



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Doç. Dr. Atilla ATİK
Proje Koordinatörü / Project Coordinator • B. Pelin TEMANA
Editör / Editors • Prof. Dr. Birol KILIÇ
Dr. (Md.) Dilek ATİK
Uzm. Dr. Serkan DOĞAN
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Akademi
Sosyal Medya / Social Media • Gece Akademi

Birinci Basım / First Edition • © ARALIK 2018 / ANKARA / TURKEY

ISBN • 978-605-288 785-1

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.
Gece Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing

ABD Adres/ USA Address: 387 Park Avenue South, 5th Floor,
New York, 10016, USA
Telefon / Phone: +1 347 355 10 70

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah.
Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
+90 555 888 24 26

web: www.gecekitapligi.com
e-mail: geceakademi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 29377



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

İÇİNDEKİLER

CHAPTER 1

ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİTEMLERİ

Hüsamettin VATANSEV9

CHAPTER 2

KONSERVATİF OLARAK TEDAVİ EDİLEN KANAMIŞ İNTRAKRANİYAL ANEVRİZMALARIN DOĞAL SEYRİ

Necati ÜÇLER, Şeyho Cem YÜCETAŞ 23

CHAPTER 3

YENİDOĞANIN CİLT BAKIMI

Emine ÖZPELİT, Sevda ARSLAN 29

CHAPTER 4

METAL TOKSİSİTESİ

Bayram YÜKSEL 43

CHAPTER 5

NEKROPTOZİS: DÜZENLENMİŞ NEKROTİK HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMASI

Aynur KARADAĞ GÜREL 59

CHAPTER 6

TÜRKİYE' DE ÇOCUK VE ŞİDDETİN GÜNCEL ARAŞTIRMALARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Gökçen İLHAN İLDİZ 69

CHAPTER 7

112 KOMUTA KONTROL MERKEZİ VE ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ İSTASYONLARI ÇALIŞANLARINDA ÇALIŞMA ORTAMI SORUNLARI VE BU SORUNLARIN YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Arslan SAY 75

CHAPTER 8

ÇOCUK KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN ÇOCUK İHMALİ VE İSTİSMARINI TANILAMA DÜZEYLERİ

Oğuz KOYUNCU, Pınar TABAKOĞLU, Sevda ARSLAN 85

CHAPTER 9

BEHÇET SENDROMU VE SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

Gülin SÜNTER 95

CHAPTER 10

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRLERİ

Hüseyin GÜNGÖR, Haki KARA, Tuğba DEMİR 111

CHAPTER 11

YAŞLANMA VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Aysel YILDIZ 127**CHAPTER 12**NÖRORADYOLOJİ VE BAŞ-BOYUN RADYOLOJİSİNDE İLERİ
GÖRÜNTÜLEME METODLARI*Gökhan POLAT* 135**CHAPTER 13**

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Osman KUKULA 145**CHAPTER 14**

BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMI

Osman KUKULA 151**CHAPTER 15**

GESTASYONEL DİYABETE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Murat YÜKSEL 157**CHAPTER 16**

GEBELİKTE HİPERTANSİYON: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Murat YÜKSEL 163**CHAPTER 17**

PERİODONTAL TEDAVİDE KÖK HÜCRELERİN KULLANIMI

Fatma KARACAOĞLU 169**CHAPTER 18**DEPREM KUŞAĞINDA YER ALAN TÜRKİYE'DE ARAMA KURTARMA
ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN KÖPEKLERİN BESLENMESİ*Selçuk ALTAÇLI* 191**CHAPTER 19**

KRANİOSİNOSTOZLARDA TEDAVİ

Özgür DEMİR 207**CHAPTER 20**DİJİTAL DİŞ HEKİMLİĞİNDE HASTA BAŞI (CHAIR-SIDE) CAD/CAM
MATERYALLERİ VE KLİNİK BAŞARILARI*Caner ÖZTÜRK, Fehmi GÖNÜLDAŞ* 219**CHAPTER 21**

BİTKİSEL İLAÇLARA GENEL YAKLAŞIM VE "FİTOTERAPİ"

Hüseyin GÜNGÖR, Tuğba DEMİR 235

CHAPTER 22

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ÖNCESİ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME
Gökhan POLAT 243

CHAPTER 23

ATEROSİKLEROZ PATOGENEZİNDE SEROTONİN
RESEPTÖRLERİNİN (5-HT7) YERİ VE ÖNEMİ
İrfan ÇINAR 255

CHAPTER 24

SÜTÇÜ İNEKLERDE ESCHERİCHİA COLİ MASTİTİSİNDE YANGISEL
TEPKİMELELER
Aliye Sağkan ÖZTÜRK, Mustafa Kemal SARIBAY 269

CHAPTER 25

ANORMAL UTERİN KANAMALARIN TANISINDA: OFİS BİYOPSİ,
DİLASYON KÜRETAJ VE HİSTEROSKOPİNİN YERİ
Görker SEL 279

CHAPTER 26

PI3K/AKT/MTOR İNHİBİTÖRLERİNİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ
YERİ VE ÖNEMİ
Harun ÜN, Rüstem Anıl UĞAN 285

CHAPTER 27

REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİS
Ayşe Özcan-KÜÇÜK 293

CHAPTER 28

YOKSULLUK, ÇOCUK İŞÇİLİĞİ VE SAĞLIK İLİŞKİSİ
Funda ÖZPULAT, Duygu ÖZTAŞ 315

CHAPTER 29

KOLOREKTAL KANSER VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
Mehmet DEMİRCİ 331

CHAPTER 30

MEME KANSERİNDE GENOMİK TEDAVİLER : DERLEME
Damla BİNNETOĞLU, Kenan BİNNETOĞLU, Muhammed YAYLA 339

CHAPTER 31

ANOREKTAL BÖLGENİN SELİM HASTALIKLARI
Aylin Hande GOKCE 345

CHAPTER 32

AKUT APANDİSİT
Aylin Hande GOKCE 351

CHAPTER 33

PEYNİRLERDE PATOJEN MİKROORGANİZMALARIN VARLIĞI VE
HALK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Yasin AKKEMİK, Kemal Kaan TEKİNŞEN..... 357

CHAPTER 34

GASTROİNTESTİNAL PEPTİDLER VE MOTİLİTE

Aliye Sağkan ÖZTÜRK 371

CHAPTER 35

EVRE II- III KOLON KANSERİ TANILI GERİYATRİK YAŞ GURUBU
HASTALARDA KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİ DURUMU

Selim YALÇIN 381

CHAPTER 36

ARTERIA RADIALIS ANATOMİSİ, VARYASYONLARI VE ANOMALİLERİ

Sinan BAKIRCI, Mahmut ÇAY 387

CHAPTER 37

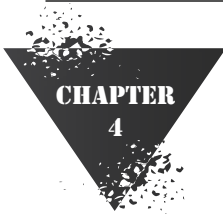
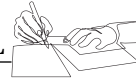
ANA TRUNCUS COELIACUS, ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR, ARTERIA
MESENTERICA INFERIOR VARYASYONLARI

Arzu EKİNGEN 395

CHAPTER 38

KLİNİKTE YENİ NESİL ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Arslan SAY 411



METAL TOKSİSİTESİ

Bayram YÜKSEL¹

Çevre kirliliği toplumların önde gelen sorunlarından birisidir, metaller bozunmaya uğramayan kalıcı kirlenme etkenlerinden olduğundan, özellikle araştırılması gereken toksik etkenlerdir. Bireylerin biyolojik örneklerinden yapılacak metal analizleri toplumların maruziyeti hakkında bilgilenmek açısından önemlidir (Yüksel, 2013). Metaller, esansiyel metaller ve toksik metaller olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Esansiyel metaller vücudun hücresel fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için vücutta bulunması zorunlu olan elementlerdir.

Esansiyel Metaller

İnorganik bir elementin yaşam için gerekli olması için, vücutta doğal olarak bulunmasının yanında bir enzimin veya kofaktörün bir kısmının oluşturulması gibi bir fonksiyona sahip olduğu gösterilmelidir. Esansiyel elementin eksikliği bir hastalığa veya işlev bozukluğuna neden olur. Hastalığın semptomları veya etkileri, söz konusu metalin fizyolojik olarak ilgili miktarlarının gıda yoluyla alınışı ile azalır (Steams, 2000). Pek çok elementin eksikliğinin veya elemente aşırı maruz kalmanın insan sağlığı üzerinde belirgin etkilere sahip olduğu iyi bilinmektedir. Bir elementin etkisi; emilim, metabolizma ve fizyolojik süreçlerle etkileşim derecesi gibi çeşitli özellikler değerlendirilerek belirlenir (Abbaspour ve ark., 2014).

Bakır (Cu)

Bakır, tüm canlıların (insanlar, bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar) sağlığı için hayati önem taşıyan önemli bir eser elementtir. Bakır, insanlarda organların ve metabolik süreçlerin düzgün çalışması için gereklidir. Ancak, tüm temel elementler ve besinler gibi bakırın çok fazla veya çok az alınması her biri kendine özgü olumsuz sağlık etkilerine sahip olan vücuttaki bakır fazlalığı veya eksikliği ile ilgili bir duruma neden olabilir. Örneğin, yüksek seviyede bakır bulunursa; burun, ağız ve gözlerde tahrişin yanında kusma, ishal, mide krampları, mide bulantısı ve hatta ölüm gibi zararlı etkilere neden olabilir (Toxicological Profile for Copper, ATSDR, 2004). Bakır, süperoksit dismutaz, seruloplazmin ve sitokrom oksidaz gibi birçok enzimin yapısal ve katalitik özellikleri için gerekli olan esansiyel bir elementtir (Rana, 2008). İnsan vücudu, mevcut bakırın gerekli düzeyde kalmasını sağlamaya çalışan ve aynı zamanda ihtiyaç halinde fazla bakırın elimine edilmesini sağlayan karmaşık homeostatik mekanizmalara sahiptir. Hem eksikliğinden hem de fazlalığından kaçınılması gerekli olan bakırın, insan vücudunda bulunması gereken miktarın 1.4-2.1 mg/kg olması gerektiği bildirilmektedir.

1 Dr. Öğr. Üyesi , Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, 28600, Espiye, Giresun



Bakır, bir elektron vericisi olma özelliğine sahiptir. Bu özelliği ile oksidasyon veya indirgenme olaylarını kolaylaştırabildiği gibi, yüksek miktarda olduğunda, doku hasarına neden olabilecek oksidatif radikalleri oluşturabilmektedir. İnce bağırsakta emilen bakırın miktarı, besinlerle alınan bakır ile ters orantılıdır. Enterositler, ayrıca, demir emilimi için gerekli bir enzimin kofaktörü olarak da bakıra gereksinim duymaktadırlar. Enterositlerin bakır transportu yüksek miktardaki çinko nedeniyle bozulabilmektedir. Emilen bakırın büyük bir kısmı karaciğere geçerek seruloplazmine bağlanmaktadır. Seruloplazmin vücutta bakıra bağımlı en önemli proteinlerden biridir. Çünkü oksijen radikallerinin süpürülmesinde görev yapmaktadır. Hemoglobinin oluşumu için gerekli olan bakırın eksikliği anemiye yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bakırın, yeterli demir varlığında bile hemoglobinin sentezi için gerekli olduğu görülmüştür (Corkins, 2011).

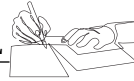
Demir ve çinkonun yaşam için önemli olan metal iyonları oldukları uzun süredir bilinmektedir. Bunun yanında bakırın biyolojide kritik bir metal olduğu da açıktır. Bakır, immün hücreler tarafından kullanılan potansiyel olarak tehlikeli bir toksindir. Ayrıca, bakır düzensizliğinin insanda hastalığa neden olduğu göz önüne alındığında, bu metal iyonunun homeostazı iyi bir şekilde düzenleyici kontrol altında olmalıdır. Bakır birçok yaşam süreci için gerekli iken, istilacı patojenlere karşı güçlü bir anti-mikrobiyal silahtır. Gerçekten de, bakır yüzyıldan uzun süredir bakteriyosidal ve fungisidal bir ajan olarak kullanılmıştır. Özellikle, üzümü mantar enfeksiyonundan koruyan Bordeaux karışımında dikkate değer bir kullanımı vardır (Festa ve Thiele, 2011).

Eksik veya fazla bakır alımından kaçınarak sağlıklı bir yaşam için gerekli olan kesin bakır seviyelerini tanımlamak için mikrobiyoloji, toksikoloji, beslenme ve sağlık risk değerlendirmeleri alanlarında uzmanlaşmış araştırmacılar birlikte çalışmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların, halk sağlığının korunmasına yardımcı olmak üzere tasarlanan devlet gıda tavsiyeleri programlarına yardımcı olması için kullanılması beklenmektedir.

Çinko (Zn)

Çinko (Zn), yapısal ve düzenleyici bir iyon olması sebebiyle vücuttaki en önemli eser elementlerden bir tanesidir. Homeostazda, bağışıklık yanıtlarında, oksidatif strese, apoptozda ve yaşlanmada rol oynar (Stefanidou ve ark., 2006). Hücrelerde en fazla bulunan iz elementtir. Gen transkripsiyonu, ATP üretimi ve apoptoz, enzim aktivasyonu, mikrotübül oluşumu ve sitoplazmada sinyal iletimi gibi birçok katalitik, yapısal ve düzenleyici fonksiyon için gereklidir (Shazia ve ark., 2012; Hennigar ve Kelleher, 2012).

Çinko bağlayıcı proteinler (metallotiyoneinler, MTs); stres durumlarının yanında toksik metallere, enfeksiyonlara ve düşük çinko içerikli gıdalara maruz kalındığında koruyucu niteliktedir. Metallotiyoninler çinkoya olan ilgilerinden dolayı çinko ile alakalı hücre homeostazında önemli bir rol oynarlar. Çinkonun yaşlanma ve yaşla ilişkili dejeneratif hastalıklarda fizyolojik olarak desteklenmesi; bağışıklık hatalarını düzeltir, enfeksiyonun nüksetmesini azaltır ve yaşlanmayı önler (Stefanidou ve ark., 2006).



Antioksidan özelliklere de sahip olan çinko, hücreleri serbest radikallerin neden olabilecekleri hasarlardan korumaktadır (Shazia ve ark., 2012). Hücreler, çinko isteğine veya çevresel işaretlere göre hücre içi çinko havuzunu yeniden düzenleyerek değişikliklere tepki vermektedirler (Hennigar ve Kelleher, 2012). Çinko üç yüzden fazla enzimin kofaktörü olarak görev yapmaktadır. Özellikle, DNA sentezi, normal büyüme, beyin gelişimi, davranışsal tepki, üreme, fetal gelişim, membran stabilitesi, kemik oluşumu ve yara iyileşmesini içeren birçok hücre sürecini kontrol eden enzimler tarafından gerçekleştirilen kataliz ve ko-katalizde gereklidir ve doğrudan rol oynar. (Barceloux, 1999; Mocchegiani ve ark., 2000). Çinko bütün dokularda, vücut sıvılarında ve salgılarda bulunmaktadır. Özellikle kan hücreleri, nötrofiller ve trombositler çinko açısından oldukça zengindir. Günlük çinko ihtiyacı yaşa göre değişmekle beraber, yetişkinler için 15 mg olarak önerilmektedir. Çinko eksikliği hemoglobinoopatiler gibi patolojik durumlarda görülmektedir (Swe ve ark., 2013).

Çinko canlı organizmalar için neredeyse hiç toksik etki göstermez. Geçiş metalleri içerisinde; sitotoksik, sistematik toksik, karsinojenik, mutejenik ya da teratojenik olmayan tek element çinkodur. Çinko vücutta depolanmaz ve fazla alımlar, daha düşük emilim ve artan atılım ile sonuçlanır. Yine de, akut ve kronik çinko zehirlenmesi vakaları gözlenebilir (Stefanidou ve ark., 2006).

Çinkonun biyolojik rolü ile ilgili tüm deneysel ve klinik gözlemlerin genel bir değerlendirmesi yapıldığında; Zn desteğinin, enfeksiyonun nüksetmesinin azaltılmasında, yaşla ilişkili dejeneratif hastalıkların önlenmesinde, hücreleri serbest radikallerin neden olabilecekleri hasarlardan korumasında ve bağışıklık verimliliğinin iyileştirilmesinde yararlı olabileceği sonucuna götürmektedir.

Demir (Fe)

Demir, bitkiler, bakteriler, hayvanlar ve insanlar dahil her türlü canlı organizma için çok önemlidir. İnsanlarda ise oksijeni hemoglobin yoluyla taşımak ve mitokondriyal solunum zincirinde elektron transferi ile enerji üretmek için oldukça kritiktir. Ayrıca, DNA onarımı ve replikasyonu, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve benzerleri işler dahil olmak üzere birçok metabolik süreç için gereklidir. Sonuçta pek çok patojen, demir kaynağına büyük ölçüde bağımlıdır ve çevreden veya içeriden demir edinmek için farklı yollar kullanır (Lasocki ve ark., 2014; Andrews ve ark., 2003).

Demir neredeyse bütün hücrelerde bulunan bir iz elementtir. İnsan vücudu demire kırmızı kan hücrelerinde bulunan hemoglobinin ve kaslarda bulunan miyoglobinin sentezi için gereksinim duymaktadırlar (Shazia ve ark., 2012). Ayrıca, demir, enerji üretimi, DNA, RNA ve protein sentezinde, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan ve pek çok yaşamsal önemi olan enzimin yapı ve fonksiyonunda görev yapmaktadır. Normal yetişkin bir bireyde toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4 gr (3-5 g) civarındadır (Hagar ve ark., 2002). Vücuttaki demirin bileşiklerdeki dağılımı ise, Hb'de %70, ferritin ve hemosiderinde %25, miyoglobinde %3-4, transferrinde, %2, hücreler arası sıvıda %0.1, sitokromlarda % 0.1, demir-enzim komplekslerinde %0.1 şeklindedir (Atanasiu ve ark., 2006; Andrews, 1999). Transferrin



adı verilen serum proteini ile taşınan demirin metabolizmasındaki değişiklikler insan sağlığını önemli şekilde etkilemektedir (Ganz, 2006; Ganz, 2004; Beutler, 2006; Ponka, 1997). Demir fazlalığında, hücre içinde protein, DNA ve lipidlere zarar veren serbest radikallerin üretimi artmaktadır (Anderson ve ark., 2012). Hemakromatoz gibi hastalıklarda vücuttaki aşırı miktardaki demir, siroz, kardiyomiyopati ve diabete neden olmaktadır (Shazia ve ark., 2012; Anderson ve ark., 2012). Demir yaşam için esansiyel bir metal olmanın yanında potansiyel olarak toksik olma özelliğini de taşımaktadır. Bu yüzden metabolizması hepsidin hormonu tarafından hassas bir şekilde ayarlanır. Hepsidin hormonu, yeni antimikrobiyal peptitler araştırılırken 2000'li yılların başlarında keşfedilmiştir (Lasocki ve ark., 2014; Pigeon ve ark., 2001; Park ve ark., 2001).

Türkiye'deki beta-talasemi hastalarının kan-kurşun ve kan-demir değerlerinin incelediği bir çalışmada, beta-talasemi hastalarının kontrol grubuna göre daha düşük demir ve daha yüksek kurşun konsantrasyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, beta-talasemi hastalarındaki demir düşüklüğünün hastaların kanlarında tespit edilen yüksek kurşun düzeyi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Yüksel ve ark., 2017a)

Krom (Cr)

Krom, doğada başlıca +3 ve +6 oksidasyon basamaklarında bulunmaktadır. Trivalan krom (Cr^{3+}), 1950'li yılların sonuna doğru memeliler için uygun karbonhidrat ve lipit metabolizmasının korunmasında rol oynadığı için esansiyel bir element olarak önerilmiştir. Sonraki yıllarda, krom içeren gıda takviyelerinin zayıflama ve kas gelişimi amacıyla kullanımı oldukça popüler hale gelmiştir. Kromlu gıda takviyelerinin satışı diğer mineral takviyelerinin içinde kalsiyumdan sonra ikinci sıraya çıkmıştır (Vincent, 2013).

Krom eksikliğinin glukoz toleransının ve insülin fonksiyonunun bozulmasına ve serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışa yol açtığı ileri sürülmektedir (Stearns ve ark., 1995). İnsülinin aktivitesi için kofaktör olan trivalan krom, insülin reseptörleriyle birleşerek, insülinin reseptörlerine bağlanmasını sağlamaktadır (Racek, 2003). Ayrıca, krom eksikliğinin kurşun toksisitesini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Pentavalan krom (Cr^{+6}) şeklinde hücrelere girebilmekte ve hücreye girdikten sonra trivalan kroma indirgenmektedir. Hücreye fazla miktarda krom girişi hücre içinde trivalan krom birikmesine neden olabilmektedir (Stearns ve ark., 1995).

Trivalan kromun gıda takviyesi olarak popülaritesi arttıkça, aynı zamanda güvenliği konusunda endişeler de ortaya çıkmıştır. Trivalan kroma bağlanan sorumlu biyo-moleküllerin ve etki mekanizmalarının tanımlanmasındaki başarısızlık, son zamanlarda kromun esansiyel metal statüsünün sorgulanmasına neden olmuştur (Vincent, 2013). Hatta oluşturdukları reaktif ürünlerin miktarına bağlı olarak genotoksik ve teratojenik etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Levina ve Lay, 2008). Trivalan kromdan farklı olarak, pentavalan bileşikleri (kromat, kromik asid) deri, mukoz membranlar ve sindirim sistemi için korozif ve irritandır. Ayrıca, Cr^{+6} , IARC tarafından karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır (Seidler ve ark., 2013).



Kromun vücut kütlesi veya bileşimi üzerinde yararlı etkilere sahip olmadığı kesin olarak gösterildiğinden esansiyel eser elementler listesinden çıkarılmıştır. İnsan çalışmaları herhangi bir yararlı etki göstermemiş olmasına rağmen trivalan krom bileşikleri genellikle toksik değildir ve insülin duyarsızlığının kemirgen modellerinde yararlı farmakolojik etkilere sahiptir. Bu farmakolojik etkiler için mekanizmalar önerilmiştir, ancak hiçbir tutarlı destekleyici kanıtlar açısından yeterli değildir (Vincent, 2013).

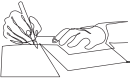
Nikel (Ni)

Yerkabuğunda bulunma miktarı açısından, nikel en fazla bulunan 24. elementtir. Farklı oksidasyon basamaklarında (-1'den +4'e kadar) bulunan nikel, biyosistemlerde en çok +2 oksidasyon basamağında görülmektedir. İnsanlar sürekli olarak çeşitli miktarlarda nikel maruz kaldığından doğal bir nikel eksikliği görülmemektedir. Neredeyse bütün besinlerde nikel bulunması beslenmeye bağlı nikel eksikliğinin de oluşmasını engellemektedir. Ayrıca, insan gibi yüksek organizmalarda nikelin yapısında bulunduğu bilinen bir enzim ya da kofaktör de bulunmamaktadır. Bu nedenlerle de, insanlar için nikelin esansiyel bir element olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Nikelin insanlarda esansiyel element olma ihtimali farelerle yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmalarda farelerde nikel eksikliğinin, perinatal ölümlere ve gelişme geriliğine neden olduğu görülmüştür. Hayvan çalışmalarından elde edilen diğer bir sonuç ise, nikel eksikliğinin bağırsaktan demir emilimini bozmasıdır. Yüksek dozlarda ve belli formlarda nikel hem hayvanlar hem de insanlar için toksiktir (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Nikel bileşiklerine maruziyet insanlar üzerinde çeşitli olumsuz etkiler doğurmaktadır. Bir dermatit şekli olarak nikel immün reaksiyonu; modern dünyadaki en yaygın alerjilerden biridir (Torres ve ark., 2009). Ayrıca, kronik nikel maruziyeti ciddi solunum, kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları üretebilir. Hayvan modellerinde bağışıklık cevabındaki bazı değişiklikler nikel teması sonucunda gözlenmiştir (Schiffer ve ark., 1991).

Herhangi bir maruziyeti olmayan sağlıklı bireylerde tahmin edilen nikel miktarı 7.3 µg/kg olarak bildirilmektedir. Nikel maruziyeti inhalasyon, sindirim ve dermal absorpsiyonla olmaktadır. Atılımı ise eşit oranda idrar ve feçesle gerçekleşmektedir. Mesleki nikel maruziyeti, madencilik, rafineri, alaşım üretimi, elektro-kaplama ve kaynak işçilerinde olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, madencilerde ve nikel rafinerilerinde çalışanlarda solunum yolu ve nazal kanserlere yakalanma riskinin arttığını göstermiştir (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Nikel hem zehir hem de temel bir mikro besin maddesi olarak çifte yüze sahip bir elementtir (Zambelli ve Ciurli 2013). İnsan sağlığını etkileyen süreçlerde nikel ve protein bozukluğunun etkileşimi; insan mikrobiyolojisindeki bakteriyel enzimlerin metabolizmasında nikel rolünü, insan patojenlerindeki nikelin rolünü ve insanlara nikel bağlı kanser oluşumu ve alerji gibi sağlık etkilerini incelemek için bir fırsat sunmaktadır. (Zambelli ve ark., 2016).

B. Toksik Metaller

Esansiyel olmayan metaller vücut için toksik olan metallerdir ve vücutta bulunmaları normal hücresel fonksiyonları bozabilmektedir (Clarkson, 1993; Bal-



latori, 2002). Kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) ve arsenik (As) gibi ağır metaller toksik olup çok az konsantrasyonlarda bile ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedirler. Bu ağır metaller, serbest radikal oluşturarak oksidatif strese neden olabilecekleri gibi, enzimlerin yapısında yer alan esansiyel elementlerle yer değiştirerek enzimlerin fonksiyonunu da bozabilmektedirler. Bu şekilde, ağır metaller uzun süre düşük dozda maruziyetin insan sağlığı açısından önemi kemik, böbrek, beyin ve karaciğer gibi hedef organlarda birikerek kalp hastalıkları, karaciğer hasarı, kanser ve nörolojik hastalıklara neden olmaktadır.

Arsenik (As)

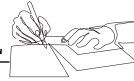
Bir metaloid olarak arsenik doğada yaygın toksik bir elementtir (Vahter, 1999; Watanabe ve Hirano, 2013). Arsenik, ortamda farklı değerlik veya oksidasyon durumları olan inorganik ve organik formlarda bulunabilir (Yüksel ve ark., 2015a). Arsenik, arsenik açısından zengin jeolojik oluşumların aşınması sonucu doğal olarak ya da pestisit kullanımı, madencilik, imalat sanayi, fosil yakıtların yakılması ile çevreye salınmaktadır (Basu ve ark., 2001). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından bir insan kanserojen madde (grup 1) olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2004).

İnsanlarda arsenik maruziyeti, genellikle doğal ya da jeolojik anorganik arsenik kaynaklarıyla kontamine olmuş suların tüketilmesiyle gerçekleşir. Toprakta ve birçok kayaç çeşidinde doğal olarak var olan anorganik arsenik, özellikle bakır, kurşun, kobalt, gümüş ve altın içeren cevherler ile minerallerde bulunur (Yüksel ve ark., 2015b). Kaynak sularında çoğunlukla arsenit (As^{3+}) ve arsenat (As^{5+}) gibi inorganik arsenik bileşikler olarak bulunur. Pentavelan oksidasyon basamağındaki organik arsenik bileşikler inorganik arsenik bileşiklerine göre çok daha az toksik etki gösterirler (Yüksel ve ark., 2018; Sharma ve ark., 2009).

Yüksek arsenik konsantrasyonu içeren içme suyu kaynaklarının insan popülasyonunda kitlesel zehirlenmelere neden olduğu küresel çapta rapor edilmiştir (Ravenscroft ve ark., 2009). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1991) tarafından arseniğin içme sularında bulunmasına izin verilen maksimum düzeyleri 1963'ten bu yana $50\mu\text{g}/\text{L}$ iken, 1993 yılında bu değer geçici olarak $10.0\mu\text{g}/\text{L}$ 'a indirilmiştir. Türkiye'de ise 1997 yılına kadar $50\mu\text{g}/\text{L}$ olarak izin verilen azami değeri, 1997 yılı itibarıyla $10\mu\text{g}/\text{L}$ 'a indirilmiştir (Yüksel ve ark., 2015a). Karmaşık bir jeolojik yapıya sahip, tektonik olarak aktif bir alanda yer alan Türkiye, arsenik içeren katmanların yaygın olduğu yerlerden biridir (Çolak ve ark., 2003).

Arsenik toksisitesini iki yüzü aşkın enzimi inaktif hala getirerek gösterir. Özellikle hücresel enerji yolları, DNA kopyalaması ve DNA onarımı ile ilgili enzimlerin aktivitesini durdurur. Ayrıca, ATP gibi yüksek enerjili bileşiklerde fosfatın yerine geçer. Serbest arsenik redoks çemberi boyunca reaktif oksijen üretir ve lipid peroksidasyon ve DNA hasarına sebep olan metabolik süreçleri etkinleştirir (Cobo, 1997). Akut ve kronik arsenik maruziyeti, kanser dışı sağlık etkilerinin yanında cilt, mesane, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli kanser formlarıyla ilişkilidir (Hayakawa ve ark., 2005; Rosen ve Liu, 2009).

Toksik etkilerinin yanında, arsenik bileşiklerinin tıbbi uygulamalarının derin bir tarihi vardır. Anorganik arsenik 20. yüzyılın ortalarında tedavi edici bir ajan



olarak, özellikle lösemi, sedef hastalığı ve kronik bronşit astım tedavilerinde kullanılmıştır. Organik arsenik bileşikleri ise yaygın bir şekilde; spiroketal ve protozoal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise tedavi amacıyla; akut promiyelositik lösemide (APL) arsenik trioksit kullanılır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2000 yılında arsenik trioksitin bu amaçla kullanılmasını onaylamıştır (Yüksel, 2013)

Arsenik vücuda girince tedavisi British Anti Lewisit (BAL) veya penisilamin gibi bir ya da daha fazla şelasyon ajanı gerektirir. Buna karşın, bu ajanlar sık sık yan etki gösterirler (Ellenhorn ve Barceloux, 1988) ve genellikle yalnızca yüksek akut dozu takiben uygulanırlar. DMSA, DMPA, DMPS ve N-asetil sistein gibi daha az toksik şelasyon ajanlarının etkinliğini inceleyen çalışmalar daha güvenli tedavi metotları geliştirmeye yardımcı olabilir (Yüksel, 2013).

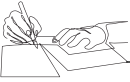
Biyolojik numunelerde arsenik düzeyinin belirlenmesi; nötron aktivasyonu, X-ışını floresansı, atomik absorpsiyon ve flüoresan spektrometresi ve indüktif eşleşmiş plazma atomik emisyonu ve kütle spektrometresi (ICP-AES ve ICP-MS) gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir (Hughes, 2006). Dana önceki çalışmalarımızda, insan biyolojik örneklerinden arsenik tayini için hidrür sistemli atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi (HGAAS) (Yüksel ve ark., 2010) ve grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi (GFAAS) (Yüksel ve ark., 2015b) geliştirilerek validasyon raporları sunulmuştur.

Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum; yer kabuğunda genellikle çinko, kurşun ve bakır cevherlerinde bulunur. Ayrıca, Okyanus suyunun doğal bir bileşenidir. Kadmiyumun kullanıldığı alanlar; bataryalar, pigmentler, kaplamalar, plastikler için stabilizatörler, demirsiz alaşımlar ve fotovoltaiik cihazlar olarak sıralanabilir. Kadmiyum doğal ve antropojenik kaynaklar aracılığıyla atmosfere salınır. Antropojenik kaynaklardan kaynaklanan emisyonlardan daha yüksektir (ATSDR, Cadmium 2012; Bernhoft, 2013).

Toksik bir metal olan kadmiyum, insanlarda ve hayvanlarda biyolojik faaliyetler için kullanılmaz. Biyolojideki tek rolü ise bazı deniz diatomlarında belirli bir karbonik anhidraz sınıfının katalitik bölgesinde çinkoyle yer değiştirmesi şeklindedir. Kadmiyumun toksisitesi, kadmiyumun besin zincirine girmesi ve tütün nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, kadmiyum toksisitesinin biyokimyasal temeli 50 yılı aşkın süredir araştırmanın konusu olmuştur (Sigel ve ark., 2013).

Gündelik hayatta kadmiyum maruziyeti; gıda, içme suyu, sigara dumanı ve hava yoluyla gerçekleşebilir. Kadmiyum, doğal olarak kadmiyum içerebilen tarımsal topraklar veya antropojenik kaynaklardan besin zincirine sokulur (ATSDR, Cadmium 2012). Ek olarak, ilaçlar ve gıda takviyelerindeki kontaminasyonlar da bir kadmiyum kirliliği kaynağı olabilir (Abernethy, 2010). Mesleki maruziyet öncelikle kadmiyum içeren ürünlerin ısıtılmasını gerektiren işlerde ortaya çıkar. En yüksek maruz kalma potansiyeline sahip meslekler; alaşımlı üretim, pil üretimi, pigment üretimi ve kullanımı, plastik üretimi ve metal döküm işleri şeklinde sıralanabilir



Saç, kan, idrar, feçes, karaciğer, böbrek ve diğer dokulardaki kadmiyum düzeyleri, kadmiyum maruziyetinin biyogöstergesi olarak kullanılmıştır. Kan ve idrar kadmiyum düzeyleri, maruziyetin en sık kullanılan biyogöstergeleridir. Kan kadmiyum seviyesi son akut maruziyetin göstergesi iken idrar kadmiyum düzeyleri temel olarak toplam vücut yükünü yansıtmaktadır. Biyokinetik bir model, idrar seviyelerine dayanarak kadmiyum alımını tahmin edebilir (ATSDR, Cadmium 2012).

Kadmiyum toksisitesinin en hassas hedefleri; oral maruziyet sonrası böbrek ve kemikler iken inhalasyon yoluyla maruziyetinin ardından ise böbrek ve akciğerdir. İnsanlarda gözlenen etkiler arasında; renal tübüler hasar, glomerüler hasar, kemik mineralizasyonundaki azalmalar, artan kemik kırığı riski, zayıflayan akciğer fonksiyonu ve amfizem bulunur. Bu etkiler tipik olarak kadmiyuma uzun süre maruz kaldıktan sonra ortaya çıkar. Bazı çalışmalarda kadmiyum işçilerinin akciğer kanseri riskinde artışların olduğu bulunmuştur (ATSDR, Cadmium 2012).

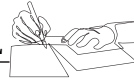
Literatürde Cd toksisitesinin tedavisi konusunda çok az insan çalışması olduğu gibi tedavi konusunda tam bir uzlaşma da yoktur. Klinik deneyimler ile in vitro ve hayvan çalışmalarına dayanarak (Blanusa ve ark., 2005); EDTA, DMPS ve DMSA'nın kullanımı için klinik protokoller mevcuttur (Bernhoft, 2013). EDTA klinik kullanım için en yaygın olarak kabul edilen ajandır. Kadmiyum konsantrasyonunun azaltılmasının toksik etkileri azaltacağı apaçık olarak görülse bile otirilerinin tümü tarafından kabul edilmezler. Çünkü en azından akut zehirlenme için şelasyon tedavisinin böbrek tübüllerine zarar verebileceği endişesi vardır (Nordberg ve ark., 2007).

Kurşun (Pb)

Önemli çevresel sağlık sorunlarından bir diğeri de kurşun maruziyetidir. Kurşun, doğada genellikle çinko, demir ve gümüş sülfür bileşikleriyle iç içe geçmiş olarak bulunmaktadır. İnorganik bileşiklerinde genelde divalen formda olan kurşun, yapısal olarak berilyum, magnezyum, kalsiyum, stronsiyum ve baryum gibi 2. grup metallerine benzer (Skerfving ve Bergdahl, 2007; Gilbert, 2012). Kurşun bileşikleri ve inorganik Pb, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre "Grup 2A" karsinogen madde olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2012).

Maruziyet ise oral, inhalasyon ve dermal yolla gerçekleşir (Yüksel ve ark., 2016; Arıca ve ark., 2018). Kurşun, eritrositlere bağlı olarak nakledilir ve yaklaşık 30 yıllık bir yarılanma ömrü ile kemiklerde birikmektedir (D'Souza ve ark., 2003). Bunun nedeni, kurşunun biyolojik sistemlerde kalsiyuma benzer şekilde davranmasıdır (Gundacker ve ark., 2010). Kurşunun başlıca sağlık etkileri; renal, hematopoietik ve nörolojik sistemler üzerinde görülmektedir. Nörolojik gelişim, kan-beyin bariyerinin henüz olgunlaşmamış olduğu neonatal dönemde başladığı için; kurşunun istenmeyen nörolojik gelişimsel etkileri açısından hedef popülasyonlar: büyük olasılıkla çocuklar ve özellikle neonatal dönemdeki bebekler ile fetüstür (Molina ve ark., 2011).

Akut maruziyetin aksine, kurşuna düşük düzeyde çevresel maruziyet, benzin, boya, su boruları, ev tozu, sokak kirleri ve toprak gibi çoklu kaynaklarla ilgilidir (Tong ve ark., 2000). Bunlara ek olarak, mesleki maruziyete yol açan diğer bazı kaynaklar; eritme endüstrileri, sigara dumanı, ısıtma için kullanılan yakıtlar,



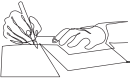
akü geri dönüşüm tesisleri ile uçak ve araba boyası üretimi şeklinde sıralanabilir (Dorea, 2004). Bu nedenle, maruziyet kaynaklarından gelen nispi katkının değerlendirilmesi karmaşıktır ve bölgeler ile nüfus grupları arasında farklılık gösterir (Tong ve ark., 2000). Kan-kurşun seviyeleri artık kurşun maruziyetinin genel bir biyogöstergesi olarak kullanılmaktadır çünkü Genellikle yaklaşık 30 günlük bir biyolojik yarılanma süresine sahip olan kurşuna maruziyeti açıkladığından, kan-kurşun seviyeleri kurşun maruziyetinin genel bir biyogöstergesi olarak kabul edilir (Barbosa ve ark., 2005).

Tüm ağır metal zehirlenmeleri içinde kurşun zehirlenmesi oldukça belirgin bir şekilde görünmektedir. Antik çağlardan beri kurşunun kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca tarihi zehirlenme vakaları belgelenmiştir. Ancak günümüzde kullanılan bir dizi teknikle kurşun seviyeleri vücuttaki kurşun düzeyi azaltılabilir. Bunlar arasında öne çıkanlar; şelasyon terapisi, nano-kapsülleme ve N-asetilsistein (NAC) terapileridir. Bazı antioksidanlar da kurşunun elimine edilmesine yardımcı olur. Günümüzde çeşitli tedavi yöntemleri mevcut olsa da, toksik maddelere doğrudan maruz kalmayı önleyerek muhtemel yan etkileri engellemek kesinlikle daha iyi bir yoldur (Wani ve ark., 2015).

Cıva (Hg)

Ağır metallerden biri olan cıva çevresel tehlikeli bir kirleticidir. İnsanlarda cıva maruziyeti; işyerinde elementel cıva buharının solunması, diş amalgam dolguları veya organik cıva bileşikleri içeren deniz mahsullerinin tüketilmesi nedeniyle ile gerçekleşir (Richardson, 1996; Bernhoft, 2012). Bir ksenobiyotik olan cıva, insanlar üzerindeki toksik etkileri ile bilinir. İnsanlarda cıva toksisite semptomları için karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (Silva-Pereira ve ark., 2005; Bernhoft, 2012; Ynalvez ve ark., 2016). Cıvanın insanlarda toksisitesi; kimyasal yapıya, doza ve maruz kalma oranına (Bernhoft, 2012) bağlı olarak değişir. Cıva toksisitesi; elementel cıva, inorganik cıva (cıva klorür) ve organik cıva (metil cıva) olarak üç sınıfa ayrılır.

Yılda yaklaşık 3400 ton elemental cıva, %95'i topraklara, %3'ü okyanuslara ve yüzey sularına ve kalan %2'si de atmosfere olacak şekilde çevreye salınmaktadır. Çevresel cıva kirliliği doğal ve antropojenik kaynaklardan dolayı olabilmektedir. Doğal cıva, volkanik aktiviteler, kayaların aşınması ve orman yangınlarından kaynaklanmaktadır. Çevredeki cıvanın %70'i antropojenik kaynaklıdır (Davidson ve ark., 2004). Antropojenik cıva kaynakları, cıva, altın, gümüş madenciliği, klor-alkali pil üretimi, termometreler gibi cıva içeren tıbbi ürünlerin üretimi, amalgam dolgular ve atıkların yakılmasıdır (Counter ve Buchanan, 2004). Çevreye yayılan cıva özellikle deniz ürünlerini kontamine ederek besin zinciriyle insana kadar ulaşmaktadır. Gaz halindeki elemental cıva, çevresel döngüye girerek kilometrelerce dolaşabildiği için yerel bir sorun olmaktan çok küresel bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Okyanuslar, nehirler ve diğer su kaynakları, cıvanın dinamik yatakları olduğu için sucul çevre cıvanın küresel döngüsünde önemli bir role sahiptir (Bose-O'Reilly ve ark., 2010).



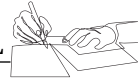
İnsanlarda metil cıvanın %90-100'ü gastrointestinal sistem tarafından absorplanarak tüm vücuda yayılmaktadır (Counter ve Buchanan, 2004). Cıvanın yüksek toksik etkisi, aminoasitlerin sülfidril gruplarına olan ilgisinden kaynaklanmaktadır (Bose-O'Reilly ve ark., 2010; Counter ve Buchanan, 2004). Vücutta yarılanma süresi yaklaşık 50 gün olan metil cıva genellikle inorganik cıva şeklinde feçesle atılmaktadır (Counter ve Buchanan, 2004). Dünyanın bazı bölgelerinde pirinç tüketimi cıva maruziyetinin diğer bir yoludur. Havadaki cıvanın depozisyonu, pil, makas ve tıbbi atıklar, çöplerin yakılması ile elde edilen katı ürünlerin kullanılması ve kömür tüketimi de toprağın cıva ile kirlenmesine neden olmaktadır (Bose-O'Reilly ve ark., 2010).

Oda sıcaklığında sıvı olan elemental cıva diğer formlara göre daha az toksiktir ve yavaş yavaş buharlaştığı için genellikle solunum yoluyla absorblanır. Vücuttan atılımı yavaş olduğu için kümülatif maruziyetin önemli olduğu düşünülmektedir. Bir ay ya da daha uzun süre, düşük dozda maruziyet nörolojik sistemde ve böbrekte hasara neden olmaktadır (Baughman, 2006). Cıvanın insanlarda bilinen herhangi bir fizyolojik fonksiyonu mevcut değildir. Ayrıca, cıvanın vücuttan aktif olarak atılmasını sağlayan bir mekanizma olmadığı için alınan cıva ömür boyu birikir (Houston, 2011).

Organik cıva bileşikleri gibi, elemental cıva da kan-beyin ve plasenta bariyerine Hg^{2+} olarak nüfuz eder (Hursh ve ark., 1976). Organik cıva kan-beyin bariyerinden daha kolay geçebildiği için inorganik cıvadan daha toksiktir. Bu nedenle metil cıvaya maruziyet "minamata hastalığı" olarak bilinen ciddi nöro-patolojik bozulmalara yol açar (Huang ve ark., 2013). Cıva tübüllerin sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girerek genotoksik etkilerini gösterir. Ayrıca, cıva DNA hasarına yol açan serbest radikalleri üretmekten sorumludur (Ehrenstein ve ark., 2012). Organik cıva bileşiklerinden metil cıvanın uzun süre düşük dozda maruziyetinin hücre zarlarından Na^+ ve Ca^{++} iyonlarının geçişini azalttığı saptanmıştır (Counter ve Buchanan, 2004). Metil cıva balık tüketimi ile risk oluştururken, diğer bir organik cıva bileşiği olan etil cıva bazı aşılarda koruyucu olarak kullanılmaktadır (Bose-O'Reilly ve ark., 2010).

Cıva zehirlenmesinde klinik tedavi ajanı olarak kullanılan DMPS, cıva için yüksek afiniteye sahip olan "Bristish Anti-Lewisite (BAL)" analogudur. Üstün güvenliğinden dolayı, elli yılı aşkın süredir Almanya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. DMPS, EDTA'ya nazaran daha yüksek cıva afinitesine gösterir. Fakat, EDTA; kurşun, kadmiyum, nikel ve diğer toksik metallerin seviyesinin düşürülmesinde daha etkilidir (Bernhoft, 2012).

Biyolojik örneklerden cıvanın analitik tespiti çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Cıva oda sıcaklığında önemli bir buhar basıncına sahip olmasından uçuculuğu yüksek olan bir metaldir. Bu sebeple, geleneksel alevli atomik absorpsiyon yöntemleri oldukça zayıf bir hassasiyet gösterir. Soğuk buharlı atomik absorpsiyon spektrometresi (CVAAS), soğuk buhar atomik floresan spektroskopisi (CVAFS) ve indüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) son yıllarda popüler teknikler haline gelmiştir. Ancak, ICP-MS nispeten daha pahalı bir cihaz olduğu için CVAAS yöntemi ekonomik olmasının yanında seçiciliğine ve hassasiyetiyle dikkat çekmiştir (Yüksel, 2017b)



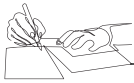
KAYNAKLAR

1. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014; 19(2):164-74.
2. Abernethy D.R, De Stefano A.J, Cecil T.L, Zaidi K, Williams R.L. Metal impurities in food and drugs. *Pharmaceutical Research*. 2010; 27(5): 750-755. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0080-3>.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2004. Toxicological Profile for Copper. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2012. Toxicological Profile for cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
5. Anderson C.P, Leibold E.A, Shen M, Eisenstein R.S. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochimica et biophysica acta - molecular cell research*. 2012;1823(9):1468-1483. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.05.010>
6. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. *N Eng J Med*. 1999; 341(26): 1986-1995. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912233412607>
7. Andrews S.C, Robinson A.K, Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev*. 2003; 27:215-237.
8. Arica E, Yüksel B, Yener I, Dolak I, Gok E, Yilmaz E. ICP-MS Determination of Lead Levels in Autopsy Liver Samples: An Application in Forensic Medicine. *Atomic Spectroscopy*. 2018; 39(2): 62-66.
9. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin the link between inflammation and anemia in chronic renal failure. *Rom J Intern Med*. 2006; 44(1): 25-33.
10. Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1669-74. <https://doi.org/10.1289/ehp.7917>
11. Barceloux D.G. Zinc. *Clin Toxicol*. 1999; 37:279-292.
12. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ Health Perspect*. 2002;110 (Suppl 5):689-94. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5689>
13. Basu A, Mahata J, Gupta S, Giri A.K. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic: a review. *Mutat Res*. 2001; 488: 171-194.
14. Baughman T.A. Elemental Mercury Spills. *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 147-152.
15. Bernhoft R.A. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012; 2012:Article ID 460508. <http://doi.org/10.1155/2012/460508>.
16. Bernhoft R.A. Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal*. 2013; Article ID 394652. <http://doi.org/10.1155/2013/394652>.
17. Beutler E. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 331-347.
18. Blanus M, Varnai V.M, Piasek M, Kostial K, Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Current Medicinal Chemistry*. 2005; 12(23): 2771- 2794. <http://doi.org/10.2174/092986705774462987>.

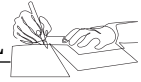
19. Bose-O'Reilly S, McCarty K.M, Steckling N, Lettmeier B. Mercury Exposure and Children's Health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010; 40: 186-215. <https://doi.org/10.1016/j.cpped.2010.07.002>
20. Clarkson T.W. Molecular and ionic mimicry of toxic metals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993; 33: 545-471.
21. Cobo J.M, Castineira M. Oxidative stress, mitochondrial respiration, and glycemic control: clues from chronic supplementation with Cr^{3+} or As^{3+} to male Wistar rats. *Nutrition* 1997;13: 965-970.
22. Corkins M.R. 2011. Copper metabolism and pediatric cholestasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14(6): 642-646. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834b2b1b>.
23. Counter S.A, Buchanan L.H. 2004. Mercury exposure in children: a review, *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004; 198: 209- 230. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.032>.
24. Çolak M, Gemici U, Tarcan G. The effects of colemanite deposits on the arsenic concentration of soil and groundwater in Igdekoy-Emet, Kütahya, Turkey. *Water, Air, and Soil Pollution*. 2003; 149, 127-143. <https://doi.org/10.1023/A:1025642331692>.
25. Davidson P.W, Myers G.J, Weiss B. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics*. 2004;113(4):1023-1029.
26. D'Souza H.S, Menezes G, Venkatesh T. Role of essential trace minerals on the absorption of heavy metals with special reference to lead. *Indian J Clin Biochem*. 2003; 18: 154-160. <https://doi.org/10.1007/BF02867382>
27. Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 42(1): 35-56.
28. Dorea J.G. Mercury and lead during breast-feeding. *The british journal of nutrition*. 2004; 92(1):21-40. <https://doi.org/10.1079/BJN20041163>.
29. Ehrenstein C, Shu P, Wickenheiser E.B, Hirner A.V, Dolfen M, Emons H, Obe G. Methyl mercury uptake and associations with the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Chemico-Biological Interactions*. 2002; 141(3): 259-274. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(02\)00079-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(02)00079-0)
30. Ellenhorn M.J, Barceloux D.G. *Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, NY: Elsevier, 1988; 1012-1048.
31. Festa R.A, Thiele D.J. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol*. 2011;21(21):R877-83. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.09.040>.
32. Ganz T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 507: 29-35. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.29>
33. Ganz T. Heparin in iron metabolism. *Current Opinion in Hematology*, 2004; 11(4): 251-254.
34. Gilbert S.G. *A Small Dose of Toxicology: The Health Effects of Common Chemicals* (2nd Edition): CRC Press. 2004. ISBN 0-203-46173-8
35. Gundacker C, Gencik M, Hengstschläger M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: Mercury and lead. *Mutat Res*. 2010; 705: 130-140. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.003>.
36. Hagar W, Theil E.C, Vichinsky E.P. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin N Am*. 2002;



- 49(5): 893-909.
37. Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* 2005; 79(4): 183-191.
 38. Hennigar S.R, Kelleher S.L. Zinc networks: the cell-specific compartmentalization of zinc for specialized functions. *Biol Chem.* 2012; 393(7): 565-578. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0128>.
 39. Houston M.C. Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. *J Clin Hypertens.* 2011; 13(8): 621-627. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x>.
 40. Huang C.F, Liu S.H, Hsu C.J, Lin-Shiau S.Y. Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. *Toxicol. Lett.* 2011; 201: 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.016>
 41. Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(11): 1790-6.
 42. Hursh J.B, Cherian M.G, Clarkson T.W, Vostal J.J, Mallie R.V. Clearance of mercury (HG-197, HG-203) vapor inhaled by human subjects. *Arch. Environ. Health.* 1976; 31(6):302-309.
 43. IARC (International Agency for Research on Cancer) Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–102 (2012).
 44. IARC (International Agency for Research on Cancer): Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 84 (2004).
 45. Lasocki S, Gaillard T, Rineau E. Iron is essential for living! *Critical Care.* 2014; 18(6): 678-678. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0678-7>.
 46. Levina A, Lay P.A. Chemical properties and toxicity of chromium (III) nutritional supplements. *Chem Res Toxicol.* 2008; 21(3): 563-571. <https://doi.org/10.1021/tx700385t>.
 47. Richardson M. The Safety of Dental Amalgam, Minister of Health, Canada, 1996; ISBN 0-662- 24873-2.
 48. Maret W, Moulis J.M. (2013) The Bioinorganic Chemistry of Cadmium in the Context of Its Toxicity. In: Sigel A, Sigel H, Sigel R. (eds) Cadmium: From Toxicity to Essentiality. Metal Ions in Life Sciences, vol 11. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5179-8_1.
 49. Mocchegiani E, Muzzioli M. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing. *Biogerontology.* 2000; 1:133–143.
 50. Molina R.M, Phattananarudee S, Kim J, Thompson K, Wessling-Resnick M, Maher T.J, Brain J.D. Ingestion of Mn and Pb by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring. *Neurotoxicology.* 2011; 32(4): 413-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.03.010>.
 51. Nordberg G.F, Nogawa K, Nordberg M, Friberg L. "Cadmium," in Chapter 23 in Handbook of the Toxicology of Metals, Nordberg G.F, Fowler B.F, Nordberg M, Friberg L. (Eds) p. 479, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 3rd edition, 2007.
 52. Park C.H, Valore E.V, Waring A.J, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001; 276:7806–7810.



53. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001; 276:7811-7819.
54. Ponka P. Tissue Specific Regulation of Iron Metabolism and Heme Synthesis: Distinct Control Mechanisms in Erythroid Cells. *Blood.* 1997; 89(1): 1-25.
55. Racek J. Chromium as an essential element. *Cas Lek Cesk.* 2003; 142(6): 335-339.
56. Rana S.V. Metals and apoptosis: recent developments. *J Trace Elem Med Biol.* 2008; 22(4): 262-284. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2008.08.002>.
57. Ravenscroft P, Brammer H, Richards K. *Arsenic Pollution: A Global Synthesis*, Wiley Blackwell, Chichester, UK. 2009; 588.
58. Rosen BP, Liu Z. Transport pathways for arsenic and selenium: a minireview. *Environ Int.* 2009; 35(3): 512-515. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.07.023>.
59. Schiffer R.B, Sunderman FW, Baggs Jr.R.B, Moynihan J.A. *J. Neuroimmunol.* 1991; 34: 229-239.
60. Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Rüter L, Strik C, Hallier E, Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013; 86(8): 943-955. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0822-0>.
61. Sharma VK, Sohn M. Aquatic arsenic: toxicity, speciation, transformations, and remediation. *Environ Int.* 2009; 35:743-759. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.01.005>.
62. Shazia Q, Mohammad Z.H, Rahman T, Shekhar H.U. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: a review of the literature. *Anemia.* 2012(2012): 270923. <http://doi.org/10.1155/2012/270923>.
63. Silva-Pereira L.C, Cardoso P.C.S, Leite D.S, Bahia M.O, Bastos W.R, Smith M.A.C, Burbano R.R. Cytotoxicity and genotoxicity of low doses of mercury chloride and methylmercury chloride on human lymphocytes in vitro. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2005; 38(6): 901-907. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000600012>.
64. Skerfving S, Bergdahl I.A. "Lead". *Handbook on the Toxicology of Metals* (4th edn). Nordberg G.F, Fowler B.A, Nordberg M. (Eds.). 2015, Volume II Specific Metals: 911-967. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00043-3>.
65. Stearns DM. Is chromium a trace essential metal? *Biofactors.* 2000; 11(3):149-162.
66. Stearns D.M, Belbruno J.J, Wetterhahn K.E. A prediction of chromium(III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. *FASEB J.* 1995; 9(15): 1650-1657.
67. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: A Multipurpose Trace Element. *Archives of Toxicology.* 2006; 80 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0009-5>.
68. Swe K.M, Abas A.B, Bhardwaj A, Barua A, Nair N.S. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD009415. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009415>.
69. Tong S, von Schirnding Y.E, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ.* 2000;78(9):1068-77.
70. Torres F, das Graças M, Melo M, Tosti A. Management of contact dermatitis due to nickel



- allergy: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:39-48.
71. Vahter M. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Prog*. 1999; 82: 69-88.
 72. Vincent J.B. Chromium: Is it essential, pharmacologically relevant, or toxic?. In: Sigel A., Sigel H., Sigel R. (eds) *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences*. 2013 vol 13. Springer, Dordrecht, https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_6.
 73. Wani A.L, Ara A, Usmani J.A. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol*. 2015;8(2):55-64. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009>.
 74. Watanabe T, Hirano S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. *Arch Toxicol*. 2013; 87(6): 969-979. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0904-5>.
 75. World Health Organization (WHO), "Inorganic mercury: environmental health criteria 118, In "International Programme on Chemical Safety," Geneva, Switzerland (1991).
 76. Ynalvez R, Gutierrez J, Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. *Biometals*. 2016; 29(5): 781-8. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9967-8>.
 77. Yüksel B, Eroğlu A, Kayaaltı Z, Söylemezoglu T. Arsenic toxicity and its analysis in biological samples. *J For Med*. 2015(a);29(3):179-186. <https://doi.org/10.5505/adlitip.2015.52533>.
 78. Yüksel B, Kaya-Akyüzlü D, Kayaaltı Z, Özdemir F, Söylemez-Gökyer D, Söylemezoğlu T. Study of blood iron vs. blood lead levels in beta-thalassemia patients in Turkey: an application of analytical Toxicology. *Atomic Spectroscopy*. 2017(a); 38(2):71-76.
 79. Yüksel B, Kaya S, Kaya-Akyuzlu D, Kayaaltı Z, Soylemezoglu T. Validation and Optimization of an Analytical Method Based on Cold Vapor Atomic Absorption Spectrometry for the Determination of Mercury in Maternal Blood, Cord Blood, and Placenta Samples. *At Spectrosc*. 2017(b); 38(4): 112-116.
 80. Yüksel B, Kayaaltı Z, Kayaakyuzlu D, Tekin D, Soylemezoglu D. Assessment of Lead Levels in Maternal Blood Samples by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry and Influence of Maternal Blood Lead on Newborns. *At Spectrosc*. 2016; 37(3): 114-119.
 81. Yüksel B, Kayaaltı Z, Söylemezoğlu T, Türksöy VA, Tutkun E. GFAAS determination of arsenic levels in biological samples of workers occupationally exposed to metals. *At Spectrosc*. 2015(b); 36(4): 171-176.
 82. Yüksel B, Mergen G, Söylemezoğlu T. Assessment of arsenic levels in human hair by hydride generation atomic absorption spectrometry: A toxicological application. *At Spectrosc*. 2010; 31(1): 1-5.
 83. Yüksel B, Şen N, Türksöy VA, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Effect of exposure time and smoking habit on arsenic levels in biological samples of metal workers in comparison with controls. *Marmara Pharm J*. 2018; 22(2): 218-226. <https://doi.org/10.12991/mpj.2018.59>.
 84. Yüksel, B. Determination of Arsenic Levels in Biological Samples of Occupationally Exposed Workers, Ph.D Thesis, Ankara University, Institute of Health Sciences, Ankara, Turkey, 2013; Thesis ID: 334142.
 85. Zambelli B, Ciurli S. Nickel and human health. *Met. Ions Life Sci*. 2013; 13: 321-357. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_10.
 86. Zambelli B, Uversky V.N, Ciurli S. Nickel impact on human health: an intrinsic disorder

perspective. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1864(12):1714-1731. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2016.09.008>.