

15684

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**KURŞUN ZEHİRLENMESİNİN KEMİĞİN
ELASTİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Oya ÖGENLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

MERSİN – 2004

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

KURŞUN ZEHİRLENMESİNİN KEMİĞİN ELASTİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Oya ÖGENLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

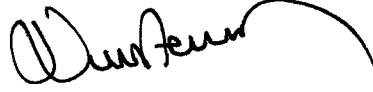
Tez No: 33.

MERSİN – 2004

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Kurşun zehirlenmesinin kemiğin elastik özellikleri üzerine etkileri”adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 06/12./2004



Doç. Dr.Nurten ERDAL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



Doç. Dr.Ülkü ÇÖMELEKOĞLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

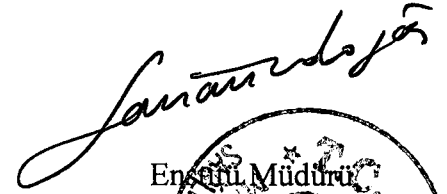
Jüri Üyesi



Yrd. Doç./Dr. Selda BAĞIŞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun...08/12/2004...tarih ve 2004/324 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Canan ERDOĞAN



TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU'na,

Tezimin başlangıcından itibaren bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Nurten ERDAL'a ve Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI'ya,

Çalışmam sırasında katkılarından dolayı, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Altan YILDIZ'a, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Selda BAĞIŞ'a, Histoloji Anabilim dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Banu ÇOŞKUN YILMAZ'a, Biyokimya Anabilim dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Lülüfer TAMER'e, Ortopedi Anabilim dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Volkan Öztuna'ya, Deney Hayvanları laboratuvarı teknisyeni Mehmet ACIOĞLU'na,

Yüksek Lisans eğitimine başladığım andan itibaren desteklerini benden esirgemeyen, bu çalışma süresince de hem manevi destekleri hem de tezimle ilgili kaynakları bulma konusundaki katkılarından dolayı Halk Sağlığı uzmanı Dr. Gülçin ERTÜRK YAPICI'ya ve Phd. Dr. Fatma TOSUN'a,

Bu çalışmam sırasında fikirleri ve her türlü destekleri ile katkıda bulunan Sevgi GÜNEŞ'e, Serkan GÜRGÜL'e, Hasan SELAĞZI'na, Dr. A. Öner KURT'a ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çalışmam sırasında da beni sürekli olarak manevi açıdan destekleyen sevgili anneme ve babama, ablama ve kardeşime sonsuz teşekkürler.

Dr. Oya ÖGENLER

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x1
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	x11
ÖZET.....	x111
ABSTRACT.....	x1v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Kurşun.....	3
2. 1. 1. Kurşun Metabolizması.....	4
2. 2. Kemik.....	5
2. 2. 1. Kemik Biyomekaniği.....	5
2. 2. 2. Kemik Histolojik ve Anatomik Yapısı.....	9
2. 3. Kurşunun Kemik Dokusu Üzerine Etkisi.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	14
3. 1. Deney Hayvanları.....	14
3. 2. Protokol.....	14
3. 3. Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçümü.....	15
3. 4. Biyokimyasal Analizler.....	15
3. 4. 1. Serum Osteokalsin Ölçümü.....	15
3. 4. 2. Kemik Kurşun Düzeyinin Ölçümü.....	15
3. 4. 3 Kan Kurşun Düzeyinin Ölçümü.....	16
3. 5. Femurların Biyomekanik Analizler İçin Hazırlanması.....	16
3. 6. Geometrik Ölçümler	16
3. 7. Biyomekanik Ölçüm Sistemi.....	17
3. 7. 1. Biyomekanik Ölçümler.....	17
3. 8. Biyomekanik Verilerin İşlenmesi.....	18
3. 8. 1. Kırılma Kuvveti.....	18

3. 8. 2. Sertlik.....	19
3. 8. 3. Enerji.....	19
3. 8. 4. Young Modülü.....	20
3. 9. Histolojik analiz	21
3. 10. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
4. 1. Dişi Sıçanlara Ait Biyomekanik Bulgular.....	22
4. 1. 1. Ağırlık ve Femur Boyu.....	23
4. 1. 2. Femur Kortikal Kesit Alanı.....	23
4. 1. 3. Deformasyon Miktarı.....	24
4. 1. 4. Kırılma Kuvveti.....	24
4. 1. 5. Sertlik.....	25
4. 1. 6. Kemikte Depolanan Enerji.....	25
4. 1. 7. Young Modülü.....	26
4. 1. 8. Kemik Mineral Yoğunluğu.....	26
4. 2. Erkek Sıçanlara Ait Biyomekanik Bulgular.....	27
4. 2. 1. Ağırlık ve Femur Boyu.....	28
4. 2. 2. Femur Kortikal Kesit Alanı.....	28
4. 2. 3. Deformasyon Miktarı.....	29
4. 2. 4. Kırılma Kuvveti.....	29
4. 2. 5. Kemikte Depolanan Enerji.....	30
4. 2. 6. Sertlik.....	30
4. 2. 7. Young Modülü.....	31
4. 2. 8. Kemik Mineral Yoğunluğu.....	31
4. 3. Biyokimyasal Bulgular.....	32
4. 3. 1. Dişi Sıçanlarda Kan Ve Kemik Kurşun Düzeyleri.....	32
4. 3. 2. Dişi Sıçanlarda Osteokalsin Düzeyi.....	33
4. 3. 3. Erkek Sıçanlarda Kan Ve Kemik Kurşun Düzeyleri.....	33
4. 4. Histolojik Bulgular.....	35
4. 4. 1. Dişi Sıçanlarda Histolojik Bulgular.....	35
4. 4. 2. Erkek Sıçanlarda Histolojik Bulgular.....	36
5. TARTIŞMA.....	38

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45
8.ÖZGEÇMİŞ.....	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-2.1 Bir kuvvetin etkisi altında çubukta oluşan gerilme ve zorlanma uygulanan kuvvet ve gerilmenin dikey ve teğetsel bileşenleri.....	6
Şekil-2.2. Yük deformasyon eğrisi.....	8
Şekil-2.3 Kemik hücre görünümü.....	10
Şekil-3.1. Femur kemiklerinde kemik mineral yoğunluğu kayıt örneği.....	15
Şekil-3.2. Bilgisayarlı tomografi ile kayıtlanan femur kesit alanı görüntüsü.....	16
Şekil-3.3. MAY03 biyomekanik ölçüm sistemi üstten görünüşü.....	17
Şekil-3.4. MAY03 biyomekanik ölçüm sistemi genel görünüşü.....	17
Şekil-3.5. Bipoac A. softwaredeki kırılma yükü zaman eğrisinin görünüşü.....	18
Şekil-3.6. Yük deformasyon eğrisi.....	19
Şekil-3.7. Stres strain eğrisi (young modülü).....	20
Şekil-3.8. Kontrol grubu Sıçanlarda femur kemiğinin histolojik görünümü.....	21
Şekil-3.9. Deney grubu Sıçanlarda femur kemiğinin histolojik görünümü.....	21
Şekil-4.1. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama boyları	23
Şekil-4.2. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kesit alanları	23
Şekil 4.3. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama deformasyon miktarı	24
Şekil-4.4. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kırılma kuvveti.....	24
Şekil 4.5. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama sertlik miktarı.....	25
Şekil-4.6. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama depolanan enerji miktar.....	25
Şekil-4.7. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama young modülü.....	26
Şekil-4.8. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama Kemik mineral yoğunluğu.....	26

Şekil-4.9. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama boyları.....	28
Şekil-4.10. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kesit alanları.....	28
Şekil-4.11. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama deformasyon miktarı	29
Şekil-4.12. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kırılma kuvveti.....	29
Şekil-4.13. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama depolanan enerji miktarı.....	30
Şekil-4.14. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama sertlik miktarı.....	30
Şekil-4.15. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama young modülüsü.....	31
Şekil-4.16. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kemik mineral yoğunluk miktarı.....	31
Şekil-4.17. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında ortalama kan kurşun değerleri.....	32
Şekil 4.18. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında ortalama kemik kurşun değerleri.....	32
Şekil-4.19. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama osteokalsin değeri.....	33
Şekil-4.20 Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında ortalama kan kurşun değerleri.....	34
Şekil 4.21 Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama kemik kurşun değerleri.....	34
Şekil-4.22. Dişi sıçanlarda histolojik olarak femur kemiği kortikal kalınlığı.....	35
Şekil-4.23. Kontrol grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi	36
Şekil-4.24. Kontrol grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi	36
Şekil-4.25. Deney grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi	36
Şekil-4.26. Deney grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi	36
Şekil-4.27. Erkek sıçanlarda histolojik olarak femur kemiği kortikal kalınlığı.....	37

Şekil-4.28. Kontrol grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrografisi.....	37
Şekil-4.29. Kontrol grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrografisi.....	37
Şekil-4.30. Deney grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrografisi.....	37
Şekil-4.31. Deney grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrografisi	37



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge-4. 1. Dişi sıçan femurlarının geometrik ve mekanik değerleri.....	22
Çizelge-4. 2. Erkek sıçan femurlarının geometrik ve mekanik değerleri	27
Çizelge-4. 3. Dişi sıçanların biyokimyasal değerleri	32
Çizelge-4. 4. Erkek sıçanların biyokimyasal değerleri.....	33
Çizelge-4. 5. Dişi sıçanlarda femur kemiği kortikal kalınlığı.....	35
Çizelge-4. 6. Erkek sıçanlarda femur kemiği kortikal kalınlığı.....	36



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A:	Kesit Alanı
A/D Çevirici:	Analog Digital Çevirici
BMD:	Bone Mineral Dansitometre(Kemik Mineral Yoğunluğu)
Dexa:	Dual Enerji X Ray Absorbsiyometre
DI:	Desilitre
F:	Kuvvet
ΔF:	Kuvelt Farkı
E:	Young Modülü
G:	Gram
Kg:	Kilogram
L:	Uzunluk
Lo:	İlk Uzunluk
ΔL:	Uzunluk Farkı (Deformasyon Miktarı)
May03:	Biyomekanik Ölçüm Aleti
Mj:	Mili Joule
Mm:	Milimetre
N:	Çalışma Grubu
N:	Newton
S:	Saniye
S:	Sertlik(Stiffness)
Spss:	İstatistik Paket Programı(Statical Package For Social Sciences)
Sd:	Standart Deviasyon
μG:	Mikro Gram
σ:	Çekme Zorlaması(Tensile Stres)

ÖZET

Kurşun oldukça yaygın bulunan toksik bir metaldir. Yapılan çalışmalarda kurşunun primer etki yerinin beyin olduğu bildirilmektedir. Diğer hedef organlar ise periferik sinirler böbrekler, sindirim sistemi, üreme sistemi, kardiyovasküler sistem ve iskelet sistemidir.

Bu çalışmada kurşunun kemiğin biyomekanik özellikleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 30 dişi ve 30 erkek sıçan kullanılmıştır. Erkek ve dişi sıçanlar rastgele kontrol (n=10) ve deney (n=20) gruplarına bölünmüştür. Deney grubundaki sıçanlar 70 gün inorganik kurşuna maruz bırakılmıştır (100 mg kurşun asetat/kg/gün-oral). Uygulamanın sonunda dual enerji X ışını absorpsiyometrisi kullanılarak kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş ve küçük hayvanlar için düzenlenmiş program ile analiz edilmiştir. Ratlar daha sonra sakrifiye edilmiş, kan örnekleri alınmış ve femurları çıkarılmıştır. Serum osteokalsin düzeyi ELISA yöntemi ile saptanmıştır. Kemik kurşun içeriği ve kan kurşun düzeyi atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile saptanmıştır. Kortikal kemik alanı bilgisayarlı tomografi kullanılarak ölçülmüştür. Femurun biyomekanik özelliklerini saptamak için kemiklere çekme testi uygulanmıştır. Kemiklere biyomekanik ölçüm cihazıyla kırılıncaya kadar kuvvet uygulanmış ve yük-deformasyon eğrileri BIOPAC MP 100 Acquisition sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. Yük deformasyon eğrisinden kırılma kuvveti, sertlik, kemiğin enerji depolama kapasitesi ölçülmüştür. Daha sonra yük-deformasyon eğrisi stress-strain eğrisine dönüştürülmüş ve bu eğriden elastik modül hesaplanmıştır. Dişi sıçanlarda kemik mineral yoğunluğu(p:0.001), kırılma kuvveti (p: 0.027) , sertlik(p:0.05), serum osteokalsin (p: 0.02) ve kemik kurşun (p:0.009) düzeyleri anlamlı oranda artmıştır. Enerji absorpsiyon kapasitesi de artmıştır. Ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır. Erkek sıçanlarda ölçülen tüm biyomekanik değişkenler için deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışma sonucunda uygulanan doz ve süredeki kurşunun, dişi sıçanlarda kemiğin kalitesini arttırdığı düşünülmüştür.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF LEAD EXPOSITION ON ELASTIC PROPERTIES OF BONE

Lead is a ubiquitous toxic metal. Studies to date suggest that the primary anatomic site for lead effect on organism is brain. Other target organs are peripheral neuron, nephron, gastrointestinal, reproductive, cardiovascular and skeletal systems. This study was evaluated the exposure of lead upon rat bone biomechanical properties. 30 female and 30 male Wistar rats were used in study. Male and female rats were divided randomly to a experimental group (n=20) and control group (n=10). Experimental group's rats were exposed to inorganic lead (100 mg Pb as lead acetate/kg body wt/day by per oral) for 70 days. Total bone mineral density was measured by using dual-energy X ray absorptiometry and analyzed by regional high-resolution analysis of the small animal program at the end of the exposition. Then the rats were sacrificed, blood samples were collected and femurs were harvested. Serum osteocalcin was measured by ELISA. Bone lead content was assayed by atomic absorption spectrophotometer. Cortical bone cross section area of femoral mid-shaft was measured by using computerized tomography. Biomechanical parameters of femoral mid-shaft were determined using a tensile test. The bones were loaded in biomaterial testing machine (MAY 03, USA) until failure, and load-displacement curves were recorded. From the load-deformation curve, the following values: breaking load, stiffness, energy absorption capacity were calculated. A significant increase in bone mineral density (p:0.001), breaking load (p: 0.027), stiffness (p:0.05), serum osteocalcin (p: 0.02) and bone lead content (p:0.009) was observed in the experimental group (p:0.001) Energy absorption capacity increased in experimental group but this is not significant.

No significant differences were detected between control and experimental group in bone biomechanic parameters for male rats.

In this study suggested that lead exposition was increase bone quality in female rats .

1.GİRİŞ

Endüstrileşmiş toplumlarda çevre kirliliği sorunları doğal hayatı ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Önemli çevre kirleticileri olmaları nedeniyle ağır metal ve metal bileşiklerinin insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkileri son yıllarda giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Kurşun kolay işlenebilir ve yaygın bir metal olması nedeniyle endüstride oldukça fazla kullanılmaktadır. Bu nedenle gelişmiş ve endüstrileşmiş toplumlarda kurşuna maruziyet önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1,2). İnsanlarda kurşuna maruz kalmanın asıl yolu sindirim yoluyla ve inhalasyon yoluyla (3).

Kurşuna maruz kalmanın en sık nedeni yetişkinlerde kurşun ile ilgili meslek veya hobilerin olması, çocuklarda ise kurşun bazlı boya ve kurşun ile kontamine olmuş tozların yutulmasıdır. Kurşunun iskelette toplanması fetal kemik doku gelişimi sırasında başlar 60 yaşına kadar sürer. Çeşitli yollarla alınan kurşun, kanda yeterli bir düzeye ulaştıktan sonra çeşitli organ ve dokularda birikmeye daha sonrada atılmaya başlar (4).

Epidemiyolojik çalışmalar uzun süre ve düşük doz maruziyetin vücutta kurşun birikimine neden olduğunu göstermiştir. İnsan kemiği kurşun için major yerleşim yeridir, hem depo hem de birikme yeri olarak bulunur. Kurşunun kemikte yarı ömrü 20 yıl kadardır (5).

Kurşunun kemik dokusuna afinitesi yıllardır bilinmesine rağmen iskelet sisteminde oluşturduğu değişiklikler sinir sisteminde oluşturdukları kadar kesin bir şekilde ortaya konmamıştır. Yine de kurşunun insan ve hayvan iskeletinde patolojik değişiklikler oluşturduğuna dair bulgular vardır. Kurşun intoksikasyonu kurşunun dozuna, maruziyet süresine, kalsiyum diyetine, fosfor ve diğer deneysel değişikliklere bağlı olarak sonuçlanır (3).

İskeletdeki kurşun toksitesi diğer hedef organlardakine benzer patolojik lezyonlara neden olur. İskeletteki kurşun ya indirekt yoldan, endokrin organlara

etki ile hormonların yapı yada üretimindeki değişikliklerle kemik mineral metabolizmasını etkiler ya da direkt olarak hücre fonksiyonunu bozar (6).

Kurşunun kemiğin mekanik özellikleri üzerine etkisini ve kemik kırılabilirliği ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalara rastlanmamıştır. Kurşun kemik kütlesini azaltıyor mu? Kemik dokudaki kurşun miktarı ile kırılmaya yatkınlık arasında bir ilişki var mı? sorularının yanıtı açık değildir.

Bu çalışmada yaşadığımız ortamda bulunması gereken düzeylerin çok üzerinde bulunan ve özellikle bazı meslek gruplarında sürekli olarak etkisine maruz kalınan kurşunun kemiğin kütlesi (mineral yoğunluğu) ve biyomekanik özellikleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KURŞUN

Kurşun kullanılmakta olan en eski metallere biridir. Kurşun bileşikleri; PbO (kurşun monoksit=mürdesenk), Pb₃O₄ (kurşuntetraoksit =sülyen= kırmızı kurşun), PbCO₃ (kurşun karbonat=üstübeç=beyaz kurşun), PbSiO₃ (kurşun silikat), PbS (kurşun sülfür) ve PbCrO₄ (kurşun kromat)dır. En dayanıklısı PbO'dir. Kurşun alaşımlarından en çok kullanılanı kurşun antimondur (3).

Endüstride akümülatör, su, ses ve radyasyon izolasyonunda, muşamba, boya ve alaşımlarda, elektronik iletkenler, lastik, lehim ve oyuncak yapımında yaygın olarak kullanılır. Diğer kullanım alanları; cephanede (kurşun mermi), bronz ve pirinçte, kozmetik ve mücevherlerde bulunur (7).

Kurşun, şehir çevrelerinde yaygın olarak bulunan bir toksindir. En önemli kaynaklar; kurşunla kontamine olmuş boya, toz, toprak ve sudur.(3, 8).

Çevresel kurşun dağılımının en önemli yolu havadır. Havadaki kurşun kaynakları; kurşun ilave edilmiş petrolün yanma ürünleri, yakma fırınları, maden tasfiyehaneleri gibi kaynaklar ve bazı endüstriyel maddeleri içeren yanmış fosil yakıttır. Havadaki en önemli kurşun inorganik kurşundur ve esas kaynak benzine eklenerek kullanılan tetraetil ve tetrametil kurşunun yanmasından kaynaklanır (9).

Bitkisel ilaçlar, kurşun kozmetikler, benzin koklamak ve mermiler kurşun zehirlenmesinde daha az önemli kaynaklardır. Yeraltı ve yüzey sularında kurşun düzeyleri genelde düşüktür fakat su dağıtım sistemlerine girdiğinde artmaktadır. İçme suyundaki kurşun, yiyeceklerdeki kurşundan daha fazla absorbe edilir. Erişkinler içtikleri sudaki kurşunun %30-50'sini absorbe ederken, çocuklar %60'dan fazlasını absorbe eder (8).

2.1.1.Kurşun metabolizması:

İnorganik kurşun, vücuda özellikle yutularak ve inhalasyon yoluyla girer ve biyolojik transformasyona uğramaz. Buna karşın organik kurşun –birincil olarak benzinde tetraetil ve tetrametil kurşun olarak bulunur- vücuda inhalasyon yoluyla, yutularak ve deriden girer ve karaciğerde suda eriyen kurşun trialkillere çevrilir. Bunlar sindirim sistemine özel bir afinite gösterir (10, 11).

Kurşunun absorpsiyon, dağılım ve toksisitelerini etkileyen birçok faktör vardır. İnorganik kurşun bileşikleri yetişkin gastrointestinal sisteminden (GİS) %10 veya daha az düzeyde absorbe edilmektedir. Absorpsiyon kurşunun formu ve partikül büyüklüğü ile ilişkilidir. Demir, kalsiyum, protein ve çinko eksikliği kan kurşun düzeyini artırıcı etki gösterir ve kurşunun zararlı etkilerinin artmasına neden olur (8, 11).

Kan dolaşımında absorbe edilen kurşunun büyük kısmı eritrositlere bağlı olarak bulunur. Serbest plazma fraksiyonu beyin, karaciğer, böbrek, deri, iskelet ve kaslara dağılır, burada kolaylıkla değişebilir. Akut ve yüksek doz maruziyet ile bu dokulardaki konsantrasyon artar. Erişkinde absorbe edilen kurşunun major depolanma yeri kemik dokudur. Kalsiyuma benzer şekilde kemik matriksle birleşir. Yoğun kemikteki kurşun yavaşça mobilize olur ve zaman içinde yavaş yavaş artar (11, 12).

Bununla birlikte çocuklarda iskelet kurşunu oldukça mobildir. Büyük miktar kurşun yumuşak dokularda bulunur ve yarılanma ömrü 2 aydır. Beyin bir istisna oluşturur. Kurşun, kan-beyin bariyerini yavaş geçer ve biyolojik yarı ömrü 1 yıldan fazladır. Plasenta kurşun geçişinde bir bariyer değildir ve fetus aneden geçen kurşuna maruz kalır. Kurşunun kandaki yarılanma ömrü 25 gün, yumuşak dokudaki 40 gün ve kemikteki 25 yıldan fazladır (5, 13).

Çok düşük konsantrasyonda kurşun insan sütünde bulunmuştur (14). Atılım yavaştır, esas olarak idrarla atılır. Fekal yol ve ter diğer atılım şekilleridir.

Kemik hastalıkları (osteoporoz, fraktürler) depo kurşunun serbest kalmasını artırır ve kan kurşun düzeyi artar (11).

Kurşunun vücutta nörolojik, hematolojik, endokrin, renal, iskelet, üreme sistemleri üzerine etkileri bulunmaktadır. Ayrıca karsinojenik etki yapabilir.

Kurşunun yüksek dozları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde sinir sisteminde çeşitli patolojilere neden olur. Ensefalopati kronik kurşun zehirlenmelerinin en önemli belirtisidir. Yetişkinlerde daha az görülen bu durum, yüksek dozda kurşun zehirlenmesine uğrayan çocuklarda daha sık görülür. Yetişkinlerde ek olarak nöbetler, demans veya periferik nöropatiye yol açabilir. Çocuklarda ise mental retardasyon, artmış intrakranial basınç, baş ağrısı, nöbetler, optik atrofi ve distonia gelişebilir. EEG genellikle diffüz yavaşlama gösterir, paroksizmal deşarjlar oluşabilir (11, 13). Sinir sistemindeki bu etkilere ek olarak yüksek dozda kurşunun kan, endokrin sistem, böbrekler ve üreme sistemleri üzerine etkileri bulunmaktadır. Ayrıca karsinojenik etkisi bulunduğu bildirilmiştir (14, 15). Kurşunun primer olarak etkisi periferik ve santral sinir sistemi, kan hücreleri ve vitamin D ve kalsiyum metabolizması üzerinedir (16).

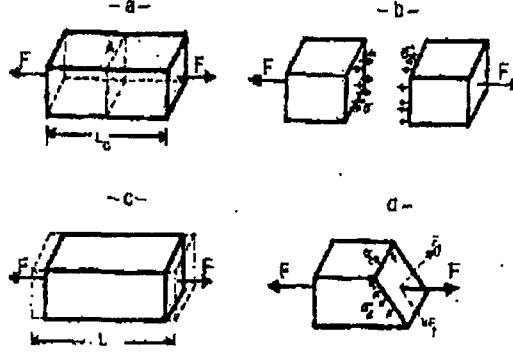
2.2.KEMİK

2.2.1.Kemik Biyomekaniği

Kemik katı bir cisim olarak ele alınabilir. Dış kuvvetler uygulandığı zaman kendi biçimini koruma eğiliminde olan cisim katı cisim olarak tanımlanır. Bu özelliklerinden dolayı katı cisimler karmaşık yapıların tümünde sabit biçimi korumak için kullanılırlar. Bir katının biçimini koruma özelliği mükemmel değildir. Katıya şiddetli kuvvetler etki ettiği zaman katının hacmi ve biçimi değişir. Normal koşullarda bu değişimler önemli değildir. Ancak bazı durumlarda bu değişiklikler önem kazanır (16).

Temel Kavramlar Ve Tanımlar

Klasik Fizik Kavramlarından Gerilme (Zor), Zorlanma, Young Modül, Ve Makaslama Modülü:



Şekil:2.1 Bir kuvvetin etkisi altında çubukta oluşan gerilme (stress)ve zorlanma (strain) F uygulanan kuvvet σ_d ve σ_t gerilmenin dikey ve teğetsel bileşenleri ; L_0 çubuğun ilk uzunluğu ;L çubuğun kuvvet uygulandıktan sonraki uzunluğu.

şekil 2.1a' da gösterildiği gibi, bir çubuk iki ucundan çekilirse germe kuvvetinin etkisi altında kalır. Buna karşılık çubukta, uygulanan kuvvete karşı koymaya çalışan bir kuvvet, bir s gerilme kuvveti (stres) oluşur.Genel olarak çubukta oluşan bu gerilme (zor) uygulanan kuvvetin şiddeti ile etki yüzeyine bağlı olup

$$\text{Gerilme Kuvveti} = \text{Uygulanan Kuvvet} / \text{Alan}$$

eşitliği ile verilir.

Böylece gerilme (zor) altında bulunan cismin boyutlarında değişiklik olur; yani cisim zorlanmaya (strain) uğrar. Eğer etki eden kuvvet cismin yüzeyine dik ise cisimdeki zorlanmalar uzunlukta görülür. Bu nedenle bu tip gerilmeye çekme zorlanması (tensile stres) ve cismin uzunluğundaki değişikliğe de çekilme zorlanması (tensile strain) denir. Örneğin şekil 1 a da gösterilen çubuğa etki eden kuvvet A yüzeyine dik bir kuvvettir. Bu kuvvete karşı çubukta oluşan gerilme (şekil 2.1b), çekme zorlanması olup

$$\sigma = F/A$$

ya eşittir. Gerilmeye, zorlanmaya maruz kalan bu çubuğun uzunluğunda kaydedilen değişme ise çekilme zorlanması (şekil 2.1c) adını alır ve

$$\text{Çekilme Zorlanması} = \frac{L-L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

kadardır. Burada L_0 cismin kuvvet uygulanmadan önceki uzunluğu; L ise kuvvet uygulandıktan sonraki yani gerilme altındaki uzunluğudur.

Eğer, kuvvet uygulanan alana dik değilse, bu takdirde kuvvetin alana dik (F_d) ve alana teğet (F_t) bileşenlerinin her biri, sırasıyla alana dik ve alana teğet olmak üzere iki gerilme bileşenini doğurur (şekil 2.1d) gerilme kuvvetinin alana dik bileşeni yukarıda da bahsedildiği gibi çekilme zorlanmasına neden olur. Alana teğet bileşeni (t) ise makaslama zorlaması (shearing stress) adını alır ve cisimde makaslama zorlanmasını meydana getirir.

Dolayısıyla yüzeye dik olamayan bir gerilme iki doğrultuda zorlanmalar oluşturur. Uygulanan kuvvet karşısında, bazı cisimlerde ölçülen zorlanmalar küçük, bazılarında ise büyüktür.

Zorlanmaları daha büyük olan cisimleri diğerlerine nazaran daha elastik cisimler olarak nitelendiririz. O halde, bir cismin elastisitesini belirlememizi sağlayan faktör cisimde oluşan gerilme kuvveti ve zorlanma miktarıdır. Fizikte bir cismin elastisitesi gerilme kuvvetinin zorlanmaya oranı ile belirtilir ve elastik modül kavramı ile ifade edilir. Fakat, yukarıda da bahsedildiği gibi, gerilme kuvvetinin iki bileşeni varsa, aynı gerilme kuvvetinin bileşenlerine ve zorlanmalarına bağlı olarak değişik değerler ve adlar alır.

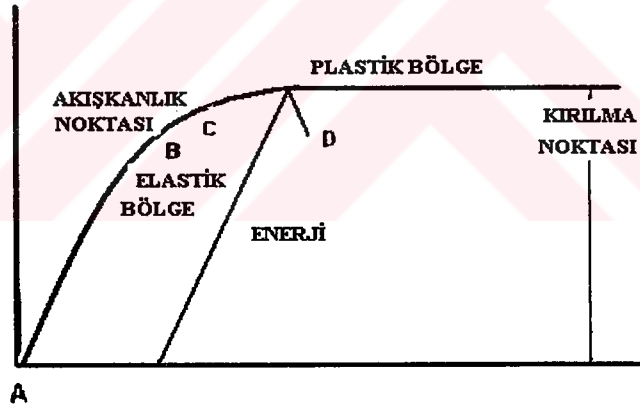
Gerilme kuvvetinin yüzeye dik bileşeninin cisimde yarattığı çekilme zorlanmasına oranı alınarak gerilme modülü veya Young modülü hesaplanır. Örneğin, şekil 2.1a ve 2.1c' deki cisim için, Young modül değerinin hesabı şöyledir:

$$\text{Young Modül} = \text{Gerilme Kuvveti} / \text{Zorlanma}$$

Eğer elastik modül gerilme kuvvetinin teğetsel bileşeni için hesaplanıyorsa, o zaman makaslama modülü adını alır ve

Makaslama Modül = makaslama zorlaması/ makaslama zorlanması eşitliğinden bulunur.

Genel olarak, elastik modül bir cismin çeşitli büyüklükteki gerilmelere ne şekilde davranacağını gösterir. Hooke kanununa uyan bir cisimde, gerilme-zorlanma (stres-strain) ilişkisi doğrusaldır. Yani gerilme kuvveti zorlanmanın lineer bir fonksiyonudur. Dolayısıyla, gerilme arttıkça zorlanmada belirli bir katsayısıyla artar. Ancak, elastik bir cismin gerilmeye gösterebileceği tersinir (reversibile) zorlanmaların bir sınırı vardır. Bu sınırın ötesindeki gerilmelerde cisim kopar veya kırılır. Bu sınırı bulmak üzere, çeşitli gerilme kuvvetleri için zorlanma miktarları ölçülür ve bu değişimlerin eğrisi çizilir. Şekil 2.2' de bu tür bir eğri gösterilmektedir (16, 17, 18).



Şekil 2.2. Yük deformasyon eğrisi

A dan B ye uzama değeri yükle orantılıdır. Malzeme üzerinden yük kaldırılırsa malzeme ilk boyuna döner. Malzemenin hafif bir yük altında gösterdiği bu özelliğe elastiklik denir. Bu bölge de elastik bölge olarak adlandırılır. B' den C' ye yük artışı olmamakla birlikte malzemede aniden uzama görülür. Yük kaldırıldığında malzeme ilk boyutuna geri dönmez. Malzemede kalıcı şekil değişimi oluşur. Kalıcı şekil değişiminin başlangıç noktasına akma noktası (yield point) denir. Akma gerilimi akma noktasındaki gerilimdir (19).

Yük elastik limiti aşarsa malzemenin elastik özellikleri ortadan kalkar. Elastik limiti aşıttan sonra yük kaldırılrsa bile kemik başlangıçtaki boyutuna geri dönmez. Bu davranışa plastik davranış denir. Eğer yük sürekli olarak artarsa malzeme kırılır. Bu nokta eğri üzerinde kırılma noktası olarak gösterilir (16, 17, 20).

Kemiklerde Gerilme (Zor), Zorlanma Ve Elastik Modül

Diğer herhangi bir yapıda olduğu gibi kemiğin davranışı şekline, geometrisine ve oluşturulan maddelerin özelliklerine bağlıdır. Kemiğin mekanik özelliklerini kavrayabilmek için öncelikle kemik dokunun özelliklerini bilmek gerekir (20, 21).

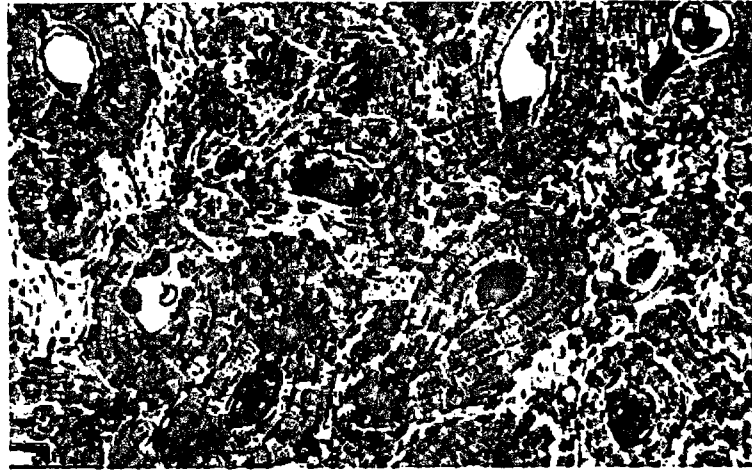
2.2.2.Kemik Histolojik Ve Anatomik Yapısı

İskelet sisteminin amacı iç organları korumak, kasların ve vücudun hareketini kolaylaştırmaktır. Kemik eşsiz yapısı ve mekaniksel parçaları bu rolü oynamaya izin verir. Kemik vücudun en sıkı yapıları arasındadır. Dokuların mekanik aktivitesi yaşam boyunca aktif kalır (20, 21).

Kemik, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P)'un hidroksiapatit kristalleri şeklinde kollajen yapı üzerinde depolanması ile oluşan bir dokudur Bu özelliği nedeniyle vücuttaki diğer dokulardan ayrılan kemik, dinamik bir yapıda olup canlı hücreleri içerir. Bu hücreler birçok iç ve dış uyarıya cevap verir. Başlıca fonksiyonları, mekanik destek, organ koruması ve mineral homeostaz olan kemik, büyüme, mekanik stres ve hormonal düzene bağlı olarak şekillenir. Fizyolojik ve patolojik koşullarda, çeşitli sistemik ve lokal faktörler kemik metabolizmasını düzenler, buna bağlı olarak hem yapım hem de yıkım işlevi bir arada yürür. Yüksek vasküler yapı kendi kendini tamir için kusursuz kapasitesi ile mekanik değişikliklere göre şeklini ve özelliklerini değiştirir. Böylece kuvvet mekaniksel özelliklere adapte olur (20, 22, 23, 24).

Kemiklerin kompakt ve spongios olmak üzere iki kısmı vardır. Kemik dokusu özel bir bağ dokudur. Bu sağlam yapı üretici ve destekleyici bir yapıdır. Hücrelerin içeriği ve organik extrasellüler matriks kemik hücreleri tarafından üretilir. Kemik hücreleri inorganik ve organik matriksle kombine edilir (25). İnorganik matriks kemik dokusunu rijit ve sıkı yapar. Organik komponent ise kemiğe fleksibilite ve esneklik sağlar. Kemiğin kompozisyonu yerleştiği yere, hayvanın yaşına, diyet hikayesine, hastalık varlığına göre farklıdır (21). Kemiğin mineral ve inorganik içeriği özellikle kalsiyum ve fosfatdır ve onun katılığını verir. Bu mineraller kuru ağırlığın %60-70'ini içerir. Su, yaklaşık %5-8'dir. Geri kalan ise organik matriksdir. İnorganik matriks extracellüler matriksin fibroz parçasıdır. Protein kollajenler içine kemik mineralleri gömülüdür (25, 26, 27).

Kollajenler, extrasellüler matriksin %90'ını oluşturur ve yaklaşık olarak kuru kemik ağırlığının %25-30'udur. Mikroskopik düzeyde temel yapısı osteondur. Her osteon merkezinde Haversian kanal olarak adlandırılan küçük bir kanal vardır. Kan damarları ve sinir lifleri içerir. Osteon dizilimi büyüyen bir ağaç gövdesine benzer. Her tabaka sınırı boyunca lameller küçük kaviteler (lakuna olarak bilinen) bir kemik hücresi veya osteosit içerir. Sayısız küçük kanallar kanalükül olarak adlandırılır. Her lakuna merkezden ışın yayar gibidir. Dizilmiş lakunalar birbirine komşuluk sayesinde haversian kanala ulaşır (20, 21, 26, 27).



Şekil:2.3 Kemik hücre görünümü

Matriks içindeki kollajen lifler bir lamel yada bir osteon ile ilişkedir. Fakat sement çizgisini geçmez. Bu kollajen liflerin birbiriyle ilişkisi kemiğin mekanik strese direncini artırır.

Makroskobik düzeyde bütün kemikler iki tiptir.

1-Osteos doku, kortikal veya kompakt kemik

2-Kankellous veya trabeküler (spongios) kemik.

Kompakt kemik en çok uzun kemiklerin diafizlerinin ortasında bulunan ve supperiosteal ile endosteal kılıflar arasında yer alan dış tabakadır. Kompakt kemik, osteon veya Havers sistemi adı verilen damarları çevreleyen konsentrik halkalar halinde izlenen silindirik yapılardan meydana gelmiştir. Spongios kemik ise iç kısımlarda bulunan porözlü yapıdır. Kortikal kemik genelde kankellous kemik etrafındadır fakat her tipin fonksiyonel gereksinimleri ile ilişkili olarak miktarı değişiktir (23, 25).

Kemik farklı yapısal bileşenleri içeren heterojen bir maddedir. Kemiğin sert kısmı, kollajen lifler ve hidroksiapatit kristallerinin karışımından oluşan katı bir çerçevede gömülü hücrelerden oluşur. Kollajen canlıdaki en önemli bağ dokusu proteinlerindedir. Hidroksiapatit ise kalsiyum ve fosfattan oluşan inorganik bir tuzdur. Yaklaşık 30 nm uzunluğunda olan hidroksiapatit kristalleri kollajen liflerle bağlanırlar (25, 26, 27, 28).

Kemiğin gücü ve kırılmaya karşı gösterdiği direnç kütesine, geometrik özelliklerine ve materyal özelliklerine bağlıdır. Kemiğin materyal özellikleri temel olarak kollajen ve mineral tarafından oluşturulur.. Kollajen ve mineral içeriği çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Bunlarda meydana gelecek herhangi bir değişiklik kemiğin materyal özelliklerini de değiştirir, materyal özelliklerinin değişmesi de mekanik özelliklerini etkiler (29, 30).

Kemiğin mekanik özellikleri, mühendislik malzemelerinin özelliklerini incelemek için kullanılan yöntemler yardımı ile incelenebilir. Kemiğin mekanik

özellikleri en iyi biçimde gerilme, sıkışma ve makaslama performansının ölçülmesiyle tanımlanabilir. Kemik dokusu farklı doğrultularda farklı mekanik özelliklerle gösterir. Bu nedenle hem kortikal kemik hem süngerimsi kemik anizotropiktir. Anizotropik maddelerin mekanik özelliklerinin tanımlanması ise daha zordur.

Kemiğin biyomekanik özelliklerini ortaya çıkarmak için önce yük deformasyon eğrisi çizilir. Bu eğriden kırılma noktasındaki kuvvet, sertlik ve kemiğin depoladığı enerji saptanabilir. Kemik içinde depolanan enerji miktarı yük- deformasyon eğrisinin altında kalan alana, kemiğin sertliği ise elastik bölgenin eğimine eşittir. Daha sonra kuvvetin kemik alanına, deformasyonun da kemiğin uzamadan önceki boyuna bölünmesiyle zor-zorlanma eğrisi elde edilir. Kemik dokusu için zor-zorlanma eğrisi, sıkışma ve çekme için farklı bölgelerden oluşur. Bu heterojen bir katının tipik davranış biçimidir, çünkü katı farklı mekanik özelliklere sahiptir. Örneğin kemikte kollajende gerilme kuvveti oluşurken hidroksiapatitte sıkışma kuvveti oluşur. Sonuç olarak kemiğin Young modülü sıkışma ve gerilme zorları farklıdır. Kemiğin Young modülü çeliğin yaklaşık onda biri, alüminyum ise dörtte biri kadardır (29, 30, 31, 32).

2.3.Kurşunun Kemik Dokusu Üzerine Etkisi

İnsan ve hayvanlarda kurşunun en önemli depo yerinin kemikler olduğu bilinmektedir. Kemikler vücudun ağırlığını taşıyan iskeleti oluştururlar. Kemik kütlelerinin korunması kemik hücreleri tarafından sağlanır Bu hücreler kemik matriksinin oluşumundan, kemik mineralizasyonundan ve kemik rezorbsiyonundan sorumludurlar (6). Kemik hücrelerinin işlevleri sistemik ve lokal faktörlerle düzenlenir. Sistemik faktörler paratiroid hormon, kalsitonin ve 1.25 dihidroksivitamin D3, lokal faktörler ise sitokinler ve büyüme faktörleridir (33).Kurşuna maruz kalma dolaylı ve dolaysız yollardan kemik hücre fonksiyonunu değiştirir ve kemikte çeşitli değişikliklere yol açar (34). Kurşun dolaşımdaki hormon, özellikle de kemik hücre fonksiyonunu modüle eden 1.25 dihidroksivitamin D3 düzeyini değiştirerek kemik hücre fonksiyonunu dolaylı olarak etkiler. Yine kurşun 1.25 dihidroksivitamin D3 ile stimüle olan osteokalsin

sentezini inhibe eder (6, 34, 35). Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentez edilir ve kemik yapımının göstergesidir (36). Böylece kurşun doğrudan kemik hücrelerinin fonksiyonunu bozmuş olur. Kurşun kemik matriksinin sekrete edilen ve sentez edilen diğer bileşenlerini de etkiler. Yapılan çalışmalar kurşunun kemikteki toksik etkilerini kalsiyum ve cAMP sistemi üzerinden oluşturduğunu düşündürmektedir (35). Yapılan bir çalışmada kurşunun kemiğin formasyon hızını değiştirdiği ve bunun da intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (6).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Araştırmada Gaziantep Üniversitesi deneysel araştırma merkezinden sağlanan 30 adeti dişi ve 30 adeti erkek olmak üzere 60 adet Wistar cinsi albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar başlangıçta 8 haftalık ve 200 gram ağırlığında idi. Kurşuna duyarlılık cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermesinden dolayı deney dişi ve erkek sıçanlarda yürütüldü.

Sıçanlar, deney süresince 12 saat karanlık 12 saat ışık, ortalama oda sıcaklığı 21 derece olacak şekilde Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında normal sıçan yemi ile beslenerek yaşatıldı.

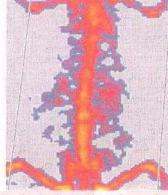
3.2. Protokol

Tez projesi olarak planlanan ve yürütülen bu araştırma bir randomize kontrollü deneysel çalışmadır. Deneyler Mersin Üniversitesi Etik Kurulunun onayından sonra başlatıldı. Sıçanlar, deney ve kontrol grubu olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu 10 adet dişi, 10 adet erkek olmak üzere toplam 20 adet sıçandan, deney grubu ise 20 adet dişi, 20 adet erkek toplam 40 adet sıçandan oluşturuldu. Tüm sıçanların haftalık kilo takibi yapıldı. Uygulama süresi sonunda kemik mineral yoğunluğu ölçüldükten ve biyokimyasal analizler için kan alındıktan sonra hayvanlar yüksek doz ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı ilaç sanayi, İstanbul) kullanılarak öldürüldü ve iki taraflı femurları çıkarıldı.

Deney grubundaki sıçanlara kurşun asetat (lead acetate 3 hydrate 01430-lot Riedel Detlaen) günlük 20 mg olacak şekilde hesaplanarak, haftada bir kez oral 140 mg olarak 10 hafta süresince verildi (37).

3.3. Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçümü

10 hafta sonunda Fakültemiz Radyodiagnostik Anabilim dalında mevcut Dual energy X ray absorpsiyometre (DEXA) (Norland XR-46) ile kontrol ve deney grubundaki sıçanların tüm vücut kemik mineral yoğunluğu g/cm^2 saptandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Femur kemiklerinde kemik mineral yoğunluğu kayıt örneği

3.4. Biyokimyasal Analizler

3.4.1. Serum Osteokalsin Ölçümü

Sıçanlar ketamin ile uyutulduktan sonra, her birinden EDTA' lı tüpe 1 ml ve biyokimya tüpüne 4 ml kan alındı. Kemikte meydana gelen hormonal değişikliklerle kemiğine elastik özellikleri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla dişilerde kanda osteokalsin düzeyleri ölçüldü. Dişi sıçanlardan normal biyokimya tüpüne alınan kanlarının serumları 1000 devir/dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra ELİSA testi ile osteokalsin düzeylerine ng/ml olarak bakıldı.

3.4.2. Kemik kurşun düzeyinin Ölçümü

Sıçanların yumuşak dokudan temizlenen sol femurları üniversitemiz Eczacılık Fakültesinde bulunan kül fırınında $650^{\circ}C$ 'de 24 saat yakıldıktan sonra toz haline getirildi (38). ve tartıldı. 10 ml ekstraksiyon asidi külün çözünmesi için dikkatlice eklendi. Çözünme tam olarak gerçekleşmediğinde ısıtılarak çözüldü.

Elde edilen asit ekstraktı 10 ml'lik balon jojeye aktarıldı ve yaklaşık pH'ı 3-4 % 40'luk Sodyum Asetat solüsyonu kullanılarak pH'ı 3-4 civarına ayarlandı. 0,5 ml yeni hazırlanmış APDC (Amonyumpirrolidin ditiokarbamat) reagent eklenerek 2 dakika bekletildi.

1 ml MIBK (Metilizobütiletan) eklenerek 30 s karıştırıldı ve hacim 10 ml'ye distile suyla tamamlandıktan sonra atomik absorpsiyon spektrofotometrisi (UNICAM 929) ile kemik kurşun değerleri $\mu\text{g/dl}$ olarak hesaplandı.

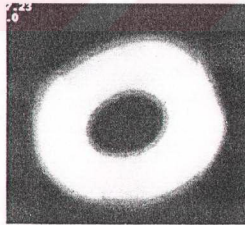
3.4.3. Kan Kurşun Düzeyinin Ölçümü

EDTAlı tüpte saklanan kanlarda benzer gerekli işlemler yapıldıktan sonra atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile kan kurşun değerleri $\mu\text{g/dl}$ cinsinden ölçüldü.

3.5. Femurların Biyomekanik Analizler İçin Hazırlanması

Sıçanların yumuşak dokularından sıyrılan sağ femurlar, biyomekanik çalışma için serum fizyolojik ile ıslatılan gazlı beze sarıldıktan sonra -20°C 'de derin dondurucuda işleme kadar saklandı (39).

3.6. Geometrik Ölçümler

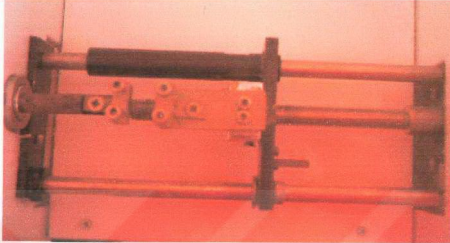


Şekil 3.2. Bilgisayarlı tomografi ile kayıtlanan femur kesit alanı görüntüsü

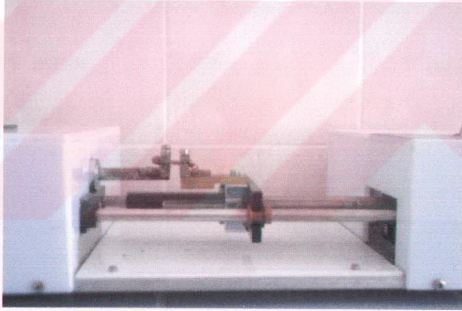
Her bir kemik için Üniversitemiz radyoloji anabilim dalında bulunan bilgisayarlı tomografi cihazı (ARSTAR40 Spiral Bilgisayarlı Tomografi Cihazı) ile femurların orta hatdan transvers kesit filmleri büyütme yapılarak çekildi. Tarama şeklinde çekimlerle alınan kesitler, ölçüm yapılması için değişik oranlarda

büyütüldü. Kesit filmler elde edildikten sonra stereolojik yöntemlerden nokta sayma yöntemi kullanıldı (2mm duyarlılığında) ve sıçan sağ femurlarının kesit alanı hesaplandı (Şekil 3.2).

3.7. Biyomekanik Ölçüm Sistemi



Şekil 3.3. MAY03 biyomekanik ölçüm sistemi üstten görünüşü



Şekil 3.4. MAY03 biyomekanik ölçüm sistemi genel görünüşü

3.7.1. Biyomekanik Ölçümler

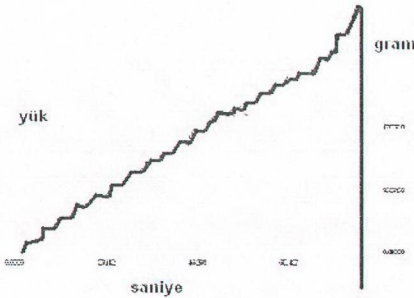
Derin dondurucuda -20°C 'de saklanan femurlar oda sıcaklığına getirildikten sonra femurlara BIOPAC MP 100 Acquisition sisteme uyumlu biyomekanik modül ile çekme kuvveti uygulandı (Şekil 3.3, 3.4). Fakültemiz Biyofizik laboratuvarında mevcut MP 100 elektrofizyolojik kayıt istasyonuna monte edilen MAY03 biyomekanik ölçüm modülü ile sağ femurun kompakt

kemiğinde gerilme performansları ve kırılma kuvveti ölçüldü. Kemikte meydana gelen uzamadaki değişiklikler dijital kumpas ile mm olarak ölçüldü. 20 derecede dondurulan sağ femurlar salin solusyonu içerisinde oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Oda sıcaklığına geldikten sonra MAY03 biyomekanik germe aletine femur başı sağda olacak şekilde yerleştirildi. Akrilik ile tespit yapıldıktan sonra kemikte iki tespit arasında uzaklık ortalama 3mm olarak bırakıldı. Germe işlemi başlatıldı. Germe işlemi sırasında manuel olarak dijital kumpas yardımıyla kemikte oluşan uzama farkı ölçüldü. Kemikte oluşan kuvvet sinyalleri kuvvet transdüserinde elektriksel sinyallere dönüştürüldü ve 16 bitlik A/D çevirici aracılığı ile saniyede 200 örnek alınarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Germe modülünün hızı 1mm/s, uyguladığı kuvvet 5g/s ve maksimum kuvveti 90 kg olup bu deneyde maksimum 49 kg kuvvet uygulandı.

3.8. Biyomekanik Verilerin İşlenmesi

3.8.1. Kırılma kuvveti

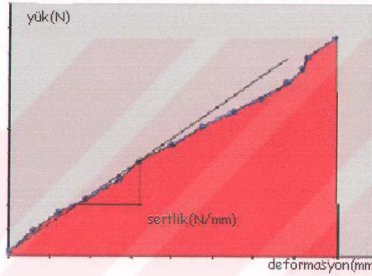
Maksimum kuvvet ya da kırılma kuvveti, kemikte kırılma oluşana kadar uygulanan kuvettir. Kırılma kuvvetini ölçebilmek için BIOPAC MP 100 Acquisition sisteme uyumlu biyomekanik modül ile kemiğe çekme kuvveti uygulandı ve her bir kemik için yükün zamana göre değişimini gösteren eğriler elde edildi (Şekil3.5).



BIOPAC Acqknowledge Analysis Software (ACK 100 W) kullanılarak bu eğriler analiz edildi ve kırılma kuvveti kg olarak ölçüldü.

3.8.2. Sertlik (Stiffness)

Herbir kemik için farklı zamanlarda yüklenen kuvvet ve bu yüklemeye karşı oluşan deformasyon değerleri kullanılarak yük-deformasyon eğrisi elde edildi (Şekil.3.6).



Şekil 3.6. Yük deformasyon eğrisi

Sertlik yük-deformasyon eğrisininin doğrusal bölümünün eğiminden hesaplandı. Yük-deformasyon eğrisinin eğimi

$$\text{Sertlik} = \Delta F / \Delta L \quad \text{N/mm}$$

bağıntısıyla verilir.

3.8.3. Enerji

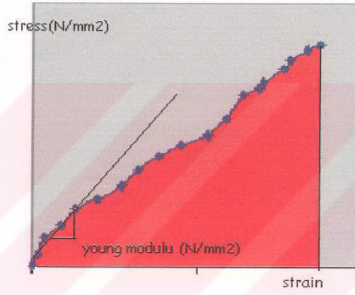
Yük-deformasyon eğrisininin doğrusal bölümünün altında kalan alan kemiğin kırılıncaya kadar depoladığı enerjiye karşılık gelir. Kemik kırılğan bir materyal olduğu için yük deformasyon eğrisinde genelde plastik bölge bulunmaz. Bu nedenle kemiğin depoladığı enerji dik üçgenin alanından hesaplanabilir. Bu alan

$$\text{Enerji} = (\Delta F * \Delta L) / 2 \text{ joule}$$

karşılıktır.

3.8.4. Young modülü (Elastik modül)

Yük-deformasyon eğrisi stress-strain (zor-zorlanma) eğrisine dönüştürülebilir. Stress-strain eğrisinin doğrusal bölümünün eğimi Young modülüne eşittir (şekil3.7).



Şekil 3.7. Stres strain eğrisi (young modülü)

bu eğim;

$$\text{Young modülü} = \text{stress/strain} \quad \text{N/mm}^2$$

$$\text{Stress} = F/A \quad \text{N/mm}^2$$

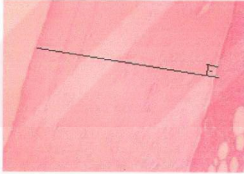
$$\text{Strain} = (L-L_0)/L$$

$$\text{Young modülü (Y)} = F * L / A * \Delta L$$

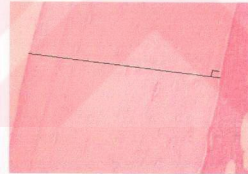
bağıntısıyla hesaplanır. Bağıntılardaki F kemiğe uygulanan kuvvet, A kortikal kesit alanı, L_0 kemiğin yüklenmeden önceki boyu, L ise yükledikten sonraki boyudur. ΔL ise deformasyon miktarıdır.

3.9 Histolojik Analiz

Hem kontrol hem de deney gruplarındaki femurlar, 48-72 saat %10'luk nötral formalinde bekletildikten sonra kemikler 2-3 gün süreyle %5'lik HNO₃ (Nitrik Asit) ile dekalsifiye edildi. Bu işlem sırasında, her gün kemiklerin dekalsifiye olup olmadığı ince iğne yardımıyla kontrol edildi ve solüsyonlar yenilendi. Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra, dokular 4-6 saat akarsuda nitrik asitden uzaklaştırmak amacıyla yıkandı ve yeniden %10'luk formalinde bekletildi. Ardından dokular rutin histolojik takibe alındı ve parafin bloklara gömüldü. Her bloktan kemiklerin epifizial plaklarında görüldüğü kısımlardan 4 µm kalınlığında kesitler Mikrotom yardımıyla (Leica RM 2125 RT) alındı, Hematoksilen Eozin ile boyandı. Tüm kemiklerin epifiz ve diafiz bölgelerine ışık mikroskobu ile morfolojik değerlendirme yapıldı. Ayrıca kesitlerin diafiz bölgelerinden (kemik shaftının orta kısmına yakın) 10 farklı bölgeden trabeküler kalınlık ölçümü oküler okulometre ile X'200'lük büyütmede yapıldı. Bulunan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Şekil 3.8, Şekil 3.9).



Şekil.3.8. Kontrol grubu Sıçanlarda femur kemiğinin 200'lük büyütmede histolojik görünümü ve kemik periostuna dik kalınlık ölçümü



Şekil.3.9. Deney grubu Sıçanlarda femur kemiğinin 200'lük büyütmede histolojik görünümü

3.10. İstatistiksel Analiz

Bütün veriler SPSS 10.0 istatistiksel paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı student-t testiyle saptandı. Grafiklerin çiziminde STATISTICA 6 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığın sınırı $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Dişi Sıçanlara Ait Biyomekanik Bulgular

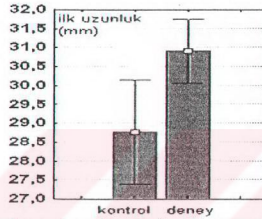
Bu çalışmada 20 adeti deney grubu 10 adeti kontrol grubu olmak üzere toplam 30 adet dişi sıçan kullanılmıştır. Deney grubundaki dişi sıçanlara 10 hafta boyunca 140 mg/ hafta dozunda kurşun verilmiştir. Uygulama sonunda hem deney grubu hem de kontrol grubundaki sıçanların femurlarına ait geometrik ve mekanik değerler saptanmıştır. Elde edilen veriler çizelge 4.1' de verilmiştir.

Değişkenler	Kontrol grubu (n=5)	SD	Deney Grubu (n=7)	SD	P
A (mm ²)	11.98	3.22	12.40	1.55	0.76
L ₀ (mm)	28.76	1.38	30.90	0.83	0.05
ΔL (mm)	1.42	0.74	1.19	0,79	0,62
F (N)	236.77	68.02	340.45	68.25	0.02
S (N/mm)	189.99	73.70	462.31	341.74	0.05
Enerji (mJ)	170.94	97.39	194.34	131.93	0.74
E (GPa)	0.5	0,32	1,13	0,8	0.10
BMD (g/cm ³)	0.081	0.002	0.103	0.002	0.001
Ağırlık (g)	132.5	15.63	204.33	13.00	0.003

Çizelge 4.1. Dişi sıçan femurlarının geometrik ve mekanik değerleri

4.1.1. Ağırlık ve Femur Boyu

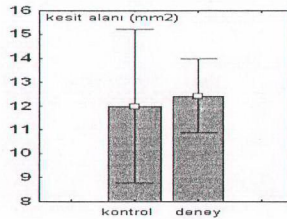
Kurşun verilen dişi sıçanların ortalama ağırlığı 204.33 ± 13.00 g, ortalama femur boyları 30.90 ± 0.83 mm, kontrol grubundaki dişilerin ortalama ağırlıkları 132.5 ± 15.63 g, ortalama femur boyları ise 28.76 ± 1.38 mm olarak ölçüldü. Deney ve kontrol grupları arasında ortalama vücut ağırlığı ve femur boyları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p < 0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.1.).



Şekil:4.1. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama boyları

4.1.2. Femur Kortikal Kemik Kesit Alanı

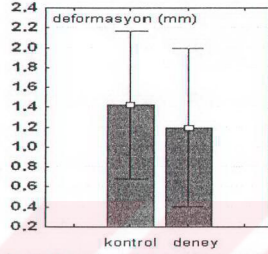
Kurşun alan dişi sıçanlarda ortalama kortikal kemik kesit alanı 12.40 ± 1.55 mm² olarak bulundu. kontrollerde ise bu değer 11.98 ± 3.22 mm² idi. Ortalama kortikal kemik kesit alanı açısından deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kesit alanları

4.1.3. Deformasyon Miktarı

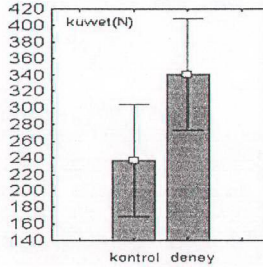
Kurşun alan dişi sıçanlarda ortalama deformasyon (uzama) miktarı 1.19 ± 0.79 mm, kontrollerde ise 1.42 ± 0.74 mm olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama deformasyon miktarı

4.1.4. Kırılma Kuvveti

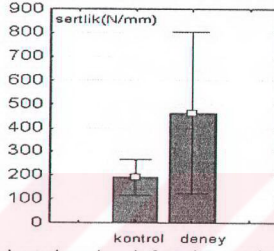
Kurşun alan dişi sıçanlarda, ortalama kırılma kuvveti 340.45 ± 68.25 N olarak bulundu. Kontrollerde ise bu değer 236.77 ± 68.02 N olarak ölçüldü. Kurşun alan sıçanlarda ortalama kuvvetin kontrollere göre arttığı ve bu artışın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kırılma kuvveti

4.1.5. Sertlik

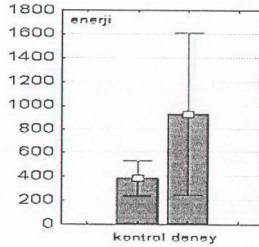
Kurşun alan dişi sıçanlarda ortalama sertlik (stiffness) 462.31 ± 341.74 N/mm, iken, kontrollerde bu değer 189.99 ± 73.70 N/mm olarak bulundu. Deney grubundaki sıçanlarda ortalama sertlik değerinin kontrol grubuna göre önemli miktarda arttığı saptandı ($p < 0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama sertlik miktarı

4.1.6. Kemikte Depolanan Enerji

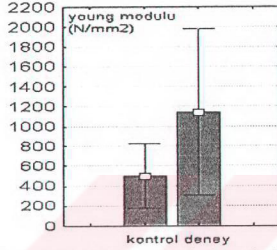
Kurşun alan dişi sıçanlarda kırılmaya karşı kemikte depolanan ortalama enerji 194.34 ± 131.93 mJ olarak hesaplandı. Kontrollerde ise bu değer 170.94 ± 97.39 mJ olarak bulundu. Deney grubunda kemikte depolanan enerji kontrole göre artmasına rağmen ortalama enerji değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama depolanan enerji miktarı

4.1.7. Young Modülü

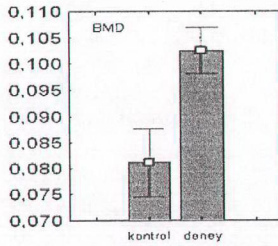
Dişi sıçanlarda kurşun alanlarda ortalama Young modülü 1.13 ± 0.8 GPa olarak ölçüldü. Kontrollerde ise bu değer 0.5 ± 0.32 GPa, olarak bulundu. Deney grubunda Young modülü kontrole göre artmış olarak bulundu Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama young modülü

4.1.8. Kemik Mineral Yoğunluğu

Dişi sıçanlarda kurşun alanlarda ortalama BMD 0.103 ± 0.002 g/cm^2 olarak ölçüldü. Bu değer kontrol grubunda 0.081 ± 0.002 g/cm^2 olarak saptandı. Deney grubunda BMD değerleri kontrole göre arttı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$, Çizelge 4.1, Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama kemik mineral yoğunluğu

4.2. Erkek Sıçanlara Ait Biyomekanik Bulgular

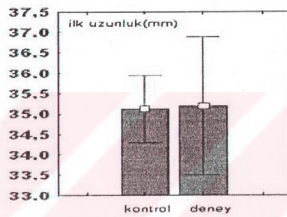
Bu çalışmada 20 adeti deney grubu 10 adeti kontrol grubu olmak üzere toplam 30 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Kurşun uygulanması açısından erkek sıçanlara dişi sıçanlara uygulanan protokol aynı şekilde uygulanmıştır. Femurların geometrik ve mekanik özellikleri çizelge 4.2' de verilmiştir.

Değişkenler	Kontrol grubu (n=6)	SD	Deney Grubu (n=11)	SD	P
A (mm ²)	11.49	1.09	13.51	3.49	0.10
L ₀ (mm)	34.80	1,07	35.36	1.64	0.46
ΔL (mm)	1.32	0.57	1.74	0.83	0.29
F (N)	295.28	146.15	325.50	84.91	0.59
S (N/mm)	259.12	137.63	221.64	97.38	0.52
Enerji (mJ)	203.46	157.47	308.98	201.85	0.25
E (GPa)	0.790	0.413	0.587	0.195	0.29
BMD (g/cm ³)	0.114	0.002	0.112	0.017	0.35
Ağırlık (g)	303.44	21.41	320.38	31.26	0.19

Çizelge 4.2 Erkek sıçan femurlarının geometrik ve mekanik değerleri

4.2.1. Ağırlık ve Femur Boyu

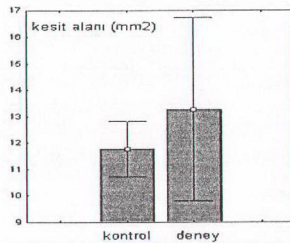
Kurşun alan erkek sıçanlarda ortalama vücut ağırlığı 320.38 ± 31.26 g, femur boyu 35.36 ± 1.64 mm olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 303.44 ± 21.41 g, ve 34.80 ± 1.07 mm idi. Ortalama vücut ağırlığı ve femur boyu açısından deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama boyları

4.2.2. Femur Kortikal Kemik Kesit Alanı

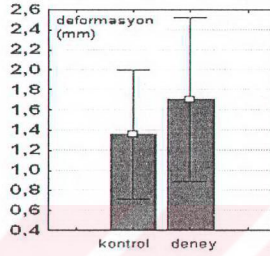
Kurşun verilen erkek sıçanlarda femur kortikal kemik kesit alanı 13.51 ± 3.49 mm², kontrol sıçanlarında ise 11.49 ± 1.09 mm² olarak bulundu. Kortikal kemik kesit alanı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kesit alanları

4.2.3. Deformasyon Miktarı

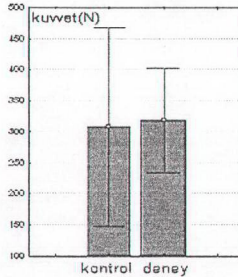
Kurşun verilen erkek sıçanlarda ortalama deformasyon (uzama) miktarı 1.74 ± 0.83 mm kontrol grubunda 1.32 ± 0.57 mm bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama deformasyon miktarı

4.2.4. Kırılma Kuvveti

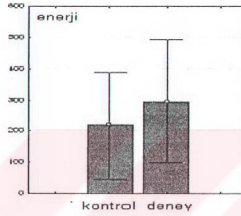
Kurşun alan erkek sıçanlarda ortalama kırılma kuvveti 325.50 ± 84.91 N kontrol sıçanlarında 295.28 ± 146.15 N olarak bulundu. Her iki grup arasında kuvvet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kırılma kuvveti

4.2.5. Kemikte Depolanan Enerji

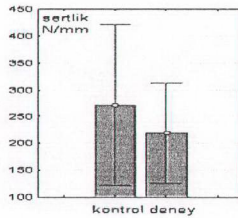
Enerji kurşun alan erkek sıçanlarda 308.98 ± 201.85 mjoule, kontrollerde 203.46 ± 157.47 mjoule olarak bulundu, her iki grup arasında kemikte depolanan enerji açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama depolanan enerji miktarı

4.2.6. Sertlik

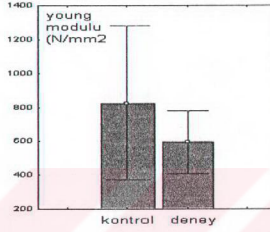
Kurşun verilen erkek sıçanlarda sertlik (stiffness) 221.64 ± 97.38 N/mm, kontrollerde 259.12 ± 137.63 N/mm olarak ölçüldü. Sertlik değerleri açısından deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama sertlik miktarı

4.2.7. Young Modülü

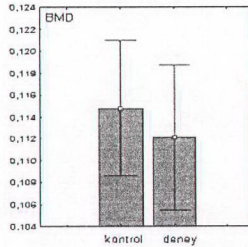
Kurşun alan erkek sıçanlarda ortalama Young modülü $0,587 \pm 0,195$ GPa kontrollerde $0,790 \pm 0,413$ GPa bulundu. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama young modülüsü

4.2.8. Kemik Mineral Yoğunluğu

Kurşun verilen erkek sıçanlarda ortalama BMD $0,112 \pm 0,017$ g/cm², kontrollerde BMD $0,114 \pm 0,002$ g/cm² bulundu. Kemik mineral yoğunluğu açısından deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p>0,05$, Çizelge 4.2, Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurların ortalama kemik mineral yoğunluk miktarı

4.3. Biyokimyasal Bulgular

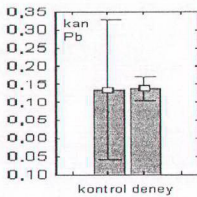
Dişi sıçanlarda biyokimyasal bulgular çizelge 4.3’de verilmiştir

Değişkenler	Kontrol grubu (n=5)	SD	Deney Grubu (n=7)	SD	P
Osteokalsin	4.02	1,4	7.5	2,4	0.001
Kan Pb konsantrasyonu (µg/dl)	0.13	0.19	0.13	0.03	0.95
Kemik Pb konsantrasyonu (µg/dl)	5.06	1.7	14.2	6.3	0.001

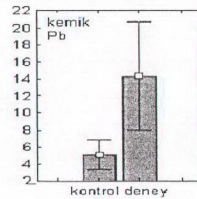
Çizelge 4.3. Dişi sıçanların biyokimyasal değerleri

4.3.1. Dişi Sıçanlarda Kan ve Kemik Kurşun Düzeyleri

Kurşun alan dişi sıçanlarda ortalama kan kurşun konsantrasyonu, kontrollerde 0.13 ± 0.19 µg/dl deney grubunda ise 0.13 ± 0.03 µg/dl, kemik kurşun konsantrasyonu kontrol grubunda 5.06 ± 1.7 µg/dl, deney grubunda ise 14.2 ± 6.3 µg/dl bulundu. Kan kurşun değerleri için kontrol grubuyla deney grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$, Çizelge 4.3, Şekil 4.17), kemik kurşun değerleri için deney ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$, Çizelge 4.3, Şekil 4.18).



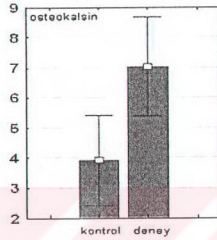
Şekil 4.17. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında ortalama kan kurşun değerleri



Şekil 4.18. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında ortalama kemik kurşun değerleri

4.3.2. Dişi Sıçanlarda Osteokalsin Düzeyi

Dişi sıçanlarda, serum osteokalsin düzeyi kurşun alanlarda 7.5 ± 1.4 ng/ml kontrollerde 4.02 ± 2.4 ng/ml bulundu, Deney ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$, Çizelge 4.3, Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama osteokalsin değeri

4.3.3. Erkek Sıçanlarda Kan ve Kemik Kurşun Düzeyleri

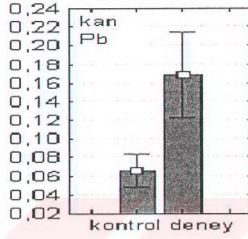
Erkek sıçanlarda biyokimyasal bulgular çizelge 4.4' de verilmiştir.

Değişkenler	Kontrol grubu (n=6)	SD	Deney Grubu (n=11)	SD	P
Kan Kurşun konsantrasyonu (µg/dl)	0.065	0.017	0.16	0.04	0.001
Kemik Kurşun konsantrasyonu (µg/dl)	2.2	0.5	10.6	5.4	0.001

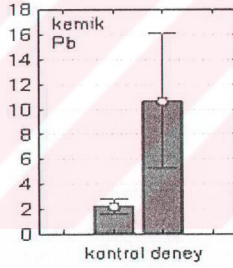
Çizelge 4.4 Erkek sıçanların biyokimyasal değerleri

Erkek sıçanlarda ortalama kan kurşun konsantrasyonu, kontrollerde 0.065 ± 0.017 µg/dl deney grubunda ise 0.16 ± 0.04 µg/dl olarak saptanırken, kemik

kurşun konsantrasyonu kontrol grubunda 2.2 ± 0.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ deney grubunda ise 10.6 ± 5.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak ölçülmüştür. Hem kan kurşun değerleri için hem de kemik kurşun değerleri için erkek sıçanlarda deney ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$ Çizelge 4.4, Şekil 4.20, Şekil 4.21).



Şekil 4.20. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında ortalama kan kurşun değerleri



Şekil 4.21. Erkek sıçanlarda deney ve kontrol gruplarında femurlarda ortalama kemik kurşun değerleri

4.4 Histolojik Bulgular

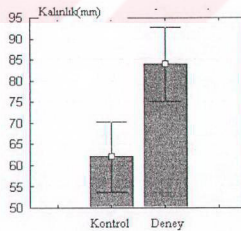
4.4.1 Dişi Sıçanlarda Histolojik Bulgular

Dişi sıçanlarda histolojik olarak saptanan femur kemiğinin kortikal kalınlığı bulguları çizelge 4.5' de verilmiştir.

Değişkenler	Kontrol grubu n:5	SD	Deney Grubu n:7	SD	P
Dişi Femur kortikal kemik kalınlığı(μm)	309.66	41.66	419.25	43.98	0,02

Çizelge 4.5. Dişi sıçanlarda histolojik olarak saptanan femur kemiği kortikal kalınlığı

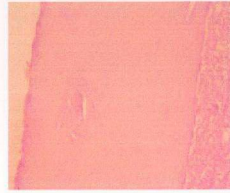
Dişi sıçanlarda ortalama femur kemiğinin kortikal kalınlığı, kontrollerde 309.66 ± 41.66 mm deney grubunda ise 419.25 ± 43.98 mm olarak ölçülmüştür. Dişi sıçanlarda deney ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, Çizelge 4.5, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26).



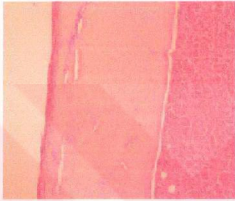
Şekil 4.22:Dişi sıçanlarda histolojik olarak femur kemiği kortikal kalınlığı



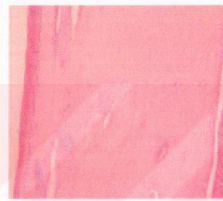
Şekil 4.23 Kontrol grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi H.E X 100



Şekil 4.24 Kontrol grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi H.E X 200



Şekil 4.25 Deney grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi H.E X 100



Şekil 4.26 Deney grubu dişi sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofrafisi H.E X 200

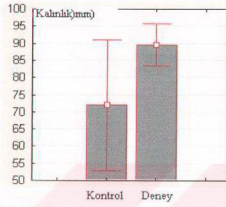
4.4.2. Erkek Sıçanlarda Histolojik Bulgular

Dişi sıçanlarda histolojik olarak mikroskopta 200' lük büyütmede milimetrik hesaplanan femur kemiğinin kortikal kalınlığı bulguları çizelge 4.6da verilmiştir.

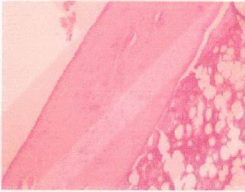
Değişkenler	Kontrol grubu (n:6)	SD	Deney Grubu (n.11)	SD	P
Erkek Femur kortikal kemik kalınlığı(mm)	359.33	95.68	447.1	31.23	0,096

Çizelge 4.6:Erkek sıçanlarda femur kemiği kortikal kalınlığı

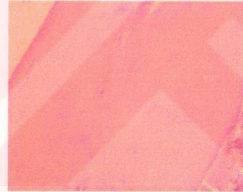
Erkek sıçanlarda ortalama femur kemiğinin kortikal kalınlığı, kontrollerde 359.33 ± 95.68 mm, deney grubunda ise 447.1 ± 31.23 mm olarak ölçülmüştür. Erkek sıçanlarda deney grubundaki kortikal kalınlık artmıştır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$, Çizelge 4.6, Şekil 4.27 Şekil 4.28 Şekil 4.29 Şekil 4.30 Şekil 4.31).



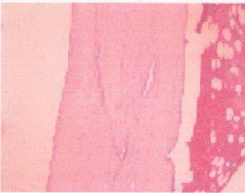
Şekil 4.27. Erkek sıçanlarda histolojik olarak femur kemiği kortikal kalınlığı



Şekil 4.28. Kontrol grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofografisi H.E X 100



Şekil 4.29. Kontrol grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofografisi H.E X 200



Şekil 4.30 Deney grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofografisi H.E X 100



Şekil 4.31 Deney grubu erkek sıçanlarda femur kemiği ışık mikrofografisi H.E X 200

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada vücuttaki hemen hemen tüm dokularda ve özellikle de kemikte depolanabilme özelliğine sahip önemli çevre kirleticilerinden kurşunun, yetişkin sıçan femurunun kortikal bölümünün biyomekanik özellikleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma kemik gelişimini ve kemik biyomekaniğini etkileyen faktörlerin cinsiyete göre farklılık gösterme olasılığı nedeniyle hem dişi sıçanlarda hem de erkek sıçanlarda yürütülmüştür (18, 35).

Daha önce de belirtildiği gibi soluduğumuz havayı kirleten kimyasalların en önemlilerinden biri olan kurşunun başta sinir sistemi olmak üzere çeşitli sistemlerdeki etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ancak vücuttaki en önemli depo yeri olan kemikteki etkileri ve özellikle de kemiğin biyomekanik özellikleri üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Çalışma sıçanlarda gerçekleştirilmiştir. Çeşitli kimyasal ve toksik maddelerin *in vivo* etkilerinin belirlenmesinde sıçanlar en çok kullanılan memeli türüdür (40). Sıçanların üreme ve bakımlarının kolay olması ve kimyasalların hangi yolla olursa olsun kolayca uygulanabilmeleri tercih edilme nedenlerinin başında gelmektedir. Yine sıçanlar, elde edilen sonuçların insanlara uygulanabilirliği açısından iyi bir model oluşturmaktadırlar (41).

Bu çalışmada saf kurşun yerine kurşunun tuz bileşiklerinden kurşun asetat kullanılmıştır. Saf kurşun suda çözünmez. Tuzları ise suda kolaylıkla çözülür. Bu nedenle çalışmamızda kurşun asetatın kullanımı tercih edilmiştir. Kurşunun vücuda temel giriş yolları sindirim, deri ve inhalasyondur (Özellikle kurşun ile bulaşmış tozların yutulması organizma için asıl kurşun kaynağını oluşturur (1, 3, 42). Kurşun yoğun olarak sindirim sistemi yoluyla alındığı için çalışmamızda sıçanlara kurşun asetat ağız yoluyla verilmiştir.

Çekme testinin yapıldığı ortamın sıcaklığı malzemenin dayanımını ve elastik modülünü etkilediğinden deneylerin standart olarak yaklaşık 20 °C de gerçekleştirilmesine özen gösterilmiştir (18, 43).

Sıçanlara verilen 100mg/kg dozundaki kurşun insanlardaki çevresel kurşun maruziyetine, 5000 mg/kg kurşun ise endüstriyel kurşun maruziyetine karşılık gelmektedir (44). Bu çalışmada çevresel olarak maruz kalınan kurşunun kemikte oluşturacağı biyomekanik değişiklikleri saptamak için günlük doz 100 mg/kg seçilmiş ve bu dozdaki kurşun asetat sıçanlara 10 hafta boyunca uygulanmıştır. Sıçanlardaki 50 günün insanlardaki 4 yıllık bir zaman periyoduna karşılık geldiği bilindiğinden (35), 10 haftalık uygulamanın, kemikteki longitudinal değişikliklerin izlenmesi açısından yeterli olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda kurşun verilen erkek sıçanlarda vücut ağırlığı ve femur boyu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli miktarda değişmezken ($P>0.05$), bu değişkenler dişi sıçanlarda deney grubunda istatistiksel olarak önemli oranda artmıştır ($P<0.05$) Escirabano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gelişme dönemindeki dişi sıçanların bir kilogram yemlerine 17 mg kurşun asetat karıştırılmış ve 50 gün boyunca sıçanlara bu karışımdan verilmiştir. 50. günün sonunda kurşun verilen grupta kontrol grubuna göre ortalama vücut ağırlığının arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada femur uzunluğunda deney ve kontrol grupları arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Deney grubunda femur boyu kontrolden %1 oranında uzunken bizim çalışmamızda bu oran % 7.4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda dişi sıçanlarda deney grubunda ortalama vücut ağırlığındaki artış Escirabano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Sıçanlar deney ve kontrol grubu olarak rastgele ayrıldıktan sonra vücut ağırlıkları ölçülmüş ve denemelere başlamadan önceki vücut ağırlıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç da göz önüne alındığında Escirabano ve arkadaşlarının çalışmasıyla birlikte bizim çalışmamız kurşunun dişi sıçanlarda ağırlık artışına neden olduğunu düşündürmektedir (35). Sıçanlara kurşun uygulamadan önce femur boylarını ölçme olanağı olmamıştır. Bu nedenle deney ve kontrol grupları arasındaki % 7.4'lük farkın önceden var olan bir fark mı yoksa kurşun etkisiyle mi ortaya çıktığı kesin olarak saptanamamıştır. Ancak başlangıçta sıçanların ağırlıkları arasında fark olmaması ve Escirabano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada femur boyunun anlamlı olarak değişmemesine rağmen 5. lomber vertebranın uzunluğunun istatistiksel olarak azalması

kurşunun kemiği yaşamın farklı evrelerinde farklı şekilde etkilediğini ve bu etkinin kemiğin yapısına ve konumuna göre değiştiğini düşündürmektedir (27, 33, 45, 46).

Bu çalışmada 100 mg/kg.hafta dozunda 10 hafta (70 gün) uygulanan kurşunun kemiğin biyomekanik özellikleri üzerine etkileri incelenmiştir. Kemiğe ait biyomekanik değişkenler femura çekme testi (tensile testing) uygulanması ile ölçülmüştür. Biyomekanik özellikler saptanırken çekme testinin yanısıra sıkıştırma (compression), üç noktadan eğme (three point bending) gibi testler de yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 19, 45, 47, 48). Çekme testi kopma noktasına kadar kuvvetin ve bu kuvvete karşı oluşan deformasyonun ölçülmesine olanak sağlamaktadır (45, 48, 49). Çalışmamızda bu değişkenler kaydedilmiş ve bunların da kullanılmasıyla kemiğin biyomekanik özelliklerini ortaya koyacak çok sayıda değişken hesaplanabilmiştir (28, 45, 48, 50, 51).

Dayanım, bir malzemenin kendisine uygulanan kuvvetlere karşı akmadan ve kırılmadan gösterdiği dirençtir. Genel olarak dayanım bir malzemeye eksenel yönde uygulanan statik yüke karşı gösterilen direnç olarak isimlendirilir. Bir cisme uygulanan yük onun boyunu uzatıyorsa, cisim çekme gerilmesine uğratılıyor demektir (18, 23, 47). Çekme testi sonucunda kurşun deney ve kontrol gruplarındaki tüm sıçanlar için femurların maksimum kırılma kuvveti, deformasyon miktarı, sertlik, kemikte kırılıncaya kadar depolanan enerji ve Young modülü hesaplanmıştır. Maksimum kırılma kuvveti dişi sıçanlarda deney grubunda kontrol grubuna oranla yaklaşık % 43.7 artarken erkek sıçanlarda bu artış % 10 civarında kalmıştır. Maksimum kuvvetin artması kurşun uygulanan sıçanlarda femurların gücünün arttığı şeklinde yorumlanabilir. Deformasyon miktarlarına bakıldığında dişi sıçanlarda deney grubunda deformasyon miktarının kontrole göre % 17 azalmasına karşılık, erkeklerde % 31.8 oranında artmıştır. Sertlik değeri yük deformasyon eğrisinin elastik bölgesinin eğiminden hesaplanmıştır. Dişi sıçanlarda ortalama sertlik değeri kontrole göre % 143 oranında artarken erkeklerde kontrole göre yaklaşık % 15 oranında azalmıştır. Femurların sertlik özelliklerinin ortaya çıkışında maksimum kuvvetin ve deformasyon miktarının önemi büyüktür (18, 48). Dişilerde maksimum kuvvet deney grubunda kontrol grubuna oranla önemli miktarda artarken deformasyon miktarında azalma olmuştur. Erkeklerde ise kuvvet artışı daha az iken deformasyon daha büyük oranda artmıştır. Bu sonuç dişilerde sertlik değerinin

artmasına erkeklerde ise azalmasına neden olmuştur. Çekme deneyi femurların çekilme dayanımlarının yanı sıra kırılıncaya kadar toplam absorbe edilen enerji miktarının belirlenmesine de olanak sağlamaktadır (18, 19, 48). Kırılma enerjisi çekilmeye zorlanan malzemelerin kırılganlığı ve esnekliğinin çok önemli bir göstergesidir. Femurlar için kırılmaya kadar absorbe edilen toplam enerji değerleri, maksimum kırılma yükünün ve maksimum deformasyon miktarının bir fonksiyonudur. Maksimum kırılma yükü ve maksimum deformasyon değerleri femurlarca absorbe edilen toplam enerji büyüklüklerini doğrudan değiştirirler (23, 29, 30, 31). Maksimum kırılma yükünün ve maksimum deformasyon miktarının dişi sıçanlarda kontrol grubuna göre sırasıyla % 43.7 artması ve % 17 oranında azalmış olması toplam enerji büyüklüğünü % 14 düzeyinde arttırmıştır. Erkek sıçanlarda ise toplam enerji büyüklüğü % 52 oranında artmıştır. Yük-deformasyon eğrisi zor-zorlanma eğrisine dönüştürülebilir ve bu eğrinin eğiminden de Young modülü hesaplanabilir. Çalışmamızda hem dişi hem de erkek sıçanlar için Young modülü hesaplanmış dişi deney grubunda Young modülünün kontrole göre % 126 oranında arttığı gözlenirken erkek sıçanlarda % 14 azaldığı gözlenmiştir. Young modülünü belirleyen temel etkenler kuvvet, kortikal kesit alanı ve deformasyon miktarıdır (30, 43, 47, 52). Çalışmamızda kortikal kemiklerin transverse kesitleri bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmiş ve sterolojik yöntemlerden nokta sayma yöntemiyle de kesit alanları hesaplanmıştır (23). Ek olarak histolojik yöntemler kullanılarak kortikal kemik kalınlığı ölçülmüştür. Kortikal kemik kalınlığı dişilerde yaklaşık % 36 oranında artarken ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıyken erkeklerde bu artış %24 civarında olmuş ve istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Ancak kortikal kemik kalınlığındaki artış kortikal kemik alanına yansımamıştır. Kortikal kesit alanları açısından hem dişilerde hem erkeklerde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Kortikal kesit alanı ve deformasyon miktarının istatistiksel olarak değişmemesi Young modülünde belirleyici etkenin maksimum kuvvet olduğunu göstermektedir. Dişilerde deney grubunda maksimum kuvvetin % 3.7 düzeyinde ve femur boyunun da yaklaşık % 7.4 düzeyinde artması, kortikal kesit alanının değişmemesi, deformasyon miktarının %17 oranında azalmanın olması Young modülünde % 126 oranında bir artışa neden olmuştur.

Tüm dişi sıçanlarda kemiğin maksimum kırılma kuvveti, sertlik, depoladığı enerji miktarını ve Young modülünün artması uyguladığımız doz ve süredeki kurşun asetatin

kemiğin biyomekanik kalitesini arttırdığını düşündürmektedir. Bu değişkenlere ek olarak dişlerde kemik mineral yoğunluğunun yaklaşık % 27, serum osteokalsin düzeyinin ise yaklaşık % 86 oranında artması bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Literatürde kurşunun kemik biyomekaniğine etkisiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmadığından sonuçlarımızı karşılaştırma olanağı olmamıştır. Ancak kurşunun kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar kurşunun gelişmekte olan ve yetişkin memelilerde iskelet sistemini bozduğu yönündedir. Kurşunun kemikte mineral matrikse yerleştiği, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi doğrudan ya da dolaylı olarak etkilediği bildirilmiştir (6, 33, 53). Kurşunun dolaşımdaki hormon, özellikle de kemik hücre fonksiyonunu modüle eden 1.25 dihidroksivitamin D3 düzeyini değiştirerek kemik hücre fonksiyonunu dolaylı olarak etkilediği bildirilmiştir. Yine kurşunun 1.25 dihidroksivitamin D3 ile stimüle olan osteokalsin sentezini inhibe ettiği saptanmıştır (6, 35, 54). Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentez edilir ve kemik yapımının göstergesidir (36, 55).

Elde ettiğimiz bulgularla birlikte kurşunun kemik üzerine etkisini inceleyen diğer çalışmaların bulguları kurşunun kemik üzerinde mekanik, hormonal ve yapısal faktörlerin tümü tarafından belirlenen oldukça karmaşık bir etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin uygulanan doza ve süreye sıkı sıkıya bağlı olduğunu düşündürmektedir (6, 33, 56, 57). Ek olarak cinsiyet faktörünün de önem kazandığı gözlenmektedir. Kurşun dişi sıçanlarda kemiğin biyomekanik kalitesini arttırırken, erkek sıçanlarda bu etki daha az oranda gözlenmiştir. Kan ve kemik kurşun düzeyleri açısından da erkek ve dişi sıçanlarda farklılıklar gözlenmiştir. Atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanarak ölçtüğümüz kan ve kemik kurşun düzeyleri değerlendirildiğinde kan kurşun düzeyleri arasında önemli bir fark gözlenmezken, kemik kurşun düzeyinin dişilerde erkeklere oranla % 33 daha fazla olduğu saptanmıştır.

Kemiğin gücü ve kırılmalara karşı gösterdiği direnç kemiğin kütlesine, geometrisine ve materyal özelliklerine bağlıdır. Kemik doku temel olarak kollajen ve mineralden meydana gelmiştir ve kemiğin materyal özellikleri bu iki faktör tarafından belirlenir. Mineral komponenti kemiğin gücünü ve sertliğini belirler (20, 21, 22, 31, 58, 59, 60, 61). Mineralizasyonun çok artması kemikte kırılmaya karşı depolanan enerjiyi azaltır ve kemiğin daha kırılğan hale gelmesine neden olur (39). Daha önce

değindiğimiz gibi kurşun kemiğin mineral matriksine yerleşerek etkisini gösterir (6). Bu durum kurşunun kendisi gibi iki değerlikli olan kalsiyum gibi davrandığını ve mineralizasyonu arttırarak kemiğin gücünü ve sertliğini arttırdığını düşündürmektedir. Dişi sıçanlarda deney grubunda kemik kurşun düzeyinin kontrol grubuna göre daha fazla olması, sertliği, gücü ve mineral yoğunluğu yanında depoladığı enerjinin de artması uyguladığımız doz ve süredeki kurşunun, kemik mineralizasyonunu olumlu yönde değiştirdiğini düşündürmektedir. Kemiğin kollajen bölümü ise mineral bölümünden bağımsız olarak kemiğin kırılmaya karşı dayanıklılığını belirler. Kollajenin etkisi daha çok yaşa bağlı olarak ortaya çıkar. Kemiğin materyal özelliklerinin belirlenmesinde kollajenin etkisi stress-strain eğrisinin altında kalan alanın hesaplanmasıyla saptanabilir. Stress-strain eğrisinin altında kalan alan kemiğin dayanıklılığına daha açık bir ifadeyle kemik matriksin kırılması için gerekli enerjiye karşılık gelir (59). Çalışmamızda stress-strain eğrisinin altında kalan alan ölçülmüş ve elde ettiğimiz dayanıklılık parametresinin deney ve kontrol gruplarında farklı olmadığı saptanmıştır. Bu da kurşunun kollajenden bağımsız olarak kemik mineral yoğunluğunu arttırarak etkisini gösterdiğini düşündürmektedir (59, 60).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada önemli endüstriyel çevre kirleticilerinden kurşunun kemiğin biyomekanik özellikleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Sonuç olarak ilgili tüm literatürlerde kemik gelişimini bozduğu bildirilen kurşunun bu çalışmada uygulanan doz ve sürede kemik mineralizasyonunu arttırdığı ve bu artışın kemik biyomekaniğini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Bu saptama kemikteki biyomekanik ölçümlerin yanı sıra bilgisayarlı tomografi, kemik mineral yoğunluk ölçümü, atomik absorpsiyon ölçümleri ve biyokimyasal ölçümlerle de desteklenmiştir.

Bilindiği gibi florürün düşük dozları kemik kütlelerini artırıcı ve kemik yapımını uyarıcı etkileri nedeniyle osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak yüksek dozlarının kemik mekanik gücünü azalttığı bildirilmiştir (45). Elde ettiğimiz sonuçlar kurşunun da böyle bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sonuca ulaşabilmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Trachtenberg DE.** Tedavi ne zaman gereklidir? Kurşunun atılması. Sendrom Eylül-1996; 9:70-76.
2. **Bar-on ME, Boyle RM.** Are pediatricians ready for the new guidelines on lead poisoning. *Pediatrics.* 1994; (93)2: 178-182
3. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Central for Disease Control. Preventing Lead Poisoning İn Young Children: A Statement by the Central for Disease Control and Prevention. Atlanta., October, 1991.
4. World Health Organisation. Major poisoning episodes from environmental chemicals. WHO. Geneva, 1992, 3-15.
5. **Grandjean P, Wallace RB.** Health significance of metals- lead. Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine. Ed. Last JM., 13.nd.Ed. 1992: 389-391.
6. **Pounds JG, Long GJ, Rosen JF.** Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991; 29(5): 308-11.
7. Altıncı Beş Yıllık Kalkınma Planı Demir Dışı Metaller Özel İhtisas Komisyonu. Kurşun, Çinko, Kurşun ve Kadmiyum Raporu. T.C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Yayın No: DPT: 2318-ÖİK: 419. Kasım Ankara: 1992, 39-40.
8. **Lanphear BP, Winter NL, Apetz L, Eberly S, Wietzman MA.** Randomized Trial of the effect of dust control on children's blood lead levels. *Pediatrics* 1996; 98 (1) 35-40.
9. World Health Organisation. Environmental Health Criteria 165- Inorganic Lead. Geneva. WHO,1995.
10. **Tonguç E.** Meslek hastalıklarına genel bakış. İş Hekimliği Ders Notları. Ed. Topuzoğlu İ, Orhun H. 3. Basım. Ankara, Türk Tabipleri Birliği Yayını, Ocak 1993, 69-73.
11. **Hayes E, McElvaine MD, Orbach HG, Fernandez A, Lyne S, Matte T.** Long –term trends in blood lead levels among children in Chicago: Relationship to air lead levels *Pediatrics.* 1994; 93(2): 195-200
12. **Lewis R.** Metals. Occupational Medicine. Ed. La Dou J. USA, Appleton and Lange A. Publishing Division of Prentice Hall, 1990, 306-310.

13. **Hu H.** Knowledge of diagnosis and reproductive history among survivors of childhood plumbism. *Am J Public Health.* 1991; 81(8): 1070-72.
14. U.S. Department of Human Services, Public Health Service Case Studies in Environmental Medicine. Lead Toxicity., Agency for Toxic Substance and Disease Registry. 1992.
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Screening for elevated blood lead levels. *Pediatrics* 1998; 101(6): 1072-76.
16. **Yapıcı EG.** Silivri Merkezde Yaşayan 6 Ay- 6 Yaş Arası Çocuklarda Asemptomatik Kurşun Zehirlenmesi Prevalansı –Bir Epidemiyolojik Çalışma, Uzmanlık tezi, Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi, İstanbul, 1999.
17. **Damask AC.** Medical Physics Vol.1, Academic press, Newyork, 1978.
18. **Burr. DB. Turner CH.** Basic biomechanical measurements of bone: *A Tutorial Bone*, 1993; 14: 595-608.
19. **Pehlivan F.** Biyofizik. Ankara. Taş kitapçılık. 1997: 389-394.
20. **Herzog W, Nigg B.** Biomechanis of the musculo skletal system. 2nd.Ed. Newyork John Willey And Sons. 2002: 49-84.
21. **Nordin M, Frankel V.** Basic Biomechanics of the musculoskeletal system. USA, Lippcott Willams and Wilkins, 2001: 2-60.
22. **Çelebi G.** Biyomedikal Fizik. 2. Baskı., İzmir. Fakülteler Kitabevi. 1995: 1-15, 39-50.
23. **Reddy KG, Bittel LS, Hamade S, Enwemeka SC.** The biomechanical integrity of bone in experimental diabets. *Diabets research and clinical Practise* 2001; 54: 1-8.
24. **Arıncı K, Elhan A.** Anatomi 1. Cilt. 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 1999: 1-7.
25. **Romrel LJ, Kaye GI, Ross MH.** Histology: A Text And Atlas, 3nd.Ed. Baltimore 1995; 150-186.
26. **Gartner LP, Hiatt JL,** Color Textbook of Histology. 2nd.Ed. Philadelphia, Pennsylvania 2001: 134-154.
27. **Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO.** Temel Histoloji. İstanbul. Barış Kitabevi. 1993: 170-196.

28. **Cambazođlu M.** Kalsiyum eksikliğinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin radyoizotopik biyomekanik, densitometrik, ve histopatolojik yöntemlerle incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1992.
29. **Peng ZQ, Vaananen HK, Zhang HX, Tuukkanen J.** Long term effects of ovariectomy on the mechanical properties and chemical composition of rat bone. *Bone* 1997; 20(3): 207-212.
30. **Çömelekoğlu Ü.** Kemiklerin biyomekanik özellikleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 1: 89-93.
31. **Cameron RJ, Skofronick G.** Medical Physics .2ndEd. John Whilley and sons, Newyork, 1978: 38-63.
32. **Ferreti JI, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM.** Bone mass, bone strength, muscle- bone interactions, osteopenias and osteoporoses *Mechanisms Of Ageing And Development* 2003; 124: 269-279.
33. **Berlung M, Akesson A, Bjellerup P, Vahter M.** Metal bone interactions *Toxicology letters*, 2000; 112 –113: 219-225.
34. **Puzas JE, Sickel MJ, Felter ME.** Osteoblasts and chondrocytes are important target cells for the toxic effects of lead. *Neurotoxicology*. 1992; 13(4): 783-8.
35. **Escribano A, Revilla M, Hernandez ER, Seco C, Gonzalez J, Villa LF, Rico H.** Effect of lead on bone development and bone mass: A morphometric, densitometric, and histomorphometric study in growing rat. *Calcified tissue international*, 1997; 60:200-203.
36. **Eskandari G.** Osteoporoz ve biyokimyasal markırları. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002; 1: 89-93.
37. **Rader JI, Peler JT, Mahaffey KR.** Comparative toxicity tissue distribution of lead acetate in weanling and adult rats. *Environ health Perspect*, 1981; 42: 187-195.
38. **Trebacz H.** Dissue induced deterioration of bone strength iskelet not stopped after free remobilization in young adult rats. *Journal of biomechanics*, 2001; 35: 1631-1636.
39. **Jamsa T, Rho JY, Fan Z, MacKay CA, Sandy C, Marks J, Tuukkanen J.** Mechanical properties in long bones of rat osteopetrotic mutations. *Journal of biomechanics*, 2002; 35: 161-165.
40. **Geaorg J. Krinke.** The Laboratory Rat The Handbook Experimental Animals. Switzerland, 2000.

41. **Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Capiglioni R, Chiappe MA.** Analysis of biomechanical effects on bone and on the muscle bone interactions in small animal models. *Musculoskel Neuron Interact*, 2001; 13:263-274.
42. **Perekli N.** İnteraperitoneal yüksek doz enjekte edilen kurşun nitratlı tavşan karaciğeri parankim hücrelerinde meydana getirdiği değişikliklerin histolojik olarak incelenmesi. Doktora tezi Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Kürsüsü, Erzurum, 1979.
43. **Aronson JH, WR, Flahiff CM, Gao GG, Shen XC, Skinner RA, Badger TM, Lumpkin CK.** Development tensile strength during distraction osteogenesis in a rat model. *Journal of Orthopedic Research*, 2001; 19: 64-69.
44. **Gruber HE, Gonick HC, Khalil-Manesh F, Sanchez TV, Motsinger S, Meyer M, Sharp CF.** Osteopenia induced by long-term, low- and high-level exposure of the adult rat to lead. *Miner Electrolyte Metab*, 1997; 23(2): 63-75.
45. **Heybeli N, Varol R, Eroğlu E, Mumcu EF.** Gelişmekte olan sıçanlarda femur mekanik özelliklerine yüksek doz florürün etkisi (Biyomekanik Çalışma). *Hacettepe Dergisi*, 2001; 15-8.
46. **Masso RJD, Font MT, Capozza RF, Detarsio G, Sosa F, Ferretti J.** Long –Bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 1997; 20 (6): 539-545.
47. **Jiang Y, Zhao J, Genant HK, Dequeker J, Geusens P.** Long-term changes in bone mineral and biomechanical properties of vertebrae and femur in aging, dietary calcium restricted, and/or estrogen-deprived/-replaced rats, *J Bone Miner Res.* , 1997 ;12: 820-31
48. **Kotha SP, Güzelsu N.** Tensile damage and its effects on cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 2003: 1-6.
49. **Turner CH, Rho J, Takano Y, Tsui TY.** The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar.results from two microscopic measurement techniques. *Journal of Biomechanics*, 1999; 32:437-441.
50. **Peng Z, Tuukkanen J, Zhang H, Vaananen HK.** Alteration in the mechanical competence and structural properties in the femoral neck and vertebrae of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 : 616-23.
51. **Heini P., Franz T, Frankhauser C, Gasser B, Ganz R.** Femoroplasty augmentation of mechanical properties in the osteoporotic proximal femur:abimechanical investigation of PMMA reinforcement in cadaver bones *Clinical Biomechanics*, 2004, 19: 506-512
52. **Han SM, Szarzanowicz TE, Ziv I.** Effect of ovariectomy and calcium deficiency on the ultrasound velocity, mineral density and strength in the rat femur. *Clinical Biomechanics*, 1998; 13: 480-484.

53. Han S, Pfizenmaier D, Garcia E, Eiguez M, Ling M, Kemp F, Bogden J Effects of Lead Exposure before Pregnancy and Dietary Calcium during Pregnancy on Fetal Development and Lead Accumulation *Environ Health Perspect*, 2000, 108:527-531
54. Schirmacher H, Wiemann M, Bingmann D, Büsselberg D. Effects of lead, mercury, and methyl mercury on gap junctions and [Ca²⁺]_i in bone cells. *Calcified tissue international*, 1998; 63(2): 134-139.
55. Bağış S. Osteoporozda klinik bulgular tanı ve ayırıcı tanı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002; 1: 83-88.
56. Adachi JD, Arlen D, Webber CE, Chettle DR, Beaumont LF, Gordon CL. Is there any association between the presence of bone disease and cumulative exposure turnover lead *Calcified tissue international*, 1998; 63: 429-432.
57. Schaffer S, Szilagyi P, Weitzman M. Lead poisoning risk determination in an urban population through the use of standardized questionnaire. *Pediatrics*. 1994; 93(2): 159-163.
58. Kohles SS, Martinez DA. Elastic and physicochemical, relationships in cortical bone, 11th Conference of the ESB, Toulouse, France, July 8- 11 1998.
59. Burr D. The contribution of the organic matrix to bone's material properties. *Bone*, 2002; 31(1): 8-11.
60. Hernandez CJ, Beaupre GS, Keller TS, Carter DR. The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Science Direct*, 2001: 74-78.
61. Stenstrom M, Olander B, Axtelius DL, Madsen JE, Nordsletten L, Carlsson G. Bone mineral density and bone structure parameters as predictors of bone strength: an analysis using computerized microtomography and gastrectomy-induced osteopenia in the rat. *J Biomech*, 2000; 33(3): 289-97.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Dr. Oya Ögenler

Doğum Tarihi : 01.07.1968

Öğrenim Durumu : Lisans Mezunu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Akdeniz Üniversitesi	1998
Y. Lisans	Tıp Fakültesi/ Biyofizik Anabilim Dalı	Mersin Üniversitesi	1999

Yüksek lisans tez başlığı ve tez danışman(lar)ı: **Kurşun zehirlenmesinin kemiğin elastik özellikleri üzerine etkileri**

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

Görevler :

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Hekim	Sağlık Bakanlığı	1991-2001
Arş. Gör.	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı	2001