

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OTOPSİ BÖBREK DOKUSU ÖRNEKLERİNDE İZ ELEMENT VE
TOKSİK METAL DÜZEYLERİ**

Hınc YILMAZ

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI
ADLİ TOKSİKOLOJİ VE ADLİ KİMYA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent YALÇIN**

**Bu tez “Toksik Metaller ve İz Elementlerin Sağlıklı ve Hasta Bireylerde
Düzeyleri” başlıklı ve 2003K1201920-6 numaralı DPT Projesi kapsamında
desteklenmiştir.**

2008 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Tıp Anabilim Dalı

Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Doktora Programı

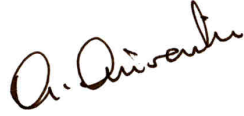
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

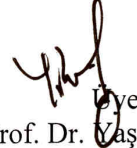
Tez Savunma Tarihi: 09.04.2008



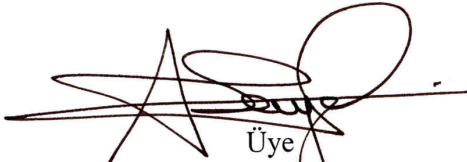
Jüri Başkanı
Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU
A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü



Üye
Prof. Dr. GÜLİN GÜVENDİK
A.Ü. Eczacılık Fakültesi



Üye
Prof. Dr. YAŞAR BİLGE
A.Ü. Tıp Fakültesi



Üye
Prof. Dr. AHMET SAYAL
G.A.T.A



Üye
Doç. Dr. BÜLENT YALÇIN
A.Ü. Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Böbrek	1
1.1.1 Böbreğin Anatomisi	1
1.1.2 Böbreğin Fonksiyonları	3
1.1.3 İdrar Oluşumu	5
1.2 Metal Toksikitesi ve Etkileyen Faktörler	6
1.3 Toksik Metaller	8
1.3.1. Kadmiyum	8
1.3.1.1. Kadmiyum Maruziyeti	9
1.3.1.2. Kadmiyum ve Böbrek	11
1.3.2. Kurşun	14
1.3.2.1. Kurşun Maruziyeti	14
1.3.2.2. Kurşun ve Böbrek	16
1.4 . İz Elementler	16

1.4.1. Çinko	16
1.4.1.1. Çinkonun Vücuttaki görevleri	18
1.4.1.2.Çinko Eksikliği	19
1.4.1.3. Çinko Toksisitesi	20
1.4.2. Bakır	20
1.4.2.1. Bakırın Vücuttaki Görevleri	22
1.4.2.2. Bakır Eksikliği	24
1.4.2.3. Bakır Toksisitesi	25
1.5. Otopsi Materyalinde Metallerin Aranmasının Anlamı	25
1.6. Otopsi Çalışmalarında Bulunan Sonuçlar	26
2.GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1. Gereçler	29
2.1.1 Örnekler	29
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
2.1.3. Kullanılan Aletler	29
2.2. Yöntem	30
2.2.1. Örneklerin Alınması	30
2.2.2. Örneklerin Kurutulması	30
2.2.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri	31
2.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri	31
2.2.4.1. Kadmiyum Ölçümü	32
2.2.4.2. Kurşun Ölçümü	32
2.2.4.3. Çinko Ölçümü	32

2.2.4.4. Bakır Ölçümü	33
3. BULGULAR	34
3.1. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre Analiz Bulguları	34
3.2. Bulguların İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi	38
3.2.1. Genel İstatistik Özellikler	39
3.2.2. Yaşam Tarzının Element Düzeyleri ile İlişkisi	39
3.2.3. Elementler Arasındaki İlişki	42
4.TARTIŞMA	46
5.SONUÇ	57
ÖZET	59
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	78

ÖNSÖZ

Bu çalışmayı yaparken, çevre kirliliğinden kaynaklanan metal maruziyetinin otopside alınan insan böbrek dokusunda belirlemeyi ve ülkemizde yaşayan bireylerde maruziyetin engellenmesi için gerekli uyarıların yapılmasını hedefledik. Bu çalışmada böbrek dokusunda toksik metal düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yöntem kurulacağından, ölüm olaylarında kronik ve akut metal zehirlenmelerinde analizlerin standardizasyonu sağlanacak ve ülkemizde çevre kirlenmesine bağlı metal maruziyeti verilerine ulaşılabilecektir.

Bu tez “Toksik Metaller ve İz Elementlerin Sağlıklı ve Hasta Bireylerde Düzeyleri” başlıklı ve 2003K1201920-6 numaralı DPT Projesi kapsamında desteklenmiştir.

Tez çalışmalarım ve tüm doktora programı süresince beni yönlendiren, her zaman destek olan ve bana katlanan dünyanın en anlayışlı hocası Prof. Dr. Tülin Söylemezoğlu’na,

Numune toplama ve çalışma sırasındaki katkılarından dolayı arkadaşım Dr Servet Birgin İritiş’a,

Danışmanlığımı yürüten sayın Doç. Dr. Bülent Yalçın’a,

Yine çalışmalarım sırasında değerli katkılarından dolayı Vugar Aliyev ve Serap Yalçın’a,

Biyolog Dr. Zeliha Kayaaltı, Uzm. Biyolog Ayşe Karakuş, Uzm. Kim. Aybike Dip, Uzm. Kim. Görkem Mergen’e

Özellikle; hayat mücadelemde bana desteğini hiç bırakmayan sevgili eşime ve aileme

Teşekkür ederim...

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAS	Atomik Absorbsiyon Spektrometresi
Cd	Kadmiyum
Cu	Bakır
CV	Varyasyon katsayısı
g	gram
µg	mikrogram
Pb	Kurşun
RSD	Relatif standart sapma
SD	Standart sapma
Zn	Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Böbreğin yapısı	2
Şekil 2. Sigara içiminin böbrek kadmiyum düzeyleri üzerine etkisi	42
Şekil 3. Kadmiyum-yaş ilişkisi	43
Şekil 4. Kadmiyum-Çinko İlişkisi	44
Şekil 5. Kurşun-Çinko İlişkisi	44
Şekil 6. Kadmiyum-Bakır İlişkisi	45
Şekil 7. Bakır-Çinko İlişkisi	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 1. Böbrek Segmentleri ve Fonksiyonları	5
Çizelge 2. Mikrodalga doku yakma programı	31
Çizelge 3. Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon Sistemi	31
Çizelge 4. Alevli Atomik Absorbsiyon Sistemi	32
Çizelge 5. 114 Böbrek korteksinde AAS yöntemiyle yapılan analiz sonuçları	34
Çizelge 6. Elementlerin böbrek korteks materyalindeki konsantrasyon değerleri	39
Çizelge 7. Hastaların Yaşam Tarzı ve Demografik Özellikleri	40
Çizelge 8. Yaşam Tarzının Böbrek Element Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi	41
Çizelge 9. Spearman Korelasyon Analizi ile Elde Edilen Korelasyon Katsayıları	42
Çizelge 10. Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Kadmiyum Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)	48
Çizelge 11 Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Kurşun Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)	51
Çizelge 12. Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Çinko Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)	53
Çizelge 13. Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Bakır Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)	55

1. GİRİŞ

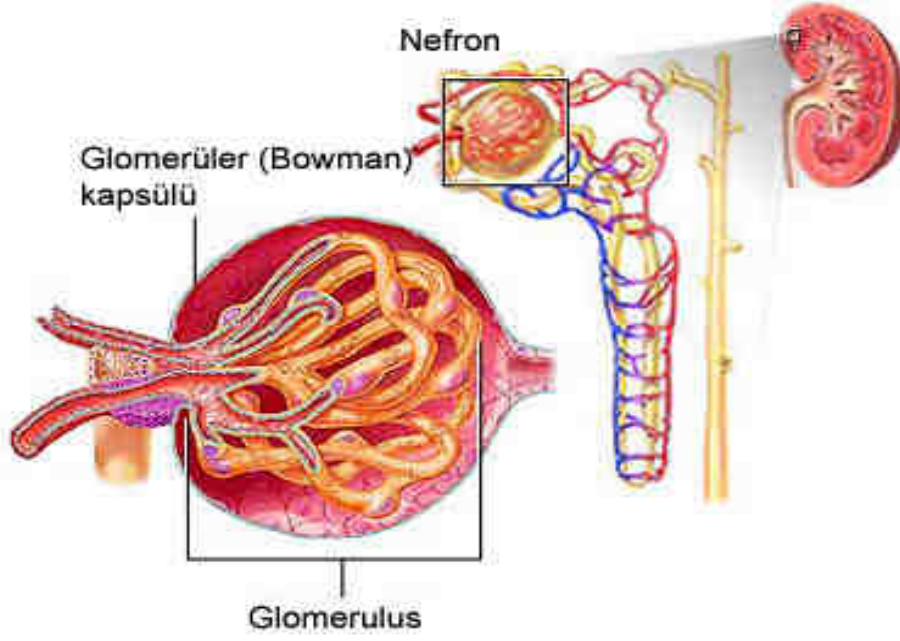
1.1 Böbrek

1.1.1 Böbreğin Anatomisi

Böbrek 11. Torasik vertebra ile 3. Lumbal vertebra arasında retroperitoneal bölgeye yerleşmiş bir çift organdır. Yetişkin bir bireyde her bir böbrek yaklaşık 12 cm uzunluğunda, ve erkeklerde 150 g, kadınlarda 135 g ağırlığındadır (Lote, 1994). Böbrekler, kan akımını her biri abdominal aortadan ayrılan renal arterler yoluyla alır ve venöz dönüş renal venler yolu ile vena kavaya olur. Renal arter, posterior ve anterior dallara ayrıldıktan sonra, interlobar, arcuat, interlobular ve son olarak da afferent arteriollere ayrılır. Afferent arterioller de oldukça özelleşmiş bir kapiller yumak olan glomerülleri oluşturur. Glomerüle afferent olarak giren kapiller, efferent olarak çıkar ve nefronun tubülleri etrafındaki kapiller ağ olan vasa rectayı oluşturur (Burton ve ark, 1996; Lote, 1994) . Böbreğin fonksiyonel ünitesi “Nefron” olarak adlandırılır. Her bir böbrekte ortalama 1-1.5 milyon nefron vardır. Bir bireyin doğuştan sahip olduğu nefron sayısı o bireyin renal hasara olan yatkınlığını belirleyebilir (Nyengaard, 1992). Glomerul, proksimal tübül, henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan oluşur. Toplayıcı kanallar birleşerek renal kaliksleri meydana getirir. Böbreğin yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.

Glomerül

Değişik hücrelerden oluşan özelleşmiş bir kapiller ağıdır. Kapiller endotelial hücreler yaklaşık 40 nm kalınlığında olup, birbirleri ile temas halindedir. Fakat bu hücreler arasında 40-100 nm çaplı bir çok por vardır. Kapiller kan ve glomerüler filtrat arasında kesintisiz bariyer oluşturan bazal membran sadece plazmanın serbest geçişine izin verir. Glomerüler bazal membran yetişkinlerde yaklaşık 300 nm kalınlığındadır (Newman ve ark, 1999).



Şekil 1.1 Böbreğin yapısı (A.D.A.M; 2001)

Proksimal Tübül

Bowman kapsülü, proksimal tübülün başlangıcını oluşturur. Proksimal tübül 70 μm 'lik dış çapa ve 15 mm uzunluğa sahiptir. Tübül içerisini döşeyen epitel hücreler tübülün sıvının reabsorpsiyonu için gerekli yüzey alanını genişletmek için milyonlarca mikrovillüsten ibaret lüminal fırçamsı kenara sahip kuboidal/kolumnar hücrelerdir. Nefronun metabolik olarak en aktif kısmı olan proksimal tübül, glomerüler filtrat hacminin % 60-80'ninin, süzülen Na^+ ve Cl^- 'un % 70'nin; K^+ , glukoz, HCO_3^- , fosfat ve sülfatın çoğunun ve böbreklerden atılan H^+ iyonunun % 90'nının geri emilimini sağlar (Newman ve ark, 1999).

Henle Kulbu

İnen, çıkan ince ve çıkan kalın olmak üzere üç ana kısımdan oluşur. Çıkan ince kısım hücreleri inen kısım hücrelerine benzerlik gösterir. Fakat suya geçirgenliklerinde farklılık vardır. Çıkan kalın kısmın son parçası glomerül, afferent ve efferent arteriöl ile yakın ilişki gösterir. Buradaki özelleşmiş hücre topluluklarına ise "Makula densa" denir (Newman ve ark, 1999).

Distal Tübül

Makula densadan başlar ve diğer tübüllerle birleşerek toplayıcı kanalları oluşturur. Distal tübülde Na-K-ATPaz ve karbonik anhidraz aktivitesi vardır (Newman ve ark, 1999).

Toplayıcı Kanallar

Korteks düzeyinde 8 kadar distal tübül birleşerek henle kulbuna paralel medullaya iner ve toplayıcı kanalı oluşturur. Toplayıcı kanallar en alt kısımda böbrek papillasının ucundan pelvise açılır (Newman ve ark, 1999).

Jukstaglomerüler Aparat

Henle kulbunun çıkan kalın kısmı Bowman kapsülüne oldukça yakın geçerken, tübül hücreleri “Makula densa’yı” oluşturur, arteriolar hücrelerse “Renin” içeren granüllerle doludur. Bu bölgeye “Jukstaglomerüler aparat” denir(Newman ve ark, 1999). Böbrek segmentleri ve temel fonksiyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

1.1.2 Böbreğin Fonksiyonları

Böbreğin başlıca fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir:

a. Böbreklerin Regülatuar Fonksiyonları

- organizmanın su ve plazma volümlerinin düzenlenmesi
- iç ortamın iyon dengesinin düzenlenmesi
- plazmanın onkotik basıncının düzenlenmesi
- asid-baz dengesinin düzenlenmesi
-

b. Metabolik Artık Ürünlerin Atılımı: Üre, ürik asit, kreatinin...

c. İlaçlar, Toksinler ve Metabolitlerin Detoksifikasyonu ve Atılımı

d. Ekstrasellüler Sıvı Hacmi Ve Kan Basıncının Hormonal Düzenlenmesi

- Renin-anjiotensin sistemi
- Renal prostaglandinler
- Renal kallikrein-kinin sistemi

e. Hormon Üretimi Ve Metabolizmasına Katkı: Eritropoietin, D vitamini...

f. Peptit Hormonların Yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...

g. Küçük Molekül Ağırlıklı Proteinlerin Yıkımı: Hafif zincirler, beta 2-mikroglobülin...

h. Metabolik Etki: Glutaminden amonyak oluşturulması; gliserol, fruktoz, amino asitlerin karbon iskeletlerinden glukoz oluşturulması (glukoneojenez).

Çizelge 1. Böbrek Segmentleri ve Fonksiyonları (Nature Clinical Practice Nephrology).

BÖBREK SEGMENTLERİ VE FONKSİYONLARI			
Segment	Genel fonksiyonlar	Spesifik fonksiyonlar	Mekanizmalar
Glomerül	180 L/gün plazma ultrafiltratı oluşturulur. Bu filtrat içeriği plazma proteinleri hariç, kana benzer.	Plazmadan su, inorganik ve organik solutlerin filtrasyonu; plazma proteinlerinin ve kan hücrelerinin retansiyonu	Kapiller endotel, lamina densa ve filtrasyon slitlelerinden geçişi sağlayan glomerüler hidrostatik (kan) basınç
Proksimal tübül	Glomerül filtrattaki suyun % 60-70'i, organik maddelerin % 99-100'ü ve Na ⁺ ve Cl ⁻ 'un % 60-70'i geri emilir.	<i>Reabsorbsiyon:</i> 1-Aktif: glukoz, diğer basit şekerler, amino asitler, vitamin ve iyonlar (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , HCO ₃ ⁻) 2-Pasif: Üre, Cl ⁻ , lipit soluble maddeler ve su <i>Sekresyon:</i> H ⁺ , NH ₄ ⁺ , kreatinin (distal tübüllerde olduğu gibi) ve fosfat	Uyarılmış transportu kapsayan taşıyıcı aracılı transport (glukoz, amino asit) veya karşı transport (H ⁺ ile) Difüzyon (solutler) veya osmozis (su) Na ⁺ ile karşı transport
Henle kulpu	Orijinal filtrattaki suyun % 25'i, Na ⁺ ve Cl ⁻ 'un % 20-25'inin geri emilimi	<i>Reabsorbsiyon:</i> Na ⁺ , Cl ⁻ Su	Na ⁺ -K ⁺ /Cl ⁻ taşıyıcıları yoluyla aktif transport Osmozis
Distal tübül	ADH stimülasyonuna bağlı suyun (genellikle % 5- veya 9L/gün) ve aldosterona bağlı Na ⁺ iyonunun emilimi	<i>Reabsorbsiyon:</i> Na ⁺ , Cl ⁻ , Na ⁺ (değişken) Su (değişken) <i>Sekresyon:</i> H ⁺ , NH ₄ ⁺ , Kreatinin, ilaçlar, toksinler	Kotransport (müşterek transport) Aldosteron ile düzenlenen, K ⁺ ile karşı transport ADH ile düzenlenen osmozis Na ⁺ ile karşı transport Taşıyıcı aracılı transport
Toplayıcı sistem	ADH aracılığıyla suyun (yaklaşık % 9.4 veya 16.9L/gün), aldosteron aracılığıyla Na ⁺ 'un geri emilimi	<i>Reabsorbsiyon:</i> Na ⁺ (değişken) HCO ₃ ⁻ (değişken) Su (değişken) Üre (yalnız distal kısımdan) <i>Sekresyon:</i> K ⁺ ve H ⁺ (değişken)	Aldosterona bağlı K ⁺ veya H ⁺ ile karşı transport Tübüler hücreler içerisinde oluşan difüzyon ADH aracılı osmozis Difüzyon Taşıyıcı aracılı transport
Vaza recta	Medullada emilen su ve solutlerin redistribüsyonu ve medulla konsantrasyon gradiyentinin stabilizasyonu	Reabsorbsiyon: Nefron ve toplayıcı sistem tarafından geri emilen solut ve su	Difüzyon ve osmozis

1.1.3 İdrar Oluşumu

İdrar oluşumu, nefronda **glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler geri emilim** olayları sonucunda gerçekleşir. Glomerüler filtrasyon, plazmanın filtrasyon membranından ultrafiltrasyonla süzülerek Bowman kapsülü aralığına geçmesidir. Glomerüler filtrasyonla günde 180-200 litre plazma ultrafiltratı oluşur (Guyton, 1989). Tübüler geri emilim ve sekresyon, proksimal tüpler, Henle kulpu, distal tüpler ve kollektör kanalların fonksiyonudur. Nefronun metabolik olarak en aktif kısmı olan proksimal tübül, glomerüler filtrat hacminin % 60-80'ninin; süzülen Na⁺ ve Cl⁻'un % 70'nin; K⁺, Glukoz, HCO₃⁻, fosfatın ve sülfatın çoğunun geri emilimini ve böbreklerden atılan H⁺ iyonunun % 90'nının atılımını sağlar (Guyton, 1989). Henle kulpunun inen kolunda su geri emilimi, çıkan kolunda Na⁺ geri emilimi olur ve idrar konsantre edilir. Ultrafiltratın osmolalitesi 600-1200 mosmol/kg'a kadar çıkar (Guyton, 1989). Distal tüplerde ve kollektör kanallarda H⁺ ve K⁺ iyonları filtrata salgılanır; su ve Na⁺ geri emilir. Distal tüplerde ve kollektör kanallarda Na⁺ geri

emilimi aldosteron tarafından, su geri emilimi antidiüretik hormon (ADH) tarafından düzenlenir (Guyton, 1989).

1.2 Metal Toksisitesi ve Etkileyen Faktörler

Periyodik tablodaki 106 elementin 84'ünü metaller oluşturur. Metallerin toksik etkileri yüzyıllardır bilinmektedir. Arsenik Rönesans döneminde yaygın kullanılan politik bir zehirdi. Cıvanın popüler şapkalar yapmak için kunduz derisiyle kaplanarak kullanımının 18. yy Avrupasında yaygın olduğu ve sonrasında imalatçılarda toksisite belirtileri görüldüğü bilinmektedir (Moyer, 1999). Birçok metal, insan ve hayvanlar için esansiyeldir. Esansiyel olanlar, eksikliklerinde olduğu gibi fazla miktarlarda alındıklarında da vücut homeostazını bozarak toksik etki oluşturabilirler. Otuza yakın metalin insanlarda toksisite oluşturduğu bilinmektedir.

Metaller ekosistemde doğal olarak bulunup, volkanlar, erozyon, yağmurlar, bakteriyal aktivite gibi doğal, fosil yakıt tüketimi, endüstriyel ve tarımsal insan faaliyetleri sonucu çevreye yayılırlar (Travis ve Haddock 1980, Florea ve ark.2006). Bu nedenle metallerin çevredeki serbest miktarı giderek artmakta ve organizmalarda birikimleri sürmektedir. (Nordberg ve ark. 1985, Han ve ark. 2002).

Bugün “**endüstriyel metaller**” olarak nitelendirilen yaklaşık 50 metal ve alaşımı çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Ayrıca metaller ve tuzları tıpta ve veteriner hekimlikte ilaç, pestisit (fungusit, insektisit, herbisit, rodendisit gibi) olarak da kullanılmaktadır. İnsan vücudu için esansiyel olan ve olmayan metaller başta besinler olmak üzere diğer bazı yollarla (su, hava gibi) alınmaktadır. Böylece “vücut metal yükü” oluşmakta; bazıları ise (alüminyum, kurşun ve kadmiyum gibi) yaş ile birikerek vücuttaki konsantrasyonları artmaktadır. Metaller, insanlar tarafından veya antropojenik olarak hava, su, toprak ve besinlere çevresel taşınım sonucu besinler ve içme suları ile organizmaya girebilirler. Besinlerin normal bileşeni olabildikleri gibi kirlilik olarak da bulunabilirler (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Metal toksisitesinin tanısını koymak zordur. Çünkü semptomlar nonspesifiktir. Metal toksisitesi tanısı 3 faktörün gösterilmesine ihtiyaç duyar (Moyer, 1999). Bunlar;

1. metale maruziyetin kaynağı,
2. metal toksisite semptomları,
3. uygun dokuda anormal metal konsantrasyonlarıdır.

Eğer bunlardan biri yoksa metal toksisitesinin kesin tanısı koyulamaz. Laboratuvar bu süreçte önemli bir rol oynar. Klinik uygulamada toksik elementlerin analizi kaynağı açıklanmamış böbrek hastalığı, bilateral periferik nöropati, mental fonksiyonlarda akut değişiklikler, nasal veya laringeal epitelde akut inflamasyon veya maruziyet hikayesi olan hastaların klinik takibinde düşünülmelidir (Moyer, 1999).

Metallerin toksik etkileri her metalin özelliğine göre değişmektedir. Ancak genel olarak metallerin hepsi birden fazla organ ve sistemi etkilemektedir. Bu nedenle metal zehirlenmelerinde “hedef veya kritik organ”, o metale en duyarlı olan etki yeri için kullanılmaktadır. Örneğin kadmiyuma en duyarlı organ böbrekler olmakla beraber karaciğer ve akciğerlerde de toksik etki görülür.

Metal toksisitesini etkileyen faktörler birkaç grupta incelenebilir:

Esansiyel elementlerle etkileşim

Bazı metaller metabolik olarak benzedikleri elementlerin yerine geçerek toksik etki gösterirler. Örneğin kurşun kalsiyuma benzer metabolizması ile kemik mineralizasyonunu, demir ve çinkonun yerini alarak da hem metabolizmasını etkiler (Moyer, 1999).

Metal-protein komplekslerinin oluşumu

Bazı metallerin proteinlerle kompleks oluşturması detoksifikasyon veya koruyucu mekanizma olarak tanımlanır. Örneğin metallothioneinler (sülfidril grubu içeren proteinler) kadmiyum, çinko, bakır ve diğer metallerle kompleks oluştururken, ferritin ve hemosiderin intasellüler demir-protein kompleksleridir (Moyer, 1999) .

Yaş ve gelişim durumu

Çocuklar ve yaşlılar metal toksisitesine yetişkinlerden daha duyarlıdırlar (Moyer, 1999) .

Metallerin kimyasal formu

Toksisiteyi önemli derecede etkiler. Cr^{+6} bileşiklerinin Cr^{+3} bileşiklerinden; alkil kurşun ve alkil civa bileşikleri anorganik formlarından çok daha toksiktir (Moyer, 1999) .

İmmün sistem

Civa, altın, platin, berilyum, krom ve nikel immün reaksiyonlar oluşturabilen metallerdir. Sistemik anafilaksi ve gecikmiş tipteki reaksiyonlar gibi çeşitli tipte alerjik reaksiyonlar oluşturabilirler (platinle oluşabilen deri ve bronşiyal hipersensitivite reaksiyonları, organik altın bileşikleri ile oluşabilen trombositopeni, nikel ve kroma maruziyetle gelişebilen kontakt dermatit, berilyum ve zirkonyumla oluşabilen granülomalar gibi) (Moyer, 1999) .

1.3 Toksik Metaller

1.3.1. Kadmiyum

Kadmiyum yer kabuğunda doğal olarak bulunan, yumuşak, gümüşbeyazı bir metaldir. Çevrede genellikle saf metal olarak değil, oksijen (kadmiyum oksit), klor (kadmiyum klorür) veya sülfür (kadmiyum sülfat, kadmiyum sülfid) gibi diğer elementlerle kombine olarak bulunur. Kadmiyum, endüstrilerde çinko, kurşun ve bakır ekstraksiyonunun kaçınılmaz yan ürünüdür. Gübre ve pestisitlerde bulunması nedeniyle, doğaya başlıca toprak yolu ile girmektedir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.3.1.1. Kadmiyum Maruziyeti

Kadmiyumun insanlar tarafından yüksek alımı başlıca gıdalar yoluyla olmaktadır. Kadmiyum bakımından zengin gıdalar insan vücudunda kadmiyum konsantrasyonunu oldukça arttırabilir. Karaciğer, mantar, kabuklu deniz ürünleri, midye, kakao tozu ve deniz yosunu bu gıdalara bazı örneklerdendir. Sigara, bir diğer önemli maruziyet kaynağıdır. Sigara içen kişilerin yanı sıra, tehlikeli atıkların bulunduğu bölgelerde veya havaya kadmiyum salan fabrikalara yakın bölgelerde yaşayan kişiler de ciddi derecede kadmiyuma maruz kalır. Bu tür yerlerde yiyecek, hava ve suya kadmiyum karışır. Kadmiyum maruziyeti inhalasyon ve oral olmak üzere iki şekilde gerçekleşir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

a. İnhalasyon

Madencilik, pil üretimi, lehimleme ve pigment üretim endüstrilerinde çalışan işçiler kadmiyum buharına veya tozuna maruz kalırlar. Kadmiyum maruziyetinin yan etkileri ilk kez kadmiyum pilleri üreten bir fabrikanın işçilerinde ortaya çıkmıştır (Friberg, 1950). Meslekleri dolayısı ile kadmiyuma maruz kalan işçiler çoğunlukla kadmiyum buharını veya kadmiyum tozunu inhalasyon yolu ile alırlar. Akciğerlerde mukosiliar temizlenme ile taşınan kadmiyum gastrointestinal sisteme geçer. Aynı

şekilde kadmiyum içeren sigara ve yiyeceklerle maruziyet sonucu sindirime geçen kadmiyum daha sonra gastrointestinal sisteme ulaşır (Adamson ve ark., 1979).

B. Oral Maruziyet

İnsanlarda oral maruziyet hakkındaki bilgiler kadmiyum ile kirlenmiş alanlarda ikamet eden kişilerin kanlarında ve idrarlarında yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Kadmiyum suda serbest iyon halinde, ancak yiyeceklerde metallothionein gibi proteinler de içeren çeşitli liganlarla kompleks oluşturmuş halde bulunur (Crews ve ark., 1989; Groten ve ark., 1990; Nordberg ve ark., 1986). Absorbsiyon, oluşan protein komplekslerine bağlı olmasına rağmen, kadmiyum iyonunun toksikolojik özellikleri bileşik yaptığı iyondan bağımsızdır.

Vücuda girdikten sonra plazmada bulunan kadmiyum albümine bağlanır. Kadmiyum karaciğere ulaştıktan sonra burada metallothioneine bağlanır ve kan dolaşımına geçer. Metallothioneine bağlı olan kadmiyum renal glomerüller ile filtre edilerek, proksimal tübül hücreleri tarafından tekrar absorblanır. Şu anki hipotez, kadmiyum bağlı egzojen metallothioneinin tübüler lizozomlarda degrade olarak serbest kadmiyum salması ve proksimal tübüler hücre metallothionein sentezini indüklemesidir. Renal hasarın sebebinin, serbest kadmiyum veya metallothioneine bağlanamamış aşırı miktardaki kadmiyum olduğu düşünülmektedir. Karaciğer ve böbrekteki metallothionein metabolizması maruziyet yolundan bağımsız olarak çalışır. Bununla beraber inhalasyonla alınan kadmiyum akciğerlerde, oral yolla alınan kadmiyum bağırsaklarda metallothionein indüklenmesini artırır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Herhangi bir yolla maruziyet sonucu absorbsiyonda, kadmiyum bütün vücuda dağılır ve hedef organlar olan böbrek ve karaciğerde toplanır. Yenidoğanda böbrekteki kadmiyum konsantrasyonu nerdeyse sifıra yakınken, yaş ile birlikte lineer olarak artar. Böbrekteki kadmiyum konsantrasyon eğrisi 40-50 aralığında plato yapar ve bu yaşlardan sonra düşmeye başlar. Karaciğerdeki kadmiyum konsantrasyonu da aynı şekilde yenidoğanda sıfır iken, 20-25 yaş aralığına kadar artar ve bu yaştan sonra artış oranı azalmaya başlar. Kısa süreli maruziyette karaciğer ve böbrek

kadmiyum konsantrasyonları kıyaslanabilir ancak, yüksek doz olmadığı sürece, uzun süreli maruziyette böbrekteki kadmiyum konsantrasyonu karaciğer konsantrasyonuna göre daha fazla olur. Kadmiyumun dokulardaki dağılımı ve tutunması yaş ile değişir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.3.1.2. Kadmiyum ve Böbrek

Kadmiyum toksisitesinde böbreğin başlıca hedef organ olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur. Böbreğin kadmiyuma olan hassasiyeti nikel-kadmiyum pillerinin üretildiği bir fabrikada çalışan işçilerin kadmiyum oksit tozu ve kadmiyum buharına maruziyetlerinin incelenmesi ile açığa çıkmıştır (Friberg 1950). Bu işçilerde yüksek oranda, proteinüri ve glomeruler filtrasyon hızında azalma ile karakterize anormal renal fonksiyon görülmüş; ve renal hasarın benzer bulguları meslekleri sebebiyle kadmiyuma maruz kalan işçilerde yapılan bir çok çalışma ile doğrulanmıştır (Adams ve ark., 1969; Beton ve ark., 1966; Bernard ve ark., 1979; Bonnell, 1955; Bustueva ve ark., 1994; Cai ve ark., 1990).

Kadmiyum alımıyla oluşan proteinüri, idrarda düşük moleküler ağırlığa sahip β 2-mikroglobulin, lizozim, ribonükleaz, immunoglobulin hafif zincirleri ve retinol-bağlayıcı protein gibi proteinlerin varlığı ile karakterizedir (Piscator, 1966). Düşük molekül ağırlığa sahip bu proteinler normal şartlarda glomerülden filtre olan ve proksimal tübüllerden geri emilen proteinlerdir ve artmış idrar atılımları, proksimal tübül hasarının bir göstergesidir. Kadmiyuma meslek maruziyeti sonucu albumin gibi yüksek moleküler ağırlığa sahip proteinlerin idrarla atılımı da bildirilmiştir (Bernard ve ark., 1979; Elinder ve ark., 1985b; Mason ve ark., 1988; Roels ve ark., 1989; Thun ve ark., 1989), ancak bunun glomerüler hasara mı bağlı olduğu (Bernard ve ark., 1979; Roels ve ark., 1989) yoksa ciddi tübüler hasarı mı yansıttığı (Elinder ve ark., 1985a; Mason ve ark., 1988; Piscator, 1984) konusu tartışmalıdır. Kadmiyum maruziyetine bağlı tübüler proteinüriye enzimler, amino asitler, glukoz, kalsiyum, bakır ve inorganik fosfatın azalmış tübüler emilimi eşlik edebilir (Elinder ve ark.,

1985a, 1985b; Falck ve ark., 1983; Gompertz ve ark., 1983; Mason ve ark., 1988). Bu solütlerin, özellikle renal enzimlerin, etkilenmiş insanlarda tübüler disfonksiyonu saptamada düşük molekül ağırlıklı proteinlerden daha hassas olduğu bildirilmiştir.

İnhalasyon yolu ile yüksek doz kadmiyum alanlardaki bir diğer etki böbrek taşı oluşumudur. (Elinder ve ark., 1985a; Falck ve ark., 1983; Kazantzis, 1979; Scott ve ark., 1978; Thun ve ark., 1989). Bu etkinin böbrek hasarına sekonder olarak oluşan kalsiyum metabolizması bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tübüler disfonksiyon, ancak kadmiyum renal kortekste belli bir eşik değere ulaşıncaya görülür. Bu eşik değeri, genellikle “**kritik konsantrasyon**” olarak adlandırılır. Bu değerin yorumlanmasında dikkatli davranılması gerekir, zira sabit bir değeri değildir ve bir dizi değerişikenden etkilenir (Foulkes, 1990). Kadmiyumun renal korteksteki artmış renal disfonksiyonla ilişkili kritik konsantrasyonu, kronik olarak kadmiyuma maruz kalan erişkin bireylerde bir dizi araştırmacı tarafından 200 µg/g yaş doku ağırlığı olarak belirlenmiştir. (Friberg ve ark., 1974; Kjellstrom ve ark., 1977a, 1984; Roels ve ark., 1983). Böbrek toksisitesi ile ilgili kantitatif bir çok değeriendirmede kümülatif doz (kadmiyum konsantrasyonu/maruziyet süresi) bağımsız değerişken olarak kullanılmıştır.

Kadmiyum alımının kesilmesi, işi nedeni ile kronik olarak maruziyet altında kalmış işçilerde genellikle proteinürinin azalmasını sağlamamaktadır (Elinder ve ark., 1985b; Mason ve ark., 1988; Piscator, 1984; Thun ve ark., 1989), bunun muhtemel nedeni, maruziyetin kesilmesinden sonra böbrek kadmiyum düzeyinin çok yavaş bir şekilde azalmasıdır. Böbrek hasarı, maruziyet kesilse de kötüleşmeye devam edebilir. Proteinüri ya da albuminuri nedeni ile maruziyetleri kesilen 23 hastada 5 yıl sonra normal yaşa bağılı azalmanın üstünde bir glomerüler filtrasyon hızı azalması saptanmıştır (Roels ve ark., 1989). Kadmiyum maruziyeti olan işçilerde son dönem böbrek yetmezliği sık rastlanan bir ölüm nedeni değildir ancak bazı kohort çalışmalarda bu oran, beklenen değerlerden daha yüksek çıkmaktadır (Elinder ve ark., 1985; Kazantzis ve ark., 1988).

Sonuç olarak kadmiyum renal kortekste birikmekte ve tubuler hasarı indüklemektedir (Barbier ve ark., 2005). Tubuler hasar ilk olarak düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin ve tübüler enzimlerin artmış idrar atılımı ile saptanır. Yüksek dozlarda kadmiyum maruziyeti olan kişilerde glomeruler disfonksiyonun da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (Järup ve ark., 1995; Kido ve ark., 1990; Roels ve ark., 1989). Uzun dönem düşük doz maruziyet durumunda glomerüllerin etkilenip etkilenmediği ise henüz bilinmemektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca sebeplerinden biri olan diabetin kadmiyuma bağlı böbrek hasarını arttırdığı bildirilmiştir (Buchet ve ark., 1990). Ayrıca hipertansiyon ve nefroroksik non-steroid anti inflamatuvar ilaçların kullanımı da kadmiyum ile etkileşime girebilir (Fored ve ark., 2001), ancak bu olası etkileşimlerin doğrulanması gerekmektedir.

İsveçte yapılan bir popülasyon çalışmasında, 53-65 yaş arası 820 kadın gönüllüden kan ve idrar örnekleri toplanmış ve yapılan çoklu lineer regresyon analizi ile kan ve idrar kadmiyum düzeylerinin idrar insan kompleks-oluşturucu protein ve *N*-asetil- β -D-glukozaminidaz düzeyleri ile tanımlanan renal tübül etkileri arasında anlamlı düzeyde korelasyon olduğu bulunmuştur (Akesson, 2005). Bu etkileşimin hiç sigara içmemiş kadınlarda, düşük maruziyet düzeylerinde dahi anlamlılığını koruduğu bildirilmiş, ayrıca glomerüler etkilenmenin göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızı ve kreatinin klirensi ile de anlamlı ilişki bulunmuştur. Anlamlı etkilenmenin ortalama idrar kadmiyum düzeylerinde (0.8 μ g/g kreatinin) bile gözlenmesi, araştırmanın ilginç sonuçlarından bir diğeridir. Sonuç olarak yapılan bu geniş çaplı araştırma ile kadmiyumun daha düşük düzeylerde de toksik etki yapabildiği, glomerüler etkilenmeye de neden olabildiği ve diabetli kişilerin daha fazla risk altında olduğu kanıtlanmıştır.

Kadmiyumun genel popülasyonda böbrek hasarına neden olacak seviyeleri tam olarak tanımlanmış değildir ancak işyeri maruziyeti ya da ciddi çevre kirliliklerinde gözlenen düzeylerden çok daha düşük dozlarda da toksik etki yapabildiği yönünde gittikçe artan kanıtlar mevcuttur (Alfven ve ark., 2000; Buchet ve ark., 1990; Järup ve ark., 2000; Noonan ve ark., 2002). Böbrek etkilenimi için gereken kritik değeri saptamak için yapılan çalışmalar hala büyük varyasyonlar

göstermektedir, dahası belirgin endüstriyel yayılımın olmadığı bölgelerde oturan populasyonlardaki olası etkiler de tanımlanmamıştır.

1.3.2. Kurşun

Kurşun, ağır, erime noktası düşük ve mavi-gri renkli bir metaldir. Ancak metal olarak bulunma yüzdesi düşüktür. Genellikle iki veya daha fazla element ile birleşik oluşturur ve doğada bu şekilde bulunur. Kurşun kolay şekil alabilen ve döküm yapılarak kullanılabilen bir metaldir. Diğer elementlerle birleşik yaparak çeşitli alaşımlar oluşturulabilir. Kurşun ve kurşunlu alaşımlar genellikle borularda, şarj edilebilen pillerde, tartılarda, mermi ve cephanelerde, kablo kaplamalarında ve radyasyondan korunma amaçlı yapılan tabakalarda kullanılır. En geniş kullanım alanı araba ve diğer araçlardaki akülerdir. Kurşun bileşikleri boya yapımında ve seramik cilasında kullanılır. Kurşunun insanlar ve hayvanlar üzerindeki zararlı etkileri ortaya çıktıkça bu alanlardaki kullanım da giderek azalmıştır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.3.2.1. Kurşun Maruziyeti

Kurşun toprakta, eski evlerde, eski meyve bahçelerinde, madencilik yapılan bölgelerde, endüstriyel alanlarda ve tehlikeli atık bölgelerinde bulunur. Tehlikeli atık atılan bölgelerin yakınında yaşayan kişiler solunum havasında, içme suyunda, yemeklerde kurşun ve kurşun bileşiklerine maruz kalır. Kurşun içeren borular döşenmiş su tesisatına sahip binalarda suyun asiditesi arttıkça, suya geçen kurşun miktarı da artar. Kurşun içeren eski tip boyalar ile boyanmış evlerde kurşun tozuna maruziyet yüksek olur. İşlek otoban yakınlarında topraktaki kurşun içeriği yüksek olduğundan, dolaylı maruziyet düzeyi de yüksek olur. Pestisit olarak kurşun arsenat kullanılan ekim alanlarında kurşun maruziyeti olabilir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Yiyecekler de az miktarda da olsa kurşun içerebilir. Yapraklı yeşil sebzeler yüzeylerine kurşun tozu yapıştığından dolayı kurşun içerebilir. Sigara içilmesi ile az miktarda kurşuna maruziyet söz konusudur. Kurşunla lehimlenmiş konserve kutuları da diyet ile kurşun alımına neden olur. Kurşun içeren tozlara ve materyallere deri yolu ile maruziyet çok sık olmaktadır. Çeşitli saç boyaları, kozmetikler ve boyar maddeler kurşun asetat içermektedir. Ucuz makyaj malzemeleri de kurşun içerebilir ancak deri yolu ile maruziyette vücuda kurşun girişi fazla miktarda olmaz (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Kurşun genellikle havadaki tozların ve kimyasalların solunması ile alınır, akciğerlere geçtikten sonra hızla vücudun diğer bölgelerine taşınır. Büyük partiküller akciğerlere geçemeyeceğinden, ağızdan yutulma yolu ile alınır. Aynı zamanda kurşun içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi de ağız yolu ile olur. Yutma yolu ile vücuda giren kurşunun kana geçme oranı, yaş ve alınan maddenin mide suyunda çözünbilme miktarı ile orantılıdır. Çocuklarda gastrointestinal sisteme ulaşan kurşunun %42'si emilirken yetişkinlerde bu oran %5-15 arasındadır (Goyer, 1991). Deri yolu ile maruziyette, yıkama olmazsa kana geçiş söz konusudur. Ayrıca kurşun bulaşan elle yiyecek tüketilmesi kurşunun sindirime geçmesine neden olur. Bununla birlikte sıyrık veya açık yara var ise kurşun içeren kimyasallara deriden maruziyet zarar verici olabilir. Genel olarak deriden maruziyet toksik açıdan fazla etkili değildir.

Kurşun vücuda girdikten sonra karaciğer, böbrek, akciğer, beyin, kas ve kalp dokusuna taşınır. Birkaç hafta sonra kemik ve dişlere geçer. Yetişkinlerde alınan kurşunun %94'ü kemik ve dişlerde bulunur. Çocuklar da ise %74'ü kemiklerde depolanır. Kurşunun bir kısmı kemiklerde yıllar boyunca kalırken, bir kısmı hamilelik, veya kemiğin kırılması gibi nedenler ile kemiklerden kana ve diğer organlara geçer (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Vücuda giren kurşun farklı formlarına dönüşmez. Kemiklerde depolanmayan kısım idrar ve feçes ile atılır. Yetişkinlerde alınan kurşun miktarının %99'u birkaç

hafta içinde idrar ve feçes ile atılırken, çocuklarda ancak %32'si atılabilir. Maruziyet devam ederse bu eliminasyon miktarı düşer, kurşun dokularda ve özellikle kemiklerde depolanmaya başlar (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.3.2.2. Kurşun ve Böbrek

Kurşunun nefrotoksitesisi, proksimal tübüler nefropati, glomeruler skleroz ve interstisyel fibroz ile karakterizedir (Diamond, 2005; Goyer, 1989; Loghman-Adham, 1997). Yüksek dozda kurşuna maruziyette insanlardaki fonksiyonel bozukluklar, enzimüri, düşük veya yüksek moleküler ağırlıklı proteinuri, organik anyonlar ve glukozun taşınmasında düşme ve glomerular filtrasyonun deprese olması olarak ortaya çıkabilir. Glomerular filtrasyon hızı, kreatinin klirensı veya serum kreatinin konsantrasyonları ölçülerek takip edilir. Enzimüri için, üriner N-asetil-D-glukozamidaza (NAG) bakılır. Alanin amino peptidaz, alkalen fosfataz ve glutamil transferaz gibi proksimal tübül enzimlerin atılımındaki azalma, NAG atılımındaki artma ile beraber görülür (Pergande ve ark., 1994).

1.4 . İz Elementler

İz elementler yaşam için esansiyel inorganik moleküllerdir. İnsan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram veya daha az düzeyde bulunurlar. İki değerlikli elementler, özellikle çinko, bakır ve demir hücre homeostazında önemli bir yere sahiptir ve nükleik asid ve protein sentezi, enzimatik reaksiyonlar, membran stabilizasyonu, immun sistem fonksiyonları, antioksidan savunma mekanizmaları gibi bir çok fizyolojik fonksiyonu yerine getirirler. Bu metaller düşük konsantrasyonda olmalarına rağmen insan sağlığında ve birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadırlar (Friberg ve ark.1986).

1.4.1. Çinko

Çinko yeryüzünde en çok bulunan elementtir; toprakta, suda, havada ve hemen hemen tüm yiyeceklerde bulunur. Saf elemental ve metal formunda mavimsi-beyaz renkte ve parlaktır. Toz halindeki çinko patlayıcıdır, uzun süre nemli yerlerde tutulursa patlayabilir. Metalik inko endüstride birçok alanda kullanılır. Kaplama elik ve demir ile birlikte galvanizleme için kullanılır. Aynı zamanda pirinç ve bronz alaşımların içinde de çinko bulunur (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Çinko hemen hemen bütün hücrelerde bulunması zorunlu bir mineraldir. İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşmesini sağlayan yaklaşık 100 çeşit enzimi aktif hale gelmesi için uyarır. Çinko sağlıklı bir bağışıklık sisteminin oluşmasında etkilidir, yaraların iyileşmesi için gereklidir, vücudun tat ve kokuları algılamasına yardımcı olur ve DNA sentezi için gereklidir. Ayrıca inko hamilelik, çocukluk ve büyüme döneminde normal büyüme ve gelişmeyi sağlar (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Gıdaların çoğunda fazla miktarda çinko bulunur. Bir porsiyon istiridye diğerlerinden daha çok çinko içerir. Çinko bulunduran diğer faydalı gıdalar: kırmızı et, kümes hayvanları, kabuklu deniz ürünleri, fasulye, fındık, bütün hububatlar, zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıl ürünleri ve süt ürünleridir. Çinkonun hayvansal proteinlerin fazla olduğu gıdalardan emilimi bitkisel proteinlerin olduğu ürünlerden daha kolaydır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999). Çinkonun vücuttaki elverişliliği (vücutta bulunabilirlik ve kullanılabilirlik oranı) ette, sütte ve denizden elde edilebilen gıdalarda oldukça yüksektir çünkü bu gıdalar çinkonun emilimini azaltıcı maddeler bulundurmamanın aksine emilimi arttırıcı bazı amino asitleri (sistein ve metiyonin) bulundurmaktadırlar. Fitatlar; tahıllı ekmeklerde, tahıl ürünlerinde, baklagillerde ve bazı diğer ürünlerde bulunan ve çinkonun emilimini azaltan bir maddedir, bundan dolayıdır ki tüm tahıl ürünlerinde ve bitkisel proteinlerde bulunan çinko vücutta daha az etkilidir. Mayaların enzimatik aktiviteleri gıdalardaki phytic asit oranını düşürür bundan

dolayı mayalanmış tahıl ekmeklerindeki çinko vücutta, mayalanmamış olanlardaki çinkodan daha etkilidir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Çinkonun Avrupa Birliğince tavsiye edilen günlük alım miktarı 15 mg' dır. Çinkonun besleyici durumunu bulabilmek için kullanılabilecek hassas bir indikatör olmadığı için birkaç belirleyici unsur kullanılarak bu elementin eksikliğini gidermek için günlük alınması gereken miktar hesaplanmıştır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.4.1.1. Çinkonun Vücuttaki görevleri

Hücrel mekanizmaların birçoğu çinkoya bağlıdır. Çinko büyüme ve gelişmede, bağışıklık düzeninde, nörolojik fonksiyonlarda ve hücrelerin çoğalmasında önemli role sahiptir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999). Çinkonun fonksiyonları üç guruba ayrılabilir 1) katalitik, 2) yapısal ve 3) düzenleyici

Çinkonun katalitik rolü

Yaklaşık 100 farklı enzim çeşidinin kendileriyle ilgili reaksiyonları katalizleme etkileri çinkoya bağlıdır. Bütün bilinen enzim gruplarında çinkoya bağımlı enzimler bulunmaktadır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Çinkonun yapısal rolü

Çinko protein ve hücre zarlarının yapısında önemli rol oynamaktadır, parmağa benzer yapısı çinko parmak motifi olarak bilinir ve birçok proteinin yapısının sağlamlığını sağlar. Hemen hemen bütün biyolojik olaylarda makromoleküller arasında interaksiyonlar söz konusudur. Bu etkileşmeler makromoleküller içinde bulunan spesifik bir bölgede gerçekleşir (Berg ve Shi, 1996). Çinkonun

transkripsiyon faktörlerindeki yapısal rolü ilk defa 1983'te (transcription factor III A: TF III A) gösterildi. Daha sonra yapılan çalışmalarda TF III A' da küçük çinko bazlı bölgeler belirlendi (çinko parmakları). Biyokimyasal olarak bütün özellikleri ile tanımlanmış 10'un üzerinde "çinko parmaklar" mevcuttur. Çinko içeren bu kompleks DNA'nın çift sarmalının büyük yarığına yerleşir ve DNA bazları işe etkileşim yapar. Böylece biyolojik açıdan nükleik asit ve diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol alır (Berg ve Shi, 1996).

Çinkonun düzenleyici rolü

Proteinlerin transkripsiyonunda DNA'ya bağlanan bölgeyi tayin eden yer bazındaki tek çinko atomu ile belirlenir. DNA' nın ilgili bölgesinde transkripsiyon işlemi ve gen ekspresyonu başlar. Bu model östrojen, testosteron ve vitamin D'yi içeren nükleer hormonal reseptörlerde de tanımlanmıştır (Berg ve Shi, 1996; Rhodes ve Klug, 1993). Çinko aynı zamanda hücrelerin uyarılmasında, hormonların salgılanmasında ve sinir uyarılarının iletilmesinde rol almaktadır. Son zamanlarda çinkonun apoptosiste, büyüme ve gelişme için kritik olan bir çok hücrel işlevde etkili olduğu gözlenmiştir (Zalewski ve ark., 1994).

1.3.3.2. Çinko Eksikliği

Çinko (Zn) eksikliği nadiren rastlanan bir durumdur, fakat yaygın olarak çinko alımının yetersiz olduğu zamanlarda, emiliminin çok zayıf olduğu zamanlarda, vücuttaki çinko kaybı arttığı dönemlerde ya da vücudun çinko gereksiniminin arttığı zamanlarda (14 – 16 yaşlarında) görülebilir.

Çinkonun tüm canlılar için esansiyel olduğu 100 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. İnsan sağlığı açısından öneminin anlaşılması ise son yıllarda olmuştur. Prasad, İranlı bir grup çocukta, gelişme geriliği, hipogonadizm, mental letarji, hepatosplenomegali, geophagia, demir eksikliği ve deri değişiklikleri içeren bir klinik sendromda Zn eksikliğini ilk defa göstermiştir (Prasad ve ark., 1963).

Taylor ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda çinko kısıtlamasının 15. gününden sonra endojen çinko eksresyonunun % 50 oranında azaldığını göstermişlerdir. Bu adaptasyon mekanizmasının işlemesi ile insan normal olarak diyetindeki çinko yetersizliğini kısa bir süre için, yaklaşık 7 hafta kadar tolere edebilir (Taylor ve ark., 1991). Diyetteki çinko eksikliği aylar ve yıllarca devam ederse (kronik hafif çinko eksikliği) bu durum sağlık yönünden önem kazanır. Uzun süren eksikliklerde homeostazda adaptasyon mekanizmaları bozulur, etkili şekilde çalışmaz (Taylor ve ark., 1991; Lee ve ark., 1993).

Sonuç olarak çinko eksikliği çeşitli ve ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Büyümenin gecikmesinde, male hypogonadism, sinirlerin duyarlılığında (karanlığa adaptasyonda ve tat algılamada anormalliklere), yaraların iyileşmesinde gecikmelere, bağırsıklık sisteminde anormalliklere neden olabilir ve kognitif özellikleri bozabilir. Bu rahatsızlıklar çinkonun tekrar eski seviyesine gelmesiyle düzelir. Hamile bayanlarda çinko eksikliği hamilelik döneminin uzaması, anormal tatlar algılanması, sağlıksız doğum yapılması, zayıf kanamalar ve fetüs üzerindeki risklerin artması gibi sorunlara neden olabilir.

1.4.1.3. Çinko Toksisitesi

Normal bir beslenme düzeninde çinkodan dolayı herhangi bir zehirlenme oldukça düşük bir olasılıktır. Keskin bir çinko zehir etkisinin ortaya çıkması ancak galvanizlenmiş kaplarda bulunan yiyecek ve içeceklere bu kaplardan çinkonun bulaşması ve bu kontamine olan gıdaların tüketilmesiyle mümkündür. Bu tür rahatsızlığın çeşitli göstergeleri vardır bunlar; karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Sadece günde 225 – 450 mg çinko alınması kusmaya neden olabilir, günde 50 ile 150 mg alınması durumunda hafif bir bağırsak sıkıntısının gözlenebildiği belirtilmiştir. Çinko oksit dumanının solunması halinde, metal dumanı kaynaklı ateşli rahatsızlık gözlenmiştir. Bol miktarda terleme, güçsüzlük ve hızlı soluk alıp verme gibi belirtileri vardır ve bu belirtiler çinko oksit'e maruz kalındığında 8 saat içinde gözlenir ve etkisi 12 ile 24 saat sürebilir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.4.2. Bakır (Cu)

Bakır insanlar ve hayvanlar için gerekli bir iz elementtir. Vücutta bakır Cu^{1+} (cuprous) ve Cu^{2+} (cupric) formlarında değişkenlik gösterirken, vücuttaki bakırın büyük çoğunluğu Cu^{2+} formundadır. Bakırın oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerinde kolaylıkla elektron alıp vermesi nedeniyle son derece önemli bir element olmasının yanı sıra serbest radikallerin uzaklaştırılmasında da rol oynamaktadır. Bilim adamları bakırın vücuttaki fonksiyonları ile ilgili yeni çalışmalar planlamaktadır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Bakır birçok gıdada bulunmakta ve en çok da organ etlerinde, kabuklu deniz ürünlerinde, fındık ve tohumlarda bulunmaktadır. Buğday kepeği ve bütün tahıl ürünleri de bakır için iyi bir kaynaktır. Bitkilerin yetiştiği topraklardaki mineral miktarları değişkenlik gösterdiğinden, bitkilerdeki bakır miktarı da değişebilir. Bakır için tavsiye edilen günlük alım miktarı 0.9 mg/gün olarak belirlenmiştir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Maksimum bakır absorpsiyonu duodenum ve midede gerçekleşir. İntestinal mukozadaki bakır, SH grubu yönünden zengin bir protein olan metalotiyonine (merkaptit formunda) bağlanır. Metalotiyonein bakır emilimindeki rolü açık olmamakla birlikte aşırı absorpsiyonu engelleyici özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir. Çinko ve kadmiyum gibi diğer metal iyonları SH bağlanma bölgesi için bakır ile yarışır. Gıdalarla alınan bakırın %50-80'i absorbe edilir. Bakır emilimini birçok faktör etkiler; cinsiyet (kadınlar erkeklere göre daha fazla absorbe ederler), sindirilen miktar, kimyasal form, diğer diyet bileşenleri, diğer eser elementler, sülfat, aminoasitler, fiber ve fitatlar. Absorpsiyonu mukozadaki metalotiyonein miktarıyla orantılıdır. Temel olarak aktif mekanizma ile oluşur. Diffüz olarak tutulmuş ince barsak hastalığında (örneğin: sprue, lenfosarkom, skleroderma gibi) bakır absorpsiyonu bozulmuştur (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Absorbe edilen bakır, Cu-albumin ya da Cu-histidin kompleksi şeklinde depo yeri olan karaciğere taşınır. Karaciğerden, plazmadaki bakırın %95'ini oluşturan seruloplazmin olarak salınır. Birçok transport mekanizmaları ile bakır içeren enzimlerin bulunduğu bölgelere taşınır. Bu mekanizmalar seruloplazmin, transcuprein, Cu-albumin ve Cu- aminoasit kompleksleridir.

Yetişkin bir kişi 80-150 mg bakır içerir. Doku konsantrasyonları 1.5-2.5 µg/g'dır. Temel depo yeri olan karaciğerde 30-50 µg/g düzeyinde bulunur (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Primer olarak bakır absorbe edilmeyen diyet bakır, bilier ve GIS sekresyonları ile atılan bakır olarak feçesle atılır. Bilier ekskresyon 0.5-1.3 mg/dL'dir. İdrar ve ter olarak diyetle alınan miktarın % 3'ünden daha azı atılır. Ortalama diyet 2.5-5 mg bakır içerir. Bakır homeostazisinde karaciğer anahtar organdır, karaciğerde depolanır ve seruloplazmin olarak belirli kan seviyesini sağlamak üzere salınır. İntestinal absorpsiyon mekanizması, bilier ekskresyon regülasyonu ve renal reabsorpsiyon bakır homeostazisinin düzenlenmesinde önemlidir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.4.2.1. Bakırın Vücuttaki Görevleri

Bakır, bazı elzem enzimlerin yapısında bulunan çok kritik ve fonksiyonel bir bileşendir. Bu enzimler koproenzimler olarak bilinirler. Bakıra bağımlı bazı fizyolojik fonksiyonlar aşağıda tartışılmaktadır.

Enerji üretimi. Bakıra bağımlı sitokrom *c* oksidaz enzimi hücresel enerji üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Sitokrom *c* oksidaz enzimi, moleküler oksijenin (O₂) suya (H₂O) indirgenmesini artırarak elektriksel bir enerji üretir ve daha sonra bu enerji mitokondri tarafından ATP (hayati enerji depo molekülü) üretiminde kullanılır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Bağ doku oluşumu. Güçlü ve esnek bağ dokuların oluşması için gerekli kollajen ve elastinin karşı karşıya bağlanmaları için diğer bir enzim olan lisil oksidaz gereklidir. Lisil oksidaz enzimi kan taşıyıcıları ve kalpteki bağ dokuları arasında bütünlük sağlanmasına yardımcı olur ve kemik oluşumunda rol oynar (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Demir metabolizması. Krom içeren iki enzim olan seruloplazmin (feroksidaz I) ve feroksidaz II, Fe^{2+} 'yi (ferrous demir) Fe^{3+} 'e (ferric demir) yükseltme kapasitesine sahiptir. Fe^{3+} formu da transferrin proteinine yüklenerek kırmızı kan hücreleri oluşturan bölgelere taşınır. Fizyolojik olarak, bakır içeren bu enzimlerin aktivitesi, net olmamakla beraber, demirin depolardan diğer bölgelere taşınımı bakır eksikliğinde bozulmaktadır. Bu da bakırın demir metabolizmasındaki etkisini desteklemektedir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Merkezi sinir sistemi . Beyin ve sinir sisteminin normal fonksiyonları için gerekli reaksiyonlar bakıra bağlı enzimler (küproenzimler) tarafından katalizlenmektedir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Sinirlerin iletimi. Dopamin-b-monooksijenaz enzimi dopamin'in bir metaboliti olan noradrenalin'e dönüşmesini katalizler (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Sinirlerin iletiminin metabolizması . Monoamin oksidaz (MAO) enzimi sinir iletkenleri olan noradrenalin, adrenalin, ve dopamin'in metabolizmalarında rol oynamaktadır. MAO enzimi ayrıca serotonin ayrışımında rol almaktadır. Bundan dolayı MAO enzimi inhibitörleri antidepresan olarak kullanılmaktadır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Miyelin oluşumu ve bakımı . Miyelin kılıfı fosfolipidlerden oluşmuştur ve miyelin sentezi sitokrom c oksidaz enzimi aktivitesine bağlıdır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Miyelin oluşumu . Tirozinaz enzimi melanin pigmenti oluşumu için gereklidir. Melanin pigmenti, melanocytes olarak adlandırılan hücrelerde oluşur ve bu pigment saç, deri ve gözlerin renklenmesinde rol oynar (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Superoxide dismutase . Superoxide dismutase (SOD) enzimi serbest radikallerin hidrojen perokside dönüşmesinin katalizlenmesinde bir antioksidan olarak görev alır. Daha sonradan hidrojen peroksit diğer antioksidan enzimlerinin yardımıyla suya indirgenir. SOD enziminin iki formu bakır içermektedir. 1) bakır/çinko SOD; çoğunlukla kırmızı kan hücrelerinde bulunur ve 2) hücre dışı SOD; akciğerde yüksek miktarda, kan plazmasında düşük miktarda bulunan bir enzimdir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Seruloplazmin . Bakır içeren seruloplazmin proteini serumda antioksidan olarak görev alır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Genlerin düzenlenmesi . Özel bazı genlerin ekspresyonunda bakıra bağlı transkripsiyon faktörlerinin önemli bir rolü vardır. Böylece hücrenel bakır, özel genlerin ekspresyonu artırarak veya engelleyerek protein sentezini etkileyebilir. Bakır/çinko superoksidge dismutase, katalaz ve bakırın hücre içinde depolanmasıyla ilgili proteinler gibi bakıra bağlı transkripsiyon faktörleri sayesinde genler düzenlenir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.4.2.2. Bakır Eksikliği

Klinik olarak bakır eksikliği çok yaygın değildir. Ciddi bakır eksikliklerinde, bakır serumu ve seruloplazmin değerleri %30 değerine düşebilir. Bakır eksikliğinin en bilinen klinik durumu anemidir ve bu aneminin demir eksikliğiyle bir alakası yoktur ve bakır takviyesi alınarak tedavi edilebilmektedir. Bakır eksikliği aynı zamanda nötrofil (nötropeni) olarak bilinen beyaz kan hücrelerinin sayısının çok düşük değerlere düşmesi ile de sonuçlanabilmektedir. Bu durumda vücudun hastalıklara karşı direnci düşer. Bakır alımı eksik olan erken doğan bebeklerde ve küçük

çocuklarda osteoporoz ve kemik gelişiminde bazı anormallikler riski bulunmaktadır. İnek sütü bakır açısından fakirdir ve sadece inek sütüyle beslenen bebek ve çocuklarda bakır eksikliği daha sık gözlenmektedir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.4.2.3. Bakır Toksisitesi

Bakır toksisitesi genelde çok nadirdir. Akut bakır zehirlenmesinin başlıca belirtileri karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi daha fazla bakır sindirimini ve emilimini engelleyen belirtilerdir. Daha ciddi akut bakır zehirlenmeleri ciddi karaciğer hastalıklarına, böbrek rahatsızlıklarına, kusmaya ve ölüme dahi neden olabilmektedir. Bakıra uzun süreli maruz kalınması karaciğer rahatsızlıkları ile sonuçlanmaktadır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Genellikle, sağlıklı bireylerin 10,000 µg (10 mg) kadar günlük bakır alımı karaciğere zarar vermez. Ayrıca bakır metabolizmasını etkileyen genetik bozukluklarda (Wilson hastalığı, Hintli çocukluk sirozu, idiopatik bakır zehirlenmeleri), bakır az miktarlarda alınsa bile kronik bakır zehirlenmesi bulguları ortaya çıkabilir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

1.5. Otopsi Materyalinde Metallerin Aranmasının Anlamı

Çevre kirliliği ilk defa kentsel yaşamın başlaması sonucu ortaya çıkmış ve endüstriyel gelişmeye paralel olarak da artmıştır. Özellikle yirminci yüzyılın ikinci yarısında, nüfus artışıdaki hızlanmaya bağlı olarak artan çevre kirliliği, yaşam kaynaklarının daha fazla kirlenmesine neden olmuş ve sonuçta ekosistemin bozulması giderek çok daha ciddi bir hal almıştır. Doğal dengeyi bozan bu kirlletici unsurlar şu şekilde gruplandırılabilir: Organik maddeler, endüstriyel atıklar, petrol türevleri, yapay tarımsal gübreler, deterjanlar, radyoaktivite, pestisidler, inorganik

tuzlar, yapay organik kimyasal maddeler ve atık ısı. Ağır metaller bu sınıflandırmaya göre, endüstriyel atıklar ve bazı pestisidler içinde yer alıp ekolojik dengeyi tehdit eder düzeye ulaşmaktadır (Yarsan ve ark., 2000) .

Toksik elementlerin bir çoğu, spesifik biyokimyasal prosesler ve/veya organelleri hedef alarak multipl organ sistemlerini etkiler. Elementlerin toksik etkileri, serbest metal iyonu ile spesifik hedef proteinin etkileşimini kapsar. İz elementlerin taşınmasında görevli olan çeşitli hücreler, örneğin kas, karaciğer, renal tübüler ve gastrointestinal hücreler de toksisiteye yatkındır. Elementlerin çoğu hücre içinde bulunur ve ağır metaller maruziyeti takiben dokularda birikir. Kan ve idrar örnekleri, yalnızca örnek alınması sırasında dolaşımında bulunan element konsantrasyonunu yansıtabilir. Saç analizleri geçmiş maruziyet hakkında fikir verebilir ancak her zaman total vücut yükünü yansıtmayabilir. Bu nedenle kronik maruziyetin araştırılmasında doku çalışmaları kullanılmaktadır (Bush ve ark., 1995).

Kurşun ve kadmiyum gibi toksik metallerin hedef organı reabsorbe edildikleri ve biriktikleri organ olan böbreklerdir (Kjellstrom 1971, Nordberg ve Kjellstrom 1979, Satarug ve ark 2004, Barbier ve ark.2005). Bu nedenle toplumların toksik metallere maruz kalmalarının göstergesi öncelikli olarak böbrekler olduğundan otopsi dokusu metal düzeyi belirleme çalışmalarında birçok ülke ve yöre için böbrekler üzerinde çalışılmıştır (Elinder ve ark. 1976, Aalbers ve ark. 1987, Muramatsu ve Parr 1988,Cikrt ve ark. 1990, Alessio ve ark 1993, Barregard ve ark. 1999, Bem ve ark. 1993, Benes ve ark . 2000, Satarug ve ark 2002, Bocio ve ark. 2005). Bu bilgilere ulaşılarak toplumsal korunma için gerekli önlemlerin alınabileceği ve metal maruziyetinin azaltılabileceği düşünülmektedir (Friis ve ark. 1998).

1.6. Otopsi Çalışmalarında Bulunan Sonuçlar

Toplumların çevresel maruziyetinin belirlenmesi amacıyla yapılmış bir çok otopsi çalışması mevcuttur (Bush ve ark., 1995; Rahil-Khazen ve ark., 2002; Uetani ve ark.,

2006; Tora ve ark., 1995; Friis ve ark., 1998; Honda ve ark., 1987; Garcia ve ark., 2001; Livingston 1972). Otopsi çalışmalarında bulunan böbrek korteksi metal konsantrasyonları, bizim bulduğumuz sonuçlarla karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla 'Tartışma' bölümünde Çizelge 10-13'de gösterilmiştir.

Yapılan doku çalışmaları içinde Japonya özel bir öneme sahiptir. Kadmiyumun en önemli kronik zehirlenmesi Japonya'da görülmüştür. İtai-İtai olarak adlandırılan bu vaka, maden atıkları ile kontamine olmuş nehir sularıyla sulanan kadmiyum içeriği yüksek pirinçle beslenen insanlarda görülmüştür. Japonya'da Jinzu nehri tarafından beslenen Toyama Bölgesi en ciddi maruziyetin olduğu alan olarak belirlenmiştir. Bu bölge, Japon Hükümeti tarafından Itai-itai hastalığının sebebi olarak çevresel kadmiyum maruziyetinin yasal olarak kabul edildiği bölgedir. Diğer yandan 2006 yılında yapılan bir çalışma ile Japonya'da kirlenmiş olarak kabul edilmeyen bölgelerde yaşayan insanlarda da kadmiyum toksisitesinin görülebildiği, bu nedenle farklı bölgeler için doku çalışmalarının yapılmaya devam etmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (Uetani ve ark., 2006).

Çevresel kadmiyum, 1960'lı yılların sonlarında Japonya'daki çalışmaların ardından bir toplum sağlık tehlikesi olarak kabul edilmiştir. Belçika'dan bildirilen tübüler proteinüri ile görülen böbrek disfonksiyonunun prevalansındaki artış kadmiyumun toplum sağlığı ile ilişkili bir çevresel kirlenici olduğu yönündeki tartışmaları arttırmıştır (Buchet ve ark., 1990). İsveç'te yapılan çalışmalar, böbrek korteksindeki kadmiyum düzeylerinin, tahıl ve topraktaki konsantrasyon artışına paralel olarak arttığını göstermiştir (Elinder ve ark., 1976; Kjellström ve ark., 1975; Andersson ve ark., 1985). 1998 yılında Friis ve ark., İsveç'teki böbrek korteksi kadmiyum düzeylerinin geçen süre içinde azaldığını bildirmişlerdir.

Farklı ülkelerdeki metal düzeyleri, çeşitli çalışmalarla bildirilmiş ve çalışılan bölgeler için gerek duyulduğunda uyarılar yapılmıştır (Honda ve ark., 1987; Kido ve ark., 1988; Nogawa ve ark., 1986; Sumino ve ark., 1975; Lopez-Artigues ve ark., 1995; Subramanian ve ark., 1985; Saltzman ve ark., 1990; Piscator ve Lind, 1972; Spicket ve Lazner, 1979; Elinder ve ark., 1976; Garcia ve ark., 2001; Drasch ve ark.,

1997; Takacs ve Tatar, 1987; Schuhmacher ve ark., 1993; Lyon ve ark., 1989; Rahil-Khazen ve ark., 2002; Benes ve ark., 2000).

Türkiye’de Bursa ve çevresinde yaşamış olan bireylere ait otopsi böbrek korteks-medulla karışımında yapılan çalışmada kadmiyum ve kurşun düzeyleri belirlenmiştir (Yılmaz, 2002).Ancak ülkemizde otopsi böbrek örneklerinde yapılmış ve toksik metallerle iz elementler arasında bağıntı kuran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmanın amacı, toksikolojik önemi olan ve çevrede yaygın olarak bulunan kadmiyum ve kurşun gibi metaller ile çinko ve bakır gibi esansiyel elementlerin otopsi olgularında dokulardaki düzeyinin belirlenmesidir. Bu çalışmada Ankara ve çevresinde yaşamış ve zehirlenme dışı nedenlerden dolayı öldüğü bilinen bireylerin, otopsi dokularındaki toksik metal düzeyini belirleyerek maruziyetin engellenmesi için gerekli uyarıların yapılması da amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

- 1 Örnekler
- 2 Kimyasal Malzemeler
- 3 Aletler

2.1.1 Örnekler

Otopsi doku örnekleri Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığına 2007 haziran – kasım 2007 tarihleri arasında gelmiş olan erişkin (18 yaş üstü), zehirlenme şüphe ve bulgusu olmayan otopsi olgularından alınmıştır. Böbrek korteksinden önerildiği şekilde (Gerhardsson ve ark. 2002) paslanmaz çelik bıçaklarla kesilerek yaklaşık 1 grlık parçalar alındı ve polipropilen tüplere konularak analiz yapılmaya kadar – 20°C de saklandı. (Aalbers ve ark. 1987).

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- | | |
|---|-----------|
| 1. Pb Standart- AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE | 1 litre |
| 2. Cd Standart- AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE | 1 litre |
| 3. Cu Standart- AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE | 1 litre |
| 4. Zn Standart- AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE | 1 litre |
| 5. Triton X Scharlau | 250 ml |
| 6. Nitrik asit | 2,5 litre |

2.1.3. Kullanılan Aletler

1. Varian AA24OFS Fast Sequential Atomik Absorbsiyon Spektrometresi
2. Varian AA240Z Zeeman zemin düzeltmeli Atomik Absorbsiyon Spektrometresi

3. Varian GTA 120 Grafit Tüp Atomizör
4. Varian GTA Grafit Komponent Tüp
5. Pothtech Elkay Örnek Kabı 2 ml
6. Merck Amonyum dihidrojen fosfat 500 g
7. Asetilen tüp
8. Argon tüp
9. Hassas terazi-Mettler Toledo 4 digit
10. Mars X press mikrodalga fırın
11. MIRAK magnetik karıştırıcı
12. Ph metre Seven Multi Mettler Toledo
13. Human UP 900 Scholar-UV Su saflaştırma sistemi
14. Santrifüj Heraeus Sepatech Labofyge 200
15. Memmert Etüt
16. Otomatik pipetler
17. Polipropilen tüpler
18. Cam malzemeler

2.2. Yöntem

2.2.1. Örneklerin Alınması

Ankara Adli Tıp Kurumuna gelen 114 ölüm vakasının böbrek korteks dokusundan alınan örnekler, 3 ml'lik polipropilen ependorf tüplere konuldu. Analiz için mikrodalga fırında yakma işlemi öncesi ependorf tüpler içinde -20°C ' de saklandı.

2.2.2. Örneklerin Kurutulması

Ependorf tüpler içindeki dokular derin dondurucudan alınıp oda sıcaklığında bekletildi. Islak dokular tartılarak cam tabla üzerine aktarıldı. Dokular önceden 75°C 'ye ayarlanmış etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.

2.2.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri

Etüvden çıkarılan doku örnekleri hassas terazi ile tartılarak mikrodalga fırına ait olan yüksek sıcaklığa dayanıklı teflon tüplerine alındı. Dokuların üzerine 10 ml % 65'lik HNO₃ eklenerek mikrodalga fırında asitle yakma işlemi yapıldı. Yakma işlemine ait mikrodalga fırın programı Çizelge 2'de verilmiştir. Yakılan doku örnekleri 50 ml lik döner kapaklı polipropilen tüplere aktarılıp, toplam hacim 25 ml'ye tamamlandı. Örnekler analiz öncesi polipropilen tüplerin içinde +4 °C' de saklandı.

Çizelge 2. Mikrodalga doku yakma programı

Basamak	Zaman	Güç (W)	Basınç	Sıcaklık
1	10	600	350	210

2.2.3. Örneklerin Analiz İşlemleri

Ölçümler Atomik Absorbsiyon cihazı ile yapılmıştır. Bakır ve çinko Alevli Atomik Absorbsiyon Tekniği, kurşun ve kadmiyum Grafit Fırın Tekniği ile saptandı.

Çizelge 3. Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon Sistemi

Elementler	Lamba Dalga Boyu (nm)	Külleme Sıcaklığı (C ⁰)	Atomizasyon Sıcaklığı (C ⁰)
Pb	283.3	400	2000
Cd	228.8	300	1800

Çizelge 4. Alevli Atomik Absorbsiyon Sistemi

Elementler	Lamda Dalga Boyu (nm)	Gaz Karışımı
Cu	324.8	hava-asetilen
Zn	213.9	hava-asetilen

2.2.3.1. Kadmiyum Ölçümü

Örneklerdeki kadmiyum değerleri grafit fırınlı atomik absorbsiyon spektrofotometri tekniği kullanılarak ölçüldü. Örnekler grafit fırına otomatik olarak enjekte edilmiştir ve her ölçüm iki kere tekrarlandı. 1, 2 ve 4 ng/ml standart çözeltileri ile kalibrasyon grafiği çizdirildi ve örneklerdeki Cd konsantrasyonları buna göre hesaplandı.

2.2.3.2. Kurşun Ölçümü

Örneklerdeki kurşun değerleri grafit fırınlı atomik absorbsiyon spektrofotometri tekniği kullanılarak ölçüldü. Örnekler grafit fırına otomatik olarak enjekte edilmiştir ve her ölçüm iki kere tekrarlandı. 10, 20 ve 40 ng/ml standart çözeltileri ile kalibrasyon grafiği çizdirilmiş ve örneklerdeki Pb konsantrasyonları buna göre hesaplandı.

2.2.3.3. Çinko Ölçümü

Örneklerdeki çinko değerleri alevli atomik absorbsiyon spektrofotometri tekniği kullanılarak ölçüldü. Deuterium lambalı zemin düzeltme kullanıldı. 2, 4, 8 ve 10 µg/ml Zn standart çözeltileri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizdirildi ve örneklerdeki Cu konsantrasyonları buna göre hesaplandı. Çinko için 213.9 nm dalga boyu kullanılmış ve her numune için iki kez ölçüm yapılmıştır.

2.2.3.4. Bakır Ölçümü

Örneklerdeki bakır değerleri alevli atomik absorpsiyon spektrofotometri tekniği ile ölçüldü. 2, 4, 6 ve 8 µg/ml Cu standart çözeltileri ile kalibrasyon grafiği çizdirildi ve örneklerdeki Cu konsantrasyonu hesaplandı. Bakır için 324.8 nm dalga boyu kullanıldı ve her numune için iki kez ölçüm yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre Analiz Bulguları

Toplam 114 böbrek korteksi materyalinde AAS yöntemi ile yapılan analiz sonuçları, Çizelge 5’de verilmiştir.

Çizelge 5. 114 Böbrek korteksinde AAS yöntemiyle yapılan analiz sonuçları

Analiz Kod No	Cd (µg/g)	Pb (µg/g)	Zn (µg/g)	Cu (µg/g)
1	62,9	0,17	227	20,1
2	49,7	0,24	238	21,9
3	42,3	0,32	245	14,3
4	36,3	0,67	231	18,4
5	76,5	0,21	283	19,0
6	53,8	0,16	121	12,4
7	68,2	0,23	261	17,7
8	22,3	0,19	255	14,9
9	59,2	0,30	239	7,1
10	38,9	0,42	475	171,4
11	204,0	0,17	345	20,3
12	68,2	0,06	162	4,2
13	69,7	0,15	303	17,0
14	24,0	0,12	204	7,9
15	84,7	0,12	280	8,9
16	58,4	0,07	168	9,4
17	47,8	0,17	269	16,0
18	92,0	0,33	239	22,5
19	35,7	0,14	183	31,1
20	246,7	0,19	290	27,6
21	59,4	0,15	209	24,8
22	113,3	0,10	245	25,5
23	45,3	0,15	145	18,7
24	157,4	0,14	237	21,3
25	98,2	0,04	147	16,3

Çizelge 5. Devam 114 Böbrek korteksinde AAS yöntemiyle yapılan analiz sonuçları

Analiz Kod No	Cd (µg/g)	Pb (µg/g)	Zn (µg/g)	Cu (µg/g)
26	26,6	0,25	133	18,4
27	74,7	0,65	168	5,1
28	40,4	0,10	160	14,3
29	28,3	0,07	92	8,8
30	41,1	0,10	84	6,0
31	38,5	0,21	77	2,9
32	43,4	0,17	61	5,0
33	45,6	0,37	71	5,3
34	44,5	0,80	92	5,1
35	58,8	2,02	73	2,8
36	97,6	0,45	90	4,4
37	94,9	0,21	51	3,4
38	148,7	1,14	69	1,5
39	30,1	1,01	26	3,6
40	26,9	2,54	28	1,9
41	57,1	0,28	223	14,0
42	99,0	0,32	242	14,2
43	113,0	1,76	215	12,8
44	30,7	0,61	152	17,9
45	116,9	0,30	235	21,5
46	24,1	0,89	129	7,1
47	180,6	0,47	351	17,6
48	21,3	0,25	115	10,4
49	126,0	0,49	240	17,5
50	159,6	0,34	242	16,8
51	74,0	0,59	211	16,7
52	181,8	1,42	317	22,4
53	55,2	1,06	321	17,5
54	22,3	0,77	141	24,1
55	25,3	0,70	164	21,9
56	40,7	0,79	203	19,5
57	167,3	7,48	273	25,0
58	211,7	2,53	264	22,0
59	203,3	1,53	268	21,9
60	161,4	1,27	209	17,7
61	42,8	1,20	144	16,9

Çizelge 5. Devam 114 Böbrek korteksinde AAS yöntemiyle yapılan analiz sonuçları

Analiz Kod No	Cd (µg/g)	Pb (µg/g)	Zn (µg/g)	Cu (µg/g)
62	282,6	0,48	342	22,3
63	102,2	0,63	251	19,8
64	104,0	0,81	256	22,3
65	117,5	0,94	281	25,2
66	68,0	0,81	185	19,8
67	60,7	0,55	224	24,1
68	62,6	1,26	177	19,9
69	104,8	0,13	208	24,0
70	53,8	0,23	162	23,1
71	148,9	0,18	207	24,1
72	72,5	0,34	150	21,6
73	90,2	0,10	183	19,7
74	54,1	0,12	187	23,3
75	32,4	0,13	179	21,3
76	21,0	0,15	135	23,2
77	35,5	0,09	129	19,3
78	215,8	0,09	313	16,2
79	41,6	0,29	63	14,0
80	44,7	0,15	128	16,8
81	113,7	0,18	189	16,2
82	192,1	0,17	137	15,2
83	104,5	0,23	118	14,7
84	71,0	2,15	124	16,4
85	23,0	0,10	67	10,0
86	165,9	0,09	162	15,6
87	62,0	0,06	105	13,3
88	247,6	0,14	185	14,9
89	30,0	0,14	93	16,3
90	69,5	0,09	113	12,9
91	96,4	0,08	112	18,4
92	51,9	0,09	132	14,0
93	92,0	0,04	125	16,2
94	21,9	0,07	59	9,9
95	220,1	0,08	126	14,7
96	90,0	0,11	85	11,9
97	252,9	0,19	208	14,8
98	27,6	0,20	68	8,6
99	190,9	0,06	59	8,3

Çizelge 5. Devam 114 Böbrek korteksinde AAS yöntemiyle yapılan analiz sonuçları

Analiz Kod No	Cd (µg/g)	Pb (µg/g)	Zn (µg/g)	Cu (µg/g)
100	67,4	0,17	58	9,3
101	137,6	0,36	291	3,8
102	203,6	0,17	378	22,9
103	94,4	0,16	321	31,3
104	127,7	0,23	253	32,4
105	153,0	0,08	225	18,1
106	82,4	0,14	166	13,0
107	188,6	0,13	48	3,5
108	109,2	0,18	73	5,3
109	135,3	0,56	59	1,8
110	179,6	0,71	208	15,9
111	311,7	1,10	309	27,1
112	108,5	0,12	105	14,3
113	134,5	0,09	60	9,2
114	153,1	0,17	142	32,0

3.2. Bulguların İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel değerlendirmeler, SPSS 13.0 paket programı ile yapıldı.

1.Genel İstatistik Özellikler

2.Yaşam Tarzının Element Düzeyleri ile İlişkisi

Elementlerin homojen dağılıp dağılmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendikten sonra yaşam tarzı farklarına göre gruplar oluşturuldu ve gruplar arasındaki farkı belirlemek amacıyla parametrik dağılım gösterenler için Student-t testi, non-parametrik dağılım gösterenler için Mann-Whitney Testi uygulandı. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.Elementler Arasındaki İlişki

Parametreler arasındaki korelasyon, elementler ağırlıklı olarak non parametrik dağılım gösterdiği için Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi.

3.2.1. Genel İstatistik Özellikler

Çizelge 6. Elementlerin böbrek korteks materyalindeki konsantrasyon değerleri ($\mu\text{g/g}$ kuru doku)

	Ortalama	Ortanca	SD	Minimum	Maximum	25.Persentil	75. Persentil
Kadmiyum	95.5	73.2	65.6	20.9	312	43.3	135
Kurşun	0.49	0.20	0.83	0.037	7.49	0.13	0.59
Çinko	181	178	87.7	25.6	475	114	242
Bakır	17,1	16.4	16.3	1.54	171	9.99	21.5

Çizelge 6’de görüldüğü üzere, analizi yapılan 4 elementin ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum derişim değerleri ve 25-75. persentil aralığı hesaplandı. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testi ile çinko dışındaki elementlerin dağılımlarının non-parametrik olduğu belirlendi, bu nedenle istatistiksel değerlendirmeleri non-parametrik testlerle yapıldı ve tartışmada ortanca değer esas alındı.

Böbrek korteksinde yapılan ölçümler sonucunda Kadmiyum elementinin derişim aralığı 20.9-312 ($\mu\text{g/g}$), Kurşun elementinin derişim aralığı 0.037-7.49 ($\mu\text{g/g}$), Çinko elementinin derişim aralığı 25.6-475 ($\mu\text{g/g}$) ve Bakır elementinin derişim aralığı 1.54-171 ($\mu\text{g/g}$) olarak bulundu. En yüksek derişim değerlerinin çinko elementine, en düşük derişim değerlerinin ise kurşun elementine ait olduğu bulundu.

3.2.2. Yaşam Tarzının Element Düzeyleri ile İlişkisi

Otopsi yapılan olguların yaşam tarzı ve demografik özellikleri, Çizelge 6’da verilmiştir.

Çizelge 7. Otopsi olgularının Yaşam Tarzı ve Demografik Özellikleri

Cinsiyet (erkek/kadın)	91/23
Ortalama Yaş (yıl)	43.6±16.4
Erkek	44.4±15.7
Kadın	40.4±19.1
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	25.4±3.04
Sigara kullanımı n (%)	63 (%55)
Şehiriçinde yaşam n (%)	63 (%55)
Riskli meslek n (%)	23 (%20)

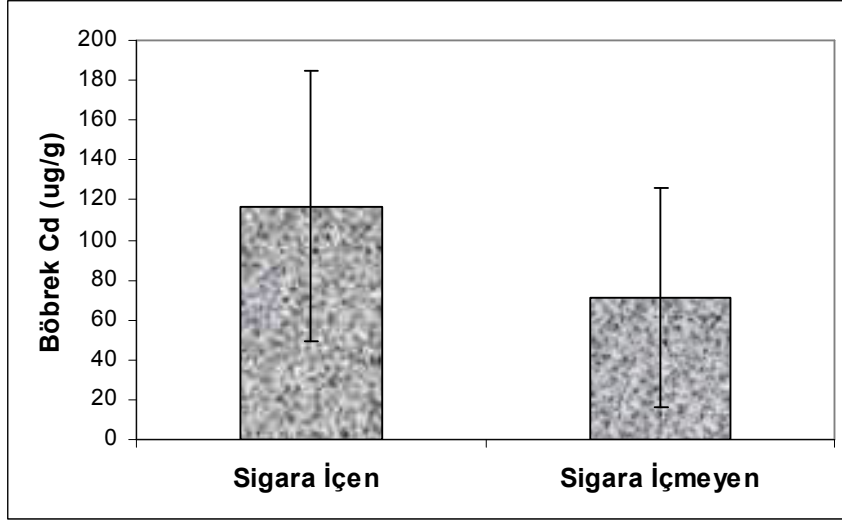
Yaşam tarzının element konsantrasyonlarına olan etkisini araştırmak amacıyla hastalar cinsiyetine, sigara alışkanlığına, yerleşim yerinin şehir içi ya da dışında oluşuna, meslek riski taşıyıp taşıyamamasına göre gruplandırıldı ve element konsantrasyonlarının anlamlı şekilde etkilenip etkilenmediği araştırıldı. Çizelge 8'de yapılan gruplandırmaya göre analit konsantrasyonundaki değişiklikler ve istatistiksel anlamlılıkları verilmektedir.

Çizelge 8. Yaşam Tarzının Böbrek Element Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi. Konsantrasyonlar $\mu\text{g/g}$ kuru ağırlık olarak verildi.

	Kadmiyum ($\mu\text{g/g}$)	Kurşun ($\mu\text{g/g}$)	Çinko ($\mu\text{g/g}$)	Bakır ($\mu\text{g/g}$)
Cinsiyet (<i>p</i>)	<i>0.045*</i>	<i>0.078</i>	<i>0.729</i>	<i>0.096</i>
Erkek	102±68.2	0.54±0.81	184±88.9	17.9±17.8
Kadın	71.1±47.6	0.31±0.40	171±83.6	14.0±6.9
Total	95.5±65.6	0.49±0.84	181±87.7	17.1±16.3
Yerleşim (<i>p</i>)	<i>0.303</i>	<i>0.283</i>	<i>0.729</i>	<i>0.640</i>
Şehir içi	88.3±62.4	0.36±0.48	176±95.5	18.4±24.09
Şehir dışı	103±68.5	0.61±1.03	182±83.2	15.9±6.76
Total	95.5±65.6	0.49±0.84	181±87.7	17.1±16.3
Sigara (<i>p</i>)	<i><0.001**</i>	<i>0.036*</i>	<i>0.366</i>	<i>0.665</i>
İçen	117±68	0.62±1.05	184±85.8	15.3±7.71
İçmeyen	71.2±55.0	0.30±0.42	168±95.6	19.7±25.6
Total	95.5±65.6	0.49±0.84	181±87.7	17.1±16.3
Meslek (<i>p</i>)	<i>0.223</i>	<i>0.486</i>	<i>0.397</i>	<i>0.387</i>
Riskli	107±69.9	0.45±0.56	192±80.0	16.7±8.20
Risksiz	91.7±64.3	0.53±0.97	173±92.6	17.1±19.3
Total	95.5±65.6	0.49±0.84	181±87.7	17.1±16.3

Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre, böbrek kadmiyum konsantrasyonu, erkeklerde kadınlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.045$). Şehir içi ya da dışında yaşamının böbrek element düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Sigara içen bireylerde, kurşun ve kadmiyum düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla $p= 0.036$ ve $p<0.001$). Bireylerin mesleklerinin anlamlı etkisi gözlenmedi.

Yaşam tarzı açısından en önemli etkinin, sigara içiminin böbrek Kadmiyum düzeyleri üzerine arttırıcı etkisi olduğu gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Sigara içiminin böbrek kadmiyum düzeyleri üzerine etkisi.

3.2.3. Elementler Arasındaki İlişki

Yapılan Spearman Korelasyon Analizi ile elde edilen korelasyon katsayıları Çizelge 9'de verilmiştir.

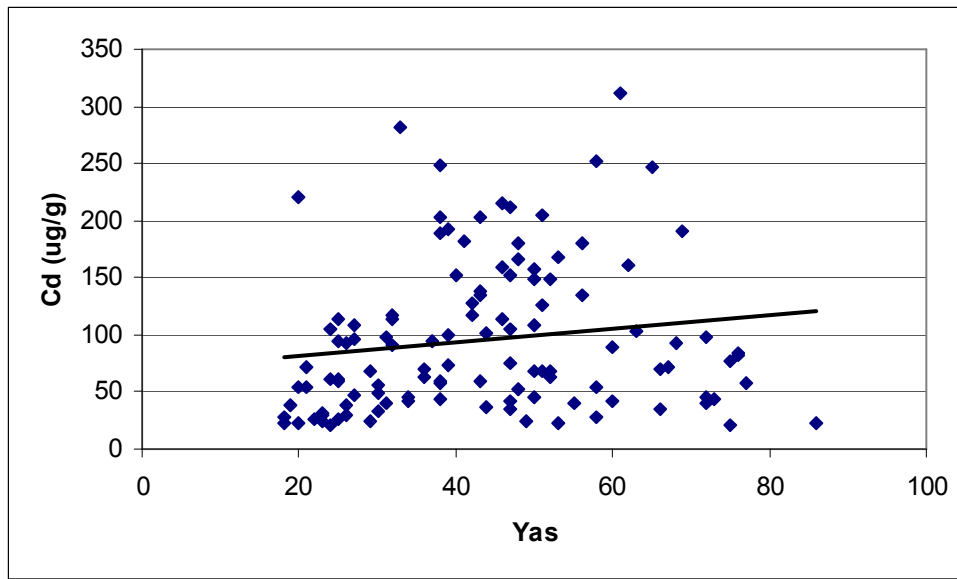
Çizelge 9. Spearman Korelasyon Analizi ile Elde Edilen Korelasyon Katsayıları

	Cd	Pb	Zn	Cu
Yaş	0.211*	-0,028	0.029	-0.011
BMI	0.165	0.025	0.066	0,044
Cu	0.193*	0,122	0,625**	1
Zn	0,376**	0.240**	1	0,625**
Pb	0.035	1	0.240**	0.122
Cd	1	0.035	0.376**	0.193*

* p<0.05, **p<0.01

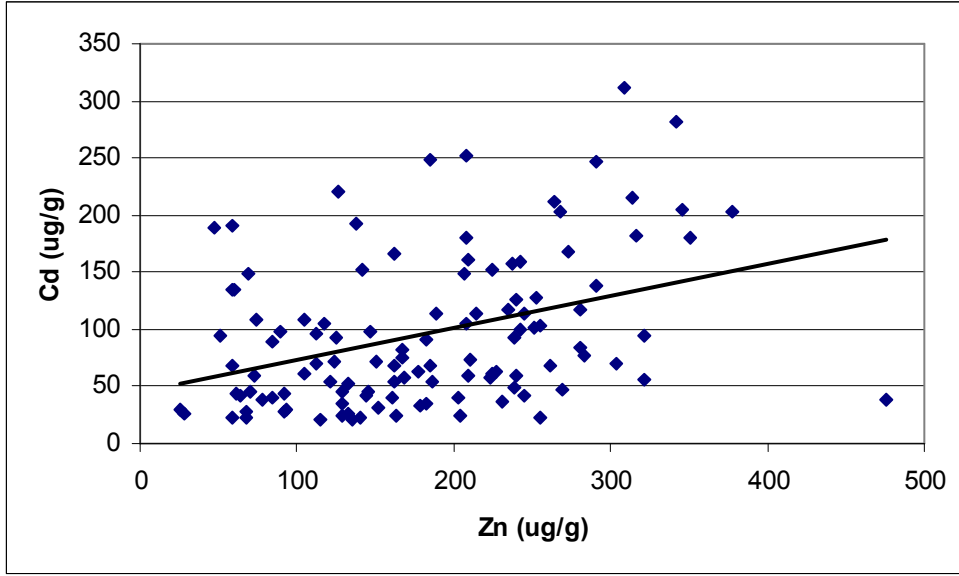
Buna göre yaş ve kadmiyum düzeyi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.211$; $p=0.024$). Bu sonuca göre yaş arttıkça böbrekte kadmiyum birikimi de artmaktadır. Elementlerden Cu ile Zn ($r=0.625$; $p<0.001$), Cu ile Cd ($r=0.193$; $p=0.039$), Zn ile Pb ($r=0.240$; $p=0.010$) ve Zn ile Cd ($r=0.376$; $p<0.001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Aralarında anlamlı korelasyon bulunan parametrelerin birbiri ile ilişkisinin dağılımları ayrı ayrı gösterilmektedir.



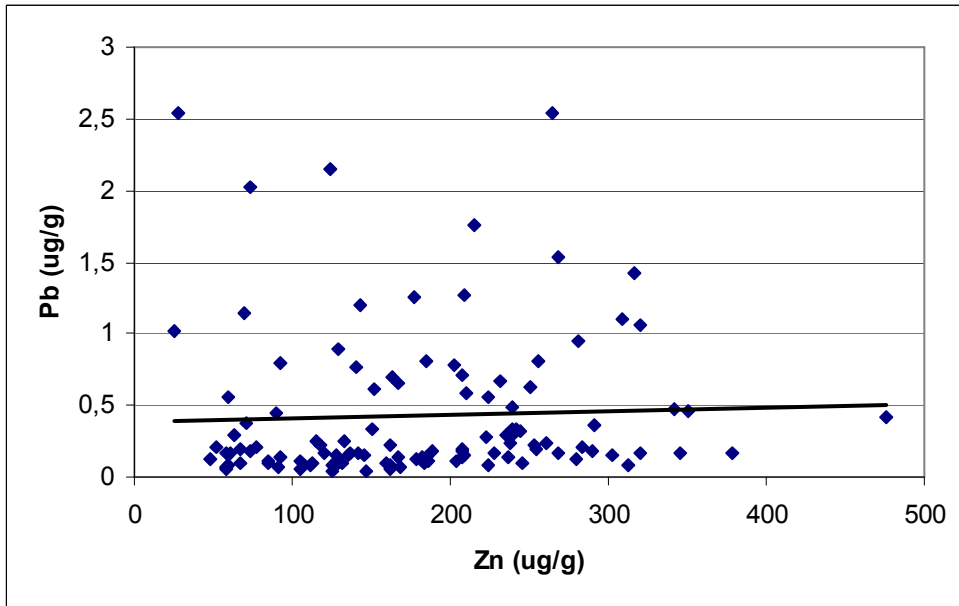
Şekil 3. Kadmiyum-yaş ilişkisi

$r=0.211$



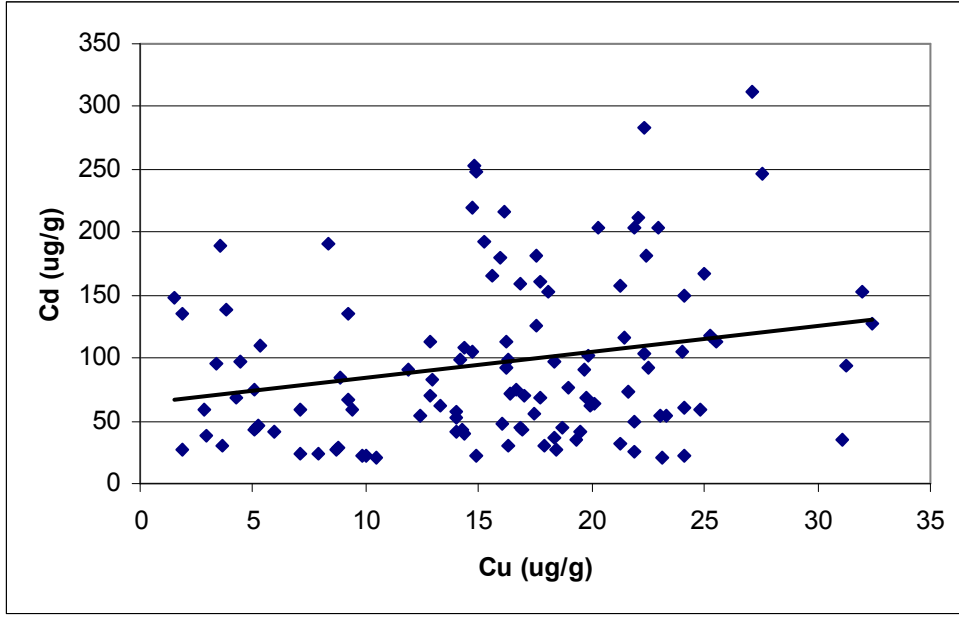
Şekil 4. Kadmiyum-Çinko İlişkisi

$r=0.376$



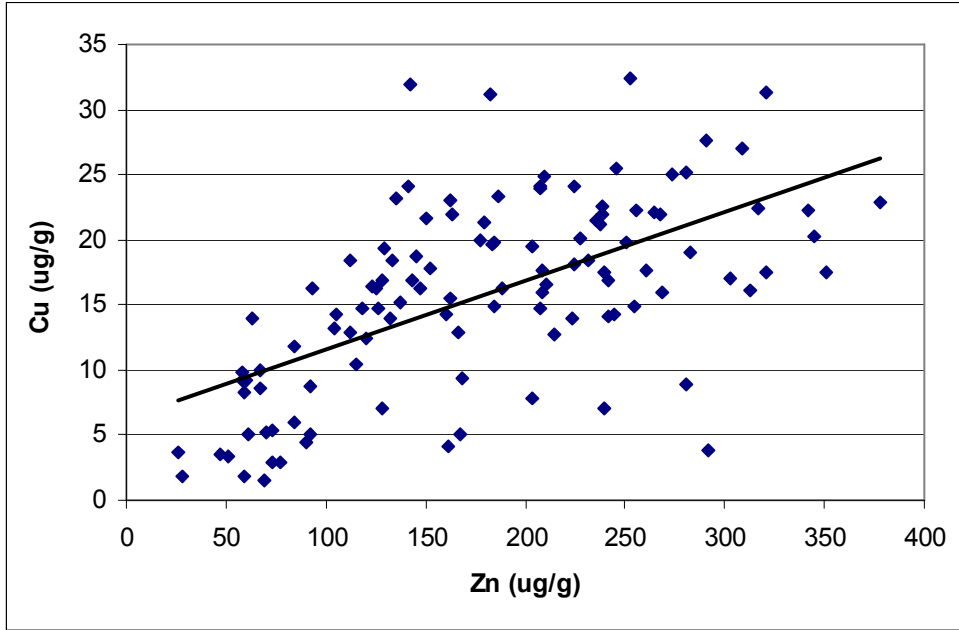
Şekil 5. Kurşun-Çinko İlişkisi

$r=0.240$



Şekil 6. Kadmiyum-Bakır İlişkisi

$r=0.193$



Şekil 7. Bakır-Çinko İlişkisi

$r=0.625$

4.TARTIŞMA

Metaller ekosistemde doğal olarak bulunup, volkanlar, erozyon, yağmurlar, bakteriyel aktivite gibi doğal, fosil yakıt tüketimi, endüstriyel ve tarımsal insan faaliyetleri sonucu çevreye yayılırlar (Travis ve Haddock 1980, Florea ve ark. 2006). Bu nedenle metallerin çevredeki serbest miktarı giderek artmakta ve organizmalarda birikimleri sürmektedir. (Nordberg ve ark. 1985, Han ve ark. 2002). Metallerden hücrelerde fizyolojik fonksiyonu olmayanlar toksik etkiye sahiptir ve özellikle çinko, bakır, demir ve selenyum gibi iz elementlerin absorpsiyon ve metabolizmasını bozarlar (Petering ve ark. 1978, Peraza ve ark. 1998). Ayrıca metallerin çoğu karbona organometalik bileşikler oluşturacak şekilde bağlanır, bu durum birikmelerine ve toksisitelerinin artmasına neden olur (Goyer 1997).

Kadmiyum ve kurşun çevrede yaygın olarak bulunup bütün dozlarda insanlar için toksiktir (IPCS 1992; IARC 1993). Kronik kurşun maruziyeti santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, üreme sistemi, hematolojik sistem ve böbrekler üzerine toksik etkilidir (WHO 1995). Kadmiyum böbrek, karaciğer ve akciğerde hasara yol açtığı gibi karsinojen etkilidir (Hayes 1997, Jarup ve ark. 1998, Nakagawa ve Nishijo 1996, Mortada ve ark. 2004). Bakır, çinko ve kurşunun bu yönde etkileri için kuşku bulunmaktadır (Bal ve Kasprzak 2002). İki değerlikli elementler, özellikle çinko, bakır ve demir hücre homeostazında önemli bir yere sahiptir ve nükleik asid ve protein sentezi, enzimatik reaksiyonlar, membran stabilizasyonu, immun sistem fonksiyonları, antioksidan savunma mekanizmaları gibi bir çok fizyolojik fonksiyonu yerine getirir. Bu metaller düşük konsantrasyonda olmalarına rağmen insan sağlığında ve birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır (Friberg ve ark.1986). Diğer taraftan bu esansiyel iz elementlerle taşınma, absorpsiyon ve birikme boyutunda yarışmalı davranan kurşun ve kadmiyum gibi toksik metallerin hedef organı, reabsorbe edildikleri ve biriktikleri organ olan böbreklerdir (Kjellstrom 1971, Nordberg ve Kjellstrom 1979, Satarug ve ark 2002, Barbier ve ark.2005). Toplumların toksik metallere maruz kalmalarının göstergesi öncelikli olarak böbrekler olduğundan otopsi dokusu metal düzeyi belirleme çalışmalarında birçok ülke ve yöre için böbrekler üzerinde çalışılmıştır (Elinder ve ark. 1976, Aalbers ve

ark. 1987, Muramatsu ve Parr 1988, Cikt ve ark. 1990, Alessio ve ark 1993, Barregard ve ark. 1999, Bem ve ark. 1993, Benes ve ark . 2000, Satarug ve ark 2002, Bocio ve ark. 2005, Bush ve ark., 1995).

Elementlerin doku konsantrasyonları, çeşitli şekillerde ifade edilebilmektedir. En sık kullanılanları g/g kül, g/g kuru ağırlık ya da g/g yaş ağırlıktır. Optikal emisyon ve kütle spektrometresi gibi eski yöntemlerde dokular çoğunlukla kül haline getirilir ve yüksek performanslı bir sonuç elde edilirdi. Bununla birlikte dokunun tipine ve bireysel farklılığa bağlı olarak dokunun su içeriği değişebilmektedir ve bu da element konsantrasyonlarındaki varyasyonu arttırabilmektedir (López-Artíguez ve ark. 1995). Literatürde yapılan otopsi çalışmalarında konsantrasyonlar g kuru doku ya da g yaş doku başına verilmektedir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar g kuru doku başına verildi.

Kadmiyum

Literatürde böbrek korteksi üzerinde yapılan çalışmalarda ülkelere göre bulunan Kadmiyum konsantrasyonları Çizelge 10'da özetlendi. Yapılan doku çalışmalarında verilen derişimler ağırlıklı olarak yaş doku başına verilen derişimlerdir. Dokunun su içeriğindeki farklılığa bağlı olarak element konsantrasyonları değişebildiğinden yapılan karşılaştırmaların birime göre yapılması daha uygundur. Literatürde yapılan çalışmalarda en yüksek derişimlerin Japonya'dan bildirildiği belirtilmektedir (Torra ve ark., 1995, Garcia ve ark., 2001). Japonya'da bildirilen kadmiyum yüksekliğinin yeme alışkanlıkları, yiyecek tipi, coğrafik özellikler ya da çevresel kirlenmeye bağlı olabileceği belirtilmektedir (Sumino ve ark., 1975).

Çizelge 10. Yapılan Çalışmalarda Bulunan Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Kadmiyum Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)

Kadmiyum ($\mu\text{g/g}$)			
Ortalama/Median	SD (Min-Max)	Ülke	Referans
17.1	(4.89-73.0)	Türkiye	Mevcut çalışma
14.9	(3.74-62.2)	Norveç	Rahil-Khazen ve ark., 2002
72.1 (GO)	1.7 (GSD)	Japonya	Uetani ve ark., 2006
96.3 (E)		Japonya	Koizumi, 2007
54.5 (K)		Japonya	Koizumi, 2007
94 (GO)	2 (GSD)	Japonya	Honda ve Nogawa, 1987
92 (GO)	2(GSD)	Japonya	Kido ve ark., 1988
90 (GO)		Japonya	Nogawa ve ark., 1986
47	24	Japonya	Sumino ve ark., 1975
35	26	İspanya	Lopez-Artigues ve ark., 1995
14.6	5.9	İspanya	Torra ve ark., 1995
17	14	İspanya	Garcia ve ark., 2001
15 (E)	9	İspanya	Schuhmacher ve ark., 1993
7 (K)	4	İspanya	Schuhmacher ve ark., 1993
31		Kanada	Subramanian ve ark., 1985
28 (E)	14	A.B.D.	Saltzman ve ark., 1990
16 (K)	5	A.B.D.	Saltzman ve ark., 1990
25		İsveç	Piscator ve Lind, 1972
24		Avustralya	Spicket ve Lazner, 1979
22		İsveç	Elinder ve ark., 1976
16		Almanya	Drasch ve ark., 1997
12	10	Macaristan	Takacs ve Tatar, 1987

(GO) Geometrik Ortalama, (GSD) Geometrik Standart Sapma, (SD) Standart Sapma, (E) Erkek, (K) Kadın

Kuru doku ağırlığına göre element derişimlerini veren iki çalışmada; Bush ve ark., kadmiyum için böbrek korteksi konsantrasyonlarını ortalama $104 \pm 85.4 \mu\text{g/g}$ kuru doku (11.1-349) (Bush ve ark., 1995); Livingston ise $104 \pm 73 \mu\text{g/g}$ kuru doku (16-305) olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda kadmiyum düzeyi $95.5 \pm 65.6 \mu\text{g/g}$ kuru doku (20.9-312) (Livingston, 1972) olarak bulunmuştur ve bahsedilen iki çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Gram kuru doku ağırlığı ve gram yaş doku ağırlığına göre verilen değerlerin karşılaştırılabilirliğini sağlamak amacıyla konversiyon faktörlerinin kullanımı önerilmektedir. Livingston, kuru/yaş doku için bu faktörü 0.234 olarak bildirmiştir (Livingston, 1972).

Diğer ülkelerde bulunan değerlerle karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla bizim çalışmamızdaki değerler g yaş doku değerlerine dönüştürüldüğünde kadmiyum ortalama \pm SD, median ve min-max değerler sırasıyla 22.4 ± 15.4 , 17.1 ve 4.89-73.0 $\mu\text{g/g}$ yaş doku şeklinde bulunmaktadır. Çalışmamızda kadmiyum değerleri non-parametrik dağılım gösterdiğinden median değer olan 17.1 esas alındığında, ülkemizdeki kadmiyum değerlerinin bir çok Avrupa ülkesi ile benzer düzeylerde, Japonya'dan bildirilen değerlerden ise belirgin şekilde düşük bulunduğu gözlenmektedir (Çizelge 10).

Daha önce Bursa ve çevresi için böbrek dokularında yapılan bir çalışmada, böbrek korteks medulla karışımı için kadmiyum konsantrasyonu $0.8507 \pm 0.077 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak bildirilmiştir (Yılmaz, 2002). Bu sonuç diğer araştırmacıların verileriyle karşılaştırıldığında bildirilen değerlerin çok düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçların bulgularımızla uymaması yöntem, yaklaşım ve ele alınan yörenin farklı oluşu ile açıklanabilir.

Kadmiyumun renal korteksteki artmış renal disfonksiyonla ilişkili kritik konsantrasyonu, kronik olarak kadmiyuma maruz kalan erişkin bireylerde bir dizi araştırmacı tarafından $200 \mu\text{g/g}$ yaş doku ağırlığı olarak belirlenmiştir. (Friberg et al. 1974; Kjellstrom et al. 1977a, 1984; Roels et al. 1983). Bu değer kuru doku ağırlığı

değerine çevirildiğinde 855 µg/g kuru dokuya karşılık gelmektedir. Çalışmamızda, böbrek korteksi kadmiyum konsantrasyonu kritik değer (855 µg/g kuru doku) üzerinde olan bir bireye rastlanmamıştır (Çizelge 5).

Çalışmamızda, kadmiyum düzeylerinin yaşla birlikte arttığı, erkeklerde belirgin şekilde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve sigara içenlerde yükseldiğini bulduk (Çizelge 8 ve Çizelge 9). Benzer şekilde, bazı çalışmalarda sigara içiminin böbrek kadmiyum düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (Bush ve ark., 1995; Torra ve ark., 1995; Elinder ve ark., 1976). Ayrıca, kadmiyum düzeylerinin yaşla birlikte artış gösterdiği, birkaç çalışmada da belirlenmiş bir bulgudur (Torra ve ark., 1995; Honda ve Nogawa, 1987; Bremner, 1979). Kadmiyum düzeylerini etkileyen bir faktör olarak cinsiyet bildirilse de (Bremner, 1979), erkeklerde görülen daha yüksek kadmiyum düzeylerini, erkeklerin sigara içimlerinin daha fazla olmasıyla açıklamak mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Yapılan korelasyon analizine göre, kadmiyum ile bakır ve çinko düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulduk (Çizelge 9). Kadmiyum ve çinko arasındaki anlamlı korelasyon, başka çalışmalarda da karaciğer (Torra ve ark., 1995) ve böbrek (Honda ve Nogawa, 1987; Rahil-Khazen ve ark., 2002) için bildirilmiş bir bulgudur.

Kadmiyum ve çinko elementlerinin ikisi de IIB grubundadır ve önemli kimyasal ortak özellikleri paylaşırlar. Memelilerdeki metabolizma ve kinetikleri birbirine yakın olmamakla birlikte regülasyonları, metalloproteinler olarak adlandırılan yüksek sülfür içeriğine sahip düşük ağırlıklı indüklenebilir proteinler ile ilişkilidir (Webb, 1979; Benn ve ark., 1988). Metalloproteinlerin kadmiyum, civa gibi ağır metallerin detoksifikasyonunda ve bakır, çinko gibi esansiyel elementlerin hemostatik regülasyonunda rol aldığı bilinmektedir (Webb, 1979). Metalloproteinlerin, dokularda gözlenen kadmiyum-çinko etkileşiminde önemli rol oynayabileceği belirtilmektedir (Friberg ve ark., 1974). Honda ve Nogawa, yaptıkları çalışmada kadmiyum artışının çinko düzeylerinde de hızlı bir artışa neden olduğunu göstermiş ve bu bulgunun kadmiyum-çinko metabolizmasının karaciğerde birbiri ile bağlantılı olabileceğini işaret ettiğini vurgulamıştır. Bu bulgu, metalloproteinlerin

her iki metal için ortak bir ligand olarak davranabileceği fikrini desteklemektedir (Honda ve Nogawa, 1987). Çinko ve kadmiyumdaki paralel artışın neredeyse eşit olması, eşit miktarlarda çinko ve kadmiyum bağlayabilen metallotiyonein oluşumuna bağlanmıştır (Honda ve Nogawa, 1987). Çalışmamızdaki kadmiyum-çinko korelasyonu, bu bilgileri destekler niteliktedir.

Kurşun

Literatürde böbrek korteksi üzerinde yapılan çalışmalarda ülkelere göre bulunan Kurşun konsantrasyonları Çizelge 11’de özetlenmiştir.

Çizelge 11. Yapılan Çalışmalarda Bulunan Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Kurşun Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)

Kurşun ($\mu\text{g/g}$)			
Ortalama/Median	SD (Min-Max)	Ülke	Referans
0.11	0.19	Türkiye	Mevcut çalışma
0.07	(0.02-0.16)	Norveç	Rahil-Khazen ve ark., 2002
0.10		Çek Cumhuriyeti	Benes ve ark., 2000
0.77 (E)	0.41	A.B.D.	Saltzman ve ark., 1990
0.45 (K)	0.16	A.B.D.	Saltzman ve ark., 1990
0.31	0.14	İspanya	Garcia ve ark., 2001
0.26	0.20	İspanya	Lopez-Artigues ve ark., 1995
0.47	0.23	Japonya	Sumino ve ark., 1975
0.24	0.92	Macaristan	Takacs ve Tatar, 1987
0.29 (E)	0.22	İspanya	Schuhmacher ve ark., 1993
0.18 (K)	0.14	İspanya	Schuhmacher ve ark., 1993

Bizim çalışmamızda böbrek korteksi renal korteks kurşun değerleri 0.49 ± 0.83 $\mu\text{g/g}$ kuru doku olarak bulundu. Median değer ise 0.20 $\mu\text{g/g}$ kuru doku'dur. Çizelge 11'de verilen kurşun konsantrasyonları g yaş doku başına olduğundan bizim değerlerimiz önerildiği şekilde (Livingston, 1972) g yaş dokuya çevrildiğinde ortalama 0.11 ± 0.19 $\mu\text{g/g}$ yaş doku, median 0.05 $\mu\text{g/g}$ yaş doku olarak bulunmuştur. Çizelge 11 incelendiğinde, bizim değerlerimizin Norveç ve Çek Cumhuriyetinden bildirilen değerlerle benzer olduğu; diğer ülkeler, özellikle A.B.D.'den bildirilen değerlerden belirgin şekilde düşük olduğu gözlenmektedir.

Daha önce Türkiye için Bursa ve çevresinden bildirilen böbrek korteks-medulla karışımı konsantrasyonu 0.42905 ± 0.0528 $\mu\text{g/g}$ yaş doku olarak bildirilmiş olup (Yılmaz, 2002), Ankara ve çevresi için elde edilen değerler bu çalışmada bulunan değerlerden belirgin şekilde düşüktür. Bu durum Ankara ve çevresindeki sanayi tesislerinin, Bursa'ya göre daha az olmasıyla açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda, yaş, cinsiyet, yerleşim yeri ve mesleğin kurşun düzeylerini anlamlı şekilde etkilemediği, sigara içenlerde kurşun düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu ve kurşunun çinko ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bulduk (Çizelge 8 ve Çizelge 9). Bizim bu bulgumuza benzer olarak böbrek korteksinde kurşun ve çinko korelasyonu, başka bir çalışmada da gösterilmiştir (Rahil-Khazen ve ark., 2002).

Çinko

Literatürde böbrek korteksi üzerinde yapılan çalışmalarda ülkelere göre bulunan Çinko konsantrasyonları Çizelge 12'de özetlenmiştir.

Çizelge 12. Yapılan Çalışmalarda Bulunan Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Çinko Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)

Çinko ($\mu\text{g/g}$)			
Ortalama	SD	Ülke	Referans
42.4	20.5	Türkiye	Mevcut çalışma
55	17	Japonya	Sumino ve ark., 1975
38	10	İspanya	Torra ve ark., 1995
43.1	(22.6-181)	Norveç	Rahil-Khazen ve ark., 2002
45		Kanada	Subramanian ve ark., 1985
23.4		Macaristan	Takacs ve Tatar, 1987
43	21	A.B.D.	Saltzman ve ark., 1990
27		İspanya	Schuhmacher ve ark., 1993
44.5	20.8	İspanya	Lopez-Artigues ve ark., 1995
39.5	13.8	İspanya	Garcia ve ark., 2001

Bizim çalışmamızda böbrek korteksi renal korteksinde çinko değerleri ortalama $181 \pm 87.7 \mu\text{g/g}$ kuru doku olarak bulunmuştur. Median değer ise $178 \mu\text{g/g}$ kuru doku'dur. Bush ve ark., çinko için böbrek korteksi konsantrasyonlarını gram kuru doku ağırlığı başına sırasıyla $187 \pm 47.2 \mu\text{g}$ olarak bulmuşlardır (Bush ve ark., 1995). Livingston ise çinko konsantrasyonunu $218 \pm 89 \mu\text{g/g}$ kuru doku olarak bildirmiştir. Literatürde bildirilen değerler ile bizim bulgularımız benzerlik göstermektedir.

Çizelge 11'de verilen kurşun konsantrasyonları g yaş doku başına olduğundan, bizim değerlerimiz literatürde önerildiği şekilde (Livingston, 1972) g yaş dokuya çevrildiğinde ortalama $42.4 \pm 20.5 \mu\text{g/g}$ yaş doku, median $41.7 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çevrim yapıldığında, çalışmamızda elde edilen çinko konsantrasyonlarının diğer ülkelerden bildirilen değerlerle belirgin farklılıklar göstermediği görülmektedir (Çizelge 11).

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler, yaş, cinsiyet, sigara içimi, meslek ya da yerleşin yerinin böbrek çinko düzeylerini etkilemediğini göstermiştir. Çinko ile kurşun ve kadmiyum arasında bulunan korelasyon kadmiyum ve kurşun elementleri ile birlikte tartışılmıştır. Çalışmamızda elementler arasında bulunan en anlamlı korelasyon çinko ile bakır arasında bulunmuştur. Çinko-bakır etkileşiminin tam mekanizması bilinmemektedir. Ancak artmış diyet çinko alımı ile barsaklarda metallothionein sentezinin arttığı, ve metallothioneinin bakır için çinkodan daha güçlü bir bağlama kapasitesinin olduğu bilinmektedir. Bu şekilde diyet bakırı intestinal mukoza hücresi tarafından tutulur ve mukozal hücrenin dökülmesi ile feçese salgılanır (Hall et al. 1979; Whanger and Weswig 1971). Diyetle fazla miktarda çinko alımı bakır emilimini azalttığı için Wilson hastalığının tedavisinde çinko kullanılmaktadır (Brewer et al. 1993). Daha önce Rahil-Khazen ve ark tarafından yapılan çalışmada böbrek medullasında Zn-Cu korelasyonu bildirilirken korteks için böyle bir korelasyonu gösterememişlerdir (Rahil-Khazen ve ark, 2002).

Bakır

Literatürde böbrek korteksi üzerinde yapılan çalışmalarda ülkelere göre bulunan Bakır konsantrasyonları Çizelge 13'de özetlenmiştir.

Bush ve ark., yaptıkları çalışmada bakır için böbrek korteksi konsantrasyonlarını gram kuru doku ağırlığı başına 10 ± 3.8 μg olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ortalama bakır değerleri 17.1 ± 16.3 $\mu\text{g/g}$ kuru doku olarak bulduk. Dağılımın non parametrik olması nedeniyle karşılaştırmada ortanca değeri kullanmak daha uygun görünmektedir. Ancak median değer olan 16.4 $\mu\text{g/g}$ kuru doku değeri alınsa bile bizim sonuçlarımız, Bush ve ark. tarafından bulunan değerlerden yaklaşık % 60 oranında daha yüksek görünmektedir. (Bush ve ark., 1995).

Diğer ülkelerle karşılaştırabilmek amacıyla önerilen şekilde (Livingston, 1972) g yaş dokuya dönüşüm yapıldığında çalışmamızda bakır için elde edilen değerler, ortalama \pm SD olarak 4.00 ± 3.81 $\mu\text{g/g}$ yaş doku, ortanca olarak ise 3.83 $\mu\text{g/g}$

yaş doku olarak hesaplanmıştır. 3.83 ortanca değeri baz alındığında ülkemiz için elde ettiğimiz bakır konsantrasyonları, diğer ülkeler için bildirilen değerlerden de belirgin şekilde yüksek gözlenmektedir (Çizelge 13).

Çalışmamızda böbrek bakır düzeyinin yaş, cinsiyet, sigara içimi, yerleşim yeri, meslek gibi değişkenlerden etkilenmediğini saptadık. Bakır düzeyindeki yüksekliğin insanların beslenme alışkanlığı ya da çevresel maruziyete bağlı olabileceği düşünmekteyiz.

Çizelge 13. Yapılan Çalışmalarda Bulunan Ülkelere Göre Böbrek Korteksi Bakır Derişimleri ($\mu\text{g/g}$ yaş doku)

Bakır ($\mu\text{g/g}$)			
Ortalama/Median	SD (Min-Max)	Ülke	Referans
4.00	3.81	Türkiye	Mevcut çalışma
2.6	0.38	Japonya	Sumino ve ark., 1975
2.3	(1.39-3.79)		
2.8	1.7	Japonya	Honda ve Nogawa, 1987
2.3	0.3	A.B.D.	Saltzman ve ark., 1990
2.2	0.4	İngiltere	Lyon ve ark., 1989
2.4		Kanada	Subramanian ve ark., 1985
2.1	1	Macaristan	Takacs ve Tatar, 1987
4.7	2.3	İspanya	Lopez-Artigues ve ark., 1995
1.5	0.5	İspanya	Schuhmacher ve ark., 1993
3.2	1.3	İspanya	Garcia ve ark., 2001

Bakır çevrede yaygın bulunan bir elementtir. Solunan hava, içilen su, yiyecekler, toprak, su ya da bakır içeren diğer bileşiklerle deri kontağı gibi bir çok şekilde bakır maruziyeti gerçekleşebilir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999).

Bakır birçok gıdada bulunmakta ve en çok da organ etlerinde, kabuklu deniz ürünlerinde, fındık ve tohumlarda bulunmaktadır. Buğday kepeği ve bütün tahıl ürünleri de bakır için iyi bir kaynaktır. Bitkilerin yetiştiği topraklardaki mineral miktarları değişkenlik gösterdiğinden, bitkilerdeki bakır miktarı da değişebilir (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999). Bu yiyecekler içinde sakatat ve fındık Türkiye’de yöresel olarak diğer ülkelerden fazla tüketilen yiyeceklerdir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada otopsi dokularında böbrek korteksi için ağır metal ve iz element konsantrasyonları belirlenmiştir. Daha önce Bursa ve çevresi için böbrek korteks medulla karışımında kadmiyum ve kurşun düzeyleri belirlenmiş olmasına karşın bakır ve çinko için Türkiye’de yapılmış bir doku çalışmasına ulaşamamıştır. Daha önce yapılan dokuda metal düzeyi belirleme çalışmalarının çoğunlukla endüstri bölgeleri, belli sulama alanları ya da diğer riskli bölgeler için olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın önemi, ülkemizde ileride yapılacak çalışmalar için veri grubu oluşturabilecek nitelikte olmasıdır.

Elde edilen sonuçlar, çalışmamıza katılan populasyon için şehir içinde ya da dışında yaşamının böbrekte biriken metal düzeyini anlamlı derecede etkilemediğini göstermiştir. Böbrek kadmiyum konsantrasyonu, erkeklerde kadınlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ayrıca, sigara içen bireylerde, kurşun ve kadmiyum düzeylerini anlamlı şekilde yüksek bulduk. Bireylerin mesleklerinin anlamlı etkisi gözlenmedi. Bu durumun sebebi vaka sayısındaki yetersizlik olabilir.

Bulduğumuz sonuçlara göre böbrek korteksi için en yüksek derişim değerleri çinko elementine, en düşük derişim değerleri ise kurşun elementine aittir. Ek olarak elementlerden Cu ile Zn ($r=0.625$; $p<0.001$), Cu ile Cd ($r=0.193$; $p=0.039$), Zn ile Pb ($r=0.240$; $p=0.010$) ve Zn ile Cd ($r=0.376$; $p<0.001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

Ülkemizdeki kadmiyum değerlerinin bir çok Avrupa ülkesi ile karşılaştırılabilir düzeylerde iken, Japonya’dan bildirilen değerlerden ise belirgin şekilde düşük bulunduğunu gözlemledik. Renal korteks kurşun değerlerimizin Norveç ve Çek Cumhuriyetinden bildirilen değerlerle benzer olduğu; diğer ülkeler, özellikle A.B.D.’den bildirilen değerlerden belirgin şekilde düşük olduğu gözlendi. Çinko konsantrasyonları açısından diğer ülkelerden bildirilen değerlerle belirgin

farklılıklar bulunmadı. Ülkemiz için elde ettiğimiz bakır konsantrasyonları, diğer ülkeler için bildirilen değerlerden de belirgin şekilde yüksektir.

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde böbrek bakır düzeyinin yaş, cinsiyet, sigara içimi, yerleşim yeri, meslek gibi değişkenlerden etkilenmediği görülmüştür. Bakır düzeyindeki yüksekliğin insanların beslenme alışkanlığı ya da çevresel maruziyete bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bakır birçok gıdada bulunmakta ve en çok da organ etlerinde, kabuklu deniz ürünlerinde, fındık ve tohumlarda bulunmaktadır. Buğday kepeği ve bütün tahıl ürünleri de bakır için iyi bir kaynaktır. Bitkilerin yetiştiği topraklardaki mineral miktarları değişkenlik gösterdiğinden, bitkilerdeki bakır miktarı da değişebilir. Bu yiyecekler içinde sakatat ve fındık Türkiye’de yöresel olarak diğer ülkelerden fazla tüketilen yiyeceklerdir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışma ile Türkiye için ilk defa otopsi örneklerinde böbrek korteks dokusu için kadmiyum, kurşun, çinko ve bakır düzeyleri birarada belirlenerek element konsantrasyonlarının cinsiyet, yaşam tarzı gibi değişkenlerden etkilenip etkilenmediği; birbirleri ile ilişkileri, diğer ülkelerden bildirilen konsantrasyonlar ile karşılaştırmaları yapılmış ve yorumlanmıştır.

ÖZET

Otopsi Böbrek Dokusu Örneklerinde İz Element ve Toksik Metal Düzeyleri

Metaller, hava, su, toprak ve biyolojik maddelerde yaygın olarak bulunur. Metallerin hava, su, toprak ve nihayet bitkilerle besin zincirine ulaşmasında etkili birçok faktör vardır (Otomobil egsozları, endüstriyel faaliyetler, tarımda gübreleme, atıkların yakılması vb.).

Doku biyopsileri, kronik maruziyetin gösterilmesinde önemli olduğundan, farklı ülkeler için bir çok doku çalışması gerçekleştirilmiş ve rapor edilmiştir. Türkiye’de bu şekilde yapılmış bir doku çalışması mevcut değildir. Bu nedenle biz, Türkiye için böbrek korteks dokularında ağır metal (kadmiyum ve kurşun) ile iz element (çinko ve bakır) düzeylerini saptayarak rapor etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda kullanılan otopsi doku örnekleri Adli Tıp Kurumuna 2007 haziran –kasım 2007 tarihleri arasında gelmiş olan 114 erişkin otopsi olgusundan alınmıştır. Ölçümler, Atomik Absorbsiyon cihazı ile yapılmıştır. Bakır ve çinko Alevli Atomik Absorbsiyon Tekniği, kurşun ve kadmiyum Grafit Fırın Tekniği ile saptanmıştır.

Ülkemizdeki kadmiyum değerlerinin bir çok Avrupa ülkesi ile karşılaştırılabilir düzeylerde, Japonya’dan bildirilen değerlerden ise belirgin şekilde düşük bulunduğu gözlenmektedir. Renal korteks kurşun değerlerimizin Norveç ve Çek Cumhuriyetinden bildirilen değerlerle benzer olduğu; diğer ülkeler, özellikle A.B.D.’den bildirilen değerlerden belirgin şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Çinko konsantrasyonları açısından diğer ülkelere bildirilen değerlerle belirgin farklılıklar bulunmamıştır. Ülkemiz için elde ettiğimiz bakır konsantrasyonları, diğer ülkeler için bildirilen değerlerden de belirgin şekilde yüksektir.

Sonuçlar, bireylerin yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve yerleşim yerine göre analiz edilmiştir. Böbrek kadmiyum konsantrasyonu yaşla birlikte artmaktadır ve erkeklerde kadınlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sigara içen bireylerde, kurşun ve kadmiyum düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Elementlerden Cu-Zn, Cu-Cd, Zn-Pb ve Zn-Cd arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma ile Türkiye için böbrek korteksi Cd, Pb, Zn ve Cu düzeyleri belirlenerek literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Böbrek korteksi, kadmiyum, kurşun, çinko, bakır, Türkiye

SUMMARY

Essential Element and Toxic Metal Levels in Autopsy Kidney Tissues

Metals are outspread in air, water, soils and biological matter. A number of sources (such as automobile exhausts, industrial activities, agriculture fertilizers, waste incinerators etc.) are responsible for the presence of metals in air, water, soils and plants, which can reach the food chain.

Tissue biopsies for elemental analysis can aid in the diagnosis of disease related to chronic exposure, therefore widespread tissue analyses for different countries have been made and reported. It has not been a reported tissue study for Turkey. Our aim therefore, was to study the heavy metal (cadmium and lead) and essential element (zinc and copper) concentrations in renal cortex tissues and report the element concentrations for Turkey, for the first time.

Samples of renal cortex tissues were obtained from 114 adult subjects, autopsied in Ankara Medical Jurisprudence Institution between June 2007 – November 2007. The measurements of the elements were made with Atomic absorption spectrophotometry (AAS), by the flame AAS method for zinc and copper and graphite furnace AAS for cadmium and lead.

Cadmium levels were significantly lower than those reported from Japan and comparable with the other countries. Lead concentrations were similar with the results of Norway and Czech republic; and significantly lower than the average concentrations found in other studies. Zinc concentrations were comparable with the previous studies. Copper concentrations were significantly higher than in studies from different countries.

The results were analyzed with respect to age, sex, smoking and the subject's place of residence. Cadmium levels were significantly higher in male subjects than the females, and found to increase with age. Smoking was found to increase cadmium and lead concentrations. There were significant correlations between Cu-Zn, Cu-Cd, Zn-Pb and Zn-Cd.

In conclusion, this study provides data for renal cortex Cd, Pb, Zn and Cu concentrations in Turkey; and information for the comparison with the previous studies.

Keywords: Renal cortex, cadmium, lead, zinc, copper, Turkey

KAYNAKLAR

- AALBERS T.G., HOUTMAN J.P., MAKKINK B. (1987). Trace-element concentrations in human autopsy tissue. *Clinical Chemistry* (33): 2057-2064.
- ADAMS R.G., HARRISON J.F., SCOTT P. (1969). The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med* (152):425-443.
- AKESSON A., LUNDH T., VAHTER M., BJELLERUP P., LIDFELDT J., NERBRAND C., SAMSIOE G., STRÖMBERG U., SKERFVING S. (2005). Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* (113):1627-31.
- ALESSIO L., APOSTOLI P., FORNI A., TOFFOLETTO F. (1993). Biological monitoring of cadmium exposure--an Italian experience. *Scand J Work Environ Health*. (19):27-33.
- ALFVEN T., ELINDER C.G., CARLSSON M.D., GRUBB A., HELLSTRÖM L., PERSSON B., PETTERSSON C., SPÅNG G., SCHÜTZ A., JÄRUP L. (2000). Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* (15):1579–1586.
- ANDERSSON A., BINGEFORS S. (1985). Trends on annual variations in Cd concentrations in grain of winter wheat. *Acta Agric Scand* (35):339-344.
- BAL W., KASPRZAK K.S. (2002). Induction of oxidative DNA damage by carcinogenic metals. *Toxicol Lett*. (127):55-62.

- BARREGARD L., SVALANDER C., SCHUTZ A., WESTBERG G., SALLSTEN G., BLOHME I., MOLNE J., ATTMAN P.O., HAGLIND P. (1999). Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect.* (107):867-71.
- BARBIER O., DAUBY A., JACQUÏLLET G., TAUC M., POUJEOL P., COUGNON M. (2005). Zinc and cadmium interactions in a renal cell line derived from rabbit proximal tubule. *Nephron Physiol* 99:74–84.
- BEM E.M., PIOTROWSKI J.K., SOBCZAK-KOZLOWSKA M., DMUCHOWSKI C. (1988). Cadmium, zinc, copper and metallothionein levels in human liver. *Int Arch Occup Environ Health.* (60):413-417.
- BEM E.M., ORLOWSKI C., PIOTROWSKI J.K., JANUSZEWSKI K., PAJAK J. Cadmium, zinc, copper, and metallothionein levels in the kidney and liver of inhabitants of upper Silesia (Poland). *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;65(1):57-63.
- BENES B., JAKUBEC K., SMID J., SPEVACKOVA V. (2000). Determination of thirty-two elements in human autopsy tissue. *Biol Trace Elem Res.* (75):195-203.
- BERG J.M., SHI Y. (1996). The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* (271):1081-1085.
- BERNARD A., BUCHET J.P., ROELS H., MASSON P., LAUWERYS R. (1979). Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest* (9):11-22.
- BETON D.C., ANDREWS G.S., DAVIES H.J., HOWELLS L., SMITH G.F. (1966). Acute cadmium fume poisoning; five cases with one death from renal necrosis. *Br J Ind Med* (23):292.

- BREWER G.J., YUZBASIYAN-GURKAN V., JOHNSON V., et al. (1993). Treatment of Wilson's disease with zinc: XI: Interaction with other anticopper agents. *J Am Coll Nutr* (12):26-30.
- BREMNER I. (1979). Mammalian absorption and excretion of cadmium. *In: The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium*. Webb M. Elsevier, New York, pp. 177-193.
- BOCIO A., NADAL M., GARCIA F., DOMINGO J.L. (2005). Monitoring metals in the population living in the vicinity of a hazardous waste incinerator: concentrations in autopsy tissues. *Biol Trace Elem Res.* (106):41-50.
- BONNELL J.A. (1955). Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med* (12):181-197.
- BUCHET J.P., LAUWERYS R., ROELS H., BERNARD A., BRUAUX P., CLAEYS F., DUCOFFRE G., DE PLAEN P., STAESSEN J., AMERY A. (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* (336):699-702.
- BUSH V.J., MOYER T.P., BATTIS K.P., PARIS J.E. (1995) Essential and Toxic Element Concentrations in Fresh and Formalin-Fixed Human Autopsy Tissues *Clin Chem.* (41): 284-294
- BUSTUEVA K.A., REVICH B.A., BEZPALKO L.E. (1994). Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. *Archives of Environmental Health* (49):284-288.
- BURTON, C., HARRIS, K.P.G. (1996). The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, (27): 765-775.

- CAI S.W., YUE L., HU Z.N., ZHONG X.Z., YE Z.L., XU H.D., LIU Y.R., JI R.D., ZHANG W.H., ZHANG F.Y. (1990). Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ* (90):67-73.
- CIKRT M., LEPSI P., KASPAROVA L., NEMECEK R., BLAHA K., NERUDOVA J., BITTNEROVA D., TICHY M. (1990). The study of exposure to cadmium in the general population. I. Autopsy studies. *Pol J Occup Med.* (3):177-184.
- DIAMOND G.L. (2005). Risk assessment of nephrotoxic metals. In: *Tarloff J, Lash L, eds. The toxicology of the kidney*. London: CRC Press, 1099-1132.
- DRASCH G., WANGHOFER E., ROIDER G. (1997). Are Blood, Urine, Hair, and Muscle Valid Biomonitoring Indicators for the Internal Burden of Men with the Heavy Metals Mercury, Lead and Cadmium?. *Trace Elem Electr* (14): 116–123.
- ELINDER C.G., LIND B., KJELLSTROM T., LINNMAN L., FRIBERG L. (1976). Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch Environ Health* (31):292-302.
- ELINDER C.G. (1985) Cadmium: Uses, occurrence and intake. In: *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal*. Vol. I. Exposure, dose, and metabolism. Effects and response. Boca Raton, FL: CRC Press, 23-64.
- FALCK F.Y., FINE L.J., SMITH R.G., MCCLATCHEY K.D., ANNESLEY T., ENGLAND B., SCHORK A.M. (1983). Occupational cadmium exposure and renal status. *Am J Ind Med* 4:541-549.
- FLOREA A.M., BUSSELBERG D. (2006). Occurrence, use and potential toxic effects of metals and metal compounds. *Biometals* 19:419-27.

- FORED C.M., EJERBLAD E., LINDBLAD P., FRYZEK J.P., DICKMAN P.W., SIGNORELLO L.B., et al (2001). Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* (345):1801–1808.
- FRIBERG L. (1950). Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med Stand* (138):1-124.
- FRIBERG L., KJELLSTROM T. , NORDBERG G.F. (1986). Cadmium. *In: Handbook on the Toxicology of Metals*. Vol II. Eds Friberg L, Nordberg GF & Vouk VB. Amsterdam: Elsevier Science Pub. 1986, pp. 130-75.
- FRIBERG L., PISCATOR M., NORDBERG G.E., KJELLSTROM T. (1974). *In: Cadmium in the Environment*. CRC Pres, Cleveland, pp.1-248.
- FRIIS L., PETERSSON L., EDLING C. (1998). Reduced cadmium levels in human kidney cortex in Sweden. *Environ Health Perspect.* (106):175-178.
- GARCIA F., ORTEGA A., DOMÍNGO J.L., CORBELLA J. (2001). Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona county, Spain. *J Environ Sci Health* (36): 1767–1786.
- GERHARDSSON L., ENGLYST V., LUNDSTRÖM N.G., SANDBERG S., NORDBERG G. (2002). Cadmium, copper and zinc in tissues of deceased copper smelter workers. *J Trace Elem Med Bio.* (16):261-266.
- GOMPERTZ D., CHETTLE D.R., FLETCHER J.G., MASON H., PERKINS J., SCOTT M.C., SMITH N.J., TOPPING M.D., BLINDT M. (1983). Renal dysfunction in cadmium smelters: Relation to *in vivo* liver and kidney cadmium concentrations. *Lancet* (1):1185-1187.
- GOYER R.A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr.* (17):37-50.

- GOYER R.A. (1989). Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 46:153-162.
- GOYER R.A. (1991). Toxic effects of metals. In: *Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds) Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 4th Edition, Pergamon Press, New York, pp. 623-680
- GUYTON (1989). *Textbook of Medical Physiology.*, 7th Ed., İstanbul pp.569-590.
- HALL A.C., YOUNG B.W., BREMNER I. (1979). Intestinal metallothionein and the mutual antagonism between copper and zinc in the rat. *J Inorg Biochem* (11):57-66.
- HAN F.X., BANIN A., SU Y., MONTS D.L., PLODINEC M.J., KINGERY W.L., TRIPLETT G.E. (2002) "Industrial age anthropogenic inputs of heavy metals into the pedosphere" *Naturwissenschaften* (89): 497-504.
- HAYES R.B. (1997). The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control*. (8):371-385.
- HONDA R., NOGAWA K. (1987). Cadmium, Zinc and Copper Relationships in Kidney and Liver of Humans Exposed to Environmental Cadmium. *Arch Toxicol* (59): 437-442.
- IARC. (1993) Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* (58):119-238.
- INTERNATIONAL OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH INFORMATION CENTRE (1999). Metals, In Basics of Chemical Safety, Chapter 7, Sep. Geneva: International Labour Organisation
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). (1992). Cadmium. Environmental Health Criteria 134. Geneva:World Health Organization.

- JÄRUP L., PERSSON B., ELINDER C.G. (1995). Decreased glomerular filtration rate in solderers exposed to cadmium. *Occup Environ Med* 52:818–822.
- JARUP L., BERGLUND M., ELINDER C., NORDBERG G., VAHTER M. (1998). Health effects of cadmium exposure—a review of literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* (24):1-52.
- JÄRUP L., HELLSTRÖM L., ALFVEN T., CARLSSON M.D., GRUBB A., PERSSON B., PETTERSSON C., SPÅNG G., SCHÜTZ A., ELINDER C.G. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* (57):668–672.
- KAZANTZIS G. (1979). Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ Health Perspect* (28):155-159.
- KOIZUMI N., MURATA K., HAYASHI C., NISHIO H., GOJI J. (2007). High Cadmium Accumulation Among Humans and Primates: Comparison Across Various Mammalian Species—A Study from Japan. *Biol Trace Elem Res* DOI 10.1007/s12011-007-8048-9.
- RAHIL-KHAZEN R., BOLANN B.J., MYKING A., ULVIK R.J. (2002). Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J Trace Elem Med Biol.*(16):15-25.
- KIDO T., TSURITANI I., HONDA R., ISHIZAKI M., YAMADA Y., NOGAWA K. (1988). Selenium, Zinc, Copper and Cadmium Concentration in Livers and Kidneys of People Exposed to Environmental Cadmium. *J Trace Elem Electr Health Dis* (2): 101–104.
- KIDO T., NOGAWA K., ISHIZAKI M., HONDA R., TSURITANI I., YAMADA Y., et al. (1990). Long-term observation of serum creatinine and arterial

blood pH in persons with cadmium-induced renal dysfunction. *Arch Environ Health* (45):35–41.

KJELLSTROM T. (1971) A mathematical model for the accumulation of cadmium in human kidney cortex. *Nord Hyg Tidskr* (52):111-119

KJELLSTRÖM T., LINNMAN L., ELINDER CARLGUSTAF. (1975). Variation of cadmium concentration in Swedish wheat and barley. An indicator of changes in daily cadmium intake during the 20th century. *Arch Environ Health*. (30):321-8.

LIVINGSTON H.D. (1972). Measurement and distribution of zinc, cadmium, and mercury in human kidney tissue. *Clin Chem*. (18):67-72.

LOGHMAN-ADHAM M. (1997). Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect* 105:928-939.

LÓPEZ-ARTÍGUEZ M, CAMEÁN A, GONZÁLEZ G, REPETTO M. (1995). Metal accumulation in human kidney cortex: mutual interrelations and effect of human factors. *Hum Exp Toxicol* (14):335-40.

LÓPEZ-ARTÍGUES M., CAMEÁN A., GONZÁLEZ G., REPETTO M. (1995). Cadmium Concentrations in Human Renal Cortex Tissue (Necropsies). *Bull Environ Contam Toxicol* (54): 841–847.

LOTE C.J. (1994). Essential anatomy of the kidney. *In:Principles of Renal Physiology*. 3rd Ed. C.J. Lote, Ed. London, Chapman and Hall pp. 84-93.

LYON T.D.B., FELL G.S., HALLS D.J., CLARK J., MCKENNA F. (1989). Determination of Nine Inorganic Elements in Human Autopsy Tissue. *J Trace Elem Electr Health Dis* (3): 109–118.

- MASON H.J., DAVISON A.G., WRIGHT A.L., GUTHRIE C.J., FAYERS P.M., VENABLES K.M., SMITH N.J., CHETTLE D.R., FRANKLIN D.M., SCOTT M.C. (1988). Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Br J Ind Med* (45):793-802.
- MORTADA W.I., SOBH M.A., EL-DEFRAWY M.M. (2004). The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity. *Med Sci Monit.* (10):112-116.
- MOYER, T.P. (1999). Toxic Metals. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*.3rd Ed. Burtis C.A., Ashwood E.R., Ed. Tokyo, W.B. Saunders pp. 982-998.
- MURAMATSU Y., PARR R.M. (1988). Concentrations of some trace elements in hair, liver and kidney from autopsy subjects--relationship between hair and internal organs. *Sci Total Environ.* (76):29-40.
- NAKAGAWA H., NISHIJO M. (1996). Environmental cadmium exposure, hypertension and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* (3):11-17.
- NEWMAN D.J., PRICE C.P. (1999). Renal function and nitrogen metabolites. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*.3rd Ed. Burtis C.A., Ashwood E.R., Ed. Tokyo, W.B. Saunders pp. 1204-1270.
- NOGAWA K., HONDA R., YAMADA Y., KIDO T., TSURITANI I., ISHIZAKI M., YAMAYA H. (1986). Critical Concentration of Cadmium in Kidney Cortex of Humans Exposed to Environmental Cadmium. *Environ Res* (40): 251-260.
- NOONAN C.W., SARASUA S.M., CAMPAGNA D., KATHMAN S.J., LYBARGER J.A., MUELLER P.W. (2002). Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect* (110):151-155.

- NORDBERG G.F., GOYER R.A., CLARKSON T.W. (1985). Impact of effects of acid precipitation on toxicity of metals. *Environ Health Perspect* (63): 169-180.
- NORDBERG G.F., KJELLSTROM T. (1979). Metabolic model for cadmium in man. *Environ Health Perspect*. (28):211-7.
- NYENGAARD J., BENDSTEN T. (1992). Glomerular number and size in relation to age, kidney weight and body surface in normal men. *Anat. Rec.*, (232): 194-200.
- PERAZA M.A., AYALA-FIERRO F, BARBER DS, CASAREZ E, RAEL LT. (1998) Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect*. (106):203-216.
- PERGANDE M., JUNK K., PRECHT S., FELS L.M., HERBORT C., STOLTE H. (1994). Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* (9):613-618.
- PETERING H.G. (1978) Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ Health Perspect*. (25):141-145.
- PISCATOR M. (1966). Proteinuria in chronic poisoning. III. Electrophoretic and immunoelectrophoretic studies on urinary proteins from cadmium workers, with special reference to the excretion of low-molecular-weight proteins. *Arch Environ Health* (12):335-344.
- PISCATOR M. (1984). Long-term observations on tubular and glomerular function in cadmium-exposed persons. *Environ Health Perspect* (54):175-179.
- PISCATOR M., LIND B. (1972). Cadmium, Zinc, Copper, and Lead in Human Renal Cortex. *Arch Environ Health* (24): 426-431.

- ROELS H.A., LAUWERYS R.R., BUCHET J.P., BERNARD A.M., VOS A., OVERSTEYNS M. (1989). Health significance of cadmium induced renal dysfunction: A five year follow up. *Br J Ind Med* (46):755-764.
- SALTZMAN B.E., GROSS S.B., YEAGER D.W., MEINERS B.G., GARTSIDE P.S. (1990). Total Body Burdens and Tissue Concentrations of Lead, Cadmium, Copper, Zinc and Ash in 55 Human Cadavers. *Environ Res* (52): 126–145.
- SATARUG S., BAKER J.R., REILLY P.E., MOORE M.R., WILLIAMS D.J. (2002). Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health*. (57):69-77.
- SCHUHMACHER M., BOSQUE M.A., DOMÍNGO J.L., CORBELLA J. (1993). Lead and Cadmium Concentrations in autopsy Tissues of inhabitants of Tarragona Province, Spain. *Trace Elem. Med.* (10): 115–119.
- SCOTT R., PATTERSON P.J., BURNS R., OTTOWAY J.M., HUSSAIN F.E., FELL G.S., DUMBUYA S., IQBAL M. (1978). Hypercalciuria related to cadmium exposure. *Urology* (11):462-465.
- SPICKET J.T., LAZNER J. (1979). Cadmium Concentrations in Human Kidney and Liver Tissues from Western Australia. *Bull Environ Contam Toxicol* (23):627–630.
- SUBRAMANIAN K.S., MERANGER J.C., BURNETT R.T. (1985). Kidney and Liver Levels of Some Major, Minor and Trace Elements in two Ontario Communities. *Sci Total Environ* (42): 223–235.
- SUMINO K., HAYAKAWA K., SHIBATA T., KITAMURA S.(1975). Heavy Metals in Normal Japanese Tissues. *Arch Environ Health*. (30): 487–494.

- WEBB M. (1979). The metallothionein. *In: The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium*. Webb M. Elsevier, New York, pp. 196-277.
- TACKACS S., TATAR A. (1987). Trace Elements in the Environment and in Human Organs *Environ. Res* (42): 312–320.
- THUN M.J., OSORIO A.M., SCHOBER S., HANNON W.H., LEWIS B., HALPERIN W. (1989). Nephropathy in cadmium workers: Assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *Br J Ind Med* (46):689-697.
- TORRA M., TO-FIGUERAS J., RODAMILANS M., BRUNET M., CORBELLA J. (1995). Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci Total Environ.* (18): 53-57.
- TRAVIS C.C., HADDOCK A.G. (1980). Interpretation of the observed age-dependency of cadmium body burdens in man. *Environ Res* (22):46-60.
- UETANI M., KOBAYASHI E., SUWAZONO Y., HONDA R., NISHIJO M., NAKAGAWA H., KIDO T., NOGAWA K. (2006). Tissue cadmium (Cd) concentrations of people living in a Cd polluted area, Japan. *BioMetals* (19):521–525.
- WHANGER P.D., WESWIG P.H. (1971). Effect of supplementary zinc on the intracellular distribution of hepatic copper in rats. *J Nutr* (101):1093-1098.
- WHO (1995). Inorganic Lead: *Environmental Health Criteria*, vol. 165. Geneva.
- YARSAN E., BILGILI A., TÜREL I. (2000). Van Gölü'nden Toplanan Midye (*Unio stuebenianus* Krynicki) Örneklerindeki Ağır Metal Düzeyleri. *Turk J Vet Anim Sci* (24): 93–96.

**T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı**

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/244
Konu: Bilimsel Kurul hk.

İST.15.05.2007

Sayın, Dr. Hınç YILMAZ

“Otopsi Sonucu Alınacak Böbrek Doku Örneklerinde İz Elementler ve Toksik Metallerin Düzeylerinin Belirlenmesi” isimli çalışma öneriniz; 15.05.2007 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir.

Bilginize rica ederim.


**Uz. Dr. Keramettin KURT
BAŞKAN**

Adli Tıp Kurumu,
Çobançeşme Mah. Kırmızı Sok. Bahçelievler/İST.

Telefon: (0 212) 454 15 00 Faks:(0 212) 454 15 82
Elektronik Ağ: www.atk.gov.tr

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Toksik metaller ve iz elementlerin kanserli hastaların tümör dokuları ile kanser tanısı olmayan bireylerin otopside alınan dokularında belirlenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof.Dr.Tülin Söylemezoğlu
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU
---------------	---------------------------------

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:104-2716	Tarih: 18 Aralık 2006
	Araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere klinik araştırmanın yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoglu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Büyükmün KARATAŞOĞLU
A.Ü. Tıp Fakültesi
Personel İşleri
Akademik Büro

Prof. Dr. Işık Sayıl Üye	Psikiyatri	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof. Dr. Sevim D.Cengiz Üye	Kadın Doğum	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof.Dr. Nermin Mutluer Üye	Nöroloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof.Dr. Sumru Beder Üye	Göğüs Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	Raporlu
Prof. Dr. Nurten Girgin Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof. Dr. Ragıp Çam Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Ali Rıza Uysal Üye	Endokrinoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Birsnel Erdem Üye	Mikrobiyoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Ahmet Demirkazık Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Günhan Gürman Üye	Hematoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Ajlan Tüktin Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	Yurtdışında
Prof. Dr. Işmsu Kuzu Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özer Kendi Üye	Adli Tıp	Ankara Tıp Fakültesi	E	Rahatsız
Prof.Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	
Prof.Dr.Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr.Serenay Elgün Ülkar Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	Raporlu
Ecz. Funda Aytun Üye	Eczacılık	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Bünyamin KARATAŞOĞLU
A.Ü. Tıp Fakültesi
Personel İşleri
Epidemik Büro Şefi
Bünyamin Karataşoğlu

2011

2011

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Hınç

Soyadı: Yılmaz

Doğum Tarihi ve Yeri: 12.02.1974 Niğde

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: Ballıbaşa Sokak 78/13 Küçükkesat/Ankara

Tel: 4471819

II- Eğitimi

2002 – Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Doktora Programı

1992 – 2000 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1988 – 1991 Tarsus Lisesi

1984 – 1988 Niğde Anadolu Lisesi

1979 – 1984 Tarsus Kazım Taşkın İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

2006– UNDP (Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı) Sağlıkta Dönüşüm Projesi Danışmanlığı

2003–2006 S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekim Yardımcılığı

2002–2003 S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Periton Diyalizi Ünitesi

2001–2002 S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi

2000–2001 Kayaş Sağlık Ocağı Sorumlu Hekimliği

IV- Bilimsel Yayınları

1. Ögüş E, Yılmaz FM, **Yılmaz H**, Duranay M, Yücel D. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarında Serum MDA Düzeyleri ve Oksidasyona Yatkınlık. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci. 2004; 24(4): 316-22.
2. Yılmaz FM, Çelebi N, Duranay M, **Yılmaz H**, Kazan N, Yücel D. Bir Grup Kronik Böbrek Yetmezliği Hastasında Hemodiyalizin C, E ve A Vitamini Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi. Türk Biyokimya Dergisi 2003; 28:35-9.
3. Çelebi N, Yılmaz FM, Duranay M, **Yılmaz H**, Kazan N, Yücel D. Hemodiyaliz Hastalarında Serum Ürik Asit ve Vitamin C Düzeylerinin Belirlenmesi. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi, 24-27 haziran, 2002, Ankara