

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

İNTİHAR VAKALARINDA KAN ÖRNEKLERİNDE
AĞIR METAL VE ELEMENT DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Tuğba ERKMAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**İNTİHAR VAKALARINDA KAN ÖRNEKLERİNDE
AĞIR METAL VE ELEMENT DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Tuğba ERKMAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ramazan AKÇAN**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecim boyunca akademik bilgisi ve önerileri ile desteğini her zaman hissettiğim tez hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan AKÇAN'a;

Tez sürecinde karşılaştığım zorlukları atlatmamda en büyük desteği sunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Suna SABUNCUOĞLU'na,

Uzmanlık eğitiminde desteklerini sunan Prof. Dr. Ali Rıza Tümer'e, Prof Dr. Aysun Balseven ODABAŞI'na, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet CAVLAK'a,

Hayatım boyunca yolumu ışığı ile aydınlatan canım annem Asuman ATEŞ'e, üzerimde sonsuz emeği olan anneannem Kıymet SUVAY'a

Hayatım boyunca hem akademik hem sosyal alanda daima örnek aldığım sevgili ablam Burçin Özlem ATEŞ'e,

Mutluluk kaynağım, hayat enerjim, en tatlı destekçim, canım oğlum Ahmet İbrahim ERKMAN'a...

TEŞEKKÜR EDERİM.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Erkman, F.T., İntihar Vakalarında Kan Örneklerinde Ağır Metal ve Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. İntihar girişimi ve intihar eylemi sonucunda ölüm adli tıp uygulamalarında sıkça karşımıza çıkmaktadır. İntihar davranışı, son yıllarda gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde olsa da küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle intiharın patofizyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda intihar davranışı ve intihar davranışına yol açabilecek patolojiler ile genetik, toksikolojik, edinsel ve nörobiyolojik nedenler arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, nörobiyolojik mekanizmalar üzerinden etki ederek inflamasyona yol açan ve birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan ağır ve esansiyel metaller ile intihar davranışı arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi, postmortem kan ağır metal düzeyinin prediktör faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağına tespiti amaçlanmıştır.

Bu kapsamda, 2016-2017 yıllarında otopsileri yapılmış; imha edilme aşamasındaki şahit numuneleri arasından; 18 yaşından büyük, Evre II ve üzeri çürüme bulguları gösteren vakalar ile fethi kabir vakaları örneklem grubu dışı bırakılarak; ve savcılık dosyalarında ölüm nedeni intihar olarak belirlenmiş 75 vaka ile, kontrol grubu olarak yine savcılık dosyalarında ölüm nedeni intihar dışı nedenlere bağlanmış ve çalışma grubu ile eşlenmiş demografik ve postmortem evreleme özellikleri olan 45 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir vaka için ayrı ayrı mor kapaklı ve kırmızı kapaklı tüplerde yer alan kan örnekleri kullanılmıştır. ICP-MS cihazı kullanılarak kan ve plazma örneklerinde Krom (Cr), mangan (Mn), kadmiyum (Cd), antimon (Sb), kurşun (Pb), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se), molibden (Mo), kobalt (Co), arsenik (As), nikel (Ni), civa (Hg) metal düzeyleri değerlendirilmiştir.

Elde edilen bulgular, çalışmaya dahil edilmiş tüm bireylerde şehir merkezinde yaşayan kişilerin daha yüksek düzeyde ağır metale maruz kaldıklarını, kadmiyum ve civa değerlerinin kırsal bölgede yaşayan kişilere göre daha anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve intihar ederek öldüğü belirlenen vakaların analiz sonuçlarında Cu, Zn, Mo, Co, As değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu göstermiştir.

Literatürde, çoğunlukla vaka sunumu şeklindeki çalışmalarda, birçok ağır metal ve intihar davranışına neden olan psikiyatrik hastalık arasında ilişki olduğu belirtilmekle birlikte çalışmamızda Cu, Zn, Mo, Co ve As düzeylerinin intihar vakalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda, intihar açısından orijin tespitinde sorun yaşanan olgularda, postmortem kan ağır metal düzeylerinin bir ikincil gösterge/prediktör olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir. Kan ağır metal düzeyleri ile intihar arasındaki ilişkinin net şekilde ortaya konabilmesi için daha yüksek sayıda, değişken havuzu genişletilmiş vaka serisi çalışmalarına ihtiyaç olduğu değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adli Tıp, İntihar davranışı, İntihar, Ölüm orijini, ağır metal.

ABSTRACT

Erkman, F., Determination of Heavy Metal and Element Levels in Blood Samples in Suicide Cases Evaluation, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Forensic Medicine, Ankara, 2022. Suicide attempt and death as a result of suicide are frequently encountered in forensic medicine practices. Although suicidal behavior tends to decrease in developed countries in recent years, it continues to be a global health problem. For this reason, many studies have been conducted on the pathophysiology of suicide. In some studies, it has been stated that there is a relationship between suicidal behavior and pathologies that may lead to suicidal behavior and genetic, toxicological, acquired and neurobiological causes. In this study, it was aimed to determine whether there is a relationship between heavy and essential metals, which cause inflammation by acting on neurobiological mechanisms and play a role in the pathogenesis of many diseases, and suicidal behavior, and to determine whether postmortem blood heavy metal level can be used as a predictor factor.

In this context, autopsies were performed in 2016-2017; among the witness samples at the stage of destruction; Cases older than 18 years of age, showing signs of Stage II and above decay, and cases of conquered graves were excluded from the sample group; and 45 cases with demographic and postmortem staging characteristics matched with the study group were included in the study. Blood samples in purple capped and red capped tubes were used separately for each case. Chromium (Cr), manganese (Mn), cadmium (Cd), antimony (Sb), lead (Pb), copper (Cu), zinc (Zn), selenium (Se), molybdenum in blood and plasma samples using ICP-MS device (Mo), cobalt (Co), arsenic (As), nickel (Ni), mercury (Hg) metal levels were evaluated.

The findings show that in all individuals included in the study, people living in the city center are exposed to higher levels of heavy metals, cadmium and mercury values are significantly higher than those living in rural areas, and in the analysis results of the cases determined to have died by suicide, Cu, Zn, Mo, Co. showed that As values were significantly higher.

In the literature, mostly case reports indicate that there is a relationship between many heavy metals and psychiatric diseases that cause suicidal behavior, but in our study, Cu, Zn, Mo, Co and As levels were found to be significantly higher in suicide

cases. In this context, it indicates that postmortem blood heavy metal levels can be used as a secondary indicator/predictor in cases with problems in determining the origin of suicide. It has been evaluated that a larger number of case series studies with an expanded variable pool are needed in order to clearly demonstrate the relationship between blood heavy metal levels and suicide.

Keywords: Forensic Medicine, Suicid, heavy metal.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | viii |
| ŞEKİLLER | ix |
| TABLolar | x |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1.1. AĞIR METALLER VE NÖROPSİKİYATRİ | 3 |
| 2.1.2. AĞIR METALLERİN ANALİZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER | 5 |
| 2..1.2..1 Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi | 5 |
| 2..1.2..2 İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi (ICP-AES): | 6 |
| 2..1.2..3 İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS): | 6 |
| 2.1.3. AĞIR METALLER VE ELEMENTLER | 8 |
| 2..1.3..1 ARSENİK | 8 |
| 2..1.3..2 BAKIR | 9 |
| 2..1.3..3 CIVA | 10 |
| 2..1.3..4 ÇİNKO | 11 |
| 2..1.3..5 KADMİYUM | 12 |
| 2..1.3..6 KURŞUN | 12 |
| 2..1.3..7 MANGAN | 13 |
| 2..1.3..8 NİKEL | 14 |
| 2..1.3..9 SELENYUM | 14 |
| 2..1.3..10 KROM | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 2..1.3..11 ANTİMON | 15 |
| 2..1.3..12 KOBALT | 16 |
| 2..1.3..13 MOLİBDEN | 16 |
| 2.1.4. AMAÇ; | 22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 23 |
| 3.1.1. Çalışma Protokolü | 23 |
| 3.1.2. Numunelerin Hazırlanması | 24 |
| 3.1.3. Numunelerin Analizi | 26 |
| 3.1.4. Standartlar ve Kalibrasyon modeli | 27 |
| 3.1.5. İstatistik Analiz | 34 |
| 4. BULGULAR | 35 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 64 |
| 7. KAYNAKLAR | 65 |
| 8. EKLER | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

ICP-MS: İndüktif olarak birleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi

ETAAS: Elektrotermal atomik absorpsiyonda spektrometri

ICP-OES: İndüktif olarak birleştirilmiş optik emisyon spektrometrisi

Cr: Krom

Mn: Mangan

Cd: Kadmiyum

Sb: Antimon

Cu: Bakır

Zn: Çinko

Se: Selenyum

Mo: Molibden

Co: Kobalt

As: Arsenik

Ni: Nikel

Hg: Civa

PMI: Post mortem interval

DNA: Deosiribonükleik asit

ATP: Adenozin trifosfat

HNO³: Nitrik asit

cm³: Santimetreküp

µg: Mikrogram

Mg: Miligram

L: Litre

Ppm: Partsper million

Ppb: Parts per billion

ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| Şekil 1: ICP-MS çalışma şeması | 7 |
| Şekil 2; Oda sıcaklığında çözdürülmüş kan ve plazma örnekleri | 23 |
| Şekil 3; Yakılmış kan örnekleri..... | 24 |
| Şekil 4: Agilent® 7700 seri ICP-MS cihazı..... | 26 |
| Şekil 5: Cr için kalibrasyon eğrisi | 27 |
| Şekil 6: Mn için kalibrasyon eğrisi | 28 |
| Şekil 7: Cd için kalibrasyon eğrisi | 28 |
| Şekil 8: Sb için kalibrasyon eğrisi..... | 29 |
| Şekil 9: Hg için kalibrasyon eğrisi..... | 29 |
| Şekil 10: Pb için kalibrasyon eğrisi | 30 |
| Şekil 11: Co için kalibrasyon eğrisi | 30 |
| Şekil 12: Ni için kalibrasyon eğrisi | 31 |
| Şekil 13: Cu için kalibrasyon eğrisi | 32 |
| Şekil 14: Zn için kalibrasyon eğrisi..... | 32 |
| Şekil 15: As için kalibrasyon eğrisi..... | 33 |
| Şekil 16: Se için kalibrasyon eğrisi..... | 33 |
| Şekil 17: Mo için kalibrasyon eğrisi | 34 |
| Şekil 18: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Cu değerleri | 40 |
| Şekil 19: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Zn değerleri | 41 |
| Şekil 20: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Mo değerleri | 41 |
| Şekil 21: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Co değerleri | 42 |
| Şekil 22: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin As değerleri | 42 |
| Şekil 23: Tüm bireylerde Ölüm nedenleri arasında Cu değerleri | 45 |
| Şekil 24: Tüm bireylerde ölüm nedenleri arasında Zn değerleri | 45 |
| Şekil 25: Vaka grubundaki bireylerde yaş ile Cd değerleri arasında saçılım grafiği | 53 |

TABLULAR

| | |
|---|-----------|
| <i>Tablo 1: ICP-MS, ICP-AES, AAS karşılaştırma tablosu.....</i> | <i>8</i> |
| <i>Tablo 2: Ağır metal, maruziyet kaynakları, depolanma bölgeleri, referans değerleri, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi ve intihar ile bağlantısı</i> | <i>21</i> |
| <i>Tablo 3: Mars-6 Microdalga Digestion Sistemi Isıtma programı</i> | <i>25</i> |
| <i>Tablo 4; 7700 seri Agilent® İndüktif Eşleşmiş Plazma (ICP) ve Kütle Spektrometresi (MS) cihazı analiz parametreler</i> | <i>26</i> |
| <i>Tablo 5; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin özelliklerinin karşılaştırılması</i> | <i>35</i> |
| <i>Tablo 6; Vaka grubundaki bireylerin yaşlara göre dağılımı</i> | <i>36</i> |
| <i>Tablo 7; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin etanol miktarlarının karşılaştırılması *Mann Whitney U test.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tablo 8; Vaka grubundaki bireylerin meslek dağılımları</i> | <i>37</i> |
| <i>Tablo 9;Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Toksikoloji paneli sonuçlarının karşılaştırılması</i> | <i>38</i> |
| <i>Tablo 10: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin yerleşim yerlerinin karşılaştırması.....</i> | <i>38</i> |
| <i>Tablo 11: Yerleşim yeri şehir merkezi ve kırsal olan bireylerin metal değerlerinin karşılaştırmaları *Mann Whitney U test.....</i> | <i>39</i> |
| <i>Tablo 12; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin metal değerlerinin karşılaştırmaları.....</i> | <i>40</i> |
| <i>Tablo 13: Tüm bireylerde ölüm nedenleri arasında metal değerlerinin karşılaştırmaları.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Tablo 14: Vaka grubundaki bireylerde ölüm nedenleri arasında metal değerlerinin karşılaştırmaları *Kruskal Wallis Varyans Analizi.....</i> | <i>47</i> |
| <i>Tablo 15; Kontrol grubundaki bireylerde ölüm nedenleri arasında metal değerlerinin karşılaştırmaları</i> | <i>48</i> |
| <i>Tablo 16; Tüm bireylerde Kadınlarla erkeklerin metal değerlerinin karşılaştırmaları.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Tablo 17; Vaka grubundaki bireylerde kadınlarla erkeklerin metal değerlerinin karşılaştırmaları</i> | <i>50</i> |
| <i>Tablo 18;Kontrol grubundaki bireylerde Kadınlarla erkeklerin metal değerlerinin karşılaştırmaları.</i> | <i>51</i> |
| <i>Tablo 19;Vaka grubundaki bireylerde yaş ile metal değerleri arasında korelasyonlar.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Tablo 20; Tüm bireylerde metal değerleri arasındaki ilişkiler</i> | <i>54</i> |

1. GİRİŞ

İntihar girişimi ve intihar eylemi sonucunda ölüm hem adli tıp hem de adli psikiyatri dallarının ortak ilgi alanına girmektedir. İntihar davranışı son yıllarda gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde olmakla birlikte küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle intiharın patofizyolojisi ile ilgili birçok çalışma ve multidisipliner değerlendirmeler yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda genetik, toksikolojik, edinsel ve nörobiyolojik nedenler ile artmış intihar davranışı ve intihar davranışına yol açabilecek patolojiler arasında ilişki olduğu değerlendirilmiştir. (1)

Ağır metallere maruziyet gerek inhalasyon yolu ile gerek ağır metal içeren maddelerin cilde direk teması ile, gerek tıbbi girişimlerde kullanılan materyaller ile ilerleyen teknolojinin bir sonucu olarak her geçen gün artmaktadır. Hücrelerde birikimle birlikte çok farklı patolojilere yol açabilen ağır metaller en çarpıcı etkilerini genellikle santral sinir sistemi üzerinde göstermektedir. (2) Bu etkiler arasında bilişsel bozukluklar, hipokampus kontrollü davranış değişiklikleri, Alzheimer, aksonal dejenerasyon, hafıza kaybı, şizofreni, psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, depresyon gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalık sayılabilir.(3)(4) Ayrıca karaciğer, böbrek, sinir sistemi, keratin dokuda birikim gösteren ağır metallerin incelenmesinde postmortem dönemde kan, serum, idrar, safra saç, tırnak, farklı doku örnekleri kullanılabilmekte ve bu durum postmortem süreçten etkilenmemektedir. (5)

İntihar davranışının patofizyolojisi karmaşık ve çok yönlü bir süreçtir ve aydınlatılması için birçok yeni çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut çalışmamızda, kan ağır metal düzeylerinin analizi ile, beyinde nöropatolojik etkilere sahip olduğu belirtilen ve çeşitli psikiyatrik hastalıklara neden olduğu düşünülen Cr, Mn, Pb, Cd, Zn, Ni, Hg, Cu, Sb, As ağır metal ve Se, Cr, Co, Mo eser element birikimleri ve intihar davranışı ile arasında ilişki olup olmadığı, kan ağır metal düzeyinin ölüm orijini olarak intiharın ortaya konmasında bir gösterge olarak kabul edilip edilmeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

İntihar girişimi ve intihar eylemi sonucunda ölüm hem adli tıp hem de adli psikiyatri dallarının ortak ilgi alanına girmektedir. İntihar davranışı son yıllarda gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde olsa da küresel bir sağlık sorunudur. Bu nedenle intiharın patofizyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan bazı

çalışmalarda genetik, toksikolojik, edinsel ve nörobiyolojik nedenler artmış intihar davranışı ve intihar davranışına yol açabilecek patolojiler ile korele bulunmuştur. (1)

Ağır metallere maruziyet gerek inhalasyon yolu ile gerek ağır metal içeren maddelerin cilde direk teması ile, gerek tıbbi girişimlerde kullanılan materyaller ile ilerleyen teknolojinin bir sonucu olarak her geçen gün artmaktadır. Hücrelerde birikimle birlikte çok farklı patolojilere yol açabilen ağır metaller en çarpıcı etkilerini genellikle santral sinir sistemi üzerinde göstermektedir. (2) Bu etkiler arasında bilişsel bozukluklar, hipokampus kontrollü davranış değişiklikleri, Alzheimer, aksonal dejenerasyon, hafıza kaybı, şizofreni, psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, depresyon gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalık sayılabilir.(3) (4) Ayrıca karaciğer, böbrek, sinir sistemi, keratin dokuda birikim gösteren ağır metallerin incelenmesinde postmortem dönemde kan, serum, idrar, safra saç, tırnak, doku örnekleri kullanılabilmekte ve postmortem süreçten etkilenmemektedir. (5)

İntihar davranışının patofizyolojisi karmaşık ve çok yönlü bir süreçtir ve aydınlatılması için birçok yeni çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut alışmamızda beyinde nöropatolojik etkilere ve çeşitli psikiyatrik hastalıklara neden olan Cr, Mn, Pb, Cd, Zn, Ni, Hg, Cu, Sb, As ağır metal ve Se, Cr, Co, Mo eser element birikimlerinin intihar davranışı ile arasında korelasyon olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. AĞIR METALLER VE NÖROPSİKİYATRİ

Ağır metallerin içerdikleri atom sayısına, atomik ağırlıklarına, kimyasal özelliklerine, yoğunluklarına, toksisitelerine göre birçok farklı tanımı bulunmakla birlikte; yoğunluğu 5g/cm^3 'ten daha büyük olan, kronik ve akut zehirlenmelere yol açabilen, vücutta birikerek toksik etkilere neden olan metaller olarak tanımlanabilir. Endüstride, evlerde, tarımda ve tıpta geniş uygulama alanlarına sahiptir ve toksik olarak doğaya yayılabilir. Temel olarak esansiyel ve nonesansiyel olarak iki gruba ayrılabilir. Esansiyel ağır metaller, hücre metabolizması için eser miktarda gerekli olup birikimleri sonucunda DNA hasarı, oksidatif stres gibi mekanizmalarla hasara yol açabilirler. (6) Bunun yanı sıra nonesansiyel ağır metallerin her düzeyde konsantrasyonu vücut için toksiktir. Esansiyel ağır metallere demir, manganez, çinko, kobalt, molibden nonesansiyel ağır metallere, arsenik, kadmiyum, civa, kurşun örnek verilebilir.

Toksik ağır metallere maruziyet küresel bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde direk maruziyet, kısmen azalmakla birlikte çeşitli tıbbi, kozmetik ve endüstriyel ürünler aracılığı ile oluşmakta, gelişmekte olan ülkelerde ise önemli bir risk olarak içme suları, cilde direk temas, inhalasyon yolları ile devam etmektedir. (7)

Ağır metaller çeşitli dokularda birikerek nörotoksik, nefrotoksik, hepatotoksik etki göstermekle birlikte en yıkıcı etkilerini (patofizyolojisi tam aydınlatılmamış olmakla birlikte) oksidatif stres ve DNA hasarına en duyarlı olan merkezi sinir sistemi üzerinde göstermektedir. Sinir sistemi rejenerasyon yeteneğinin bozulması farklı birçok nörodejenaratif hastalıkta temel mekanizmadır ve son yıllarda yapılan bazı çalışmalar nörotoksik maddelerin nörojenezini bozarak nörotoksositeye neden olduğunu göstermiştir. (2) Ağır metallerin, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz, DNA hasarı, DNA onarım sistemi bozulması, ATP sentezinin bozulması, DNA metilasyonu, tiamin eksikliği, asetilkolinesteraz aktivitesinin azalması, serbest radikaller yolu ile hücre toksisitesini indüklediği gösterilmiştir. (8) Bu toksik ajanlar maruz kalınma yöntemine, maruz kalınan ağır metale, etkileri alınan

bileşimin kimyasal yapısına ve maruz kalan kişinin fizyolojik özelliklerine bağlı olarak birçok farklı yol ile nörotoksik etkilere neden olmaktadır.(8)(9)

Çalışmamızda inceleyeceğimiz ağır metallerden bakır birikiminin çocukluk döneminde dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu; erişkinlerde bipolar bozukluk, şizofreni, depresyon gibi davranış problemlerine (10), çinko eksikliğinin depresyona (11), manganez, kurşun, kadmilyum, nikel birikiminin depresyona, davranışsal sorunlara (12) (13),(14), civa birikiminin tremor, psikiyatrik bozukluklar, kişilik değişikliği hatta intihar davranışına (15)(16), arsenik birikiminin hafıza kaybı, duygusal insabilite ve intihara(17) neden olabileceği literatürde bildirilmiştir.

İntihar kişinin kendine yönelik zarar verici davranışlarda bulunarak kasıtlı şekilde hayatına son verme eylemi olarak tanımlanabilir. Her yaş grubu için önde gelen ölüm nedenleri arasında olmakla birlikte 10-34 yaş arası 2., 35-54 yaş aralığında ise 4. Sırada ölüm nedeni olarak özellikle genç yaş ölümlerine neden olduğu için önem arz etmektedir.(18) Her yıl 800.000'e yakın insan intihar ederek ölmektedir.(19) Küresel bir sağlık sorunu olan intihar davranışını önlemek adına birçok proje geliştirilmektedir. Biyolojik, psikolojik, klinik, sosyal ve çevresel birçok faktör intihar davranışı gelişiminde önemli rol oynar. İntihar sonucu ölümleri engelleyebilmenin en etkili yolu intihar davranışını önlemektir. Depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, davranım bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklar, çeşitli nörodejeneratif hastalıklar intihar davranışına neden olabileceği bildirilmektedir. Bu açıdan bu hastalıkların tanınması, tedavisi en önemlisi de predispozan faktörlerinin tanınıp engellenmesi son derece önemlidir. Temelinde birçok faktör yatan bu hastalıkların nedenleri arasında ağır metaller kronik maruziyetin de bulunabileceği değerlendirilmiştir. Hayatımızın birçok alanında karşımıza çıkan bu ağır metallerin günlük kullanımdan çıkartılması, endüstriyel atıkların arıtılması, çevre kirliliği önlemlerinin alınması hem psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklardan hem de bu hastalıkların bir sonucu olabilen intihar davranışından korunmada önem arz etmektedir.

2.1.2. AĞIR METALLERİN ANALİZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Yaşamımızda hem toksik hem de esansiyel özellikleri nedeni ile önemli yer tutan ağır metallerin insan organizmasındaki tayini önem arz etmektedir. Kronik birikimine bağlı olarak çeşitli vücut sıvılarından tayin edilebilen ağır metallerin analizi için geliştirilmiş yöntemler Elektrotermal Atomik Absorpsiyonda Spektrometri (ETAAS), İndüktif olarak Birleştirilmiş Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) ve ICP Atomik Emisyon Spektrometrisi (ICP-AES) olarak özetlenebilir.(9)

2..1.2..1 Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi

Atomik absorpsiyon spektrometrisi metallerin kalitatif ve kantitatif tayininde kullanılan çok az miktarlarda olsa dahi element saptayabilen bir analiz yöntemidir.(20) Genel prensibi elementlerin yüksek sıcaklıklarda (1500-3000 derece) yakılması ile atomize edilmesi, gaz haline geçen atomların ışın absorbe edebilme ve bu absorpsiyon miktarının ölçülerek element miktarının tayininin yapılmasına dayanır. (21)

AAS sisteminde analiz edilecek elementler, her element kimyasal yapısı gereği farklı dalga boyunda absorpsiyon ve emisyon yaptığından, elementin kendine özgü dalga boyundaki ışığı absorpsiyonuna bağlı tespit edilmektedir. Saptanan madde konsantrasyonu absorpsiyon ve emisyon şiddeti ile koreledir. (20)

ASS her elemente özgü ışık kaynağı, atomlaştırıcı, çalışılan dalga boyunu ayırt eden monokromatör ve ışık şiddetinin ölçüldüğü detektörden oluşur. Bu yöntem sayesinde yaklaşık 70 farklı element analiz edilebilmektedir. (20)

Genellikle AAS ile tek bir ölçümde ve o elemente özgü ışık oluşturan lamba kullanıldığından bir element belirlenmektedir. Birkaç elementin tek ölçümde tayin edilmesini sağlayan oyuk katod lambaları da kullanılabilir ise de bu durumda duyarlılık azalmaktadır. (22)

2..1.2..2 İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi (ICP-AES):

ICP-AES cihazı element analizinde kullanılan güncel analiz metotlarından birisi olup atomik emisyon spektrometresinin yüksek sıcaklıktaki plazma ile birleştirilmesi ile geliştirilmiş bir cihazdır. Plazma, genellikle argon gibi iletken gazlardan oluşan katyon ve elektronların bulunduğu elektrik akımını iletmekle görevli maddedir. (23)(21)

Element analizi için sıvı ve gaz halinde verilen maddelerin direk olarak ölçümü yapılabilirken katı maddeler için özel parçalama ve ekstraksiyon işlemi gereklidir.

Çalışma prensibi olarak sıvı veya gaz halde verilen örnek yüksek sıcaklıktaki argon gazından oluşan plazmaya (6000-10000 derece) iletilir. Yüksek sıcaklıktaki plazmanın iletken özelliği sayesinde örnekteki metaller parçalanır, atomlaşır, iyonlaşır ve uyarılır. İyonlaşan her element kararsız durumdan temel enerji düzeyine dönerken kendine özel dalga boyunda ışık yayar. Uygun bir dedektör ve emisyon spektrometresi yardımı ile yayılan ışığın şiddeti ile korele olarak elementlerin miktarı ölçülebilir. (23)

ICP-AES cihazı bulundurduğu dedektörün tipine bağlı olarak eş zamanlı olarak bir veya birden fazla element ölçümü yapabilir. Cihazda bulunan spektrometreler monokromatör ve polikromatör olabilir. (20)(21)

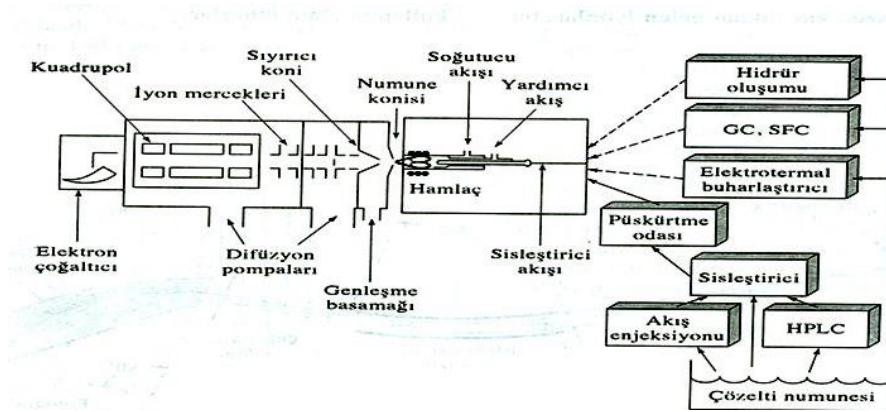
ICP-AES cihazının diğer yöntemlere üstünlüğü; eş zamanlı olarak birden fazla elementin analizini yapabilmesi, güvenilirliğinin, duyarlılığının, geçerliliğinin yüksek olması, düşük konsantrasyonlarda ölçüm yapılabiliyor olması şeklinde sıralanabilir. (22)

2..1.2..3 İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS):

ICP-MS cihazının 6 temel bölgesi bulunur; numune yerleştirme sistemi, endüktif olarak eşleştirilmiş plazma, ara yüz, iyon optiği, kütle analizatörü ve dedektör. Örnekler çözelti olarak genellikle sıvı bir formda yaklaşık 6000-10000 K gibi yüksek sıcaklığa sahip yüksek konsantrasyonda katyon ve buna eş miktarda elektron içeren Argon plazmasına aktarılır, yüksek sıcaklık ve argon gazının iletkenlik

özelliğine bağlı olarak atomlar iyonize edilmesi ve iyonize elementlerin kütle-yük oranlarına göre ayrılması prensibine dayanmaktadır. (24)

Elementler iyonlaşırken son yörüngelerinde bulunan elektronlarını kaybederler ve pozitif yüklü iyon haline dönüşürler. Analiz edilmeyecek veya artefakt oluşturabilecek iyonlar örnekleme ve skimmer konuları ve ara yüzeyden geçerek yüksek vakum altında uzaklaştırılır. Daha sonra mercekleme sistemi analizi yapılacak element iyonlarını kuadrupol kütle spektrometresine yönlendirir. Kütle spektrometresinde iyonlar kütle/yük oranına göre taramalı elektron çoğaltıcısı ile analiz edilir. (20) (Şekil 1)



Şekil 1: ICP-MS çalışma şeması

ICP-MS yöntemi AAS yöntemine göre daha pahalı olmakla birlikte avantajları, tek seferde birçok elementi hızlı bir şekilde analiz edebilmesi, düşük miktardaki elementleri ölçebilmesi, az miktarda örnekle analiz yapabilmesi, güvenilirliğinin ve geçerliliğinin yüksek olması şeklinde sıralanabilir. Ayrıca ICP-AES'e göre birçok elementin ayrımının yapılması için daha duyarlı olup, optik gözlem sınırlarına göre daha düşük sınırlarda gözleme kabiliyeti sunar ve hızlı bir şekilde farklı kütlelere sahip iyonları ve atomların izotop oranlarını eş zamanlı olarak analiz edebilir. (20)(21)(25)

| <u>ÖZELLİKLER</u> | <u>ICP-MS</u> | <u>ICP-AES</u> | <u>AAS</u> |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Metal Analizi | Tek seferde çoklu analiz | Tek seferde çoklu analiz | Tek seferde tek bir metal tayini |
| Analiz Süresi | +++ | ++ | + |
| Ölçüm Hassasiyeti | +++ | ++ | + |
| Gerekli Örnek Miktarı | +++ | +++ | + |
| Maliyet | + | + | ++ |

Tablo 1: ICP-MS, ICP-AES, AAS karşılaştırma tablosu

2.1.3. AĞIR METALLER VE ELEMENTLER

Ağır metal doğada doğal olarak bulunan, yoğunluğu 5 g/cm³ üzerinde veya atom numarası 20'den büyük metal grubu olarak tanımlanabilir. Yoğunluğuna, atom numarasına, kimyasal özelliklerine göre çok farklı tanımlamaları olmakla birlikte tıbbi pratikte tüm toksik metaller olarak gruplandırılır. Arsenik, cıva, çinko, kadmiyum, krom, kurşun ve nikel toprakta en yüksek düzeyde bulunan ağır metaller olmakla birlikte, ağır metallerin bir kısmı (Bakır, çinko, demir, mangan, molibden ve nikel gibi) toksik düzeylere ulaşmadığı sürece insan organizmasında önemli fonksiyonlara sahiptir.

İnsan organizması için gerekli olsun ya da olmasın tüm ağır metallere İnhalasyon, direk temas, oral alım gibi çeşitli yollardan kronik maruziyet kemik, saç, karaciğer, böbrek, beyin gibi birçok dokuda birikerek çeşitli sağlık sorunlarına ve toksik etkilere neden olur.(26)

2..1.3..1 ARSENİK

Arsenik tarih boyunca bilinen en eski zehirlerden birisi olup çeşitli metallerin, fosil yakıtların yakılması ile veya tarım ürünlerinde herbisit ve fungusit olarak çevreye salınmakla birlikte pek çok ülkede jeolojik kaynaklardan sağlanan içme sularında, özellikle kayalarda, tortullarda yaygın olarak bulunan bir elementtir.(27) (9) Doğada organik ve inorganik formları bulunan arseniğin organik formları (örn. arsenobetain, arsenokolin) deniz yosunu, balık ve kabuklu deniz hayvanlarında doğal olarak bulunur,

ancak toksik formda değildir. Farklı formları, farklı düzeyde toksisiteye sahip olduğundan belirlenmesi ve yorumlanması zordur. Arseniğin üç değerlikli inorganik tuzları en toksik olan form olup intihar amaçlı akut olarak içilmesini müteakiben ciddi toksisiteye ve ölüme neden olabilir. (9)

Kronik arsenik zehirlenmesinin semptomları zor fark edilmekle birlikte kilo kaybı, halsizlik, ciltte hiperpigmentasyon, tırnaklarda enine beyaz çizgiler, karaciğer hasarı, periferik nöropati ve artan cilt ve karaciğer kanseri olarak sıralanabilir.(9) Diğer birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi hücre iskeleti protein bileşiminde ve hiperfosforilasyonda değişikliklere neden olarak nörotoksisiteye yol açar.(27) Normal Şartlarda kan ve idrarda konsantrasyonu 10 µg/L'nin altındadır, ancak deniz ürünlerinin yenmesinden sonra ve mesleki maruziyetin olduğu yerlerde yüksek değerler görülebilir. (9) Nörotoksik etkisinin yanı sıra yapılan bir çalışmada arseniğin intihar eğilimi üstüne pozitif bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür.(17)

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda perinatal dönemde yüksek düzeyde arseniğe maruz kalan farelerde serum kortikosteronu ve hipokampal serotoninin 5HT1A reseptör bağlanması yükseldiği ve öğrenilmiş çaresizlik davranışında artış olduğu tespit edilmiştir.(28)

2..1.3..2 BAKIR

Bakır içme suyu veya diyet kaynaklı maruziyet ve bakır içeren kusurlu diyaliz membranları ile diyalize giren hastalarda kronik birikim nedeni ile toksisiteye yol açmaktadır.(9) Mesleki maruziyet açısından ise ergitme fırınlarında çalışan kişiler, bakır içeren mantar öldürücüleri püskürten tarım işçileri risk altındadır. (9)

Bakır tuzları ve çözeltilerinin, özellikle sülfat, klorür veya asetat gibi suda çözünür tuzların kazara ve intihar amaçlı yutulması durumlarında bazen akut bakır zehirlenmesi görülebilir. Plazma bakır referans aralığı geniş olup yaşa, hamileliğe ve altta yatan herhangi bir hastalık durumuna bağlı değişkenlik göstermektedir. Bakır, yetişkinlerde günde 2,5–3,0 mg alınması önerilen temel bir eser elementtir. Sağlıklı yetişkin bireylerde kanda referans aralığı 0,7–1,6 mg/L'dir. Sağlıklı erişkinlerde idrarla atılımı <50 µg/gün'dür. Önemli ölçüde yükselmiş değerler hepatobiliyer hastalık (50-100 µg/gün) veya Wilson hastalığı (>100 µg/gün) ile ilişkili kabul edilmektedir.(9)

Wilson hastaları ile yapılan bir çalışmada bakırın beyin dokusunda birikimine bağlı olarak nörolojik semptomların başlamasından önceki beş yıl içerisinde kişilerde davranış değişikliği öyküsü olduğu, duygu kontrol kaybı, depresyon, hiperaktivite, anksiyete bozuklukları, mani, davranışsal anormallikler, kişilik değişiklikleri ve alkol kötüye kullanımında artış olduğu belirtilmiştir.(29) Ayrıca hayvan deneylerinde serum bakır iyonu yüksekliklerinin sadece Alzheimer, demans gibi nörodejeneratif hastalıklarla değil majör depresyon, duygu kontrol kaybı, depresyon, hiperaktivite, anksiyete bozuklukları, mani, davranışsal anormallikler, kişilik değişiklikleri ve alkol kötüye kullanımı gibi hastalıklarla anlamlı derecede ilişkili olduğu belirtilmiş ve tedavi ile serum bakır iyonlarında düşüş gösteren hayvanların belirtilerin gerilediği gösterilmiştir.(30)(31)

2..1.3..3 CIVA

İnsan sağlığı için en toksik ajanlardan biri olan cıva ve bileşikleri kimya endüstrisinde ilaç ve pestisit üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır.(9) Ayrıca elektrikli cihazlarda, diş amalgamlarında, keçe yapımında, dezenfektanlarda, kostik soda üretiminde ve disk pillerinde bulunur. (32)

Cıva ve bileşiklerinin toksisitesi, kimyasal form ve değerlik durumundan büyük ölçüde etkilenir ve en toksik formu iki değerlikli (Hg^{+2}) tuzudur.

Metil cıva gibi organik cıva formları, güçlü bir şekilde nörotoksiktir ve yağda çözünüp depolanabilir. Bu özellikleri nedeni ile beyin gibi vücudun yağlı dokularında birikebilir. Geleneksel ilaçlar ve kozmetiklerin kullanımından sonra da cıva zehirlenmesi görülebilmektedir. Akut ve kronik cıva zehirlenmesinin belirti ve semptomları esas olarak merkezi sinir sistemini, böbrekleri veya deriyi etkiler.

Cıva türleri maruziyet sona erdikten sonra vücutta uzun yıllar tespit edilebilir, maruziyetin kesilmesinden sonra dahi 6-12 ay boyunca idrarla atılabilir ve uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Derin deniz balıklarının tüketilmesine bağlı maruziyetin hamilelik ve erken çocuk gelişiminde ciddi bir risk oluşturduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Normal şartlarda kronik olarak maruz kalmayan toplumlarda Kan için referans değeri $<4 \mu g/L$ ve idrarda için referans değeri $<5 \mu g/L$ 'dir.(9)

Cıva maruziyetine bağlı psikiyatrik belirtiler arasında; irritabilite, anksiyete, depresyon, melankoli, intihar dūřüncesi, manik-depresif bozukluk sayılabilir.(33) Diř hekimlerinde kronik cıva maruziyeti ile intihar davranışı arasında bir ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Buna ek olarak cıva buharına sürekli maruziyet gerektiren madencilik gibi meslek kollarında artan intihar oranları görölmektedir.(34)(16)

2..1.3..4 ÇİNKO

Toksik düzeyde maruziyeti haricinde insanlar için temel bir eser element olan çinko birçok takviye edici gıda içeriğinde ve tıbbi ilaçların içerisinde bulunur. Fizyolojik olarak enzimlerin katalitik reaksiyonu, hücre sel büyüme, farklılaşma, metabolizma, hücre içi sinyal iletimi gibi birçok işlevde görev alan 50'den fazla metalloenzimin yapısında bulunur. (35) Nörogelişimsel süreçte kritik bir öneme sahiptir ve nörotransmitterlerin salınımını üzerindeki etkisi ile antidepresan etki gösterir.

Birçok metalle karşılaştırıldığında daha zararsız olan çinkonun toksik etkileri yüksek doz kullanımda veya uzun süre maruziyet durumlarında gözlenmektedir. Tedavi edici dozlarda kullanımı durumunda depresyon gibi psikiyatrik hastalarda koruyucu özelliği olduğu bilinmekle birlikte, yüksek doz çinko takviyesi bakır alımını engellediğinden ortaya çıkan klinik durum daha ziyade bakır eksikliği ile ilgilidir. Toksik dozlarda inko BCL ve BAX ailelerinden kaspazları etkileyerek apoptozu indükler ve apoptoza en hassas organlardan biri olan beyinde iskemi veya sitotoksisite gibi inflamatuvar süreçlerde serbest çinko birikimi gözlenir. (36)(11)

Aşırı derecede maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, mesleki aşırı maruziyete bağlı kişilerin zehirlenme korkusu, kaygı, cinsel işlev bozukluğu, endişeli ruh hali, bozulmuş dikkat ve nöropsikiyatrik belirtiler olmak üzere birçok nöropsikiyatrik semptom gösterdiği saptanmıştır.(37)

2..1.3..5 KADMIYUM

Kadmiyum mesleki ve çevresel maruziyetle ilişkili riski yüksek olan nikel-kadmiyum pillerin ve özel alaşımların üretiminde kullanılan bir ağır metaldir. Başta elektronik alet içeriklerinde bulunmakla birlikte, bir takım plastik bazlı oyuncak ve mücevherlerde bulunmaktadır. (38) Japonya'da endüstriyel kadmiyumla kirlenmiş su kaynakları, metalin pirinçte ve diğer diyet kaynaklarında birikmesine ve ardından büyük ölçekte insan zehirlenmesine yol açmıştır.(9) Kadmiyumun bir diğer maruz kalma yolu tütün dumanı solunmasıdır. Akciğer yoluyla emilimi çok yüksek olduğundan ve ağır sigara içicilerinin kan kadmiyum konsantrasyonları mevcut mesleki kılavuz değerlerinin sınırında olabilir. (9)

Sigara içmeyenlerde kan kadmiyum konsantrasyonu $<2 \mu\text{g/L}$, sigara içenlerde $<6 \mu\text{g/L}$ 'dir. Hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde idrar konsantrasyonları genellikle $1 \mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. (9)

Emilimi takiben, kadmiyum esas olarak karaciğer ve böbrekte depolanır, burada metalotiyoneine bağlanır ve onlarca yıl vücutta kalır. Uzun bir mesleki kadmiyum maruziyeti geçmişi olan bireylerde maruziyetin kesilmesinden yıllar sonra yüksek kan ve idrar kadmiyum konsantrasyonları gözlenebilir. (9)(38) Kadmiyum nörotoksik etkisini çinko ve kalsiyuma benzer yapısı nedeni ile presinaptik aralıktan sinaptik veziküller üzerinden gerçekleştirir. Nöroveziküllerde depolanır ve zamanla difüzyon ile sitozole geçerek nörotransmitterlerin salınımını bozar.(39)

2..1.3..6 KURŞUN

Bir çevre kirleticisi olan kurşun doğada esas olarak organik ve inorganik olarak iki çeşitte bulunur. En yaygın maruz kalma yolu çevresel olarak eski bina sıvaları, seramik ve cam yapımı esas maddesi, otomobil egzoz dumanları, endüstriyel kaynaklardır. (40) Kurşunlu yakıtlardan kurşuna maruz kalmanın tanınması, çoğu gelişmiş ülkede bu ürünlerin geri çekilmesine yol açmıştır. (9)

Yetişkinlerde, yutulan kurşunun ancak %10'u gastrointestinal sistemden emilir, ancak çocuklarda bu oran çok daha yüksek olabilmekte birlikte inhalasyon yoluyla absorbe edilen kurşunun biyoyararlanımı çok daha fazladır. (9)

Kardiyovasküler ve sinir sistemi üzerine toksik etkileri olan kurşunun ana depolanma bölgesi kemiklerdir. Kurşun vücudun çoğu dokusunda bulunabilmesine rağmen, vücut yükünün %90'ından fazlası iskelette çözünmeyen kurşun fosfat olarak birikir ve uzun yıllar boyunca stabil olarak kalır.(41)

Normal idrar atılımı 10 µg/gün'den daha azdır. Yetişkinlerde ve çocuklarda maksimum kan kurşun konsantrasyonu 100 µg/L'dir, ancak son kanıtlar kan kurşun konsantrasyonları bu değerin altında olan çocuklarda dahi zihinsel bozulma olabileceğini göstermektedir. (42)(9)

Eser elementlerdeki artışlar veya eksilmeler oksidatif stres aracılı hücre hasarına karşı hücre korunmasını olumsuz etkiler. Kurşun nörotoksik ara metabolitlerin birikmesine neden olurken dopamin salınımını etkilemektedir. Beyindeki nörotransmitter maddelerin değişimine bağlı olarak yeni şizofreni tanısı konmuş hastalarda yapılan bir çalışmada; kurşun, kadmilyum, krom metallerin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.(43)

2..1.3..7 MANGAN

Madencilik, pil fabrikası, kaynak ve eğitime endüstrisi gibi meslek gruplarında mesleki yollardan yüksek dozda maruziyet görülmekle birlikte, total paranteral beslenme gibi tıbbi yollardan, çevresel kaynaklardan, gıdalardan, içme suyundan ve hatta genetik bozukluklara bağlı olarak da kronik maruziyet durumu oluşmaktadır. (44) Sağlıklı Erişkinlerde normal referans değerleri kanda 4-15 µg/L, idrarda 1-8 µg/L ve plazmada 0,4-0,85 µg/L'dir.(38)

Birikimine bağlı olarak başta dopaminerjik olmak üzere çeşitli nörotransmitter sistemlerini bozarak, bilişsel işlev bozukluklarına, halüsinasyon ve psikoz gibi psikiyatrik bozukluklara ve motor bozukluklara yol açar. (44)

Ağır metal içeren aerosollerin birikimine bağlı yetişkin farelerde frontal kortekste oksidatif stres, striatumda ve frontal kortekste dopamin düzeylerinin azalması, genel olarak beyin glikoz alımında ve taşınmasında azalma, kan beyin bariyeri bütünlüğü kaybı, nörovasküler inflamasyon ve beyin lipid dishomeostazi görülmektedir.(45)

2..1.3..8 NİKEL

Nikel elektronik cihazlarda, tıbbi implantlarda, diş malzemelerinde, elektronik sigara gibi günlük hayatımızda kullanılan aletlerde ve sigarada bulunan toksik bir ağır metaldir.(46) Kronik sigara içimine bağlı olarak kan ve idrar konsantrasyonu artmakla birlikte normal sağlıklı kişilerde ortalama nikel konsantrasyonu <0,3 µg/l olup, üst sınır 1,1 µg /l, idrarda ortalama <2 µg/L olup üst sınırı <6 µg/L olarak bildirilmiştir.(47)

Kronik birikimi sonucunda nöronal hücre ölümüne bağlı olarak nörobilişsel bozulmalara ve nöro dejeneratif hastalıklara neden olur.(46) Özellikle hayvanlarda yapılan deneylerde birikiminin hafıza kaybı, anksiyete gibi nörodavranışsal sorunlara neden olduğu belirtilmiştir.(48)

2..1.3..9 SELENYUM

Esansiyel bir metal olan selenyum yer kabuğunda nispeten küçük miktarlarda bulunur, çeşitli enzim aktivitelerinde katalitik olarak görev almaktadır. (49)

Selenyumun yarı iletken, cam ve seramik üretimi gibi birçok endüstriyel alanda, şampuanlarda kepek önleyici maddeler olarak, Pek çok besin takviyesinde kullanılır. Selenyumun kükürt yerine geçebildiği bir dizi önemli organoselenyum bileşiği de vardır. (9)

Tam kan ve plazmada selenyum için referans aralıkları, selenyumun diyet kaynaklarındaki farklılıklar nedeniyle ülkeden ülkeye değişir. Akut zehirlenme durumlarında, tam kan, plazma ve idrarda çok yüksek konsantrasyonlarda selenyum saptanabilir. <1000 µg/L kan selenyum değerleri minimal toksisiteyi gösterirken, >2000 µg/L değerleri ciddi klinik bulguları öngörmektedir.(50)

Selenyumun antioksidan özelliğinden dolayı nöropsikiyatrik semptomları düzeltici etkisi bilinmekle birlikte, ağır metal endüstrisinde çalışan ve kaygı, depresyon, sosyal işlev bozukluğu, somatik semptomları olan hastalara selenyum takviyesi yapıldığında ölçülen ağır metallerde düşme olduğu ve kişilerin nöropsikiyatrik semptomlarının gerilediği tespit edilmiştir.(51) Haricinde tedavi edici dozların üzerinde kronik maruziyet durumunda çeşitli proteinlerin nörotransmitter

yolaklarının, bilişsel, davranışsal, kontrol ve düzenlemede yer alan sinyal moleküllerinin normal işleyişini tehlikeye atmaktadır.(49)

2..1.3..10 KROM

Krom, deri ve tekstil, metalurji, kimya ve otomobil gibi çok sayıda endüstriyel alanda kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda artan kullanımı ve uygunsuz bir şekilde arıtılması nedeniyle su, toprak ve havadaki seviyeleri toksik düzeylere ulaşabilmektedir. (52)

Çevredeki krom dahil olmak üzere toksik ağır metallere maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmıştır. Farklı değerliklerde bulunabilen kromun altı değerlikli formu, dermatit, deri, akciğer ve boğaz kanserlerine ve kısırlık ve çeşitli nöropsikiyatrik tablolara neden olabilmektedir.(52)

Nörotoksik bir ajan olarak beyin, kemik, deri, akciğer gibi birçok dokuda mitotik hücreleri hedef alan krom çocukluk çağında öğrenim ve dikkat bozuklukları, koku alma işlev bozuklukları, sosyal hafıza ve motor gelişim aksaklıklarına, parestezi, depresyon, yürüme bozukluğu, kısa süreli hafıza kaybına neden alabilecek mekanizmalar üzerinde etki göstermektedir.(53)

Yapılan bir çalışmada başarısız kalça protezi replasmanı sonrası aşınmış metal parçacıklarının kan damarlarına geçebildiği, hastalarda krom ve kobalt düzeyinde yükselmelere yol açtığı ve 10 hastanın 7'inde depresif duygu durumu, kısa süreli bellek eksikliği, nörobilişsel eksikliklerle gittiği, başarılı kalça protez operasyonundan sonra semptomların 2 ile 8 yıl arasında azalarak kaybolduğu tespit edilmiştir.(54)

2..1.3..11 ANTİMON

Antimon, havada ve içme suyunda doğal olarak bulunur ve beyin dokusunda birikerek nörodavranışsal süreçler üzerinde toksik etkilere neden olur. En sık maruziyet yolu mesleki maruziyettir; metal madenciliği veya ergitme ve arıtma ile ilgili işçilerde yüksek düzeylere rastlanabilir. Ayrıca bir tıbbi tedavi yöntemi olarak şistozomiyaz ve leishmaniasis tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır.(55)

Mesleki antimon maruziyetinin kronik dönem etkileri en sık olarak ciltte antimon lekeleri ve pnömokonyozdur. Vücut sıvılarında ve dokularında $<1 \mu\text{g/L}$ olan antimon seviyeleri, mesleki olarak maruz kalan işçilerin idrarında $150 \mu\text{g/L}$ 'ye kadar çıkabilmektedir.(9)

Hipertansiyon, yüksek diyabet riski, periferik arter hastalığı, ankilozan spondilit, idiyopatik dilate kardiyomiyopati, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile ilişkili olmakla birlikte, şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada; Serumdaki antimon konsantrasyonlarının hastalarda $2,84 \mu\text{g/L}$ ve kontrollerde $1,81 \mu\text{g/L}$ olduğu bildirilmiştir. (56)

2..1.3..12 KOBALT

Kobaltın ana kaynağı diyetle kobalt alımı olup; en sık alım kaynakları balık, yeşil yapraklı sebzeler ve meyvelerdir. İtalya'da yapılan bir çalışmada sağlıklı yetişkinlerde ortalama serum kobalt konsantrasyonunun $0,19 \mu\text{g/L}$ olduğu bildirilmiştir. (57) $300 \mu\text{g/L}$ 'den yüksek konsantrasyonlar, hematolojik ve endokrin sistemde toksik etkiler gösterirken, $700-800 \mu\text{g/L}$ 'den yüksek kan konsantrasyonları ciddi nörolojik, üreme ve kardiyak sistem etkilerine neden olmaktadır. (58)

Özellikle tıbbi bir girişim olan metal implantlı hastalarda, başarısız implant girişimine bağlı olarak hem krom hem de kobalt seviyeleri yükselebilir ve çeşitli nöropsikiyatrik semptomlara yol açabilir. (59) Bu semptomlar arasında kulak çınlaması, sağırılık, baş dönmesi, görme bozuklukları, deri döküntüleri, hipotiroidizm, titreme, nefes darlığı, duygudurum bozuklukları, kalp yetmezliği ve periferik nöropati sayılabilir. (59)

2..1.3..13 MOLİBDEN

Molibden normal şartlar altında insan vücudunda çok düşük konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte en yüksek konsantrasyonlara böbrek, karaciğer, ince barsak ve adrenal dokularında ulaşır. Sağlıklı insan serum örneğinde yaklaşık $0,6 \text{ ng/ml}$ konsantrasyonunda bulunur.(60)

Toksisitesine çok nadir olarak rastlanılmakla birlikte Ermenistan gibi bazı ülkelerde coğrafi özelliklerine bağlı olarak içme suyunda ve toprakta fazla miktarda

bulduğundan diyetle yüksek dozda molibden alımına bağlı olarak toksisite vakaları bildirilmiştir.(61)

Sıklıkla molibden koenzim sentezindeki genetik mutasyona bağlı olarak çeşitli nöropsikiyatrik tablolara neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada otizm, şizofreni ve temporal lob epilepsisi olan hastalarda molibden koenziminin görevli sinaptik organizatör Gephyrin geninde genomik delesyonlarına rastlanmıştır. (62)

| <u>Metal</u> | <u>Maruziyet yolu</u> | <u>Depolanma bölgesi referans değerleri</u> | <u>İlişkili olduğu psikiyatrik hastalıklar</u> | <u>Kronik maruziyete bağlı intihar ile ilişkisi</u> |
|---------------------|---|--|---|--|
| Arsenik | Tarımda herbisit ve fungusit olarak, jeolojik kaynaklardan sağlanan içme suyu olarak, deniz yosunu, balık ve kabuklu deniz hayvanları sık tüketimi. | Depolanma bölgeleri: karaciğer, kemik, cilt ve tırnak. Referans değerleri: kan- idrar konsantrasyonu <10 µg/L. | Öğrenilmiş çaresizlik davranışı depresyon | Kaynak : (63) |
| Bakır | İçme suyu, oral alım, Tıbbi olarak bakır içeren kusurlu diyaliz membranları, ergitme fırınlarında çalışan kişiler, bakır içeren | Depolanma bölgeleri: Karaciğer, kornea MSS. Referans değerleri: Kanda 0,7–1,6 mg/L idrar<50 µg/gün | Davranış değişikliği, duygu kontrol kaybı, depresyon, hiperaktivite, anksiyete bozuklukları, mani, davranışsal anormallikler, | |

| | | | | |
|--------------|---|---|---|----------------|
| | mantar öldürücüleri | | kişilik değişiklikleri, alkol kötüye kullanımın, Alzheimer demans | |
| Cıva | İlaç, kozmetik ve pestisit sanayi, elektrikli cihazlar, diş amalgamları, keçe yapımı, dezenfektan, kostik soda üretimi, disk pillerinde, derin deniz balıklarında | Depolanma Bölgeleri; beyin gibi vücudun tüm yağlı dokuları Referans Değerleri; Kan <4 µg/L İdrar <5 µg/L | irritabilite, anksiyete, depresyon, melankoli, intihar düşüncesi, manik-depresif bozukluk | Kaynak:(16,34) |
| Çinko | takviye edici gıdalar, yara iyileşmesinde etkili tıbbi ilaçların | Depolanma Bölgeleri: saç, tırnak, MSS Referans değerleri: kan <10 µg/L İdrar <10 µg/L Saç <1 µg/gSaç | mesleki aşırı maruziyete zehirlenme korkusu, kaygı, cinsel işlev bozukluğu, endişeli ruh hali, bozulmuş dikkat güvenli dozlarda antidepresan etki | |

| | | | | |
|-----------------|---|---|--|--|
| Kadmiyum | Elektronik aletler, plastik bazlı oyuncak ve mücevherler, bazı yerleşim yerlerinde endüstriyel kadmiyum kirliliğine bağlı su kaynakları, pirinç ve tütün dumanı solunması | Depolanma Bölgeleri: Karaciğer, böbrek Referans Değerleri: Sigara içmeyenlerde kan <2 µg/L, sigara içenlerde <6 µg/L Tüm Bireylerde idrar <1 µg/L | Alzheimer, Parkinson, amiyotrofik lateral skleroz, multiple skleroz | |
| Kurşun | Eski bina sıvaları, seramik ve cam yapımı, otomobil egzoz dumanı | Depolanma Bölgeleri: %90'ından fazlası Referans Değerleri idrar<10 µg/gün Kan <100 µg/L | Şizofreni, Çocuklarda bilişsel işlev bozulması | |
| Mangan | madencilik, kaynak ve ergitme endüstrileri, pil, total paranteral beslenme, kontamine gıda, içme suyu | referans değerleri: kan 4-15 µg/L, idrar 1-8 µg/L plazma 0,4-0,85 µg/L | Bilişsel işlev bozuklukları, halüsinasyon, psikoz, beyin lipid dishomeostazı | |
| Nikel | Elektronik cihazlar, tıbbi implantlar, diş malzemeleri, | Depolanma Bölgeleri: akciğer, böbrek, saç | hafıza kaybı, anksiyete | |

| | | | | |
|-----------------|---|---|---|--|
| | elektronik sigara, sigarada | Referans Değerleri: kan 0,3-1,1 µg /l, idrar 2- 6 µg/L | | |
| Selenyum | Cam ve seramik üretimi, şampuan içeriği, kepek önleyici madde içeriği, besin takviyeleri | Referans değerleri: Serum 70-150 µg/L İdrar 0-200 µg/L | Güvenli dozlarda antidepresan etki | |
| Krom | Deri, kimya ve otomobil sanayi, metalurji, kontamine su, toprak ve hava | Depolanma Bölgeleri: beyin, kemik, deri, akciğer Referans Değerleri: Kan 0,7-28 µg/L İdrar <5 µg/L | öğrenim ve dikkat bozuklukları, koku alma işlev bozuklukları, sosyal hafıza ve motor gelişim aksaklıkları, parestezi, depresyon, yürüme bozukluğu, kısa süreli hafıza kaybı | |
| Antimon | Havada ve içme suyunda doğal bileşen olarak bulunur, metal madenciliği, ergitme, arıtma sanayi, tıbbi tedavi yöntemi olarak | Referans Değerleri: Vücut sıvılarında ve dokularında <1 µg/L | şizofreni | |

| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| | şistozomiyaz ve leishmaniasis tedavisi | | | |
| Kobalt | Balık, yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, başarısız implant girişimi | Referans Değerleri: serum 0,19 µg/L | Kulak çınlaması, sağırılık, baş dönmesi, görme bozuklukları, duygudurum bozuklukları, periferik nöropati | |
| Molibden | Bazı ülkelerde coğrafi özelliklerine bağlı olarak içme suyu ve toprak | Depolanma Bölgeleri: böbrek, karaciğer, ince barsak, adrenal doku Referans Değerleri: serum 0,6 ng/ml | otizm, şizofreni ve temporal lob epilepsisi | |

Tablo 2: Ağır metal, maruziyet kaynakları, depolanma bölgeleri, referans değerleri, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi ve intihar ile bağlantısı

2.1.4. AMAÇ;

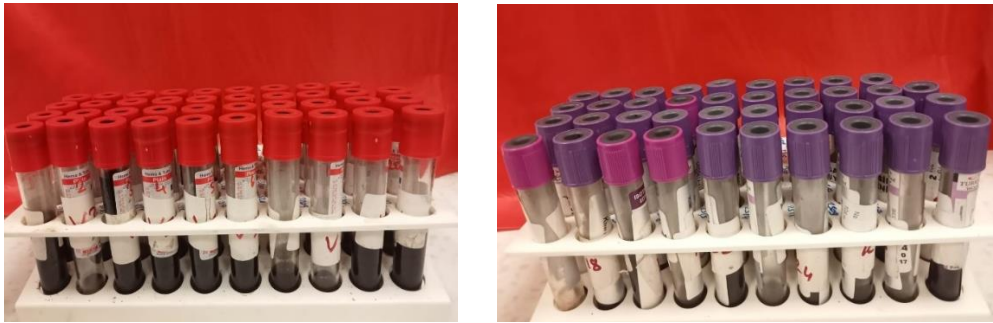
Çeşitli nöropsikiyatrik hasatlıklarla birlikteliği tespit edilmiş intihara meyil ve intihar davranışının patofizyolojik sürecinde ağır metal düzeylerinin etkili olabileceği vaka sunumu bazı çalışmalarda belirtilmiş olmakla birlikte bu hususta net bir veri ortaya koyabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmada beyinde birikimine veya eksikliğine bağlı olarak çeşitli nörolojik yollar üzerinde nöropsikiyatrik semptomlara neden olan Mn, Cd, Sb, Pb, Cu, Zn, As, Ni, Hg ağır metal ve Se, Mo, Cr, Co eser elementlerinin intihar davranışı ile arasında korelasyon olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda 72 intihar sonucu öldüğü belirlenen vaka ile 45 ölümü intihar dışı nedenlere bağlanmış kontrol grubu tam kan ve serum örnekleri alınmış, tam kan ve serum örneklerinde çoklu ağır metal düzeyi tespiti için en uygun yöntem olan ICP-MS cihazı kullanılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16/03/2021 tarihli toplantısında GO 20/1173 proje ve 2021/06-05 karar numarasıyla etik olarak uygun bulunmuş (Ek 1) ve tıpta uzmanlık tezi olarak 17/03/2021-11/10/2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakotoksikoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Çalışma Protokolü

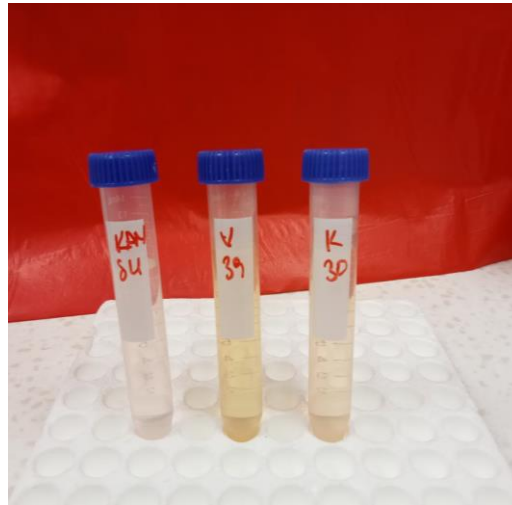
Adli Tıp Kurumu ve Etik kurul onayı alındıktan sonra Ankara Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinden otopsi 2016-2017 yıllarında otopsileri yapılmış imha edilme aşamasındaki şahit numuneleri arasından; 18 yaşından küçük, Evre II ve üzeri çürüme bulguları gösteren vakalar ile fethi kabir vakaları örneklem grubu dışı bırakılarak; ve savcılık dosyalarında ölüm nedeni intihar olarak belirlenmiş 72 vaka ile, yine savcılık dosyalarında ölüm orijini intihar dışı olarak Kabul edilmiş ve çalışma grubu ile eşlenmiş demografik ve postmortem evreleme özellikleri olan 38 kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Her hastanın ölü muayene tutanakları ve otopsi raporları incelenerek kişilere ait demografik veriler kaydedildi. Her bir vaka için ayrı ayrı mor kapaklı ve kırmızı kapaklı tüplerde bulunan kan örnekleri alınarak HÜTF Adli Tıp Anabilim Dalı Toksikoloji Laboratuvarı bünyesinde -20 santigrat derecede analiz zamanına kadar muhafaza edildi. Örnekler, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Laboratuvarında analiz edildi. Kan ve serum örnekleri analiz edilmeden önce 24 saat süre ile oda sıcaklığında çözdürülmüştür. (Şekil 2)



Şekil 2; Oda sıcaklığında çözdürülmüş kan ve plazma örnekleri

3.1.2. Numunelerin Hazırlanması

Numuneler ICP-MS ile metal tayini için sıcaklık kontrollü mikrodalga ısıtma sistemi kullanılarak asit ile yakılma işlemine tabi tutulmuştur. Örneklerin hazırlanması ve örneklerin çözümü için kapalı sistem mikrodalga yakma metodu kullanıldı. Mars-6 Syntheis marka mikrodalga kapalı sistemde HP-100 teflon kaplar kullanıldı. Tam kan ve plazma örneğinin yakılması için; mikrodalga sistemine uyumlu teflon kaplara her bir tam kan örneğinden 1 ml alındı ve üzerine 8 ml % 65'lik HNO₃ eklenip kaplar kendi etraflarında çevrildikten sonra örneklerin üzerine 5 ml çift distile su eklendi. Teflon kapların kapakları kapatıldıktan sonra Mars 6 Syntheis mikrodalga sisteminde 15 dk ısıtma, 15 dk 200 derecede yakma, soğutma süresi olmak üzere yakma işlemi uygulandı. Plazma örneği için ise aynı basamaklar her bir örnek için tekrar edilerek plazma örneklerinden 1 ml alındı ve üzerine 8 ml % 65'lik HNO₃ eklenip kaplar kendi etraflarında çevrildikten sonra örneklerin üzerine 5 ml çift distile su eklendi. Teflon kapların kapakları kapatıldıktan sonra Mars 6 Syntheis mikrodalga sisteminde 15 dk ısıtma, 15 dk 200 derecede yakma, soğutma süresi olmak üzere yakıldı. (Tablo 3) Yakma işlemi sonrası mikrodalga teflonları içerisindeki çözeltiler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Daha sonra her bir tam kan ve plazma örneğini 10 ml çift distile su ile seyreltilerek 15 ml'lik plastik tüpler içerisine alındı. (Şekil 3) Analiz işlemine kadar +4 derecede saklandı. Analiz hazırlık aşamasında kullanılan tüm malzemeler metal kontaminasyonunu önlemek amacı ile önce %2 oranında seyreltilmiş HNO₃ ile daha sonra çift distile su ile temizlendi.



Şekil 3; Yakılmış kan örnekleri

Yakma işlemi için %65 yoğunlukta, Maximum 0,005 ppm Hg içeren “Isolab Chemicals” marka Nitrik asit çözeltisi ve Mes MP Minipure® Cihazından elde edilmiş çift distile su kullanıldı.

İstenen hacimleri elde edebilmek için ise Brand Transferpette Ayarlanabilir Otomatik Pipet kullanıldı.

Ölçüm kaplarının temizlenmesi ve metal standart çözeltilerinin hazırlanması için kullanılan çift distile su Mes MP Minipure® cihazından temin edilmiştir.

| Isıtma Programı | | | | | |
|------------------------|-----------------|------------------------|--------------|---------------|------------------|
| Stage | Sıcaklık | Sıcaklık Artışı | Plato | Basınç | Güç |
| 1 | 200 | 15:00 | 15:00 | N/A | 1030-1800 |

Tablo 3: Mars-6 Microdalga Digestion Sistemi ısıtma programı

3.1.3. Numunelerin Analizi

Ağır metal analizlerinin gerçekleştirilmesi için Agilent 7700 seri ICP-MS cihazı kullanıldı. Cihazın özellikleri şekil 4’te, cihazın çalışma koşulları tablo 4’de gösterilmiştir.



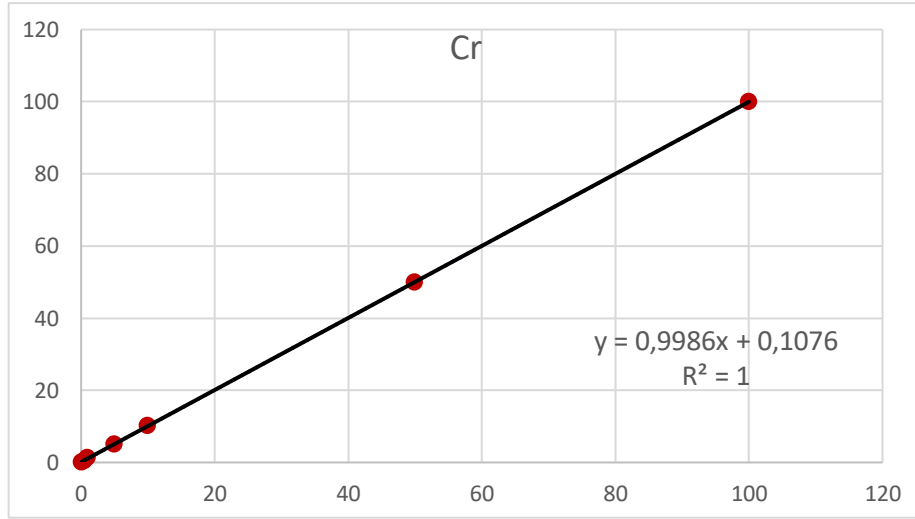
Şekil 4: Agilent® 7700 seri ICP-MS cihazı

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| Bileşen Püskürtme Haznesi | Scott type double-pass |
| Nebulizatör | Mikromist (konsantrik) |
| Ara yüz | Ni cones |
| RF gücü | 1600 W |
| Taşıyıcı gaz | 1.0 L min ⁻¹ |
| Püskürtme haznesi sıcaklığı | 2 °C |
| Plazma gazı akış hızı | 15 L min ⁻¹ |
| Nebülizör gaz akış hızı | 1.1 L min ⁻¹ |
| Yardımcı gaz akış hızı | 0.36 L min ⁻¹ |
| Numune alım hızı | 0.8 mlmin ⁻¹ |
| Entegrasyon süresi | 3 ms |
| Toplam süre | 60 sn |

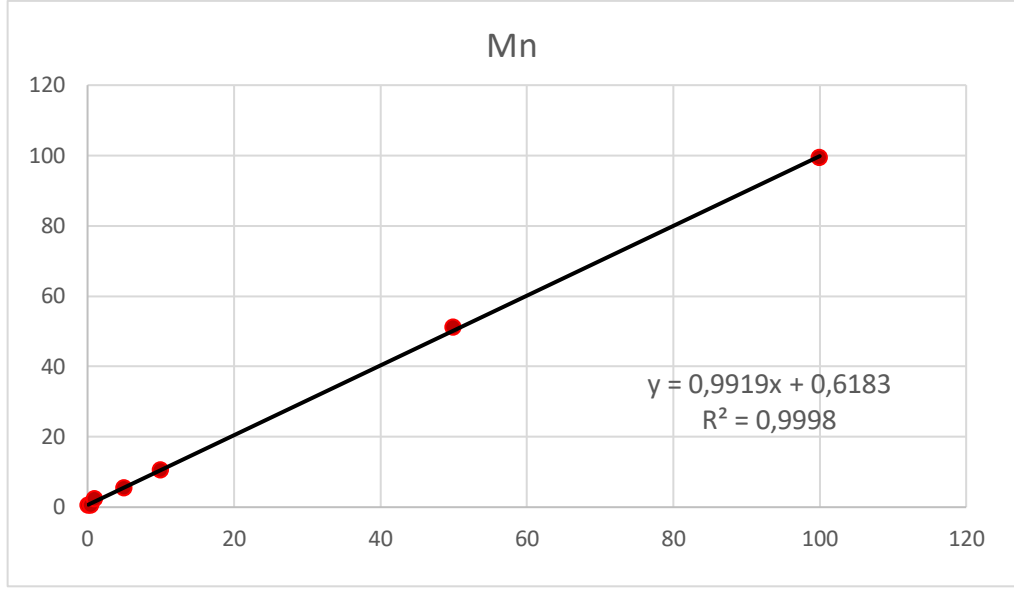
Tablo 4; 7700 seri Agilent® İndüktif Eşleşmiş Plazma (ICP) ve Kütle Spektrometresi (MS) cihazı analiz parametreler

3.1.4. Standartlar ve Kalibrasyon modeli

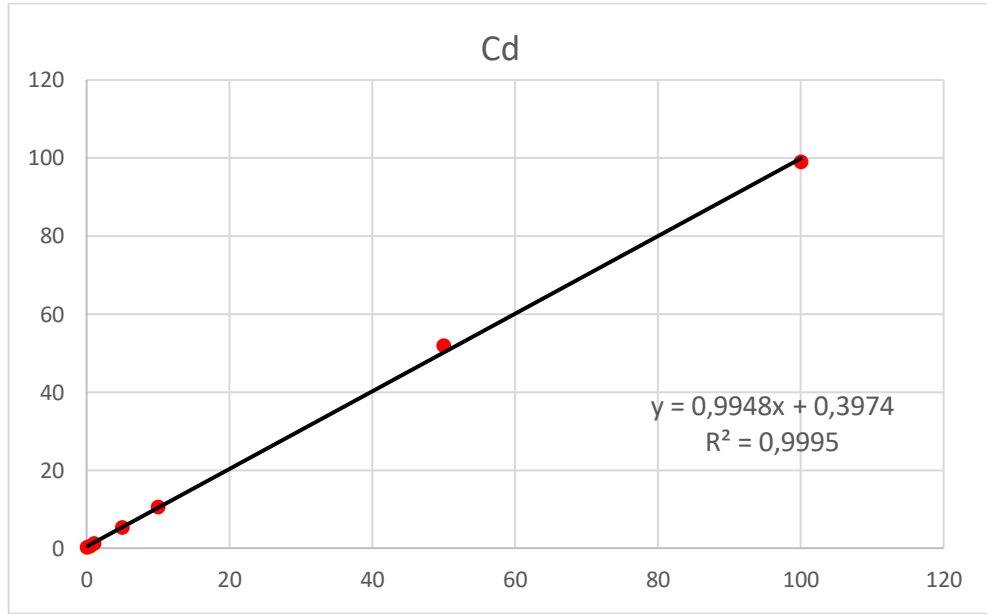
Kalibrasyon çözeltileri için gerekli olan element çözeltileri Ionex Reference Standart (Zedelgem, Belgium 1000 mikrogram/ml) firmasından temin edildi. Her bir element için kendine ait standart çözelti ve çift distile saf su kullanarak 5 farklı konsantrasyonda çözeltiler hazırlandı. Doğrusallık kalibrasyon eğrileri ile değerlendirildi ve belirleme katsayısı R2 ile ifade edildi. Her bir metale ait kalibrasyon eğrisi Şekil 5- Şekil 17’te gösterildi.



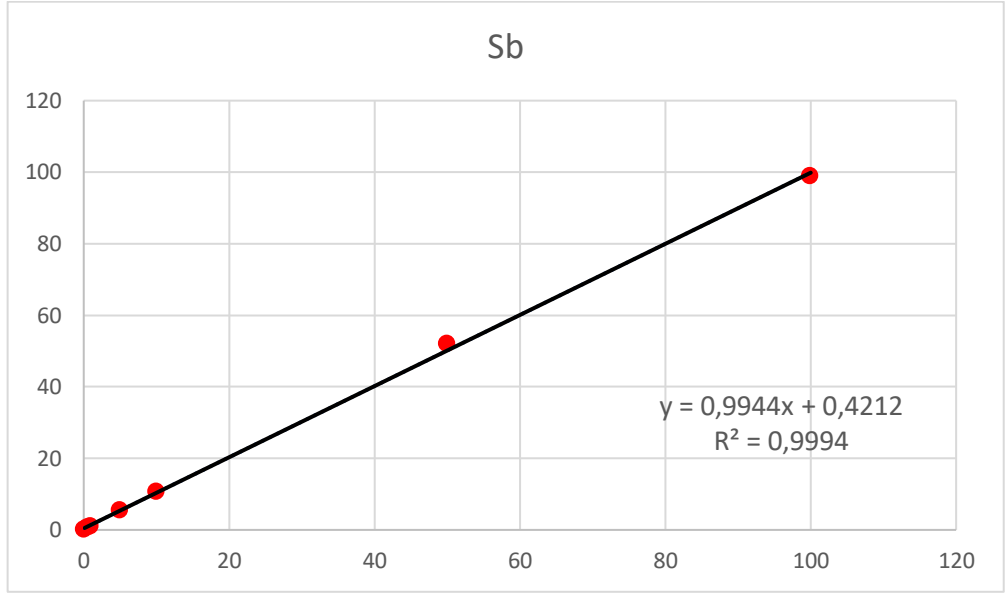
Şekil 5: Cr için kalibrasyon eğrisi



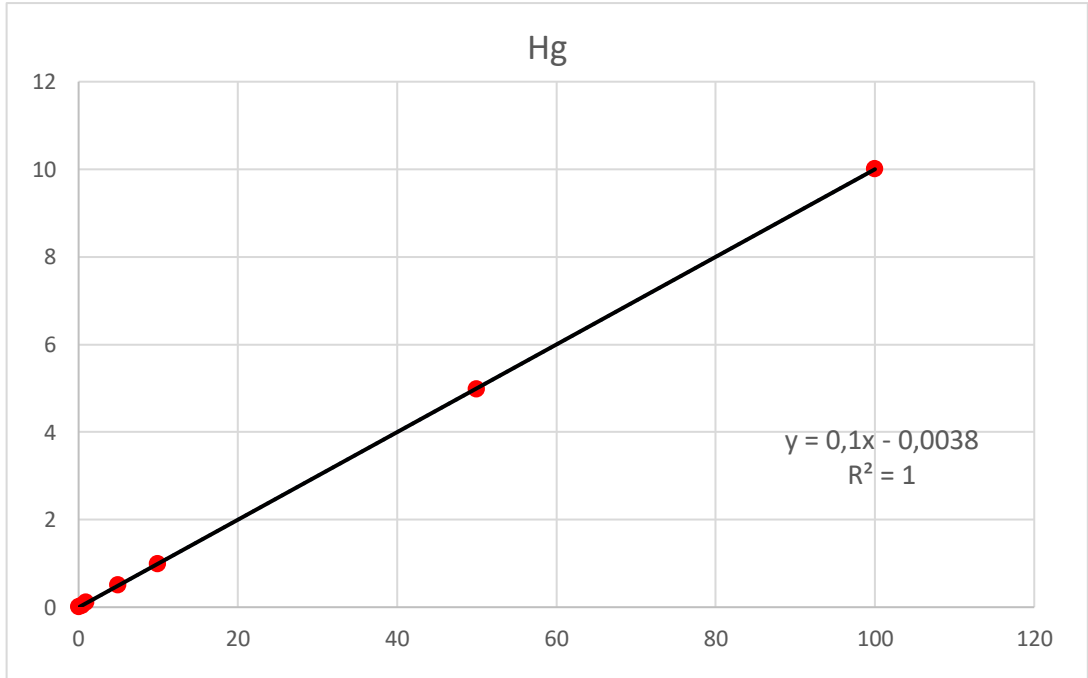
Şekil 6: Mn için kalibrasyon eğrisi



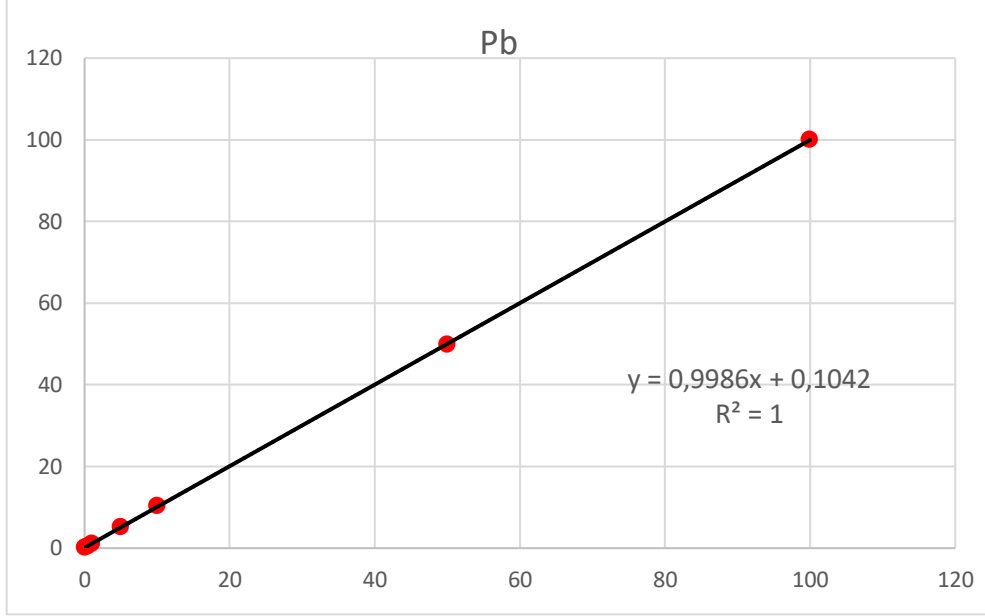
Şekil 7: Cd için kalibrasyon eğrisi



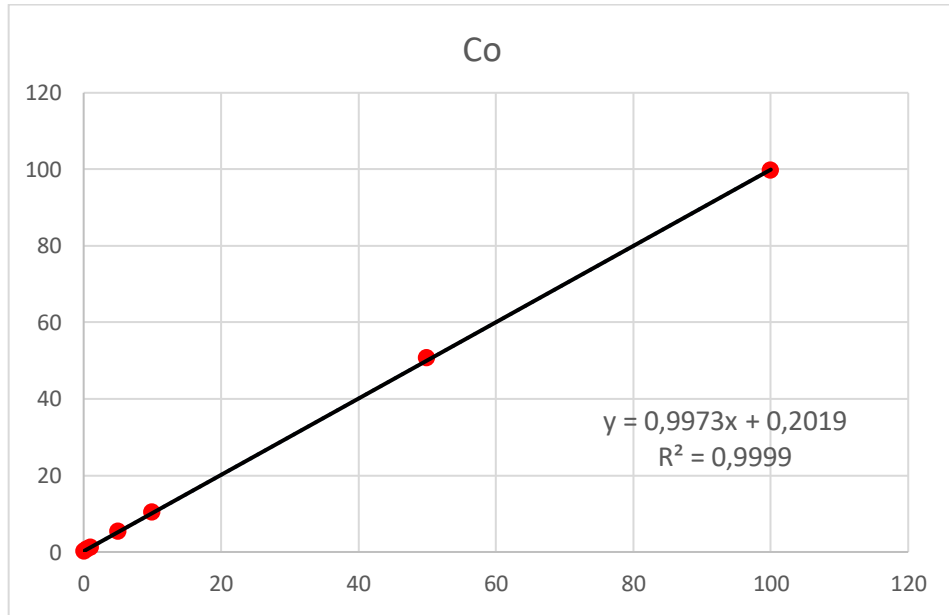
Şekil 8: Sb için kalibrasyon eğrisi



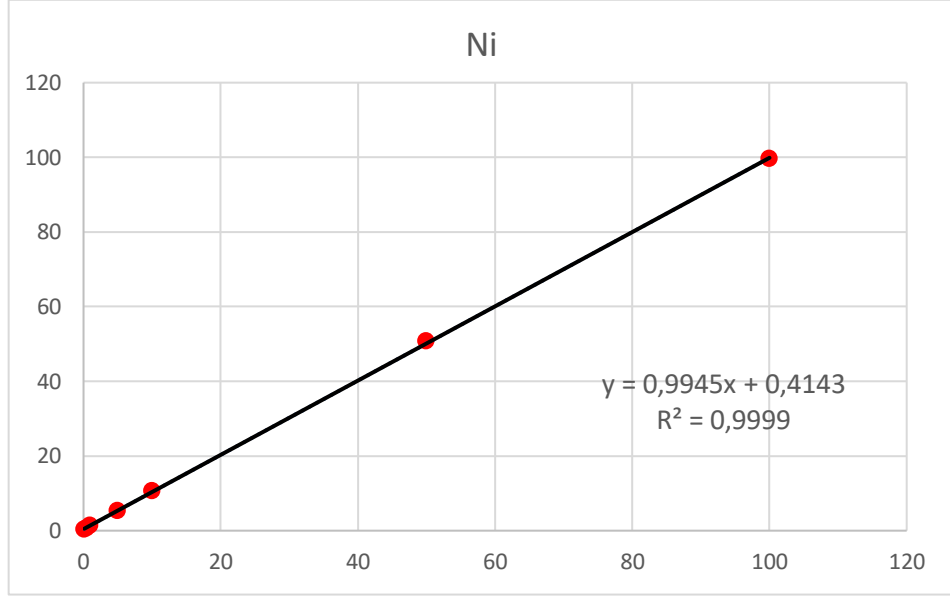
Şekil 9: Hg için kalibrasyon eğrisi



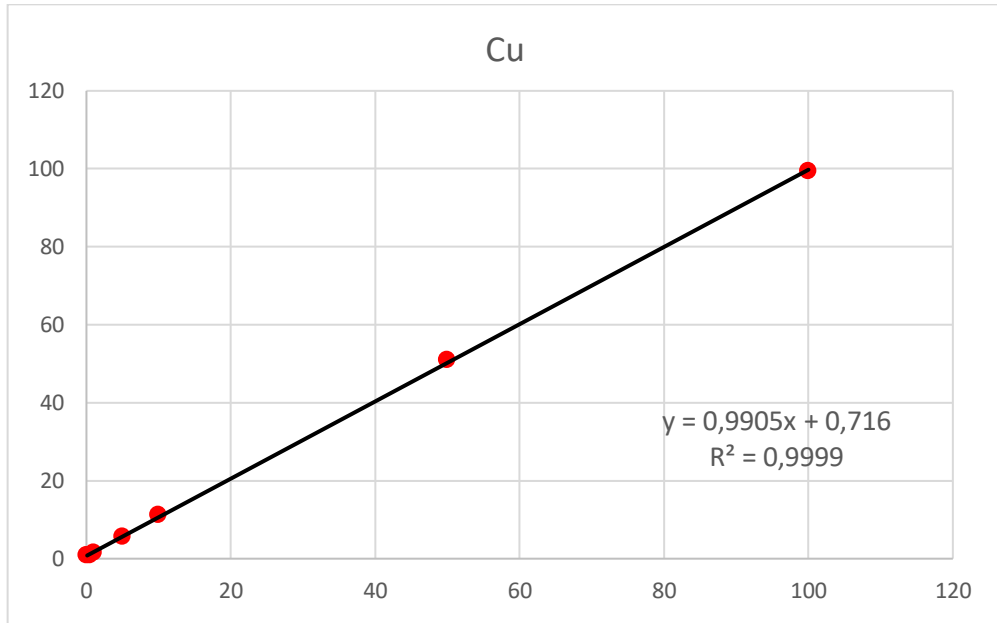
Şekil 10: Pb için kalibrasyon eğrisi



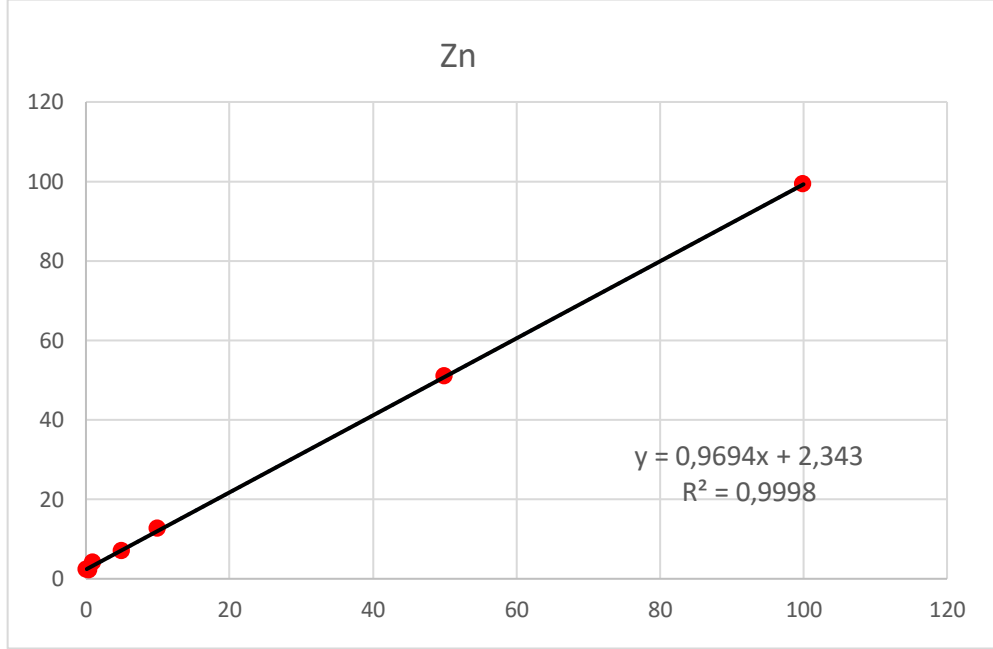
Şekil 11: Co için kalibrasyon eğrisi



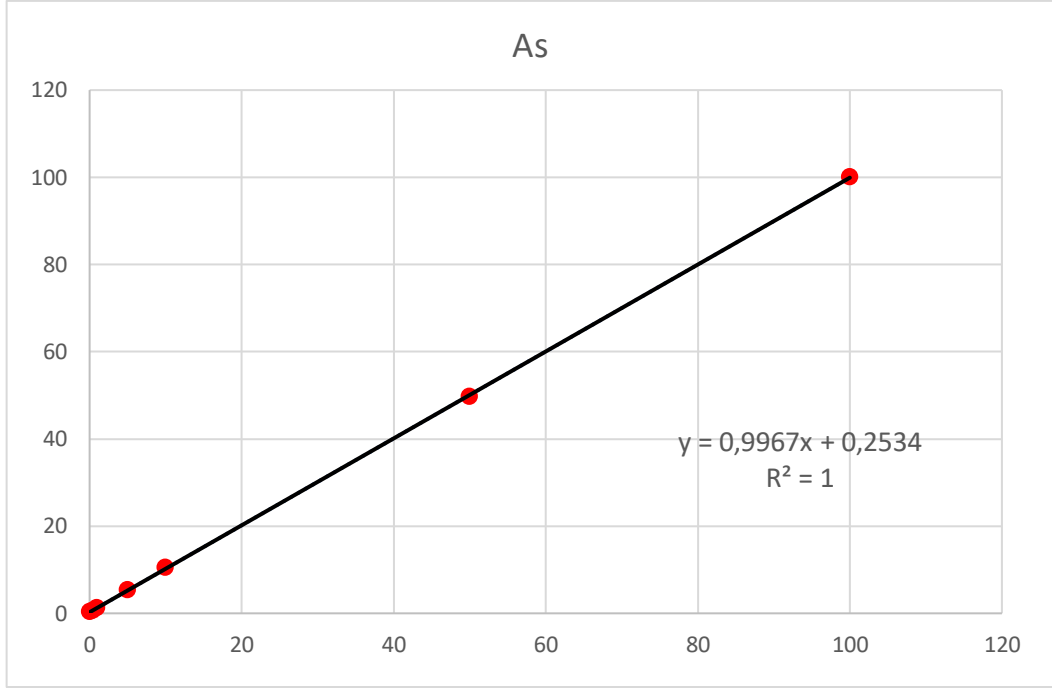
Şekil 12: Ni için kalibrasyon eğrisi



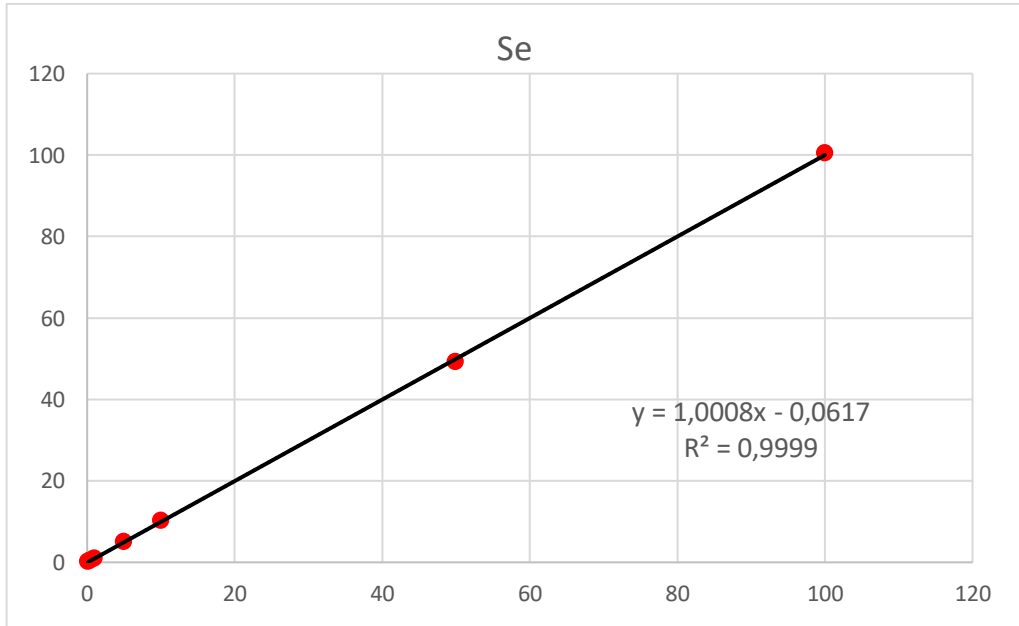
Şekil 13: Cu için kalibrasyon eğrisi



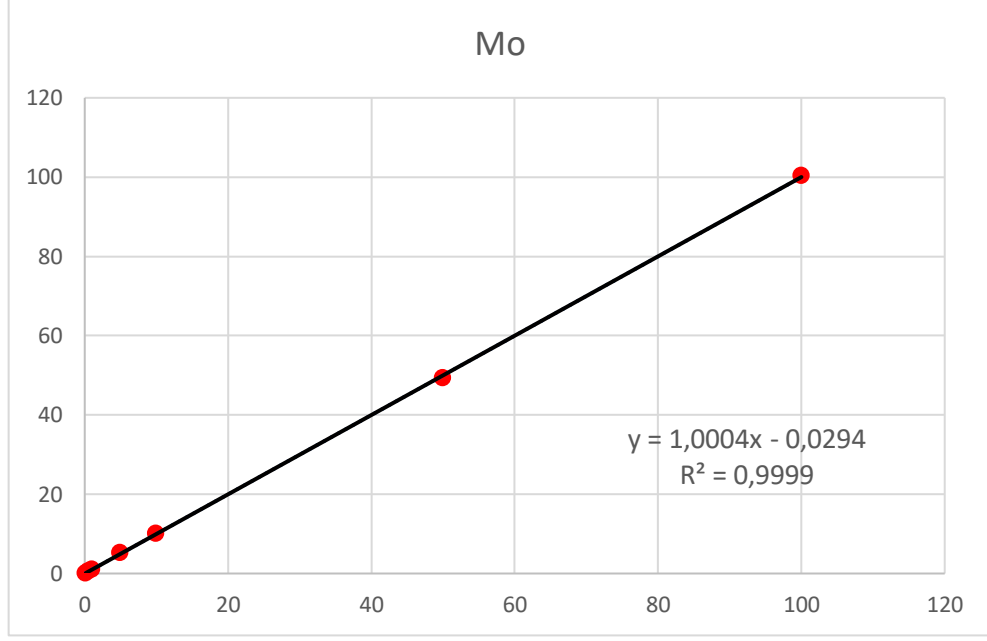
Şekil 14: Zn için kalibrasyon eğrisi



Şekil 15: As için kalibrasyon eğrisi



Şekil 16: Se için kalibrasyon eğrisi



Şekil 17: Mo için kalibrasyon eğrisi

Tüm sonuçlar µg/dl olarak Excel programına kaydedilmiş ve sonuçlar µg/dl cinsinden verilmiştir.

3.1.5. İstatistik Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlandı.

Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U test, ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01/01/2017 ile 13/05/2017 tarihleri arasında intihar ederek öldüğü belirlenen toplamda 72 vakadan dışlama kriterleri dikkate alınarak ileri derecede çürüme nedeni ile 2 vaka dışlandıktan sonra toplamda 70 vaka ve vaka grubu ile eşlenik olarak ölümü intihar dışı nedenlere bağlanan 38 kontrol grubu olmak üzere toplam 108 birey alındı.

İntihar ederek ölenlerin %20'sini kadınlar, %80'ini erkekler oluşturmaktadır. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımları arasında fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin PMI zamanlarının 24 saatten az ve 24 saatten fazla olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Vaka grubunda ası ile ölenlerin %55,7, ateşli silah yaralanması ile ölenlerin %38,6 (kısa namlulu %30, uzun namlulu ateşli silah%8,6), yüksekten düşme sonucu ölenlerin %5,7 oranında olduğu saptandı.

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin hastane yatışı oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Kontrol grubundaki bireylerde hastane yatışı olma oranının yüksek olduğu saptandı. Ayrıca Vaka grubunda %85,7 oranında hastane yatışı yok iken %14,3 ünde hastane yatışı olduğu tespit edildi. (Tablo 5)

| | Vaka (n=70) | | Kontrol (n=38) | | Test İstatistiği | p |
|-----------------|-------------|------|----------------|------|-------------------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| Cinsiyet | | | | | | |
| Kadın | 14 | 20 | 6 | 15.8 | $\chi^2 = 0.289$ | 0.591 |
| Erkek | 56 | 80 | 32 | 84.2 | | |
| PMI saat | | | | | | |
| <24 saat | 15 | 21.4 | 8 | 21.1 | $\chi^2 = 0.002$ | 0.964 |
| >24 saat | 55 | 78.6 | 30 | 78.9 | | |
| Ölüm nedenleri | | | | | | |
| ASI | 39 | 55.7 | 0 | 0 | $\chi^2 = 35.543$ | <0.001 |
| Yüksekten düşme | 4 | 5.7 | 8 | 21.1 | | |
| ASMÇY | 21 | 30 | 19 | 50 | | |
| Uzun namlulu | 6 | 8.6 | 6 | 28.9 | | |
| Hastane yatışı | | | | | | |
| Yok | 60 | 85.7 | 23 | 60.5 | $\chi^2 = 8.784$ | 0.003 |
| Var | 10 | 14.3 | 15 | 39.5 | | |

Tablo 5; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin özelliklerinin karşılaştırılması

*Ki kare test / Fisher's Exact Test

İntihar etmede en fazla görülen (%27.1) yaş grubunun 20-29 yaş grubu olduğu saptandı. (Tablo 6) Vaka grubundaki bireylerin yaş ortalaması 39.34 ± 16.16 yıl olup minimum 18 maksimum 82 yaşında idi.

| | Vaka (n=70) | |
|-----------|-------------|------|
| | n | % |
| Yaş | | |
| 10-19 yaş | 4 | 5.7 |
| 20-29 yaş | 19 | 27.1 |
| 30-39 yaş | 18 | 25.7 |
| 40-49 yaş | 11 | 15.7 |
| 50-59 yaş | 9 | 12.9 |
| 60-69 yaş | 5 | 7.1 |
| 70-79 yaş | 2 | 2.9 |
| 80-89 yaş | 2 | 2.9 |

Tablo 6; Vaka grubundaki bireylerin yaşlara göre dağılımı

Etanol saptanan vaka ve kontrol grubundaki bireylerin etanol miktarları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7)

| | VAKA n=9 | Kontrol n=7 | Test İstatistiği | p |
|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------|
| | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | | |
| Etanol miktarı | 170.44 ± 59.82 177 (62-298) | 201.14 ± 82.80 177 (112-350) | U=28.5* | 0.758 |

Tablo 7; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin etanol miktarlarının karşılaştırılması

*Mann Whitney U test

Meslek bilgisine ulaşılabilen vakaların %31,2'si memur olarak görev yapmakta idi.(Tablo 8)

| | Vaka (n=16) | |
|--------------------|-------------|------|
| | n | % |
| Meslek | | |
| Şöför | 1 | 6.2 |
| İnşaat işçisi | 2 | 12.5 |
| Memur /asker/polis | 5 | 31.2 |
| Çiftçi | 2 | 12.5 |
| Ev hanımı/işsiz | 3 | 18.8 |
| Diğer sektör işçi | 2 | 12.5 |
| Sağlık çalışanı | 1 | 6.2 |

Tablo 8; Vaka grubundaki bireylerin meslek dağılımları

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Toksikolojik analizlerinde Etanol ve uyuşturucu/uyarıcı madde bulunma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Vaka grubunda Toksikolojik kan analizinde etanol bulunma oranı %9 idi.

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Toksikolojik analizlerinde antidepresan etkili ilaç tespit edilme oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Vaka grubundaki bireylerde antidepresan bulunma oranları daha yüksek hesaplandı. (Tablo 9)

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Toksikolojik analizlerinde psikotik ilaç ve diğer tıbbi ilaçların saptanma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

| | Vaka (n=70) | | Kontrol (n=38) | | Test İstatistiği | p |
|----------------------|-------------|------|----------------|------|------------------|-------|
| | n | % | n | % | | |
| Etonol | | | | | | |
| Yok | 61 | 87.1 | 31 | 81.6 | $\chi^2 =0.604$ | 0.437 |
| Var | 9 | 12.9 | 7 | 18.4 | | |
| Uyuşturucu/Uyarıcı | | | | | | |
| Yok | 65 | 92.9 | 34 | 89.5 | $\chi^2 =0.369$ | 0.717 |
| Var | 5 | 7.1 | 4 | 10.5 | | |
| Antidepresan ilaçlar | | | | | | |
| Yok | 55 | 78.6 | 36 | 94.7 | $\chi^2 =4.853$ | 0.028 |
| Var | 15 | 21.4 | 2 | 5.3 | | |
| Psikotik ilaçlar | | | | | | |
| Yok | 63 | 90 | 37 | 97.4 | $\chi^2 =1.950$ | 0.256 |
| Var | 7 | 10 | 1 | 2.6 | | |
| Diğer | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|----|------|----|------|------------------|-------|
| Yok | 51 | 72.9 | 23 | 60.5 | $\chi^2 = 1.736$ | 0.188 |
| Var | 19 | 27.1 | 15 | 39.5 | | |

*Ki kare test / Fisher's Exact Test

Tablo 9; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Toksikoloji paneli sonuçlarının karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin yerleşim yerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma grubuna dahil edilen vakalarda şehir merkezlerinde intihar oranı daha yüksek saptandı. (Tablo 10)

| | Vaka (n=70) | | Kontrol (n=38) | | Test İstatistiği | p |
|---------------|-------------|------|----------------|------|------------------|-------|
| | n | % | n | % | | |
| Yerleşim yeri | | | | | | |
| Şehir Merkezi | 52 | 74.3 | 26 | 68.4 | $\chi^2 = 0.422$ | 0.516 |
| Kırsal | 18 | 25.7 | 12 | 31.6 | | |

Tablo 10: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin yerleşim yerlerinin karşılaştırması

Merkezde ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin Cd ve Hg düzeyleri arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Merkezde yaşayan bireylerde Cd ve Hg değerleri kırsalda yaşayanlara göre daha yüksek bulundu. (Tablo 11)

Merkezde ve kırsal bölgede yaşayan bireylerin Cr, Mn, Sb, Pb, Cu, Zn, Se, Mo, Co, As, Ni değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

| | MERKEZ | | KIRSAL | | Test İstatistiği | p |
|----|---------------|----------------------|---------------|------------------------|------------------|--------------|
| | Mean±SD | Median (Min-Maks) | Mean±SD | Median (Min-Maks) | | |
| Cr | 6.61±4.44 | 5.82 (0.84-26.60) | 8.05±6.46 | 6.36 (1.73-29.93) | U=1032.0* | 0.344 |
| Mn | 5.26±4.54 | 4.64 (0.41-22.19) | 5.79±4.55 | 5.65 (0.83-21.09) | U=1109.5* | 0.678 |
| Cd | 16.65±42.92 | 3.97 (0.27-245.06) | 5.29±8.21 | 1.88 (0.19-32.51) | U=863.5* | 0.036 |
| Sb | 15.14±24.34 | 9.59 (4.65-164.33) | 15.83±21.66 | 10.31 (5.07-126.53) | U=1016.0* | 0.291 |
| Pb | 3.91±7.33 | 1.86 (0-52.15) | 22.29±109.01 | 1.72 (0.22-599.12) | U=1011.0* | 0.275 |
| Cu | 63.51±31.51 | 53.52 (14.31-186.86) | 66.89±62.09 | 59.68 (6.84-367.80) | U=1146.0* | 0.950 |
| Zn | 435.50±328.54 | 360 (89-2533.39) | 400.80±209.01 | 373.79 (126.65-847.53) | U=1145.0* | 0.945 |

| | | | | |
|----|-------------------------------------|------------------------------------|-----------|--------------|
| Se | 57.13±22.63 55.27 (16.01-110.24) | 56.12±33.58 57.35 (10.0-121.54) | U=1109.0* | 0.750 |
| Mo | 3.90±4.75 2.33 (0.55-29.21) | 3.34±3.73 1.86 (0.80-18.65) | U=1023.0* | 0.360 |
| Co | 0.53±0.42 0.42 (0.11-2.32) | 0.42±0.23 0.39 (0.16-1.23) | U=1034.0* | 0.401 |
| As | 2.50±13.55 0.58 (0-118.84) | 0.87±0.76 0.60 (0.07-3.46) | U=1108.5* | 0.825 |
| Ni | 25.55±70.69 1.54 (0-415.83) | 26.65±63.68 6.12 (0.03-331.0) | U=1005.0* | 0.298 |
| Hg | 0.89±1.16 0.58 (0.05-9.72) | 0.59±0.96 0.43 (0.05-5.42) | U=748.0* | 0.004 |

Tablo 11: Yerleşim yeri şehir merkezi ve kırsal olan bireylerin metal değerlerinin karşılaştırmaları *Mann Whitney U test

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Cu değerleri arasında ($p<0.01$), Zn değerleri arasında ($p<0.01$), Mo değerleri arasında ($p<0.01$), Co değerleri arasında ($p<0.01$) ve As değerleri arasında ($p<0.01$) anlamlı düzeyde fark saptandı. Vaka grubundaki bireylerde Cu, Zn, Mo, Co ve As değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. (Tablo 11) İntihar ederek öldüğü belirlenen kişilerin kan analizlerinde Cu, Zn, Mo, Co ve As değerleri anlamlı düzeyde yüksekti. Şekil 18- Şekil 22 aralığında vaka ve kontrol grupları arasındaki ağır metal seviye farkları grafik olarak ifade edilmiştir.

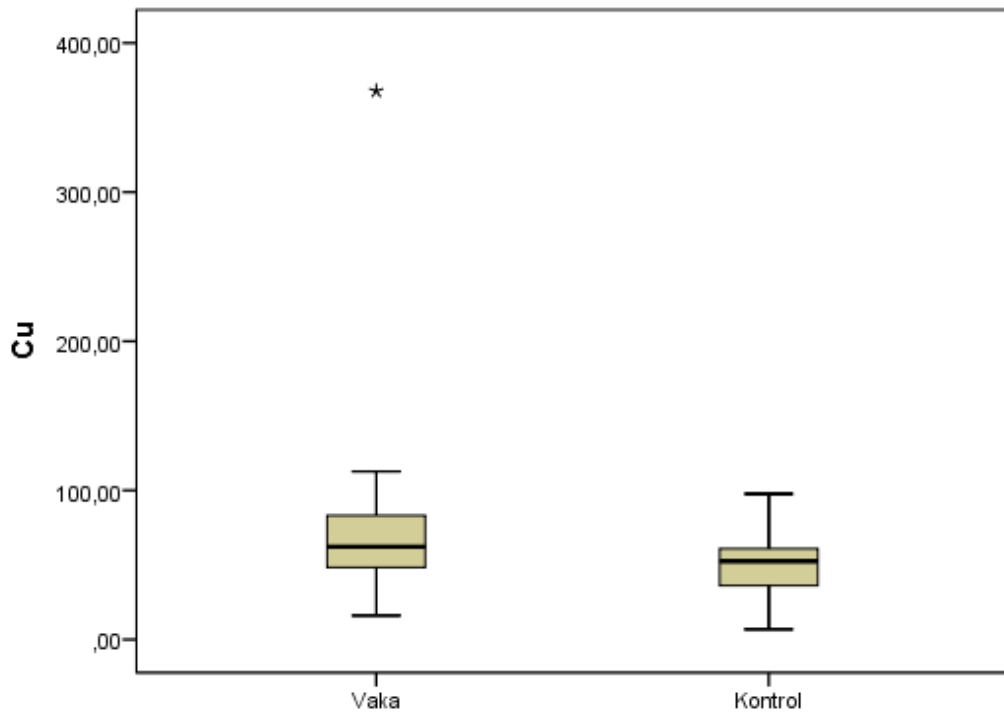
Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Cr, Mn, Cd, Sb, Pb, Se, Ni ve Hg değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 12)

| | VAKA | KONTROL | Test İstatistiği | p |
|----|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|--------------|
| | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | | |
| Cr | 7.44±5.31 6.19 (0.84-28.53) | 6.22±4.62 5.24 (1.68-29.93) | U=1104.0* | 0.146 |
| Mn | 5.49±4.17 5.23 (0.41-21.09) | 5.24±5.17 2.92 (0.67-22.19) | U=1186.5* | 0.356 |
| Cd | 17.59±45.20 3.67 (0.28-245.06) | 5.95±7.76 2.64 (0.19-30.66) | U=1081.5* | 0.110 |
| Sb | 13.19±18.02 9.73 (4.65-155) | 19.29±31.15 10.31 (4.96-164.33) | U=1163.5* | 0.284 |
| Pb | 3.87±7.68 1.79 (0.15-52.15) | 18.50±96.81 1.76 (0-599.12) | U=1322.5* | 0.962 |
| Cu | 72.84±47.65 62.22 (16.10-367.80) | 48.60±21.47 52.47 (6.84-108.39) | U=793.0* | 0.001 |

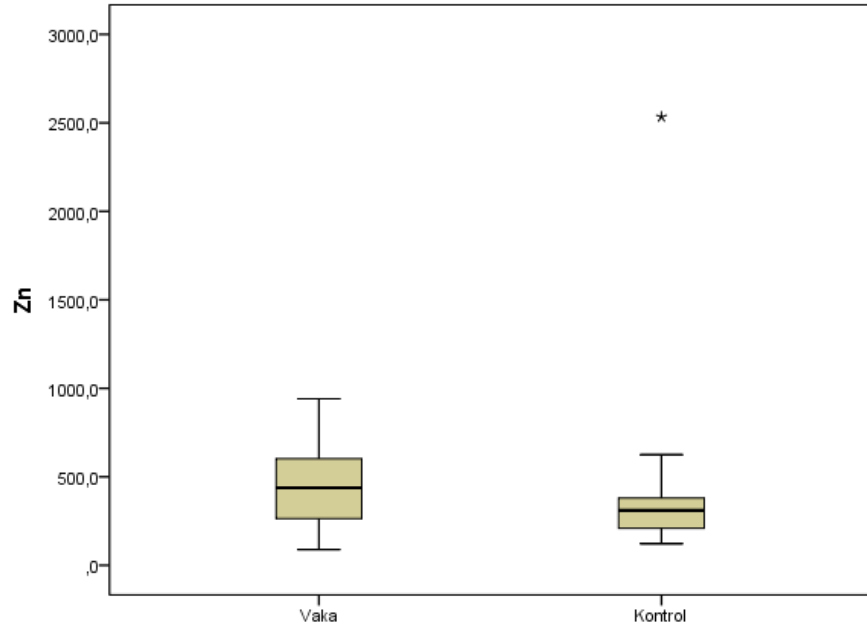
| | | | | |
|----|---|---|-----------|--------------|
| Zn | 458.30±234.20 438.26 (89.15-1206.61) | 364.22±390.77 310.51 (122.0-2533.39) | U=824.0* | 0.002 |
| Se | 56.69±24.84 56.57 (10-120.28) | 57.15±28.41 54.44 (12.53-121.54) | U=1288.0* | 0.963 |
| Mo | 4.54±5.21 2.94 (0.55-29.21) | 2.23±1.85 1.64 (0.58-8.73) | U=852.0* | 0.004 |
| Co | 0.56±0.41 0.47 (0.12-2.32) | 0.39±0.29 0.29 (0.11-1.42) | U=866.0* | 0.005 |
| As | 2.68±14.11 0.67 (0-118.84) | 0.78±0.85 0.47 (0.15-4.38) | U=957.5* | 0.004 |
| Ni | 35.06±83.01 1.32 (0-415.83) | 8.44±11.53 2.34 (0-43.42) | U=1243.0* | 0.733 |
| Hg | 0.93±1.35 0.55 (0.05-9.72) | 0.56±0.33 0.51 (0.10-1.63) | U=1183.0* | 0.344 |

*Mann Whitney U test

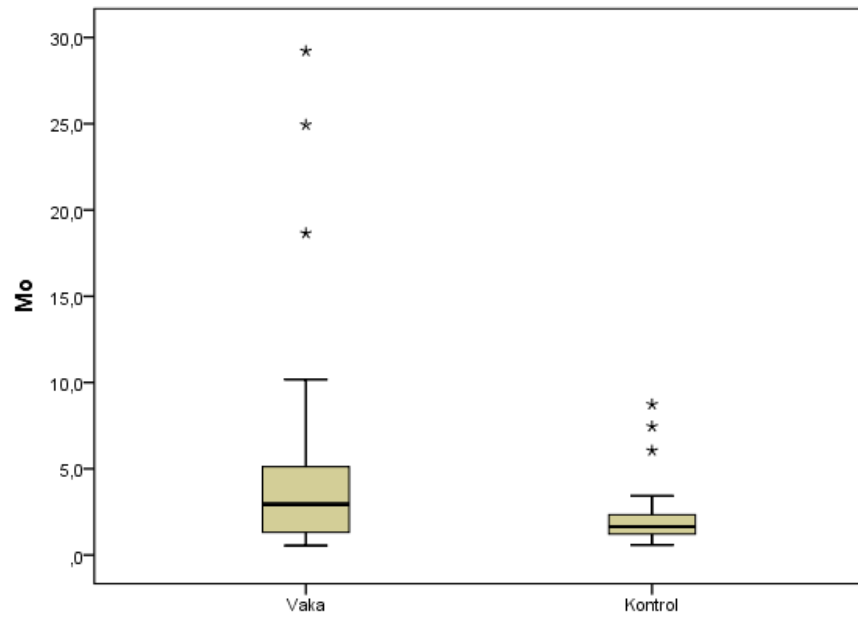
Tablo 12; Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin metal değerlerinin karşılaştırmaları



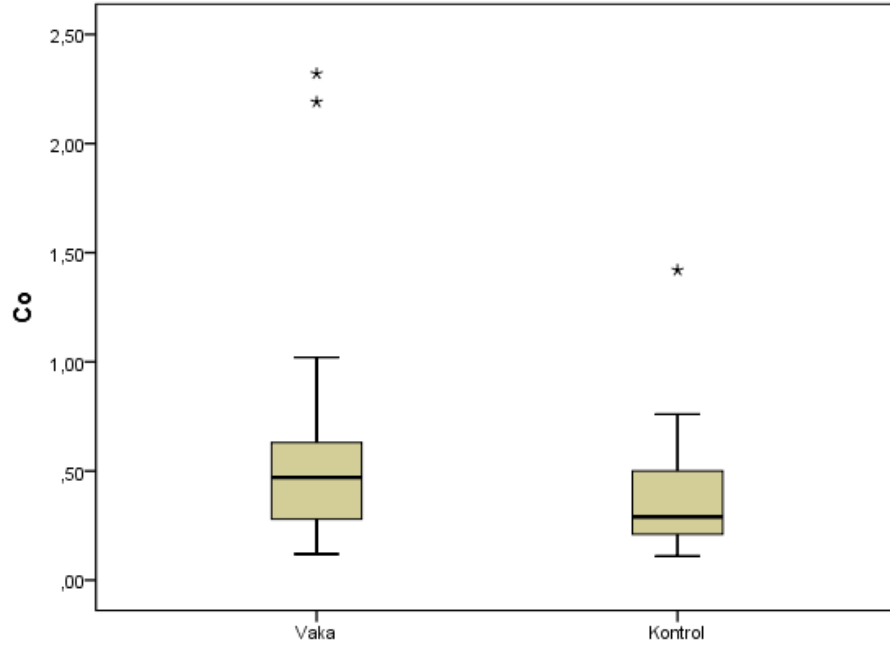
Şekil 18: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Cu değerleri



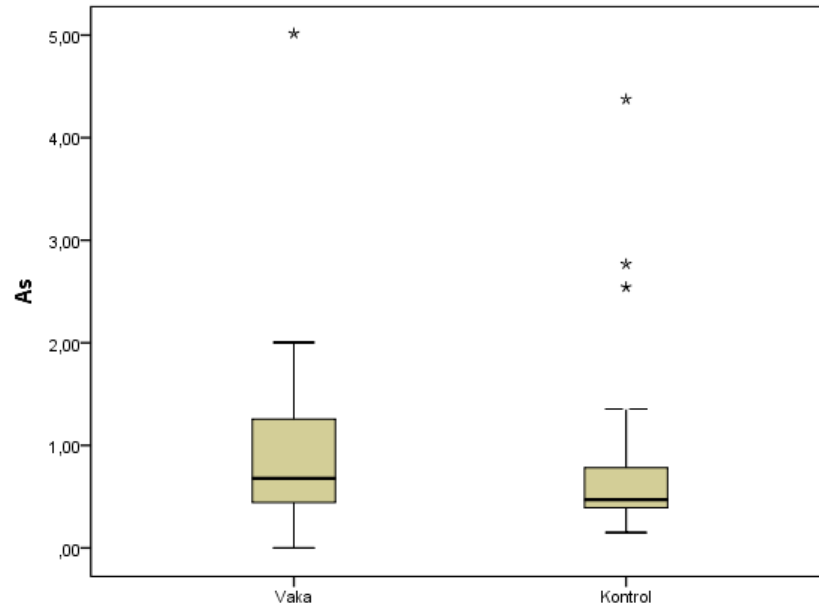
Şekil 19: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Zn değerleri



Şekil 20: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Mo değerleri



Şekil 21: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Co değerleri



Şekil 22: Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin As değerleri

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireyler ölüm nedenlerine göre (ası, yüksekten düşme, ateşli silah mermi çekirdeği ve uzun namlulu silahlar) gruplandırılmış olup her bir grubun ağır metal maruziyet dereceleri birbiri ile karşılaştırıldı. Tüm bireylerde ölüm nedeni ası, yüksekten düşme, mermi çekirdeği ve uzun namlulu ateşli silah olanların Cr, Mn, Cd, Mo, Co, As, Ni, Hg değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm bireylerde ölüm nedenleri ası, yüksekten düşme, mermi çekirdeği ve uzun namlulu ateşli silah olanların Sb, Pb, Cu, Zn değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi gruplarda kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Sb Ası – Uzun namlulu $p=0.013$ $p<0.05$ fark var

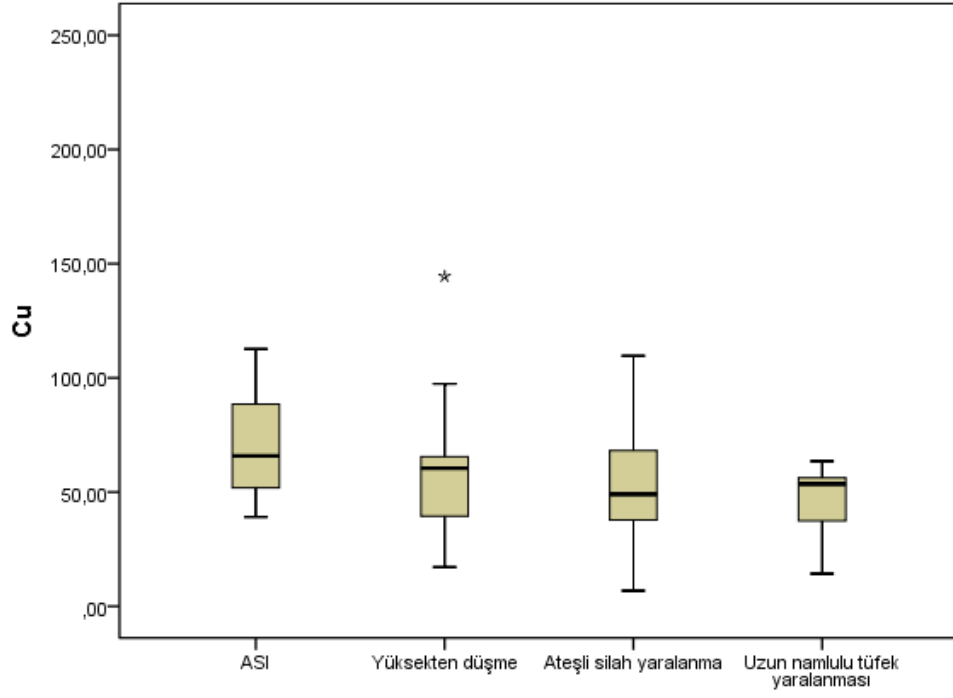
Ölüm nedeni ası olanların Sb değerleri Uzun namlulu ateşli silah ile yaralananlara göre daha düşük ($p<0.05$), Uzun namlulu ateşli silahlarla yaralananların olanların Pb değerleri hem ası hem de yüksekten düşme olanlara göre daha yüksek ($p<0.05$), ası olanların Cu değerleri hem mermi çekirdeği hem de uzun namlulu ateşli silah yaralanması olanlara göre daha yüksek (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$), ası olanların Zn değerleri mermi çekirdeği olanlara göre daha yüksek, ası olanların Zn değerleri mermi çekirdeği olanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$). (Şekil 23- Şekil 24) Diğer gruplar arasında fark bulunmadı. (Tablo 13)

| | |
|--|------------------------------|
| Pb Ası – Uzun namlulu ateşli silah | $p=0.037$ $p<0.05$ fark var |
| Pb Yüksekten düşme – Uzun namlulu ateşli silah | $p=0.015$ $p<0.05$ fark var |
| Pb Mermi çekirdeği – Uzun namlulu ateşli silah | $p=0.070$ $p>0.05$ fark yok |
| Cu Ası – Mermi çekirdeği | $p=0.007$ $p<0.01$ fark var |
| Cu Ası – Uzun namlulu ateşli silah | $p=0.035$ $p<0.05$ fark var |
| Zn Ası – Mermi çekirdeği | $p=0.000$ $p<0.001$ fark var |
| Zn Ası – Uzun namlulu ateşli silah | $p=0.758$ $p>0.05$ fark yok |

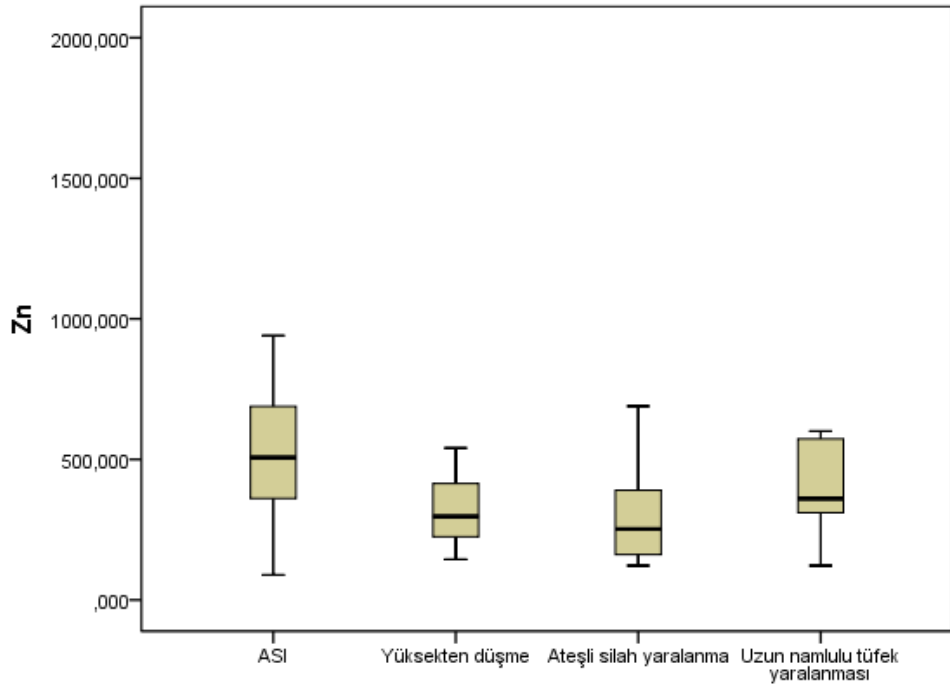
| | ASI | Yüksekten düşme | Mermi çekirdeği | Uzun namlulu | p |
|----|--|--|---|---|------------------|
| | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | |
| Cr | 6.95±4.51 5.84 (0.84-26.60) | 6.89±2.73 6.92 (3.10-12.65) | 7.24±5.66 6.08 (0.93-28.53) | 6.68±6.43 4.92 (1.37-29.93) | 0.738 |
| Mn | 5.29±4.08 4.7 (0.77-21.09) | 6.42±5.45 5.90 (0.67-18.35) | 5.68±4.85 5.41 (0.41-22.19) | 4.33±4.16 1.90 (0.80-14.10) | 0.499 |
| Cd | 16.05±42.96 3.04 (0.66-245.06) | 7.69±13.46 4.38 (0.27-48.64) | 16.77±42.77 4.81 (0.28-242.60) | 4.01±5.32 1.83 (0.19-18.23) | 0.176 |
| Sb | 9.74±3.41 9.60 (4.65-21.25) | 11.38±6.99 9.74 (4.96-30.28) | 11.25±23.38 10.31 (6.12-155.0) | 31.16±44.21 14.28(6.06-164.33) | 0.021 |
| Pb | 2.55±3.87 1.63 (0.31-24.21) | 1.44±0.96 1.42 (0-3.24) | 3.59±8.23 2.05 (0.22-52.15) | 41.97±143.81 3.61 (0.47-599.12) | 0.012 |
| Cu | 81.40±56.14 65.84(39.10-367.8) | 60.57±33.97 60.42 (17.16-144.43) | 54.23±28.55 49.06(6.84-151.05) | 51.77±19.15 53.52 (14.31-108.39) | 0.004 |
| Zn | 529.55±243.25 506.59 (89.15-1206.61) | 327.96±131.20 296.89 (144.31-540.68) | 362.07±397.47 252.45 (122.15-2533.39) | 402.85±148.52 360.16 (122.0-601.11) | <0.001 |
| Se | 64.43±23.81 60.04 (10.38-120.28) | 45.66±24.91 43.13 (16.01-108.07) | 48.25±24.77 49.58 (10.0-121.54) | 67.07±28.87 67.23 (17.66-116.64) | 0.002 |
| Mo | 4.95±5.17 3.30 (0.55-24.94) | 4.52±7.90 1.79 (0.84-29.21) | 2.68±2.10 2.04 (0.58-7.82) | 2.88±2.87 1.57 (0.86-11.03) | 0.086 |
| Co | 0.58±0.47 0.42 (0.12-2.32) | 0.46±0.36 0.31 (0.12-1.42) | 0.45±0.31 0.38 (0.11-1.37) | 0.46±0.27 0.42 (0.15-1.29) | 0.524 |
| As | 1.04±1.03 0.72 (0-5.02) | 0.74±0.70 0.48 (0.33-2.90) | 3.85±19.16 0.54 (0.12-118.84) | 1.18±1.29 0.59 (0.15-4.38) | 0.719 |
| Ni | 35.78±84.47 1.38 (0-393.0) | 41.83±118.39 2.47 (0-415.83) | 19.85±38.20 2.74 (0-175.0) | 5.60±9.18 1.25 (0.11-27.52) | 0.562 |
| Hg | 0.77±0.69 0.50 (0.05-2.99) | 0.62±0.62 0.45 (0.05-1.91) | 0.63±0.41 0.56 (0.11-1.72) | 1.43±2.44 0.68 (0.06-9.72) | 0.511 |

*Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 13: Tüm bireylerde ölüm nedenleri arasında metal değerlerinin karşılaştırmaları



Şekil 23: Tüm bireylerde Ölüm nedenleri arasında Cu değerleri



Şekil 24: Tüm bireylerde ölüm nedenleri arasında Zn değerleri

Vaka grubundaki bireylerde ölüm nedeni ası, yüksekten düşme, mermi çekirdeği ve uzun namlulu ateşli silah olanların Cr, Mn, Cd, Sb, Pb, Cu, Mo, Co, As, Ni, Hg değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Vaka grubundaki bireylerde ölüm nedeni ası, yüksekten düşme, mermi çekirdeği ve uzun namlulu ateşli silah olanların Zn ve Se değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi gruplarda kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Zn Ası – Mermi çekirdeği $p=0.010$ $p<0.05$ fark var
 Se Ası – Mermi çekirdeği $p=0.017$ $p<0.05$ fark var

Ölüm nedeni ası olanların Zn değerleri Mermi çekirdeği olanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Ölüm nedeni ası olanların Se değerleri mermi çekirdeği olanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında fark bulunmadı. (Tablo 14)

| Vaka | ASI | Yüksekten düşme | Mermi çekirdeği | Uzun namlulu | p |
|------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------|
| | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | |
| Cr | 6.95±4.51 5.84 (0.84-26.60) | 9.48±2.16 8.74 (7.78-12.65) | 8.34±7.21 6.15 (0.93-28.53) | 6.09±3.58 6.34 (1.37-10.57) | 0.452 |
| Mn | 5.29±4.08 4.70 (0.77-21.09) | 5.66±3.38 6.05 (1.29-9.27) | 5.59±4.68 5.23 (0.41-18.50) | 6.42±4.16 5.56 (1.55-14.10) | 0.885 |
| Cd | 16.05±42.96 3.04 (0.66-245.06) | 16.35±21.56 6.14 (4.48-48.64) | 23.41±58.43 5.34 (0.28-242.60) | 8.04±7.47 6.85 (1.25-18.23) | 0.571 |
| Sb | 9.74±3.41 9.60 (4.65-21.25) | 9.99±3.20 9.73 (6.42-14.10) | 19.23±31.86 10.71 (6.12-155.0) | 16.59±7.69 18.28 (6.06-24.08) | 0.169 |
| Pb | 2.55±3.87 1.63 (0.31-24.21) | 1.43±1.36 1.16 (0.15-3.24) | 5.02±11.21 2.21 (0.36-52.15) | 10.07±11.22 4.62 (1.31-29.13) | 0.064 |
| Cu | 81.40±56.14 65.84(39.10-367.80) | 81.45±51.76 79.09 (23.20-144.43) | 61.06±31.55 50.40 (16.10-151.05) | 52.65±9.29 52.86(36.70-63.54) | 0.123 |

| | | | | | |
|----|---|---|--|--|--------------|
| Zn | 529.55±243.25 506.59 (89.156- 1206.61) | 408.42±106.49 414.05 274.06-531.50) | 330.70±198.88 252.45 (126.65-746.58) | 475.04±178.56 581.40 213.21 (601.11) | 0.017 |
| Se | 64.43±28.81 60.04 (10.38- 120.28) | 46.25±19.88 47.35 (25.47- 94.85) | 43.54±20.77 47.28 (10.0- 76.15) | 59.33±30.99 59.26(26.84- 112.40) | 0.022 |
| Mo | 4.95±5.17 3.30 (0.55- 24.94) | 9.62±13.11 3.75 (1.78- 29.21) | 3.01±2.33 2.44 (0.66-7.82) | 3.90±3.71 2.69 (1.26- 11.03) | 0.318 |
| Co | 0.58±0.47 0.42 (0.12-2.32) | 0.51±0.18 0.59 (0.24-0.63) | 0.49±0.33 0.47 (0.15-1.37) | 0.67±0.33 0.59 (0.39-1.29) | 0.498 |
| As | 1.04±1.03 0.72 (0-5.02) | 1.33±1.06 0.97 (0.49-2.90) | 6.35±25.77 0.64 (0.12- 118.84) | 1.42±1.50 0.54 (0.32-3.46) | 0.803 |
| Ni | 35.75±84.47 (1.38 (0-393) | 106.56±206.21 5.0 (0.44- 415.83) | 28.34±49.95 1.48 (0-175) | 6.28±9.87 1.07 (0.11-25.0) | 0.868 |
| Hg | 0.77±0.69 0.50 (0.05-2.99) | 1.07±0.97 1.16 (0.05-1.91) | 0.67±0.44 0.58 (0.11-1.72) | 2.84±3.91 0.68 (0.06-9.72) | 0.812 |

Tablo 14: Vaka grubundaki bireylerde ölüm nedenleri arasında metal değerlerinin karşılaştırmaları *Kruskal Wallis Varyans Analizi

Kontrol grubundaki bireylerde ölüm nedeni yüksekten düşme, mermi çekirdeği ve uzun namlulu ateşli silah olanların Cr, Mn, Sb, Pb, Cu, Zn, As, Ni, Hg değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 15)

Kontrol grubundaki bireylerde ölüm nedeni ası, yüksekten düşme, mermi çekirdeği ve uzun namlulu ateşli silah olanların Cd, se değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi gruplarda kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Cd Mermi çekirdeği – Uzun namlulu $p=0.041$ $p<0.05$ fark var

Se Yüksekten düşme – Uzun namlulu $p=0.029$ $p<0.05$ fark var

Ölüm nedeni mermi çekirdeği olanların Cd değerleri uzun namlulu ateşli silah olanlara göre daha ve Ölüm nedeni uzun namlulu ateşli silah olanların Se değerleri yüksekten düşme olanlara göre daha yüksek bulundu. (Tablo 15)

| KONTROL | Yüksekten düşme Mean±SD Median (Min-Maks) | Mermi çekirdeği Mean±SD Median (Min-Maks) | Uzun namlulu Mean±SD Median (Min-Maks) | p |
|---------|--|--|---|--------------|
| Cr | 5.60±2.00 4.98 (3.10-9.21) | 6.03±2.96 5.58 (1.68-12.22) | 7.00±7.70 4.46 (2.67-29.93) | 0.664 |
| Mn | 6.80±6.43 5.73 (0.67-18.35) | 5.78±5.16 6.26 (0.96-22.19) | 3.19±3.88 1.06 (0.80-11.84) | 0.104 |
| Cd | 3.36±4.59 1.28 (0.27-13.85) | 9.43±9.39 4.28 (0.48-30.66) | 1.81±1.52 1.83 (0.19-5.20) | 0.025 |
| Sb | 12.08±8.41 10.16 (4.96-30.28) | 10.85±4.16 10.30 (6.50-23.55) | 39.11±53.86 11.22 (8.18-164.33) | 0.130 |
| Pb | 1.45±0.81 1.42 (0-2.99) | 2.01±1.51 1.85 (0.22-5.56) | 59.37±179.13 2.88 (0.47-599.12) | 0.087 |
| Cu | 50.13±17.08 56.26 (17.16-66.40) | 26.27±22.93 46.62 (6.84-97.70) | 51.29±23.30 53.52 (14.31-108.39) | 0.778 |
| Zn | 287.74±129.01 261.71 (144.31-540.68) | 398.67±551.34 258.39 (122.15-2533.39) | 363.48±120.49 355.78 (122.00-574.66) | 0.251 |
| Se | 45.36±28.39 43.13 (16.01-108.07) | 53.75±28.37 51.61 (12.53-121.54) | 71.29±24.94 70.51 (17.66-116.64) | 0.025 |
| Mo | 1.97±1.50 1.47 (0.84-5.58) | 2.29±1.78 1.74 (0.58-7.45) | 2.32±2.31 1.42 (0.886-8.73) | 0.846 |
| Co | 0.43±0.44 0.21 (0.12-1.42) | 0.39±0.28 0.30 (0.11-1.29) | 0.35±0.16 0.30 (0.15-0.67) | 0.865 |
| As | 0.45±0.07 0.45 (0.33-0.58) | 0.76±0.74 0.47 (0.19-2.77) | 1.05±1.22 0.59 (0.15-4.38) | 0.674 |
| Ni | 9.46±14.55 2.47 (0-37.72) | 9.96±11.60 3.80 (0.10-43.42) | 5.23±9.25 1.67 (0.21-27.52) | 0.226 |
| Hg | 0.39±0.17 0.45 (0.10-0.63) | 0.58±0.37 0.54 (0.15-1.63) | 0.66±0.31 0.68 (0.20-1.11) | 0.136 |

*Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 15; Kontrol grubundaki bireylerde ölüm nedenleri arasında metal değerlerinin karşılaştırmaları

Tüm bireylerde kadınlarla erkeklerin Cr, Mn, Cd, Sb, Pb, Zn, Se, Mo, As, Ni, Hg değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tüm bireylerde kadınlarla erkeklerin Cu ve Co değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Kadınlarda Cu ve Co değerleri daha yüksek bulundu. (Tablo 16)

| | Kadın | Erkek | p |
|----|--|---|--------------|
| | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | |
| Cr | 7.64±3.92 6.47 (1.37-14.90) | 6.87±5.33 5.89 (0.84-29.93) | 0.156 |
| Mn | 6.56±4.90 6.89 (1.0-21.09) | 5.14±4.42 4.71 (0.41-22.19) | 0.135 |
| Cd | 26.57±59.58 6.83 (0.68-245.06) | 10.52±29.34 3.16 (0.19-242.60) | 0.102 |
| Sb | 11.26±4.92 9.99 (6.18-24.42) | 16.26±25.90 10.07 (4.65-164.33) | 0.887 |
| Pb | 3.16±6.22 1.51 (0.36-29.13) | 10.35±63.83 1.90 (0-599.12) | 0.359 |
| Cu | 72.96±32.22 73.25 (16.10-152.37) | 62.62±43.83 53.39 (6.84-367.80) | 0.034 |
| Zn | 419.83±283.26 385.23 (122.15-1206.61) | 427.05±304.20 361.65 (89.15-2533.39) | 0.800 |
| Se | 53.31±26.74 55.07 (11.61-107.97) | 57.61±25.92 56.57 (10.0-121.54) | 0.525 |
| Mo | 4.55±4.28 3.30 (0.58-18.65) | 3.57±4.52 2.08 (0.55-29.21) | 0.128 |
| Co | 0.76±0.53 0.62 (0.17-2.32) | 0.44±0.31 0.38 (0.11-2.19) | 0.003 |
| As | 0.92±0.77 0.68 (0-2.90) | 2.28±12.67 0.57 (0.07-118.84) | 0.570 |
| Ni | 50.54±126.79 1.38 (0-415.83) | 18.37±45.52 1.83 (0-331) | 0.651 |
| Hg | 0.82±0.79 0.57 (0.11-2.99) | 0.80±1.18 0.52 (0.05-9.72) | 0.731 |

*Mann Whitney U test

Tablo 16; Tüm bireylerde Kadınlarla erkeklerin metal değerlerinin karşılaştırmaları

Vaka grubundaki bireylerde kadınlarla erkeklerin Cr, Mn, Cd, Sb, Pb, Cu, Zn, Se, Mo, As, Ni, Hg değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Vaka grubundaki bireylerde kadınlarla erkeklerin Co değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Kadınlarda Co değerleri daha yüksek bulundu. (Tablo 17)

| VAKA | Kadın Mean±SD Median (Min-Maks) | Erkek Mean±SD Median (Min-Maks) | p |
|------|--|--|--------------|
| Cr | 8.38±3.99 8.72 (1.37-14.90) | 7.20±5.60 5.99 (0.84-28.53) | 0.118 |
| Mn | 6.73±5.47 6.89 (1.0-21.09) | 5.19±3.77 5.02 (0.41-18.50) | 0.419 |
| Cd | 31.05±71.30 4.58 (0.77-245.06) | 14.23±36.11 3.51 (0.28-242.60) | 0.953 |
| Sb | 11.34±5.67 9.84 (6.18-24.42) | 13.65±19.97 9.68 (4.65-155.0) | 0.924 |
| Pb | 3.58±7.46 1.30 (0.36-29.13) | 3.95±7.79 1.93 (0.15-52.15) | 0.138 |
| Cu | 74.62±35.89 75.23 (16.10-152.37) | 72.39±50.43 61.07 (23.90-367.80) | 0.304 |
| Zn | 482.52±294.98 425.91 (125.19-1206.61) | 452.25±219.21 438.26 (89.15-940.62) | 0.883 |
| Se | 52.97±26.53 54.61 (11.61-107.97) | 57.62±24.36 2.88 (0.55-29.21) | 0.577 |
| Mo | 5.33±4.66 3.88 (0.64-18.65) | 4.35±5.36 2.88 (0.55-29.21) | 0.184 |
| Co | 0.78±0.53 0.62 (0.24-3.32) | 0.50±0.35 0.42 (2.19-0.70) | 0.011 |
| As | 0.91±0.76 0.73 (0-2.90) | 3.12±15.77 0.66 (0.07-118.84) | 0.889 |
| Ni | 79.04±144.28 1.19 (0-415.83) | 24.07±55.76 1.36 (0-331.0) | 0.347 |
| Hg | 0.95±0.92 0.52 (0.11-2.99) | 0.93±1.44 0.55 (0.05-9.72) | 0.736 |

*Mann Whitney U test

Tablo 17; Vaka grubundaki bireylerde kadınlarla erkeklerin metal değerlerinin karşılaştırmaları

Kontrol grubundaki bireylerde kadınlarla erkeklerin Cr, Mn, Sb, Pb, Zn, Se, Mo, Co, As, Ni, Hg değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerde kadınlarla erkeklerin Cd ve Cu değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Kadınlarda Cd ve Cu değerleri daha yüksek bulundu. (Tablo 18)

| KONTROL | Kadın | Erkek | p |
|---------|---|---|--------------|
| | Mean±SD Median (Min-Maks) | Mean±SD Median (Min-Maks) | |
| Cr | 5.93±3.45 5.36 (1.68-12.22) | 6.27±4.85 5.07 (1.99-29.93) | 1.000 |
| Mn | 6.19±3.62 7.09 (1.36-10.30) | 5.07±5.44 2.03 (0.67-22.19) | 0.159 |
| Cd | 16.11±8.99 16.68 (0.68-27.80) | 4.04±5.93 1.84 (0.19-30.66) | 0.007 |
| Sb | 11.07±2.89 11.28 (7.78-15.58) | 20.83±33.78 10.19 (4.96-164.33) | 0.953 |
| Pb | 2.16±0.96 2.16 (0.75-3.35) | 21.56±105.47 1.63 (0-599.12) | 0.740 |
| Cu | 68.32±21.17 64.50 (40.19-97.70) | 45.52±20.13 49.16 (6.84-108.39) | 0.021 |
| Zn | 244.30±161.26 209.21 (122.15-518.42) | 382.96±413.88 322.76 (122.0-2533.39) | 0.153 |
| Se | 54.26±30.49 55.41 (20.18-101.22) | 57.60±28.56 53.08 (12.53-121.54) | 0.846 |
| Mo | 2.35±1.92 1.81 (0.58-5.58) | 2.21±1.87 1.57 (0.80-8.73) | 0.846 |
| Co | 0.70±0.59 0.37 (0.17-1.42) | 0.34±0.18 0.28 (0.11-0.76) | 0.266 |
| As | 0.97±0.89 0.55 (0.43-2.54) | 0.75±0.86 0.46 (0.15-4.38) | 0.262 |
| Ni | 8.73±11.63 3.16 (0.10-27.30) | 8.40±11.70 2.31 (0-43.42) | 0.846 |
| Hg | 0.52±0.14 0.58 (0.26-0.63) | 0.57±0.35 0.48 (0.10-1.63) | 0.830 |

*Mann Whitney U test

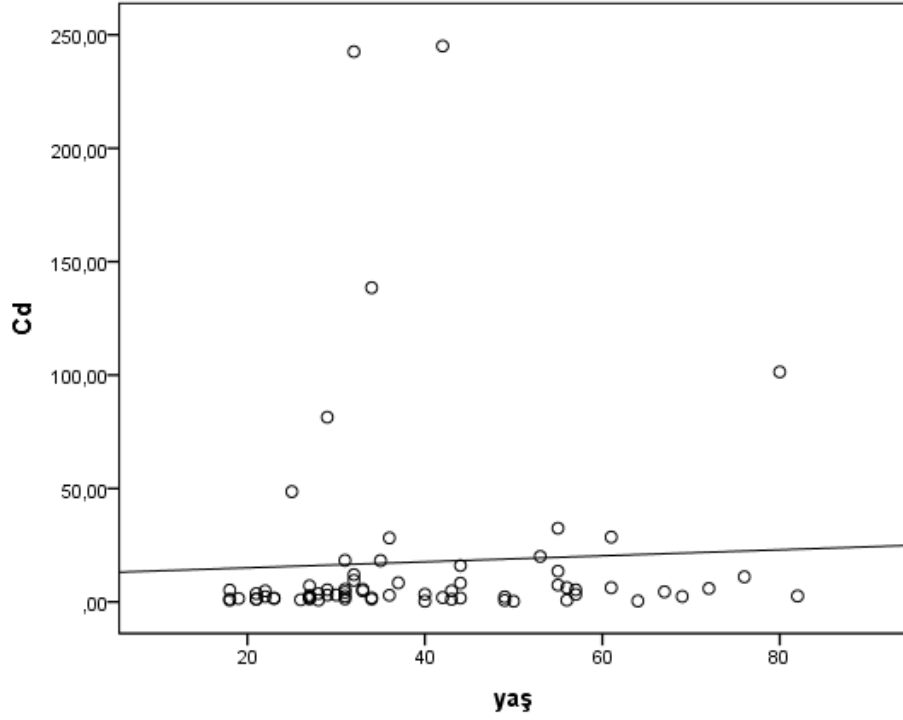
Tablo 18; Kontrol grubundaki bireylerde Kadınlarla erkeklerin metal değerlerinin karşılaştırmaları

Vaka grubundaki bireylerde yaş ile Cd değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.254$, $p<0.05$). Bireylerin yaşları arttıkça Cd değerleri de artmakta olduğu saptandı. (Şekil 25) Vaka grubundaki bireylerde yaş ile diğer metal değerleri arasında korelasyon bulunmadı. (Tablo 19)

| | YAŞ | |
|----|--------------|--------------|
| | r* | p |
| Cr | -0.023 | 0.849 |
| Mn | 0.072 | 0.555 |
| Cd | 0.254 | 0.034 |
| Sb | -0.203 | 0.091 |
| Pb | -0.063 | 0.607 |
| Cu | -0.012 | 0.923 |
| Zn | 0.174 | 0.150 |
| Se | -0.058 | 0.632 |
| Mo | 0.075 | 0.538 |
| Co | 0.198 | 0.101 |
| As | 0.177 | 0.142 |
| Ni | 0.076 | 0.532 |
| Hg | -0.007 | 0.953 |

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tablo 19;Vaka grubundaki bireylerde yaş ile metal değerleri arasında korelasyonlar



Şekil 25: Vaka grubundaki bireylerde yaş ile Cd değerleri arasında saçılım grafiği

Tüm bireylerde Cr ile Mn ($r=0.604$ $p<0.001$), Cr ile Zn ($r=0.226$ $p<0.05$), Cr ile As ($r=0.231$ $p<0.05$), Cr ile Ni ($r=0.537$ $p<0.05$), Mn ile As ($r=0.240$ $p<0.05$), Mn ile Ni ($r=0.522$ $p<0.001$), Cd ile Pb ($r=0.190$ $p<0.05$), Cd ile Mo ($r=0.404$ $p<0.001$), Cd ile Co ($r=0.340$ $p<0.001$), Cd ile As ($r=0.387$ $p<0.001$), Cd ile Hg ($r=0.244$ $p<0.05$), Sb ile Pb ($r=0.194$ $p<0.05$), Pb ile Se ($r=0.235$ $p<0.05$), Pb ile Hg ($r=0.254$ $p<0.01$), Cu ile Zn ($r=0.378$ $p<0.001$), Cu ile Se ($r=0.392$ $p<0.001$), Cu ile Mo ($r=0.392$ $p<0.001$), Cu ile Co ($r=0.302$ $p<0.01$), Zn ile Se ($r=0.486$ $p<0.001$), Zn ile Mo ($r=0.356$ $p<0.001$), Se ile Hg ($r=0.197$ $p<0.05$), Mo ile Co ($r=0.492$ $p<0.001$), Mo ile As ($r=0.192$ $p<0.05$), Co ile Hg ($r=0.315$ $p<0.01$) değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı

Tüm bireylerde Se ile Ni ($r=-0.195$ $p<0.05$), Cr ile Pb ($r=-0.190$ $p<0.05$), Cr ile Se ($r=-0.220$ $p<0.05$), Mn ile Pb ($r=-0.224$ $p<0.05$), Mn ile Se ($r=-0.290$ $p<0.01$), Pb ile Ni ($r=-0.235$ $p<0.05$), Ni ile Hg ($r=-0.234$ $p<0.05$) değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. (Tablo 20)

| | | Mn | Cd | Sb | Pb | Cu | Zn | Se | Mo | Co | As | Ni | Hg |
|----|---|------------------|-------|------------|-------------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Cr | r | 0.604 | 0.009 | - 0.011 | - 0.190 | - 0.106 | 0.226 | -0.220 | 0.079 | 0.116 | 0.231 | 0.537 | - 0.157 |
| | p | <0.001 | 0.025 | 0.909 | 0.048 | 0.279 | 0.019 | 0.023 | 0.417 | 0.233 | 0.017 | <0.001 | 0.104 |
| Mn | r | | 0.206 | 0.032 | - 0.224 | - 0.093 | 0.112 | -0.290 | 0.186 | 0.146 | 0.240 | 0.522 | - 0.123 |
| | p | | 0.032 | 0.743 | 0.020 | 0.341 | 0.253 | 0.002 | 0.055 | 0.134 | 0.013 | <0.001 | 0.204 |
| Cd | r | | | 0.051 | 0.190 | 0.095 | 0.156 | -0.057 | 0.404 | 0.340 | 0.387 | 0.017 | 0.244 |
| | p | | | 0.597 | 0.049 | 0.329 | 0.108 | 0.558 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.862 | 0.011 |
| Sb | r | | | | 0.194 | - 0.110 | 0.057 | 0.078 | -0.026 | -0.086 | 0.124 | -0.095 | - 0.093 |
| | p | | | | 0.044 | 0.260 | 0.560 | 0.425 | 0.790 | 0.381 | 0.206 | 0.330 | 0.336 |
| Pb | r | | | | | 0.142 | 0.083 | 0.235 | -0.012 | 0.058 | 0.179 | -0.235 | 0.254 |
| | p | | | | | 0.144 | 0.395 | 0.015 | 0.904 | 0.551 | 0.067 | 0.015 | 0.008 |
| Cu | r | | | | | | 0.378 | 0.392 | 0.393 | 0.302 | 0.088 | -0.158 | 0.051 |
| | p | | | | | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.002 | 0.372 | 0.104 | 0.599 |
| Zn | r | | | | | | | 0.486 | 0.356 | 0.162 | 0.167 | 0.160 | 0.010 |
| | p | | | | | | | <0.001 | <0.001 | 0.095 | 0.087 | 0.100 | 0.917 |
| Se | r | | | | | | | | -0.007 | -0.065 | -0.013 | -0.195 | 0.197 |
| | p | | | | | | | | 0.945 | 0.509 | 0.898 | 0.045 | 0.042 |
| Mo | r | | | | | | | | | 0.492 | 0.192 | 0.005 | 0.093 |
| | p | | | | | | | | | <0.001 | 0.049 | 0.961 | 0.342 |
| Co | r | | | | | | | | | | 0.162 | 0.002 | 0.315 |
| | p | | | | | | | | | | 0.097 | 0.982 | 0.001 |
| As | r | | | | | | | | | | | 0.074 | 0.161 |
| | p | | | | | | | | | | | 0.453 | 0.100 |
| Ni | r | | | | | | | | | | | | - 0.234 |
| | p | | | | | | | | | | | | 0.015 |

Tablo 20; Tüm bireylerde metal değerleri arasındaki ilişkiler

5. TARTIŞMA

İntihar, kişinin yaşamını kasıtlı ve bilinçli olarak farklı yöntemler ile sonlandırması olarak tanımlanabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde son yıllarda intihar sıklığı artmakla birlikte her yaş grubu için önde gelen ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Ölüm nedeni olarak farklı yaş gruplarıdaki sıklığına bakıldığında 10-34 yaş arası 2., 35-54 yaş aralığında ise 4. sırada olup özellikle genç yaş ölümlerine neden olduğu için önem arz etmektedir.(18) (64) Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre her yıl 800000'e yakın insan intihar ederek ölmektedir.(19)

İntihar için risk faktörleri işsizlik, yalnız yaşamak, erkek cinsiyet, partner ilişki sorunları, geçmiş veya devam eden travmatik yaşam olayları, beden sağlığı, aile öyküsü, depresyon, psikotik dönem, demans, kişilik bozuklukları gibi biyopsikososyal nedenler sayılabilir. Nitekim başta depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalıkların intiharın öncüsü olması ve ağır metallerin nörofizyolojik mekanizma üzerindeki etkileri de göz önüne alındığında çalışmamıza dahil edilen intihar vakalarının %21,4'ünde antidepresan kullanımı toksikoloji panelinde tespit edilmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Erkeklerde intihara bağlı ölüm oranları daha yüksek olmakla birlikte bu oran ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre de farklılık göstermektedir. Avrupa'da intihar sonucu ölüm erkek/kadın oranı 3/1, Amerika Birleşik Devletleri'nde 4/1'dir. Ülkemizde İse Türkiye Devlet İstatistikleri Enstitüsünün 2018 verilerine göre intihar edenlerin %75,6'sını erkeklerin, %24,4'ünü ise kadınların oluşturduğu bildirilmiştir. On yıllık süreci kapsayan çalışmalarda erkeklerin kadınlara kıyasla 2-3 kat daha fazla intihar ettikleri belirlenmiştir.(65) Bizim çalışmamızda istatistiksel verilere ve literatüre uygun olarak intihar nedeni ile ölen 70 vakanın %80'ini erkekler %20'sini kadınlar oluşturmaktadır.

Dünya çapında intihar 15-29 yaş aralığında 2. en sık ölüm nedeni olup mevcut çalışmamızda intihar nedeni ile ölen kişiler en sık olarak %27,1 oranla 20-29 yaş aralığında, 2. sıklıkta %25,7 oranında 30-39 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir.

İntihar yöntemi olarak ise Yavuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tespit edildiği üzere ülkemizde en sık olarak %43,7 oranla ası, ikinci sıklıkta ateşli silah ve üçüncü seçenek olarak ise kimyevi madde kullanılmakla birlikte son yıllarda ateşli silahların toplum içerisinde kullanımının artışına bağlı olarak ulaşılabilirliğinin kolaylaştığı ve özellikle erkekler tarafından intihar aracı olarak kullanımının arttığı belirtilmiştir. (66) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık intihara bağlı ölüm şekli ası olup tüm vakaların %55,7 oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta ateşli silahlar %38,6 (%30 kısa namlu, %8,6 uzun namlu), üçüncü sıklıkta ise %5,7 oranında yüksekten atlama olguları olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubundaki bireylerin hastane yatışı oranları arasında fark olduğu saptanmıştır. İntihar dışı nedenlerle ölenler grubundaki bireylerde hastane yatışı olma oranı daha fazla olarak bulunmuştur. İntihar ederek ölen kişiler arasında %85,7 oranında hastane yatışı yok iken %14,3 ünde hastane yatışı olduğu tespit edilmiştir. İntihar girişimi olgularının aksine intihar olgularında ölüme neden olma potansiyeli daha yüksek yöntemlerin daha sık tercih edilmesi ve kararlı şekilde ölüm hedeflendiğinden dolayı ölümler genellikle olay yerinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle intihar vakalarında hastane yatış oranlarının düşük olduğu tahmin edilmektedir.

İntihar vakalarında hem psikolojik nedenler hem de ağrı-acı duygusunun azaltılması amacı ile etanol veya yasa dışı uyuşturucu uyarı madde kullanımına rastlanabilir. Cantürk ve arkadaşlarının 2000-2002 yılları arasında ası sonucu ölümlerini inceledikleri çalışmalarında vakaların %16,6'sında etanol, %3,7'sinde diğer maddelerin saptandığı belirtilmiştir.(67) Franck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2017-2019 yılları arasında intihar ederek ölen vakaların %28,5'inde etanolün, %30,4'ünde psikotrop ilaçların saptandığı, bazı bölgelerde uyuşturucu-uyarıcı madde artışının izlendiği belirtilmiştir.(68) Uyuşturucu maddeler arasında ise ulaşılabilirliğinin kolay olması göz önüne alındığında intihar sonucu ölenlerin toksikolojik kan analizlerinde en sık karşılaşılan maddenin esrar olduğu bildirilmiştir. (69) Bizim çalışmamıza dahil edilen vakaların %12,9'sinin toksikolojik kan analizinde etanol saptanmış olup, %7,1'inde yasa dışı maddeye rastlanmıştır.

Haricen kontrol grubunda %18,4'ünde etanol saptanmış olup cinayet kurbanlarının kan alkol düzeyinin intihar edenlere oranla anlamlı düzeyde yükseklik gösterdiği çalışmalarda belirtilmiştir. (70) Bizim çalışmamızdaki kontrol grubu kan etanol düzeyinin buna bağlı olarak yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

İntiharın karmaşık patofizyolojisi halen tartışılmakta olup bu konuda birçok güncel çalışma yapılmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği üzere birçok çevresel ve bireysel faktör predispozan faktör olarak kabul edilmektedir. Bireysel faktörler içerisinde sıklıkla rastlanan durumlar depresyon başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar ve nöropatolojik süreçlerin eşlik ettiği demansif durumlardır. Haricen kişiye ait çeşitli bedensel hastalıklar, kişilik bozuklukları gibi faktörlerde intihara davranışına neden olabilmektedir. Başta depresyon ve bipolar hastalığın tüm intihar vakalarının %60 kadarını temsil ettiği literatürde bildirilmiştir. (35) Özellikle son yıllarda intihar davranışını önceden belirleme ve önlemek kapsamında nörobiyoloji alanında çalışmalar artmış; Apoprotein E ve İnterlokın 6 gibi çeşitli ajanların beyindeki inflamasyon sürecini gösterme adına intihar davranışını tahmin etmede yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. (71)

İnsan sağlığına son derece zararlı etkileri olan ağır metallere artan endüstriyel faaliyetler, hava kirliliği, tıbbi endüstri, atıkların su ve toprağa karışması gibi pek çok farklı yoldan maruz kalınmaktadır. Çin'de 2019 yılında yapılan bir çalışmada yol kenarı, park alanları, konut yerleşim bölgelerinden alınan toprak örneklerinde ağır metal kirliliğinin şehir merkezinden uzaklık arttıkça azaldığı vurgulanmıştır. (72) Yine Türkiye'de yapılan çalışmalarda özellikle trafik yoğunluğunun yüksek olduğu şehir merkezlerinde toprak incelemesinde izin verilen sınırların üzerinde ağır metal kirliliği olduğu saptanmıştır. (73) (74) Mevcut çalışmamızda çalışmaya dahil edilmiş tüm bireylerde şehir merkezinde yaşayan kişilerin daha yüksek düzeyde ağır metale maruz kaldıkları ve kadmiyum ve civa değerlerinin kırsal bölgede yaşayan kişilere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ağır metaller birçok toksikolojik ajanda olduğu gibi kemik doku, keratin doku, karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere çeşitli dokularda birikerek toksik etkilere neden olmaktadır. Depolandıkları dokuda inflamasyona neden olarak bunun sonucunda da inflamatuvar mediyatörlerin salınımı gerçekleşmektedir.

Ayrıca ağır metallerin depresyon, demans, nörodavranışsal sorunlar gibi potansiyel intihar davranışı nedenlerine de yol açtığı belirtilmektedir. Literatür incelemesinde kanda ağır metal analizi ile intihar vakalarında arasında değerlendirmenin yapıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte, ağır metallerin nöropatolojik süreçleri hakkında çeşitli çalışmalar ve vaka sunumları olup metal seviyeleri hakkında bilgi eksikliği bulunmaktadır. Bu hususta net bir veri ortaya koyabilmek için beyinde birikimine veya eksikliğine bağlı olarak çeşitli nörolojik yollar üzerinde nöropsikiyatrik semptomlara neden olan Mn, Cd, Sb, Pb, Cu, Zn, As, Ni, Hg ağır metal ve Se, Mo, Cr, Co eser elementlerinin intihar davranışı ile arasında korelasyon olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Literatürde arseniğin protein ve enzimlerin tiyol grubuna bağlanarak katalitik aktivitelerini inhibe ettiği ve birçok nörodejeneratif hastalıkla benzer bir mekanizma ile hücre iskeleti protein yapılarında ve hiperfosforilasyonda değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. Arseniğin neden olduğu nörotoksistitede oksidatif stres, apoptotik mekanizmalar, tiamin eksikliği ve azalmış asetil kolinesteraz aktivitesi dahil olmak üzere birçok faktör rol almaktadır.(75) (27)Nörolojik bozukluklar bağlamında, yaklaşık 10 ppb As -kontaminasyon seviyelerinde- subjektif nörolojik bozukluklar meydana geldiği ve 50 ppb'den fazla objektif periferik sinir rahatsızlıkları meydana geldiği, yine idrar örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada referans değerlerinin üstünde arsenik değeri saptanan hastalarda anlamlı derecede depresyon artışı olduğu tespit edilmiştir.(76) (77) Yine Hindistan'da yapılan bir çalışmada son 15 yıl içerisinde sürekli olarak düşük düzeyde arsenik ile kontamine su içen kadınlarda nörodavranışsal semptomların ve depresyon prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (78) Ayrıca Troiano ve arkadaşlarının çalışmasında içme suyu maruziyeti ile intihar arasında ilişki olabileceği vurgulanmış olmakla birlikte arsenik üzerine yapılan çalışmaların birçoğu idrar ve çevresel maruziyete dayalı tespitler olup, arsenik kan konsantrasyonları ve nöropsikiyatrik belirtiler arasında ilişki kuran çok az çalışma bulunmaktadır. (17) Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı derecede fark saptanmış olup, vaka grubundaki arsenik değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Vaka grubunda kanda arsenik değerleri ortalama 0,67 µg/dl olup kontrol grubunda ortalama 0,47 µg/dl

saptanmıştır. Çalışmamız, bu tespitle, literatür bağlamında olasılık olarak belirtilen yüksek As düzeyi ve intihar davranışı ilişkisi ortaya koymaktadır.

Bakır, sağlıklı merkezi sinir sistemi işlevi için gerekli bir element olup; sağlıklı insanda kan konsantrasyonu kadınlarda 70-140 µg/dl, erkeklerde ise 80-155 µg/dl arasındadır. Ekstrasellüler matrix konsantrasyonu 1.0 µm'den azdır ve bu konsantrasyondaki 1 µm'lük artışın kognitif bozukluk riskini %20 arttırdığı belirtilmektedir. (79) Serum bakır düzeylerinin özellikle nörodejeneratif hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir ve yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllülere oranla nörodejeneratif hastalığı olanlarda 4-5 kat yüksek bulunmuştur.(80) Hayvan deneylerinde serum bakır iyonu yüksekliklerinin sadece Alzheimer, demans gibi nörodejeneratif hastalıklarla değil majör depresyon, duygu kontrol kaybı, depresyon, hiperaktivite, anksiyete bozuklukları, mani, davranışsal anormallikler, kişilik değişiklikleri ve alkol kötüye kullanımı gibi hastalıklarla anlamlı derecede ilişkili olduğu belirtilmiş ve tedavi ile serum bakır iyonlarında düşüş gösteren hayvanların belirtilerin gerilediği gösterilmiştir.(30)(31) Akut bakır alımına bağlı intihar vakaları literatürde bildirilmiş olup (81) (82)bakıra kronik maruziyetin intihar davranışı ile arasındaki ilişki hakkında çalışma bulunmamaktadır. Literatür taramamızda muhtemel intihar davranışı etyolojisinde yer alan hastalıklarla korelasyonu olduğu tespit edilen bakır element değerlerinin çalışmamıza dahil edilmiş vaka ve kontrol grubu bireyleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. İntihar vakalarında ortalama bakır değeri 72,48+-47,65 µg/dl, kontrol grubunda 48,60+-21,47 µg/dl tespit edilmiştir. Elde edilen bu veri, normal referans değerleri arasında olsa dahi daha yüksek miktarlarda kan bakır değerleri saptanmasının intihar belirteci olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Cıva maruziyetine en hassas organ beyin olup cıva özellikle hipokampus, serebral korteks, nükleus dentatus, hipofiz ve ayrıca epifiz bezinde yüksek oranda birikmektedir. Cıvaya kronik olarak maruz kalan madencilerde duygusal katılık, depresyon, olumsuz benlik kavramı ve içe dönüklüğün orta derecede uzun süre maruziyetle ilişkili olduğu ve bu durumun intihar eğilimini artırabileceği belirtilmiştir. (83)Yine dental amalgam dolgular içerdikleri cıva bileşeni nedeni ile hastalar üzerinde ve işlem aşamasına inhalasyona bağlı olarak diş hekimlerinde artmış intihar oranları ile ilişkilendirilmiştir(84) (85) Cıvanın toksik etkisi uzun yıllardır bilinmektedir ve bu

konuda çeşitli önlemler alınmaktadır. Literatürün aksine, çevresel maruziyetten ziyade mesleki maruziyet yollarının sık rastlandığı cıva metalinde vaka ve kontrol grubumuz arasında fark saptanamamıştır. Bu durumun cıvaya maruz kalma potansiyeli olan bireylerin örneklem içerisinde yer bulmamış olmasına da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Cıvaya maruz kalma oranları daha yüksek olan meslek grupları arasında yapılacak çalışmalarda anlamlı sonuçların çıkabileceği değerlendirilmektedir.

Kadmiyum, hücresel düzeyde hücre proliferasyonunu, hücresel farklılaşmayı, apoptozu etkiler ve inflamasyona neden olur. Sıklıkla nefrotoksik, hepatotoksik, endokrin ve üreme sistemleri üzerinde toksik etkileri bilinen kadmiyumun nörotoksik etki mekanizması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Alzheimer, Parkinson, amiotrofik lateral skleroz, multiple skleroz gibi hastalıklarla ilişkilendirildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır.(86) Bizim Çalışmamızda vaka ile kontrol grupları arasında kadmiyum değerleri arasında fark bulunmamış olmakla birlikte kadmiyum değerleri ile yaş arasında kronik maruz kalımı gösterir bir bulgu olarak pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Kadmiyumun yarılanma ömrü uzundur, mesleki kadmiyum maruziyet geçmişi olan bireylerde maruziyetin kesilmesinden yıllar sonra dahi yüksek kan ve idrar kadmiyum konsantrasyonları gözlenebilir. (9)(38) Kronik maruziyete ek olarak, yaşla birlikte kadmiyum düzeyleri uzun yarılanma ömrü nedeniyle vücuttan atılamamasına bağlı olarak da artmaktadır.

İnsanlar için temel bir eser element olan çinko, enzimlerin katalitik reaksiyonu, hücresel büyüme, farklılaşma, metabolizma, hücre içi sinyal iletimi gibi birçok işlevde görevli 50'den fazla metalloenzimin yapısında bulunur. (35) Nörogelişimsel süreçte kritik bir öneme sahiptir ve nörotransmitterlerin salınımını düzenler. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörü kompleksinin güçlü antagonisti olarak etki eder ve anti depresan etki gösteren n-metil-d-aspartat reseptörünün antidepresan etkisine katkıda bulunur. Rafalo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intihar ederek ölmüş kişilerin beyin kortekslerinde daha düşük çinko seviyeleri olduğu vurgulanmıştır.(87) Normal referans aralığı 70-150 µg/dl olan nörogelişimsel süreçteki pozitif etkilerinin yanı sıra eksiklik veya fazlalığında Alzheimer, ALS, depresyon, şizofreni gibi hastalıkların patogenezinde rol oynar. (35)Çinkonun bilinen antidepresan özelliğine karşın (88) hakkındaki verilerimiz çinkonun bilinen anti depresan özelliği ile uyumsuzdur. İntihar sonucu öldüğü belirlenen kişilerin kan çinko değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın çinko değerlerinin tüm çalışma grubunda referans değerlerinin üst sınırında veya daha yüksek bulunuşu nedeni ile gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Molibden, oksidatif inflamatuvar mekanizmalar ile nöronal toksisiteyi tetikleyen ancak sülfat oksidaz, ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz gibi enzimlerin işlevinde yapısal rol oynayan eser elementlerden birisidir.(89) Besin takviyesi olarak 13,5 mg molibden alımına bağlı hastada akut psikoz, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, nöbet atakları izlendiği ve tedavi sürecinden yaklaşık 1 yıl sonra yürütücü yetersizlikler, öğrenme güçlüğü, majör depresyon, travma sonrası stres bozukluğu tanılarının konduğu bildirilmiştir.(90) Molibdenin akut olarak yükselmesi nöbet atakları ve psikozla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte (91) Busch ve arkadaşlarının otizmlili çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada saç örneklerinde kalsiyum, demir, iyot, magnezyum, manganezi molibden, çinko ve selenyum seviyelerinde eksiklik olduğu, molibdenin nörogelişimsel süreci desteklediği vurgulanmıştır.(92) Bu literatür bilgisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızın vaka grubunda molibden düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olması muhtemelen molibdenin toksik etkisi ile beyinde inflamatuvar süreçleri tetiklemesi ve majör depresyon, psikoz gibi muhtemel intihar öncülerinin etyolojisinde rol oynaması ile ilişkilidir.

Kobalt esas olarak kronik maruziyetine bağlı etkilerini kalp ve solunum sistemi üzerinde göstermektedir. Kobaltın nöropsikiyatrik etkilerini anlatan sınırlı sayıda çalışma bulunup mesleki maruziyete bağlı olarak bir olgu sunumunda bilateral optik atrofi ve bilateral sinirsel tipte işitme kaybı raporlanmıştır. Haricen iyatrojenik olarak $CoCl_2$ ve implant malzemelerinin içerdiği kobalta bağlı olarak kronik kobalt yüksekliği ve nöropsikiyatrik semptomlar saptanan hastalar bildirilmiştir. (93) Hastaların tedavilerinin sonlandırılması veya implantlarının değiştirilmesi sonrasında psikiyatrik semptomlarının gerilemesi bulguların kobalta bağlılığını desteklemektedir.(94) Mesleki olarak maruz kalmayan kişilerde kan konsantrasyonları 0,05-1,5 µg/dl, kadınlarda idrar konsantrasyonu 0,35-0,41 µg/dl erkeklerde idrar 0,35-0,38 µg/dl olarak bildirilmiştir.(94) Çalışmamıza dahil edilen vaka kontrol grupları arasında kobaltın intihar vakalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak tüm gruplarda kadınlarda tam kanda kobalt değerleri,

literatürde idrar düzeyi karşılaştırması ile uyumlu olarak, erkeklere göre yüksek saptanmıştır.

Selenyum insanlar için esansiyel bir element olup, glutasyon peroksidaz ve tioredeksin redüktazlar olmak üzere selenoproteinlerin yapısına dahil olur. Yapılan çalışmalarda inflamasyon baskılayıcı özelliğinden dolayı çoğu hastalıkta koruyucu bir faktör olarak kabul edilmektedir.(95) Dopamin üzerine de modülatör etkileri tanımlanan selenyumun eksikliği bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili bulunmuş olup selenyum takviyesi yapılan durumlarda özellikle postpartum depresyonda hastaların ruh sağlığında iyileşmeler tespit edilmiştir.(96)(97) Yapılan çalışmalarda kronik alkol kullanımı, anoreksiya nevroza gibi beslenme ilişkili selenyum eksikliği olan hastalar da genel toplum popülasyonuna göre intihar riski ve intihar girişimi öyküsü daha yüksek bulunmuştur.(98) (99) Literatürde belirtilen koruyucu ve iyileştirici özelliklerine rağmen bizim çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarımız arasında selenyum düzeyleri açısından istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Mevcut literatür kümülatif maruziyetin yanı sıra ağır metallere kısa süreli akut maruziyet ile intihar arasındaki ilişkiyi incelemektedir. Ağır metallere maruziyet ile intihar risk ölçeklerinin değerlendirildiği ve ağır metale maruziyetin psikiyatrik hastalıkların mekanizmasında rol oynayarak intihar davranışına yol açabileceği tahmininde bulunan çalışmalar olmakla birlikte intihar ederek ölen ve ölüm nedenleri başka sebeplere bağlanan kişiler arasında vaka-kontrol çalışmasına rastlanmamıştır. Yaptığımız vaka ve kontrol çalışma grubundaki bireylerin Cr, Mn, Cd, Sb, Pb, Se, Ni ve Hg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada elde edilen veriler kronik ağır metal maruziyetinin şehir merkezinde yaşayan kişilerde daha yoğun olduğu, buna ek olarak özellikle Cu, Zn, Mo, Co ve As'in intihar ederek ölen kişilerin kan örneklerinde anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu ağır metallerin orijin olarak intiharın ortaya konmasında belirteç olarak kullanılabileceklerini göstermektedir.

Çalışmamız sürecinde hastaların kırmızı ve mor kapaklı tüplerde kan örnekleri alınmış olup, bu örnekler çalışma sürecine kadar -20 derecede saklandı. Örnekler %65'lik HNO₃ ve çift distile su ile seyreltikten sonra mikrodalga sisteminde

yakılmış ve ICP-MS cihazı ile örnekler çalışılmıştır. Kanda ağır metal düzeyi değerlendirmesinin orjin olarak intiharı gösterebileceği göz önüne alındığında çalışmamız sürecinde örnekleme, muhafaza, ön hazırlık ve çalışma süreci rutin uygulamada yapılan postmortem toksikolojik analiz süreci ile eşdeğer maliyete sahip olduğundan intihar vakalarında prediktör faktör olarak rutin tarama programı kapsamına alınmalıdır.

Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı incelenen ölü muayene tutanakları, otopsi raporları ve Adalet sistemi kayıt yetersizliklerinden kaynaklı olarak çalışmaya dahil edilmiş vakaların mevcut ve daha önce çalışmış olduğu meslek gruplarına, ikamet değişikliklerine bağlı olarak farklı maruziyet kaynaklarına maruz kalıp kalmadıklarına, yaşam sürecinde ölümü ile bağlantısı olmasa dahi kullandıkları tıbbi tedavilere ve geçirdikleri çeşitli tıbbi operasyon bilgilerine ulaşamamış olunması olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmamızın başlangıcında alüminyum, talyum metallerin 100 vaka ve 60 kontrol grubu hastasında çalışılması planlanmış olup ICP-MS cihazında alüminyum ve talyum metallerinin validasyonu oturtulamadığından çalışılmamış ve bütçe yetersizliği nedeni ile çalışmaya dahil edilen birey sayısı istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine düşürülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntihar son yıllarda artmakta olan ve özellikle genç-orta yaşlı nüfusu tehdit eden küresel bir sağlık sorunudur. Bu nedenle patofizyolojisini aydınlatmak adına birçok çalışma yürütülmekte ve intiharı önlemek adına yeni çok yönlü multidisipliner projeler geliştirilmektedir. Bu çalışmada, nörobiyolojik mekanizmalar üzerinden etki ederek inflamasyona yol açan ve birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan ağır ve esansiyel metaller ile intihar davranışı arasında ilişki olup olmadığı, postmortem kan ağır metal düzeylerinin prediktör faktör olarak kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda olan Mn, Cd, Sb, Pb, Cu, Zn, As, Ni, Hg ağır metal ve Se, Mo, Cr, Co eser elementlerinin i kan ve plazma örneklerinde değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen bireyler arasında Cr, Mn, Cd, Sb, Pb, Se, Ni ve Hg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Elde edilen verilere göre İntihar ederek ölen kişilerin kan analizlerinde Cu, Zn, Mo, Co ve As metal düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Haricen şehir merkezinde yaşayan hastalarda ağır metal düzeylerinin daha yüksek olduğu ve özellikle kadmiyum birikiminin artan yaş ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir.

ICP-MS'in güvenilir bir analitik yöntem olması ve ölüm orijininin tespitinin medikolegal açıdan ne denli önemli olduğu dikkate alındığında çalışmamızda ortaya konan yöntemin fiyat-fayda dengesi açısından uygulanabilir olduğu değerlendirilmiştir.

Yaptığımız çalışma bu alanda kan ve plazma örnekleri üzerinden yapılan ilk vaka kontrol çalışması olup özel meslek gruplarında, metal maruziyetinin çevresel olarak arttığı belirlenen bölgelerde daha geniş bir örneklem kullanılarak yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, Achtyes ED, Postolache TT. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(3):192–203.
2. Wang H, Matsushita MT. Heavy metals and adult neurogenesis. *Curr Opin Toxicol.* 2021;
3. Karri V, Schuhmacher M, Kumar V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;48:203–13.
4. Attademo L, Bernardini F, Garinella R, Compton MT. Environmental pollution and risk of psychotic disorders: A review of the science to date. *Schizophr Res.* 2017;181:55–9.
5. Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, et al. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forensic Sci Int.* 2005;153(1):39–44.
6. Özbolat G, Tuli A. Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2016;25(23783):502–21.
7. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003;68:167–82.
8. Kothapalli CR. Differential Impact of Heavy Metals on Neurotoxicity during Development and in Aging CNS. *Curr Opin Toxicol.* 2021;
9. Jickells S, Negrusz A. *clarkes analytical forensic toxicology.*
10. Yorbık Ö, Cöngöloğlu A, Dilaver B, Cansever A, Akay C, Sayal A, et al. Bir grup otistik çocukta plazma ve saç bakir düzeyleri. 1992;10(1):17–21.
11. Doboszevska U, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Cui R, Młyniec K. Zinc in the Monoaminergic Theory of Depression: Its Relationship to Neural Plasticity. *Neural Plast.* 2017;2017.
12. Błazewicz A, Liao KY, Liao HH, Niziński P, Komsta Ł, Momčilović B, et al. Alterations of Hair and Nail Content of Selected Trace Elements in Nonoccupationally Exposed Patients with Chronic Depression from Different Geographical Regions. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
13. Han C, Lim YH, Hong YC. Does cadmium exposure contribute to depressive symptoms in the elderly population? *Occup Environ Med.* 2016;73(4):269–74.
14. Samad N. Depressive , hypertensive and dyslipidemic effects of exposure of Nickel along Cigarette smoking. 2016;49(3):60–4.
15. Osman AH, Hassan I. Gold Mining Mania and Mercury Neurotoxicity is a psychiatric conundrum deserve unraveling : 2013;(August).

16. Arnetz BB, Hörte LG, Hedberg A, Malkeri Hans. suicide among Swedish dentists.
17. Troiano G, Mercurio I, Melai P, Nante N, Lancia M, Bacci M. Suicide behaviour and arsenic levels in drinking water: a possible association?: A review of the literature about the effects of arsenic contamination in drinking water on suicides. *Egypt J Forensic Sci.* 2017;7(1):5–8.
18. Hedegaard H, Curtin SC, Warner M. Increase in Suicide Mortality in the United States, 1999-2018. *NCHS Data Brief.* 2020;(362):1–8.
19. WHO. Suicide in the world: Global Health Estimates. World Health Organization, Geneva [Internet]. 2019;32. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326948/WHO-MSD-MER-19.3-eng.pdf?ua=1>
20. Çakılbağcı Haliloğlu Z., ICP-MS ile saç örneklerinde element tayini.
21. Ekrem K., Batman yöresindeki yüzeysel ve atık sularda ağır metal kirliliğinin araştırılması. 2019;8(5):55.
22. Kacar B, Kütük C. Gübre analizleri. Nobel Yayın Dağıtım; 2010.
23. Hou X, Jones BT. Inductively coupled plasma/optical emission spectrometry. Vol. 2000, *Encyclopedia of analytical chemistry.* John Wiley & Sons Chichester, UK; 2000. p. 9468–85.
24. Wilschefski SC, Baxter MR. Inductively coupled plasma mass spectrometry: introduction to analytical aspects. *Clin Biochem Rev.* 2019;40(3):115.
25. Dağ B. Van yöresindeki bazı kaynak ve maden sularındaki ağır metal düzeylerinin aktif karbon zenginleştirme yöntemi kullanılarak AAS ve ICP-MS ile tayini ve florür seviyesinin araştırılması. Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, 1-28; 2010.
26. Yerli C, Çakmakci T, Şahin Ü, Tüfenççi Ş. Ağır Metallerin Toprak, Bitki, Su ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Türk Doğa ve Fen Dergisi.* 2020 Oct 23;9(Özel Sayı):103–14. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tdfd/issue/57482/718449>
27. Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity - A review. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(10):823–32.
28. Chang CY, Guo HR, Tsai WC, Yang KL, Lin LC, Cheng TJ, et al. Subchronic arsenic exposure induces anxiety-like behaviors in normal mice and enhances depression-like behaviors in the chemically induced mouse model of depression. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
29. G. Carta M. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health.* 2012;8(1):102–9.

30. Li Z, Wang G, Zhong S, Liao X, Lai S, Shan Y, et al. Alleviation of cognitive deficits and high copper levels by an NMDA receptor antagonist in a rat depression model. *Compr Psychiatry*. 2020 Oct 1;102:152200.
31. Salustri C, Squitti R, Zappasodi F, Ventriglia M, Bevacqua MG, Fontana M, et al. Oxidative stress and brain glutamate-mediated excitability in depressed patients. *J Affect Disord*. 2010 Dec 1;127(1–3):321–5.
32. Aschner M, Walker SJ. The neuropathogenesis of mercury toxicity. *Mol Psychiatry*. 2002;7:40–1.
33. Mandel ID. The relationship between mercury from dental amalgam and oral cavity health. *Ann Dent*. 1991;50(1):36–7.
34. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, et al. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: Food for thought. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2006;27(1):42–5.
35. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kuaema M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokraoeniewicz B, et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacological Reports*. 2008;60:588–99.
36. Plum LM, Rink L, Hajo H. The essential toxin: Impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1342–65.
37. Amr MM, Abbas EZ, El-Samra GM, el Batanuoni M, Osman AM. Neuropsychiatric Syndromes and Occupational Exposure to Zinc Phosphide in Egypt. *Environ Res*. 1997 Apr 1;73(1–2):200–6.
38. Yıldız, S. Şiddet davranışı gösteren adolesanlarda kan, plazma ve idrarda ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesi. 2020;
39. Tsentsevitsky AN, Petrov AM. Synaptic mechanisms of cadmium neurotoxicity. *Neural Regen Res*. 2021;16(9):1762.
40. Vallascas E, de Micco A, Deiana F, Banni S, Sanna E. Adipose tissue: another target organ for lead accumulation? A study on Sardinian children (Italy). *American Journal of Human Biology*. 2013;25(6):789–94.
41. Sanín LH, González-Cossío T, Romieu I, Hernández-Avila M. Accumulation of lead in bone and its effects on health. *Salud Publica Mex*. 1998;40(4):359–68.
42. Bellinger D. Lead and neuropsychological function in children: progress and problems in establishing brain-behavior relationships. In: *Advances in child neuropsychology*. Springer; 1995. p. 12–47.
43. Arinola G, Idonije B, Akinlade K, Ihenyen O. Essential trace metals and heavy metals in newly diagnosed schizophrenic patients and those on anti-psychotic medication. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2010;15(5):1–5.

44. Peres T v., Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, et al. "Manganese-induced neurotoxicity: A review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies." *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>
45. Re DB, Hilpert M, Saglimbeni B, Strait M, Ilievski V, Coady M, et al. Exposure to e-cigarette aerosol over two months induces accumulation of neurotoxic metals and alteration of essential metals in mouse brain. *Environ Res* [Internet]. 2021;202(March):111557. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111557>
46. Yubolphan R, Phuagkhaopong S, Sangpairoj K, Sibmooh N, Power C, Vivithanaporn P. Intracellular nickel accumulation induces apoptosis and cell cycle arrest in human astrocytic cells. *Metallomics*. 2021;13(1).
47. Templeton DM, Sunderman Jr FW, Herber RFM. Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Science of the total environment*. 1994;148(2–3):243–51.
48. Ruszkiewicz JA, Zhang Z, Gonçalves FM, Tizabi Y, Zelikoff JT, Aschner M. Neurotoxicity of e-cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*. 2020;138(February).
49. Naderi M, Puar P, Zonouzi-Marand M, Chivers DP, Niyogi S, Kwong RWM. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2021;767:144329. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144329>
50. Gasmi A, Garnier R, Galliot-Guilley M, Gaudillat C, Quartenoud B, Buisine A, et al. Acute selenium poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1997;39(5):304–8.
51. Kelany E, Nimr E. Role Of Selenium And Vitamin E In Occupational Exposure To Heavy Metals (Mercury, Lead And Cadmium): Impact Of Working In Lamp Factory. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*. 2009;17(2):87–107.
52. Banu SK, Stanley JA, Taylor RJ, Sivakumar KK, Arosh JA, Zeng L, et al. Sexually Dimorphic Impact of Chromium Accumulation on Human Placental Oxidative Stress and Apoptosis. Available from: <https://academic.oup.com/toxsci/article/161/2/375/4562802>
53. Wise JP, Young JL, Cai J, Cai L. Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives. Vol. 158, *Environment International*. Elsevier Ltd; 2022.
54. Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M. Polyneuropathy caused by cobalt–chromium metallosis after total hip replacement.
55. Wang X, Zhu P, Xu S, Liu Y, Jin Y, Yu S, et al. Antimony, a novel nerve poison, triggers neuronal autophagic death via reactive oxygen species-mediated inhibition of the protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019 Sep 1;114.

56. Lai Z, He M, Lin C, Ouyang W, Liu X. Interactions of antimony with biomolecules and its effects on human health. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022 Mar 15;233.
57. Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Cobalt chloride administration in athletes: a new perspective in blood doping? *Br J Sports Med* [Internet]. 2005 Nov 1;39(11):872–3. Available from: <https://bjsm.bmj.com/content/39/11/872>
58. Dolara P. International Journal of Food Sciences and Nutrition Comprehensive review. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(8):911–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijf20http://informahealthcare.com/>
59. Rizzetti MC, Catalani S, Apostoli P, Padovani A. Cobalt toxicity after total hip replacement: A neglected adverse effect? *Muscle Nerve* [Internet]. 2011 Jan 1 43(1):146–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.21902>
60. Schwarz G, Belaidi AA. Molybdenum in human health and disease. *Met Ions Life Sci* [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 27];13:415–50. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-7500-8_13
61. Vyskočil A, Viau C. Assessment of Molybdenum Toxicity in Humans. Vol. 19, *Journal Of Applied Toxicology J. Appl. Toxicol.* 1999.
62. Lionel AC, Vaags AK, Sato D, Gazzellone MJ, Mitchell EB, Chen HY, et al. Rare exonic deletions implicate the synaptic organizer Gephyrin (GPHN) in risk for autism, schizophrenia and seizures. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2013 May;22(10):2055–66. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/22/10/2055/568164>
63. Troiano G, Mercurio I, Melai P, Nante N, Lancia M, Bacci M. Suicide behaviour and arsenic levels in drinking water: a possible association?: A review of the literature about the effects of arsenic contamination in drinking water on suicides. *Egypt J Forensic Sci* [Internet]. 2017 Dec 1; 7(1):1–4. Available from: <https://ejfs.springeropen.com/articles/10.1186/s41935-017-0005-y>
64. CAN SS, SAYIL İ. Yineleyici İntihar girişimleri. *Kriz Dergisi* [Internet]. 2004 Sep 1 ;12(3):53–62. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/kriz/issue/41072/496447>
65. Yıldırım N, Öztürk E, Öztürk M. 2009-2018 arasında Türkiye’de intihar hızı ve ilişkili özellikler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* [Internet]. 2021 Apr 6 ;35(1):23–32. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/deutip/issue/61986/911657>
66. Yürümez Y, Kucuker H, Demirel R. İntihar sonucu meydana gelen ölümlerin incelenmesi Thiol disulfide View project. 2006 [cited 2022 Oct 3]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/228516246>
67. Cantürk N, Cantürk G, Koç S, Özata AB. İstanbul’da ası sonucu ölümler; 2000-2002 yıllarında yapılan otopsilerin retrospektif değerlendirmesi. *Adli Tıp Dergisi.* 2005;19(1):6–13.

68. Franck MC, Monteiro MG, Limberger RP. Perfil geográfico, temporal, epidemiológico e toxicológico das vítimas idosas de suicídio no Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2017 e 2019. *Debates em Psiquiatria* [Internet]. 2021 Sep 13 [cited 2022 Oct 3];11:1–28. Available from: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/205>
69. Schmidt K, Tseng I, Phan A, Fong T, Tsuang J. A systematic review: adolescent cannabis use and suicide. *Addict Disord Their Treat*. 2020;19(3):146–51.
70. Bogdanović M, Babić MD, Jaković D, Radnić B, Aćimović T, Alempijević D, et al. Comparative evaluation of toxicology and sociodemographic characteristics in homicide and suicide victims. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 3];(00):61–61. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?id=0042-84502200061B>
71. Nugent AC, Ballard ED, Park LT, Zarate CA. Research on the pathophysiology, treatment, and prevention of suicide: Practical and ethical issues. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Oct 3];19(1):1–12. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2301-6>
72. Zhang Q, Yu R, Fu S, Wu Z, Chen HYH, Liu H. Spatial heterogeneity of heavy metal contamination in soils and plants in Hefei, China. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2022 Oct 10];9(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-36582-y>
73. Kocabaş A. Edirne’de yol kenarlarındaki topraklarda ağır metal içeriğinin araştırılması. 2008; Available from: <http://dSPACE.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/557>
74. Özkul C. Kütahya Şehir Merkezinde Yer Alan Çocuk Parklarındaki Toprakların Ağır Metal Kirliliğinin Belirlenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2022 Oct 10];19(1):226–40. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/akufemubid/issue/45488/408653>
75. Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity—a review. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(10):823–32.
76. Rahman HH, Yusuf KK, Niemann D, Dipon SR. Urinary speciated arsenic and depression among US adults. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(18):23048–53.
77. Mochizuki H. Arsenic Neurotoxicity in Humans. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 3418 [Internet]. 2019 Jul 11 [cited 2022 Oct 3];20(14):3418. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3418/htm>
78. Das D, Bindhani B, Mukherjee B, Saha H, Biswas P, Dutta K, et al. Chronic low-level arsenic exposure reduces lung function in male population without skin lesions. *International Journal of Public Health* 2014 59:4 [Internet]. 2014 May 31 [cited 2022 Oct 3];59(4):655–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00038-014-0567-5>

79. Squitti R, Simonelli I, Ventriglia M, Siotto M, Pasqualetti P, Rembach A, et al. Meta-Analysis of Serum Non-Ceruloplasmin Copper in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 Jan 1;38(4):809–22.
80. Rozzini L, Lanfranchi F, Pilotto A, Catalani S, Gilberti ME, Paganelli M, et al. Serum non-ceruloplasmin non-albumin copper elevation in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease: a case control study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;61(3):907–12.
81. Franchitto N, Gandia-Mailly P, Georges B, Galinier A, Telmon N, Ducassé JL, et al. Acute copper sulphate poisoning: A case report and literature review. *Resuscitation*. 2008 Jul 1;78(1):92–6.
82. Cross JD, Dale IM, Smith H. A suicide by ingestion of a mixture of copper, chromium and arsenic compounds. *Forensic Sci Int*. 1979;13:25–9.
83. Kobal Grum D, Arneriè N, Kobal AB, Horvat M, Ženko B, Džeroski S, et al. Can occupational exposure to elementary mercury increase the risk of suicide? 2004;51.
84. Arnetz BB, Hörte LG, Hedberg A, Malker H. Suicide among Swedish dentists: a ten-year follow-up study. *Scand J Soc Med*. 1987;15(4):243–6.
85. Kern J, Bjørklund G, Brambilla L, Kern JK, Geier DA, King PG, et al. Evidence supporting a link between dental amalgams and chronic illness, fatigue, depression, anxiety, and suicide Related papers Allergological and toxicological aspects in a multiple chemical sensitivity cohort Evidence supporting a link between dental amalgams and chronic illness, fatigue, depression, anxiety, and suicide. 2014 [cited 2022 Oct 3];35(7):25617876–350714. Available from: www.nel.edu
86. Branca JJV, Morucci G, Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural Regen Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Oct 4];13(11):1879. Available from: [/pmc/articles/PMC6183025/](http://pmc/articles/PMC6183025/)
87. Rafalo-Ulinska A, Piotrowska J, Kryczyk A, Opoka W, Sowa-Kucma M, Misztak P, et al. Zinc transporters protein level in postmortem brain of depressed subjects and suicide victims. *J Psychiatr Res*. 2016;83:220–9.
88. Manosso LM, Moretti M, Ribeiro CM, Gonçalves FM, Leal RB, Rodrigues ALS. Antidepressant-like effect of zinc is dependent on signaling pathways implicated in BDNF modulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Jun 3;59:59–67.
89. Helaly AM, Mokhtar N, Firgany AEDL, Hazem NM, el Morsi E, Ghorab D. Molybdenum bupropion combined neurotoxicity in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018 Oct 1;98:224–30.
90. Berislav M. A Case Report of Acute Human Molybdenum Toxicity from a Dietary Molybdenum Supplement – A New Member of the »Lucor Metallicum« Family. *Arh Hig Rada Toksikol*. 1999 Sep 14;50(3):289–97.

91. Famitafreshi H, Karimian M. Toward application of macrominerals and trace elements for treatment of psychiatric diseases. *Letters to Editor Psychiatria Danubina*. 2022;34(2):320–4.
92. Blaurock-Busch E, DESSOKI HH, RABAH T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Bucur)*. 2012;7(1):38.
93. Meecham HM, Humphrey P. Industrial exposure to cobalt causing optic atrophy and nerve deafness: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(4):374.
94. Catalani S, Rizzetti MC, Padovani A, Apostoli P. Neurotoxicity of cobalt. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(5):421–37.
95. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res [Internet]*. 2009 [cited 2022 Oct 10];41(6):443–7. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1220724>
96. Castaño A, Ayala A, Rodríguez-Gómez JA, Herrera AJ, Cano J, Machado A. Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem Int*. 1997 Jun 7;30(6):549–55.
97. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Evans-Cleverdon M, Brennan SL, Kotowicz MA, et al. Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. *Complement Ther Med*. 2012 Jun 1;20(3):119–23.
98. Strumila R, Lengvenyte A, Olie E, Seneque M, Dupuis-Maurin K, Alacreu-Crespo A, et al. Selenium deficiency is associated with disease severity, disrupted reward processing, and increased suicide risk in patients with Anorexia Nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Jun 1;140:105723.
99. Sher L. Depression and suicidal behavior in alcohol abusing adolescents: possible role of selenium deficiency. *Minerva Pediatr [Internet]*. 2008 Apr 1 [cited 2022 Oct 10];60(2):201–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18449137>