19).En uzun tutulum süresine sahip organlar beyin, böbrekler ve testislerdir. Birikimin olduğu asıl organ ise böbreklerdir (18).Kronik olarak düşük düzeydeki civa buharına maruz kalındığında ise kritik organ beyindir (20).Civanın büyük bir kısmı vücuttan, idrar ve feçesle atılmaktadır (18).Solunan civa buharınının bir kısmı da solunumla dışarı verilir ancak bu şekilde toplam civa atılımının % 7 kadar küçük bir oranı gerçekleşebilmektedir (18). Civanın vücuttan atılımında belirli şartlar altında terleme de rol oynayabilir (24).



Şekil 2.1: Civanın vücuttaki metabolizması

## 2.6 CİVA MARUZİYETİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE EŞİK DEĞERLER

Civa zehirlenmesinde teşhis amacıyla kullanılan ana parametreler kan ve idrardaki civa seviyeleridir. Tükürük, saç ve tırnakların civa içeriği de göz önüne alınan diğer parametreler arasında sayılmaktadır (25). 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 (26).

Ağır metallerle maruz kalınmasından ileri gelen sağlık riskini değerlendirmek amacıyla "Institute für Wasser Baden-und Lufthygiene of the Umweltbundesat" tarafından yapılan çalışmada ise 3 kategori önerilmiştir (27).

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 populasyon için kanda  $4 \mu\text{g Hg /l}$  ve idrarda  $15 \mu\text{g Hg/l}$  düzeylerini önerirken; mesleki olarak cıvaya maruz kalan bireylerde izin verilebilen değerlerin kanda  $20 \mu\text{g Hg /l}$ , idrarda  $75 \mu\text{g Hg /l}$ , olduğunu ifade etmiştir (28). 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 (29). Bu sınır değer Danimarka'da  $50 \mu\text{g/m}^3$ , Rusya ve İsviçre'de  $10 \mu\text{g/m}^3$ , Almanya'da ise  $100 \mu\text{g/m}^3$  olduğu ifade edilmektedir. ATSDR (The Agency for Toxic Substances and Diseases Registry of the U.S. Public Health Service) ise civa buharının günlük kronik solunumla alınabilecek limit miktarını kilogram vücut ağırlığı başına  $0,028 \mu\text{g /m}^3$ 'ten  $0,014 \mu\text{g /m}^3$ 'e düşürmüştür (30).

Diğer taraftan Eley endüstriyel olarak cıvaya maruz kalan bireyler için eşik değerlerini ve bu sonuçlardan elde edilen diğer bazı eşik değerlerini vermiştir (Tablo 2). Burada zararlı bir etkinin gözlemediği en düşük seviye (Lowest-observed-adverse effect level) (LOAEL) ve zararlı etkilerin gözlenmediği en yüksek seviye (no-observedadverse- effect level) (NOAEL) olarak ifade edilmiştir. Tablodaki ilk üç değer haftada 40 saatlik çalışma süresince maruz kalınan civayı son iki değer ise sürekli maruz kalınan civayı ifade etmektedir (29).

**Tablo 2.2:** Ortam havasındaki civa için eşik değerler

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

## **2.7. 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 (18).Uzun zamandan beri civanın suda eriyen tuzlarının ve metalik civanın absorbe edildiğinde çeşitli organ ve dokular üzerine toksik olduğu bilinmektedir.

### **2.7.1. Nörotoksisite**

Elementel civanın kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesicivanın beyindeki etkilerini gündeme getirmiş ve civanın multiple skleroz,alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiyojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra gençlerdeki otistik davranışların etiyojisinde civa zehirlenmesi de suçlanmaktadır (31-34).

### **2.7.2. 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 (35). 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 (36). Diğer taraftan civanın tüm formlarının değişen ölçülerde plasentaya geçebildiği saptanmıştır. Hamileliğin erken dönemleri bebeğin nörolojik dokularının gelişiminde önemli olduğu için civa anneye nazaran bebek için çok daha tehlikelidir (37).

### **2.7.3. İmmun Sistem Bozuklukları**

Civanın immün sistem rahatsızlıklarına neden olduğunu iddia eden çalışmalar yapılmıştır. 1983 yılında Eggleston 2 hastadaki amalgam restorasyonların kaldırıldıktan sonra beyaz kan hücresi olan T lenfositlerin yüzdesinin arttığını rapor etmiştir. Bu hastalardan birinin ağızındaki 4 amalgam restorasyon yeniden yerleştirildiğinde T lenfosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (1).

### **2.7.4. Böbreklere Etkisi**

Böbrekler atılım fonksiyonları nedeniyle özellikle inorganik civatoksitesine duyarlı organlardır, kan ve idrar civa düzeyleri yükseldiğinde böbrek fonksiyonlarında bazı bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir (38).Yapılan bazı hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar sonucunda civanın renal disfonksiyonlara yol açtığı belirtilmiştir (1).

## 2.8. CİVA ZEHİRLENMELERİ

Cıva birçok sanayi dalında kullanıldığı için çevresel kontaminasyon ile balık ve deniz hayvanlarından, yapısında cıva bulunan tarım ilaçlarının sık kullanımı sonucu tarım ürünlerinin yapısından beslenme döngüsüne girerek etkisini göstermektedir. Yapılan çalışmalar balık, et ve bazı süt ürünlerinde yüksek düzeyde cıva bulunabildiğini göstermiştir (39,40). Cıvanın organik veya inorganik formlarda bulunması toksikolojik açıdan büyük öneme sahiptir. Cıvanın kimyasal yapısı toksisitesinin belirlenmesinde en önemli faktördür. Gıda maddelerindeki cıva; element, inorganik, iyonik veya organik formda bulunabilir. Bakteriyel ve enzimatik reaksiyonlar sonucu toksik etkileri çok yüksek olan cıva bileşikleri oluşmaktadır. Kolaylıkla çevrede ve hayvan dokularında oluşabilen alkil-cıva toksikolojik açıdan büyük öneme sahiptir (39, 41, 42). Bugüne kadar cıva ile kontamine olmuş gıda maddelerinin tüketilmesi sonucu birçok zehirlenme olayı rapor edilmiştir. Bu olayların en önemlileri Tablo 2.3 'de verilmiştir.

**Tablo 2.3:** Civa içeren gıdaların tüketimi sonucu görülen bazı zehirlenme olayları

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

## 2.9. SERBEST RADİKALLER ve ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

### 2.9.1 Antioksidanlar ve antioksidan savunma sistemleri

Bu sistemler vücutta çeşitli toksik maddelerin etkisi ile oluşan oksidan ve reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) zararlı etkilerini uzaklaştırmak ve dokuda oluşturdukları hasarı tamir etmekle görevli olan sistemlerdir (58,59).

Antioksidanlar ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Vitamin C, E, A, betakaroten, metallotionin, poliaminler, melatonin, NADPH, adenzin, koenzim Q-10, urat, ubikuinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, s-adenozil-L metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksid dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrikoksid sentaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz bu gruba girer (60-62).

Antioksidan savunma sistemler etkilerini antioksidan toplama (scavenging), baskılama (quencher), onarma (repairing) veya zincir kırma (chain breaking) reaksiyonları ile gösterirler (63). Antioksidan sistemler temel olarak üç grupta toplanabilir (64).

**2.9.1.1 Primer antioksidanlar:** Primer antioksidanlar serbest radikalleri daha zararsız bileşiklere dönüştürerek veya diğer moleküllerden serbest radikal oluşumunu engelleyerek etkilerini gösterirler. Örneğin SOD  $O_2$ 'i daha zararsız olan  $H_2O_2$ 'ye dönüştürür. GPx  $H_2O_2$ 'i ve lipid peroksidlerini serbest radikal oluşturmadan daha zararsız moleküllere dönüştürür.

**2.9.1.2 Sekonder antioksidanlar:** Sekonder antioksidanlar radikalleri yakalayıp zincir reaksiyonları önlerler.  $\beta$  karoten, E ve C vitaminleri, ürik asit, bilirubin, albümin bu şekilde etki gösterir.



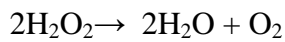
**2.9.1.3 Tersiyer antioksidanlar:** Tersiyer antioksidanlar serbest radikallerin nedeniyle oluşan biyomoleküler hasarı onarırlar. DNA tamir enzimleri de bu gruba girer. Antioksidan sistemler, SOD, GPx, katalaz gibi enzimatik; vitamin E, vitamin C, vitamin A, ürik asit, β karoten gibi nonenzimatik moleküllerden oluşurlar.

## **2.9.2 Enzim olan antioksidanlar**

**2.9.2.1 Süperoksit Dismutaz:** McCord ve Fridovich tarafından 1969'da sığır eritrositlerinden izole edilen SOD, süperoksit iyonunun hidrojen peroksit ve oksijene dönüşüm reaksiyonunu katalize eder. ( $2O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ ) SOD bütün aerobik organizmalarda mevcuttur. Anaeroblarda bulunmaz veya çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (65). Metal içeriklerine göre Cu/Zn, mangan (Mn) ve demir (Fe) olmak üzere 3 tip SOD karakterize edilmiştir. Örneğin Fe-SOD mikroorganizmalarda (örneğin E. Coli'nin plazmasında) ve bazı bitkilerde bulunmaktadır (66). SOD insanlarda özellikle beyinde, karaciğerde, kalpte, eritrositlerde ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere 3 formda bulunur: sitozolik Cu-Zn SOD, mitokondriyal Mn-SOD ve ekstraselüler SOD. Ekstraselüler SOD; dokular arası boşluklarda ve hücreler arası sıvılarda bulunur ve plazmadaki, lenfteki ve sinoviyal sıvılarındaki SOD aktivitesinin genelini oluşturur (67). Hücrede ve hücreler arası ortamlarda mevcut SOD miktarı oksidatif strese bağlı hastalıkların önlenmesinde önemlidir (68). SOD bakteriyel yaralanmada, oksidatif metabolitler tarafından oluşturulan hasarda koruyucu etkiye sahiptir. SOD dışarıdan verilirse süperoksit oluşturucu enzim sistemlerinin veya aktive fagositlerin yol açtığı hücre ve doku yaralanması önlenir. Süperoksitin yol açtığı hasara karşı koruyucu bir rolü vardır (61-70). SOD dışarıdan verilirse süperoksit oluşturucu enzim sistemlerinin veya aktive fagositlerin yol açtığı hücre ve doku yaralanması önlenir (71). SOD ile katalizlenen reaksiyonlar son derece hızlıdır. Hücrelerde ve dokularda yeterli miktarda enzim bulunması tipik olarak; süperoksit konsantrasyonunu düşürür (68).

**2.9.2.2 Glutasyon Peroksidaz:**Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Bu enzimin katalizlediği reaksiyon  $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$  şeklindedir (72).GPx başlıca sitozolde ve mitokondride bulunur. Eritrositlerde mitokondri olmadığı halde yüksek aktivitede GPx mevcuttur. GPx,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'yi ve lipit hidroperoksitlerini indirgenmiş glutasyonun (GSH) oksidasyonu yoluyla uzaklaştırır. Sitozolik hasara karşı etkin bir koruyucu mekanizma sağlar. GPx aktivitesindeki azalma  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin artmasına ve hücre hasarına yol açar. GPx selenyum bağlı bir enzim olup, enzimin aktif sahasında selenosistein aminoasidi izole edilmiştir (72).GPx'in türe ve dokulara bağlı değişkenlik gösteren,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin metabolizmasına katılmayıp organik peroksitleri detoksifiye eden, özellikle rat barsaklarından izole edilen selenyumsuz çeşidi de mevcuttur (73).GPx, katalaz ile aynı fonksiyonu üstlenmiştir. Ancak hücre içi dağılım açısından farklılık mevcuttur. GPx düşük  $\text{H}_2\text{O}_2$ konsantrasyonlarında etkili olup, lipit hidroperoksitlerini uzaklaştırmada katalazdan daha önemli bir rol oynamaktadır ve oksijen yaralanmasına karşı katalazdan daha fazla koruyucudur (74).

**2.9.3.3 Katalaz:**Katalazın doğada sık olarak bulunan bir enzim olduğu 1901'de O. Loew tarafından rapor edilmiştir. İlk kez 1937'de Sumner ve Dounce tarafından sığır karaciğerinden kristal şeklinde izole edilmiştir (75).Dokuların katalaz aktivitesi çoğunlukla değişkenlik gösterir. Genelde karaciğer ve böbrekte minimal olarak da bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokular datemelde mitokondri ve peroksizomlardadır (74).Eritrositlerde çözülmüş olarak mevcuttur. Kandaki katalaz aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Katalazın katalizlediği reaksiyon aşağıdaki şekildedir (76).



**2.9.3.4. Malondialdehit (MDA):**Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan meydana gelir. MDA, kanda ve idrarda oluşur ve lipit peroksidasyonunun seviyesiyle iyi uyum gösterir.

#### 2.9.4.Enzim olmayan antioksidanlar

Reaktif türler ve serbest radikallerin dengeli bir derişimde tutulması amacıyla oluşturulan hücrel savunmaya, enzimatik olmayan bazı komponentler de katılır (63).Bazı vitaminler, ürik asit, beta-karoten gibi moleküller bu grup antioksidanlardandır.

Vitamin E:Vitamin E lipit peroksidasyonuna karşı ilk basamaktaki korunma mekanizmasıdır ve dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır. Bu etkisini erken dönemde hücre membranlarını serbest radikallerin hasarından, serbest radikalleri bağlayarak yapmaktadır (77).E vitamini ile GPx serbest radikallere karşı birbirini aditif etki göstermektedir (78).

Vitamin C (Askorbik asit):Taze sebze ve meyvelerde başlıca turunçgillerde fazla miktarda bulunan, suda eriyebilen bir vitamindir. İnce bağırsaklarda kolaylıkla emilir. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (76).

$\beta$ -Karoten: Lipit ortamda çözünen bir antioksidandır.  $\beta$  -karoten'in singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile doğrudan etkileşerek antioksidan rolü oynadığı tespit edilmiştir (78).

Glutasyon (GSH):Karaciğerde üretilen bir peptittir. Glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşmaktadır. Proteinlerdeki -SH gruplarını redükte ederek bu grupları oksidasyondan korur. GSH serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyon sonrası hücreleri oksidatif stresden korumaktadır (38).

Melatonin:Hidroksil radikalini temizleyen kuvvetli bir antioksidandır. Melatonin lipofilik yapıda olmakla beraber hücrenin bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilen büyük bir alanda antioksidan aktivite gösterir (60).

Selenyum (Se):Eser bir element olan Se, GPx'in aktif bölgesinin bir parçasıdır (79).

Ürik asit: Normal plazma derişiminde hidroksil, süperoksit, peroksit radikallerini ve singlet oksijeni detoksifiye eder. Lipit radikallerine etkisi yoktur. Bunun yanısıra C vitamini oksidasyonunu da önler (60).

Bilirubin: Süperoksit ve hidroksil radikallerini toplamaktadır. Zincir kırıcı antioksidan olarak da önemli fonksiyonları bulunmaktadır (60).

Ferritin:Dokudabulunan demiri bağlar. Ferritinedemirin bağlanmasıyla Fenton reaksiyonu önlenmektedir (76).

Serüloplazmin: Demiri oksitleme aktivitesi olan bir glikoproteindir. Ferro demirin ( $Fe^{+2}$ ) oksidasyonunun katalizasyonu sonrası Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu önler (73,76).

Albümin:Albümin, bakır iyonlarını bağlama özelliğine sahip olup; süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı şeklinde antioksidan fonksiyonu göstermektedir (76).

Transferrin: Serbest demiri bağlar ve bağlı demir lipit peroksidasyonu ve hidroksil radikali oluşumunu stimüle edemez (73,79). Ayrıca; sistein, laktoferrin, sitokinler, demir şelatörleri, oksipürinol, mannitol, probukol, desferroksamin de enzim olmayan antioksidanlar arasında sayılmaktadır (78).

## **2.10 Civanın antioksidanlarla ve serbest radikal oluşumuyla ilişkisi**

Oksidatif stresi başlatan yaşlanma ve hastalık mekanizmalarında görev alan hidrojen peroksit, süperoksit anyon ve hidroksil radikaller gibi reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) oluşmasına toksik metallerin neden olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda civa, demir, bakır, krom, manganez, kadmiyum, nikel gibi çeşitli metallerin serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunabileceği ve/veya birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrel hasara neden olabileceği belirtilmiştir (80,81).Civa metabolik olarak aktif alanlarda çok düşük seviyelerde bulunduğu bile yüksek düzeyde toksik bir etkiye sahip olup ağır metaller arasında prooksidant etkisine önem verilen bir metaldir. İnsan granülosit hücrelerinde yapılan bir çalışmada çok düşük düzeydeki civa dozunun in vitro şartlarda nötrofil hücrelerinden ROS üretilmesini artırdığı ve bazı nötrofil fonksiyonlarının baskılanması için yeterli olduğu gösterilmiştir (82).Metallerin ROS oluşumunu hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını bozarak, örneğin glutatyonun tüketilmesi ve/veya anahtar antioksidan enzimlerin inhibe olması yolu ile sağladığı ileri sürülmekte ve buna bağlı olarak hücrelerde artan miktarlarda ROS biriktiği bildirilmektedir (83).Memelilerdeki başlıca düşük molekül ağırlıklı sülfidril bileşiği GSH'tır. Civanınglutatyonun yapısı içindeki sülfidril gruplarına kuvvetli bir afinitesi olduğu bilinmektedir (76).GSH hücre içi şelatör rolü oynayarak civanın temel hücrel yapılar ile nükleofilik etkileşime girmesini önler (84).Glutatyonun tükenmesi hücrelerin serbest radikaller ve ROS'ları parçalama yeteneğinin azalmasına ve hücrelerdeki genel oksidatif potansiyelin artmasına neden olabilir (85).Civaya maruz kalmaya bağlı olarak GSH seviyelerinde ve ilgili enzim aktivitelerinde oluşan değişikliklerin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Ancak deney sürelerinin ve uygulanan metal konsantrasyonlarının farklı olması gibi faktörlere bağlı olarak değişik sonuçlar elde edildiği görülmektedir (86, 84, 87).

Bazı araştırmacılar ise metallerin indirgenmiş ve okside olmuş GSH ve GSH-S taransferazı da içeren sülfür redoks döngüsü üzerindeki ve buradan da hücrel bütünlük üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bu enzimler ve biyomoleküller moleküler seviyede GPx

ve glutasyon redüktaz tarafından yönetilen ve hücrel detoksifikasyonu sağlayan koruyucu mekanizmalarda rol alırlar (88). $Hg^{+2}$ 'nin hücrel ROS düzeyini arttırmasında bir diğer mekanizmanın ise antioksidan savunma sistemindeki önemli enzimlerin aktivitelerini inhibe etmesi olabileceği düşünülmektedir (89).Alternatif olarak  $Hg^{+2}$ 'nin ROS seviyelerini  $H_2O_2$  üreten enzimlerin aktivitelerini stimüle ederek de arttırabileceği belirtilmektedir (83).

## 2.11 Serbest radikaller

Hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar. Ekzojen kaynaklı etmenler arasında civa, parakuat, alloksan gibi kimyasalların etkisi altında kalma, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucular gibi alışkanlık yapıcı maddeler bulunması nedeniyle serbest radikaller toksikolojik açıdan da önemlidir (90, 91, 92, 93). Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Çoğuolayda serbest radikal üretimi patofizyolojinin bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi serbest radikal üretimi ile ilgilidir. Civa, kadmiyum ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilere uzun süre mesleki maruz kalmalar, oksidatif strese neden olabilir ki bu biyolojik sistemlerdeki istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır (94,95).Oksidatif stres basit bir şekilde vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres toksisitenin olası bir mekanizması olarak son yirmi yıldır toksikolojik araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir (96).Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir, diğer yüksek reaktiviteye sahip bileşikler ise reaktif oksijen ürünleri (ROS) olarak bilinmektedir (63).Serbest oksijen radikali

biyokimyasında anahtar rolü oynayan başlıca oksidan maddeler ve öncülleri; moleküler oksijen ( $O_2$ ), singlet oksijen ( $O$ ), süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $OH$ ), alkoksil radikali ( $RO$ ), alkil peroksi radikali ( $RO_2$ ), hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ), hidroperoksi radikali ( $HO_2$ ), nitrik oksit ( $NO$ ), hipoklorit ( $HClO$ ) gibi maddelerdir (97).

## **2.12. Serbest radikallerin hedefleri**

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi bütün önemli bileşenleri üzerinde etkili olurlar. Bunların içinde serbest radikallerin etkilerine en duyarlı olan biyokimyasal moleküller lipitlerdir.

### **2.13.1. Membran lipitlerine etkileri**

Membranda bulunan yağ asitlerinin doymamış bağları ve kolesterol serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Poliansature yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı ise irreversibldir (70).

Lipit peroksidasyonuna metaller iki yol ile dahil olur. Birincisi lipid peroksidasyonunun başlangıç safhasında yağ asitlerinden H<sup>+</sup> koparma özelliğinde bir radikal oluşumuna aracılık ederler. İkincisi ise peroksitleri yıkarak peroksidasyonu etkilerler. Biyolojik membranlarda görülen yaygın lipid peroksidasyonu membran akışkanlığında değişikliklere, membran potansiyelinde azalmaya, membranın H<sup>+</sup> ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa neden olur. Hücre ve hücre içi organellerinin içeriklerinin dış ortama salınmasına yol açar. Lipit peroksitleri ve yıkım ürünleri olan MDA gibi aldehitler, makrofajların etkinliğini baskılar, protein sentezini inhibe eder, membran bileşenlerinin çapraz bağlanmalarına ve polimerizasyonlarına neden olurlar (74).

### **2.13.2 Proteinlere etkileri**

Proteinler serbest radikallerin hasarına PUFA'dan daha az hassastırlar. Proteinlerde hasar oluşturuvcu zincir reaksiyonlarının oluşma ihtimali çok azdır. Serbest radikallerin proteinlere verdiği zarar, şayet radikal yığılımı varsa hücrenin hayatını önemli derecede etkiler. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme dereceleri aminoasit içeriklerine,



duyarlı aminoasitlerin protein yapısındaki kompozisyonlarına ve oluşan hasarın onarılabilirliğine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (74).

Sonuç olarak, proteinin aminoasidi üzerindeki aktif bölgenin kapanmasına, sülfidril gruplarının kaybına ve karboksil gruplarının oluşmasına neden olurlar ve özellikle sülfür içeren enzimlerin aktivitelerini inhibe ederler (98).

### **2.13.3. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri**

DNA, oksidan radikaller tarafından kolaylıkla hasarlanabilmektedir. Proteinlerde olduğu gibi DNA'da da hızlı zincir reaksiyonlarının olma ihtimali çok zayıftır. Hasarın oluşabilmesi için serbest radikallerin spesifik yerlere yüksek konsantrasyonda bağlanarak, zincir kırılmalarına yol açmaları veya replikasyon olmadan önce tamir sistemlerini etkisiz hale getirerek mutasyonlara yol açmaları gerekir (74).

### **2.13.4. Karbonhidratlara etkileri**

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkileri hücresele reseptör fonksiyonlarını değiştirmek şeklindedir(98). Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşurlar. Okzoaldehitler ise DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilme yeteneğine sahiptirler (60).

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na ve Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 20 Şubat - 3 Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve civa zehirlenmesi tanısı alan 47'si kız, 37'si erkek 84 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 43'ü kız, 35'i erkek 78 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubu toplam 162 vakadan oluşturuldu. 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 SOD, GPx, CAT enzim aktiviteleri ve MDA düzeyi çalışılması için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri çalışma yapılncaya kadar EDTA'lı tüpte +4 C°'de buzdolabındasaklandı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında antioksidan enzim aktiviteleri çalışıldı. Kan ve idrar civa düzeyleri Kahramanmaraş Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla Ankara Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü Laboratuvarında ICP-MS (Inductively coupled plasma-mass spectrometer) yöntemi ile çalışıldı. Akut civa zehirlenmesinin oksidatif stres üzerine etkisini araştırmak için alınan kan örneklerinde SOD enzim aktivitesi Fridovich

yöntemiyle çalışıldı ve aktivite sonuçları Ü/g Hb olarak verildi. CAT enzim aktivitesi tayininde Beutler yöntemi kullanıldı ve aktivite sonuçları Ü/g Hb olarak verildi. GPx aktivitesi Lawrence Burk yöntemi ile çalışıldı ve aktivite sonuçları Ü/g Hb olarak verildi. MDA düzeyi ise Ohkawa yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar nmol/ml olarak verildi. CAT, SOD, GPx enzim aktiviteleri eritrositte çalışıldı. MDA ise plazmada çalışıldı. Hastalar 2-8 yaş ve 8-16 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grubun bulguları bu yaşlardaki kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların anamnezleri alındı, fizik muayene bulguları kaydedildi.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi;

### **Hasta grubu için**

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

### **Kontrol grubu için**

- Civaya maruz kalmamaları
- İntoksikasyon ve nörolojik bulgularının olmaması

## **3.1.MALONDİALDEHİT DÜZEYİNİN TAYİNİ**

Aerobik şartlarda pH 3.40'da tiyobarbitürik asit(TBA) ile örneğin 90-95C°de inkübasyonu sonucu oluşan lipit peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan bu renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir (99,100). MDA düzeyi tayininde kullanılan ayıraçlar%8,1'lik sodyum dodesil sülfat (SDS),

%20'likasetik asit (pH 3,5), %0.8'lik tiyobarbitürik asit(TBA), N-butanol/piridin çözeltisi (14/1)(v/v) ve stok standarttır. Standart eğri çizimi yapılırken stok standarttan 6,6 µl alınıp 100 ml'ye saf su ile tamamlanarak günlük standart hazırlanır. Daha sonra 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 nmol/ml konsantrasyonunda çalışma standartları hazırlanır. Ayıraçlar tüplere aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde ilave edilirler.

**Tablo 3.1:** MDA Standart Eğri Çizimi İçin Tüplerin Hazırlanışı

Tüp No.	0 0	1	2	3	4	5	6
Konsantrasyon(nmol/ml)		100	80	60	40	20	10
Standart(ml)	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
SDS (ml)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Asetik Asit (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
TBA(ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Saf su (ml)	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Vorteksle karıştırılır.60 dk 90 C°de inkübe edildikten sonra musluk suyu altında soğutulur.							
Saf su(ml)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
N-Butanol/Piridin	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Vorteksle karıştırılır. 4000 rpm 'de 10 dakika santrifüj edilir.							

Tüpler N-Butanol /Piridin ilavesinden sonra iyice karıştırıldı. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, üstteki organik kısım (üst faz) alınarak 532 nm'de absorbans fotometrik olarak okunup standart eğri grafiği çizildi.

Örnek çalışması için yukarıda bahsedildiği gibi hazırlanan belirli hacimde plazma alındı ve bu plazmada MDA tayini yapıldı. Plazma MDA tayini için aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi tüplere ayraçlar kondu.

**Tablo 3.2:** Plazma MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı

	<b>Kör (ml)</b>	<b>Std (ml)</b>	<b>Örnek (ml)</b>
Std (60 nmol/ml)	-	0.1	-
Eritrosit pelleti	-	-	0.1
SDS	0.2	0.2	0.2
Hac	1.5	1.5	1.5
TBA	1.5	1.5	1.5
Saf su	0.8	0.7	0.7
95 °C'de 30 dakika inkübe edilir, soğutulur			
Saf su	1.0	1.0	1.0
nBu/Pi	5.0	5.0	5.0

Tüpler N-Butanol /Piridin ilavesinden sonra iyice karıştırıldı. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, üstteki organik kısım (üst faz) alınarak 532 nm'de absorbansı fotometrik olarak okundu. Sonuç standart eğrisinden değerlendirildi ve sonuçlar nmol/mL olarak verildi.

### **3.2. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTE TAYİNİ**

Süperoksit dismutaz, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazoliyum klorid (piyodonitrotetra zolium viyolet: INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (OD) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdan uzaklaştırarak 2 numaralı formazan reaksiyonunu inhibe eder. Sonuçta oluşan kırmızı rengin OD'si SOD yokluğunda oluşan renge göre azalır, bu aradaki farkın belirlenmesiyle de SOD aktivitesi ölçülür (101). Liyofilize (hızlı dondurulmuş, mikroorganizma içermeyen, steril) olarak hazırlanmış SOD standardı 10 ml bidistile su ile sulandırılır. Standart eğri çiziminde kullanılacak olan diğer SOD derişimleri fosfat tamponuyla Tablo 3. 3'deki gibi hazırlanır.

**Tablo 3.3:** SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Kullanılacak Standartlar	Standart Solüsyonun Hacmi	M Fosfat Tamponunun Hacmi	SOD derişimi (Ü/ml)
S5	6 ml S6	5 ml	2.8
S4	5 ml S5	5 ml	1.4
S3	5 ml S4	5 ml	0.7
S2	3 ml S3	5 ml	0.23

S1: Kör (fosfat tamponu)

Yöntem de; SOD aktivite tayini için, eritrosit pelleti 1: 3 oranında soğuk su ile hemoliz edildi ve bu hemolizatta hemoglobın tayini yapıldı. Daha sonra, bu hemolizat 1:25 oranında 0.01 M fosfat tamponu ile sulandırıldı ve aktivite tayini yapıldı. Ayıraçlar aşağıdaki gibi konur.

**Tablo 3. 4:** SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı

	Kör (µl)	Standart(µl)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır.		
Ksantin oksidaz	25	25

Ksantin oksidaz eklendikten sonra tekrar karıştırıldı 30 saniye sonra çalışma körünün ve standardın 37°C’de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbanları (A<sub>1</sub>) okundu. Aynı anda kronometre çalıştırılarak 3 dakika sonra son absorbanları (A<sub>2</sub>) tekrar okundu. Çalışma körü SOD içermediği için inhibisyona uğramamış reaksiyon olarak kabul

edildi ve değeri %100 olarak alındı. Tüm standartlar için % inhibisyon değeri bunlara ait çalışma körüyle oranlanarak aşağıdaki formülle hesaplama yapıldı.

$$\Delta A/\text{dak. standart} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak. standart} \times 100}{\Delta A}$$

$\Delta A$ : çalışma körü

Hesaplama yapıldıktan sonra x yatay eksenine SOD derişimlerinin (Ü/ml) logaritmik dönüşüm değerleri, Y (dikey) eksenine standartlara ait % inhibisyon değeri yazılarak standart eğri elde edildi.

**Tablo 3. 5:** Eritrositte SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	<b>Kör (µl)</b>	<b>Numune (µl)</b>
Hemolizat	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır		
Ksantin oksidaz	25	25

Tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra 37°C'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbans ( $A_1$ ) okundu. 3 dakika sonra absorbans ( $A_2$ ) tekrar okundu. Örneğe ait hesaplanan yüzde inhibisyon değerine karşılık gelen SOD değeri standart eğri kullanılarak bulundu. SOD spesifik aktivitesi aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{SOD Spesifik Aktivitesi (Ü/g Hb)} = \frac{\text{SOD aktivitesi (Ü/ml)}}{\text{Hb (g/ml)}}$$



### 3.3. GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTE TAYİNİ

Glutasyon peroksidaz aktivitesi tam kanda Beutler yöntemiyle çalışıldı. Kan 1/20 distile su ile sulandırıldı. 10 µl sulandırılmış kan üzerine 100 µl tris-EDTA, 20 µl Glutasyon, 100 µl glutasyon redüktaz, 100 µl NADPH ve 660 µl distile su eklenip 10 dakika inkübe edildikten sonra 37°C'de 10 µl t-bütilhidroperoksit ilave edildi. 37°C 'de enzim tarafından oksitlenen 1 µM NADPH'ın 340 nm dalga boyunda ışık yolu 1cm olan kuvars küvetlerde optik dansitedeki azalışı kinetik olarak 2,5 dakika süreyle okundu. Bir de bu sulandırılmış kandan 10 µl alınıp 2,5 ml drabkin ekleyip 546 nm'de köre karşı okutuldu, bu şekilde hemoglobin değeri elde edildi. Aşağıdaki formülleGPx spesifik aktivitesi hesaplandı.

$$\text{GPx Aktivitesi (Ü/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} \times V_T (1.0 \text{ ml})}{6.22 \times V_H (0.02 \text{ ml})}$$

$\Delta\text{OD}$ : Dakikadaki optik dansite değişimi

$V_H$ : Örnek hacmi,  $V_T$ : Toplam hacim

$$\text{GPx Spesifik Aktivitesi} = \frac{\Delta\text{OD} \times 8,038}{\text{Hgb (g/ml)}}$$

**Tablo 3.6:** Hemolizatta GPx tayini için deney tüplerinin hazırlanışı

Reaktifler	Örnek(ml)
1M Tris-EDTA	0,1 (100 µl)
Glutasyon	0,02 (20 µl)
Glutasyon redüktaz	0,1
NADPH	0,1
Örnek (hemolizat ya da plazma)	0,01 (10 µl)
Distile su	0,66 (660 µl)
37°C' de 10 dakika inkübasyon yapılır.	
t-bütilhidroperoksit	0,01
Kinetik olarak 340 nm'de 2,5 dakika, optik dansitedeki azalış kaydedilir.	

### 3.4. KATALAZ AKTİVİTE TAYİNİ

Katalaz,  $H_2O_2$ 'nin yıkımını katalize eder.  $H_2O_2$ 'nin CAT tarafından yıkım hızı,  $H_2O_2$ 'nin 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülebilir. (102). CAT aktivite tayini için, eritrosit pelleti 1:20 oranında stabilize edici çözelti ile hemoliz edilip, bu hemolizattan hemogloblin tayini yapıldı. Bu şekilde hazırlanan hemolizat daha sonra 1:100 oranında saf su ile sulandırılıp ve 1 ml'sine 20 µl saf etanol gelecek şekilde ilave edilerek karıştırılıp, aktivite tayini yapıldı. Deneye başlamadan önce, günlük olarak hazırlanan 10 mM  $H_2O_2$  konsantrasyonunun doğru ayarlanıp ayarlanmadığı fosfat tamponu ile kontrol edildi. Bunun için fosfat tamponu 1:10 oranında saf su ile sulandırılarak, 1ml'lik küvete 900 µl kondu ve havaya karşı 230 nm dalga boyunda okunup absorbansı kaydedildi ( $OD_1$ ). Ölçülen fosfat tamponun içine hazırlanan 10 mM'lık peroksitten konup, havaya karşı aynı dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedildi ( $OD_2$ ). Sonuç  $OD_2$ -

OD<sub>1</sub>=0.071 olduğunda, hazırlanan peroksite konsantrasyonu tam 10 mM'dır denildi ve deneye aşağıda gösterilen prosedürde başlandı.

**Tablo 3.7:** Eritrositte CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	Kör (µl)	Numune (µl)
1M Tris-HCl, 5mM Na <sub>2</sub> EDTA tamponu,pH 8.0	50	50
10 mM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	900
Saf su	930	30
37 °C'de 10 dakika inkübe edilir.		
Hemolizat	20	20

Oluşan tepkime 1 cm ışık yolu kuvars küvetlerde, 37°C'de 230 nm'de 0., 2.5., 5. dakikalardaki absorbans değerleri ölçülerek izlendi. Doğrusal artış gösteren zaman aralığındaki optik dansite (OD) değerleri kullanılarak CAT enzim aktivitesi aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{CAT Aktivitesi (Ü/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} \times V_T (1.0 \text{ ml})}{0.071 \times V_H (0.02 \text{ ml})}$$

$\Delta\text{OD}$ : Dakikadaki optik dansite değişimi

$V_H$ : Örnek hacmi ,  $V_T$ : Toplam hacim

0.071: 10mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yıkım hızının verdiği OD değeridir.

Ü/ml biriminden ölçülen CAT aktivitesi hemolizatta saptanan hemoglobin değerine bölünerek enzim spesifik aktivite sonucu Ü/g Hb biriminden verildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 88'i kız, 74'ü erkek toplam 162 kişi çalışmaya alındı. Bu kişilerden 84 tanesi civa intoksikasyonu tanısı alan vakalar (G<sub>1</sub>) , 78'i ise civa maruziyeti öyküsü olmayan ve fizik muayenede herhangi bir nörolojik bulgusu olmayan kontrol vakalardan (G<sub>2</sub>) oluşturuldu. Her iki grup arasında vaka sayıları yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı (P>0.05). Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine bakıldığında G<sub>1</sub> grubu 47 kız (%54), 37 erkek (%46) ve G<sub>2</sub> grubu 40 kız (%55), 38 erkekten (%45) oluşmaktaydı. G<sub>1</sub> ve G<sub>2</sub> grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Ayrıca G<sub>1</sub> grubu kendi içinde 2-8 yaş (G<sub>3</sub>) ve 8-16 (G<sub>5</sub>) yaş olmak üzere iki gruba, G<sub>2</sub> grubu da yine kendi içinde 2-8 yaş (G<sub>4</sub>) ve 8-16 yaş (G<sub>6</sub>) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Cinsiyet ve yaş açısından bu gruplar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (P>0.05).

**Tablo 4.1:** Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	G <sub>1</sub> (n=84)	G <sub>2</sub> (n=78)
Kız (n)	47	43
Erkek (n)	37	35
Kronolojik Yaş*	12,10±2,18	11,92±1,93

\*: Ortalama±S

**Tablo 4.2:** 2-8 yaş arası çalışma gruplarının demografik özellikleri

	G <sub>3</sub> (n=12)	G <sub>4</sub> (n=15)
Kız (n)	7	9
Erkek (n)	5	6
Kronolojik Yaş*	5,91±1.16	5,53±0,63

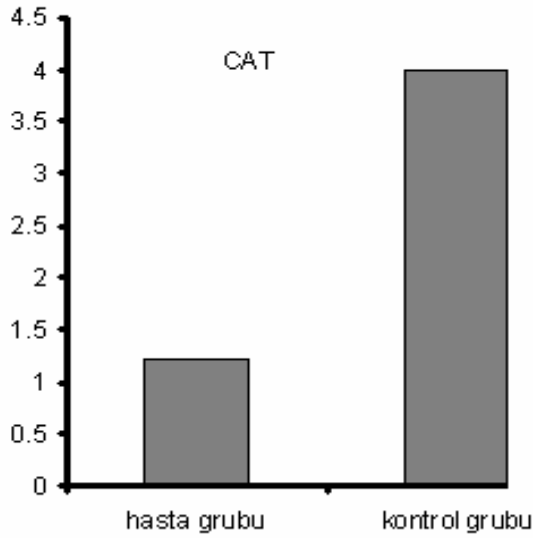
\*: Ortalama±SD

**Tablo 4.3:** 8-16 yaş arası çalışma gruplarının demografik özellikleri

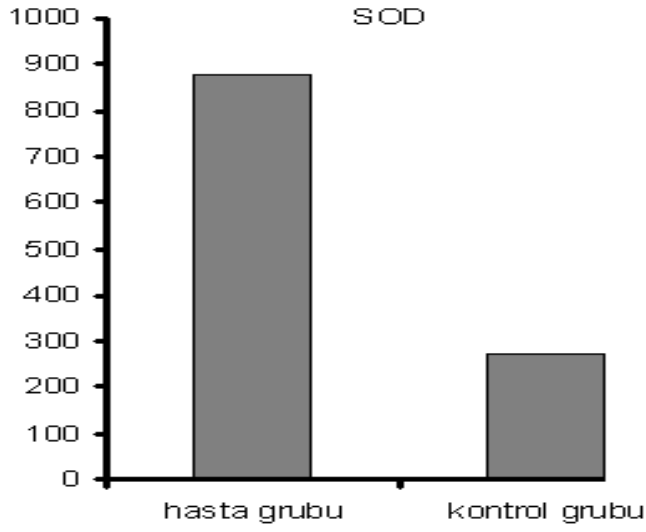
	G <sub>5</sub> (n=72)	G <sub>6</sub> (n=63)
Kız (n)	40	34
Erkek (n)	32	29
Kronolojik Yaş*	12.57±1.87	12.12±1.48

\*: Ortalama±SD

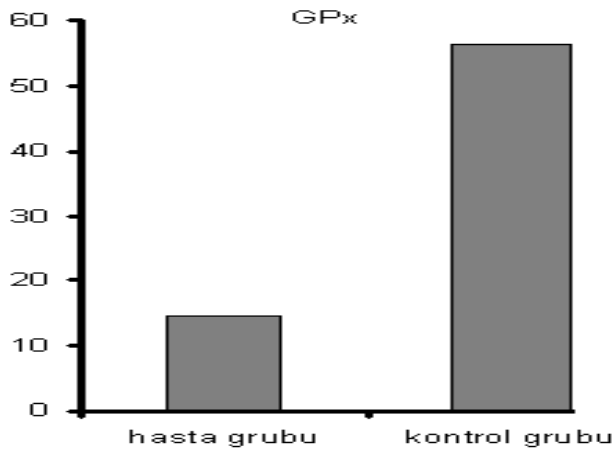
Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda CAT ve GPx enzim aktiviteleri anlamlı şekilde düşerken, SOD aktivitesinde anlamlı artışlar saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda MDA düzeyinde anlamlı artışlar saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tablo 4.4’de görülmektedir.



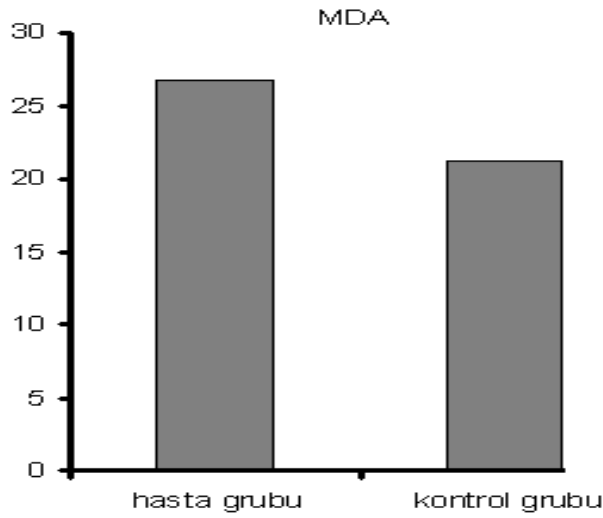
**Grafik 4.1:** Hasta ve kontrol gruplarında CAT enzim aktivitesi



**Grafik 4.2:** Hasta ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitesi



**Grafik 4.3:** Hasta ve kontrol gruplarında GPx enzim aktivitesi

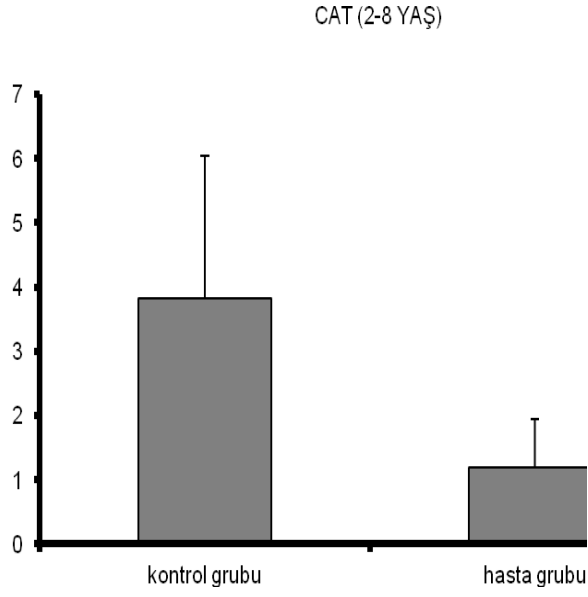


**Grafik 4.4:** Hasta ve kontrol gruplarında MDA düzeyi

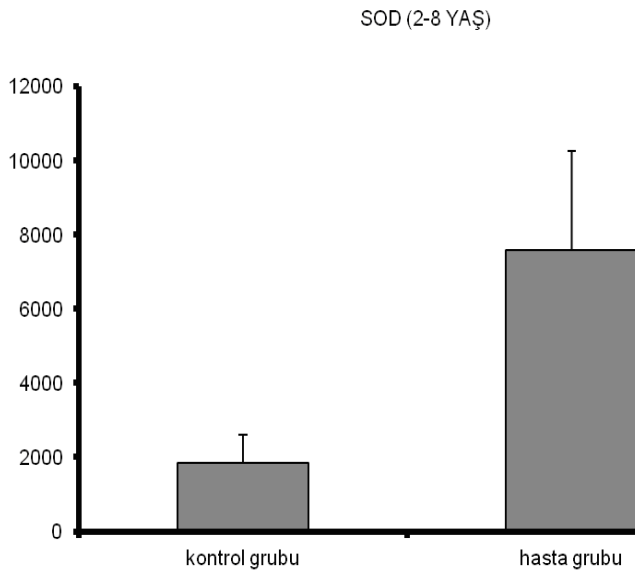
**Tablo 4.4:** Hasta ve kontrol gruplarında CAT, SOD, GPx ve MDA düzeyleri

	Hasta Grubu (n=84)		Kontrol Grubu (n=78)	
CAT (Ü/g Hb)	1,22±0,72	(p<0.01)	4,00±1,93	(p<0.01)
SOD (Ü/g Hb)	8740±2191	(p<0.01)	2703±246	(p<0.01)
GPx (Ü/g Hb)	14,63±8,92	(p<0.01)	54,61±26,01	(p<0.01)
MDA (nmol/ml)	2,67±0,74	(p<0.05)	2,12±0,80	(p<0.05)

2-8 yaş arasında kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda CAT ve GPx anlamlı şekilde düşerken, SOD düzeyinde anlamlı artışlar saptanmıştır (p<0,01, p<0,05). Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda MDA düzeyinde anlamlı artışlar saptanmıştır (p<0.05). Tablo 4.5’de görülmektedir.

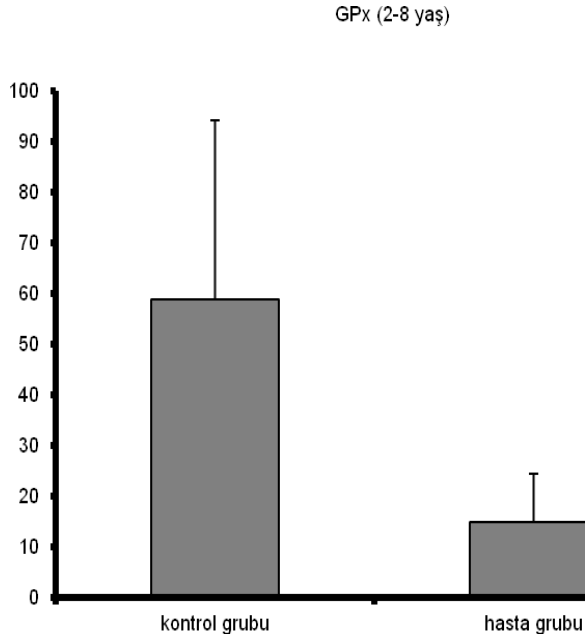


**Grafik 4.5:** 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda CAT enzim aktivitesi

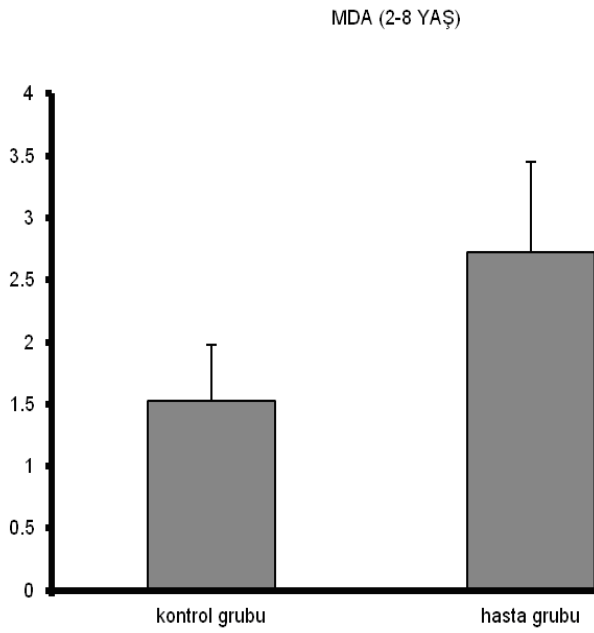


**Grafik 4.6:** 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda SOD enzim aktivitesi





**Grafik 4.7:** 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda GPx enzim aktivitesi

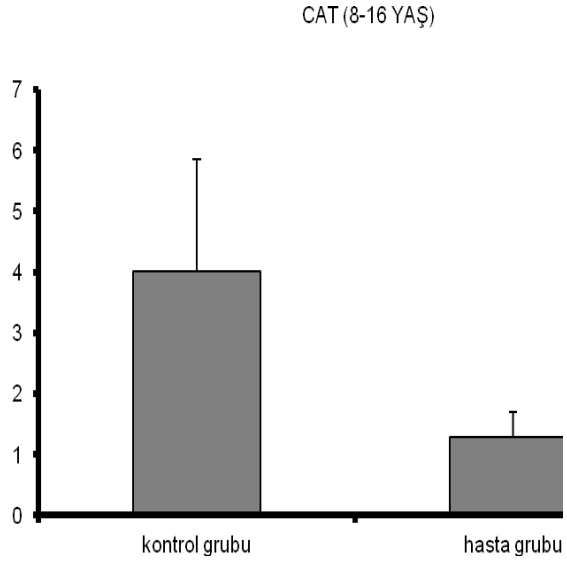


**Grafik 4.8:** 2-8 yaş arası hasta ve kontrol grubunda MDA düzeyi

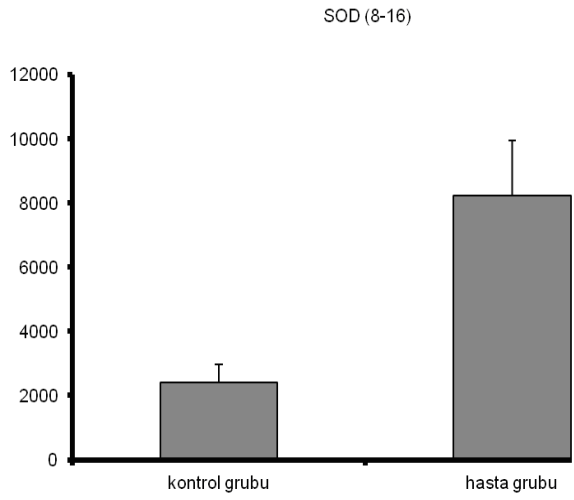
**Tablo 4.5:** 2-8 yaş arası hasta ve kontrol gruplarında CAT, SOD, GPx ve MDA düzeyleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri
CAT (Ü/g Hb)	1,19±0,75	(p<0.01)	3,83±2,22	(p<0.01)
SOD (Ü/g Hb)	7592±2659	(p<0.05)	1856±754	(p<0.05)
GPx (Ü/g Hb)	15,04±9,37	(p<0.01)	58,89±35,44	(p<0.01)
MDA(nmol/ml)	2,72±0,73	(p<0.05)	1,53±0,45	(p<0.05)

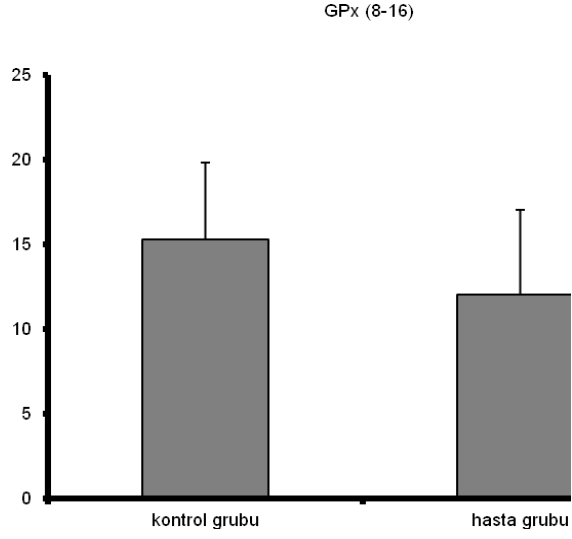
8-16 yaş arasında ise kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda CAT ve GPx enzim aktiviteleri anlamlı şekilde düşerken, SOD aktivitesinde anlamlı artışlar saptanmıştır (p<0,01, p<0,05). Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda MDA düzeyinde anlamlı artışlar saptanmıştır (p<0.05). Tablo 4.6’da görülmektedir.



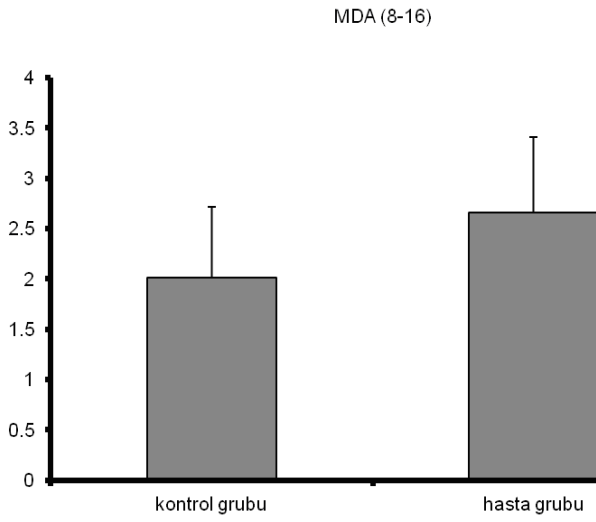
**Grafik 4.9:** 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda CAT düzeyi



**Grafik 4.10:** 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda SOD düzeyi



**Grafik 4.11:** 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda GPx düzeyi



**Grafik 4.12:** 8-16 yaş arası hasta ve kontrol grubunda MDA düzeyi

**Tablo 4.6:** 8-16 yaş arası hasta ve kontrol gruplarında CAT, SOD, GPx ve MDA düzeyleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
CAT (U/g Hb)	1,28±0,41	(p<0.01)	4,02±1,84	(p<0.01)
SOD (U/g Hb)	8239±1707	(p<0.05)	2399±575	(p<0.05)
GPx (U/g Hb)	12,06±4,97	(p <0.01)	15,33±4,52	(p <0.01)
MDA(nmol/ml)	2,66±0,75	(p<0.05)	2,01±0,71	(p<0.05)

## 5. TARTIŞMA

Civa, kurşun ve alüminyum gibi toksik metaller; hidrojen peroksit, süperoksit anyon ve hidroksil radikaller gibi reaktif oksijen ürünlerini (ROS) oluşturarak oksidatif stresi başlatırlar. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda civanın serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunabileceği ve birçok dokuda oksidatif stresi başlatarak hücrel hasara neden olabileceği gösterilmiştir (81). Civanın özellikle anahtar antioksidan enzimlerin inhibisyonu veya hücre içi antioksidan olan glutatyonun tüketilmesi yoluyla hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını bozduğu ileri sürülmüştür (83). Bunları da ROS üretimini artırarak sağladığı belirtilmiştir. Civa ağır metaller arasında prooksidan etkisi açısından önemli bir metaldir (82).

Civa ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında civanın glutatyonun yapısında bulunan sülfidril gruplarına kuvvetli bir afinitesinin olduğu gösterilmiştir (76). Glutatyon hücre içi şelatör rolü oynayarak, civanın temel hücrel yapılarla nükleofilik etkileşime girmesini önlemektedir(84). Hücre içerisinde glutatyonun tükenmesinin hücrelerdeki genel oksidatif potansiyelin artmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (85). Bunun yanı sıra Cantoni ve ark.<sup>89</sup> civanın hücrel ROS düzeyini arttırmasındaki nedenlerden birinin de antioksidan savunma sistemindeki önemli enzim aktivitelerini inhibe etmesi olabileceğini belirtmiştir. Yine Cantoni ve ark. alternatif olarak civanın ROS seviyelerini hidrojen peroksiti üreten enzimlerin aktivitelerini stimüle ederek de arttırabileceğini belirtmektedir (89).

Pinheiro ve ark.<sup>99</sup> yaptıkları çalışmada kan civa düzeyi yüksek olan populasyonlarda CAT enzim aktivitesinin azaldığını ve hücre içi total glutatyon düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada antioksidan sistemdeki diğer enzim aktivitelerinin de CAT enzimi gibi civa tarafından inhibe edilebileceğini belirtmişlerdir. Gerçekte de GPx enzimi CAT

enzimi gibi  $H_2O_2$ 'yi detoksifiye eder. GPx enzimi kofaktör olarak GSH'ı kullanır ve bu şekilde GSH'ı artırarak kendisi inhibe olabilir (100).

Dringen ve ark.<sup>100</sup> civa maruziyetinin hücrel oksidatif stresi tetikleyerek antioksidan enzim aktivitesini inhibe ettiğini bildirmiştir. Bunun yanı sıra, Jadhavve ark.<sup>101</sup> subkronik olarak civaya maruz kalan ratlarda CAT aktivitesinin azaldığını saptayarak bunun oksidatif strese neden olabileceğini göstermiştir.

Gutierrez ve ark.<sup>102</sup> ratlarda yaptıkları çalışmada civa maruziyeti sonrası birinci hafta sonunda aldıkları kan tetkiklerinde SOD ve GPx enzim aktivitelerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada tedavinin ilk haftasında büyük olasılıkla civa iyonlarının tiyollere bağlanması nedeni ile antioksidan kapasitenin azaldığı; bunun da tiyol gruplarının ve glutatyonun intraselüler deplesyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Çalışmada civa maruziyetinin ikinci haftası süresince lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Muhtemelen bu antioksidanların azalması ve hidroksil radikallerinin artması sonucu oksidatif stres oluştuğu bildirilmiştir.

Samir ve ark.<sup>103</sup> yaptıkları çalışmada, elementel civaya maruz kalan 32 diş hekimliği personeli ve 37 kişiden oluşan kontrol grubunda civanın antioksidan enzimler olan GPx ve SOD aktiviteleri üzerine etkisini araştırmışlar. İdrar ve kan örneklerinde bu enzimlerin aktivitelerini ölçmüşler. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında civaya maruz kalan grupta idrar ve kandaki GPx ve SOD aktivitelerinin önemli derecede azaldığını bulmuşlardır.

Perin Nadif ve ark.<sup>104</sup> civa buharına maruz kalan 22 işçi üzerinde oksidatif stres biyomarkırları olan CAT, SOD ve GPx enzim aktivitelerini araştırmışlar. Civa buharına maruz kalan işçilerde kontrol grubuna göre eritrosit SOD ve CAT aktivitesinin azaldığını,

GPx'in ise değişmediğini göstermişler. Çalışmanın sonucunda SOD ve CAT aktivitelerinin civa buharına maruz kalan işçilerde biyolojik markır olarak kullanılabileceğini belirtmişler.

Bulat ve ark.<sup>105</sup> mesleki olarak civaya maruz kalan işçilerin kanında oksidatif stres enzim aktivitelerini ölçmüşler. Çalışma gruplarını civa içeren kloralkalili bitkilerle uğraşan 42 işçi ile kireç fabrikasında çalışan ve daha öncesinde civa ya da başka bir toksik maddeye maruz kalmamış 75 kişilik kontrol grubundan oluşturmuşlar. Civa grubundaki eritrosit GPx ve SOD aktivitelerinin kontrol grubuna göre önemli lde düşük olduğunu, civa grubundaki eritrosit MDA düzeyinin ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişler. Çalışmanın sonucunda mesleki olarak elementel civaya maruz kalmanın eritrositlerde lipid peroksidasyonunu arttırabileceğini bildirilmişlerdir.

Lin ve ark.<sup>106</sup> metil civa kloridin parenteral olarak ratlara uygulanmasının ratların karaciğerinde lipid peroksidasyonunu arttırdığını göstermişler. Metil civa klorid uygulamasından 2 gün sonra lipid peroksidasyonunun göstergesi olan plazma MDA düzeylerinin anlamlı olarak arttığını saptamışlar. Çalışmada sonuç olarak akut metil civa maruziyeti sonrası oksidatif hasar oluşması için lipid peroksidasyonunun önemli bir moleküler mekanizma olduğunu belirtilmişlerdir.

Kobal ve ark.<sup>107</sup> mesleki olarak elementel civaya maruz kalan 54 kişilik madenci ve 58 kişilik kontrol grubunda eritrosit CAT aktivitesini ve idrar MDA düzeyini ölçmüşler. Civaya maruz kalan grupta kontrol grubuna göre eritrosit CAT aktivitesi ve idrar MDA düzeyini daha yüksek bulmuşlar. Çalışmada sonuç olarak civa maruziyetinin antioksidan kapasiteyi modifiye edebileceğini ve lipid peroksidasyonunu arttırabileceğini belirtmişlerdir.

Pal ve ark.<sup>108</sup> yaptıkları çalışmada ratlarda organik civa maruziyeti sonrası ortaya çıkan oksidatif strese karşı alfa linoleik asit ve alfa eleostearik asitin antioksidan etkilerini



araştırmışlar. Erkek albino ratları 6 gruba bölmüşler. 1 ve 2. grupları sırasıyla normal kontrol ve metil civa klorid verilen kontrol grubu olarak belirlemişler. 3. , 4. , 5. ve 6. grupları metil civa klorürün yanı sıra farklı dozlarda alfa linoleik asit ve alfa eleostearik asit ile tedavi etmişler. Sonuç olarak sadece metil civa klorid verilen grupta CAT, SOD ve GPx seviyelerinin azaldığını saptamışlar.

Adonoylo ve ark.<sup>109</sup> kronik kurşun maruziyetinin rat beyindeki oksidatif stres parametreleri ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırmışlar. Kurşuna maruz kalan ratlarla kontrol grubunu kıyasladıklarında antioksidan bir enzim olan GPx'in arttığını, SOD seviyelerinin birbirine yakın düzeyde olduğunu ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın ise arttığını saptamışlar. Çalışmanın sonucunda kronik kurşun zehirlenmesinin rat beyinde oksidatif strese neden olduğu sonucuna varmışlar.

Sumathi ve ark.<sup>110</sup> yaptıkları çalışmada erkek vistar ratlarına oral yolla 21 gün boyunca metil civa vermişler. Kontrol grubundaki ratlara ise metil civanın yanı sıra oral yolla Bacopa Maniere (BM) extreleri vermişler. (BM; Hindistanda alternatif tıpta nöroprotektif olarak kullanılan bir bitkidir.) Yapılan uygulamalardan sonra sadece metil civa verilen grupta eritrosit SOD, CAT ve GPx aktivitelerinin önemli ölçüde azaldığı saptamışlar. Metil civa ile birlikte Bacopa Maniere extreleri verilengrupta ise beyinde metil civaya bağlı oksidatif hasarın azaldığını tespit etmişlerdir.

Patil ve ark.<sup>111</sup> mesleki olarak kurşuna maruz kalan batarya fabrikası işçilerinde plazma MDA düzeyini, eritrosit SOD ve CAT enzim aktivitelerini ölçmüşler. Batarya fabrikası işçilerinde plazmada MDA'nın önemli ölçüde arttığını ve eritrosit SOD ve eritrosit CAT enzim aktivitelerinin önemli derecede azaldığını saptamışlardır. Çalışmanın sonucunda kurşun maruziyetinin antioksidan dengeyi bozarak SOD ve CAT aktivitelerini azalttığı ve buna bağlı olarak da lipit peroksidasyonunda artışa neden olduğu belirtilmiştir.

Grotto ve ark.<sup>112</sup> subkronik olarak metil cıvaya maruz kalan ratlarda balık yağının oluşan oksidatif strese karşı muhtemel koruyucu etkisini araştırmışlar. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında metil cıvaya maruz kalan ratlarda GPx, CAT enzim aktivitelerinin ve glutatyon seviyelerinin azaldığını gözlemlemişler. Balık yağının metil cıvaya maruz kalan ratlara verilmesinin ise enzim aktivitelerini ya da glutatyon seviyelerini iyileştirmediği belirlenmiş.

Girardi ve ark.<sup>113</sup> cıva maruziyeti sonrası akut dönemde verilen SOD enziminin böbrek dokusundaki histolojik hasarı azalttığını göstermişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada ise Zhao ve ark.<sup>114</sup> cıva toksisitesi sonrası akut dönemde doğal bir antioksidan olan propolis oral tedavi olarak verilmesinin plazmada MDA'yı arttırdığını gözlemlemişler. SOD ve CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerinin de propolis tedavisi sonrası birbiri ardına düzeldiğini göstermişler. Çalışma sonucunda cıva maruziyeti sonrası oluşan oksidatif hasarı önlemede doğal antioksidan kullanımının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamız, çocuklarda cıva toksisitesinin kan oksidatif stres biyomarkırları olan CAT, SOD, GPx ve MDA üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmadır. Yaptığımız literatür taramalarında, cıva toksisitesi ve oksidatif stres biyomarkırları arasındaki ilişkinin daha çok hayvan çalışmalarında gösterildiğini insanlarda ise az sayıda çalışma yapıldığını saptadık. Biz cıva intoksikasyonu tanısı alan çocukların eritrositlerinde antioksidan enzimler olan CAT ve GPx aktivitelerinin azaldığını, SOD aktivitesinin arttığını ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın ise plazmada arttığını tespit ettik. Antioksidan kapasiteyi gösteren CAT ve GPx aktivitesindeki azalma ve buna bağlı olarak MDA düzeyinin artışı bu hastalarda çok şiddetli bir oksidatif stresin varlığını işaret etmektedir. Öte yandan yaklaşık 2,5-3 kat oranında artmış olan SOD aktivitesi hücre içerisinde oluşan oksidatif strese karşı hücrel bir yanıtın

oluşturduğunu göstermektedir. Biz yaptığımız çalışmalar sonucunda akut dönemde bu çocuklara antioksidan tedavinin (örneğin: SOD mimikleri veya doğal antioksidanlar) uygulanmasının oksidatif stresi azaltılabileceğini düşündük.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza hasta grubu olarak civa zehirlenmesi tanısı alan 84 kişi ve kontrol grubu olarak civa maruziyeti öyküsü olmayan 78 poliklinik hastası alındı. Hastalarımızın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında hasta grubunun %54'ünün kız %46'sının erkek, kontrol grubunun ise % 55'nin kız % 45'inin erkek oldukları görüldü. Hastalarımızın yaşlarına bakıldığında 2-16 yaşlar arasında oldukları görüldü.

Bizim çalışmamız, çocuklarda civa toksisitesinin kan oksidatif stres biyomarkırları olan CAT, SOD, GPx ve MDA üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmadır. Yaptığımız literatür taramalarında, civa toksisitesi ve oksidatif stres biyomarkırları arasındaki ilişkinin daha çok hayvan çalışmalarında gösterildiği, insanlarda ise az sayıda çalışma yapıldığını saptadık. Biz civa intoksikasyonu tanısı alan çocukların eritrositlerinde antioksidan enzimler olan CAT ve GPx aktivitelerinin azaldığını, SOD aktivitesinin arttığını ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın ise plazmada arttığını tespit ettik. Antioksidan kapasiteyi gösteren CAT ve GPx aktivitesindeki azalma ve buna bağlı olarak MDA düzeyinin artışı bu hastalarda çok şiddetli bir oksidatif stresin varlığını işaret etmektedir. Öte yandan yaklaşık 2,5-3 kat oranında artmış olan SOD aktivitesi hücre içerisinde oluşan oksidatif strese karşı hücrel bir yanıtın oluştuğunu göstermektedir. Biz yaptığımız çalışmalar sonucunda akut dönemde bu çocuklara antioksidan tedavinin (örneğin: SOD mimikleri veya doğal antioksidanlar) uygulanmasının oksidatif stresi azaltılabileceğini düşündük.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Tezel H, Korkut ZO, Özata F: Amalgamın hasta sağlığı üzerindeki etkileri, E.Ü.Dişhek. Fak. Derg.2004; 25:31-39.
- 2) Prof.Dr. ŞENGÜL İ: Civa zehirlenmesine dikkat, Popüler Bilim.2006; 13:144.
- 3) ATSDR,. Toxicology Profile for mercury. Agency for toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, 1999.
- 4) Prof.Dr. CENGİZ T: Endodonti, 3.baskı. 1990; 204-208.
- 5) Beliles R. V: Metals, in Toxicology. The Basic Science of Poisons. L.J. Casarett. 1975
- 6) Dittel (Eds.V Macmillan Publ. Co, Inc., New York. 8. CONCON, J.M. 1988. Marcel Dekker, Inc., New York. Food Toxicology. Part B: Contaminants and Additives.
- 7) Hanson M, Pleva J: The dental amalgam issue. A review. Experientia 1991; 47:9-22.
- 8) Molin C: Amalgam – Fact and fiction. Scand J Dent Res 1992; 100:66-73.
- 9) Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M: Acrodynia: a case report of two siblings. Arch Dis Child 2002; 86: 453.
- 10) Nakayama H, Shono M, Hada S: Mercury exanthem. J Am Acad Dermatol 1984; 11:137-9.
- 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; 26: 691-9
- 12) Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al: Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. British Journal of Industrial Medicine 1992; 49:782-90.
- 13) Bayrakçı B: Kronik zehirlenmeler. Katkı Pediatri Dergisi 2001; 22:431-49.
- 14) Langford NJ, Ferner R: Toxicity of mercury. Journal of Human Hypertension 1999; 13:651-6.

- 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; 113:1376-80.
- 17) Önal B: Restoratif Dişhekimliğinde Maddeler Bilgisi. 2001; Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları No:15.
- 18) Langan DC, Fan PL, Hoos AA: The use of mercury in dentistry: a critical review of the recent literature. *JADA* 1987; 115:867-880.
- 19) WHO. Elemental Mercury And Inorganic Mercury Compounds: Human Health Aspects. WHO 2003. Concise International Chemical Assessment Document 50.
- 20) Enwonwu CO: Potential health hazard of use of mercury in dentistry: critical review of the literature. *Environ Res* 1987; 42:257-274.
- 21) Cherian MG, Hursch JB, Clarkson TW, Allen J: Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch Environ Health* 1978; 33:109-114.
- 22) Störtebecker P: Dental significance of pathways for dissemination from infectious foci. *J Can Dent Assoc* 1967; 33:301-311.
- 23) Störtebecker P: Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. Letters to editor. *The Lancet* 1989; 27:1207.
- 24) Clarkson TW: Mercury. *Annu Rev Public* 1983; 4:375-380.
- 25) Jones DE: Mercury- A review of the literature. *Br Dent J* 1978; 151:145-148.
- 26) Eames WB, Gaspar JD, Mohler HC: The mercury enigma in dentistry. *JADA* 1976; 92:1199-1203.
- 27) Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Helm D, Hoffmann K, Nölke P, Schulz C, Schwabe R, Seifert M, Thefeld W: Umwelt-Survey 1990/92 Band Ia: Studienbeschreibung

und Human-Biomonitoring. Deskription der Spurenelementgehalte in blut und der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland ‘alınmıştır’ Ganss C, Gottwald B, Traenckner I, Kupfer J, Eis D, Mönch J, Gieler U, Klimek J. Relation between mercury concentrations in saliva, blood and urine in subjects with amalgam restorations. Clin Oral Invest 2000; 4:206-211.

28)Ekstrand J, Björkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G: Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. Eur J Oral Sci 1998; 106:678-686.

29)Eley BM: The future of dental amalgam: a review of the literature Part 4: Mercury exposure hazards and risk assessment. Br Dent J 1997; 182:373-381.

30)Lichtenberg H. Mercury vapour in the oral cavity - In relation to number of amalgam – surfaces / gold / porcelain and the classic symptoms of chronic mercury poisoning. [http://www.Lichtenberg.dk/mercury\\_vapour\\_in\\_the\\_oral\\_cavit.htm](http://www.Lichtenberg.dk/mercury_vapour_in_the_oral_cavit.htm).

31)Huggins HA, Levy TE: Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal. Altern Med Rev 1998; 3(4):295-300.

32)Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao Y, Vance DE: Regional brain trace element studies in Alzheimer’s disease. Neurotoxicology 1988; 9:1-7.

33)Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T: Autism: A novel form of mercury poisoning. Medical Hypotheses 2001; 56:462-71.

34)Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B: Mercury and autism: accelerating evidence. NeuroEndocrinol Lett 2005; 26:439-46.

35)Hendry WF, A’Hern RP, Cole PJ: Was Young’s syndrome caused by mercury exposure in childhood? BMJ 1993; 307:1579-82.

- 36)Steffek AJ, Clayton R, Siew C, Verrusio AC: Effects of elementary mercury vapor exposure on pregnant Sprague-Dawley rats. *J Dent Res* 1987; 66:239.
- 37)Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL: Maternal-fetal distribution of mercury released from dental amalgam fillings. *Am J Physiol* 1990; 258:939-945.
- 38)Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Bernard A, Oversteyns M, Gaussin JT: Comparison of renal function and psychomotor performance in workers to elemental mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50:77-93.
- 39)Concon, J.M: 1988. Marcel Dekker, Inc., New York. *Food Toxicology. Part B: Contaminants and Additives*
- 40)Cordle F, Kolbye A.C: 1982. Environmental Contaminants in Food. in *Nutritional Toxicology*. J.N. Hathcock (Ed.), Academic Press, New York.
- 41) Elmadf A. (. Konig, J. 1990. Quecksilber. *Verbraucherdienst*, 35.1;8-14.
- 42)Anonymous, 1989. Mercury-Environmental aspects. *Environmental Health Criteria*, No: 86 (United Nations Environment Programme, International Labour Organisation, WHO).
- 43)Horowitz Y, Greenberg D, Ling G, Lifshitz M: Acrodynia: a case report of two siblings. *Arch Dis Child* 2002; 86:453
- 44) Nakayama H, Shono M, Hada S: Mercury exanthem. *J Am Acad Dermat* 1984; 11:137-9.
- 45) Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al: Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; 49:782-90



- 46) Liang YX, Sun RK, Chen ZQ, Li LH: Psychological effects of low exposure to mercury vapor: Application of computer administered neurobehavioral evaluation system. *Environmental Research* 1993; 60:320-7.
- 47)Fischbach FT: A manual of laboratory and diagnostic testing. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p. 214-6.
- 48)T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007 Sayfa:227-32.
- 49)Nielsen JB, Andersen O: Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:423-30.
- 50)Lewis R: Occupational Exposures Metals. In: LaDou J, ed. *Current Occupational and Environmental Medicine*, 3rd edition, McGraw-Hill Medical, 2003:429-59
- 51)Ellenhorn MJ: Metals and Related Compounds. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition, Baltimore, Williams and Wilkins Publishing, 1997:1532-613
- 52)Editorial Staff: Mercury, Organic, Inorganic, Metallic (Management / Treatment Protocol). In: Klasco RK(Ed): *Poisindex®System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol 125, expires 9/2005)
- 53)Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS: Respiratory Failure and Death Following Acute Inhalation of Mercury Vapor. *Chest* 1991; 99:185-90.
- 54)Kosnett MJ: Mercury. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*, 4th edition, Lange Medical Boks / McGrawHill, 2004:254-7.
- 55)Clarkson TW, Magos L, Myers GJ: The toxicology of mercury-Current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349:1731-7.

- 56)Mercury and vaccines (thimerosal). Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved on 2007-08-03.
- 57) Strategic Advisory Group of Experts. Vaccines and biologicals: Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts. Wkly Epidemiol Rec 2002;77:305-11
- 58) Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease, free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47:412-426.
- 59)Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence. Lancet 1994; 344:721-724.
- 60)Akkus İ. (1995) :Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları No 38, Sağlık dizisi 5, Konya
- 61)Gültekin F, Delibaş N, Yaşar S, Kılınç: (2001) :In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. Arch. Toxicol., 75:88-96
- 62)Matés JM, (2000):Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. Toxicology, 153:83-104.
- 63)Aslan R, Şekeroğlu R, Bayıroğlu F: Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg 1995; 2:137-142.
- 64) Senes M: Koroner arter hastalığında oksidatif stresin göstergesi olarak serum total antioksidan aktivitesi, serum oksidasyon aktivitesi ve peroksidasyona yatkınlık. Uzmanlık tezi, 1996.
- 65)Fridovich I: Biological effects of superoxide radical. Arch Biochem Biophys 1986; 247:1-11
- 66)Fantone JC, Ward PA: Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. Am J Pathol 1982; 107:397-418.

- 67) Marklund S: Distribution of CuZn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in human tissues and extracellular fluids. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980; 492:19-23.
- 68) Superoxide Dismutase Assay, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA; 2006.
- 69) Fantone JC, Ward PA: Role of oxygen derived free radicals and Freeman BA, Crapo JD. *Biology of disease, free radicals and tissue injury. Lab Invest* 1982; 47:412-426.
- 70) Halliwell B: Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence. *Lancet* 1994; 344:724-725.
- 71) Metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. 1982; 107:397-418.
- 72) Paglia DE, Valentina WN: Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70:158-169.
- 73) Fantone JC, Ward PA: Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982; 107:397-418.
- 74) Freeman BA, Crapo JD: *Biology of disease, free radicals and tissue injury. Lab Invest* 1982; 47:412-426.
- 75) Aebi H: Catalase In: Bergmayer HU. *Methods of enzymatic analysis. Academic Pres,* 1974; 2:673-684
- 76) Bast A, Haenen G, Doelman C: Oxidants and antioxidants. State of art. *Am J Med* 1991; 91(3C):2-12.
- 77) Veris H: Vitamin E Research Summary: Vit E'nin insanlarda etkinliğinin genel değerlendirilmesi. *Ocak* 1994; 1-15.
- 78) Sies H: Oxidative stres: From basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 9(3C):31-38.
- 79) Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91(3C):14-22.

- 80)Stohs SJ, Bagchi D: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biol Med* 1995; 18:321-336.
- 81)Klein CB, Frenkel K, Costa M: The role of oxidative processes in metal carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 1991; 4:592-604.
- 82)Trachtenberg IM: Chronic effects of mercury on organisms. Transl from Russian. U.S. Dept of Health, education and Welfare DHWE Publ 1974 'alınmıştır' Hanson M, Pleva J. The dental amalgam issue. A review. *Experientia* 1991; 47:9-22.
- 83)Ariza ME, Bijur GN, Williams MV: Lead and mercury mutagenesis: Role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, superoxide dismutase and xanthine oxidase. *Environ Mol Mutagen* 1998; 31:352-361.
- 84)Maracine M, Segner H: Cytotoxicity of metals in isolated fish cells: importance of the cellular glutathione status. *Comp Biochem Physiol* 1988; A120:83-88
- 85)Elia AC, Galarini R, Taticchi MI, Dörr AJM, Mantilacci L: Antioxidant responses and bioaccumulation in *Ictalurus melas* under mercury exposure. *Ecotoxicol Environ Safety* 2003; 55:162-167.
- 86)Elia AC, Dörr AJM, Mantilacci L, Galarini R: Effects of mercury on glutathione and glutathione-dependent enzymes in catfish (*Ictalurus melas* R.); in Mackert B, Friese K, Trace Elements-Their Distribution and Effects in the Environment: Trace Metals in the Environment. Elsevier Science Vol 4. 2000.
- 87)Di Simplicio P, Leonzio C: Effects of selenium and mercury on glutathione and glutathione dependent enzymes in experimental quail. *Bull Environ Contam Toxicol* 1989; 42:15-21.
- 88)Zaman K, Pardini RS: An overview of the relationship between oxidative stress and mercury and arsenic. *Toxic Subst Mech* 1996; 15:151-181.

- 89)Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M: Mechanism of HgCl<sub>2</sub> cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Mol Pharmacol* 1984; 26:360-368.
- 90)Janssen YMW, Houten BV, Borm PJA, Mossman BT: Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab. Invest.*, 1993;69: 261-274.
- 91)Özdem SS, Sadan G: Serbest oksijenradikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Ü. Tıp Fak. Derg.*, 1994; 11:63-71.
- 92)Sinclair AJ, Barnett AH, Junec J: Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British J. Hosp. Med.*, 1990; 43:334-344
- 93)Yagi K: Lipid peroxidase and related radicals in clinical medicine. (in) *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. D Armstrong (Editor), pp. 1994 17-27.
- 94)Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafariet K: Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 2003; 135:331-336
- 95)Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A: Pesticides and oxidative stress : a review. *Med. Sci. Monit.*, 2004; 10:141-147.
- 96)Cochran CG: Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med.*, 1991; 92:235-305.
- 97)Yerer MB, Aydoğan S: Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2000; 9(1):49-53.
- 98)Kazanç MB: Antioksidan vitaminler. *Sendrom* 1997; Temmuz:14-23.
- 99) Pinheiro MC, Macchi BM, Vieira JL, Oikawa T, Amoras WW, Guimarães GA, Costa CA, Crespo-López ME, Herculano AM, Silveira LC, do Nascimento JL: Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon. *Environ Res.* 2008;

107(1):53-9. 100. Dringen R, Hirrlinger J: Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem. Physiologisch.* 2003 ;384(4):505-16.

101) Jadhav SH, Sarkar SN, Aggarwal M, Tripathi HC: Induction of oxidative stress in erythrocytes of male rats subchronically exposed to a mixture of eight metals found as groundwater contaminants in different parts of India. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2007 ;52(1):145-51.

102) L.L.P. Gutierrez, N.G. Mazzotti, A.S.R. Araújo, R.B. Klipel, T.R.G. Fernandes, S.F. Llesuy and A. Belló-Klein: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39: 767-772.

103) Samir AM, Aref WM: Impact of occupational exposure to elemental mercury on some antioxidative enzymes among dental staff. *Toxicol Ind Health.* 2011; 27(9):779-86.

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

105) Bulat P, Dujčić I, Potkonjak B, Vidaković A: Activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in workers occupationally exposed to mercury. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998; 71:37-9.

106) Lin TH, Huang YL, Huang SF: Lipid peroxidation in liver of rats administered with methyl mercuric chloride. *J Trace Elem Med Biol.* 2004; 17(4):261-74.

107) Kobal AB, Horvat M, Prezelj M, Briski AS, Krsnik M, Dizdarevic T, Mazej D, Falnoga I, Stibilj V, Arneric N, Kobal D, Osredkar J: The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50(3-4):1066-72.

108)Pal M, Ghosh M: Studies on comparative efficacy of  $\alpha$ -linolenic acid and  $\alpha$ -eleostearic acid on prevention of organic mercury-induced oxidative stress in kidney and liver of rat. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50(3-4):1066-72.

109)Adonaylo VN, Oteiza PI: Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. *Toxicology.* 1999 15; 135(2-3):77-85.

110)Sumathi T, Shobana C, Christinal J, Anusha C: Protective effect of *Bacopa monniera* on methyl mercury-induced oxidative stress in cerebellum of rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2012; 32(6):979-87.

111)Patil AJ, Bhagwat VR, Patil JA, Dongre NN, Ambekar JG, Jailkhani R, Das KK: Effect of lead (Pb) exposure on the activity of superoxide dismutase and catalase in battery manufacturing workers (BMW) of Western Maharashtra (India) with reference to heme biosynthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2006; 3(4):329-37

112)Grotto D, Vicentini J, Angeli JP, Latorraca EF, Monteiro PA, Barcelos GR, Somacal S, Emanuelli T, Barbosa F Jr: Evaluation of protective effects of fish oil against oxidative damage in rats exposed to methylmercury. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2011; 74(3):487-93.

113)Girardi G, Elías MM: Mercuric chloride effects on rat renal redox enzymes activities: SOD protection. *Free Radic Biol Med.* 1995; 18(1):61-6.

114)Zhao JQ, Wen YF, Bhadauria M, Nirala SK, Sharma A, Shrivastava S, Shukla S, Agrawal OP, Mathur R: Protective effects of propolis on inorganic mercury induced oxidative stress in mice *Indian J Exp Biol.* 2009; 47(4):264-9.

## 8.EKLER

### UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Adayın Adı Soyadı : Tahir DALKIRAN

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

#### Hazırladığı Tezin

1.Adı : Akut Civa İntikasyonunda Kandaki Oksidatif Stres Enzim Düzeylerinin Değerlendirilmesi

2.Sayfa sayısı : 73

3.Tablo sayısı : 9

4.Şekil sayısı : 7

5.Literatür sayısı :

6.Literatürden faydalanması :Başarılı

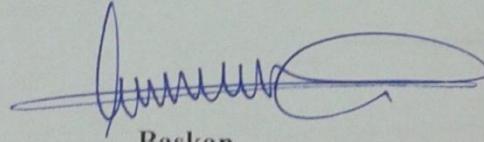
7.Yazı Düzeni : Başarılı

8.Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyeti:Başarılı

9.Tezin Bilimsellik Durumu :Başarılı

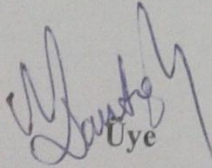
10.Orijinal Olup Olmadığı :Orijinal

**SONUÇ:** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden **Dr. Tahir DALKIRAN**'ın uzmanlık tezi incelenmiş, 17.10.2012 tarihinde yapılan tez savunması sonucu tezi oy birliği ile kabul edilmiştir.



Başkan

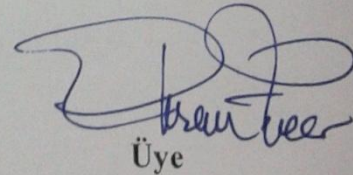
Prof. Dr. Cengiz DİLBER  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



Üye

Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Üye

Doç. Dr. Ekrem GÜLER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.03.2012		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.03.2012		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2012/09-2	Tarih: 26/04/2012				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Vedat BAKAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELI Üye	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	İl Gıda, Tarım ve Hay. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Akut Civa Intoksikasyonunda Kandaki Oksidatif Stres Enzim Düzeylerinin (süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx), malon dialdehit) İncelenmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	47			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Cengiz DILBER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Çocuk Nörolojisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD.			
	DESTEKLEYİCİ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetimi Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

## ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kahramanmaraş'ta doğdum. İlköğrenimi İstiklal İlkokulu ve orta öğrenimi Ç.E. Anadolu Lisesi, H.A. Yesevi Lisesi ve S.D. Fen Lisesinde Kahramanmaraş'ta okudum. İlkokul ve liseyi okul birincisi olarak tamamladım. Yüksek öğrenimimi 1999-2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde tamamladım. 2006 yılında Van Gürpınar ilçesinde mecburi hizmete başladım. 2008 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık eğitimi hakkı kazandım. 2012 yılında uzmanlık eğitimimi tamamladım

## KİŞİSEL BİLGİLER

ADI SOYADI: Tahir DALKIRAN

TEL.(EV): 0344215279

TEL.(CEP): 05052634177

E-MAIL ADRESİ: [tahirdalkiran@hotmail.com](mailto:tahirdalkiran@hotmail.com)