

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**SİROTİK KARACİĞER HASTALARINDA BAZI ESER VE AĞIR METAL
(ÇİNKO, BAKIR, MAGNEZYUM, MANGAN, DEMİR, KURŞUN VE
KADMIYUM) DÜZEYLERİN SAPTANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Mehmet YILDIRAN
DANIŞMANLAR: I-Prof. Dr. Halit DEMİR
II-Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**SİROTİK KARACİĞER HASTALARINDA BAZI ESER VE AĞIR METAL
(ÇİNKO, BAKIR, MAGNEZYUM, MANGAN, DEMİR, KURŞUN VE
KADMIYUM) DÜZEYLERİN SAPTANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Mehmet YILDIRAN

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Halit DEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN ikinci danışmanlığında, Mehmet YILDIRAN tarafından sunulan “**Sirotik Karaciğer Hastalarında Bazı Eser ve Ağır Metal (Çinko, Bakır, Magnezyum, Mangan, Demir, Kurşun ve Kadmiyum) Düzeylerin Saptanması**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 01/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Halit DEMİR

İmza:

Üye: Prof. Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK

İmza:

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Hatice KIZILTAŞ

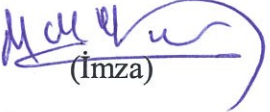
İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 05.07.2019 tarih ve 2019/37-I sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Süleyman SENSÖY
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.


(İmza)

Mehmet YILDIRAN

ÖZET

SİROTİK KARACİĞER HASTALARINDA BAZI ESER VE AĞIR METAL (ÇİNKO, BAKIR, MAGNEZYUM, MANGAN, DEMİR, KURŞUN VE KADMIYUM) DÜZEYLERİN SAPTANMASI

YILDIRAN, Mehmet
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: I- Prof. Dr. Halit DEMİR,
II- Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN
Temmuz 2019, 67 sayfa

Bu tez çalışmasında, sirotik karaciğer hastalarında bazı eser ve ağır metal (Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg ve Mn) düzeyleri incelendi. Bu amaçla Batman Bölge Devlet Hastanesinde karaciğer sirozu teşhisi ile yatmakta olan tespit edilen başka herhangi bir rahatsızlığı olmayan 30 hasta ve 30 normal sağlıklı bireyden kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüj edilerek elde edilen serumlardaki Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg ve Mn düzeyleri Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) yöntemi ile ölçüldü. Çalışma kapsamında, Siroz hastası grup ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu için elde edilen miktar tayini ölçüm sonuçlarının istatistik çalışmaları yapıldı. Bu sonuçlara göre kontrol grubu ile hasta grubun derişim ortalamalarının ölçümleri arasındaki fark, bütün elementler (Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg ve Mn) için anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Yine elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde siroz tanısı konulmuş hastalarda insan vücudunda olması gereken Cu, Zn, Fe, Mg ve Mn elementlerinin derişimleri sağlıklı bireylere göre düşük ve aynı şekilde insan vücudu için zararlı olan ve toksik etki meydana getiren Cd ve Pb elementlerinin derişimleri ise sağlıklı bireylere göre yüksek bulundu.

Sonuç olarak, karaciğer sirozu hastalığında Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg ve Mn gibi elementlerin hastalığı etkilediği ve hastalığın etiopatogenezinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Ağır metaller, İz elementler, Karaciğer sirozu



ABSTRACT

DETERMINATION OF SOME WORK AND HEAVY METAL (ZINC, COPPER, MAGNESIUM, MANGANESE, IRON, LEAD AND CADMIUM) LEVELS IN CYTROTIC LIVER PATIENTS

YILDIRAN, Mehmet
M. Sc Thesis, Department of Chemistry
Supervisor: I-Prof. Dr. Halit DEMİR
II- Asst. Prof. Dr. Mesut AYDIN
July 2019, 67 pages

In this study, some trace and heavy metal (Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg and Mn) levels were investigated in cirrhotic liver patients. For this purpose, blood samples were obtained from 30 patients and 30 normal healthy individuals who were hospitalized with the diagnosis of liver cirrhosis in Batman Regional State Hospital. Samples of levels of serum Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg and Mn were measured by Atomic Absorption Spectroscopy (AAS) within the scope of the study, and statistical studies of the quantitative measurement results obtained for the cirrhosis group and healthy control group were performed. According to these results, the difference between the mean concentrations of the control group and the patient group was significant ($p < 0.05$) for all elements (Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg and Mn). Again, when the results obtained are evaluated, the concentration of Cu, Zn, Fe, Mg and Mn should be in human body is lower in patients with cirrhosis than in healthy individuals. The concentrations of Cd and Pb which are harmful to human body and toxic effects were found to be higher than healthy individuals.

As a result, it can be said that elements such as Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg and Mn affect the disease and play an important role in the etiopathogenesis of liver cirrhosis.

Keywords: Heavy metals, Trace elements, Liver cirrhosis



ÖN SÖZ

Karaciğer sirozu, ölüm ile sonuçlanabilecek kadar yaşamı tehdit eden son derece tehlikeli, sinsi ve kronik bir hastalıktır. Hastalık bireylerde; çaresizlik, dışlanma, özgüven yitimi, statü kaybı gibi psikolojik sorunların yanında yaşam standartlarını düşürme, sosyal ve ekonomik yaşamda çeşitli külfetler meydana getirme gibi durumlara neden olabilmektedir. Ancak yine de bu kadar tehlikeli bir hastalığın tedavi öncesi önlemler ile engellenme veya yavaşlatılma olanağı mevcuttur. Bu amaçla hastalığın etiyojisi ve prognozunun anlaşılmasına katkı sağlamak ve daha sonraki çalışmalara fikir oluşturmak için mevcut tez konusu seçilmiştir.

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinin yanı sıra lisans ve lisansüstü eğitim hayatım boyunca hiçbir yardımını ve desteğini esirgemeyen, güçlü akademik kimliği ve bilgisiyle birlikte inceliği, zarafeti ve iyi kalpliliği ile her zaman feyz aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Halit DEMİR'e sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Tez çalışmamda kanların alınmasından saklanması kadar olan tüm aşamalarında bilgisi ve desteğini esirgemeyen ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN hocam'a, ve çalışmamın istatistik hesaplamalarına yaptığı katkılardan dolayı Dr. Öğr. Gör. Canan DEMİR hocam'a teşekkür ederim

Tezimin değerlendirilmesi ve kabulünde göstermiş oldukları anlayış ve nezaketleri için başta Prof. Dr. İ. Hakkı YÖRÜK olmak üzere, Prof. Dr. Suat EKİN ve Dr. Öğr. Üyesi Hatice KIZILTAŞ hocalarıma teşekkür ederim.

Beni özveri ile büyütüp, hayatım boyunca maddi ve manevi her konuda destek olan ve hiçbir zaman güvenlerini esirgemeyen ANNEM, BABAM ve KARDEŞLERİM'e teşekkür ederim.

2019

Mehmet YILDIRAN



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE KAYNAK BİLDİRİŞLERİ.....	1
1.1. Karaciğer ile İlgili Bilgiler.....	2
1.1.1. Karaciğerin anatomi ve fizyolojisi.....	2
1.1.2. Karaciğer hastalıkları.....	3
1.1.3. Karaciğer sirozu hastalığı.....	5
1.1.4. Karaciğer sirozunun sınıflandırılması.....	7
1.1.4.1. Morfolojik sınıflanma	8
1.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama	8
1.1.4.3. Klinik evreye göre sınıflama	8
1.1.4.4 Etiyolojik sınıflama.....	10
1.2. Ağır Metaller ve İz Elementler.....	13
1.2.1. Bakır (Cu).....	15
1.2.1.1. Bakırın biyokimyasal özellikleri.....	15
1.2.1.2. Bakır ile ilgili hastalıklar	16
1.2.1.3. Bakır ile ilgili bazı çalışmalar.....	16
1.2.2. Çinko (Zn)	17
1.2.2.1. Çinkonun biyokimyasal özellikleri	17
1.2.2.2. Çinko ile ilgili hastalıklar	18
1.2.2.3. Çinko ile ilgili bazı çalışmalar.....	18
1.2.3. Demir (Fe)	19
1.2.3.1. Demirin biyokimyasal özellikleri	19
1.2.3.2. Demir ile ilgili hastalıklar.....	19
1.2.3.3. Demir ile ilgili bazı çalışmalar	20
1.2.4. Kadmiyum (Cd)	20

1.2.4.1. Kadmiyumun biyokimyasal özellikleri.....	20
1.2.4.2. Kadmiyum ile ilgili hastalıklar	21
1.2.4.3. Kadmiyum ile ilgili bazı çalışmalar	21
1.2.5. Kurşun (Pb)	21
1.2.5.1. Kurşunun biyokimyasal özellikleri.....	21
1.2.5.2. Kurşun ile ilgili hastalıklar	22
1.2.5.3. Kurşun ile ilgili bazı çalışmalar.....	23
1.2.6 Magnezyum (Mg)	23
1.2.6.1. Magnezyumun biyokimyasal özellikleri.....	23
1.2.6.2. Magnezyum ile ilgili hastalıklar	24
1.2.6.3. Magnezyum ile ilgili bazı çalışmalar	24
1.2.7. Mangan (manganez) (Mn).....	25
1.2.7.1. Manganın biyokimyasal özellikleri.....	25
1.2.7.2. Mangan ile ilgili hastalıklar.....	26
1.2.7.3. Mangan ile ilgili bazı çalışmalar.....	26
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
2.1. Kan Toplama	27
2.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	27
2.3. Analiz Metodu.....	27
2.4. İstatistiksel Analiz	28
3. BULGULAR.....	29
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	39
ÖZ GEÇMİŞ.....	45

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Karaciğer hastalıkları.....	5
Çizelge 1.2. Sirozun sınıflandırılması.....	7
Çizelge 1.3. Siroz hastalığı için Child-Turcotte-Pough indeksi sınıflandırması.....	9
Çizelge 1.4. Karaciğer sirozu hastalığı için etiyolojik oranlar	11
Çizelge 1.5. Karaciğer sirozu hastalığının nedenleri	12
Çizelge 3.1. Karaciğer sirozu hastası grup ile kontrol grubu için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Karaciğerin anatomisi.....	3
Şekil 1.2. Karaciğer hastalıklarının gelişimi.	4
Şekil 1.3. Karaciğerin siroz hastalığına giden görünümü	7
Şekil 1.4. Siroz hastalığının klinik aşamalara göre yıllık ilerleme ve ölüm oranları	10
Şekil 1.5. Toksik elementlerin organizmadaki etki mekanizmaları ve biyolojik yanıtlar.....	14
Şekil 3.1. Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grupları ile hasta grubun Cu, Zn ve Fe düzeyleri.....	30
Şekil 3.2. Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grupları ile hasta grubun Pb ve Mn düzeyleri.....	31
Şekil 3.3. Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grupları ile hasta grubun Cd düzeyleri	31
Şekil 3.4. Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grupları ile hasta grubun Mg düzeyleri.....	32



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
µg	Mikrogram
Al	Alüminyum
Ar	Arsenik
B	Bor
Br	Brom
C	Karbon
Ca	Kalsiyum
Cd	Kadmiyum
Cl	Klor
Co	Kobalt
Cr	Krom
Cu	Bakır
dl	Desilitre
F	Flor
Fe	Demir
g	Gram
H	Hidrojen
Hg	Cıva
I	İyot
IQ	Zekâ katsayısı
K	Potasyum
kg	Kilogram
L	Litre
Mg	Magnezyum
mg	Miligram

Simgeler**Açıklama**

Mn	Mangan
Mo	Molibden
N	Azot
Na	Sodyum
Ni	Nikel
O	Oksijen
P	Fosfor
Pb	Kurşun
S	Kükürt
Se	Selenyum
Si	Silisyum
Zn	Çinko

Kısaltmalar**Açıklama**

AAS	Atomik Absorpsiyon spektrometresi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
MTA	Maden Tetkik ve Arama
RNA	Ribo Nükleik Asit
TKV	Türk Karaciğer Vakfı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

İnsanlar, farklı kaynaklardan değişik yollarla kimyasallara maruz kalmaktadırlar. Su, hava, gıda, tüketim malzemeleri ve kapalı ortam tozları (yutma, soluma ya da deri teması yoluyla) insanların kimyasallara maruziyetinde rol oynayabilmektedir. Maruz kalınan bu kimyasallar farklı yapıda kimyasallar olabileceği gibi metal veya metal bileşikleri de olabilirler. Tüm bu kimyasallar tehlikeli olmamakla beraber bazılarında maruz kalmak insanda önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır.

Ağır metallerin toksik olmaları uzun zamandır bilinmektedir. Bu durum insanlarda ve doğal yaşamda maruziyet düzeyini azaltmaya katkı sağlasa da potansiyel olarak genel nüfusta sağlığa ilişkin metal maruziyeti sürmekte (EEA-JRC, 2013) ve ağır metaller çevresel bir sağlık sorunu olarak kalmaya devam etmektedir (PHME, 2011).

Tabiatta doğal olarak bulunan herhangi bir bozulma veya değişime uğramayan ağır metaller; teknolojik gelişmeler, çevre kirliliği ve artan endüstrileşme ile birlikte su, hava ve gıda gibi yollarla insan ve hayvan vücuduna geçer. Organizmaya geçen bu ağır metallerin bazıları vücut metabolizması için esansiyeldir. Ancak bu metallerin yüksek miktarda alınmaları toksik etki meydana getirerek canlıya zarar verebilmektedir (Kılıç ve Bozkaya, 2017).

Organizmaya herhangi bir yolla geçen ağır metaller, özel bir destek olmaksızın vücuttan uzaklaştırılamazlar. Bu nedenle ağır metaller organizmada biyobirikime uğrarlar ve biyobirikime uğrayan ağır metaller belirli bir değere ulaştıklarında canlı yapısına zarar vererek kısırlık, otizm, kanser, tiroit gibi önemli ölümcül hastalıklara yol açabilirler (Özbolet ve Tuli, 2016).

Ölüm ile sonuçlanabilecek bir diğer önemli hastalıkta karaciğer sirozudur. Karaciğer sirozu, farklı sebeplerle meydana gelen karaciğer hastalıklarının son evresidir (Sonsuz, 2007). Toplum sağlığını ciddi anlamda tehdit eden ve kronik ilerleyici bir hastalık olan siroz, kontrol altında tutulması gereken, iş hayatında sorunlara yol açan, ülke ve kişilere ekonomik kayıp yaşatan toplumsal bir halk sorunudur. Ancak bu sorunun tedavi ve hastalık öncesi önlemler ile önlenme veya yavaşlatılma olanağı mevcuttur (Küstür, 1986; Aksöz ve ark., 1995; Büyükkaya ve ark., 2006a).

1.1. Karaciğer ile İlgili Bilgiler

1.1.1. Karaciğerin anatomi ve fizyolojisi

İnsan vücudunun deriden sonra en büyük ve en ağır organı olan karaciğer; karın boşluğunun sağ üst kısmında yer alan, 1.5-2 kg ağırlığa sahip kırmızımsı-kahverengi renkte olan, direnci yüksek, kendini onarabilen ve yenileyebilen bir organdır. Yaklaşık 100.000 lobcuğun oluşturduğu iki ana lobdan oluşan ve sağ lobun sol loba göre daha büyük olduğu metabolik faaliyetlerin yürütüldüğü temel organdır. İşlevsel olan 1/5'lik kısım bile canlılığın yaşamını sürdürebilmesi için yeterli iken karaciğeri tamamen alınan canlı için yaşam 24 saat içerisinde son bulmaktadır (Altıntaş, 2013).

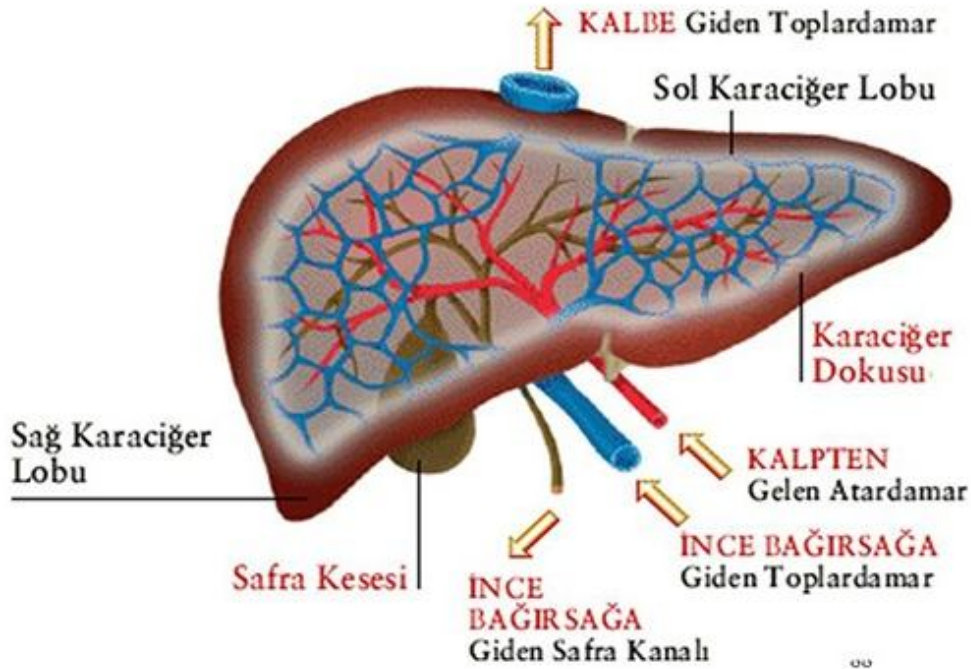
Karaciğer; % 76 su, % 16 protein, % 5-10 glikojen ve % 2.2 lipidlerden oluşan (Altıntaş, 2013) aralarında proteinlerin sentezlenmesi, vitaminlerin depo edilmesi, vitamin A'nın üretimi, glikozun glikojene dönüştürülerek depo edilmesi, safra sıvısının salgılanması, detoksifikasyon, lenf yapımı (İliçin, 1996; Kaplan ve ark., 2003; Aymelek, 2009), kolesterol metabolizması, 25-hidroksikolekalsiferolün sentezi, hormon redüksiyon ve konjugasyonu, üre yapımı gibi görevlerinde olduğu (Gönültaş, 2014) 500'den fazla görevde yer alan hayati ve çok işlevli bir organdır (Uluçay ve Saka, 2016).

Karaciğer hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağ dokusu olmak üzere 4 ana yapıdan meydana gelmektedir. Hepatosit karaciğeri meydana getiren temel hücrelerdir ve birçok sistemin yürütülmesinden sorumludur (Yılmaz, 2010). Hepatositler, çok yönlü özelliğin en fazla olduğu vücut hücreleridir. Bu hücreler hem iç hem de dış salgılama işlevine sahip, bazı maddelerin sentez ve birikimini yapan, bazı maddeleri detoksifiye eden, bazılarının da taşınmasını sağlayan hücrelerdir. Safra sistemi ise hepatositler arasında safra kanalikleri olarak başlamakta ve duodenumda ampullavater ile sonlanmakta olan yapıdır (Yıldız, 2011; Susuzlu, 2013).

Karaciğer kan akışı olarak ikili (dual) akıma sahip tek organımızdır. Yani diğer organlarımız sadece bir damar girişinden beslenirken karaciğerde hepatic arter (atar damar) ve portal ven olarak adlandırılan iki damar girişi mevcuttur. Karaciğerin % 75'i portal ven'den % 25'i ise hepatic arter dallarından beslenmektedir (Torabi ve ark., 2008)

Hepatik arter karaciğerin sağ lobuna temiz kan (oksijence zengin kan) taşıyan damardır. Portal ven ise karaciğerin sol lobuna mide, bağırsak, pankreas ve dalaktan toplanan kirli kanı (besince zengin kan) metabolik amaçlar için taşıyan damardır. Bu damar sayesinde diğer organlarda emilen besinler karaciğere ulaşır burada kolayca işlenmektedir. Karaciğerin çıkış damarı hepatic ven'dir. Bu damar ile karaciğerde işlem gören kan, dolaşım sistemine aktarılır (Şekil 1.1).

Karaciğer aynı zamanda hem iç ve hem dış için önemli bir salgı bezidir. Safra kanalına safra salgılama (ekzozin) ile dış salgı meydana getirirken kana kimyasal ve protein salgılama (endokrin) ile iç salgı meydana getirmektedir.



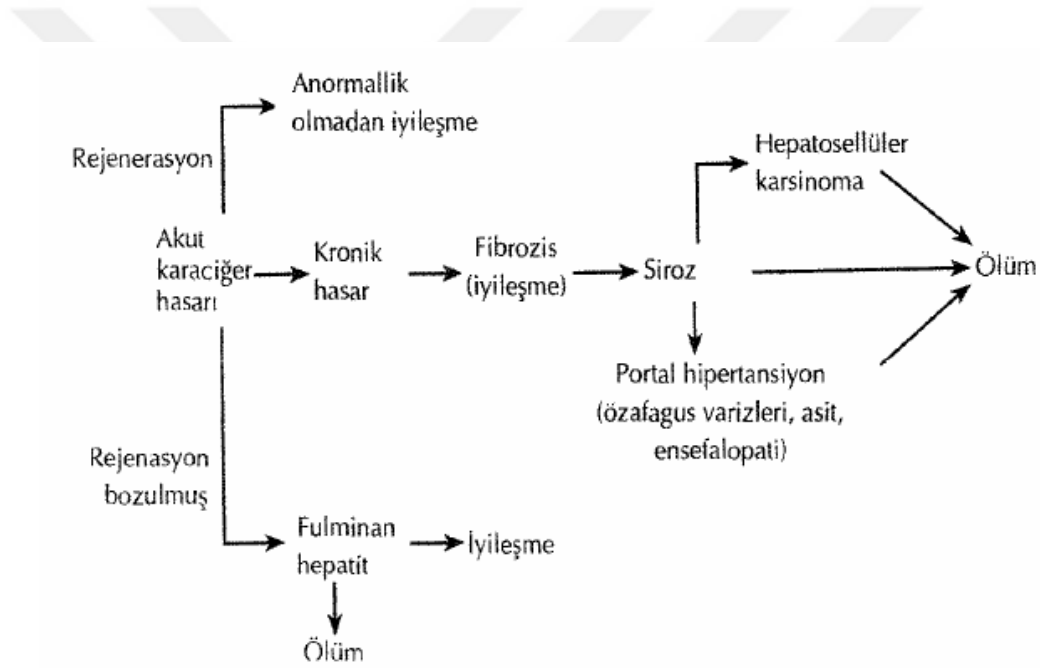
Şekil 1.1: Karaciğerin anatomisi

1.1.2. Karaciğer hastalıkları

Günümüzde bilim dünyasında en az tanınan, en fazla korunan ve en çok tedavi edilmeye çalışılan organının karaciğer olduğu kabul edilmesine rağmen dünya üzerinde 120 çeşit karaciğer hastalığının mevcudiyetini koruduğu Alman Karaciğer Vakfı tarafından ispatlanmıştır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre; her yıl 40/100.000 kişi karaciğere bağlı hastalıklardan ölmektedir. Batılı ve gelişmiş ülkelerde en çok alkole

bağlı karaciğer hastalıkları görülürken koruyucu hekimliğin yetersiz olduğu ve düşük gelirlere sahip Doğu ülkeleri ile birlikte Afrika ve ülkemizde B ve C virüslerinin neden olduğu bulaşıcı sarılık dediğimiz viral hepatit'ler ve sirozlar karaciğer hastalığına daha fazla neden olur. Ayrıca ülkemizde % 8'lik bir Hepatit B virüsü taşıyıcısı bulunmaktadır ve büyük bir çoğunluğunun bu durumdan haberi dahi olmamaktadır (TKV, 2019).

Karaciğer hastalıkları genel olarak akut karaciğer hasarının başlaması ve hasarlanmış bölgenin rejenerasyonu ile devam eden bir yol izlemektedir. Hasarın devam edip kronikleşmesi ile karaciğerin bir iyileşme süreci başlar. Bu iyileşme çabası sonucu siroz oluşumu meydana gelir ve en son hepatosellüler karsinoma, portal hipertansiyon veya ölüm gibi tablolar oluşur (Şekil 1.2).



Şekil 1.2: Karaciğer hastalıklarının gelişimi (Akça, 2008).

Karaciğer hastalıkları çok çeşitli olmakla beraber bu hastalıkları parankim, hepatobiliyer ve vasküler hastalıklar olarak sınıflandırmak mümkündür (Çizelge 1.1). Bu hastalıkların belirtileri hastalığa göre farklılaşmakla beraber, sarılık, karın ağrısı ve karının şişmesi, bacaklarda ve ayak bileklerinde ödem, ciltte kaşıntı, koyu çay renginde idrar, soluk dışkı, dışkıda kan, kronik yorgunluk, mide bulantısı ya da kusma, iştah kaybı, vücutta kolayca ekimozlar (morarma, çürükler) hastalığı en çok düşündürülen belirtilerdir (Tarhan, 2019).

Çizelge 1.1. Karaciğer hastalıkları (Akça, 2008).

A-PARANKİM HASTALIKLARI	B-HEPATOBLİYER HASTALIKLAR	C-VASKÜLER HASTALIKLAR
1- Hepatitler	1-Ekstrahepatik safra	1-Kronik
2- Siroz	yollarının tas ya da	Konjesyon
- Laennec Sirozu (Portal, Alkolik)	tümör ile tıkanması ve	2-Kardiyak Siroz,
- Post-Nekrotik Siroz	kolanjit safra yolları	3-Vena Hepatika
-Biliyer Siroz	enflamasyonu.	4-Flebit
-Wilson Sirozu		
3- İnfiltrasyonlar		
-Glikojen, İnfiltrasyonu		
-Yağ İnfiltrasyonu		
-Amioid İnfiltrasyonu		
4- Yer Tutan Lezyonlar		
-Hepatoma,		
-Metastatik Tümörler		
-Apse ve Kistler.		
5-Sarılıkla Birlikte Bulunan		
Yapısal Hastalıklar		
-Gilbert Sendromu,		
-Crigler Najja Sendromu,		
-Dubin Johnson Ve Rotor		
Sendromu		
- Kolestaz.		

1.1.3. Karaciğer sirozu hastalığı

Sirotik karaciğer hastalığını, siroz olarak adlandıran ilk kişi Fransız bilimci René-Théophile-Hyacinthe Laennec'tir. Laennec hastalık ile ilgili yaptığı araştırmalar esnasında sirotik karaciğerin daha küçük ve turuncumsu renkte olduğunun farkına varmıştır. Bundan hareketle bu görünümü hastalıkla ilişkilendirerek hastalığı eski Yunancada turuncu rengini ifade eden "scirrhos" sözcüğüyle tanımlamış ve İngilizceye "cirrhosis" olarak geçmiştir (Duffin, 1987; Sonsuz, 2002; Gül, 2012).

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından karaciğer Sirozu; "Karaciğeri yaygın olarak tutan fibrozisle ve normal yapının yerini anormal nodüllerin alması ile ortaya çıkan değişme" olarak ifade edilmektedir (Uluçay ve Saka, 2016).

Herhangi bir nedenden kaynaklanan karaciğerdeki kronik hastalıklar ilerleme gösterip son evrelere ulaştıklarında, kendine özgü özellikleri olan siroz hastalığı meydana gelir. Karaciğerin tamamında bir bozulmaya varan sürecin başlangıcını dokuda bulunan bantların ve lobüllerin yerine fibröz bantlarının oluşması ve bu

bantların sarmış olduğu hepatositlerin rejenerasyonu ile mikro ve makro nodüllerin hasar görmesi izlenmektedir (Popper, 1977; Anthony, 1978; Gül, 2012).

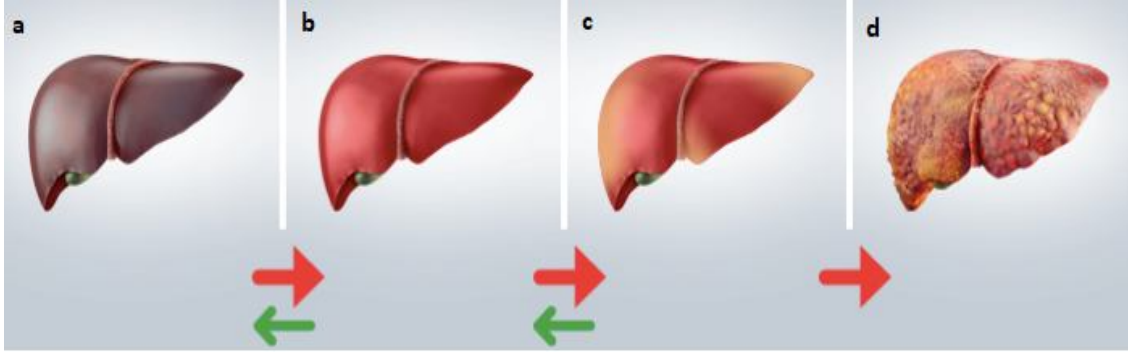
Kronik ve geri dönüşümsüz bir hastalık olan karaciğer sirozu, hücre yapılarının yıkıma uğramasıyla fibroz oluşumunun gözlemlendiği bir hastalıktır. Bu tanıma göre siroz karaciğerde meydana gelen sürekli bir bozulma ve hasar ile birlikte başlayan yeniden yapım aşaması ve bağ doku oluşumunun gözlemlendiği bir süreçtir (Bıyık, 2014).

Karaciğer sirozu hastalığının görülme sıklığı alkol, viral enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar gibi çeşitli etkenlere göre değişmektedir. Bu vakaların % 80'i çalışma yaşı denilen 25-64 yaş arasındadır (Bani, 2019). Yine genel olarak karaciğer hastalığının prevalansı 2-3/10.000 kişidir. Bu oran antitripsin eksikliğine bağlı siroz için İskandinavya'da 12/1.000.000, alkole bağlı siroz için Fransa'da 3/10.000, hemokromatoza bağlı siroz 1000/1.000.000, kriptojenik siroz 700/1.000.000, primer biliyör siroz 90/1.000.000, wilson hastalığına bağlı siroz 5/1.000.000'dir (Karatemiz, 2009).

Siroz, dünya çapında diğer kronik hastalıkların önemli bir nedeni olarak görülmektedir. Bundan dolayı siroz hastalığının epidemiyolojik yükü, hastaların sağlığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi önem kazanmaktadır. Karaciğer sirozu hastaları kuvvetsizlik, yorgunluk, kaşınma, depresyon, hepatik ensefalopati, bakteriyel peritonit ve varis kanamaları gibi komplikasyonlardan etkilenmektedirler. Bu şikâyetler hasta sağlığı ve refahı için önemli etkiler olabilmektedir. Hastaların yaşam kalitesinin düşmesi erken saptanabilirken hastalığın seyrinin kötüleşmesiyle yaşam kalitesi gittikçe düşmektedir (Ortaburun, 2015).

Ölüm nedenleri açısından incelendiğinde Dünyada 14, Avrupa'da 4 ve Amerika'da 7. sırada (Zimmerman, 1996) yer alan karaciğer sirozu hastalığı nedeniyle yılda ABD'de 33.539 kişi ve Dünyada 1.03 milyon kişi yaşamını yitirmektedir (Uluçay ve Saka, 2016). Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2013 verilerine göre; siroz hastalığının oranı nüfusun % 0.4 iken, ABD'de bu oran nüfusunun % 0.27'si olarak istatistiklere yansımaktadır (Scaglione, 2015; Çelik, 2017) ve yine ABD'de her yıl 3500 kişi bu hastalığa yakalanmaktadır (Zimmerman, 1996; Büyükkaya, 2006b). Sirozunun en sık sonucu olan hepatoselüler karsinoma nedeniyle her yıl yaklaşık 10.000 ölüm meydana gelmekte iken Avrupa'da gerçekleştirilen 5.500 karaciğer naklinin en önemli nedenini yine siroz oluşturmaktadır (Bani, 2019).

Karaciğer sirozuna giden süreç incelendiğinde karaciğerde önce hafif yağlanmanın meydana geldiği daha sonra bu yağlanmanın artarak devam ettiği ve en sonunda karaciğerin hasarlanarak sirozlaştığı görülmektedir. İlk iki tabloda yaşanan hasar geri dönüşümlü olabilirken sirozlaşmış bir karaciğer için artık geri dönüş mümkün olmamaktadır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3: Karaciğerin siroz hastalığına giden görünümü. a) Sağlıklı karaciğer. b) Hafif yağlanmış karaciğer. c) Yağlanmış karaciğer. d) Sirozlu karaciğer.

1.1.4. Karaciğer sirozunun sınıflandırılması

Sirotik karaciğer hastalığının birçok farklı sınıflandırılması yapılabilir. Sınıflandırma yapılırken genellikle hastalığın aşamaları göz önüne alınmaktadır. En çok kullanılan sınıflandırmalar morfolojik özellik, fonksiyonel durum, klinik evre ve etiyolojisine göre yapılan sınıflandırmalardır (Çizelge 1.2) (Akça, 2008).

Çizelge 1.2. Sirozun sınıflandırılması (Karatemiz,2009).

1-Morfolojik özellik	2- Fonksiyonel Durum	3- Klinik evre	4- Etiyolojik
-Makronodüler -Mikronodüler -Karışık(Miks)	-Aktif -İnaktif	- Kompanze -Dekompanze	-Viral enfeksiyonlar -Biliyer -Metabolik -Vasküler -Otoimmün -İlaç ve toksinler -Diğer

1.1.4.1. Morfolojik sınıflanma

Bu sınıflandırma hastalığın makroskopik görünüm ve nodül özelliklerinin göz önüne alınarak yapıldığı bir kategorizasyondur. Hastalık mikronodüler siroz, makronodüler siroz ve mikstnodüler siroz olarak üçe ayrılır. Alkolik siroz gibi çapı 1 cm'den daha küçük nodüllerin ve ince septumların meydana getirdiği yapıya mikronodül siroz, postnekrotik siroz gibi çapları 5 cm'yi bulabilen farklı çaptaki nodüllerden ve kalın septalardan oluşan yapı makronodül siroz ve her iki nodül tipinin birlikte gözleendiği hastalıklarda mikstnodüler siroz olarak adlandırılır (Susuzlu, 2013).

1.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama

Bu sınıflandırmada hastalık, teşhis olduktan sonra aktif ve inaktif olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastalığın bu ayrımı aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimleri üzerinden yapılmaktadır. Bu enzim değerlerinin yüksek olması aktif siroz, değerlerin normal olması ise inaktif siroz olarak adlandırılmaktadır (Bani, 2019).

1.1.4.3. Klinik evreye göre sınıflama

Sirozun doğal gidişi kompanse siroz olarak adlandırılan bir başlangıç dönemi ve bunu takip eden portal hipertansiyon ya da karaciğer yetersizliği gibi komplikasyonların ortaya çıktığı dekompanse siroz olarak adlandırılan hızlı progresyon dönemi ile karakterizedir. Hastalık için önemli semptomlar; asit, sarılık, varis kanaması, hepatik ensefalopati bulgularıdır. Bu bulgulardan herhangi birisinin ortaya çıktığı durumlar dekompanse siroz, herhangi bir semptomun ortaya çıkmadığı durumlar ise kompanse siroz olarak tanımlanır. Hastalığın sinsi bir şekilde ilerlemesi nedeniyle kompanse dönemde teşhisi zordur. Öyle ki vakaların % 70-75'i dekompanse dönemde tanı almaktadır (Ortaburun, 2015; Bani, 2019).

Hastalık kompanse döneminde çoğunlukla asemptomatiktir. Herhangi bir nedenle alınan karaciğer biyopsisi, yapılan rutin bir muayene, laboratuvar sonuçları veya görüntüleme testleri sonrasında tesadüfen hastalığın tanısı konulabilir. Özofagus kanama kompanse hastaların % 40'ında görülmektedir.

Siroz hastalığının tanısı için diğer laboratuvar ve klinik bilgileriyle birlikte CHILD ve MELD skoru indeksleri kullanılır. Ancak bunlardan yaygın olarak daha çok Child-Turcotte-Pough indeksi kullanılmaktadır. Bu skala hastalığı çeşitli objektif parametreler üzerinden değerlendirilerek hastalığı A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayırmaktadır (Çizelge 1.3). Hastalığın evresi belirlendikten sonra hastalığın seyri için uygun tedavi yaklaşımı belirlenmektedir. Genel olarak kompanse ve dekompanse tanı konulduktan sonra tedavi imkânlarına bağlı olarak dekompanse hastalar için sağ kalım oranları 3 yıllık % 15 iken, 5-7 yıllık % 7-10 arasındadır. Kompense hastaların ise dekompanse olma oranları yıllık % 10'dur (Aydoğdu, 2014).

Çizelge 1.3. Siroz hastalığı için Child-Turcotte-Pough indeksi sınıflandırması

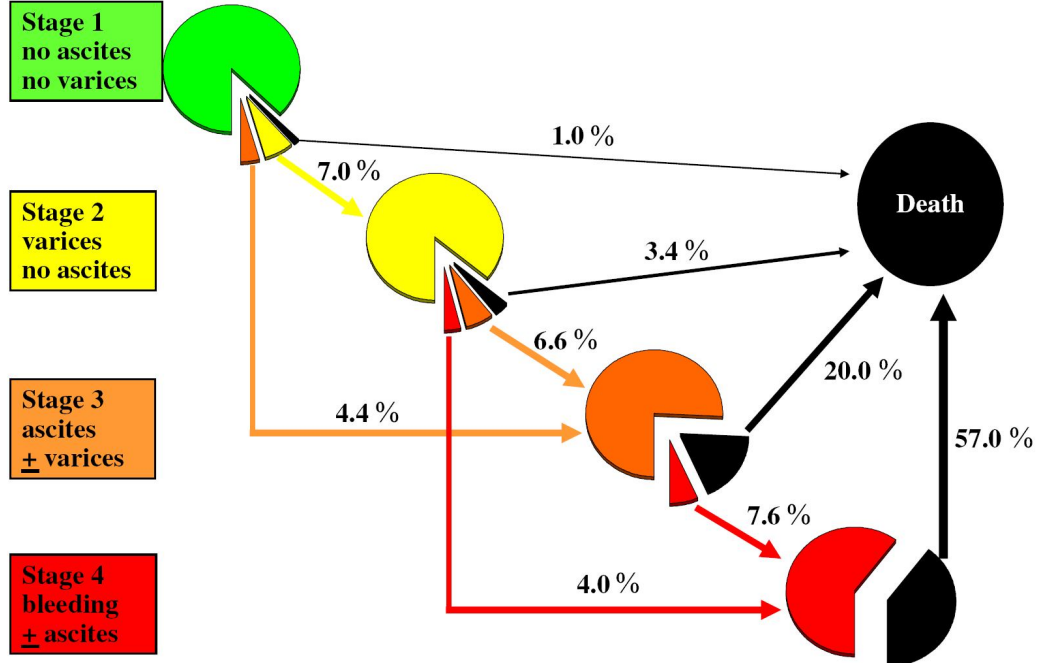
	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalpati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	>3.5 mg	2.8-3.5 mg	<2.8 mg
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	>6 saniye

A: 5-6, B: 7-9, C: 10-15 puan

Karaciğer sirozunun ilerlemesi durumunda hastalık halsizlik, yorgunluk, sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, kilo kaybı veya kiloda artış, dispne, libido azalması, kılımlarda azalma ve dağılımında bozukluk, ödem, erkeklerde impotans ve jinekomasti, kadınlarda menstrual değişiklikler gibi birçok önemli komplikasyon meydana getirebilir. Ayrıca portal hipertansiyon bağlı olarak gastroözefageal varisler, splenomegali, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom gibi daha ciddi durumlarda hastalığın ileri evre klinik semptomlarıdır (Memik ve Dolar, 2005; Baysal, 2015; Uluçay ve Saka 2016).

Siroz hastalığının klinik seyri incelendiğinde (Şekil 1.4), hastalığın yıllık yaklaşık olarak % 10'luk kısmının üste evrelere taşındığı ve bu evre geçişlerinin bazen bir üst evreye bazen de klinik tablonun daha da kötüleşmesiyle iki üst evreye taşındığı görülmektedir. Hastalığın evre geçişleri hastalığın daha da kötüleşmesi yönündeyken,

iyileşme yönünde bir evre değişimi olmamaktadır. Hastalık için bu evre değişimleri söz konusu iken hastalığın her evresinde ölümler gerçekleşebilmekte ve son iki evrede ölüm oranı % 60-70 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir.



Şekil 1.4: Siroz hastalığının klinik aşamalara göre yıllık ilerleme ve ölüm oranları (Franchis, 2007).

1.1.4.4 Etiyolojik sınıflama

Karaciğer sirozunda tetikleyici olan etken farklı nedenlerden kaynaklan kronik karaciğer hasarıdır, fibrozis ise bu hasara karşı metabolizmanın geliştirdiği bir yara iyileştirme durumudur. Toplum sağlığını önemli derecede etkileyen karaciğer sirozu hastalığının önüne geçilmesi, hastalığın engellenmesi ve meydana gelen hasarın onarılması hastalığın seyri için önemliyken, hastalığın altında yatan sebeplerin tespit edilerek giderilmesi gerekmektedir (Aydın, 2009).

Dünyada ve ülkemizde hastalıklardan kaynaklı ölümlerin önemli sebeplerinden biri olan söz konusu hastalık; çevre, kültür, yaşam biçimi ve ekonomik şartlarla ilişki içindedir. Avrupa ve Amerika gibi gelişmiş veya ekonomisi güçlü toplumlarda hastalığın oluşmasında en etkili neden alkol iken, Afrika ve Asya gibi az gelişmiş

toplumlarda bu neden kendini viral enfeksiyonlar (hepatitler) olarak göstermektedir (Akça, 2008).

Viral enfeksiyonlar olan Hepatit B (1965), Hepatit A (1970), Hepatit D (1977), Hepatit C (1989), Hepatit E (1990), Hepatit G (1991) virüslerinin belirtilen yıllarda bulunmaları ile birlikte hastalığın etiyojisi daha da aydınlanmıştır. Çünkü siroz hastalığının oluşmasında bu enfeksiyonların önemli bir yere sahip oldukları görülmüştür. Öyle ki, ülkemizde 225 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (Çizelge 1.4) Hepatit B'nin % 28.4, Hepatit C'nin % 21.3, alkolün % 18.1 oranında siroza kaynaklık ettiği ve nedeni bilinmeyen sirozun ise % 20 oranında kaldığı görülmektedir (Çelik ve ark., 2017). Yine 1998-2001 yılları arasında kesinleşmiş kronik karaciğer yetmezliği tanısı konulan hastaların etiyojisi incelendiğinde viral hepatitler % 55.1, kriptojenik siroz % 16.4, sadece alkol % 12.4, alkol+viral hepatitler % 4 ve diğer nedenler % 12.1 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmaya paralellik göstererek karaciğer sirozu hastalığının nedenini açıklamaktadırlar (Ökten, 2003).

Çizelge 1.4. Karaciğer sirozu hastalığı için etiyojistik oranlar (Çelik ve ark., 2017).

Etiyojisi	Vaka sayısı(n)	% (yüzde)
Hepatit B	64	28.4
Hepatit C	48	21.3
Kriptojenik	45	20.0
Alkol	41	18.1
Hepatit B+Hepatit Delta Virüsü	10	4.4
Non-alkolik Steatohepatit	6	2.7
Otoimmün hepatit	6	2.7
Diğer	5	2.2
Toplam 225		

Karaciğer sirozu hastalığının etiyojisi incelendiğinde alkol ve hepatitler önemli bir yere sahip olduğu ancak bunların dışında hastalığı tetikleyen çok fazla etkenin olduğu görülmektedir. Bunlar kalıtsal metabolik hastalıklar, kalp damar hastalıkları, venöz çıkış obstrüksiyonu gibi nedeni kanıtlanmış hastalıklar olabileceği otoimmün hepatitlerin, wilson hastalığının, kistik fibrozisin, diyabetin, obezitenin, ilaç ve toksik maddelerin de önemli tetikleyiciler olduğu görülmektedir (Çizelge 1.5).

Çizelge 1.5. Karaciğer sirozu hastalığının nedenleri (Atalay, 2013).

I- NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR	II- KANITLANMAMIŞ NEDENLER	III- NEDENİ BİLİNMEYENLER
A-Kronik hepatitler 1-Viral hepatitler 2-Otoimmün hepatitler	A-Viral hepatit G B-Şistozomiasis C-Mikotoksinler	A-Kriptojenik (idyopatik) B-İndian çocukluk sirozu
B-Alkol	D-Malnutrisyon	
C-Biliyer hastalıklar 1-Primer biliyer siroz 2-Primer sklerozan kolanjit 3-Sekonder biliyer siroz	F-Obezite G-Diabetes Mellitus	
D-Kalıtsal metabolik hastalıklar 1-Hemokromatozis 2-Wilson hastalığı 3-Alfa-1 antitripsin eksikliği 4-Kistik fibrozis 5-Glikojen depo hastalıkları 6-Galaktozemi 7-Herediter tirozinemi 8-Herediter fruktoz intoleransı 9-Abetalipoproteinemi 10-Porfirya 11-Byler's hastalığı 12-Herediter hemorajik telenjektazi		
E-İlaç ve toksinler		
F-Venöz çıkış obstrüksiyonu 1-Budd-Chiari sendromu 2-Venoklüzif hastalık		
G-Kalp yetmezliği 1-Kronik sağ kalp yetmezliği 2-Triküspit yetmezliği		
H-İntestinal by-pass cerrahisi 1-Jejunoileal by-pass 2-Gastroplasti		
K-Diğer sebepler -Sifiliz -Sarkoidoz		

1.2. Ağır Metaller ve İz Elementler

Doğada (atmosfer, yer kabuk ve okyanuslar) 92 elementin var olduğu, laboratuvar koşullarında ise 22 elementin gözlemlendiği bilinmektedir. Doğada var olan bu elementlerin yaklaşık 40'ı canlı yapısında da yer almaktadır. Özellikle organik yapıda yer alan C, H, O, N ile birlikte Ca, P, Mg, K, Na, Cl, S, Fe, Cu, Co, Zn, Mn, Cr, Mo, F, Se, I, B Ar, Br, Si, Ni ve Al gibi elementlerde canlı yapısında bulunurlar. Organizmada yer alan bu elementler makro ve iz (eser) elementler olarak iki gruba ayrılabilirler. Vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan fazla olan element makro, bu miktarın altında yer alan elementler ise iz element olarak tanımlanmaktadır (Copius-Peereboom, 1985; Çavuşoğlu ve ark., 2008; Seven, 2010).

İz element, organizmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunan fakat organizma için gerekli ve mutlaka vücutta bulunması gereken, eksikliği durumunda ise ölüme neden olabilecek kadar önemli sağlık işlevleri olan yaşamsal biyoelementlerdir. Bu elementler organizmanın çeşitli yapısal ve fonksiyonel faaliyetlerine katılma, antioksidan olarak görev yapma, hormonlara yardımcı olma, metaloenzim ve metaloproteinlerin yapı bileşeni olma, bazı maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasına yardımcı olma, yara iyileşmesi, elektriksel uyarıların iletilmesine yardımcı olma gibi ve özellikle farklı enzim sistemlerine dâhil olup canlıların ortaya çıkmasında ve hayatta kalmasında önemli roller oynarlar (Arslan, 2012; Bilici ve ark., 2015).

Ağır metaller özgül ağırlıkları 5 g/cm³'ten büyük olan veya atom numarası 20 den büyük olan (Bedir, 2010) metallerin tanımlanması için kullanılan esasen bilimsel olmayan ancak zehirli ve çevre tahribatına neden olan elementleri belirtmek için kullanılan bir terimdir. Bunlar yerkürede karbonat, oksit, silikat ve sülfür içlerinde bileşik olarak bulunan Cr, Fe, Co, Cu, Ni, Hg ve Zn'nun da dâhil olduğu 60 tan fazla metali barındıran bir element grubudur (Bakar ve ark., 2009).

Ağır metaller biyolojik faaliyetlere katılma durumuna göre yaşamsal olanlar ve yaşamsal olmayanlar olarak da ayrılabilirler. Biyolojik faaliyetlere katılan, organizmanın yapısında yer alan ağır metaller yaşamsal olarak ifade edilir ve canlı yapısı için gerekli olan bu elementler dışarıdan alınmak zorundadır. Ancak yaşamsal olmayan ve canlı organizmanın faaliyetlerinde yer almayan ağır metallerin canlı yapısında herhangi bir fonksiyonları yoktur ve düşük derişimleri dahi canlı yapısında çeşitli zararlara neden olmaktadır. Ağır metallerin bu sınıflandırılması organizmadan

organizmaya göre farklılık göstermektedir. Çünkü bir organizma için zararlı olan metal diğer organizma için yararlı olabilmektedir. Örneğin nikel hayvan yapısı için gerekli bir metal iken bitkilerde zararlı olduğu için istenmemektedir (Conor, 2004). Ağır metal; derişim, çözünürlük değeri, kimyasal yapı, indirgenme-yükseltgenme, kompleks meydana getirme gibi metal iyonunun yapısına göre organizmada etki meydana getirebilmektedir (Filiz, 2007).

Metaller veya toksik elementler canlının yapısına ligandlar veya bileşikleri şeklinde geçer. Bu geçişlerden sonra organizmaya nüfuz eden bu elementler hücrelerin metabolizmasına katılarak biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda bozukluk meydana getirirler. Bu şekilde meydana gelen hasarlar sonucunda hücrenin veya dokunun ölümü gerçekleşebileceği gibi DNA'ı mutasyona uğratarak hücrenin kontrolsüz çoğalmasını tetikleyerek kanser gibi tümörlerin oluşmasına yol açarak canlıda hasar meydana getirirler (Şekil 1.5).



Şekil 1.5: Toksik elementlerin organizmadaki etki mekanizmaları ve biyolojik yanıtlar (Kayhan ve ark., 2009).

Bütün canlılar metal iyonlarının katkısı ile gelişir ve hayatta kalmaya devam ederler. Bir canlı türünün sağlıklı yaşayabilmesi için gerekli olan metal derişimleri bellidir ve bu değer türlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ağır metaller olarak da adlandırılan bu metal iyonlarının tükenmesi veya organizmada artarak biyobirikime uğraması canlı vücudunda biyokimyasal semptomlara veya çeşitli hastalıklara neden olabilir (Urucu, 2010; Husseiny, 2018).

Ağır metallerin neden oldukları bu etkilerle halk sağlığını ciddi ölçüde etkilediği ve toplumlar üzerinde medeniyetleri dahi etkileyebilecek kadar çeşitli siyasi, sosyal ve ekonomik hasarlara yol açtığı bilinmektedir. Öyle ki Roma imparatorluğu döneminde bile kurşun depolarında saklanan suların neden olduğu kurşun zehirlenmeleri nedeniyle yönetici sınıfın düşünme yeteneğinin düşmesinin, doğum oranlarının azalmasının ve insanların yaşam sürelerinin kısılmasının imparatorluğun sonunu hazırladığı düşünülmektedir (Urucu, 2010).

1.2.1. Bakır (Cu)

1.2.1.1. Bakırın biyokimyasal özellikleri

Bakır başlıca elektrik- elektronik sanayisinde, iyi ısı iletkenliği nedeniyle mutfak eşyalarının yapımında, inşaat ve yapı malzemelerinde, boya-kimya sanayisinde, uçak sanayisinde ve tarımsal faaliyetlerde kullanım alanı bulan bir elementtir. Demir ve çinko ile birlikte biyolojik önemi en fazla olan elementlerden biridir.

İnsan sağlığı için vazgeçilmez olan bakırın, demir absorpsiyonu, kan basıncı ve kalp atışlarını ayarlama, kemik ve sinirlerin güçlenmesini sağlama, bağışıklık sistemini güçlendirme, oksidasyon, enzimlerin kontrolü, fotosentez ve oksitatif olaylar, protein bileşenleri olarak enzimleri etkisini artırma, enzim bileşeni olma, demirin fonksiyonlarını yerine getirmede aktivatör olma, tırtıl gibi bazı canlılarda kana renk verme ve bazı basit canlı veya mikroorganizmaları yok etme gibi görevleri bulunmaktadır. Bakır organizma için gerekli bir elementtir ve insanda ortalama 50-120 mg bakır bulunur. İnsanda bulunan bakır miktarının % 90'ını kan, geri kalanı ise karaciğer ve beyin muhafaza eder. Kanda bulunan bakır da alyuvar ve plazmaya dağılmış olarak bulunur. Vücut için günlük gereken bakır miktarı 1.5-3 mg'dır. Vücudun bakır emilimi oldukça zordur ve besinlerde bulunan bakırın ancak % 5'i emilir

(Yıldız, 2015). Normal bir beslenme ile vücudun bakır ihtiyacı karşılanabilmektedir ancak çok kötü ve yetersiz bir beslenme durumunda veya uzun süren açlık sonunda bakır yetersizliği oluşmaktadır (Seven, 2010; Akyol, 2018; Doğan, 2019).

Kuru maya, kuru üzüm, karaciğer, ekmek, pekmez, pirinç, et, taze fasulye, balık, patates, maydanoz, ıspanak, kayısı kurusu, yumurta, zeytin, süt ve peynir bakırca zengin yiyeceklerdir (Pektaş, 2017).

1.2.1.2. Bakır ile ilgili hastalıklar

Bakırın vücuttaki dengesi korunmalıdır aksi takdirde eksikliğinden kaynaklanan nöropani ve hipokramik anemi, osteoporoz ve kemik eklem anormallikleri, nörolojik bozukluklar, saç ve deride pigmentasyon bozukluğu, menkes sendromu, epilepsi ve multiplskleroz gibi hastalıklar ve fazlalığında ise wilson hastalığı, bakır toksisiteleri, muzkuzaların iltihabı, karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları, depresyon ve merkezi sinir sistemi irritasyonları, kanser, şizofreni, bunaklık, hipertansiyon gibi rahatsızlıklar, epigastrik ağrı, kusma ve bulantı meydana gelebilmektedir (Aydın ve ark., 1992; Güneş, 2014).

1.2.1.3. Bakır ile ilgili bazı çalışmalar

Çin’de hepatosellüler karsinoma hastaları üzerine yapılan bir çalışma sonrasında hasta grubun hem süperoksid dismutaz enzim aktivitesi (SOD) hem de bakır ve çinko düzeyleri düşük bulunmuş ve bu değerlerin düşük olması ile enzim aktivitesinin düşüklüğü arasında ilişki olduğu düşünülmüştür. Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Cu düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Baş-boyun, meme ve mide kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre radyoterapi öncesi ve sonrası Cu düzeyinin sağlıklı grup ile anlamlılık arz ettiği görülmüştür (Seven, 2010). Kolon kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada hasta grubun Cu düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013). Ailevi akdeniz ateşi (AAA) çocuk hastaları ile yapılan bir çalışmada Cu düzeylerinin sağlıklı kontrol gurubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Akgeyik, 2017).

1.2.2. Çinko (Zn)

1.2.2.1. Çinkonun biyokimyasal özellikleri

Çinko hayvan bitki ve insanlarda birçok önemli metabolik faaliyette yer alır. Proteinlerde yapıtaşı ve kofaktör olarak görev yapan Zn, canlıların tamamı için ihtiyaç olarak önem arz etmektedir. 2000'den daha fazla transkripsiyon faktörü ve 300 kadar enzim için ihtiyaç duyulan bir element olan çinkonun (Beattie ve Kwun, 2004; Ackland ve Michalczyk, 2006; Gezh, 2016) bütün canlılarda esansiyel olması ve insan sağlığı üzerindeki etkileri ilk kez 1960'lı yıllarda gün yüzüne çıkmıştır. Çinko A vitamini metabolizması için çok kıymetlidir. Vücutta 2-3 g Zn bulunur ve en fazla bulunduğu yer ise retina tabakası ve prostat sıvıdır. Ancak acil ihtiyaçlar için karaciğerde de küçük bir miktarı bulunmaktadır. Diyet ile alınan Zn bağırsakların ikinci kısmında emilime uğrar ve stres, alkol, ilaç, sigara gibi nedenlerle emilimi azalabilir. Protein miktarı da Zn emilimini etkileyebilir çünkü protein miktarındaki fazlalık çinkoya olan gereksinimi artırır (Aysal, 2013; Pektaş, 2017).

Çinko başlıca otomotiv sanayisi, elektrik-elektronik sanayisi, metal ve galvanizlemede, boya, kimya, sabun, tekstil, pil-batarya, plastik ve kozmetik ürünlerinin yapımında kullanılan bir elementtir. Vücut gelişimi, güçlü bir bağışıklık sistemi, yara iyileşmesi, sperm üretimi, tat ve koku alma süreçlerine yardım, DNA sentezi (Akaydin, 2014), protein sentezi, karbonhidrat sentezi, enzimlerin aktive edilmesi, solunum, fotosentez gibi metabolik faaliyetlerde yer alan insan, bitki ve hayvanlarda bulunması gereken önemli bir metaldir (Yıldız, 2015).

Vücut tarafından günlük ihtiyaç duyulan çinko seviyesi 6-15 mg'dır. Çinkonun kemik birikimi ve erimesi, kemiklerin yapı maddesine katkı, kemiklerde hücre aktivitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir (Mehri ve Marjan, 2013; Gezh, 2016).

Çinko, sülfür ve karbonat bileşikleri şeklinde yerkürede bulunur. İçme suyu, kepek ve buğday unu, salyangoz, ekmek, ıstiridye, ciğer, böbrek, dana-domuz-kaz eti, lahana, yılan balığı ve yengeç, kabak çekirdeği, zencefil kökü, pırzola, biftek, bezelye, sığır karaciğeri, yumurta sarısı, soya fasulyesi, tahıllar, badem, ceviz, karides, şalgam, maydanoz, patates, sarımsak, havuç, fasulye ve mısır'da bolca bulunan bir elementtir (Baysal, 1996; Akaydin, 2014; Pektaş, 2017).

1.2.2.2. Çinko ile ilgili hastalıklar

Hücresinin genetik yapısındaki DNA'nın sentezinde yer alan çinko, cenin'in oluşum ve gelişim safhasında, çocukların gelişim çağında son derece önemlidir. Cenindeki çinko eksikliği kromozom bozukluklarına, vücut bozukluklarına, büyümenin gecikmesine yol açtığı gibi doğum sonrası devam eden eksiklikler cücelik, cinsel gelişme gecikmesi, saç ve deri problemleri, ishal, depresyon, bağışıklığın zayıflaması, kansızlık, enfeksiyonlara, böbrek rahatsızlıkları, kalp yetmezliği, tümör ve sarılık gibi problemlere yol açar (Güner, 2014). Çinko fazlalığı ise iştah azalması ve damar problemlerine neden olabilir (Onat ve Emerk, 1995; Bilici, 2014).

Uzun süreli yüksek dozda çinko maruziyeti kansızlığa ve bakır eksikliğine neden olabilir. Dünyadaki en fazla iz element eksikliği çinkoda yaşanır ki bu dünya nüfusunun yaklaşık % 40'dır (Meunier ve ark., 2005; Ackland ve Michalczyk, 2006; Chasapis ve ark., 2012; Mehri ve Marjan, 2013; Gezh, 2016).

Ayrıca Öldürücü tümörler, ateroskleroz karaciğer ve karaciğer hastalıklarında postalkolik siroz, tüberküloz, cüzzam, tehlikeli anemi, kronik ve akut enfeksiyonları gibi ciddi hastalıklarda çinko plazma düzeyleri düşük ölçülmüştür (Sandstead ve ark., 1970; Bilici, 2005; Yıldız, 2015).

1.2.2.3. Çinko ile ilgili bazı çalışmalar

Kronik karaciğer hastalığında serum Zn, Se ve Mn düzeylerinin saptanması üzerine yapılan bir çalışmada Zn düzeyi hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (Bahçecioğlu ve ark., 1999). Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada çinko Zn düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Baş-boyun, meme ve mide kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre radyoterapi öncesi ve sonrası Zn düzeyinin sağlıklı grup ile anlamlılık arz ettiği görülmüştür (Seven, 2010). Kolon kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hasta grubun Zn düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013). Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Zn düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (Kaba ve ark., 2014). Ailevi akdeniz ateşi (AAA) çocuk hastaları ile yapılan bir çalışmada Zn düzeylerinin sağlıklı kontrol gurubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Akgeyik, 2017).

1.2.3. Demir (Fe)

1.2.3.1. Demirin biyokimyasal özellikleri

Demir başlıca metal-çelik sanayisi, inşaat-yapı sanayisi, gemi-uçak-otomotiv sanayisi, boya, kimya, ilaç, savunma sanayisi, ulaşım ve iletişim sanayisinde kullanılan canlı organizmanın birebir temas halinde bulunduğu önemli bir elementtir.

Demir oksijenin taşınımı, kan ve çoğu dokuya renk verme, organizmanın radikaller karşı korunmasında yer alma, organizmada yapıtaşı olarak bulunma gibi fonksiyonlara sahiptir. İnsanlar için özellikle kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobinin yapısında bulunması nedeniyle çok önemlidir (Alhas ve ark., 2009; Akyol 2018).

İnsan vücudunda yaklaşık 4 mg demir bulunur ve bunun vücuttaki dağılımı % 70'i hemoglobinde, % 25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde, % 3-4'ü miyoglobinde, % 0.1'i sitokromlarda, % 0.1'i demir-enzim komplekslerinde, % 2'si hücreler arası sıvıda ve % 0.1'i plazmada transferrine bağlı olarak bulunacak şekilde dağılmıştır. Serum demir düzeyinin normalden yüksek olması hipersideremi olarak tanımlanır. Hemolitik anemilerde hipersideremi görülebilir Serum demir düzeyinin normalden düşük olması hiposideremi olarak tanımlanır. Aneminin en sık rastlanan nedenleri demir eksikliği ve kronik kan kaybıdır (Altınışik, 2006).

Dalak, karaciğer, yürek, kırmızı et, yumurta sarısı, pekmez, kabuklu deniz ürünleri, baklagiller, pirinç, mercimek, bezelye, fasulye, maydanoz, roka, ıspanak, havuç, soğan, pırasa, lahana, patates, kayısı, kiraz, şeftali, elma, armut, çilek, ceviz, fındık ve incir gibi besin maddeleri demirce oldukça zengindir (Baysal, 1996; Pektaş, 2017).

1.2.3.2. Demir ile ilgili hastalıklar

Demir eksikliğinin olduğu durumlarda vücudun bağışıklık sistemi zayıflar, halsizlik görülür ve vücudun enfekte olma riski artar, büyüme ve gelişme geriliği meydana gelir, yetişkinlerde fiziksel yeterlilik düşmesi yaşanır daha da azalması durumunda demir eksikliği anemisi meydana gelir. Demirin vücuda fazla alınması ise fosfor absorpsiyonunu engellediği için bağışıklık sistemi bozulur ve kanser, karaciğer hastalıkları ve kalp krizi meydana gelebilir. Yine fazla alınan demir ishal, kusma, baş

ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve mide krampları meydana getirebilir (Onat ve Emre, 1995; Yıldız, 2015).

1.2.3.3. Demir ile ilgili bazı çalışmalar

Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hasta grubun Fe düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Baş-boyun, meme ve mide kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre radyoterapi öncesi ve sonrası Fe düzeyinin sağlıklı grup ile anlamlılık arz ettiği görülmüştür (Seven, 2010). Prostat kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada Fe düzeyleri sağlıklı gruba göre düşük bulunmuştur (Kaba ve ark., 2014). Ailevi akdeniz ateşi (AAA) çocuk hastaları ile yapılan bir çalışmada Fe düzeylerinin sağlıklı kontrol gurubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Akgeyik, 2017).

1.2.4. Kadmiyum (Cd)

1.2.4.1. Kadmiyumun biyokimyasal özellikleri

Metal, boya, tıp, nükleer enerji, pil-batarya sanayisinde kullanılan kadmiyum gıda, solunum (özellikle pil üretim yerleri) ve sigara ile alınmasıyla (ki bir paket sigara ile yaklaşık 3 µg Cd alınır) birlikte önemli bir kadmiyum maruziyeti oluşturmaktadır. Vücuttan atılım zorluğu ve biyobirikime uğraması nedeniyle zamanla organizma üzerinde zararlı etkiler şeklinde kendini göstermektedir.

Kadmiyum, daha düşük konsantrasyonları bile biyolojik olarak canlı organizma için Zn, Pb, Cu'dan daha toksik etki yaratan etkili bir metaldir. Bu nedenle organizmaya faydasından çok bazı enzimlerin inaktivasyonu, serbest radikal oluşturma ve kadmiyum stresinde azot metabolizması enzimlerinin etkisini azaltma; insanlarda prostat ve akciğer kanserlerini oluşturma ve böbrek hasarı gibi zararlı etkilerinden söz edilebilir (Önder, 2012; Arslan ve ark., 2015).

WHO'nun bildirdiğine göre diyet ile alınabilecek maksimum kadmiyum miktarı ayda kişi başı 1.6-2.0 mg'dır. İnsan vücuduna geçen Cd'un yaklaşık % 3-8'i akciğer, karaciğer ve böbreklerde birikim göstermektedir. Bu miktarın insanda mevcut Cd'un yaklaşık yarısını oluşturduğu söylenebilir (Pektaş, 2017).

1.2.4.2. Kadmiyum ile ilgili hastalıklar

Kadmiyum maruziyetinin uzun süreli olması böbreklerde ve akciğerlerde hasarlara neden olduğu gibi kemiklerin de daha fazla kırılmaşmasına neden olmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bu elementin tansiyon yükselmesine, karaciğer hastalıklarına, kandaki demir düzeyinin düşmesine, sinir sistemi ve beyinde hastalıklara zemin hazırladığı saptanmıştır (Massony ve ark., 1995). Kadmiyum ve bileşikleri kanser yapıcı maddeler sınıfında olduğu için yapılan çalışmalar ile akciğer kanserine neden olduğu saptanmıştır (Bilici, 2005; Alsberg ve Schwartze, 1919; Yıldız 2015).

1.2.4.3. Kadmiyum ile ilgili bazı çalışmalar

Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada kadmiyum düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Baş-boyun, meme ve mide kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre radyoterapi öncesi ve sonrası Cd düzeyinin sağlıklı grup ile anlamlılık arz ettiği görülmüştür (Seven, 2010). Böbrek kanserli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada Cd düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Geçit ve ark., 2011). Renal cell karsinoma hücreleri hastaları üzerine yapılan bir çalışmada Cd düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Pirinççi ve ark., 2013). Kolon kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada hasta grubun Cd düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013). Prostat, akciğer ve böbrek kanserleriyle yapılan bazı çalışmalarda Cd düzeylerinin yüksek olması bu hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Drasch ve ark., 2005; Gezh,2016).

1.2.5. Kurşun (Pb)

1.2.5.1. Kurşunun biyokimyasal özellikleri

Kurşun; Akü, elektrik-elektronik sanayisi, kimya, inşaat-mimari, metal-alaşım sanayisi, benzin yakıt katkısı ve radyasyon önleme levhalarının yapımında kullanılan, kendisi veya bileşikleri olarak geçmişten beri yaklaşık 8000 yıldır insan hayatına nüfuz

eden, biyokimyasal ve fizyolojik olarak insan vücudunda herhangi bir görev üstlenmeyen ve toksik etkisi olabilen bir ağır metaldir (Dündar ve Aslan, 2005).

Kurşun canlı organizmaya en fazla gıda ve hava yoluyla geçer. Gıda ile vücuda geçen kurşunun ancak % 5-10'u kana karışırken solunum yoluyla alınan kurşunun % 30-40 kadarı kana nüfuz etmektedir. Havadaki kurşunun derişimi gıdalardakinden kat kat daha az olmasına rağmen solunum yoluyla alınan kurşunun vücuttaki miktarı sindirim yoluyla alınandan çok daha fazladır. Kan dolaşımına giren kurşunun bir kısmı kemiklerde birikirken bir kısmı da idrarla dışarı atılır. Bu mekanizma kurşunun yumuşak dokularda birikmesini önler (Bedir, 2010).

1.2.5.2. Kurşun ile ilgili hastalıklar

Çeşitli yollarla organizmaya alınan kurşunun vücutta herhangi bir işlevi bulunamamıştır. Kurşun vücutta belli bir miktara kadar toksik etki göstermezken biyobirikim sonucu atılamayan kurşun miktarı arttığında toksisite söz konusu olmaktadır. Bu toksisitenin etkisi yaşa, beslenmeye veya fizyolojik durumlar gibi çok fazla etkene bağlı olarak değişmektedir. Kurşun fazlalığı sonucu beyinde hasar ve ölüm, zekâ geriliği, konsantrasyon eksikliği, felçler, körlük, davranış bozukluğu, kısırlık, öğrenme bozukluğu, heperaktivite, hipertansiyon, anemi ve sinir hasarı, kalp böbrek ve karaciğer sorunları gibi rahatsızlıklar meydana gelmektedir (Dündar ve Aslan, 2005; Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Kurşun toksik etkisiyle özellikle beyinde önemli hasarlara yol açar. Öyle ki çocuklarda uzun süreli düşük dozaj kurşun maruziyeti beyin hasarı ve hafıza problemleri meydana getirmektedir. Kanda kurşun seviyesinin 10 µg/dl'lik artışı 2 puanlık bir IQ azalışına neden olabilmektedir (WHO, 2006; Aysal, 2013).

Yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle vücutta uzun süre kalabilen tek maddedir. Hemoglobin sentezinin bozulmasına neden olan kurşun; kusma, sindirim sistemi iltihabı, bulantı, ağızda metalik tat, karın ağrıları ve boğazda yanma gibi ilk şikâyetler ile birlikte dilde koyu renkli çizgiler, idrar azlığı, akut kalp dolaşım yetmezliği, kasılma nöbetleri ve koma gibi akut zehirlenme semptomları veya sinir-kas, mide-bağırsak ve beyin hastalıkları, kan yapısında normal olmayan değişkenlikler ve böbrek bozuklukları gibi kronik zehirlenme semptomlarına yol açabilir (Seven 2010; Emre, 2011; Yıldız, 2015).

1.2.5.3. Kurşun ile ilgili bazı çalışmalar

Kurşun ile meydana gelen hasarları önleme veya tedavisini gerçekleştirmek amacıyla kurşun düzeylerinin belirlenebilmesi için plazma/serum, tükürük, diş, kemik, dışkı, idrar, beyin omurilik sıvısı, kord kanı, saç, tırnak ve anne sütü gibi birçok biyolojik örnek üzerinde çalışılmıştır (Robinowitz ve ark., 1985; Takaği ve ark., 1988; Omokhodion ve Crockford, 1991; Schumacher ve ark., 1991; Schutz ve ark., 1996; Hu ve ark., 1998; Butler ve ark., 2006; Aysal, 2013).

Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Pb düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Baş-boyun, meme ve mide kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre radyoterapi öncesi ve sonrası Pb düzeyinin sağlıklı grup ile anlamlılık arz ettiği görülmüştür (Seven, 2010). Böbrek kanserli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada Pb düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Geçit ve ark., 2011). Renal cell karsinoma hücreleri hastaları üzerine yapılan bir çalışmada Pb düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Pirinççi ve ark., 2013). Kolon kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hasta grubunun Pb düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013). Ailevi akdeniz ateşi (AAA) çocuk hastaları ile yapılan bir çalışmada Pb düzeylerinin sağlıklı kontrol gurubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (Akgeyik, 2017).

1.2.6 Magnezyum (Mg)

1.2.6.1. Magnezyumun biyokimyasal özellikleri

Adını Manisa ili yakınlarındaki Magnesia antik kentinden alan (wikiwand) ve insan vücudunda en çok bulunan elementlerden biri olan magnezyum, tıp-ilaç, cam, uçak ve füze, elektronik eşya, işaret fişeklerinin yapımı ve metal tuzlarının saflaştırılması gibi alanlarda kullanılan ve aynı zamanda vücutta 3000' den fazla enzimi aktive eden bir elementtir.

Ortalama bir diyet ile beslenmede magnezyumun günlük gereken ihtiyacı (3.2-4.2 mg) karşılanabilir. Çünkü magnezyum vücut tarafından kolay absorblanabilen bir elementtir ve alınan besinlerdeki miktarın yaklaşık % 40-60'ı kolay emilir.

Hücrede potasyumdan sonra en çok bulunan element olan magnezyumun vücuttaki ana deposu kemik ve dişlerdir (% 60'ı), geri kalan kısım kaslarda (% 20'si), hücrelerde (% 19'u), kan ve dokuda (% 1) bulunur. Mg kasların güçlenmesi, protein sentezi, enzim aktivitesi, hücrelerin büyüme ve gelişmesi, karbonhidrat metabolizması, DNA ve RNA sentezi ve biyolojik zarı sabitlemek için gereklidir (Seven, 2010; Emre, 2011; Bilici, 2014; Gezh, 2016; Pektaş, 2017).

Ceviz, badem, fındık, kestane, karides, soya fasulyesi, yeşil yapraklı sebzeler, kırmızı pancar, ıspanak, patates, havuç, kiraz, armut, şeftali, kayısı, zarı çıkarılmamış tahıllar, sert musluk suyu ve soda magnezyum bakımından zengindir. Magnezyum, bitkilerde klorofilin yapısında yer aldığı için sebzelerdeki yeşilliğin koyulaşması magnezyumca zenginlik göstergesidir (Baysal, 1996; Pektaş, 2017).

1.2.6.2. Magnezyum ile ilgili hastalıklar

Vücutta magnezyum eksikliği alzheimer, parkinson, multipl skleroz, öğrenme bozukluğu, astım ve solunum hastalıkları, crohn-kolit ve bağırsak hastalıkları, böbrek taşlar, depresyon, fibromiyalji, hipertasyon, kalp hastalıkları, Lou Gehrig hastalığı, obezite, osteoartrit, osteoporoz, otizm, otoimmün bozukluklar, migren, miyopi, Raynaud hastalığı, romatoid artrit, sendrom X ve serebral palsi gibi birçok hastalık görülebilmektedir (Görmüş ve Ergene, 2004).

Diyet ile alınan magnezyum fazlalığı risk taşımaz çünkü fazlası böbrek ile atılmaktadır ancak günlük miktarın daha fazlası alındığında yan etki meydana gelebilir. Meydana gelebilecek etkiler mental durumda değişiklikler, dirar retansiyonu, hipotansiyon, baş dönmesi, sarkıt iskelet kas, hiporefleksia, diare, solunum güçlüğü, düşük kan basıncı, kalp atım düzensizlikleri ve kalp durması şeklinde olabilir (Swaminathan, 2003; Özdemir ve Radoplu, 2004).

1.2.6.3. Magnezyum ile ilgili bazı çalışmalar

Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada magnezyum düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Kolon kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hasta grubunun Mg düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013). Over kanserli hastalar üzerinde

yapılan bir çalışmada Mg düzeyleri kontrol ve ameliyat sonrası gruba göre daha yüksek olarak gözlenmiştir (Bilici, 2014). Ailevi akdeniz ateşi (AAA) çocuk hastaları ile yapılan bir çalışmada Mg düzeylerinin sağlıklı kontrol gurubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Akgeyik, 2017).

1.2.7. Mangan (manganez) (Mn)

1.2.7.1. Manganın biyokimyasal özellikleri

Metal-alaşım, pil-batarya, gübre, cam, seramik, boya, petrokimya, çimento ilaç ve elektronik malzemelerde kullanılan mangan, vücutta biyokimyasal olarak enzim kofaktörü olan, metaloenzim bileşeni ve mukopolisakaritin yapımında önemli bir yer tutan, oksidatif fosforilasyon, bağ dokusu, ürem ve büyüme gelişimleri üzerinde etkisi olan, enzim bileşeni olma veya aktivasyonunu sağlayan protein ve karbonhidrat metabolizması, süperoksit dismutaz enzim sistemi, hücreleri korsinojenlerden koruma, kan pıhtılaştırma, antioksidan olma, yağ asitlerinin sentezinde yer alan ve fonksiyon gösteren esansiyel bir elementtir (Emre, 2011; Bilici, 2014).

Bütün dokulara yayılmış Mangan 12-20 mg'dır. Günlük gereksinim 3-8 mg'dır. Bağırsaklardan demirle birlikte emilen manganın ağız yoluyla günde 10 mg'dan fazla alınmaması gerekir. Yetişkin ve normal bir bireyde mangan eksikliği bulunmaz çünkü besinlerde bolca bulunan mangan diyet ile yeterince alınır. Genellikle karaciğer, böbrek ve pankreasta birikir (Çalışkan, 2005; Akyol, 2018).

Mangan, kemik ve iskelet gelişiminde, fetal gelişimde, laktasyonda, kinazlar, hidrolazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktivitelerinde, protein ve polisakkarit sentezinde, glikoliz transferaz aktivitesinde ve kolesterol sentezinde, kan şekeri düzenlemede, normal bağışıklık fonksiyonunda, serbest radikallere karşı savunma mekanizmasında, sindirim ve kanın pıhtılaşmasında görev almaktadır (Keser, 2007; Emre, 2011; Bilici 2014).

Mangan kepekli un, ıspanak, soya, tahıl tohumları, ceviz ve kabuklu yemişler, maden suları, avokado, ananas, kuru bezelye, yumurta, yeşil yapraklı sebzeler, fındık, deniz sebzeleri, karahindiba çiçeği ve çay gibi besinlerde oldukça fazladır (Kayakırılmaz ve ark., 1988; Onat ve Emerk, 1995; Emre, 2011; Vatansev, 2013).

1.2.7.2. Mangana ile ilgili hastalıklar

Manganın yeterince alınmaması şeker hastalığı ve erken doğumlara, beyin, karaciğer, solunum sistemi ve erkeklerde iktidarsızlık, hipokolestrolemi, saç ve tırnak büyüme geriliği, saç ve sakal pigmentasyonunda değişme ve kilo kaybı gibi problemlere yol açabilir (Kayakırılmaz ve ark., 1988; Onat ve Emerk, 1995; Emre, 2011; Vatansev, 2013). Yine yeterince alınmaması artan kemik bozuklukları, kemik bağlantı yerlerinde ağrı, kan şekeri, hafızda zarar görme, beyinde toplanmanın artmasıyla beyin hasarı ve parkinson hastalığı veya sinirsel rahatsızlıklar meydana gelir (Keser, 2007; Cordova ve ark., 2013; Sinha ve Khare, 2013; Chen ve ark., 2014; Gezh, 2016).

Sanayi üretim sektörlerinde ya da maden ocaklarında çalışan işçilerde mangan zehirlenmesi görülmektedir. Yaşanan zehirlenme vakaları sonrasında şizofreni, parkinson veya benzer nörolojik semptomlar görülebilir (Keser, 2007; Emre, 2011; Bilici, 2014).

1.2.7.3. Mangana ile ilgili bazı çalışmalar

Kronik karaciğer hastalığında serum Zn, Se ve Mn düzeylerinin saptanması üzerine yapılan bir çalışmada Mn düzeyi anlamlı bulunmamıştır (Bahçecioğlu ve ark., 1999). Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada mangan düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Çobanoğlu ve ark., 2010). Baş-boyun, meme ve mide kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre radyoterapi öncesi ve sonrası Mn düzeyinin sağlıklı grup ile anlamlılık arz ettiği görülmüştür (Seven, 2010). Kolon kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada hasta grubunun mangan düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013). Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Mn düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Kaba ve ark., 2014). Diabetes mellitus hastaları üzerine yapılan bir çalışmada mangan düzeyin normal sağlıklı insanlara göre neredeyse yarı yarıya az olduğu gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 2014; Gezh, 2016). Ailevi akdeniz ateşi (AAA) çocuk hastaları ile yapılan bir çalışmada mangan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Akgeyik, 2017).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kan Toplama

Yapılan çalışmamızı, Batman Bölge Devlet Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra yine Batman Bölge Devlet Hastanesinde karaciğer sirozu teşhisi ile yatmakta olan ve tespit edilen başka herhangi bir rahatsızlığı olmayan 30 hasta ve 30 sağlıklı bireyden alınan kan örnekleri üzerinde gerçekleştirdik. Hastalardan alınan kan örnekleri hastaların bilgileri dâhilinde 12 saat açlık periyodunu takiben sabah alınmış ve hemen 4°C de saklanmıştır. Serumlar, kanların 10 dakika 5000 rpm'de santrifüj edilmesiyle elde edilmiştir. Elde edilen serumlar kullanılana kadar -85°C'de depo edilmiştir.

Serum örneklerindeki ağır metal ve iz element (Mn, Cd, Cu, Pb, Fe Mg ve Zn) düzeyleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında, Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi yardımı ile tespit edilmiştir.

2.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS); Thermo-İCE/3000 model
- Ayarlanabilir Otomatik Pipetler
- Serum Saklama tüpleri
- Soğutmalı Santrifüj
- Distile Saf Su
- Test Tüpleri
- Pipet

2.3. Analiz Metodu

Ağır metal ve iz element tayini için Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi(AAS) yöntemi kullanıldı.

AAS sıcaklığın artırılmasıyla gazlaştırılan element atomlarının, gönderilen elektro manyetik ışınların absorblanmasını ilke edinen aletli analiz yöntemidir. Yöntem absorplanan ışının Lambert-Beer yasasına göre hesaplanması prensibine dayanmaktadır.

Bu yönteme göre atom veya madde, gönderilen ışın demetinde kendisine uygun olan dalgaboylu ışını absorbe ederek temel enerji düzeyinden uyarılmış enerji düzeyine geçer. 10^{-6} ve 10^{-9} saniye kadar uyarılmış halde bulunan atom daha sonra absorbladığı ışını geri vererek eski haline yeniden dönmektedir (Sarı, 2011).

1955 yılında Walsh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya kadar atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) konusunda detaylı bir çalışma yapılmamıştır. Bu tarihten beri basit, seçici ve kolay uygulanabilmesinden dolayı oldukça yaygın kullanılan bir tekniktir. Walsh ve arkadaşlarının keşfettiği teknikle AAS, 20. yüzyılda kimyasal analizler için en önemli buluş olarak tanımlanmıştır. AAS; jeolojik, biyolojik, metalurjik, cam, çimento, yağ, sediment, farmakolojik ve atmosferik örnekler gibi birçok ortamdaki element tayininde kullanılabilir (Sarı, 2011; Akçay ve ark., 2014).

Element tayinleri için sağlıklı ve hasta bireylerin serum örneklerinden 1 ml alındı ve üzerine 4 ml distile saf su eklendi. Daha sonra kan serumlarında bulunan element düzeyleri (Zn, Cd, Pb, Mn, Mg, Fe ve Cu) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi yöntemi ile tespit edildi (Seven, 2010; Arslan, 2012; Bilici, 2014; Yıldız, 2015; Gezh, 2016).

2.4. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanan durumlarda T-Test, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg ve Mn için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları çizelge 3.1’de verilmiştir. Çizelge 3.1 incelendiğinde Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg ve Mn için siroz hastası grup ve sağlıklı kontrol grubun düzeylerinin ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 3.1. Karaciğer sirozu hastası grup ile kontrol grubu için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.

Parametre	Kontrol grubu (n =30) X±Sx (mg/L)	Karaciğer sirozu Hasta grubu (n =30) X±Sx (mg/L)	P
Bakır (Cu)	2.53230±0.31607 ^a	0.91392±0.23172 ^b	0.001
Çinko (Zn)	2.26668±0.22643 ^a	0.86832±0.24723 ^b	0.001
Demir (Fe)	3.29200±0.45974 ^a	0.72482±0.37606 ^b	0.001
Kadmiyum (Cd)	0.00047±0.00008 ^a	0.00698±0.00470 ^b	0.001
Kurşun (Pb)	0.00736±0.00161 ^a	0.04676±0.03099 ^b	0.001
Magnezyum (Mg)	41.18110±2.9400 ^a	22.55680±3.23402 ^b	0.001
Mangan (Mn)	0.16127±0.04253 ^a	0.00732±0.00560 ^b	0.001

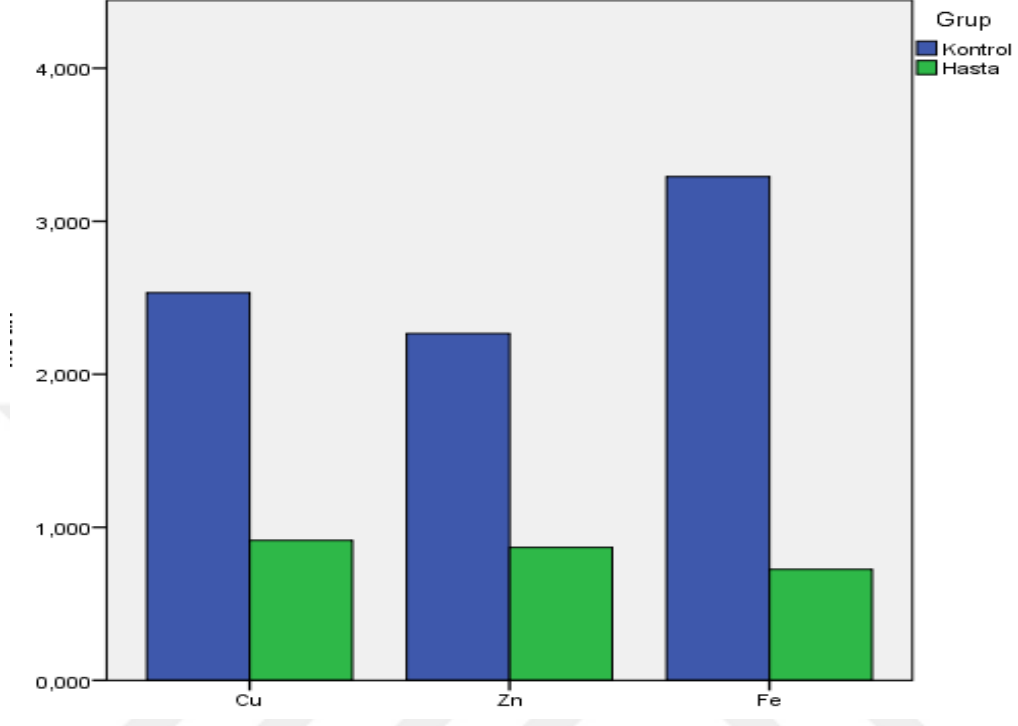
n: Birey sayısı, X: Ortalama değerler, Sx: Standart sapma, a ile b arasında fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Cu düzeyi, kontrol grubu için 2.53230±0.31607 mg/L iken hasta grup için 0.91392±0.23172 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Cu düzeyinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 3.1 ve Çizelge 3.1).

Zn düzeyi, kontrol grubu için 2.26668±0.22643 mg/L iken hasta grup için 0.86832±0.24723 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Zn düzeyinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 3.1 ve Çizelge 3.1).

Fe düzeyi, kontrol grubu için 3.29200±0.45974 mg/L iken hasta grup için 0.72482±0.37606 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Fe düzeyinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 3.1 ve Çizelge 3.1).

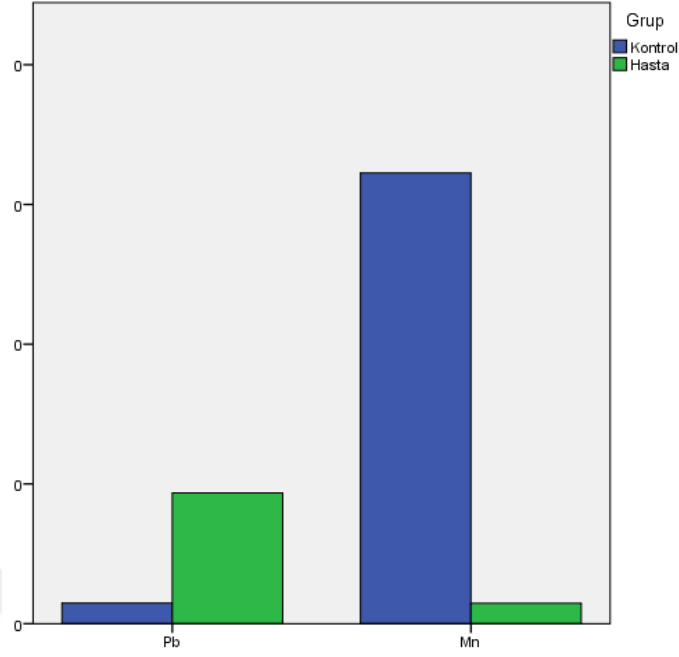
fark istatistik olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Fe düzeyinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 3.1 ve Çizelge 3.1).



Şekil 3.1: Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grup ile hasta grubun Cu, Zn ve Fe düzeyleri (mg/L).

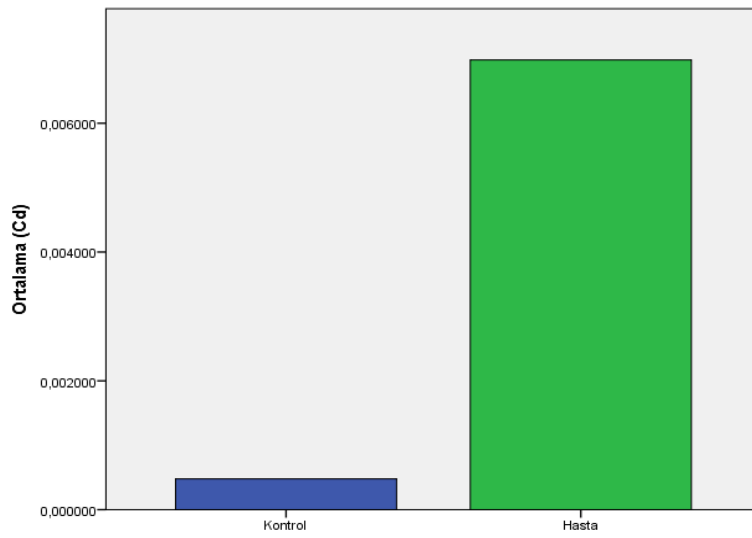
Pb düzeyi, kontrol grubu için 0.00736 ± 0.00161 mg/L iken hasta grubu için 0.04676 ± 0.03099 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Pb düzeyinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 3.2 ve Çizelge 3.1).

Mn düzeyi, kontrol grubu için 0.16127 ± 0.04253 mg/L iken hasta grubu için 0.00732 ± 0.00560 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Mn düzeyinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 3.2 ve Çizelge 3.1).



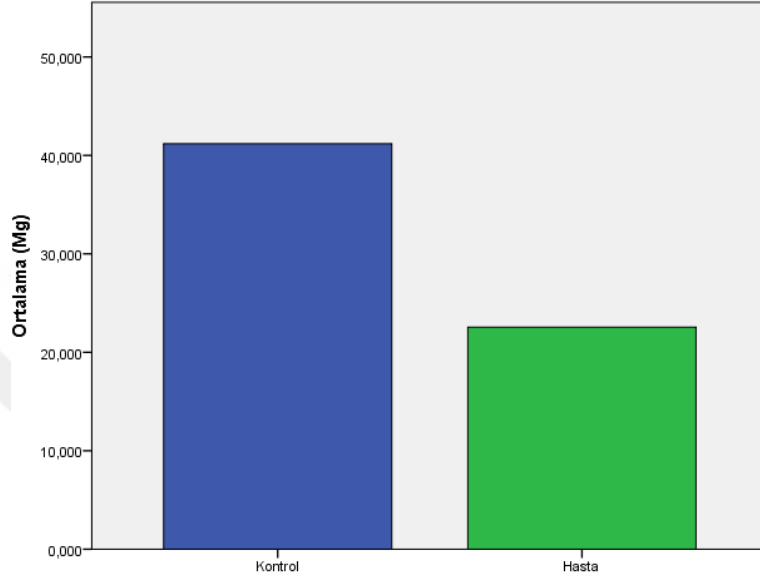
Şekil 3.2: Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grup ile hasta grubun Pb ve Mn düzeyleri (mg/L).

Cd düzeyi, kontrol grubu için 0.00047 ± 0.00008 mg/L iken hasta grubu için 0.00698 ± 0.00470 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Cd düzeyinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 3.3 ve Çizelge 3.1).



Şekil 3.3: Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grup ile hasta grubun Cd düzeyleri (mg/L).

Mg düzeyi, kontrol grubu için 41.18110 ± 2.9400 mg/L iken hasta grup için 22.55680 ± 3.23402 mg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur ve hasta grubunda Mg düzeyinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 3.4 ve Çizelge 3.1).



Şekil 3.4: Siroz hastalığı için sağlıklı kontrol grup ile hasta grubun Mg düzeyleri (mg/L).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemizde 2000 yılında yapılan ulusal hastalık yükü-maliyet araştırmasında ölüme neden olan ilk 20 hastalık içerisinde, sirozun kırsal bölgelerde 14 ve kentsel bölgelerde ise 19. sırada yer aldığı saptanmıştır (Çelik ve ark., 2017). Aynı şekilde yine ülkemize hastanelerde yatan hasta oranları açısından bakıldığında siroz oranı % 0.23 ile % 0.33 arasında değişmekte ve bu hastaların ölümlerinin oranının ise % 8'den fazla olduğu görülmektedir (Köksen, 1991; Ökten ve ark., 1995).

İnsan sağlığını ve yaşamını ciddi şekilde tehdit eden, yaşam kalitesini düşüren, çalışma yaşamında verimsizliğe yol açan, bireyler ve ülkeler üzerinde önemli bir sağlık gideri ve ekonomik yük oluşturan, sıkı gözlem ve bakım gerektiren kronik bir halk sağlığı sorunu olan karaciğer sirozu ülkemizde ve dünyada oldukça yaygın ve bilinen bir hastalık olmasına rağmen hala açığa kavuşturulamamış birçok yanı bulunmaktadır.

Kronik karaciğer yetmezliği olarak da tanımlanan siroz hastalığı; karaciğerin uzun süre hasara uğratarak geri dönüşümü olmayan, karaciğerin küçülmesi ve sertleşmesi ile seyreden çeşitli büyüklükte nodül ve şişliklerin meydana geldiği bir tablonun oluşma halidir.

Hastalığın etiyolojisi incelendiğinde en sık karşılaşılan sebeplerinin Hepatit virüsleri, alkol, otoimmün hastalıklar (otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit), genetik hastalıklar, wilson hastalığı, kriptojenik siroz (nedeni bilinmeyen) gibi nedenler olduğu görülmektedir. Ancak son zamanlarda ağır metal ve iz elementlerin de canlı organizma için hayati önem taşıdıkları eksik ve fazla olmaları durumunda canlı için zararlı sonuçlara yol açtıkları bilinmektedir. Bu nedenle elementlerin canlı yapısındaki konsantrasyonları tayin edilerek bunların çeşitli hastalıklarla bağlantıları ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır (Bothwell ve ark., 1984). Özellikle son yıllarda bu tayinler için oldukça hassas tayin yöntemlerinin geliştirilmesi ile hastalıklar biyolojik sıvı, doku ve organlarda yapılan miktar tayinleri ile meydana gelen değişikliklerin patolojik bir durumun sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu araştırılmaya başlanmıştır. Sonuç olarak eser elementlerin eksikliklerinde veya fazlalıklarında bazı hastalıkların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde bazı patolojik durumların neticesi olarak da birçok elementin normal metabolizmasının değiştiği gözlenmiştir (Güneş, 2014).

Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda ağır metal ve iz elementlerin beyinde tahribat, nörolojik fonksiyonların azalması, glomerular tahribat, çocuk düşürme, Kan hücresi üretimi azalması, anemi, anfiyem, hücre aralarındaki lifli bağ dokunun artması, bronjit etkileri, kanser, otizm, solunum yolları iltihabı, akut zehirlenmeler, osteomoloz, dişlerde çürüme, adale ve eklem ağrıları ve kromozomal bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların etiolojisinde yer aldığı gözlenmektedir (Filiz, 2007). Bu amaçla çalışmamızda sirotik karaciğer hastalığının bazı ağır metal ve iz elementler ile ilişkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Cu eksikliğinde nötropeni ve hipokromik anemi, osteoporoz ve çeşitli kemik ve eklem anormallikleri, deride pigmentasyon azalması geç safhada hipotoni, apne, psikomotor retardasyon gibi nörolojik bozukluklar meydana gelir ve Cu eksikliğine bağlı semptomlar yeterli bakır ilavesi ile önlenmektedir (Aydın, 1992). Çizelge 3.1 ve şekil 3.1'de belirtildiği gibi siroz hastalarında Cu düzeyinin sağlıklı bireylere göre siroz hastası bireylerde anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Çobanoğlu ve ark., 2010) sonuçları ile uyumluluk gösterirken (Emre ve ark., 2013; Akgeyik, 2017) çalışmalarından farklılık göstermiştir.

Prasad tarafından yapılan çalışmada çinko eksikliği ilk defa İranlı erkeklerde tespit edilmiştir. Bu eksikliğin söz konusu olduğu çalışmalar daha önce yeterince yapılmamıştır. Çinko eksikliğinin baş gösterdiği hastalarda cücelik, anemi, hipogonadizm, hepatosplenomegali, pürüzlü ve kuru cilt, mental uyuşukluk ve geofaji gibi semptomlar mevcuttur (Fairweather-Tait, 1988). Afrika'da kırsal alanlardaki yetişkinler için çinko eksikliği oranının % 3 olduğu saptanmıştır. Çinko eksikliği insidansı özellikle infantlar, gelişen çocuklar, gebe ve laktasyondaki kadınlar gibi çinko ihtiyacının aşırı olduğu bireyler için yüksektir (Prasad, 1976). Çizelge 3.1 ve şekil 3.1'de belirtildiği gibi siroz hastalarında Zn düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Anık ve Değertekin'in yaptıkları çalışmada karaciğer sirozunda, hepatic ensefalopatide serum Zn düzeyi düşük bulunmuştur (Anık ve Değertekin, 1996). Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Bahçecioğlu ve ark., 1999; Çobanoğlu ve ark., 2010; Kaba ve ark., 2014; Akgeyik, 2017) sonuçları ile uyumluluk gösterirken (Emre ve ark., 2013) çalışmasından farklılık göstermiştir.

Fe'in organizmada birçok biyolojik işlevi olup miyelinizasyon, oligodendrositlerin gelişimi, nörotransmitter sentezi gibi nörobiyolojik süreçler üzerinde de etkisi vardır (Lozoff ve ark. 1987, Beard ve ark. 1993, Connor ve Menzies 1996, Roncagliolo ve ark. 1998, Ortiz ve ark. 2004; Perçinel ve Yazıcı, 2015). Fe eksikliği durumunda ise bileşenlerinin görevlerini yerine getirmekte zorlanması sonucu olarak hücresel fonksiyonlar bozulması, büyüme, motor gelişimi, davranış bozukluğu, bilişsel işlevler, immün sistem, vücut ısısı, deri ve mukozalarda problemlerin ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Ağaoğlu, 2010). Yine yapılan bazı çalışmalarda Fe eksikliğinin troid metabolizmasını etkilediği ve bu şekilde troid metabolizmasının santral sistemi üzerindeki denetimini bozduğu saptanmıştır (Zimmerman ve ark. 2000). Çizelge 3.1 ve şekil 3.1'de belirtildiği gibi siroz hastalarında Fe düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Kaba ve ark., 2014) sonuçları ile uyumluluk gösterirken (Çobanoğlu ve ark., 2010; Akgeyik, 2017) çalışmalarından farklılık göstermiştir.

Herhangi bir şekilde Cd'a maruz kalan kişiler prostat, deri, akciğer, özafagus, burun kanserlerine yakalanmaktadır. Aslında kadmiyum bileşiklerinin hepsi potansiyel olarak insanda karsinojendir ancak belli hedef bölgelerin karsinojeniteye duyarlı olması sıklıkla tür, ırk, yaş ve cinsiyetle ilişkili bir durumdur (Casalino ve ark., 2002; Akaydin, 2014). Kadmiyum ve bileşenleri metallerle bağlanarak karaciğer ve özellikle böbrekte birikerek yüksek tansiyon, akciğer kanseri, kemik erimesi ve kansızlık gibi önemli rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Ancak böbrekte depolanma 50'li yaşlara kadar artmakta ve sonra düşüş göstermektedir (Özhan, 2015). Çizelge 3.1 ve şekil 3.3'de belirtildiği gibi siroz hastalarında Cd düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Çobanoğlu ve ark., 2010; Geçit ve ark., 2011; Emre ve ark., 2013; Pirinççi ve ark., 2013) ile uyumluluk göstermiştir.

Pb organizmalarda heterojen dağılmaktadır. Kandaki kurşun miktarının % 90'ı eritrositlerle bağ kurar çok az miktarı ise kan sıvısında ve plazma proteinlerine bağlanır. Dolaşım sırasında kurşun, hücreler arası sıvı, dalak, kemik iliği ve böbrekler gibi RES ortamlarına dağılır. Daha sonra kemikler, iskelet ve kalp kası, merkezi sinir sistemi, saç ve kıllar ile tırnaklara geçer. Erişkinlerde kurşunun % 95'i, çocuklarda ise % 74'ü,

kemiklerde depolanır (Denizli ve Yavuz, 2001). Ancak kronik hastalıklar, menopoz, gebelik ve böbrek yetmezliği gibi olgularda, kurşunun kemiklerden tekrar kan dolaşımına mobilize olabildiği düşünülmektedir (Cummins ve Jackson, 2001; Dündar, 2005). Çizelge 3.1 ve şekil 3.2’de belirtildiği gibi siroz hastalarında Pb düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Çobanoğlu ve ark., 2010; Geçit ve ark., 2011; Emre ve ark., 2013; Pirinççi ve ark., 2013; Akgeyik, 2017) ile uyumluluk göstermiştir.

Magnezyum eksikliğine bağlı bozukluklar komplekstir ve genellikle çok yönlü metabolik ve nutrisyonel rahatsızlıklara eşlik ederler. Düşük Mg seviyelerinin beyinde ağır metallerin birikmesine neden olarak parkinson, multipl skleroz ve alzheimer hastalıklarına yol açtığına dair yayınlar vardır. Yine ağır metallerle maruz kalan ve total vücut magnezyumu düşük olan çocuklarda meydana gelen ağır metal toksisitesi nedeniyle öğrenme bozuklukları oluşur (Whang, 1987; Sawka ve Montain, 2000). Çizelge 3.1 ve şekil 3.4’de belirtildiği gibi siroz hastalarında Mg düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Çobanoğlu ve ark., 2010) sonuçları ile uyumluluk gösterirken (Emre ve ark., 2013; Bilici, 2014; Akgeyik, 2017) çalışmasından farklılık göstermiştir.

Mn organizmada birçok enzimin kofaktörüdür. Başlıca depolanma yeri karaciğerdir, Mn son yıllarda üzerinde sık durulan bir eser elementtir. Encefalopatiye serum düzeyinin arttığı ve Mn’in ekstrapiramidal sistemde biriktiği ve hepatic ensefalopatinin gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Butterworth ve ark., 1995; Krieger ve ark., 1995). Çizelge 3.1 ve şekil 3.2’de belirtildiği gibi siroz hastalarında Mn düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce değinmiş olduğumuz (Chen ve ark., 2014; Akgeyik, 2017) sonuçları ile uyumluluk gösterirken (Bahçecioğlu ve ark., 1999; Çobanoğlu ve ark., 2010; Emre ve ark., 2013; Kaba ve ark., 2014) çalışmasından farklılık göstermiştir.

Bütün bu sonuçlar değerlendirildiğinde sirotik karaciğer hastalığı (siroz) ile bazı ağır metal ve iz elementler (Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg, Mn) arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada vücut için gerekli olan elementlerden olan

Cu, Zn, Fe, Mg ve Mn düzeylerinin düşük bulunması ve vücut için zararlı olan Pb ve Cd'un ise yüksek çıkması literatür verileriyle uygunluk içindedir ve literatürce desteklenmektedir. Böylelikle Cu, Zn, Fe, Cd, Pb, Mg, Mn gibi metaller sirotik karaciğer hastalığının etiyopatogenezinde rol oynayabilir.

Ayrıca, çalışmamızın az sayıda hasta üzerinde yapıldığı ve hastanenin belirli dar bir bölgeye hizmet veriyor olması gibi kısıtlılıklar göz önüne alınarak daha geniş bölgelerde ve daha çok hasta üzerinde çalışılmasının daha faydalı olacağı düşüncesiyle birlikte bu çalışmanın karaciğer sirozu hastalığının prognozu ve etiyolojisinde değerlendirilmesi gerektiği ve bu alanda yapılacak daha ileri çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.





KAYNAKLAR

- Ağaoğlu, L., 2010. **Demir Eksikliği Anemisi**. Nobel Yayıncılık , Cilt 2 (Eds O Neyzi, TY Ertuğrul), İstanbul. 1051-1054.
- Akaydın A., 2014. **Doğu Karadeniz Sularından Yakalanan Ekonomik Öneme Sahip Bazı Balık Türlerinde Ağır Metal Birikiminin Değerlendirilmesi** (yüksek lisans tezi). GÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun.
- Akça, S., 2008. **Siroz Hastalarında Alkalen Fosfataz İzoenzimlerinin İki Farklı Yöntemle Belirlenmesi** (yüksek lisans tezi). CÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
- Akçay, H., Günendi, G., Arslan, E., Karabıçak, S., Tektemur, E., Babacan, V., Acar, İ., 2014. Tarihsel süreç içinde enstrümantal analiz yöntemlerindeki gelişmeler. http://www.mta.gov.tr/v3.0/sayfalar/hizmetler/kutuphane/ekonomi-bultenleri/2014_17/17_35-39.pdf MTA. Erişim Tarihi: 01.02.2019.
- Akgeyik, R., 2017. **Ailevi Akdeniz Ateşi Çocuklarda Bazı Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi** (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Akyol, E., 2018. **Bazı Sebze ve Baharatlarda Ağır Metal Düzeyleri** (yüksek lisans tezi). PÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Altınışik, M., 2006. Demir metabolizması ve anemiler i. <https://www.google.com/search?q=demir+metabolizmas%C4%B1+ppt&oq=demir+metabolizmas%C4%B1&qgs=chrome.1.69i57j0l5.8100j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8> Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- Altıntaş, A., 2013. Karaciğer fizyopatoloji, karaciğer fonksiyon testleri sunumu. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/1042/mod_resource/content/1/4.%20Karacgr-Fzyptlji.pdf Erişim tarihi: 04.04.2019.
- Amk H, Değertekin H. 1996. Hepatik ensefalopatide serum çinko düzeyleri. *Türk J Gastroenterol.* 7 (1): 82.
- Arslan A., 2012. **Karaciğer Primer ve Metastaz Kanserli Hastalarda Katalaz ve Karbonik Anhidraz Enzim Aktiviteleri ve Bazı Mineral, Eser Element ve Ağır Metal Düzeylerinin Araştırılması** (doktora tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Arslan B., Şatana A., Geçgel Ü., 2015. **Trakya Bölgesi'nde Üretilen Şeker Pancarında (Beta Vulgaris L.) Ağır Metal İçerikleri**. NKÜ, Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Tekirdağ.
- Atalay, R., 2013. **Karaciğer Sirozlu Hastalarda Tsh'nin Dürnal Değişiminin ve Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**. (uzmanlık tezi). Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara.
- Aydın F., Ulusoy, Ş., Mocan, Z., Mocan, H., Uzun, Y., 1992. Eser element olarak bakır ve ilgili klinik durumları. *SSK Tepecik Hast Derg*, 2 (3) : 260 – 4.
- Aydın, F., 2009. **DeneySEL Siroz Modelinde Karnozinin Rolü** (uzmanlık tezi). İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.
- Aydoğdu, N., 2014. **Sirozlu Hastalarda Safra Kesesi Taş Sıklığı ve Hipersplenizm Bulgularının Splenik Ultrason Elastografi Bulguları ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi** (uzmanlık tezi). FÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.

- Aymelek, F., 2009. *İn Vivo Karaciğer Toksikasyonunda Royal Jelly'nin Koruyucu Etkisi ve Sialik Asit* (yüksek lisans tezi). AKÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon.
- Aysal, H., 2013. *Bitlis Yöresindeki Anne Sütü ve İnek Sütünde Ağır Metal (As, Cd, Pb, Zn) İyonlarının Etkisi* (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Bahçecioğlu, İlhan, M., Ölçücü, A., Kızılkaya F., Demir, A., 1999. Kronik Karaciğer Hastalığında Serum Çinko, Selenyum ve Manganez Düzeyleri. *T Klin Gastroenterohepatoloji*, **10**: 58-62.
- Bakar C., Baba A., 2009. Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. *1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı*. 30 Ekim-1 Kasım 2009, Nevşehir. 162-185
- Bani, M., 2019. *Karaciğer Sirozunda Etiyoloji ve Hastalık Evresi ile Diyastolik Disfonksiyon ve Brain Natriüretik Peptid (Bnp) Arasındaki İlişki* (uzmanlık tezi). GÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep.
- Baysal, A., 1996. *Beslenme*, 6. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi. Ankara.
- Baysal, M., 2015. *Sirozlu Hastalarda Otonom Disfonksiyon ve Sirotik Kardiyomiyopati Sıklığı ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesine Etkilerini Belirleyen Prediktif Faktörler* (uzmanlık tezi). TÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.
- Bedir N. 2010. *Açık ve Paket Çaylarda Bulunan Ağır Metallerin ICP-OES ile Analizleri* (yüksek lisans tezi). SÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Bıyık, M., 2014. *Karaciğer Sirozlu Hastalarda Akut Böbrek Hasarı Gelişimini Predikte Eden Faktörler ve Hastane Mortalitesi ile ilişkisi* (uzmanlık tezi). NEÜ, Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya.
- Bilici M., Cim N., Demir H., 2015. Examination of preoperative and postoperative levels of rare earth elements (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co and Fe) in the blood of ovarian cancer patients. *Medical Science and Discovery*, **2**(1): 139-43
- Bilici, M., 2014. *Over Kanserli Hastalarda Ameliyat Öncesi ve Sonrası Kandaki Eser Element Düzeylerinin (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co ve Fe) İncelenmesi* (doktora tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Bothwell, TH., Adams, EB., Simon, M., Isaacson, C., Simjee, AE., Kallichurum, S., Gathiram. V., 1984. The iron status of Black subjects with amoebiasis. *South African Medicine Journal*, **65**: 601-604.
- Butterworth, RF., Spahr, L., Fontaine, S., Layrarques, GF.. 1995. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, **10** (4): 259-67.
- Büyükkaya D., Fesci, H., 2006. Karaciğer sirozu ve hemşirelik. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, **1**: 111-117
- Büyükkaya D., Fesci, H., Akdemir, N., 2006. Karaciğer sirozu olan hastaların öz-bakım güçlerinin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, **9**(2) : 13-24
- Casalino, E., Calzaretto, G., Sblano, C., Landriscina, C., 2002. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology*, **179**: 37-50.
- Conor, R., 2004. The nutritional trace metals, *Blackwell Publishing*, Iowa State Press. Australia. 194.
- Copius-Peereboom, JW., 1985. General aspects of trace elements and health. *The Science of the Total Environment*, **42**: 1-27.

- Cummins, SK., Jackson, RJ. 2001. The built environment and children's health. *Pediatr Clin North Am*, 48(5): 1241-1252.
- Çağlarırnak N., Hepçimen A.Z., 2010. Ağır metal toprak kirliliğinin gıda zinciri ve insan sağlığına etkisi. *Akademik Gıda*, 8 (2) : 31-35.
- Çavuşoğlu K., Çakır A. Ş., Kurtman, C., 2008. Radyoterapi gören akciğer kanseri hastaların plazma iz element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 22(4): 211 – 213.
- Çelik, F., Bektaş H., 2017. Liver cirrhosis and symptom management. *International Refereed Journal Of Nursing Researches*, 10: 215-245.
- Çelik, F., Tekin, F., Ünal, N. G., Özütemiz, Ö., 2017. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 16(2): 47-53.
- Çobanoğlu, U., Demir, H., Sayir, F., Duran, M. ve Meran, D., 2010. Some mineral, trace element and heavy metal concentrations in lung cancer. *A. Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11: 1383-1388.
- Denizli A, Yavuz H. 2001. Ağır metal toksikolojisi. *Standart Dergisi*, 477: 76-82.
- Doğan, M., 2019. Sağlıklı yaşamın kimyası ve eser elementlerin biyolojik önemleri. http://www.ktu.edu.tr/dosyalar/kimya_5da0e.pdf Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara. Erişim tarihi: 9 mart 2019
- Duffin, JM., 1987. Why does cirrhosis belong to Laennec?. *CMAJ*, 137(5): 393–396.
- Dündar Y., Aslan R., 2005. Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 6: 1-5.
- EEA – JRC, 2013. *Çevre ve İnsan Sağlığı Ortak Raporu*. European Environment Agency Copenhagen. Denmark
- Emre Ö., 2011. *Kolon Kanserli Hastalarda Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Bazı İz Element, Mineral Madde ve Ağır Metallerin (Cr, Al, Se, Pb, Cd, Mn, Cu, Mg, Zn, Co Ve Ca) Saptanması* (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Emre, Ö., H, Demir., E, Doğan., R, Esen., Gür T., Gönüllü., E, Turan., N., Özbay, M.F., 2013. Plasma concentrations of some trace element and heavy metals in patients with metastatic colon cancer. *Journal of Cancer Therapy*, 4: 1085-1090.
- Fairweather-Tait, SJ. 1988. Zinc in human nutrition. *Nutrition Research Reviews*, 1: 23-37.
- Filiz E., 2007. *Doğal Kaynaklardan Elde Edilen Adsorbanlarla Sulardan Ağır Metal Giderimi* (yüksek lisans tezi). İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Franchis, R., 2007. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 21(1): 3-18
- Geçit, I., Kavak, S., Demir, H., Güneş, M., Pirinççi, N., Çetin, C., Ceylan, K., Benli, E., and I, Yıldız., 2011. Serum Trace Element Levels in Patients with Bladder Cancer. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*, 12(12): 3409-13.
- Gezh, S. A. S., 2016. *Burst Frakturu Olan Hastalarda Bazı Eser Element (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co Ve Pb) Düzeylerinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Gönültaş, E., 2014. *Karaciğer Sirozunda Safra Kesesi Taşı Sıklığı* (uzmanlık tezi). YYÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van.
- Görmüş İ.S., Ergene N., 2004. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Derg.*, 14(2): 69-75.

- Gül, O.E., 2012. *Karaciğer Siroz Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda TGF-B Tip 1 Reseptör Kinaz İnhibitörü, SB431542'nin Apoptozis Üzerine Etkisi* (yüksek lisans tezi). MÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- Güner U., 2014. *Toksikoloji*. Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi. Edirne. 37-42
- Güneş Ö.N. 2014. *Hellp Sendromlu Hastalarda Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri*. (yüksek lisans tezi). AÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Husseiny H.S., 2018. *Detection Of Heavy Metals Concentration In Serum Of Industry Plant Employees In Koya City Iraq* (master thesis). Graduate School of Natural and Applied Sciences of Siirt University, Siirt.
- Kaba, M., Pirinççi, N., Yüksel, M.B., Geçit, I., Güneş, M., Özveren, H., Eren, H., Demir, H., 2014. Serum levels of trace elements in patients with prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, **15**(6): 2625-9.
- Kanışkan, N., Açıkalp, E., Caner, N., Güven, A., 1996. Biyoelementler II(Eser Elementler), 17. *Temel kimya* (Editör: L. Zor) T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları No: 672, Eskişehir. 326-335.
- Karatemiz, G., 2009. *Nonalkolik Karaciğer Sirozlu Hastalarda ProBNP Düzeyinin 6 Aylık Mortalite ve Morbidite ile İlişkisi* (uzmanlık tezi). Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Kayakırılmaz K., Oral S., Özgüneş H., Köksal O., 1988. Okul öncesi çocuklarda diyet ve saç manganez düzeyleri. *Gıda Dergisi*, **13**(5): 379-384
- Kılıç, M., Bozkaya, O., 2017. Çiğ süt ögreclerinde ağır metal ve metal kontaminasyonlarının belirlenmesi ve sağlık üzerine etkisi. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, **16**(1): 1-9.
- Krieger, D., Krieger, S., Jansen, O., Gass, P., Theilmann, L., Lichtnecker, H., 1995. Manganese and chronic encephalopathy. *Lancet*, **346**: 270-4.
- Magnezyumun tarihi, <https://www.wikiwand.com/en/Magnesium> Erişim tarihi: 15 Mart 2019.
- Melek M., Demir, H., Çelikgezen, F.C., Ceylan, N., Bilici, S., Agengin, K., Alkış, İ., Çobanoğlu, U., Gür, T., Demir, C., Demir, N., 2014. Some mineral, trace element and heavy metal concentrations in newborns with esophageal atresia and their mothers. *Medical Science and Discovery*, **1**(4) : 109-114.
- Memik F, Dolar, E., 2005. *Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji*, Nobel&Gunes Tıp Kitapevleri, 626-633.
- Ortaburun, Y., 2015. *Sirozlu Hastalarda Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesini Belirleyen Faktörler- Otonom Disfonksiyonun Etkisi* (uzmanlık tezi). TÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.
- Ökten, A., 2003. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*, **7**(3): 187-191
- Ökten, A., Acar, A., Çakaloğlu, Y., Kaymakoğlu, S., Ulaşoğlu, C., Boztaş, G., Mungan, Z., Özdil, S., Beşşik, F., Yalçın, S., 1995. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vakanın analizi). *T Klin J Gastroenterohepatol*, **6**: 45-48.
- Ölmez, Ş., 2008. *Yoğun Bakıma Yatırılan Sirozlu Olgularda Prognozu Belirleyen Risk Faktörleri* (uzmanlık tezi). ÇÜ, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.
- Önder S., 2012. *Atık sular ile Sulanan Zirai Alanlardaki Ağır Metal Kirliliğinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). SÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Özbulat, G., Tuli, A., 2016. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **25**(4): 502-521.

- Özdemir F., Radoplu M., (2004). Magnezyumun klinik önemi. *Osteoporoz Dünyasından*, 10(1): 32-37.
- Özhan, G., 2015. Farmasötik Toksikoloji ders notları. Metal Toksikitesi. https://www.google.com/search?q=Farmas%C3%B6tik+Toksikoloji+ders+notlar%C4%B1.+Metal+Toksitesisi.&rlz=1C1GCEA_enTR850TR850&oq=Farmas%C3%B6tik+Toksikoloji+ders+notlar%C4%B1.+Metal+Toksitesisi.&aq=chrome..69i57.504j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8 Erişim Tarihi: 02.03.2019.
- Pektaş, İ., 2017. *Vücudumuzdaki metalürji*. 2.baskı. Ankara.
- Perçinel, İ., Yazıcı, K., U., 2015. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu patofizyolojisinde demir eksikliği. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*, 7(1): 41-55.
- PHIME, (2011). *Public Health Impact Of Long-Term, Low-Level Mixed Element Exposure In Susceptible Population Strata*. Publishable Final Report, Lund, Sweden.
- Pirinççi, N., Geçit, I., Güneş, M., Kaba, M., Tanık, S., Yüksel, MB., Arslan, H., Demir, H., 2013. Levels of serum trace elements in renal cell carcinoma cases. *A. Pac J Cancer Prev*, 14: 499-502.
- Prasad AS. 1976. Clinical biochemical and pharmacological role of zinc. *Annual Review Pharmacology Toxicology*, 20: 293-426.
- Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013. Ankara.
- Sarı, S., 2011. *Bazı Eser Ağır Metallerin 1-(2-Piridilazo)-2-Naftol Şelatları Olarak Chromosorb 105 Dolgulu Kolonla Önderiştirilmesi* (yüksek lisans tezi). PÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Sawka, MN., Montain, SJ., 2000. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr*, 72: 564-72.
- Seven, G., 2010. *Meme, Baş Boyun ve Mide Kanserli Hastalarda Radyoterapi Öncesi ve Sonrası iz Elementler ve Ağır Metal Düzeylerinin (Zn, Cu, Pb, Cd, Mn, Fe, Mg ve Co) ve Bazı Biyokimyasal (Katalaz ve Karbonik Anhidraz) Parametrelerin incelenmesi* (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Sonsuz, A., 2002. Karaciğer sirozunun etiyolojisi ve patogenezi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum dizisi*. Ocak 2002, İstanbul, 87-91.
- Sonsuz, A., 2007. Karaciğer sirozunda hasta takibi ve klinik sorunlar. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu*. Kasım 2007, İstanbul. 99-112.
- Susuzlu, M., 2013. *Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda, Malnütrisyon, Vücut Bileşimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alüminin Değerlendirilmesi* (uzmanlık tezi). HÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tarhan, Ö. R., Karaciğer hastalıkları. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/karaciger> Erişim Tarihi: 03.04.2019.
- Torabi, M., Hosseinzadeh, K., Federle, MP., 2008. CT of Non-neoplastic hepatic vascular and perfusion disorders. *Radiographics*, 28: 1967-82.
- Türk Karaciğer Vakfı. <http://www.tkcv.org/> Erişim tarihi: 12.04.2019.
- Türkiye Organ Vakfı. Karaciğer nakli, <http://www.tonv.org.tr/karaciger-nakli/> Erişim Tarihi: 12 Mart 2019.
- Uluçay, V., Saka, M., 2016. Karaciğer sirozu ve hepatik ensefalopatide nutrisyon. *Güncel Gastroenteroloji*, 22(3): 305-31.

- Urucu A. O., 2010. *Deniz Suyunda Ağır Metal Tayini İçin Yeni Bir Yöntem Geliştirilmesi* (doktora tezi). MÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Vatansev, H., 2013. Vitamin ve mineral takviyeleri. *Uluslararası 2. Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi*. 7-10 Kasım 2013, Konya, 296-311.
- Whang, R., 1987. Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med*, **82**: 24-9.
- Yıldız O. 2011. *Bir Gıda Maddesi Olarak Kestane Poleninin Kimyasal Bileşimi, Biyoaktif Özellikleri ve Karaciğer Hasarını Önlemedeki Rolü* (doktora tezi), KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Yıldız, İ., 2015. *Mesane Kanseri Hastalarında Serum Eser Element Düzeyleri*. (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Yılmaz M. 2010. *Alkol Dışı Sebeplere Bağlı Karaciğer Sirozlu Hastalarda Growth Hormon, Somatomedin- C ve Hipotalamuspitüiter Adrenal Aks Değerlendirilmesi* (uzmanlık tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Yılmaz, T., 2015. *Ağır Metallerin (Kurşun, Çinko, Bakır ve Kadmiyum) Bazı Karayosunu Türlerinin Klorofil İçeriği Üzerine Etkisi* (yüksek lisans tezi). NÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Niğde.
- Zimmerman, JE., Wagner, DP., Seneff, MG., 1996. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology*, **23**(6): 393-401.
- Zimmermann, M., Adou, P., Torresani, T., Zeder, C., Hurrell, R., 2000. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur J Endocrinol*, **142**: 217-223.

ÖZ GEÇMİŞ

1982 yılında Gaziantep’te doğdu. İlk ve orta öğrenimini Gaziantep’te tamamladı. Lisans eğitimini 2004-2009 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü’nde tamamladı. 2010 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitünde Kimya (Analitik Kimya) alanın da yüksek lisans eğitimine başladı ve daha sonra Biyokimya alanında çalışmasına devam etti. Çeşitli kurum ve kuruluşlarda öğretmen ve yönetici olarak çalıştı. 2012 yılında Çalışma Bakanlığı’nın Taşra Teşkilatında Meslek Uzmanı olarak göreve başladı ve halen bu görevini sürdürmektedir.



T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 04/07/2019

Tez Başlığı / Konusu

Sirotik Karaciğer Hastalarında Bazı Eser ve Ağır Metal (Çinko, Bakır, Magnezyum, Mangan, Demir, Kurşun ve Kadmiyum) Düzeylerin Saptanması

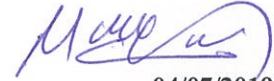
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam **42** sayfalık kısmına ilişkin, **04/07/2019** tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından **Turnitin** intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **% 8 (Sekiz)** dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.


04/07/2019

Adı Soyadı: Mehmet YILDIRAN

Öğrenci No: 9911210173

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Biyokimya

Statüsü: Yüksek Lisans

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR


Prof. Dr. Halit DEMİR

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR


Prof. Dr. Suat ŞENSOY
Enstitü Müdürü