

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METAL GERİ DÖNÜŞÜM SEKTÖRÜ ÇALIŞANLARINDA  
KURŞUN MARUZİYETİNİN NEOPTERİN DÜZEYLERİNE  
ETKİSİ**

**Ecz. Sara MUHAMMETLİ**

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METAL GERİ DÖNÜŞÜM SEKTÖRÜ ÇALIŞANLARINDA  
KURŞUN MARUZİYETİNİN NEOPTERİN DÜZEYLERİNE  
ETKİSİ**

**Ecz. Sara MUHAMMETLİ**

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Terken BAYDAR**

**ANKARA**

**2023**

**METAL GERİ DÖNÜŞÜM SEKTÖRÜ ÇALIŞANLARINDA KURŞUN  
MARUZİYETİNİN NEOPTERİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**Öğrenci: Ecz. Sara MUHAMMETLİ**

**Danışman: Prof. Dr. Terken BAYDAR**

Bu tez çalışması 19 Ocak 2023 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Toksikoloji Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı: Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN**

*(Başkent Üniversitesi)*

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Terken BAYDAR**

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye: Prof. Dr. Ü. Pınar ERKEKOĞLU**

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye: Prof. Dr. Suna SABUNCUOĞLU**

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye: Doç. Dr. Gözde GİRGİN**

*(Hacettepe Üniversitesi)*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

20 Ocak 2023

**Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN**

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

19/01/2023

**Ecz. Sara MUHAMMETLİ**

---

1 “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir \* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Terken BAYDAR danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Sara MUHAMMETLİ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteği bana veren ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Terken BAYDAR'a,

Deney çalışmalarım boyunca beni her konuda bilgilendiren ve yardımcı olan Doç. Dr. Gözde GİRGİN'e,

Tez çalışmam boyunca toplamam gereken numunelerde, katılımcılarla görüşmelerde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Canan DEMİR'e ve Ankara Keçiören Çevresel Hastalıklar Hastanesi personeline, Ecz. Sonia SANAJOU'ya

Lisans ve yüksek lisans eğitim sürecimde bana Farmasötik Toksikoloji'yi sevdiren tüm Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Tez yazım sürecimde başta ablam Sima MUHAMMETLİ olmak üzere, beni her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Muhammetli S., Metal Geri Dönüşüm Sektörü Çalışanlarında Kurşun Maruziyetinin Neopterin Düzeylerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023.** Kurşun, maruziyeti sonrasında insan vücudunda farklı kompartmanlarda analiz edilebilir konsantrasyonlarda bulunabilen ve yaşamı tehdit eden ağır metallerden biridir. Endüstride akü, metal ve madencilik gibi birçok alanda yaygın olarak kullanımı söz konusudur. Kurşun başta olmak üzere toksik metallerle mesleki maruziyetin söz konusu olabileceği önemli iş kollarından biri “Geri Dönüşüm Sektörü”dür. Neopterin, doku reddi, insan immün yetmezlik virüsü, çoklu organ yetmezliği, sepsis, kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarında erken biyogösterge olarak kullanılabilen bir pteridin türevidir. Hücrel immün aktivasyon ile neopterin salımının yanı sıra kinürenin yolağında hız kısıtlayıcı basamakta rol alan indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimi de indüklenir. Bu tez çalışmasında, geri dönüşüm sektöründe çalışan katılımcılarda kan kurşun düzeyleri ile idrar neopterin, biyopterin, mangan, kadmiyum ve serum neopterin, kinürenin ve triptofan konsantrasyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Katılımcıların kan kurşun düzeylerinin artması ile idrar neopterin, kurşun, mangan ve kadmiyum düzeylerinin anlamlı olarak değiştiği bulunmuştur (tümü;  $p<0,05$ ). Bu tez kapsamında elde edilen sonuçlar ile geri dönüşüm sektöründe kurşun başta olmak üzere ağır metal maruziyetinin pteridin ve kinürenin yolağını etkilediği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kurşun, Neopterin, Geri Dönüşüm Sektörü, Metal Toksikitesi



## ABSTRACT

**Muhammetli S., The Effect of Lead Exposure on Neopterin Levels in Metal Recycling Industry Workers, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Pharmacy Department of Pharmaceutical Toxicology Program Master of Science Thesis, Ankara, 2023.** Lead is one of the life-threatening heavy metals that can be found in detectable concentrations in different compartments of the human body after exposure. In industry, lead is widely used in many areas such as battery, metal and mining. One of the important business lines in which occupational exposure to toxic metals, mainly lead, may occur is the “Recycling Sector”. Neopterin is a pteridine derivative that can be used as an early biomarker in various disorders such as tissue rejection, human immunodeficiency virus, multi-organ failure, sepsis, and cancer. In addition to neopterin release, indolamine 2,3-dioxygenase (IDO) enzyme, which plays a role in the rate-limiting step of the kynurenine pathway, is also induced by cellular immune activation. In this thesis, the relationship between blood lead levels and urinary neopterin, biopterin, manganese, cadmium and serum neopterin, kynurenine and tryptophan concentrations were evaluated in participants working in the recycling industry. It was found that urinary neopterin, lead, manganese and cadmium levels changed significantly with the increase in blood lead levels (all;  $p < 0.05$ ). Within the scope of the thesis, it was determined that exposure to heavy metals, especially lead, in the recycling sector affects the pteridine and kynurenine pathways.

**Keywords:** Lead, Neopterin, Recycling Industry, Metal Toxicity

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Kurşunun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	4
2.2. Kurşunun Kullanım Alanları ve Geri Dönüşüm Sektörü	5
2.3. Kurşunun Toksikokinetik Mekanizması	8
2.3.1. Absorbsiyon	8
2.3.2. Dağılım	9
2.3.3. Metabolizma	9
2.3.4. İtrah	9
2.4. Kurşunun İnsan Sağlığı Üzerinde Olumsuz Etkileri	10
2.4.1. Nörotoksisite	10
2.4.2. Kardiyotoksisite	12
2.4.3. İmmunotoksisite	12
2.4.4. Nefrotoksisite	13
2.4.5. Üreme Toksisitesi	13
2.4.6. Karsinojenite	14
2.4.7. Hematotoksisite	14
2.4.8. İskelet Sistemi Toksisitesi	17
2.4.9. Gastrointestinal Sistem Toksisitesi	18
2.5. Kurşun Maruziyeti ve Zehirlenmesi	18
2.6. Kurşun Maruziyetinin Tanı ve Tedavi Yöntemleri	20

2.7. Neopterin: Giriş ve Tarihçesi	22
2.7.1. Neopterin: Kimyasal Yapı ve Biyosentezi	23
2.7.2. Neopterin: Belirleme Yöntemleri	25
2.7.3. Neopterin: Klinik Önemi	26
2.8. Biyopterin	28
2.9. L-Triptofan	28
2.9.1. Triptofan Metabolik Yolağı	29
2.10. L-Kinürenin	30
2.11. İndolamin-2,3-dioksijenaz Enzimi ve Kinürenin/Triptofan Oranı	31
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>35</b>
3.1. Gereçler	35
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	35
3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler	35
3.1.3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisinde Kullanılan Stok Çözeltiler	36
3.1.4. ELISA Deneyinde Kullanılan Çözeltiler	38
3.2. Çalışma Grupları	39
3.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	39
3.4. Örneklerin Hazırlanması	40
3.5. Yöntemler	40
3.5.1. İdrarda Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) Tekniğı ile Belirlenmesi	40
3.5.2. Triptofan ve Kinürenin Düzeylerinin YBSK ile Belirlenmesi	40
3.5.3. Serum Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi	41
3.5.4. Kullanılan Yöntemlerin Geçerliliğinin Değerlendirilmesi	41
3.5.5. İstatistiksel Değerlendirme	42
<b>4. BULGULAR</b>	<b>43</b>
4.1. Demografik Bulgular	43
4.2. İdrar Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi	44
4.3. Serum Kinürenin Yolağı Düzeyleri	46
4.4. Neopterin ve Biyopterin Standart Kalibrasyon Doğru Örnekleri	47
4.5. Triptofan ve Kinürenin Standart Kalibrasyon Doğru Örnekleri	48
4.6. İdrar Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin için Uygulanan Yöntemin	

Validasyon Çalışmaları	49
4.6.1. Geri Kazanım Oranının İncelenmesi	49
4.6.2. Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi	50
4.7. Serum Triptofan ve Kreatinin için Uygulanan Yöntemin Validasyon Çalışmaları	51
4.7.1. Geri Kazanım Oranının İncelenmesi	51
4.7.2. Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi	52
4.8. Ölçülen Parametrelerin İlişkilendirilmesi	52
4.9. Katılımcıların Alt Gruplandırılması ve Parametrelerin Karşılaştırılması	55
<b>5. TARTIŞMA</b>	57
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	65
<b>7. KAYNAKLAR</b>	67
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	
EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-3: Dijital Makbuz	
EK-4: Katılımcı Bilgi Formu	
EK-5: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ALA</b>	Delta aminolevulinik asit
<b>ALAD</b>	Delta Aminolevulinik Asit Dehidrataz
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>APTT</b>	Kısmi Tromboplastin Zamanı
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>BAL</b>	<i>British Anti-Lewisite</i>
<b>BAS</b>	Bazofil
<b>BH<sub>4</sub></b>	Tetrahidrobiopterin
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , Hastalık Kontrol Merkezi
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>DMSA</b>	Dimerkaptosüksinik Asit
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>EDTA</b>	Etilendiamintetraasetik Asit
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> , Enzim Bağlı İmmünosorbent Analizi
<b>EOS</b>	Eozinofil
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GTP</b>	Guanozin trifosfat
<b>HCT</b>	Hemotokrit
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> , İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HPLC (YBSK)</b>	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i> , Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>IARC</b>	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>IDO</b>	İndolamin 2,3-dioksijenaz
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>IM</b>	İntramusküler
<b>IUPAC</b>	Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği

<b>iNOS</b>	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
<b>kDa</b>	Kilodalton
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	Potasyum dihidrojen fosfat
<b>Kyn/Kin</b>	Kinürenin
<b>LYM</b>	Lenfosit
<b>M.Ö.</b>	Milattan Önce
<b>M.S.</b>	Milattan Sonra
<b>Maks</b>	Maksimum
<b>MCH</b>	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
<b>MCHC</b>	Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
<b>MCV</b>	Ortalama hücresel hacim;
<b>Min</b>	Minimum
<b>MON</b>	Monosit
<b>MPV</b>	Trombosit ortalama hacmi
<b>MRI</b>	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> , Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NaOH</b>	Sodyum hidroksit
<b>NCI</b>	Ulusal Kanser Enstitüsü
<b>NEU</b>	Nötrofil
<b>NK</b>	Natural Killer, Doğal Öldürücü Hücreler
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>Pb</b>	<i>Plumbum</i> , Kurşun
<b>PCT</b>	Prokalsitonin
<b>PDW</b>	Trombosit genişliği
<b>PLT</b>	Plateletler
<b>QUIN</b>	Kinolinik Asit
<b>RBC</b>	Eritrosit
<b>RDW</b>	Eritrosit dağılım genişliği
<b>Ref</b>	Referans Değer
<b>RIA</b>	Radyoimmünoassay
<b>ROS</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SH</b>	Standart Hata

<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>TABS</b>	Tehlikeli Atık Beyan Sistemi
<b>TCA</b>	Trikloroasetik Asit
<b>TMB</b>	Tetrametilbenzidin
<b>Trp</b>	Triptofan
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>VK</b>	Varyasyon Katsayısı
<b>WBC</b>	Lökosit

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa	
2.1.	Türkiye atık dağılımı, 2014	5
2.2.	Sektörlerin faaliyet alanlarına göre tehlikeli atık miktarları, 2014.	5
2.3.	Kurşunun kinetik yolağının özeti.	8
2.4.	Hem vücut havuzunun kurşun ile azaltılmasının çoklu organ etkisi.	16
2.5.	Kandaki kurşunun iskelet sistemine olan etkileri.	17
2.6.	Kurşunun insan sağlığı üzerine etkileri.	20
2.7.	(6- (D-eritro-1', 2', 3'-trihidroksipropil) -pteridin)	24
2.8.	Neopterin biyosentez yolağı.	25
2.9.	Biyopterin kimyasal yapısı.	28
2.10.	L-Triptofan kimyasal yapısı.	29
2.11.	Triptofan yıkım yolağı.	30
2.12.	Kinürenin kimyasal yapısı.	31
2.13.	IFN- $\gamma$ , makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve diğer çeşitli hücrelerdeIDO enzimini indükler.	32
2.14.	Triptofan yıkımının biyolojik etkileri.	33
4.1.	Neopterin, biyopterin ve kreatinin standartlarına ait kromatogram.	45
4.2.	İdrar örneğine ait kromatogram.	45
4.3.	Triptofan ve kinürenin standartlarına ait kromatogramlar.	46
4.4.	Triptofan ve kinürenin örneğine ait kromatogramlar.	47
4.5.	Neopterin ve Biyopterin standartlarına ait kalibrasyon doğruları.	48
4.6.	Triptofan ve kinürenin standartlarına ait kalibrasyon doğruları.	49
4.7.	Serum neopterin ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki.	53
4.8.	İdrar neopterin ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki.	53
4.9.	İdrar biyopterin ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki.	54
4.10.	IDO ( $\mu\text{mol Kin}/\text{mmol Trp}$ ) ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki.	54
4.11.	Alt çalışma gruplarının idrar neopterin ve biyopterin ( $\mu\text{mol}/\text{mol Kreatinin}$ ) düzeylerinin karşılaştırılması.	55
4.12.	Alt grupların serum neopterin (nM) ve Kin/Trp ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ) oranlarının karşılaştırılması.	56



## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Kurşunun fiziksel ve kimyasal özellikleri.	4
2.2. Kurşun bileşiklerinin kullanım alanları.	7
2.3. Kurşun zehirlenmesinin çevresel kaynakları.	19
2.4. Kurşun zehirlenmesinde kullanılan antidotlar ve dozları.	21
2.5. Kurşun zehirlenmesinde kullanılan antidotların istenmeyen etkileri..	22
2.6. Sağlıklı bireydeki idrar ve serum neopterin değerleri.	27
3.1. Kullanılan kimyasal maddeler.	35
3.2. Kullanılan araç ve gereçler.	36
3.3. Neopterin, biopterin ve kreatinin standart konsantrasyonları.	38
3.4. Triptofan ve Kinürenin standart çözeltileri.	38
4.1. Katılımcıların demografik bilgileri.	43
4.2. Referans değerler ile katılımcıların biyokimya sonuçları.	44
4.3. Çalışma gruplarının triptofan, kinürenin ve Kin/Trp verileri.	47
4.4. Neopterin için yöntemin geri kazanım oranı.	50
4.5. Biopterin için yöntemin geri kazanım oranı.	50
4.6. Kreatinin için yöntemin geri kazanım oranı.	50
4.7. Gün içi ve ölçümlere ait varyasyon katsayıları.	51
4.8. Günler arası ölçümlere ait varyasyon katsayıları.	51
4.9. Triptofan için yöntemin geri kazanım oranı.	51
4.10. Kinürenin için yöntemin geri kazanım oranı.	51
4.11. Güniçi ölçümlere ait varyasyon katyasıları.	52
4.12. Günler arası ölçümlere ait varyasyon katsayıları.	52
4.13. Çalışma gruplarının kan kurşun düzeylerine göre kinürenin yolağı verileri.	56

## 1. GİRİŞ

Kurşun (*Plumbum*), doğada hem inorganik hem de organik formda bulunan ancak insan vücudunda biyolojik açıdan fonksiyonel olmayan bir ağır metaldir (1,2). Kurşun, esas olarak madencilik, üretim ve fosil yakıtların yakılması gibi insan faaliyetlerinden ortaya çıkmış ve geniş bir çevreye yayılmış haldedir. Bu inorganik ve organik formlar, metalik kurşun, inorganik kurşun ve kurşun bileşikleri (veya kurşun tuzları) ve organik kurşun (karbon içeren) olarak ayrılabilir (3).

İnorganik kurşun en eski mesleki toksik maddelerden biridir ve kurşun zehirlenmesi vakalarının kanıtları Hıristiyanlık döneminden öncesine kadar bulunabilmektedir (4). Kurşun metalinin en eski kullanım zamanı Roma Dönemi olarak bilinmektedir (5). Romalılar, 400 yıl boyunca yılda ortalama 60.000 ton kurşun üretmişlerdir. Su temini için boru yapımında, sofrta takımları ve mutfak gereçlerinin imalatında ve hatta pigment olarak büyük ölçekte metalik kurşunu ilk kullanan uygarlıktı. Ayrıca şarabı korumak ve tatlandırmak için üzüm suyunu kurşunla kaplı kaplarda kaynatıp yoğunlaştırmışlardır. Tüm bunlara bakarak kurşun zehirlenmesinin Roma Dönemi'nde yaygın olduğu bilinmektedir. Zehirlenmenin salgın düzeyinde olduğu ve birçok ölü doğum, doğum defektleri ve beyin hasarı vakalarına neden olduğu söylenmektedir. Roma İmparatorluğu'nun çöküşünde kurşun zehirlenmesinin de katkısı olduğu öne sürülmüştür (6).

Kurşun tarihten günümüze kadar çok fazla zehirlenme salgınına neden olmuştur (7). 16. yüzyılda yaşayan Paracelsus (1493- 1541) (8), kurşun zehirlenmesini "madenci hastalığı" olarak tanımlamıştır. 18. yüzyılın başında yaşayan Ramazzini (1633-1714) (9) ise, kurşunla çalışan çömlekçilerden "felçli, huysuz, uyuşuk, kaşektik ve dişsiz, bu şekilde yüz kadavrası olmayan ve kurşun rengi olan bir çömlekçi" şeklinde bahsetmiştir (6).

Kurşun, günümüzde ise çok çeşitli sanayi kollarında kullanılmaktadır. Bunların başında ise akü, maden ve metal işyerleri gelmektedir (10). Eskiden de olduğu gibi tesisat malzemeleri yapımında kullanılmaya devam edilmektedir. Bunun yanında, kozmetik sektöründe, tarım ilaçlarında, cam ve motor sanayilerinde (11) kullanılmakta ve metal geri dönüşüm sektöründe de geri kazanılmaktadır (12). Türkiye'de "Sosyal Güvenlik Kurumu Meslek Hastalıkları İstatistikleri"nde kurşun maruziyetinin meslek hastalıklarında yüksek oranda bir önemi olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde geri

dönüşüm başarısı, özellikle son yıllarda ciddi oranda artarak dünya genelinde önemli bir rol oynamamıza neden olmuştur. Elektronik eşyaların, akülerin geri dönüşüm sektöründe önemli bir role sahip olmasından dolayı, geri dönüşüm sektöründe de kurşuna maruziyet önem arz etmektedir (10,12).

Yetişkinlerde kurşuna mesleki maruziyetin yanında en sık görülen maruziyet yolu yiyecek ve içeceklerle alınan kurşundur. Özellikle sanayi bölgelerine yakın yerlerde yetişen sebzelerde kurşun seviyesi yüksektir (13). Ancak, erişkinlerde oral olarak alınan kurşunun emilimi %10 civarıyken, çocuklarda bu oran %50'yi bulabilmektedir. Bu yüzden çocuklar kurşun zehirlenmesinin semptomlarına karşı daha hassastırlar (14). Kurşun vücuda deri ve inhalasyon yoluyla da alınabilir. Bunlar arasında en sık maruz kalma yolu inhalasyondur (2,15). Vücutta yumuşak dokularda dağılım gösterir ve esas olarak kemikte birirmektedir (2).

Kurşuna maruziyeti saptamak için farklı biyolojik doku ve sıvılar (anne sütü, kan, idrar, kemik, diş, saç ve tırnak) kullanılabilir. Tanıda bazal elektrokardiyografi (EKG), tam biyokimya analizi, batin ultrason, kemik dansitometresi, kan ve idrarda kurşun değerlerinden yararlanılır (16). Ayrıca olası inflamasyon nedeniyle C-reaktif protein (CRP), neopterin, sitokinler ölçülebilir (17). Zehirlenme durumu belirlendikten sonra kurşunun organizamadan uzaklaştırması için hastanede antidotal tedavi uygulamaları yapılır ve bu şekilde kurşun vücuttan atılır. Kurşun antidotları kalsiyum disodyumetilendiaminasetik asit (EDTA), penisilamin ve dimerkaproldür. Hangisine ulaşım daha kolaysa o antidotla tedavi edilebilmesine rağmen, oral antidot ve parenteral kullanılan antidotlar arasında, etkinlik ve istenmeyen etkide belirgin farklar ve uygulamak için kriterler vardır (18).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsüne (NCI) göre, biyobelirteç, “Kan, vücut sıvıları veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durum veya kanser gibi hastalığın göstergesi olan biyolojik bir molekül” olarak tanımlanmaktadır (19,20). Biyobelirteçler hastalığın genelde teşhisinde önemli bilgi verirken, bazen seyirini göstermede etkisiz kalabilir (19). Ayrıca tedavi yönetimine de yardımcı olabilirler (21).

Neopterin, 1963 yılında arı larvalarından, işçi arılardan ve arı sütünden izole edilmiştir. Başlangıçta, H. Rembold yeni bileşiği, bal arılarından (Latince, Apis) izole etmiş ve bir pterin yapısına sahip yeni (Latince, novum) bir molekül olduğunu

belirtmek için 2-amino-4-hidroksi- (eritro-1', 2', 3'-trihidroksipropil) – pteridin, kısaca "novapterin" olarak adlandırmayı amaçlamıştır. Bileşik nihayetinde pteridin araştırmalarında yeni (Yunanca, neo) bir çağ başlatabileceğini belirtmek için "neopterin" olarak adlandırılmıştır (22).

1967 yılında Sakurai & Goto, 500 litre insan idrarından 25 mg neopterin izole etmiştir (23). 1979 yılında Helmut Wächter ve çalışma arkadaşları, kötü huylu (*malign*) hastalıkları olan hastalarda ve ayrıca virüs enfeksiyonu olanlarda neopterin konsantrasyonlarının arttığını raporlamış ve böylece neopterin ölçümlerinin uygulanması için çok daha geniş bir alan açmışlardır (22,24,25). Bir tümör belirteci ararken, ilk sonuç başlangıçta oldukça hayal kırıklığı yaratmış olsa da, sonunda bu araştırmalar neopterin tayininin dikkate değer çeşitlilikteki uygulamalarının temelini oluşturmuş ve bağışıklık yanıtı ile hastalıkların patogenezi arasındaki karmaşık ilişkinin anlaşılmasına da katkıda bulunmuştur (24). Ayrıca, bulaşıcı komplikasyonlar olsun veya olmasın doku reddi sırasında neopterin seviyeleri artmaktadır. Bir hastalık belirteci olması özelliğinden dolayı, neopterin ölçümleri kan ve organ donörü taramaları için önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir (25).

Kurşun toksisitesi ve neopterin düzeyleri hakkında yapılan çalışmalar olmasına rağmen (17,26), geri dönüşüm sektörünün farklı alanlarında çalışan kişilerde değişen kurşun düzeylerinin neopterin konsantrasyonları ile kinürenin (Kin) yolağının birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında geri dönüşüm sektöründe çalışan kişilerin kan kurşun, kan ve idrar neopterin ve idrar biyopterin düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda pteridinlere paralel olarak kurşun maruziyetinin kinürenin yolağına etkisi, IDO enzim aktivitesinin göstergesi olan Kin düzeylerinin triptofan (Trp) konsantrasyonuna oranlanması ile değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kurşunun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kurşun, çok uzun zamandır insanlar tarafından bilinen ve çeşitli endüstriyel kullanımlara sahip gri-gümüş renge sahip bir ağır metaldir. Saf kurşun havaya maruz kaldığında okside olmaktadır (15,27).

Kurşun, periyodik tabloda IVA grubunda bulunmaktadır. Atom numarası 82, atom kütlesi 207,2 g/mol'dür (27). Kaynama noktası 760 mmHg'de 1740 °C, Erime noktası ise 327,4 °C'dir. Suda çözünmez, ancak zayıf asit içeren suda yavaş çözünür; seyreltik nitrik asitte çözünür. Doğal kurşun, doğada 4 izotopun bir karışımıdır: Pb-204 (%1,4), Pb-206 (%25,2), Pb-207 (%21,7) ve Pb-208 (%51,7) (28).

Kurşun eski zamanlardan beri bilinen bir metaldir. Doğada serbest olarak da bulunmaktadır, ancak genellikle galen (PbS), anglesit (PbSO<sub>4</sub>), serussit (PbCO<sub>3</sub>) ve minum (Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) cevherlerinden elde edilmektedir. Kurşun, yer kabuğunun yaklaşık %0,0013'ünü oluşturmasına rağmen, kolayca çıkarılıp rafine edildiğinden nadir bir element olarak kabul edilmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan kurşunun yaklaşık üçte biri geri dönüşüm çabalarıyla elde edilmesine rağmen, kurşunun çoğu galenin (PbS) sıcak havada kavrulmasıyla elde edilir (29).

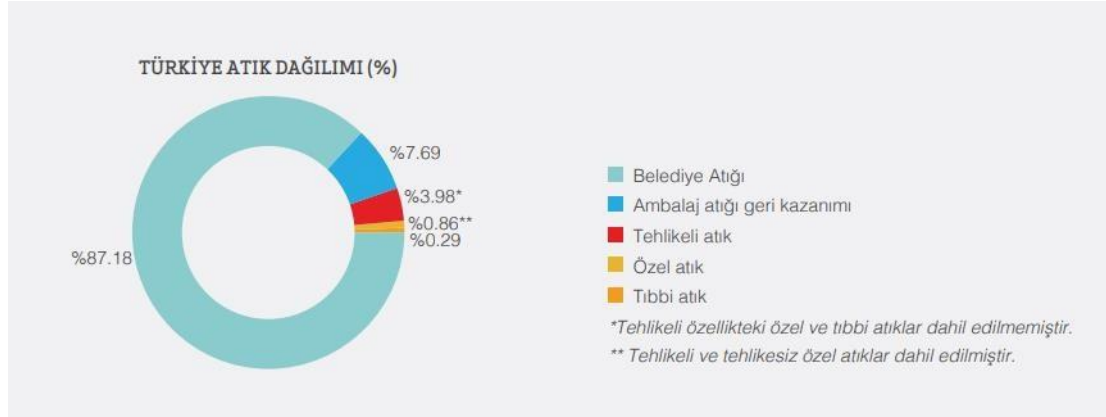
Kurşunun fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir (30).

**Tablo 2.1.** Kurşunun fiziksel ve kimyasal özellikleri (30).

<b>İsim</b>	Kurşun
<b>Periyodik Tablo Grubu</b>	4A (Ağır Metal)
<b>Atomik Kütlesi</b>	207,2 g/mol
<b>Atom Numarası</b>	82
<b>Kaynama Noktası</b>	1740 °C
<b>Erime Noktası</b>	327,4 °C
<b>Görünüş (Renk)</b>	Mavi-gümüş toz
<b>Yoğunluk</b>	11,34 g/cm <sup>3</sup>
<b>Suda Çözünürlük</b>	Neredeyse çözünmez

## 2.2. Kurşunun Kullanım Alanları ve Geri Dönüşüm Sektörü

T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın güncel olarak yayınladığı "Ulusal Atık Yönetimi ve Eylem Planı-2023"na göre 2014 yılı Türkiye Atık Dağılımı yüzdesi aşağıdaki grafikte gösterildiği gibidir (31).



**Şekil 2.1.** Türkiye atık dağılımı, 2014 (31).

Tehlikeli Atık Beyan Sistemi'nin (TABS) yayınladığı tehlikeli atık verisi 2010 ve 2014 yılları arasında karşılaştırıldığında yaklaşık olarak %55,6'lık bir artışla 1.413.220 tona ulaşmıştır. TABS'a yapılan bildirimlerden yola çıkılarak atık üretimi en fazla olan 8 sektör tespit edilmiştir. Bu sektörlerden ise en yüksek atık üretimine metal sanayisinin sahip olduğu Şekil 2.2. de açıkça görülmektedir (31).



**Şekil 2.2.** Sektörlerin faaliyet alanlarına göre tehlikeli atık miktarları, 2014 (31).

Türkiye’de en fazla atık beyan eden iller arasında Kocaeli, İzmir, İstanbul, Ankara, Çanakkale ve Bursa bulunmaktadır. 2014 yılında beyan edilen atıkların %73’ü geri dönüşüme uğramıştır. Geri dönüşümün bu kadar yüksek olmasının sebebi ise metal sektöründen kaynaklı atıkların çok olmasından kaynaklanmaktadır (31).

Kurşun, akü, maden ve metal işyerleri başta olmak üzere günümüzde çok çeşitli sanayi kollarında kullanılmaktadır (10). Eskiden de olduğu gibi tesisat malzemeleri yapımında kullanılmaya devam edilmekte, kozmetik sektöründe, pestisitlerde, cam ve motor sanayilerinde kullanılmaktadır (11). En önemlilerinden biri ise metal ve elektronik çöp geri dönüşüm sektörüdür (12).

Türkiye’de “Sosyal Güvenlik Kurumu Meslek Hastalıkları İstatistikleri”nde kurşun maruziyetinin meslek hastalıklarında yüksek oranda bir önemi olduğu bildirilmiştir. Türkiye’de geri dönüşüm başarısı, özellikle son yıllarda ciddi oranda artarak neredeyse global olarak ülkemizin bu alanda önemli bir rol oynamasına neden olmuştur. Elektronik eşyaların, akülerin geri dönüşüm sektöründe önemlidir ve bu nedenle de geri dönüşüm sektöründe kurşuna maruziyet dikkat çekmektedir (10,12).

Kurşun, yüksek yoğunluk, imalat kolaylığı, hava ve sudaki kimyasal kararlılık, yüksek enerjili radyasyonu emme yeteneği ve elektrokimyası, özellikle sülfürik asit ile reaksiyonu gibi özellikleri nedeniyle değerlidir. Kurşun asitli akümülatörler dünya çapında kullanılmaktadır. Kurşun ayrıca çok sayıda alaşımlar ve bileşikler oluşturmaktadır (32).

Kurşun genellikle %2-6 kurşun sülfid içeren cevherlerden geri kazanılmaktadır. Yoğunlaşmadan sonra, sülfid metale eritilir, safsızlıkları gidermek için rafine edilir ve gümüş ve altın gibi değerli yan ürünler geri kazanılmaktadır. Rafine etme ve yan ürün geri kazanımı, geleneksel pirometalürjik ve elektrolitik yöntemlerle sağlanmaktadır (32).

Kurşun bileşiklerinin kullanım alanları Tablo 2.1.’de gösterilmiştir.

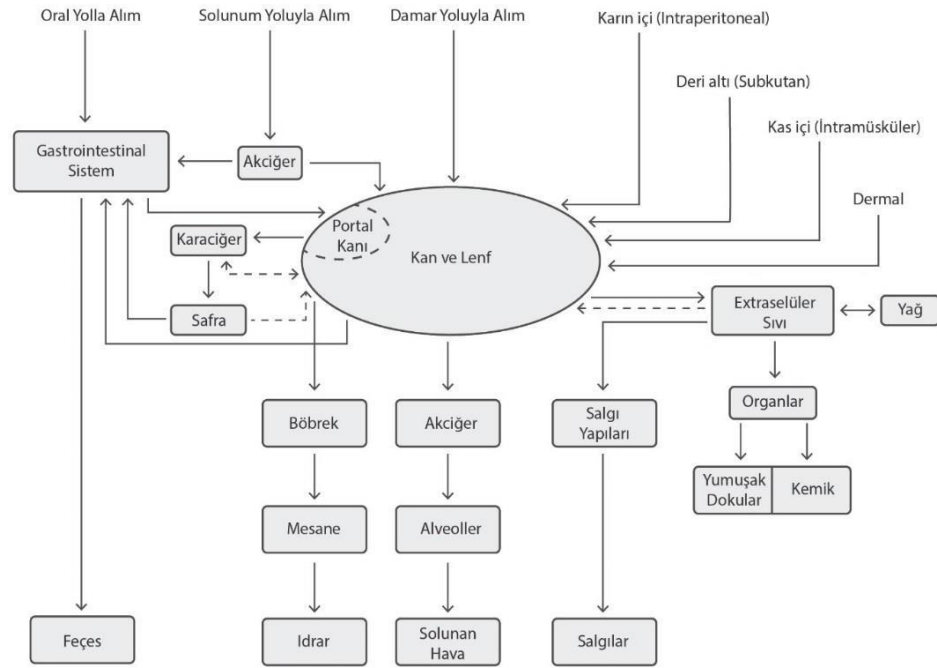
**Tablo 2.2.** Kurşun bileşiklerinin kullanım alanları (33).

<b>Kurşun Bileşikleri</b>	<b>Kullanım Alanları</b>
<b>Kurşun (II) asetat</b>	Tekstil boyama, su yalıtım, vernikler, kurşun kurutucular, krom pigmentler, altın siyanürleme işlemi, tarım ilacı, zemin boyları, analitik reaktif
<b>Kurşun (II) bromür</b>	Fotopolimerizasyon katalizörü, yangın geciktirici plastiklerde inorganik dolgu malzemesi, kaynak tozu
<b>Kurşun (II) karbonat</b>	Polimerizasyon katalizörü, yüksek basınçlı yağlama greslerinin bileşeni, vinil klorür polimeri üzerinde kaplama
<b>Kurşun (II) klorür</b>	Kurşun tuzları, kurşun kromat pigmentleri, analitik reaktif
<b>Kurşun (II) kromat</b>	Endüstriyel boyalar, kauçukta, plastiklerde ve seramik kaplamalarda pigment
<b>Kurşun (II) tetrafloroborat</b>	Elektrokaplama kurşunu için tuz
<b>Kurşun (II) iyodür</b>	Baskı, fotoğrafçılık
<b>Kurşun molibden kromat</b>	Analitik kimya, pigment
<b>Kurşun (II) nitrat</b>	Kurşun tuzları, patiska boyama ve baskıda renk sabitleştirici, boya endüstrisinde oksitleyici
<b>Kurşun (II) oksit</b>	Akümülatörler, seramik çimentolar, çömlek ve sırlar, cam, krom pigmentleri, yağ arıtma, cilalar, boyalar, değerli metal cevherlerinin tahlili
<b>Kurşun (II) fosfat</b>	Plastiklerde stabilize edici madde
<b>Kurşun (II) sülfat</b>	Yüksek ısı kararlılığı gerektiren akümülatörler, boyalar, seramikler, pigmentler
<b>Kurşun (II) sülfid</b>	Seramik, kızılötesi radyasyon dedektörü, yarı iletken, seramik sır, kurşun kaynağı
<b>Tetraetil kurşun</b>	Benzinde vuruntu önleyici madde



### 2.3. Kurşunun Toksikokinetik Mekanizması

Kurşunun toksikokinetik mekanizması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (34).



Şekil 2.3. Kurşunun kinetik yolağının özeti (34).

#### 2.3.1. Absorbsiyon

Gastrointestinal (GI) emilim yolu, toksik maddelerin emildiği en önemli yerlerden biridir. Pek çok çevresel toksik madde besin zincirine girer ve GI kanalından besinlerle birlikte emilir. Bu absorpsiyon yeri aynı zamanda toksikologlar için özellikle önemlidir, çünkü yanlışlıkla yutma bir toksik maddeye kasıtsız maruz kalmanın en yaygın yoludur (özellikle çocuklar için) ve kasıtlı olarak aşırı dozlar en sık olarak oral yoldan meydana gelir (34).

İnorganik kurşun neredeyse tamamen solunum yoluyla absorbe edilebilirken, daha büyük partiküller solunum yolunda biriktikten sonra mukosilyer klirens yoluyla orofarinkse doğru hareket ettirilebilir ve yutulabilir (33).

İnorganik Pb, inhalasyon, oral ve dermal maruziyetin sonucunda vücuttan kolayca absorbe edilebilir. Dermal yoldan maruziyet inhalasyon ve oral yoldan

absorpsiyona göre çok daha az etkilidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, organik Pb'nin deri yoluyla absorbe edilebildiğini göstermiştir (33).

### **2.3.2. Dağılım**

Kandaki kurşun %99 oranında hemoglobine bağlı eritrositlerde bulunur, serumda dolaşan kurşunun yalnızca %1'i dokulara dağılmaktadır. Kurşun önce böbrek ve karaciğer gibi yumuşak dokulara dağıtılır ve daha sonra yeniden dağılım yoluyla iskelet ve saçta birikir. Kurşunun kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 30 gündür. Kemikteki kurşun fraksiyonu, çocuklukta vücut yükünün %70'i iken, yetişkinlikte yaklaşık 20 yıllık bir yarılanma ömrüyle %95'e kadar yaşla birlikte artmaktadır.

Kurşunun kemikte birikimi, mesleki maruziyeti olan yetişkinlerde ve gebelik, emzirme, menopoz ve osteoporoz sırasında kemik erimesi nedeniyle kadınlarda değişken olabilmektedir. Kurşun plasentayı geçer, böylece kordon kanı genellikle maternal kan kurşun düzeyi ile ilişkilidir. Beyin de dahil olmak üzere fetal dokularda kurşun birikimi, annenin kan kurşun düzeyi ile doğru orantılıdır (34).

### **2.3.3. Metabolizma**

İnorganik Pb'nin metabolizması, çeşitli protein ve protein olmayan ligandlarla komplekslerin oluşumundan oluşur. Organik Pb bileşikleri, P-450 enzimleri tarafından oksidatif dealkilasyon yoluyla karaciğerde aktif olarak metabolize edilir (33).

### **2.3.4. İtira**

Absorbe edilen kurşunun ana atılım yolu böbreklerdir. Kurşunun renal atılımı genellikle bir miktar renal tübüler rezorpsiyonla birlikte glomerüler filtrat yoluyla olur. Safra yolu yoluyla fekal atılım, emilen kurşunun toplam atılımının üçte birini oluşturmaktadır (34).

Pb'nin eliminasyonu çok fazlıdır ve vücutta değişen alıkonma sürelerine sahip Pb havuzlarını yansıtmaktadır. Kandaki belirgin eliminasyon yarılanma süresi yaşa ve maruz kalma geçmişine göre değişkenlik gösterir ve 1 hafta ile 2 yıl arasında değişmektedir. Pb'nin kemikten eliminasyonu, 10-20 yıllık belirgin bir yarılanma süresi ile gerçekleşmektedir (33).

## 2.4. Kurşunun İnsan Sağlığı Üzerinde Olumsuz Etkileri

İnorganik kurşun, en eski mesleki toksisite oluşturan etkenlerden biri olarak bilinmektedir ve kurşun zehirlenmesi hakkında M.Ö. dönemine kadar uzanmaktadır (35).

Kurşun toksisitesinin bilinen ilk kurbanları, kurşun işçileri ve kurşunlu kaplarda hazırlanan şarap tüketenler olarak bilinmektedir. Üzümlerdeki tanik asidin buruk tadına karşı kurşunun tatlımsı tadından yararlanmak üzere şarap yapımında kullanışlı hale getirilmiştir. Litre başına 20 mg kadar kurşun içeren tatlandırılmış şarap, üst sınıf Romalıların diyetinin önemli bir parçası olarak bilinmektedir. Roma aristokrasisi arasında eşzamanlı doğurganlıktaki azalma ve psikozdaki artış, Roma'nın düşüşünde kurşun zehirlenmesini ima eden spekülasyonları artırmıştır (36). Bundan da öncesine dayanan bir diğer bulgu da Hipokrat'ın M.Ö. 370 yılında bir metal işçisinde şiddetli bir kolik atağı bildirilmesidir. Bunu takiben Nicander, M.Ö. 2. yüzyılda da, kabızlık, kolik, solukluk ve felç belirtilerinin, kurşunun vücut üzerindeki etkisiyle ilişkisini tanımlamıştır (35).

Pliny (MS 23-79), kendi zamanında metal işçilerinde kurşun zehirlenmesinin bilindiğini ve “zararlı tozu teneffüs etmemeleri” için çalışanların yüzlerini gevşek torbalara bağladıklarını belirtmiştir. Dioscorides (MS 100), kurşun bileşiklerinin yutulmasının kolik, felç ve deliryuma neden olduğunu raporlamıştır (35).

İnsanlık tarihi boyunca kurşun zehirlenmesinin ciddi etkileri olduğu bildirilmiştir. Kurşun vücutta absorbe edildikten sonra sinir, hematolojik, renal, kardiyovasküler, GI ve endokrin sistemler dahil birçok organ sistemi üzerinde zararlı etkileri olduğu bilinmektedir (15,16).

### 2.4.1. Nörotoksosite

Kurşunun metal bağlama bölgelerine olan yüksek afinitesi nedeniyle, genellikle güvenli kabul edilen düşük konsantrasyonlarında bile toksisiteye sebep olabileceği bilinmektedir (37). Beyin, kurşun maruziyetine en duyarlı organdır (38).

1991'de Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) kan kurşun tehlike düzeyini 10 µg/dL olarak belirtmiştir (39). Bu seviye Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul edilmiştir. Bununla birlikte, çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar, bu sınırın (<10 µg/dL) altındaki konsantrasyonlarda geri dönüşümsüz nörolojik değişikliklerin

varlığını göstermiştir; bu da hücrel ve moleküler kanıtlara dayalı olarak kurşun toksisitesi için güvenli bir eşik olmadığına işaret etmektedir (37).

Bir çocuğun gelişen beyinde, beyin korteksindeki sinaps oluşumu kurşun maruziyetiyle beraber büyük ölçüde etkilenmektedir. Kurşun ayrıca nörotransmitterler de dahil olmak üzere nörokimyasalların gelişimini ve iyon kanallarının organizasyonunu engellemektedir (34). Kurşun zehirlenmesi aynı zamanda nöron miyelin kılıfının kaybına, nöron sayısının azalmasına, nörotransmisyonun engellenmesine ve nöron büyümesinin azalmasına neden olmaktadır (16). Çocukluklarında yüksek kurşun düzeylerine maruz kalan yetişkinlerin beyinleri de özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRI), prefrontal kortekste azalmış bir hacim görülmektedir (38). Kurşun, kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerinden geçebilmektedir. Çünkü kalsiyum iyonlarının yerine geçebilmekte ve kalsiyum-ATPaz pompaları tarafından alınabilmektedir. Bu mekanizma ile sinaps oluşumunu engellemektedir (16).

25 ve 60 µg/dL'den yüksek kan kurşun düzeyleri, gecikmiş refleks, sinirlilik ve konsantrasyon güçlüğü gibi nöropsikiyatrik etkilere yol açarken, motor sinir iletimini yavaşlatmakta ve baş ağrısına neden olmaktadır (16). Akut ensefalopati, çocuklarda 80-100 µg/dL kan kurşun konsantrasyonlarında ve yetişkinlerde 100-120 µg/dL kan kurşun konsantrasyonlarında ortaya çıktığı bildirilmiştir (4).

Fetüs ve pediatrik popülasyon ve fetuslar, kurşunun toksik etkilerine maruziyette daha fazla risk altındadır. Üreme kapasitesine sahip kadın işçiler için kurşunun toksik kabul edileceği sınır, erkeklerden önemli ölçüde daha düşük olmasının ana nedeni de budur. Çocuklarda kurşuna maruz kalmanın güvenli bir seviyesinin olmadığı belirtilmiştir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar, kandaki kurşun konsantrasyonlarındaki artışın çocuklarda IQ seviyelerinde düşüşe neden olduğunu öne sürmektedir (40). Hatta kurşuna maruz kalma ile IQ'daki düşüşler arasındaki ilişki için bir eşik belirlemenin mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun ve işitme bozukluğunun artması, artmış kurşun seviyeleri ile ilişkilidir ve kurşuna maruz kalmanın dengeyi etkileyebileceğine ve periferik sinir fonksiyonunu bozabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır (4).

### 2.4.2. Kardiyotoksisite

Kurşunun kalp üzerindeki etkisi dolaylıdır ve esas olarak kardiyotoksisitesi otonom sinir sistemi yoluyla gerçekleşmektedir. Yüksek kurşun konsantrasyonlarının kan basıncı üzerindeki etkileri mesleki nedenlerle çalışma ortamında çalışanlarda (41) ve hayvan çalışmalarında açıkça gösterilmiştir, ancak genel popülasyondaki etkiler daha az belirgindir. Kurşuna bağlı hipertansiyon ve esansiyel hipertansiyonun ortak bir mekanizmaya sahip olabileceği ileri sürülmüştür (42).

Kan kurşun seviyesi ile kan basıncı arasındaki ilişki, yetişkin erkeklerde en çok sistolik kan basıncı için belirgindir. Kandaki kurşun konsantrasyonunun her 5 µg/dl oranında azalması, sistolik kan basıncında 1,25 mmHg'lik bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (27,43). Kadınlarda ise bu ilişki daha zayıf olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, Nash ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(44), kan kurşun seviyeleri 4,0-31,1 µg/dl olan kadınlarda diyastolik hipertansiyon riski artmış ve genel hipertansiyon riski orta düzeyde artmıştır (27,44). 1995 ve 2001 yılları arasında normotansif hamile kadınlarda kan ve kemik kurşun düzeylerinin etkileri üzerine yapılan bir araştırma, kalkaneus kemiğinde biriken kurşunun her 10 µg/dl artışın sistolik basınçta 0,7 mmHg ve diyastolik basınçta 0,54 mmHg artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (45).

Kurşunun hipertansiyon üzerine etkileri tartışmalı olmaya devam etmektedir ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (4).

### 2.4.3. İmmunotoksisite

Ağır metal olan kurşunun, insanlarda ve diğer türlerde bağışıklık sistemine etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle de çocuklarda gelişmekte olan bağışıklık sistemi kurşunun toksik etkilerine karşı hassastır (46).

Karmaus ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları, okul çağındaki 1.091 çocuğun kurşun düzeyleri ve immünolojik etkileriyle ilgili geniş çaplı bir çalışma yapmışlardır. Kurşunla indüklenen immünotoksisitenin ayırt edici özelliğinin, T yardımcı hücre işlevi dengedeysen Th1 işlevlerinin azalması, Th2 yanıtlarına doğru belirgin bir kaymanın olması ve bu durumun yüksek IgE seviyelerine neden olduğudur. Kurşuna maruz kalan okul çağındaki çocuklarda artmış IgE ve inflamatuvar sitokinler düzeyleri bulunmuştur ve kan kurşun düzeyleri ile çocuklarda

yüksek immünoglobülin-E (IgE) seviyeleri arasında bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (47). Bu nedenle, kurşun immünotoksitesisi, çocukluk çağı astımı için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (46,47)

Deney hayvanlarında kurşunun makrofajları ve T hücrelerini, özellikle CD4+ T hücrelerini hedef aldığı gösterilmiştir. Mesleki maruziyette, kurşunla ilişkili olarak değişen T hücresi alt popülasyonları, azalan immünoglobülin seviyeleri ve azalan polimorfonükleer lökosit kemotaktik aktivitesi yer alır (34,46).

#### **2.4.4. Nefrotoksitesite**

Akut kurşun nefrotoksitesisi proksimal tübüler disfonksiyonuna neden olmaktadır. Kronik kurşun nefrotoksitesisi ise interstisyel fibrozis ve ilerleyici nefron kaybı, azotemi ve böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Kurşun nefropatisinin potansiyel komplikasyonları gut ve hipertansiyon olarak bilinmektedir (48).

#### **2.4.5. Üreme Toksisitesi**

Kandaki kurşunun çok yüksek olduğu konsantrasyonlarda, kurşun güçlü bir düşük nedenidir. Daha düşük düzeylerde, düşükler veya bebeklerin düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (4). 20. Yüzyılın başlarında, İngiltere ve Macaristan başta olmak üzere mesleki olarak yüksek konsantrasyonlarda kurşuna maruz kalan hamile çalışanlarla ilgili raporlar, mesleki kurşun maruziyeti olmayan çalışan hamile kadınlara kıyasla spontan düşüklerde, ölü doğumlarda, erken doğumlarda ve yenidoğan ölümlerinde artış olduğunu tanımlamıştır (49).

McClain ve arkadaşlarının 1974 yılında, kurşun maruziyetinde teratojenik etkileri, sıçanlarda araştırdıkları bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda kurşunun sıçanlardaki embriyotoksik ve fetotoksik etkileri olduğu sıçanlarda kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar aynı zamanda hidrosefali ve anormal sireniform sendromu çalışmaları için kimyasal bir model sağlamıştır (50).

Mesleki maruziyeti olan hem erkek hem de kadınlarda yapılan insan sitogenetik çalışmaları, kurşunun kültürlenmiş lenfositlerde kromozomal aberasyon oranını artırdığını göstermektedir (49).

Son on yılda, erkeklerde >40 µg/dL kan kurşun seviyelerinin düşük libido, düşük semen hacmi ve sperm sayısı, artmış anormal sperm morfolojisi ve azalmış

sperm motilitesi ile bağlantılı olabileceğini ve bunun da üreme fonksiyonunda bozulmaya yol açabileceğine vurgu yapılmaktadır (4).

#### **2.4.6. Karsinojenite**

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) verilerine göre, daha önce inorganik kurşun bileşikleri Grup ve organik kurşun bileşikleri Grup 3'te sınıflandırılmaktaydı. En son yayınlanan IARC verilerinde inorganik kurşun bileşikleri Grup 2A'ya alınmıştır ve organik kurşun bileşikleri ise Grup 3'te sınıflandırılmaktadır (51).

Muhtemel kanser oluşum mekanizmaları; rejeneratif onarım, DNA sentezinin veya onarımının inhibisyonu, DNA'da oksidatif hasar ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu, transkripsiyonel düzenleyicilerde çinko yerine kurşun ikamesi, DNA bağlayıcı proteinler ile etkileşim ve anormal gen ekspresyonudur (34).

1984'ten 1992'ye kadar ABD'de malign olmayan hastalıktan ölen 27.060 beyin kanseri vakası ve 108.240 kontrolle yapılan bir epidemiyolojik çalışma, kurşuna mesleki maruziyet ile beyin kanseri arasında potansiyel bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir (52).

Çalışma popülasyonu, 1973-1983 yılları arasında, kurşun ve motor egzozuna birlikte maruz kalan 20.700 işçiden oluşan bir başka çalışmada ise, kan kurşun düzeyleri yükselmiş olanlar arasında genel kanser insidansında 1,4 kat artış olduğu ve akciğer kanserindeki artış oranının ise 1,8 kat olduğu bulunmuştur (53).

#### **2.4.7. Hematotoksisite**

Kurşunun, artan üriner porfirinler, koproporfirinler,  $\delta$ -aminolevulinik asit (ALA) ve çinko-protoporfirinden anemiye kadar çok sayıda hematolojik etkisi vardır (33).

Kurşunun hematopoetik sistem üzerindeki etkileri, hemoglobin sentezinde azalma ve anemi ile sonuçlanır. Anemiye, artan membran kırılabilirliği ve azalmış hemoglobin sentezine bağlı olduğu düşünülen azalmış eritrositlere neden olan çeşitli mekanizmalar tetik çeker (27).

Kurşunun en önemli etkileri,  $\delta$ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) ve ferroşelataz enzimlerinin inhibisyonudur. ALAD, forfobilinojen oluşturmak için iki

ALA biriminin yoğunlaşmasını katalize eder. ALAD'ın inhibisyonu, ALA'nın birikmesine neden olur. Ferroşelataz, "hem" oluşturmak için demirin protoporfirin halkasına girmesini katalize eder. Ferroşelatazın inhibisyonu, hemoglobinin molekülündeki hemin yerini alan protoforfirin IX'un birikmesine neden olur ve protoporfirin IX içeren eritrositler dolaşırken çinko, genellikle demir tarafından işgal edilen bölgede şelatlanır. Çinkoprotoporfirin içeren eritrositler yoğun bir şekilde floresans verir ve kurşun maruziyetini teşhis etmek için analitik olarak kullanılabilir. Anemi yalnızca çok belirgin kurşun toksisitesi vakalarında ortaya çıkar ve demir eksikliğinde olduğu gibi mikrositik ve hipokromiktir. Periferik kandaki ALAD'daki değişiklikler ve ALA'nın idrarla atılımı, kan kurşun düzeyleri ile ilişkilidir ve kurşun maruziyetinin erken biyokimyasal indeksleri olarak işlev görür (33).

Aşağıdaki hematolojik etkiler kan kurşun düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir:

**Kan kurşun düzeyi  $\leq 10$   $\mu\text{g/dL}$ :**

$\delta$ -ALAD'ın inhibisyonu.

Azalmış kan hemoglobini.

Azalmış trombosit sayısı.

Erişkin erkeklerde azalmış plazma EPO'su.

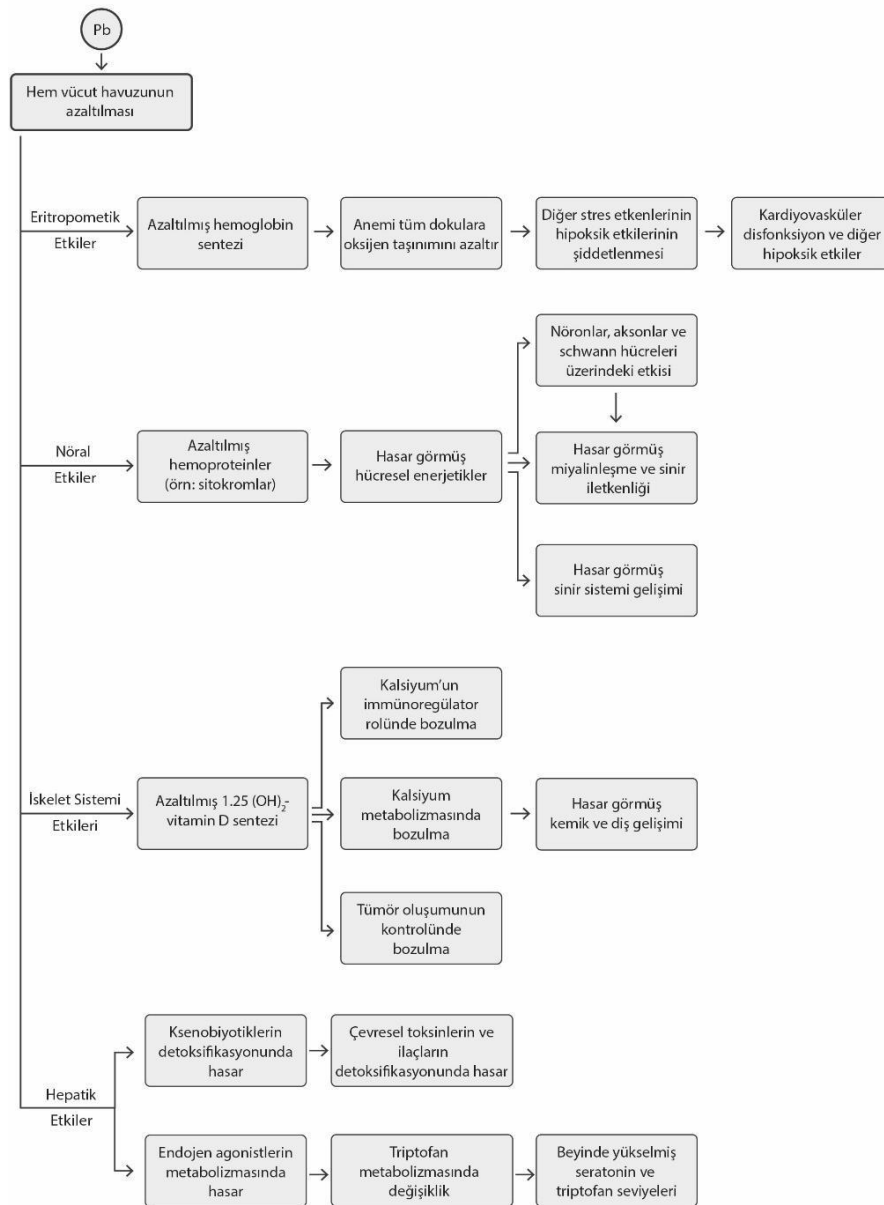
**Kan kurşun düzeyi  $> 10$   $\mu\text{g/dL}$ :**

Anemi ve azalmış kan hemoglobini.

Diğer eritrosit enzimlerinin aktivitesinde azalma (pirimidin 5'-nükleotidaz veya kırmızı kan hücresi zarı  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  ATPaz) (33).

Kurşun'un hematolojik sisteme olan çoklu organ etkileri aşağıdaki şablonda özetlenmiştir (Şekil 2.4.).





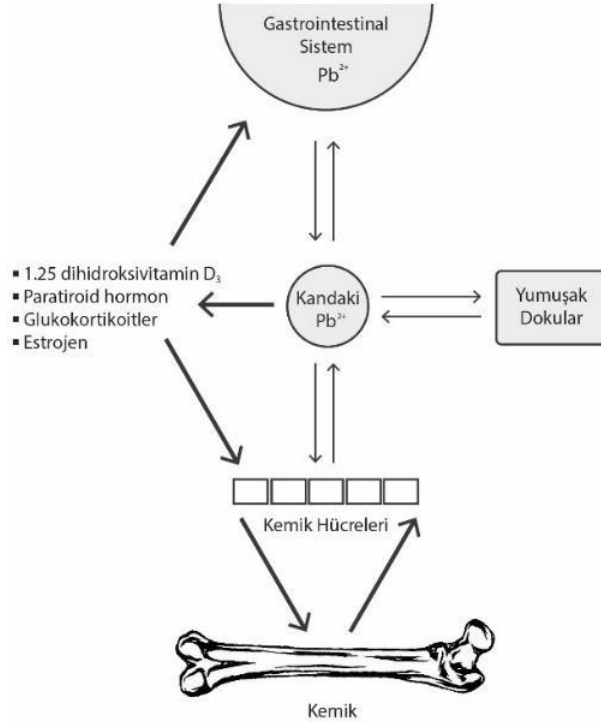
**Şekil 2.4.** Hem vücut havuzunun kurşun ile azaltılmasının çoklu organ etkisi (33).

Dokularda kurşun birikimi, DNA'da kurşunun neden olduğu oksidatif hasarın kanıtları az olmasına rağmen, iplik kopması da dahil olmak üzere oksidatif DNA hasarlarına neden olmaktadır. ALAD, kurşunun toksik etkilerine karşı oldukça duyarlıdır. Kurşuna maruz kalındığında ALA'nın birikmesi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna ve bunun sonucunda oksidatif strese neden olur (54).

### 2.4.8. İskelet Sistemi Toksisitesi

Kurşunun kemiklere olan afinitesi uzun yıllardan beri yaygın olarak bilinse de, iskelet sistemi kurşun toksisitesinin klinik, epidemiyolojik ve deneysel değerlendirmeleri nispeten daha azdır ve genellikle sinir sistemi gibi diğer hedef organlardaki kurşun toksisitesi değerlendirmelerine göre daha nettir (55).

Kurşun, çoğu gelişmiş ülkede ve özellikle kadınlarda hızla artan osteoporoz için de potansiyel bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar, kurşunun kemik döngüsü üzerinde hem dolaylı hem de doğrudan etkileri olabileceğini göstermektedir. Kurşunun dolaylı etkileri, böbrek fonksiyon bozukluğu ve 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla olurken, doğrudan etkileri kemik hücrelerinin hormonal düzenlemeye yanıt verme yeteneğini bozarak osteoblast ve osteoklast fonksiyonu üzerindedir (Şekil 2.5.) Kurşuna maruz kalma ayrıca fetüs ve çocuklarda kemik büyümesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (56).



Şekil 2.5. Kandaki kurşunun iskelet sistemine olan etkileri (55).

Kronik kurşun maruziyeti sonucunda kemikler depo görevi görmekte ve kemiklerde birikim yapmaktadır. Mesleki açıdan kurşun maruziyeti olan kişilerde kemik mineral yoğunluğu açısından negatif bir korelasyon ve kemik yıkımında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna göre kronik kurşun maruziyeti ve kemik yıkımı arasında önemli bir ilişki olduğu düşünülmektedir (2).

#### **2.4.9. Gastrointestinal Sistem Toksisitesi**

Kurşun kolik, şiddetli kurşun zehirlenmesinin önemli bir gastrointestinal semptomudur ve karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, kabızlık ve kramplarla karakterizedir. Akut zehirlenme dışında günümüzde nadiren görülmektedir (34).

#### **2.5. Kurşun Maruziyeti ve Zehirlenmesi**

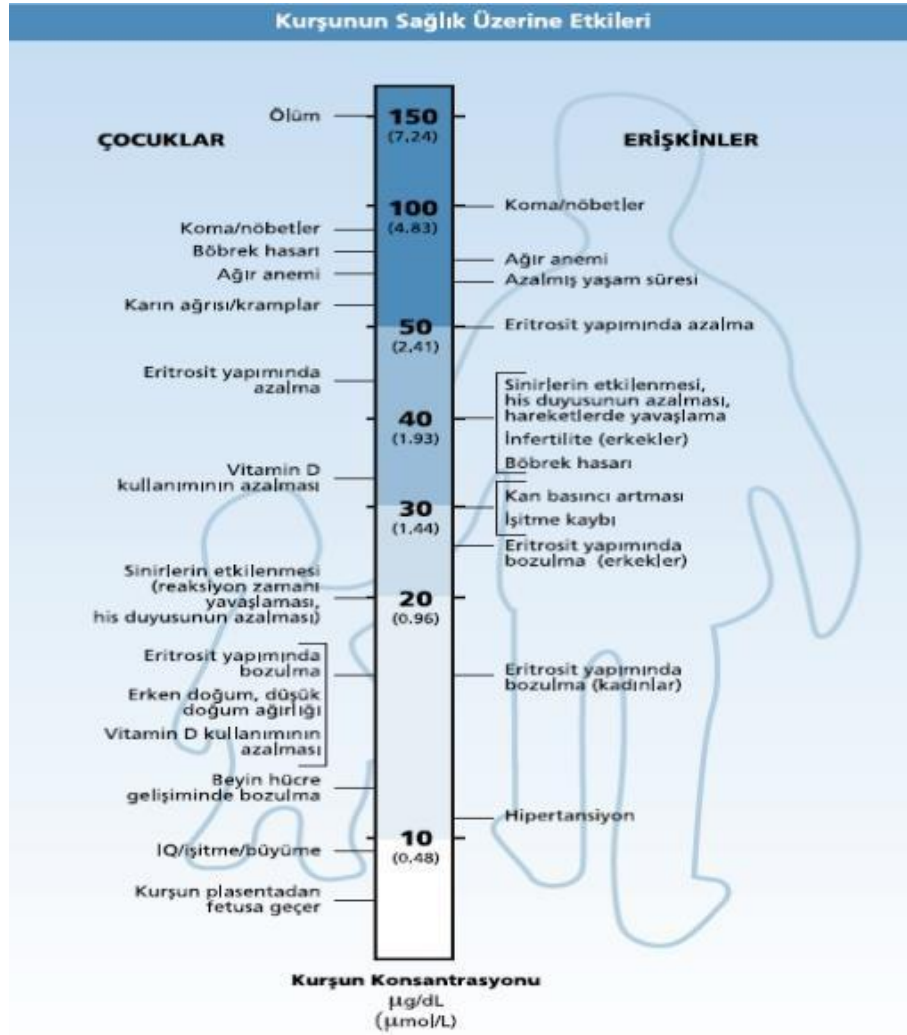
Çocuklarda kurşun maruziyet genellikle kurşun bazlı boyalar ve kontamine toprak dahil olmak üzere kurşun içeren materyalin oral olarak alınmasının bir sonucudur. Özellikle 18-36 aylık çocuklar, artan el-ağız aktiviteleri nedeniyle kurşuna maruz kalmaya yetişkinlere göre daha duyarlıdır. Çocuklar, organ gelişiminin yetişkinlerden daha aktif olması ve olgunlaşmamış kan-beyin bariyerine sahip olduklarından dolayı kurşundan kaynaklanan toksisiteye daha duyarlıdır. Kurşuna maruziyeti, çevre kirlenmesi dışında halen kurşun kaplama su tesisatı bulunan konutlardaki musluk suyu kirliliğinden de kaynaklanabilmektedir (15).

Yetişkinlerde kurşuna maruz kalma, genellikle birçok meslekte solunum yolu yoluyla meydana gelir. Bu mesleklerden bazıları; pil ve araba aküsü fabrikası işçisi, metal kaynakçısı, ressam, inşaat işçisi, kurşun madencisi, atış poligonu işçisi, cam üfleyici ve gemi yapımcısıdır. Yetişkinlerde kurşun zehirlenmesinin bir başka kaynağı, kurşun içeren borularda damıtılmış olan “kaçak alkollerin” içilmesidir. Kurşunlu benzine maruz kalmak organik kurşun maruziyetini artıran bir başka kaynaktır (15).

Tablo 2.3.’te kurşun toksisitesine neden olan çevresel kaynaklar listelenmiştir (57). Şekil 2.6.’da ise temas kaynağı farklı olsa da kurşunun insan üzerinde oluşturduğu toksik etkiler, kan kurşun düzeyleri ile özetlenmiştir (58).

**Tablo 2.3.** Kurşun zehirlenmesinin çevresel kaynakları (57).

Kaynaklar	Öğeler
<b>Boyalar/Tozlar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tadilat veya yenilemeden kaynaklanan kurşun içeren toz</li> <li>• Bozulmuş kurşun bazlı boyadan kaynaklanan ev tozu</li> </ul>
<b>Toprak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yıpranmış kurşun boya ile kontamine olmuş açık alanlar</li> <li>• Endüstri emisyonları</li> <li>• Kurşunlu benzin kullanımının yüksek olduğu araç yolları</li> </ul>
<b>Hava</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurşunlu benzin (önceden en baskın kaynak)</li> <li>• Endüstriyel emisyon (şu an havadaki en fazla kurşun kaynağı)</li> </ul>
<b>Su</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurşunla lehimlenmiş borular ve vanalar, su ısıtıcılar ve tencereler</li> <li>• Su soğutucular</li> </ul>
<b>Besin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurşun lehimli kutular</li> <li>• Baskı mürekkebinde kurşun bulunan plastik gıda torbaları</li> <li>• Diyet takviyeleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sindoor (boya olarak kullanılan turuncu renkli toz)</li> <li>Kozhambu (Hindistan kaynaklı baharatlar)</li> <li>Swanuri&amp;Kharchos (Gürcistan Cumhuriyeti baharatları)</li> <li>Lozeena (Irak kaynaklı baharatlar)</li> <li>Kırmızı biber (kurutulmuş, olgun tatlı biberlerden elde edilen kırmızı, toz çeşni)</li> <li>“Moonshine” viski ve kurşun folyo kaplı şaraplar</li> </ul> </li> <li>• Kontamine gıda maddeleri: evde yetiştirilen sebzeler, kalsiyum takviyeleri, un, şeker</li> <li>• Anne Sütü</li> </ul>



**Şekil 2.6.** Kurşunun insan sağlığı üzerine etkileri (58).

## 2.6. Kurşun Maruziyetinin Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Kurşuna maruz kalmayı test etmek için farklı biyolojik doku ve sıvı örnekleri (anne sütü, kan, idrar, kemik, diş, saç ve tırnak) kullanılabilir. Tanıda bazal EKG, tam biyokimya analizi, batın ultrason, kemik dansitometresi, kan ve idrarda kurşun değerlerinden yararlanır (16).

Kurşun zehirlenmesi teşhisi konulduktan hemen sonra, tedavi öncesindeki ilk ve en kritik adım, hastaların maruziyet alanından uzaklaştırılması ve ardından olası kurşun kaynaklarının ortadan kaldırılmasıdır, yani çevresel hijyenin sağlanmasıdır (59).

Çocukların ellerini sık sık yıkamak ve ayrıca kalsiyum ve demir alımını artırmak tavsiye edilmektedir. Çocukların ellerini ağızlarına sokmama konusunda

uyarılması ve böylece kurşunla zehirlenme olasılığının azaltılması önerilmektedir. Evde sık sık hava sirkülasyonunu sağlamak ve güneşlikler ve mücevher gibi kurşun içeren nesnelerin evde kullanımını ve/veya varlığını ortadan kaldırmak da maruz kalmaları önlemeye yardımcı olabilmektedir. Eski evlere takılan kurşun veya sıhhi tesisat lehimi içeren ev boruları, içme suyu yoluyla kurşun kirlenmesini önlemek için değiştirilmelidir. Sıcak suyun, soğuk suya göre daha yüksek kurşun seviyeleri içerdiğine inanılmaktadır, bu nedenle ev kullanımı için çoğu işlemde soğuk suyun sıcak suya tercih edilmesi önerilmektedir (16).

Kurşun zehirlenmesinde antidotal tedaviler etkindir. Tablo 2.4.'te kullanılan antidotlar, dozları ve hasta seçimi için kullanılan göstergeler sunulmuştur (60).

**Tablo 2.4.** Kurşun zehirlenmesinde kullanılan antidotlar ve dozları (60)

Antidot	Önerilen Doz	Gösterge
<b>Dimerkaprol (Dimerkaptopropanol, British Anti-Lewisite, BAL)</b>	25 mg/kg/gün, IM	Kan Kurşun Düzeyi >70 µg/dL  Klinik ensefalopati bulgusu olanlar
<b>Kalsiyum disodyum-EDTA</b>	50 mg/kg/gün  Tek doz infüzyon 5 gün boyunca her 8 saatte bir 10 mg/kg, oral	Kan Kurşun Düzeyi >45 µg/dL
<b>Süksimer (2,3- Mezodimerkaptosüksinik asit, DMSA)</b>	8 saatte bir oral olarak 10 mg/kg, ardından 14 gün boyunca her 12 saatte bir 10 mg/kg  Maksimum doz: 1500 mg/gün	Kan Kurşun Düzeyi >45 µg/dL
<b>D-Penisilamin</b>	4 ile 12 hafta boyunca oral olarak günde 20-100 mg/kg	Kan Kurşun Düzeyi >45 mcg/dL

Tablo 2.4.'te verilen kurşun zehirlenme tedavisinde kullanılan antidotların neden olduğu istenmeyen etkiler Tablo 2.5.'te gösterilmiştir (60).

**Tablo 2.5.** Kurşun zehirlenmesinde kullanılan antidotların istenmeyen etkileri (60).

<b>Antidot</b>	<b>Kontrendikasyon</b>	<b>Yan Etkiler</b>
<b>Dimerkaprol</b>	Karaciğer yetmezliği durumunda kesilmelidir. Yer fıstığı alerjisi	Enjeksiyon bölgesinde ağrı Glukoz-6-fosfataz (G6PD) eksikliği nedeniyle hemoliz hastaları Demir ile verildiğinde toksik kompleks oluşumu
<b>Kalsiyum Disodyum EDTA</b>	Anürik hastalarda kullanılmamalıdır.	Proteinüri Hematüri Hiperkalsemi Ateş, titreme, halsizlik, susama, mide bulantısı, kusma ve hipokalemi
<b>Süksimer</b>	Karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı takip edilmelidir.	Hafif GI semptomlar, genel halsizlik, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, hemoglobin seviyelerinde azalma ve geri dönüşlü nötropeni Aşırı duyarlılık reaksiyonları
<b>D-Penisilamin</b>	Aşırı duyarlılık reaksiyonları	Tersinir lökopeni, hafif trombositopeni, eozinofili, anjiyoödem, ürtiker, bulantı, kusma, proteinüri, mikroskopik hematüri ve idrar kaçırma

### 2.7. Neopterin: Giriş ve Tarihçesi

1889 yılında Hopkins, kelebeğin kanatlarından bir pigment izole etmiştir. Bu çalışma, 1936'da bu pigmentlere pteridinler adını veren Wieland & Schopf tarafından devam ettirilmiştir. "Pteridin" kelimesinin kökeni Yunanca'da kanat anlamına gelen "pteron"dan gelmektedir. Purmann'ın, ksantopterin, izoksantopterin ve lökopterin adı verilen üç böcek pigmentinin bisiklik nitrojen halka pirazino- (2,3-d) -pirimidin içerdiğini gösterene kadar bu bileşiklerin yapılarını açıklama girişimleri başarısız olmuştur. Bisiklik nitrojen halka sistemi pirazino- (2,3-d) -pirimidin artık Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC)'ne göre "pteridin" olarak adlandırılmaktadır (22).

Neopterin, 1963 yılında arı larvalarından, işçi arılardan ve arı sütünden izole edilmiştir. Başlangıçta, H. Rembold yeni bileşiği, bal arılarından (Latince, Apis) izole etmiş ve bir pterin yapısına sahip yeni (Latince, novum) bir molekül olduğunu

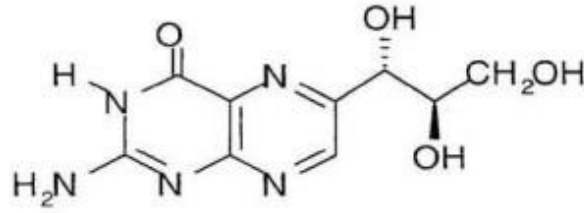
belirtmek için 2-amino-4-hidroksi- (eritro-1', 2', 3'-trihidroksipropil) – pteridin, kısaca “novapterin” olarak adlandırmayı amaçlamıştır. Bileşik nihayetinde pteridin araştırmalarında yeni (Yunanca, neo) bir çağ başlatabileceğini belirtmek için “neopterin” olarak adlandırılmıştır (22).

1967 yılında Sakurai & Goto, 500 litre insan idrarından 25 mg neopterin izole etmiştir (23). 1979 yılında Helmut Wächter ve çalışma arkadaşları, kötü huylu (malign) hastalıkları olan hastalarda ve ayrıca virüs enfeksiyonu olan hastalarda neopterin konsantrasyonlarının arttığını açıklamış ve böylece neopterin ölçümlerinin uygulanması için çok daha geniş bir alan açmışlardır (24,25). Bir tümör belirteci ararken, elde edilen ilk sonuç başlangıçta oldukça hayal kırıklığı yaratmıştı, ancak sonunda bu bulgu, neopterin tayininin dikkate değer çeşitlilikteki uygulamalarının temelini oluşturmuş ve bağışıklık yanıtı ile hastalıkların patogenezi arasındaki karmaşık ilişkinin anlaşılmasına da katkıda bulunmuştur (24). Ayrıca, bulaşıcı komplikasyonlar olsun veya olmasın doku reddi sırasında neopterin seviyeleri artmaktadır. Bir hastalık belirteci olması özelliğinden dolayı, neopterin ölçümleri kan ve organ donörü taramaları için önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir (25).

### **2.7.1. Neopterin: Kimyasal Yapı ve Biyosentezi**

Neopterin, (2-amino-4-hidroksi-6- (D-eritro-1', 2', 3'-trihidroksipropil) pteridin) olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.7.) (24). Suda, organik çözücülerden daha iyi çözünmektedir. Neopterin ve hidrojene formları, her biri ayrı ayrı ultraviyole spektrumları veya ultraviyole absorpsiyonu ile belirlenebilmektedir. Neopterin aromatikdir ve tamamen oksitlenmiş formunda güçlü bir şekilde floresans vermektedir, bu nedenle doğal floresans kullanılarak yüksek hassasiyetle ölçülebilmektedir. İndirgenmiş türleri, 7,8-dihidroneopterin ve 5,6,7,8-tetrahidroneopterin ise floresans vermemektedir. Floresans ölçümünden önce neopterin oksidasyon gerekir. Neopterin ve biopterin gibi 6-substitüe pterinlerin indirgenmiş formlarının reaktivite ve redoks potansiyelleri hemen hemen aynıdır (61).

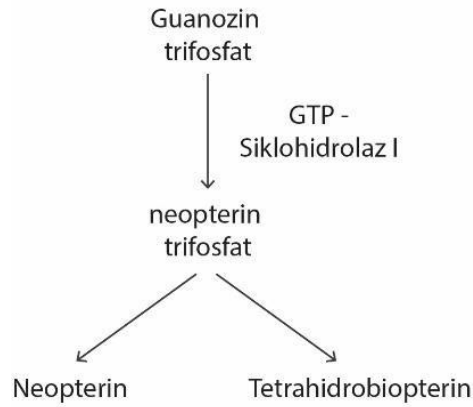




**Şekil 2.7.** (6- (D-eritro-1', 2', 3'-trihidroksipropil) -pteridin)

Biyosentetik olarak neopterin, guanozin trifosfattan (GTP) elde edilir (Şekil 2.8.). GTP-siklohidrolaz I, pteridin biyosentetik yollarının anahtar ara ürünü olan 7,8-dihidroneopterin trifosfat oluşturmak üzere pürinin imidazol parçasını böler. 7,8-dihidroneopterin trifosfatın defosforilasyonu 7,8-dihidroneopterine neden olur ve bu daha sonra neopterine oksitlenir (62).

T yardımcı hücre olan  $T_H-1$  tipi sitokin olan interferon-gama ( $IFN-\gamma$ ), GTP siklohidrolaz I aktivitesinin ve dolayısıyla insan makrofajlarında neopterin oluşumunun en güçlü indükleyicisidir. İnterferonlar, tip I interferonlara ( $IFN$ -alfa ve  $IFN$ -beta) ve immün tip II veya  $IFN-\gamma$  alt tipine ayrılır. İnsanlarda  $IFN-\gamma$  ana kaynağı, yalnızca  $CD4+$  ve  $CD8+$  T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi belirli T lenfosit alt kümelerini içeren belirli sayıda hücre tipiyle sınırlıdır. Neopterin konsantrasyonları  $IFN-\gamma$  aktivitesini yansıttığından, neopterin, özellikle T-lenfositler ve NK hücreleri gibi  $IFN-\gamma$  üreten hücrelerin aktivitesini yansıtan sistemik immün aktivasyonun biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, makrofajların  $IFN-\gamma$  ile indüklenen aktivasyonuna bağlı neopterin üretimi, sadece makrofaj aktivitesini değil, aynı zamanda hücrel immün yanıtlarda yer alan diğer hücre popülasyonlarının aktivasyon durumunu da yansıtır. Bu sebeple neopterin, hücrel bağışıklık sistemi aktive edildiğinde insan vücut sıvılarında oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Benzer şekilde, neopterin konsantrasyonlarının ölçülmesi, bağışıklık aktivasyonunun derecesinin hassas bir şekilde izlenmesine izin verir ve vücut sıvılarındaki  $IFN-\gamma$  protein seviyelerinin doğrudan analizine kıyasla daha üstün görünmektedir (63).



**Şekil 2.8.** Neopterin Biyosentez Yolağı (62).

### 2.7.2. Neopterin: Belirleme Yöntemleri

Neopterin, interferon- $\gamma$  ile uyarılan insan monositleri / makrofajları tarafından üretilmesi nedeniyle, serum, serebrospinal sıvı veya idrar gibi vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonlarının ölçülmesi, Th-1'den türetilmiş hücrel immün aktivasyonu hakkında bilgi sağlamaktadır (64).

Neopterin biyokimyasal olarak inerttir ve insan organizmasındaki yarı ömrü sadece renal atılımı ile ilişkilidir (63). Serumdaki neopterin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, böbrek fonksiyonları normal olduğu sürece idrar seviyelerindeki karşılık gelen değişikliklerle yansıtılmaktadır (65). Neopterin aksine sitokinler, biyolojik yarılanma ömürlerinden dolayı tanınabilirlikleri sorunludur: Örneğin IFN- $\gamma$  gibi sitokinler, hedef yapılara çok hızlı bir şekilde bağlanmakta veya çözünür reseptörler tarafından nötralize edilir. Bu nedenle, lokal olarak oluşan sitokinler genellikle kan dolaşımına erişemez ve rutin laboratuvar göstergesi olarak iyi birer seçim değildir (63).

Neopterin, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve radyoimmünoassay (RIA) ile ölçülebilir. Her iki yöntem de karşılaştırılabilir sonuçlar sağlar. Ayrıca, ticari olarak temin edilebilir bir enzim bağlı immünoorbent analizi (ELISA) testi ile de neopterin düzeyleri ölçülebilir. Örnekler 2–8 °C'de 24 saate kadar veya 6 aya kadar -20 °C'de dondurularak ve oksidasyon olmaması için ışıktan korunarak buzdolabında saklanabilir (22).

### 2.7.3. Neopterin: Klinik Önemi

Neopterin, onu üreten ve vücut sıvılarına salınan monosit /makrofajların aktivitesi ile ilişkilidir. Bu hücrelerin ürettiği neopterin miktarı ile hidrojen peroksit salma kapasiteleri arasında da yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle neopterin konsantrasyonları, bağışıklık sisteminin aktivasyonunun neden olduğu oksidatif stres seviyesini de yansıtır. Hücresel immün sistem aktif olduğu zaman, aktive edilmiş yardımcı T lenfositlerin ( $T_H-1$ ) ve doğal öldürücü hücrelerin salgıladığı IFN- $\gamma$ 'nın monosit/makrofajlardan neopterin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Neopterin konsantrasyonunun vücut sıvılarında INF- $\gamma$  varlığını yansıtmaktadır (66,67). Hafif alkali pH'ta (pH 7,5) neopterin, hidrojen peroksit ve kloramin-T aktivitesini artırdığı iç vitro olarak gösterilmiştir (22).

Neopterin türevlerinin potansiyel bir başka rolüne işaret etmiştir. Örneğin, yüksek 7,8-dihidroneopterin konsantrasyonlarının başka oksidan/antioksidan dengesini bozduğu ve insan hücrelerinin apoptozuna yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca 7,8-dihidroneopterin insan immün yetmezlik virüsünün (HIV-1) gen ekspresyonunun indüksiyonunda etkili olduğu bulunmuştur. Neopterin ve 7,8-dihidroneopterin, nitrik oksit aracılı olmayan apoptoz indükleyicileridir (22).

Neopterin, in vitro vasküler düz kas hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) gen ekspresyonunu da uyarmaktadır. Bunun sebebi, neopterin hücre içi redoks durumunu modüle ederek NF-kappa B alt birimlerinin çekirdeğe translokasyonunu aktive etmesidir (22). Kan damarlarında, ateroskleroz sürecinde, yüksek seviyelerde neopterin bulunması, apoptotik hücre ölümü ve nitrik oksit oluşumunun sinerjik bir etkisidir. Apoptozun aterosklerozdaki kesin rolü bugüne kadar net olmasa da iNOS gen ekspresyonunun neopterin tarafından uyarılması, bu koşullar altında programlanmış hücre ölümüne doğru önemli bir adımı temsil etmektedir. Aterosklerozun erken safhasında, plak büyümesinin yararlı bir sınırlanmasına sebep olurken, sonraki aşamalarda, apoptoz, masif plakların dengesizleşmesine ve pro-trombotik durumu teşvik edebilmektedir (25).

Vücut sıvılarında neopterin ölçümü, enfeksiyonların reddi gibi immünolojik komplikasyonların gelişimini tahmin etmek için klinik değer taşımaktadır. Virüs, parazit ve fakültatif hücre içi bakterilerle enfeksiyonlar sırasında da hastalarda neopterin düzeylerinde artış gözlenmektedir. Viral enfeksiyonların seyri sırasında,

neopterin seviyeleri inkübasyon süresi boyunca artar ve antikör seviyeleri ölçülebilir hale gelmeden önce pik yapar. *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonlu hastalar genellikle serum ve idrarda normal neopterin seviyelerine sahiptir, ancak Lyme nöroborelyozda beyin omurilik sıvısındaki neopterin seviyeleri oldukça yüksek gözlenir (64).

Yoğun bakım ünitesindeki yatan hastalarda neopterin prognostik bir gösterge olduğu ve kontrol grubuna göre neredeyse idrar neopterin konsantrasyonunun yoğun bakım hastalarında 30 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi neopterin biyogösterge olarak hastalığın derecesi ve gidişatı için kullanılabileceği bildirilmiştir (68).

Otoimmün bozukluğu olan hastalarda idrar ve serum neopterin konsantrasyonları önemli ölçüde artar. Maligniteli hastalarda gözlenen değişken bir neopterin seviyeleri insidansı; hematolojik neoplazileri olan hastalar arasında en yüksek (>%75) ve meme kanseri ve baş ve boyun kanserinde en düşüktür (<%20). Bahsedilen klinik kategorilerde, genellikle neopterin seviyeleri ile hastalığın evresi arasında bir korelasyon mevcuttur. Ayrıca neopterin seviyeleri, tiroid bozuklukları malign tümörler ve hastalıklar ile bulaşıcı sendromlarda prognostik bilgi taşır (64,69,70).

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı nöropsikiyatrik bozuklukları olan hastalar, artan neopterin seviyeleri bulunur; ancak, şizofreni ve depresyon gibi metabolik bozuklukları olan hastalar da neopterin düzeyleri normal veya azalmıştır (64).

Tablo 2.6.'da sağlıklı bir bireyin kanında ve idrarındaki neopterin konsantrasyonları belirtilmiştir.

**Tablo 2.6.** Sağlıklı bireydeki idrar ve serum neopterin değerleri (71).

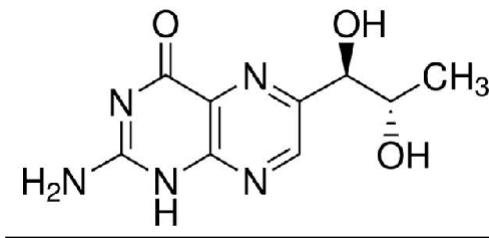
Yaş	Serum Neopterin (nmol/l)	İdrar Neopterin ( $\mu$ mol/mol kreatinin)
	0-15	50-250
1-18	3,5-13,5	40-310
19-75	2,6-8,7	55-220
>75	3,7-19	70-230

## 2.8. Biyopterin

Biyopterin, (1'R,2'S)-biopterin, 2-amino-4-hidroksi-6-(1,2-dihidroksiopropil)pteridin, L-eritro-6-(1,2-dihidroksiopropil)pterin olarak isimlendirilen (Şekil 2.9.), ampirik formülü  $C_9H_{11}N_5O_3$  olan bir pteridin çeşididir (72).

Biyopterin, tetrahydrobiopterinin ( $BH_4$ ) enzimatik olmayan oksidasyonu ile üretilmektedir. Sentez ayrıca T hücreleri, B hücreleri, endotelyum, düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi hücrelerde ve potansiyel olarak karaciğer ve böbrekte gerçekleşir (73).

Biyopterin, insan vücudunda  $BH_4$  şeklinde bulunmaktadır (74). Tetrahydrobiopterin, fenilalanin hidroksilaz, tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz, nitrik oksit sentaz ve alkilgliserol monooksijenaz için doğal bir kofaktördür (75).



Şekil 2.9. Biyopterin kimyasal yapısı

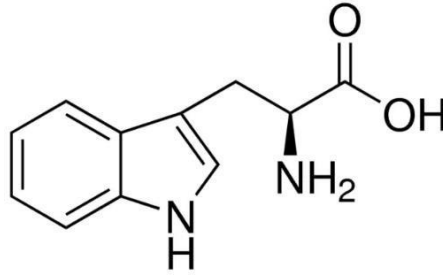
Yüksek sınıflarda her hücre veya doku ilave metabolik ve hücre işlevleri içinde  $BH_4$  içermektedir. Kronik immün sistem aktivasyonu endojen anti-oksidanların kaybına ve oksidatif stres oluşumuna neden olur. İmmün aktivasyonla ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda veya maruziyetlerde  $BH_4$  yararlanımı bozulur. Bu klinik durumlar inflamasyon, immün aktivasyon, TNF-a ve neopterin gibi immün aktivasyon göstergesinin yükselmesi ile ilişkilidir (76).

## 2.9. L-Triptofan

İnsan diyetinin temel bir bileşeni olan L-triptofan (Trp), bir dizi metabolik fonksiyonda kritik öneme sahiptir (77). Hopkins ve Cole, triptofanı kazein proteininden izole ettikten sonra 1900'lerin başında keşfetmişlerdir. Kısa bir süre sonra Ellinger ve Flamand moleküler yapısını belirlemiştir. L-triptofan (yani triptofan), insan vücudunda sentezlenemeyen ve diyetle sağlanması gereken sekiz temel amino

asitten biridir. Bu nedenle de beslenme alışkanlıkları ve düzeyi nedeniyle farklı konsantrasyonlarda bulunur ve yemekle birlikte kolayca düzeyi değişmektedir (77,78).

Şekil 2.10.'da kimyasal yapısı gösterilen L-Triptofan, (S)-2-Amino-3-(3-indolil)propiyonik asit, L-a-amino-3-indolepropiyonik asit olarak isimlendirilen,  $C_{11}H_{12}N_2O_2$  ampirik formülüne sahip bir aminoasittir (79).



**Şekil 2.10.** L-Triptofan kimyasal yapısı

### 2.9.1. Triptofan Metabolik Yolağı

Triptofanın insan vücudundaki başlıca rolü, protein sentezinin bir bileşeni olmasıdır. Triptofan, amino asitler arasında en düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan, nispeten insan vücudunda daha az bulunmaktadır ve protein sentezi sırasında hız sınırlayıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Triptofan aynı zamanda iki önemli metabolik yol olan kinürenin sentezi ve serotonin sentezinin öncüsüdür (77).

#### **Kinürenin sentezi**

Protein sentezinden sonra, triptofanın ikinci en yaygın metabolik yolu, triptofan katabolizmasının yaklaşık %90'ını oluşturan kinürenin sentezidir (78).

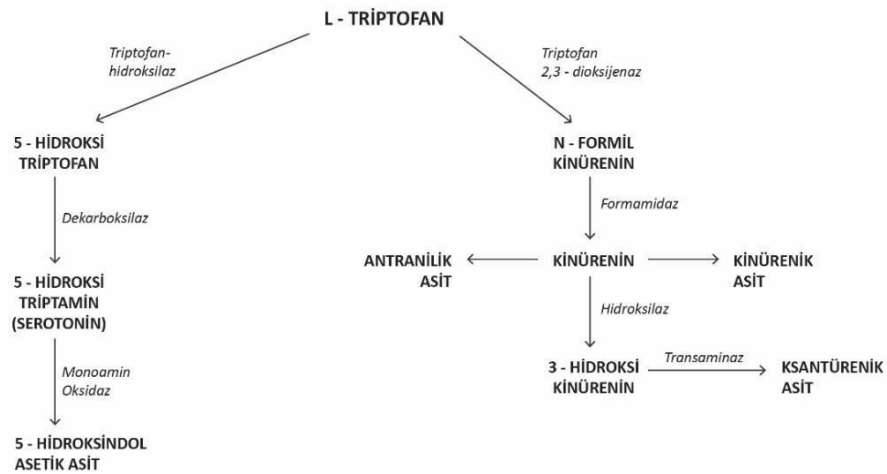
Karaciğerdeki triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO) ve çeşitli dokularda bulunan indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) olmak üzere iki enzim bu yolu başlatır. TDO, glukokortikoidler ve triptofan tarafından indüklenir. IDO ise bağırsak, mide, akciğerler ve beyin dahil olmak üzere çeşitli dokularda ve ayrıca makrofajlar ve monositler içinde bulunur ve interferon gama tarafından indüklenir (78).

Diğer yolların yanı sıra, kinürenin, gözün retinasını ultraviyole (UV) hasarından koruyan bir UV filtresi olarak görev yaptığı bilinmektedir. Bu korumanın etkinliği yaşla birlikte bozulur ve merceğin renklenmesinde ve görme işlevine

müdahale eden normal değişikliklere katkıda bulunur ve bazı kişilerde katarakt oluşumunda rol oynar (77). Triptofan yıkım yolu Şekil 2.11.'de gösterilmiştir (78).

### Serotonin sentezi

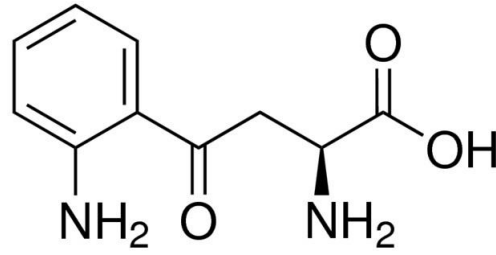
Memeli serotonininin %95'inin gastrointestinal kanalda bulunduğu ve diyetteki triptofanın yalnızca %3'ünün vücutta serotonin sentezi için kullanıldığı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, serotonin sentezi en önemli triptofan yollarından biridir. Diyetteki triptofanın sadece %1'inin beyinde serotonin sentezi için kullanıldığı tahmin edilmektedir, ancak vücudun geri kalanıyla karşılaştırıldığında nispeten düşük beyin serotonin konsantrasyonuna rağmen, bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak geniş bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (77).



Şekil 2.11. Triptofan yıkım yolu (78).

### 2.10. L-Kinürenin

Kinürenin (Kin) molekül ağırlığı 208.21 g/mol olan,  $\beta$ -Antraniloil-L-alanin, L-2-Amino-4-(2-aminofenil)-4-oksobütanoik asit olarak isimlendirilen bir bileşiktir. Ampirik formülü  $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 'tür ve kimyasal yapısı Şekil 2.12'de gösterilmiştir (80).



**Şekil 2.12.** Kinürenin kimyasal yapısı

Kinüreninin büyük bir kısmı triptofan metabolizmasından elde edilmektedir (77). Kinürenin triptofanın yıkım ürünlerinden biridir ve bu yol ile oluşumuna kinürenin yolağı denmektedir. T-hücreler ve lökositler ile aktive olan IFN- $\gamma$ 'nın indüklenmesi,IDO enzimi ile triptofan indol halkasının oksitlenerek açılması ve kinürenine dönüşmesi ile sonuçlanır (81).

### **2.11. İndoleamin-2,3-dioksijenaz Enzimi ve Kinürenin/Triptofan Oranı**

İndoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO), esansiyel bir amino asit olan triptofanı parçalayan 403 amino asitli (82), moleküler ağırlığı yaklaşık 45 kDa olan bir enzimdir (83). IDO, yeterli kinürenin konsantrasyonları ve diğer önemli hücresel aktiviteler için gerekli olan triptofanın yıkımına neden olur (82).

İndoleamin 2,3-dioksijenazın aracılık ettiği triptofan katabolizması, T hücresi aracılı bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar (84). Kinürenin yolağının enzimi IDO'nun artması, triptofan seviyesinin düşmesine ve artan kinürenin sentezine (artmış Kin/Trp oranı) neden olmaktadır (85).

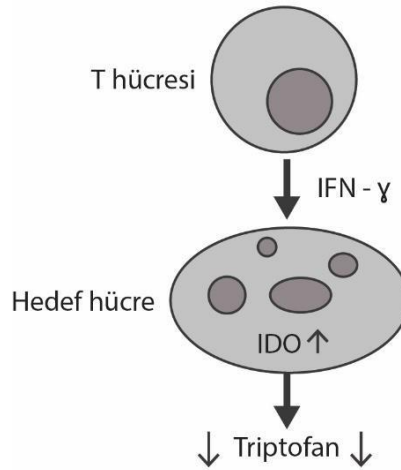
Kinürenin yolu ilk olarak 1853'te triptofanla beslenen hayvanlardan salgılanan ürünlerin saptanmasıyla belirlenmiştir. Sonraki yüzyılda, kinürenin yolağının kimyasal dönüşümlerini, ilgili enzimleri ve olası hastalık ilişkilerini belirlemek için çok çalışma yapılmıştır (86,87).

Şekil 2.13'de gösterildiği gibi, IFN- $\alpha$  tarafından kinürenin yolu aktivasyonunun, beyin omurilik sıvısındaki triptofan konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürmediği, ancak kinürenin yolu metabolitlerinin, yani kinürenin, kinurenik asit ve kinolinik asit (QUIN), konsantrasyonlarını artırarak beyin omurilik sıvısında inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (88). Kinürenin yolu aktivasyonunun neden



olduğu inflamasyon, kemoterapi gören hastaların yanı sıra depresyondan muzdarip bazı hastaların tedavi direncinde de rol oynadığı bildirilmektedir (86).

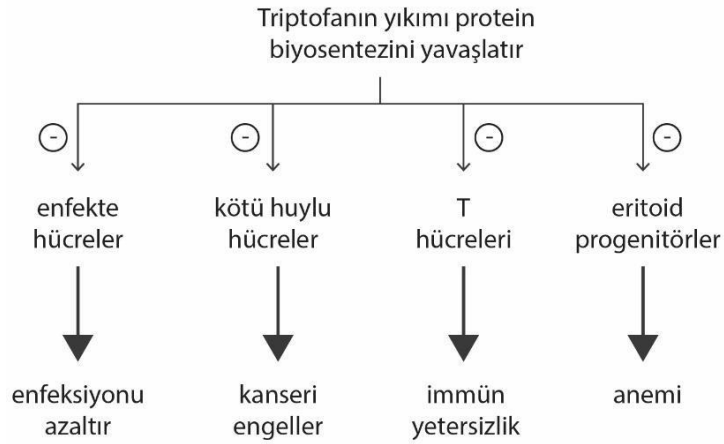
Kinürenin yolunun ilk ve hız sınırlayıcı basamağı TDO veyaIDO tarafından katalize edilir. TDO, çoğunlukla hepatik dokuda bulunan substrat seçiciliğine sahip bir homotetramer iken, IDO çoğu dokuda bulunan çok daha az özgülüğe sahip bir monomerdır (86,89). Özellikle, IDO, sitokinler tarafından aktive edildiğinden ve bazı anti-enflamatuar etkilere sahip görüldüğünden, bağışıklık sistemi ile kinürenin yolu arasında bir bağlantı olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Aynı zamanda IFN- $\gamma$ 'nın tümör baskılayıcı özelliğinde de rol oynamaktadır. Antijen sunan hücrelerin IFN aracılı aktivasyonunu takiben, IDO'nun indüksiyonu ve kinürenin sistemi, homeostazı koruyucu bir etki göstermektedir. T hücre fonksiyonlarının inhibisyonu, düzenleyici T hücrelerinin aktivasyonu ve NK hücrelerinin inhibisyonu, IDO ve kinüreninin immünosüpresif etkisinde önemli faktörler arasındadır. Sitokinler (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4 ve IL-23) ile kinürenin yolağı arasında önemli bir bağlantı vardır ve Th-1/Th-2 sitokin profilindeki bir dengesizliğin nörolojik veya psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği bilinmektedir (90).



**Şekil 2.13.** IFN-  $\gamma$ , makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve diğer çeşitli hücrelerde IDO enzimini indükler (87).

Triptofan, protein sentezi için gerekli olduğundan, bu esansiyel amino asidin azalması, protein biyosentezini ve ardından patojenlerin ve çoğalan hücrelerin

büyümesini durdurur (Şekil 2.14.). Sonuç olarak, triptofan tükenmesi, immün yanıt sırasında IFN- $\gamma$  tarafından indüklenen bir savunma mekanizması olarak kabul edilir. Bu teori, bir antimikrobiyal veya antitümöral efektör mekanizma olarak hareket etmektedir. Hücre içi patojenlerin veya malign hücrelerin büyümesini sınırlamaktadır.IDO'nun aktivasyonu, T hücrelerinin in vitro ve in vivo tepkisini inhibe edebilmektedir. Özellikle bu durum, enzim makrofajlarda ve dendritik hücrelerde IFN- $\gamma$  tarafından indüklendiğinde doğrudur. Bu nedenle, triptofan yoksunluğuna ek olarak, kinurenin gibi bazı triptofan katabolitlerinin pro-apoptotik etkisi de önemlidir. Bu gözlemler, IDO'nun IFN- $\gamma$  tarafından indüklenen diğer biyokimyasal yollarla birlikte aktivasyonunun, monosit türevli makrofajlar ve dendritik hücrelerin önemli bir anti-proliferatif mekanizmasını temsil ettiği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, uyarılmış T hücrelerinin tepkisini de azaltmakta ve böylece immün yetmezlik gelişimine katkıda bulunmaktadır (87)



**Şekil 2.14.** Triptofan yıkımının biyolojik etkileri (87).

IDO ve TDO bir kofaktör olarak bir hem prostetik grubu kullanan bilinen tek dioksijenazlar oldukları için benzersizdir. Ayrıca IDO, süperoksit dismutaz dışında süperoksidi bir substrat olarak kullanabilen ve onu oksidatif stres tepkisine dahil eden tek enzimdir (86).

BH<sub>4</sub> triptofan hidroksilasyonunda IDO enziminin kofaktörüdür; interferonlar makrofajlarda triptofan yıkımında görev alan IDO enzimini uyararak kinürenine yıkımını sağlar ve eşzamanlı olarak neopterin salımına neden olur. Sonuçta triptofan düzeyleri azalır, kinürenin konsantrasyonu ve neopterin düzeyleri artar ve bu bir döngü olarak gözlenir (91–94).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler Tablo 3.1.'de listelenmiştir.

**Tablo 3.1.** Kullanılan kimyasal maddeler

<b>Kullanılan Kimyasal Maddeler</b>	<b>Firma Adı</b>
Albümin	Sigma-Aldrich
Asetonitril	Sigma-Aldrich
Biyopterin	Sigma-Aldrich
Kreatinin	Sigma-Aldrich
L-Kinürein	Sigma-Aldrich
L-Triptofan	Sigma-Aldrich
Metanol	Merck
Neopterin	Sigma-Aldrich
Neopterin ELISA Kiti	IBL
Perklorik Asit	Riedel-de Haën
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck
Sodyum hidroksit	Merck

##### 3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Tez çalışmasında kullanılan araç ve gereçler Tablo 3.2.'de listelenmiştir.

**Tablo 3.2.** Kullanılan araç ve gereçler

<b>Kullanılan Cihazlar</b>	<b>Firma İsmi ve Modeli</b>
Bilgisayar	HP
Buzdolabı	Arçelik
Derin Dondurucu	Arçelik
Distile Su Cihazı	Baunstead
ELISA Plak Okuyucu	SpectraMax M2
Hassas Terazî	Mettler Toledo, AT201
Manyetik Karıştırıcı	Dottingen 7801
Mikrosantrifüj Cihazı	Hettich, Mikro 22
Otomatik Pipet	Eppendorf Research, Biohit
pH metre	Cyberscan pH 500
Santrifüj	Heraeus
Ultrasonik Banyo	Transsonic 460/H
Vorteks Cihazı	Janke&Kunkel VF 2
Yatay Çalkalayıcı	Edmond Bühler BH 2
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	HP Agilent 1100
Floresans Dedektörü	Agilent, G1321A
Kolon	ACE, C18 silikajel, 250 x 4,6 mm
Otomatik Örnekleyici	Agilent, G 1313A
Ön Kolon	Hichrom, C18 silikajel
Pompa	Agilent, G 1311A
UV Dedektörü	Agilent, G1314A
Yazıcı	Agilent, G1314A

### 3.1.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisinde Kullanılan Stok Çözeltiler

#### 10 µg/mL Neopterin Stok Çözeltisi

0,1 mg neopterin tartılıp deiyonize su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlanmıştır.

#### 10 µg/mL Biyopterin Stok Çözeltisi

0,1 mg biyopterin tartılıp deiyonize su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlanmıştır.

#### L-Kinürein Stok Çözeltisi

2,08 mg L-Kinürein tartılıp deiyonize su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlanmıştır.

#### L-Triptofan Stok Çözeltisi

2,04 mg L-Triptofan tartılıp deiyonize su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlanmıştır.

### **10 µg/mL Kreatinin Stok Çözeltisi**

0,1 mg kreatinin tartılıp deiyonize su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlanmıştır.

### **Albümin Çözeltisi (70 mg/mL)**

700 mg albümin tartılıp, deiyonize su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlanmıştır.

### **1 N Sodyum Hidroksit (NaOH) Çözeltisi**

1 g NaOH tartılıp deiyonize su ile çözülerek 25 mL'ye tamamlanmıştır.

### **Metanol İçeren 15 mM Potasyum Dihidrojen Fosfat Tamponu, pH: 7**

4,082 g Potasyum dihidrojen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) tartılıp bir miktar deiyonize suda çözülmüştür. Tampona 50 mL metanol eklenerek %2,5 (h/h) metanol olması sağlanmıştır. Hazırlanan çözelti 2 L'ye deiyonize su ile tamamlanmıştır. Önceden hazırlanan 1 N NaOH çözeltisi kullanılarak tampon çözeltisinin pH'sı 7 olacak şekilde ayarlanmıştır.

### **Asetonitril İçeren 15 mM Potasyum Dihidrojen Fosfat Tamponu, pH: 6.4**

4,082 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  tartılıp bir miktar deiyonize suda çözülmüştür. Tampona 140 mL asetonitril eklenerek %7 (h/h) oranında asetonitril olması sağlanmıştır. Hazırlanan çözeltinin hacmi deiyonize su ile 2 L'ye tamamlanmıştır. Önceden hazırlanan 1 N NaOH çözeltisi kullanılarak tamponun pH'sı 6.4 olacak şekilde ayarlanmıştır.

### **Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin Standart Çözeltilerinin Hazırlanması**

İdrar neopterin, biyopterin ve kreatinin konsantrasyonlarının eş zamanlı belirlenebilmesi için neopterin, biyopterin ve kreatinin için Tablo 3.3'te gösterildiği üzere 7'şer standart çözelti hazırlanmıştır.

**Tablo 3.3.** Neopterin, biopterin ve kreatinin standart konsantrasyonları

Neopterin ( $\mu\text{M}$ )	Biopterin ( $\mu\text{M}$ )	Kreatinin ( $\mu\text{M}$ )
5	5	50
2,5	2,5	25
1	1	10
0,50	0,50	5
0,25	0,25	2,5
0,10	0,10	1
0,05	0,05	0,50

Neopterin, biopterin ve kreatinin standartları, aşağıdaki molekül ağırlıkları dikkate alınarak hazırlanmıştır.

$m_A$ -Neopterin: 253,22 g/mol

$m_A$ -Biopterin: 237,2 g/mol

$m_A$ -Kreatinin: 113,1 g/mol

#### **Triptofan ve Kinürenin Standart Çözeltilerinin Hazırlanması**

Serum kinürenin ve triptofan konsantrasyonlarının eş zamanlı belirlenebilmesi için triptofan ve kinürenin için Tablo 3.4'te sunulduğu üzere 4'er standart hazırlanmıştır. Her standarda gerektiği miktarda albümin çözeltisinden ilave edilmiştir.

**Tablo 3.4.** Triptofan ve Kinürenin standart çözeltileri

Kinürenin ( $\mu\text{M}$ )	Triptofan ( $\mu\text{M}$ )
2,5	12,5
5	25
10	50
15	75

#### **3.1.4. ELISA Deneyinde Kullanılan Çözeltiler**

Serum neopterin düzeyleri ELISA ticari kit ile belirlenmiştir. Bu kitin içerisinde kullanıma hazır çözeltiler bulunmaktadır; firmanın kullanım kılavuzu

doğrultusunda deney yürütülmüştür. Kitin içerisinde bulunan kullanıma çözeltiler aşağıda belirtilmiştir:

- Enzim Konjugatı
- Analiz Tampon Çözeltisi
- Neopterin Antiserum Çözeltisi
- Substrat Çözeltisi: 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin (TMB), fosfat tamponu ve koruyucu madde içermektedir.
- Reaksiyon Durdurma Çözeltisi: 1 M sülfürik asit içermektedir.
- Yıkama Çözeltisi: Tween ve koruyucu madde içermektedir. 1:20 oranında dilüsyon için 25 mL yıkama çözeltisi, deiyonize su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır.
- Neopterin Standart Çözeltileri: 0; 1,35; 4; 12; 37 ve 111 nmol/L konsantrasyonlarında neopterin standartlarını içermektedir.
- Kontrol Çözeltileri: Neopterin konsantrasyonları 6,2 nmol/L ve 25,3 nmol/L olan 2 adet serum içermektedir.

### **3.2. Çalışma Grupları**

Bu tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca, Helsinki Bildirgesine uygun olarak 19.10.2021 tarih ve 2021/17-27 karar numarası ile onaylanmıştır.

Ankara Keçiören Çevresel Hastalıklar Hastanesi'ne rutin kontrol için başvuruda bulunan 58 geri dönüşüm sektörü çalışanından, idrar ve kan örnekleri toplanmıştır. İlgili hekim tarafından, çalışmaya katılmayı kabul eden geri dönüşüm sektörü çalışanlarının mesleki öyküsü ve maruziyet yolları not alınmış, deneyler hakkında hastalara bilgi verilmiş, onam formları imzalatılmış ve katılımcı bilgi formu doldurtulmuştur.

### **3.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması**

Çalışmaya katılmayı kabul eden geri dönüşüm sektörü çalışanlarından toplanan örnekler, sabahları aç karnına kontrol için geline hastanede toplanmıştır. Her hastadan en fazla 5 mL kan örneği olacak şekilde antikoagülan içermeyen deney tüplerine alınmıştır. İdrar örnekleri ise 10 mL olacak şekilde idrar numune kaplarına



alınmış ve katılımcı tarafından teslim edilmiştir. Toplanan örnekler soğuk zincir bozulmadan ve ışıktan korunarak doğrudan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Araştırma Laboratuvarı'na getirilmiştir.

Kan örnekleri 1.500 rpm'de 10 dk boyunca santrifüjlenip serum kısımları ependorf tüplerine alınmıştır. İdrar örnekleri ise hiçbir ön-işlem yapılmadan deney gününde kullanılmak üzere plastik tüplere aktarılmıştır.

Serum ve idrar örnekleri analiz gününe kadar -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

### **3.4. Örneklerin Hazırlanması**

Örnekler, analiz günü çözünmesi için derin dondurucudan çıkartılmıştır. Oda ısısında çözünen serum örnekleri neopterin, triptofan ve kinürenin düzeylerinin belirlenmesi için kullanılmıştır. İdrar örnekleri ise çözündükten sonra 10.000 devir/dk hızda 5 dk santrifüjlenmiştir. Elde edilen süpernatantlar deiyonize su ile 1:10 oranında dilüe edilerek neopterin, biyopterin ve kreatinin analizine hazırlanmıştır.

### **3.5. Yöntemler**

#### **3.5.1. İdrarda Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) Tekniği ile Belirlenmesi**

Dilüe edilen idrar örneklerinden 100 µl viallere alınmıştır. YBSK otomatik örnekleyicisinin enjeksiyon hacmi 25 µl ve akış hızı dakikada 1 mL olarak ayarlanmıştır.

Hareketli faz olarak %2,5 (h/h) metanol içeren pH'sı 7'ye ayarlanmış olan 15mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> tamponu kullanılmıştır. İdrar neopterin ve biyopterin düzeyleri  $\lambda_{\text{eksitasyon}}$  353 nm ve  $\lambda_{\text{emisyon}}$  438 nm dalga boyunda C<sub>18</sub> kolonu ve floresans dedektörü kullanılarak ölçülmüştür. İdrar kreatinin düzeyleri ise 235 nm'de ultraviyole dedektör ile C<sub>18</sub> kolonu kullanılarak eş zamanlı olarak belirlenmiştir.

#### **3.5.2. Triptofan ve Kinürenin Düzeylerinin YBSK ile Belirlenmesi**

Derin dondurucudan çıkarılarak çözünen 100 µl serum örneklerinin üzerine, proteinleri çöktürmek amacıyla 25 µl perklorik asit ilave edilmiştir. Vortekslenen

tüpler 10.000 devir/dk hızda 10 dakika santrifüjlenmiştir. Alınan 100 µl süpernatant üzerine, asetonitril içeren 15 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> tamponundan 100 µl ilave edilmiştir ve viallere aktarılmıştır.

YBSK otomatik örnekleyicisinin enjeksiyon hacmi 25 µl ve akış hızı dakikada 1 mL olarak ayarlanmıştır. Triptofan düzeyleri C<sub>18</sub> kolonu ve floresans dedektör kullanılarak λ<sub>Eksitasyon</sub> 285 nm ve λ<sub>Emisyon</sub> 365 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Aynı anda, serum kinürenin düzeyleri ise ultraviyole dedektör kullanılarak 360 nm dalga boyunda C<sub>18</sub> kolonu kullanılarak belirlenmiştir.

### 3.5.3. Serum Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum neopterin konsantrasyonlarının belirlenmesi için Neopterin ELISA (IBL) ticari kiti kullanılmıştır. Bu kitin içerisinde yer alan üretici talimatları birebir uygulanmıştır.

Kit içerisinde bulunan plaktaki kuyucuklara 20 µl standart çözelti veya serum örnekleri veya kontrol çözeltileri eklenmiştir. Her kuyucuğun üzerine 100 µl enzim konjugatı ile 50 µl neopterin antiserum çözeltisi ilave edilmiştir. Plakın üzeri alüminyum folyo ile kapatılıp, ışıktan korunarak 90 dk boyunca yatay çalkalayıcıda 500 rpm hızda inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklardaki içerik boşaltılıp, her kuyucuk 4'er defa 300 µl yıkama çözeltisi ile yıkanmıştır. Bu işlemin sonunda her kuyucuğa 150 µl substrat çözeltisi eklenmiş, plak yatay çalkalayıcıya konularak 500 rpm'de 10 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her kuyucuğa 150 µl reaksiyon durdurma çözeltisi eklenmiş ve 10 dk ışıktan korunarak oda ısısında bekletilmiştir. ELISA plak okuyucu kullanılarak 450 nm'de optik dansite belirlenmiştir.

### 3.5.4. Kullanılan Yöntemlerin Geçerliliğinin

#### Değerlendirilmesi Yöntemin Geri Kazanım Oranının

#### İncelenmesi

Kullanılan YBSK yöntemlerinin geri kazanım oranları, analiz edilen her bir maddenin hazırlanan standart çözeltilerinden 2 örneğe 2'şer farklı konsantrasyonlarda ilavesi ile hesaplanmıştır. Neopterin ve biyopterin için 2,5 ve 5 µM'lık; kreatinin için

1 ve 2,5 mM'lık standart çözeltiler kullanılırken triptofan için 10 ve 20 µM; kinürenin için 1 ve 2 µM'lık standartlar kullanılmıştır.

### **Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi**

Rastgele seçilen kinürenin ve triptofan için aynı serum örneği ve neopterin, biyopterin ve kreatinin için aynı idrar örneği kullanılarak, aynı gün yapılan ölçümler ile gün içi varyasyon katsayısı (VK) bulundu. Günler arası % VK değerleri ise aynı örneklerin farklı tarihlerde çalışılması ile elde edilen sonuçlar kullanılarak hesaplandı.

### **Yöntemin Duyarlılığının İncelenmesi**

Serum triptofan ve kinürenin ve idrar neopterin, biyopterin ve kreatinin için farklı kalibrasyon doğrularına ait denklemler kullanılarak YBSK ile belirlenebilen ve ölçülebilen en düşük değerler olan nitel (NTL) ve nicel (NCL) konsantrasyonlar hesaplandı.

### **3.5.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Demografik bilgiler ile ölçümler sonucunda elde edilen veriler, “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS) istatistik yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Biyokimya analiz sonuçlarındaki değişkenler ortalama ve standart sapma ile sunuldu. Ölçülen neopterin, biyopterin, kreatinin, triptofan, kinürenin ve Kin/Trp oranları ise ortalama ve standart hata ile gösterildi. Tanımlayıcı istatistikler ve bağımlı değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ve basit regresyon analizi ile değerlendirildi. Alt gruplarda ölçülen parametrelerin karşılaştırılmasında, Mann Whitney-U testi kullanıldı. Alfa değeri 0,05 olarak seçilerek,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Sunulan bu tez çalışması, Ankara Keçiören Meslek Hastalıkları Hastanesine başvurmuş olan metal geri dönüşüm sektörünün farklı alanlarında çalışan ve çalışmada bulunmayı kabul eden erkek gönüllülerde yürütülmüştür. Katılımcıların yaş, vücut ağırlığı, boy, sigara kullanımı, geçirdiği hastalıklar ve koruyucu ekip kullanımının olup olmadığının sorulduğu Katılımcı Bilgi Formu doldurtulmuştur.

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin demografik bilgileri Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların demografik bilgileri

<b>Çalışan (n=58, Erkek)</b>	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS*</b>	<b>En Düşük</b>	<b>En Yüksek</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	33,2 $\pm$ 8,0	21	51
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	73 $\pm$ 10	51	90
<b>Boy (cm)</b>	173 $\pm$ 8,0	160	193
<b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24 $\pm$ 4	17	32
<b>Çalışma Süresi (Ay)</b>	28,9 $\pm$ 33,7	5	156

\*SS, Standart Sapma

Katılımcıların tam kan kurşun, idrar kurşun mangan ve kadmiyum düzeyleri ile Ankara Keçiören Meslek Hastalıkları Hastanesi biyokimya ünitesinde belirlenen tanı biyokimya analiz sonuçları Tablo.4.2.'de gösterilmiştir. Bu tablonun son kolonunda biyokimya ünitesinin değerlendirme yaparken yararlanmak üzere bildirildiği referans (aralık) değerleri de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Referans değerler ile katılımcıların biyokimya sonuçları

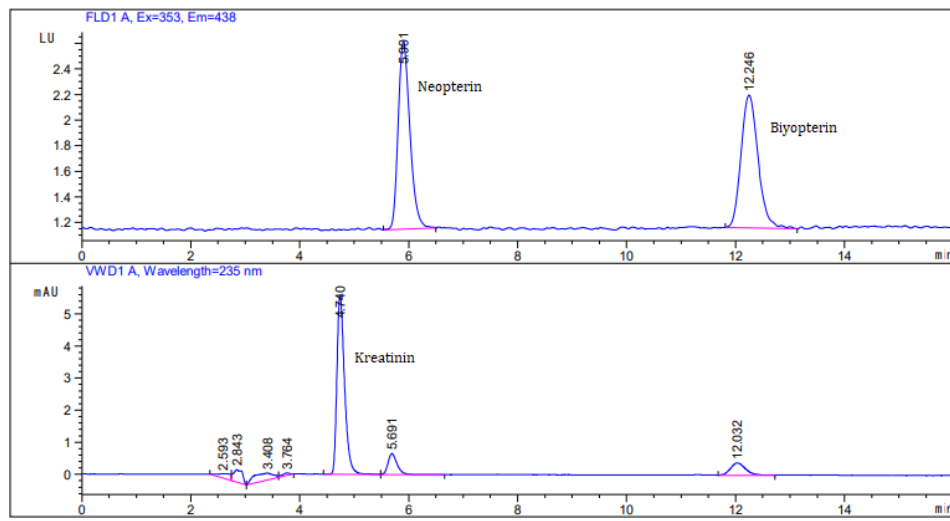
Çalışan (n=58, Erkek)	Ort.* ± SS	Min.	Maks.	Ref.
Tam kan kurşun düzeyi (µg/dL)	50 ± 32	17	202	0-5
İdrar kurşun düzeyi, 24 sa (µg/L)	682 ± 796	89	4098	
İdrar mangan düzeyi, 24 sa (µg/L)	4,52 ± 4,13	0,1	16,2	0-2
İdrar Cd düzeyi, 24 sa (µg/L)	4,81 ± 10,92	0,13	56	0-2,6
Hemoglobin (g/dL)	14,58 ± 1,58	9,5	17,7	12-16
Kan kreatinin düzeyi (mg/dL)	0,78 ± 0,10	0,56	1,05	0,9-1,3
RDW (%)	14,46 ± 1,60	12,5	19,5	11-16
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	7,43 ± 1,96	3,71	13,05	4-10
HCT (%)	44,79 ± 4,81	30,5	53,9	40-54
RBC (10 <sup>6</sup> /µL)	5,13 ± 0,55	3,39	6,83	4-5,5
MCV (fL)	87,5 ± 5,99	64,8	96,4	80-100
MCH (pg)	28,48 ± 2,12	20,3	31,4	27-34
MCHC (g/L)	326 ± 8,63	306	349	320-360
MPV (fL)	10,06 ± 1,02	8,1	12,5	6,5-12
PCT (%)	0,26 ± 0,06	0,124	0,435	0,11-0,28
PDW (10GSD)	16,12 ± 0,36	15,3	17,2	15-17
LYM (10 <sup>9</sup> /µL)	2,02 ± 0,71	0,17	3,43	0,8-4
%LYM (%)	27,9 ± 9,7	2,9	59,1	20-50
NEU (10 <sup>9</sup> /L)	4,69 ± 1,61	1,35	9,11	2-7
%NEU (%)	62,4 ± 10,7	30,8	94,8	40-70
EOS (10 <sup>9</sup> /L)	0,19 ± 0,11	0,02	0,46	<0,02-<0,05
%EOS (%)	2,62 ± 1,56	0,1	6,9	0,5-5
BAS (10 <sup>9</sup> /L)	0,04 ± 0,06	0,01	0,5	<0-<0,1
%BAS (%)	0,42 ± 0,26	0,1	1,1	0-1
MON (10 <sup>9</sup> /L)	0,49 ± 0,16	0,12	0,85	0,12-1,2
%MON (%)	6,58 ± 1,64	2,1	10	3-12
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	257 ± 65,54	128	448	100-420
Glukoz (mg/dL)	96,5 ± 15,6	74	148	70-100
Trigliserit (mg/dL)	99,9 ± 65,1	38	398	<150
Üre (mg/dL)	27,40 ± 7,46	10	48	17-43
Ürik Asit (mg/dL)	5,09 ± 1,16	3,24	7,91	2,5-7
AST (U/L)	23,6 ± 6,96	13	46	10-40
ALT (U/L)	27,3 ± 11,8	11	54	10-40
Demir (µg/dL)	84,7 ± 31,5	21	148	60-170
CRP (mg/L)	1,83 ± 1,60	0,1	6,9	0-5
Ferritin (mL/ng)	81,6 ± 87,4	9,3	395,1	20-500
B12 (pg/mL)	297 ± 98,99	187	678	197-771
APTT (sn)	25,09 ± 2,10	21,6	28,7	30-40
Hippürik Asit (mg/24 saat)	437 ± 497	62	2106	200-1600
TCA (mg/L)	44,0 ± 3,43	1,2	17,4	20-40

\*Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; Ref: Referans Değer; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; WBC: Lökosit; HCT: Hemotokrit; RBC: Eritrosit; MCV: Ortalama hücresel hacim; MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini; MCHC: Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu; MPV: Trombosit ortalama hacmi; PCT: Prokalsitonin; PDW: Trombosit genişliği; LYM: Lenfosit; NEU: Nötrofil; EOS: Eozinofil; BAS: Bazofil; MON: Monosit; PLT:Plateletler;AST: Aspartat Aminotransferaz; ALT: Alanin Aminotransferaz; APTT: Kısmi Tromboplastin Zamanı; TCA:Trikloroasetik Asit

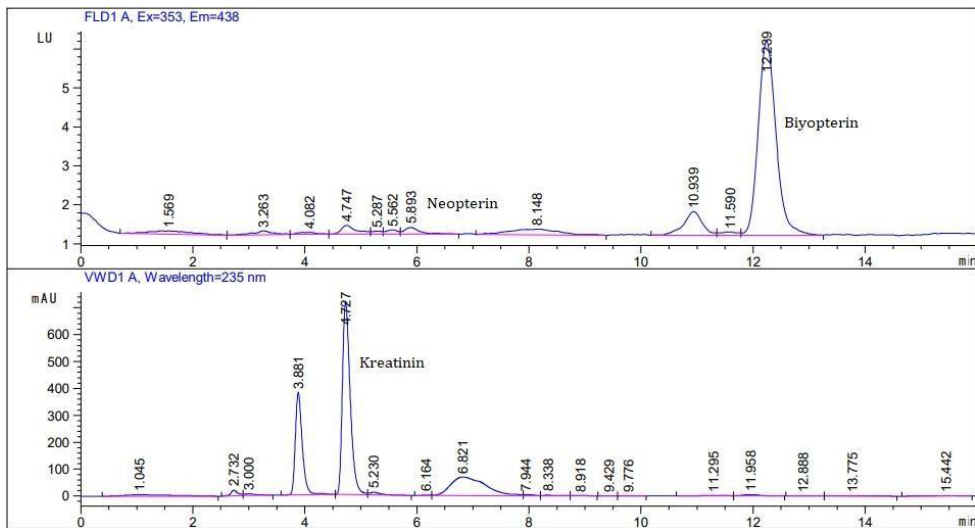
## 4.2. İdrar Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

Standart neopterin, biyopterin ve kreatinin çözeltileri kullanılarak elde edilen kromatogramlar Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışma katılımcılarının idrar örneklerinden rastgele seçilen bir idrar örneğine ait kromatogram ise Şekil 4.2'de

gösterilmiştir. Standart çözeltilerin kromatogram pik yüksekliklerini kullanarak standart doğruları hazırlanmıştır. Hazırlanan standart doğrular kullanılarak katılımcıların örneklerindeki bilinmeyen neopterin, biyopterin ve kreatinin düzeyleri hesaplanmıştır. İdrar neopterin düzeyleri  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin ve idrar biyopterin düzeyleri  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin olacak şekilde sunulmuştur. Bu tez çalışmasında geri dönüşüm sektöründe çalışan 58 katılımcının neopterin ve biyopterin idrar düzeyleri sırasıyla  $139,12 \pm 8,24$  (min. 27,83; maks. 377,1)  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin ve  $209,3 \pm 22,1$  (min. 19,8; maks. 772,2) bulunmuştur.



**Şekil 4.1.** Neopterin, biyopterin ve kreatinin standartlarına ait kromatogram

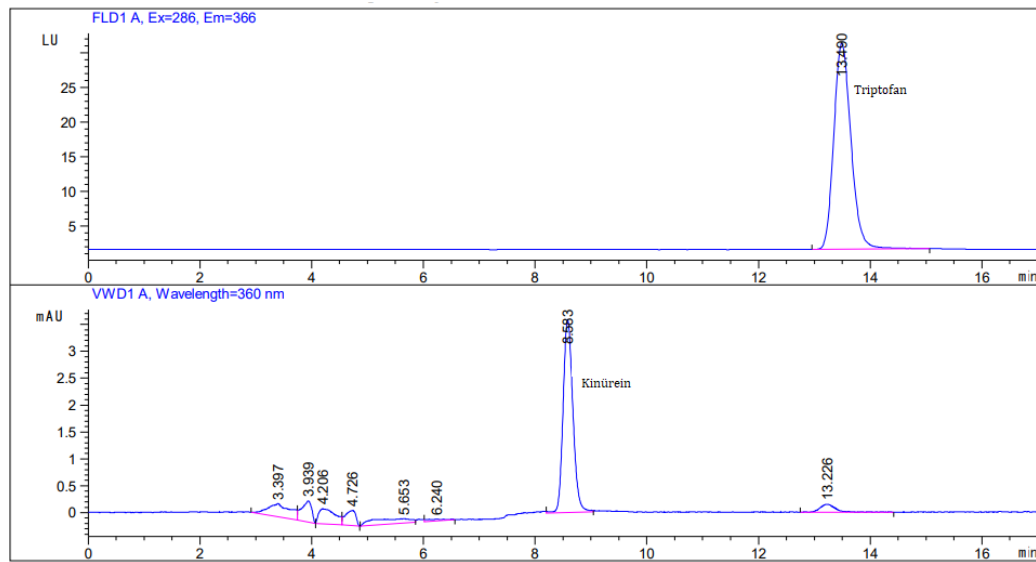


**Şekil 4.2.** İdrar örneğine ait kromatogram

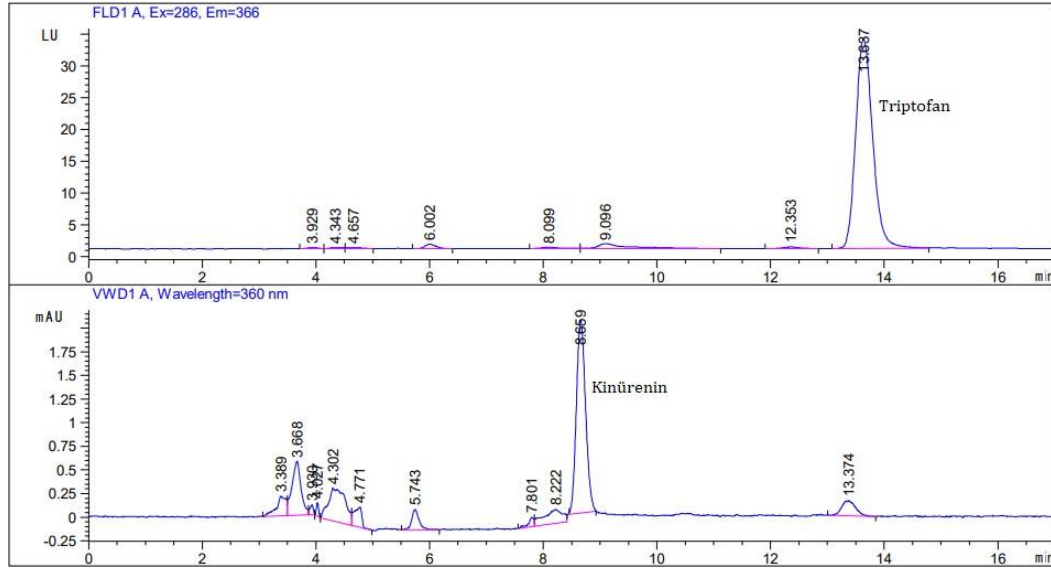
### 4.3. Serum Kinürenin Yolağı Düzeyleri

Standart kinürenin ve triptofan çözeltileri kullanılarak elde edilen kromatogramlar Şekil 4.3.'te gösterilmiştir. Çalışma katılımcılarının serum örneklerinden rastgele seçilen bir serum örneğine ait kromatogram ise Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Standart çözeltilerin kromatogram pik yükseklikleri kullanılarak standart doğruları hazırlanmıştır. Hazırlanan standart doğrular kullanılarak katılımcıların örneklerindeki bilinmeyen kinürenin ve triptofan düzeyleri hesaplanmıştır. Serum triptofan düzeyleri  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin ve idrar biyopterin düzeyleri  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin olacak şekilde sunulmuştur.

Standart çözeltilerin kromatogram pik yüksekliğini kullanarak hazırlanan standart doğruları kullanılarak örneklerde bilinmeyen kinürenin ve triptofan konsantrasyonları hesaplanmıştır. Triptofan düzeyleri  $\mu\text{mol/L}$  ve kinürenin düzeyleri  $\mu\text{mol/L}$  olacak şekilde sunulmuştur. İDO enzim aktivitesi, kinüreninin triptofana oranlanması ile hesaplanmış ve  $\mu\text{mol Kin/mmol Trp}$  olarak ifade edilmiştir. Sunulan bu tez çalışmasında geri dönüşüm sektöründe çalışan 58 gönüllünün serum triptofan, kinürenin ve İDO sonuçları Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Triptofan ve kinürenin standartlarına ait kromatogramlar



**Şekil 4.4.** Tryptofan ve kinürenin örneğine ait kromatogramlar

**Tablo 4.3.** Çalışma gruplarının triptofan, kinürenin ve Kin/Trp verileri

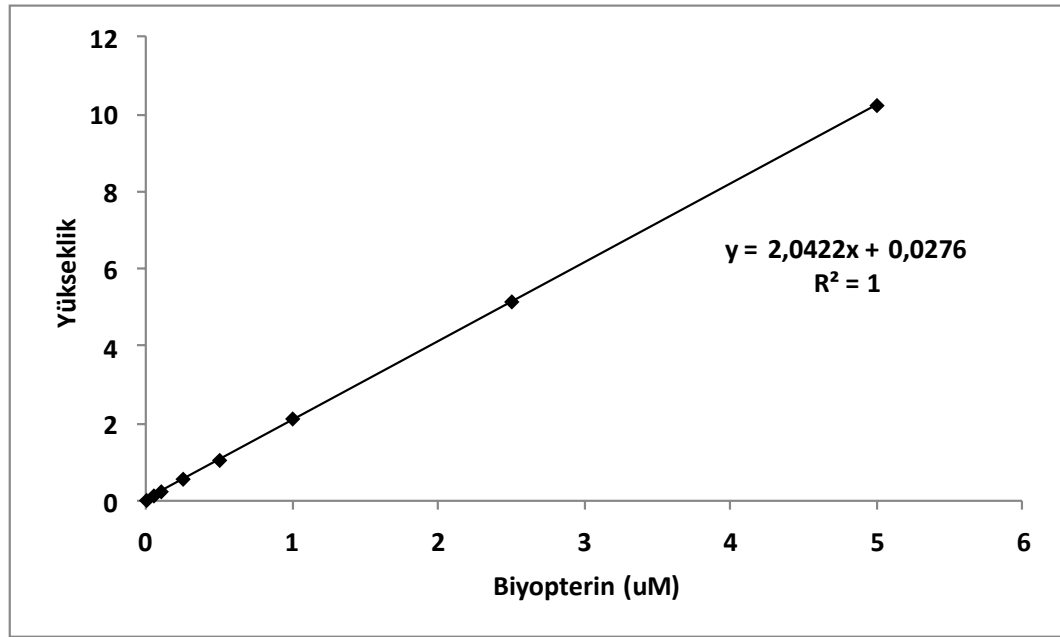
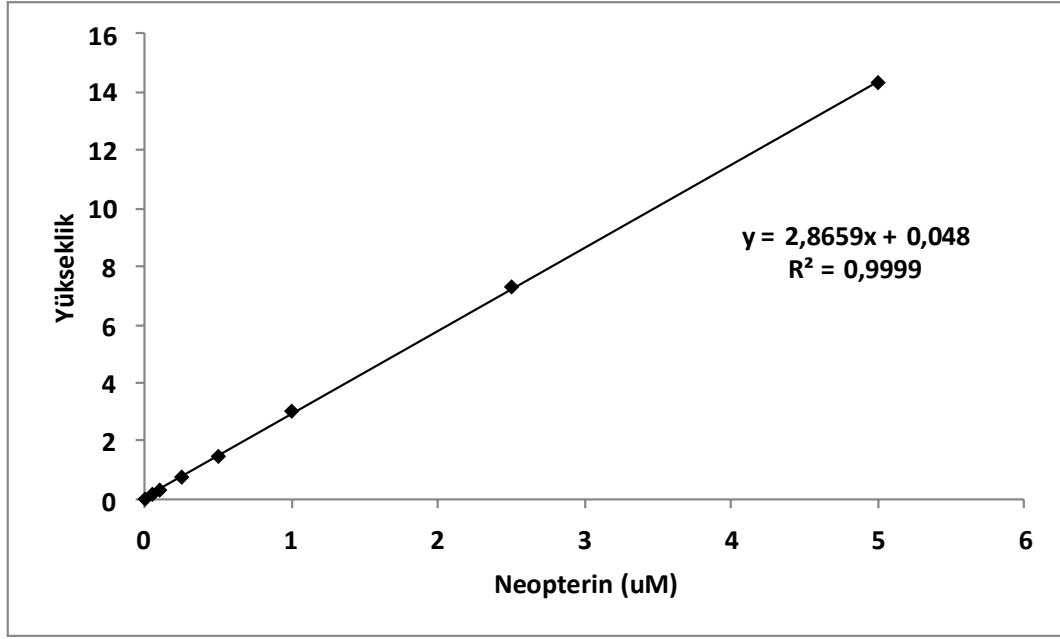
Çalışan (n=58, Erkek)	Ortalama $\pm$ SH*	Min.	Maks.
<b>Triptofan (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	55,3 $\pm$ 1,2	38,7	85,6
<b>Kinürenin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	0,56 $\pm$ 0,09	0,01	4,88
<b>Kin/Trp (<math>\mu\text{mol/mmol}</math>)</b>	10,26 $\pm$ 1,58	0,19	89,86

\*SH: Standart Hata

#### 4.4. Neopterin ve Biyopterin Standart Kalibrasyon Doğru Örnekleri

Çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan standart neopterin ve biyopterin çözeltileri ile kalibrasyon doğrusu hazırlanmıştır (Şekil 4.5.). Validasyon çalışmaları ile tüm idrar örneklerindeki neopterin ve biyopterin düzeyleri, ilgili kalibrasyon doğrusuna ait denklem kullanılarak hesaplanmıştır.

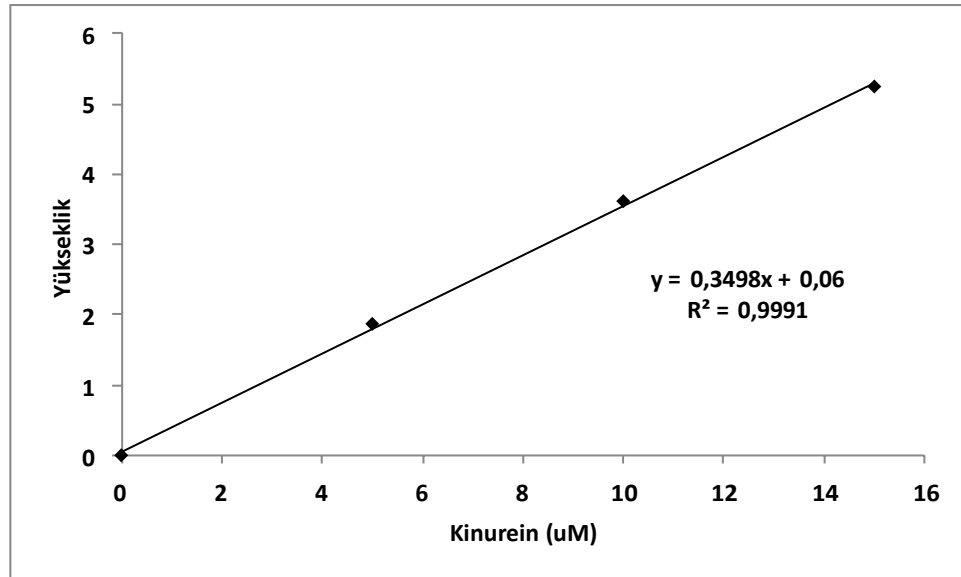
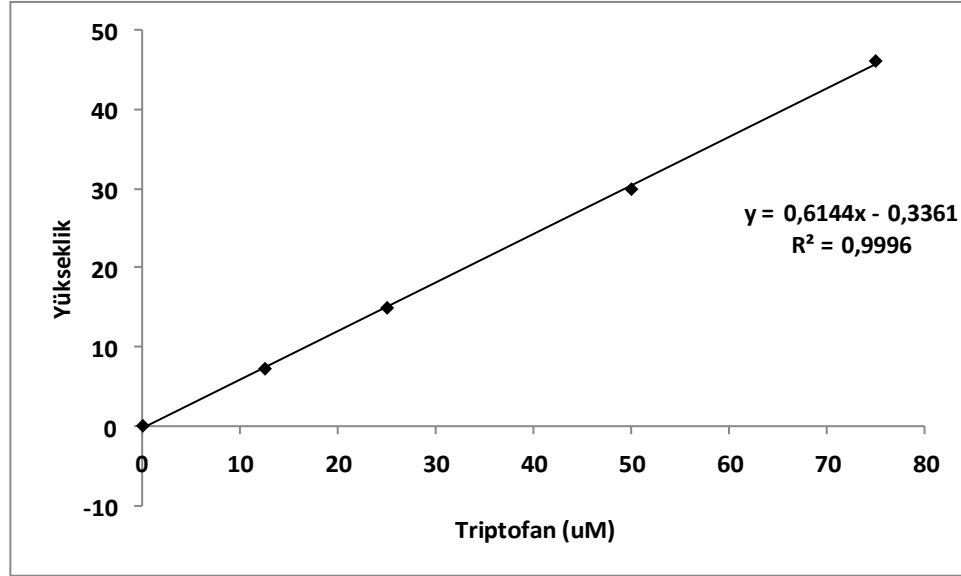




Şekil 4.5. Neopterin ve Biyopterin standartlarına ait kalibrasyon doğruları.

#### 4.5. Triptofan ve Kinürenin Standart Kalibrasyon Doğru Örnekleri

Çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan standart triptofan ve kinürenin çözeltileri ile kalibrasyon doğruyu hazırlanmıştır (Şekil 4.6.). Validasyon çalışmaları ile tüm serum örneklerindeki triptofan ve kinürenin düzeyleri, ilgili kalibrasyon doğruşuna ait denklem kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.6. Triptofan ve kinürein standartlarına ait kalibrasyon doğruları.

#### 4.6. İdrar Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin için Uygulanan Yöntemin Validasyon Çalışmaları

##### 4.6.1. Geri Kazanım Oranının İncelenmesi

**Tablo 4.4.** Neopterin için yöntemin geri kazanım oranı

Neopterin ( $\mu\text{M}$ )	Standart 1	Standart 2
İdrar Konsantrasyon	0,138	0,138
İlave edilen Standart Konsantrasyon	0,039	0,102
Beklenen Konsantrasyon	0,176	0,239
Hesaplanan Konsantrasyon	0,178	0,270
Geri Kazanım Oranı	100,9	112,8

**Tablo 4.5.** Biyopterin için yöntemin geri kazanım oranı

Biyopterin ( $\mu\text{M}$ )	Standart 1	Standart 2
İdrar Konsantrasyon	0,403	0,403
İlave edilen Standart Konsantrasyon	0,110	0,223
Beklenen Konsantrasyon	0,512	0,625
Hesaplanan Konsantrasyon	0,438	0,572
Geri Kazanım Oranı	85,4	91,4

**Tablo 4.6.** Kreatinin için yöntemin geri kazanım oranı

Kreatinin (mM)	Standart 1	Standart 2
İdrar Konsantrasyon	1665,050	1665,050
İlave edilen Standart Konsantrasyon	1,329	2,927
Beklenen Konsantrasyon	1666,379	1667,977
Hesaplanan Konsantrasyon	1994,656	1958,287
Geri Kazanım Oranı	119,7	117,4

#### 4.6.2. Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi

Rastgele seçilen idrar örnekleri ile aynı gün ve farklı günlerde aynı koşullarda YBSK yöntemi ile neopterin, biyopterin ve kreatinin düzeyleri ölçülerek gün içi ve günler arası ölçümlerin tekrarlanabilirliği incelendi.

Gün içi ve günler arası ölçümlerin % varyasyon katsayısı (VK) aynı gün ve farklı günlerde iki kez ölçüm yaparak değerlendirilmiş ve sırasıyla Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.'de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** Gün içi ve ölçümlere ait varyasyon katsayıları

	<b>Neopterin</b>		<b>Biyopterin</b>		<b>Kreatinin</b>	
	Ortalama $\pm$ SS	%VK	Ortalama $\pm$ SS	%VK	Ortalama $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	160,9 $\pm$ 5,2	3,2	155,4 $\pm$ 12,4	8,0	0,001 $\pm$ 2,83x10 <sup>-6</sup>	0,3
Örnek 2	136,1 $\pm$ 6,4	4,7	238,5 $\pm$ 3,1	1,3	0,001 $\pm$ 1,4x10 <sup>-5</sup>	0,8
<b>Ortalama %VK</b>		<b>4,0</b>		<b>4,7</b>		<b>0,6</b>

**Tablo 4.8.** Günler arası ölçümlere ait varyasyon katsayıları

	<b>Neopterin</b>		<b>Biyopterin</b>		<b>Kreatinin</b>	
	Ortalama $\pm$ SS	%VK	Ortalama $\pm$ SS	%VK	Ortalama $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	170,4 $\pm$ 14,8	8,7	170,1 $\pm$ 2,0	22,3	0,001 $\pm$ 4,2x10 <sup>-6</sup>	0,5
Örnek 2	137,5 $\pm$ 5,1	3,7	239,9 $\pm$ 2,0	0,8	0,001 $\pm$ 1,4x10 <sup>-5</sup>	0,9
<b>Ortalama %VK</b>		<b>6,2</b>		<b>11,6</b>		<b>0,7</b>

#### 4.7. Serum Triptofan ve Kreatinin için Uygulanan Yöntemin Validasyon Çalışmaları

##### 4.7.1. Geri Kazanım Oranının İncelenmesi

**Tablo 4.9.** Triptofan için yöntemin geri kazanım oranı

<b>Triptofan (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
<b>Serum Konsantrasyon</b>	34,83	34,83
<b>İlave edilen Standart Konsantrasyon</b>	10,02	21,76
<b>Beklenen Konsantrasyon</b>	44,84	56,59
<b>Hesaplanan Konsantrasyon</b>	47,94	63,02
<b>Geri Kazanım Oranı</b>	106,91	111,36

**Tablo 4.10.** Kinürenin için yöntemin geri kazanım oranı

<b>Kinürenin (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
<b>Serum Konsantrasyon</b>	0,87	0,87
<b>İlave edilen Standart Konsantrasyon</b>	1,09	2,29
<b>Beklenen Konsantrasyon</b>	1,96	3,16
<b>Hesaplanan Konsantrasyon</b>	1,77	3,04
<b>Geri Kazanım Oranı</b>	90,34	95,99

#### 4.7.2. Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi

Rastgele seçilen idrar örnekleri ile aynı gün ve farklı günlerde aynı koşullarda YBSK yöntemi ile triptofan ve kinürenin düzeyleri ölçülerek gün içi ve günler arası ölçümlerin tekrarlanabilirliği incelendi.

Gün içi ve günler arası ölçümlerin % varyasyon katsayısı (VK) aynı gün ve farklı günlerde iki kez ölçüm yaparak değerlendirilmiş ve sırasıyla Tablo 4.11. ve Tablo 4.12.'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Güniçi ölçümlere ait varyasyon katyasıları

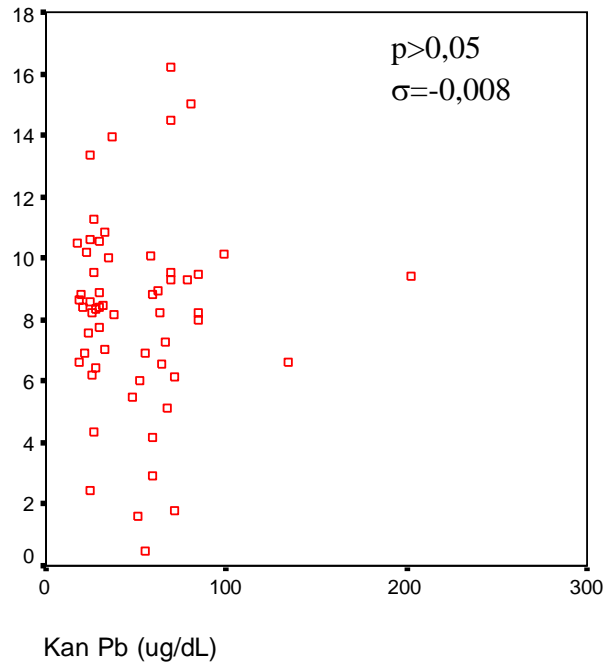
	Triptofan		Kinürenin	
	Ortalama $\pm$ SS	%VK	Ortalama $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	0,05 $\pm$ 0,000	0,65	0,36 $\pm$ 0,01	1,67
Örnek 2	0,05 $\pm$ 0,000	0,38	0,66 $\pm$ 0,02	2,34
<b>Ortalama %VK</b>		<b>0,52</b>		<b>2,01</b>

**Tablo 4.12.** Günler arası ölçümlere ait varyasyon katsayıları

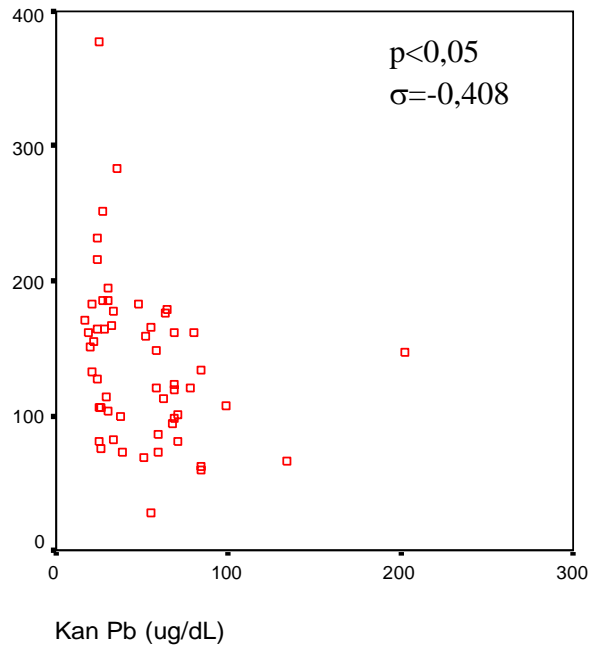
	Triptofan		Kinürenin	
	Ortalama $\pm$ SS	%VK	Ortalama $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	0,05 $\pm$ 0,000	0,32	0,29 $\pm$ 0,03	9,22
Örnek 2	0,05 $\pm$ 0,000	0,62	0,71 $\pm$ 0,06	9,15
<b>Ortalama %VK</b>		<b>0,47</b>		<b>9,19</b>

#### 4.8. Ölçülen Parametrelerin İlişkilendirilmesi

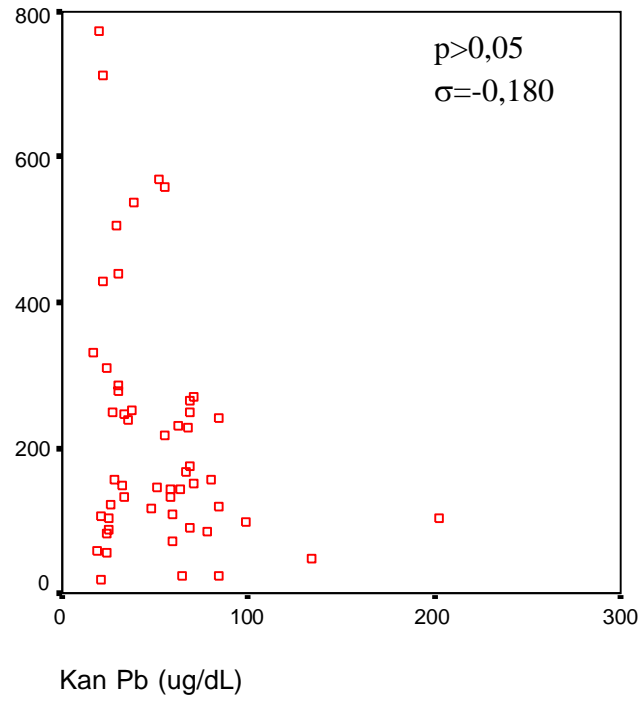
Katılımcıların, ELISA yöntemiyle belirlenen serum neopterin konsantrasyonu  $8,1995 \pm 0,4160$  nmol/L (min: 0,49 nmol/L; maks 16,22 nmol/L) olarak bulunmuştur. Geri dönüşüm sektöründe çalışan katılımcıların kan kurşun düzeyleri ile katılımcıların idrar örneklerinde ölçülen neopterin ve biyopterin ile serum örneklerinde ölçülen neopterin, kinürenin, triptofan ve İDO aktivitesi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, kan kurşun düzeyi ile serum ve idrar neopterin, idrar biyopterin ve İDO düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Şekil 4.5.-4.8; sırasıyla). Sadece kan kurşun düzeyleri ile idrar neopterin düzeyleri arasında negatif ilişkinin anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).



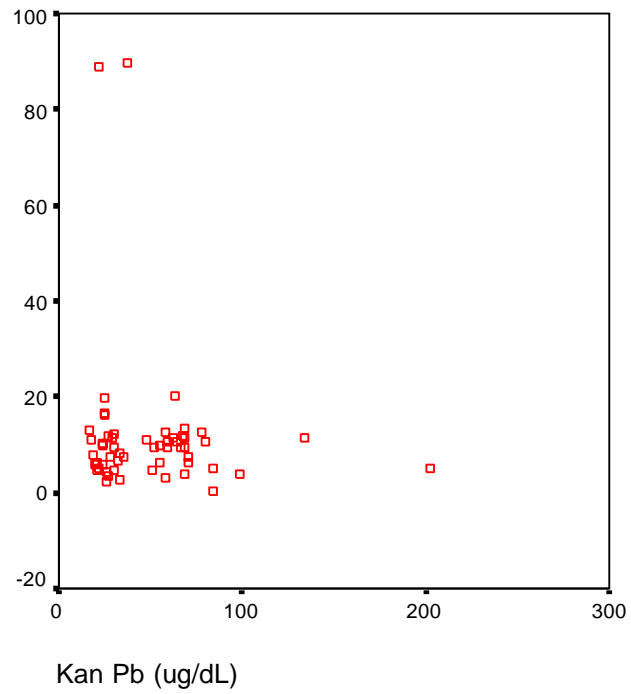
Şekil 4.7. Serum neopterin ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.8. İdrar neopterin ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki



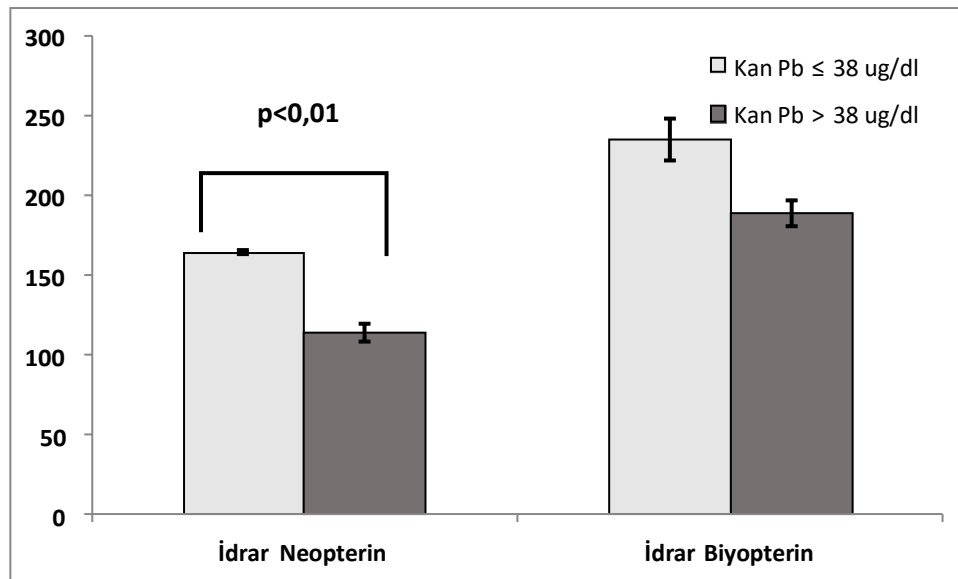
Şekil 4.9. İdrar biyopterin ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.10. IDO ( $\mu\text{mol Kin}/\text{mmol Trp}$ ) ve kan Pb düzeyleri arasındaki ilişki

#### 4.9. Katılımcıların Alt Gruplandırılması ve Parametrelerin Karşılaştırılması

Tez çalışmasına katılmayı kabul eden geri dönüşüm sektöründe çalışan katılımcıların kan kurşun düzeylerinin dağılım sıklığı değerlendirildi ve  $\leq 51$  sıklık dağılımına göre alt sınıflama yapıldı. Dağılım sıklığına göre kan kurşun düzeyleri,  $\leq 38$   $\mu\text{g/dL}$  ( $n=30$ ) ve  $>38$   $\mu\text{g/dL}$  ( $n=28$ ) olacak şekilde yapılan alt gruplandırma sonrasında, ölçülen parametrelerden kan kurşun düzeyleri, idrar neopterin ve idrar biyopterin düzeyleri karşılaştırıldı (Şekil 4.7). İki alt grup kurşun düzeyleri ile idrar neopterin konsantrasyonu arasında anlamlı fark bulundu (ikisi de  $p<0,05$ ). Şekil 4.7’de görüldüğü gibi, kan kurşun düzeyleri  $>38$   $\mu\text{g/dL}$  olan alt gruptaki hem idrar neopterin ( $p<0,05$ ) hem idrar biyopterin ( $p>0,05$ ) konsantrasyonları, kurşun düzeyleri  $\leq 38$   $\mu\text{g/dL}$  olan alt gruptakinden daha düşük bulundu.

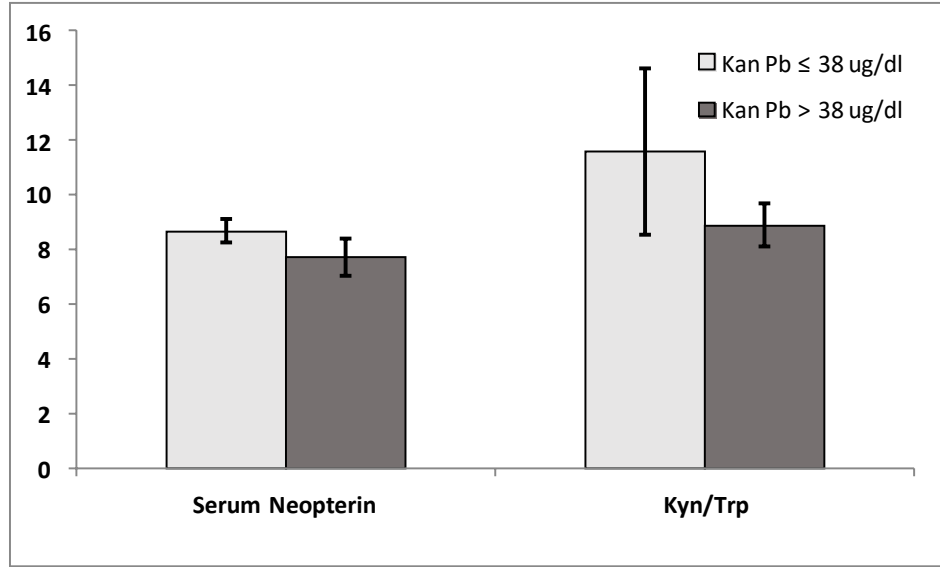


**Şekil 4.11.** Alt çalışma gruplarının idrar neopterin ve biyopterin ( $\mu\text{mol/mol}$  Kreatinin) düzeylerinin karşılaştırılması

Kan kurşun düzeylerine göre  $\leq 38$   $\mu\text{g/dL}$  ve  $>38$   $\mu\text{g/dL}$  olacak şekilde yapılan gruplandırma sonrasında kanda ölçülen parametreler karşılaştırıldı. Şekil 4.8’de gösterildiği üzere serum neopterin ve serum IDO aktivitesi kan kurşun düzeylerinin



$\leq 38 \mu\text{g/dL}$  ve  $>38 \mu\text{g/dL}$  olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her ikisi de,  $p>0,05$ ).



**Şekil 4.12.** Alt grupların serum neopterin (nM) ve Kin/Trp ( $\mu\text{mol/mmol}$ ) oranlarının karşılaştırılması

Çalışma katılımcılarının kan kurşun düzeyine göre yapılan alt gruplandırma sonrasında, İDO ifadesinde kullanılan triptofan ve ana metaboliti olan kinürenin düzeylerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.4.'te sunulmuştur. Kan kurşun düzeylerinin  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  ve  $>38 \mu\text{g/dL}$  olması durumu hem triptofan hem de kinürenin düzeylerini etkilemediği bulunmuştur (her ikisi de,  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.13.** Çalışma gruplarının kan kurşun düzeylerine göre kinürenin yolağı verileri

Kan Kurşun Düzeyi ( $\mu\text{g/dL}$ )	Triptofan ( $\mu\text{mol/L}$ )			Kinürenin ( $\mu\text{mol/L}$ )		
	Ort. $\pm$ S.H.	Min.	Maks.	Ort. $\pm$ S.H.	Min.	Maks.
$\leq 38$	56,94 $\pm$ 1,69	41,739	85,552	0,65 $\pm$ 0,16	0,12	4,88
$> 38$	53,81 $\pm$ 1,61	38,66	69,22	0,48 $\pm$ 0,04	0,01	0,88

## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında geri dönüşüm sektöründe çalışan kişilerin kan kurşun, kan ve idrar neopterin ve idrar biyopterin düzeyleri belirlenmiştir. Aynı zamanda, kurşun maruziyetinin kinürenin yolağına etkisi, İDO enzim aktivitesinin göstergesi olan Kin düzeylerinin Trp konsantrasyonuna oranlanması ile değerlendirilmiştir.

Doğada hem inorganik hem de organik formda bulunan kurşun, insan vücudunda biyolojik açıdan fonksiyonel olmayan ağır metallere biridir. Çok uzun zamandır olumsuz etkileri bilinmesine rağmen günümüzde bile çeşitli endüstriyel kullanımlara sahiptir (1,2,15,27). Kurşun doğada az bulunmasına rağmen, kolayca çıkarılıp işlenebildiğinden “nadir” bir element olarak kabul edilmemektedir (29).

Tehlikeli Atık Beyan Sistemi tarafından yayınlanan “Ulusal Atık Yönetimi ve Eylem Planı, 2014”e göre, ülkemizdeki tehlikeli atık oranı %3,98 olarak bildirilmiştir. Tehlikeli atık yüzdesini oluşturan sektörler arasında ise en yaygın bilinen metal endüstrisindeki geri dönüşüm sektörüdür (31). Günümüzde kurşun elementi akü, maden, elektronik eşya ve metal işleri gibi çok çeşitli endüstri kollarında ve tesisat malzeme yapımında da kullanılmaya devam edilmektedir (10,11). Tüm bu iş kollarında kullanılması, geri dönüşüm sektöründe çalışanlar, işyeri ortamı ve mikro veya makro çevredeki ekosistemin kurşun maruziyetini açık hale getirmektedir (10,12).

Çocuklarda kurşuna maruziyet genelde oyuncak, boya kontaminasyonu gibi nedenlerle oral yoldan olmakla beraber, yetişkinlerde çoğunlukla maruziyet endüstriyel bölgedeki havanın solunması yoluyla gerçekleşmektedir. Pil veya akü fabrikasında çalışanlar, metal kaynakçıları, inşaat işçileri, kurşun madencileri kurşundan zehirlenen meslek grupları arasında yer almaktadır (15).

Kurşuna maruziyetini belirlemek için farklı biyolojik doku ve sıvılar kullanılabilir. Kurşun maruziyet tanısı için fiziksel muayene ve mesleki öykü dışında tam biyokimya analizi, kemik dansitometresi, kan ve idrarda kurşun değerlerinden yararlanılmaktadır (16). Olası inflamasyon nedeniyle CRP, neopterin ve sitokin düzeyleri de ölçülebilmektedir (17). Kurşunun vücutta maksimum bulunmasına izin verilen en yüksek düzeyi önceleri 10 µg/dL olarak kabul edilmekteydi. Ancak günümüzde belirli bir sınırı bulunmamakta ve hiç olmaması gerektiği düşünülmektedir (58). Bu sınır değer antidotal tedavi yaklaşımlarında klinik tabloya yardımcı gösterge

olarak kullanılmaktadır. Kurşun vücutta bulunduğu her düzeyde birçok organ üzerinde toksisiteye sahiptir (15,16).

Beyin, kurşun maruziyetine en duyarlı organ olarak bilinmektedir (38). Özellikle çocuklarda gelişmekte olan beyin korteksindeki sinaps oluşumu kurşun maruziyetiyle beraber büyük ölçüde etkilenmektedir. Nöron sayısı azalmasına, nörotransmisyonun engellenmesine ve nöron büyümesinin azalmasına (16) ve prefrontal kortekste hacim azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (38). Vücuttaki kurşun düzeylerindeki artış, çocuklarda IQ seviyesinde düşüşe neden olmaktadır (40). Yetişkinlerde 100-120 µg/dL üstündeki düzeylerde, çocuklarda ise 80-100 µg/dL üstündeki seviyelerde akut ensefalopatiye neden olduğu bilinmektedir (4). Toksikitede en önemli hedef organlardan bir diğeri hemopoetik sistemdir. En belirgin etkisi ise hemoglobinin sentezinde azalma ve anemidir (27). δ-ALAD ve diğer hem metabolizması enzimlerinin inhibisyonu nedeniyle doza bağımlı olarak hem sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Hematolojik sistemde oluşturduğu etkiler çoklu organ hasarı oluşmasına zemin hazırlar (33). Kurşuna maruz kalınması ALA'nın birikmesi, reaktif oksijen türleri oluşmasına ve bunun sonucunda da baş edilemeyecek derecede oksidatif strese neden olmaktadır (54).

Başaran ve Ündeğer tarafından yürütülen bir araştırmada, iş kolu nedeniyle kurşuna maruz kalan çalışanlarda immün parametrelerdeki olası değişiklikler araştırılmıştır. Kurşun maruziyeti olan 25 çalışan ile 25 sağlıklı gönüllünün periferik lenfositler, serum immünoglobülin ve kompleman protein konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Endüstriyel kurşun maruziyeti nedeniyle ortalama kan kurşun konsantrasyonu 75±18 µg/dL olan işçilerde yardımcı T hücreleri, IgG, IgM, ve C3, C4 kompleman düzeyleri, kemotaksis ve nötrofil migrasyonu azaldığı bildirilmiştir. Kurşun maruziyetinde immün sistemin de toksisitede hedef olduğu yorumu yapılmıştır (95).

Pteridinler, immün-inflamatuar yanıt, oksidatif ve nitrozatif stres ve monoaminerjik iletim dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik işlevlerde yer alan heterosiklik bileşiklerdir. Tetrahidro biyopterin, monoamin nörotransmitterleri olan dopamin, noradrenalin, adrenalin ve serotoninin yanı sıra nitrik oksit sentazın sentezi için gerekli bir kofaktördür (96).

Mevcut alanyazında, kurşun tuzlarının deney hayvanı türüne, maruziyet dozuna, uygulama yoluna ve süresine bakılmaksızın hümmoral ve hüccresel immün yanıtta baskılamaya, antibodi oluşumunu inhibe ettiği ve konakçının bakteriyal veya viral enfeksiyonlara karşı direncinin azalmasına neden olduğu bildirilmektedir (95). Hüccresel immünitinin belki de en yeni ve popüler biyomarkörü olan neopterin, biyolojik olarak GTP'den sentezlenir (62). Neopterin konsantrasyonları IFN- $\gamma$  aktivitesini yansıttığından, özellikle T-lenfositler ve NK hücreleri gibi IFN- $\gamma$  üreten hücrelerin aktivitesini yansıtan sistemik immün aktivasyonun biyobelirtecidir (63). Tetrahydrobiyopterin ise fenilalanin hidroksilazlar, gliseril-eter monooksijenaz ve üç ana nitrik oksit sentaz izoenzimi için gerekli bir kofaktördür. Nitrik oksit sentaz, biyopterin radikal oluşumunun katalitik özellikleriyle açıkça bağlantılı olduğu tek enzimdir.

GTP siklohidrolaz 1 ve triptofan-katabolize edici enzim indoleamin 2,3-dioksijenaz indüksiyonu eş zamanlı olarak aynı proinflatuvar sitokinler tarafından aktive edildiğinden, pteridin metabolizması ve kinürenin yolakları arasında bir iç-içe geçme durumu söz konusudur (96). Hüccresel immün aktivasyon durumunda neopterin salınımı ile triptofan yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen ve metabolit kinüreninin (Kin) triptofana (Trp) oranlanmasıyla gösterilen indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) da indüklenmektedir (81).

Pteridinlerin, farklı biyolojik mekanizma ve yolakla olan bağlantıları nedeniyle birçok mesleki ve çevresel etkenle, hastalıkla veya patojen kaynağı ile olan ilişkileri dikkat çekmektedir (96).

Mourad ve Teleb tarafından, Aralık 2019-Ocak 2020 tarihlerinde alüminyum (Al) döküm işçilerinin Al ve Pb maruziyetinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri hakkında yapılan çalışmada 55 çalışan ve 55 kontrol grubu çalışma örneklemini olarak belirlenmiştir. Çalışma, Helwan, Kahire, Mısır'daki büyük Al fabrikalarından birinde ayrı bir sektör olan ikincil bir Al döküm tesisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubu, haftada beş gün (40 saat) boyunca günde 8 saat çalışmaktadırlar. Al içeren antiasit alma öyküsü olan veya döküm tesisinde çalışmaya başlamadan önce otoimmün veya alerjik bir hastalık veya sistemik inflamasyon geçiren veya ailesinde bu immünolojik hastalıklarla ilgili bir öykü olan işçiler, diyabetik işçiler ve karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi kronik tıbbi hastalıklara sahip olan işçiler, bağışıklıklarının

zayıflaması beklendiğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu, aynı fabrikanın idari departmanında çalışan, üretim hattından uzakta bulunan ve mesleki olarak alüminyum veya kurşuna hiç maruz kalmamış 55 erkek gönüllüden oluşmuştur. Çalışma sonucunda kan kurşun düzeyleri ( $\mu\text{g/dl}$ ), ortanca ve minimum maksimum değerleri sırasıyla;  $13,68 \pm 5,21$ ;  $12,9$ ;  $5,61-27,1$  bulunmuş olup kontrol grubunun eş sırayla değerleri ise  $5,89 \pm 1,96$ ;  $5,6$ ;  $2,31-10,21$  olarak ölçülmüştür. Alınan serum örneklerinden ELISA ile belirlenen serum neopterin düzeyleri ( $\text{nmol/L}$ ) ağır metale maruziyeti olan işçilerde sırasıyla (serum neopterin, ortanca ve minimum maksimum değerleri),  $11,53 \pm 2,03$ ;  $11,65$ ;  $6,66-15,6$  bulunmuş olup kontrol grubunun eş sırayla değerleri ise  $4,41 \pm 0,66$ ;  $4,54$ ;  $3,24-5,37$  olarak ölçülmüştür. Yapılan bu çalışma sonucunda bulunan sonuçlara göre mesleki olarak Al ve Pb'ye maruz kalan döküm tesisi işçilerinde hücrel ve hümorale bağışıklık fonksiyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmiştir. Bu değişiklik, maruz kalınan yıllar ve incelenen her iki ağır metalin biyolojik seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Bunlara ek olarak serum neopterin düzeyleri hücre aracılı bağışıklık tepkisi için iyi bir biyobelirteç olarak hizmet gösterilebilmektedir. Maruziyet gösteren işçilerin çalışma veya maruz kalma süreleri ile her iki ağır metal (Al ve Pb) seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar olduğunu ortaya konmuştur. Serum neopterin düzeyine bakıldığında, incelenen döküm işçileri arasında maruz kalmayan kontrollere kıyasla anlamlı bir yükselme görülmüştür (97).

Bu tez çalışmasında ise geri dönüşüm sektörünün farklı alanlarından katılan kişilerin hastaneye başvurusuyla bir örneklem oluşturulmuştur. Kurşun maruziyeti olduğu belirlenen hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve kan kurşun düzeyleri  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  ve  $>38 \mu\text{g/dL}$  olan iki farklı gruba ayrılmıştır. Bu alt grupların ortalama kan kurşun düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmiştir; ancak, kan kurşun düzeylerinin  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  ve  $>38 \mu\text{g/dL}$  olmasına göre yapılan alt grupların karşılaştırılmasında serum neopterin, idrar biyopterin, serum kinürenin ve IDO aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (tümü,  $p > 0,05$ ). Kan kurşun düzeyi  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  olan katılımcıların idrar neopterin ıtrahı, kan kurşun düzeyi  $>38 \mu\text{g/dL}$  olan çalışanlardan daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Ahmad ve arkadaşları, 2016 yılında Pakistan'ın Khyber Pakhtunkhwa Eyaleti'nin seçilmiş şehirlerindeki otomobil teknisyenleri arasında Pb'ye maruziyeti,

hazırlanan bir anket, biyolojik örnekleme (kan, saç, tırnak) ve çeşitli meslek, yaş ve maruziyet yılı alt gruplarına ayırarak incelemişlerdir. Çalışma popülasyonu, maruz kalan otomobil teknisyenlerini (n = 50) ve bir kontrol grubunu (n = 50) içermektedir. Otomobil teknisyenleri de mekanikçiler, oto-kaporta teknisyenleri, elektrikçiler ve boyacılar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Yapılan analizler sonucunda otomobil teknisyenlerinin biyolojik örneklerindeki ortalama Pb seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Otomobil teknisyenlerinin tam kan, saç ve tırnaklarındaki Pb konsantrasyonları sırasıyla  $65,3 \pm 41,9 \mu\text{g/dL}$ ,  $23,6 \pm 11,2 \text{ mg/kg}$  ve  $29,7 \pm 14,5 \text{ mg/kg}$  iken, kontrol grubundaki konsantrasyonlar  $21,7 \pm 17,6 \mu\text{g/dL}$ ,  $4,8 \pm 3,4 \text{ mg/kg}$  ve  $7,2 \pm 3,9 \text{ mg/kg}$  idi. Otomobil teknisyenlerinin %52'sinin kan seviyeleri  $>50 \mu\text{g/dL}$  iken, kontrol grubunun sadece %14'ü bu seviyeyi aşmıştır. Genel olarak, yaşlı otomobil teknisyenlerinin ( $>45$  yaş) biyolojik örneklerinde Pb konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Yaşlı gönüllülerin saç örneklerinde genç bireylere göre daha yüksek Pb konsantrasyonları gözlemlenmiştir. Maruz kalma süresi, Pb sağlık etkilerinin ve toksisitesinin değerlendirilmesinde önemli bir faktördür, çünkü kronik maruziyete bağlı Pb zehirlenmesi, akut veya kısa süreli maruziyetten çok daha ciddi olabilmektedir (98).

Himani ve arkadaşları, 2018 yılında Delhi NCR bölgesinde akü endüstrisinde çalışan işçilerin kan kurşun seviyelerini ve kurşun maruziyetinin D vitamini ile kalsiyum metabolizmasını etkileyip etkilemediğini araştırdığı bir çalışma yapmışlardır. Mesleki olarak kurşuna maruz kalan 100 akü işçisi ve kurşuna maruz kalmayan 100 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Serum D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri akü işçilerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kan kurşun düzeyi ile kurşuna maruz kalma süresi arasında anlamlı pozitif bir ilişki gözlenmiştir (99).

Sunulan bu tez çalışmasında ise katılımcıların tümü geri dönüşüm sektöründe çalışanlardır ve olası akut kurşun maruziyetinden dolayı hastaneye başvurmuştur. Maruz kalma süresi demografik bilgilerde yer almasına rağmen, kronik maruziyeti belirleyecek bir analiz yapılmamıştır. Çalışma süresinin idrar kurşun düzeyleri arasında negatif anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış ( $R = -0,365$ ;  $p = 0,040$ ) ve her ne kadar serum kurşun düzeyleri ile çalışma süresi arasındaki negatif ilişki anlamlı

bulunmasa da ( $p>0,05$ ), bu durum maruziyet süresi uzadıkça kurşun akümülyasyonunun olduğu şekilde yorumlanmıştır.

Basit ve arkadaşları, 2012-2013 arasında Karaçi'de akü çalışanlarının kurşun düzeyleri ile ilgili bir çalışma yapmıştır. Katılımcılar 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1'deki akü çalışanları çoğunlukla orta yaşlı, yani 36-55 yaş aralığındadır. Genç hastalarda (17-25 yaş), fabrikada çalışma süreleri orta yaşlı işçilerden çok daha az olmasına rağmen semptomların şiddetli olduğu görölmüştür. Ancak grup 2'de genç yaş grubu (17-25 yaş), muhtemelen dolaylı maruziyet nedeniyle yaşlı gruplara kıyasla düşük kan kurşun düzeyi sergilemiştir. Grup 1'deki işçilerin yaş ortalaması  $35.4\pm 15.4$ 'tür ve çoğunluğu 36-55 yaş grubuna aittir. Grup 2'de işçilerin %50'si 26-35 yaş grubunda yer alırken, grup 1'de hiç kadın bulunmazken, grup 2'de 3 kadın bulunmaktadır. Grup 1'de, işçilerin %74'ü 10-15 yıl arasında çalışma süresine sahiptir. Kan kurşun düzeyleri, günlük çalışma saatinin artmasıyla birlikte artış göstermiştir. Çalışanların çoğu (%55) eldiven, maske vb. kişisel güvenlik önlemleri kullanmamıştır. Kişisel güvenlik ekipmanı kullanmayan işçilerde, bazı önlemler alanlara kıyasla kan kurşun düzeylerinde hafif bir artış görölmüştür. Grup 1'de sigara içenlerin oranı %30'du. Grup 2'de sigara içenlerin oranı %60'tır. Grup 1'deki işçilerin ortalama kan kurşun düzeyi  $60,45\pm 14,54$   $\mu\text{g/dL}$  olarak bulunmuştur. Öte yandan, grup 2'deki işçiler arasında kurşun seviyesi daha düşük ( $15.47$   $\mu\text{g/dL}$ ) bulunmuştur. Grup 1'de kan kurşun düzeyleri 25-148  $\mu\text{g/dL}$  aralığında iken grup 2'de 25-55  $\mu\text{g/dL}$ 'dir. Anemi, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, titreme vb. rahatsızlıkları olan gönüllülerin ortalama kan kurşun düzeyi değerleri, bu tür rahatsızlıkları olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. İşçilerin hemoglobin (Hb) seviyesi 4,75 ila 12,80 g/dL arasında değişmekte olup ortalama Hb seviyesi  $8,77 \pm (0,747)$  g/dL'dir. Grup 1'de tüm hastaların anemik olduğu, Hb seviyelerinin düşük ve ortalama kan kurşun seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Grup 2'de sadece %40 işçide anemi görölmüştür. Grup 1'deki işçilerin %30,25'inde kan basıncının yüksek olduğu ( $\text{KB} >140/90$  mmHg) tespit edilmiştir. Grup 2'de ise hiçbir katılımcı hipertansif değildir. Akü işçilerinde son derece yaygın olan bir diğer belirti de karın ağrısıdır. Grup 1'de işçilerin %95'inde karın ağrısı görölrken, grup 2'de sadece %20'sinde bu belirti görölmüştür. Kemik ağrısı, halsizlik, uyuşukluk ve sinirlilik ise gönüllülerin çoğunda mevcuttu (100).

Engin ve ark. tarafından araba-aküsü endüstrisinde çalışan 32 erkek çalışmada yapılan çalışmada, katılımcılarının karın ağrısı, eklem ve ekstremitte ağrısı yakınmaları ile hastaneye başvurduğu bildirilmiştir. Bu işçilerle sağlıklı gönüllülerde belirlenen idrar neopterin ve biyopterin düzeyleri ile kan kurşun düzeyleri incelenmiştir. Kan kurşun düzeyi  $3,20 \pm 0,22$  olan kontrol grubunda idrar neopterin düzeyi  $127 \pm 5,78$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin ve kan kurşun düzeyi  $63,5 \pm 3,20$   $\mu\text{g/dL}$  olan işçilerde  $162 \pm 6,02$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin saptanmıştır. Kontrol grubunda  $113 \pm 8,56$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin olan idrar biyopterin düzeyleri, işçilerde  $221 \pm 11,10$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin olarak belirlenmiştir; hem idrar neopterin hem idrar biyopterin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı yükselme olduğu bildirilmiştir. Ancak, ölçülen serum neopterin düzeyleri kontrol grubu ile işçi grubu arasında anlamlı farklı bulunmamıştır ( $3,02 \pm 0,22$  ve  $2,72 \pm 0,22$   $\text{nmol/L}$ , sırasıyla). Pteridinlerin, kronik kurşun maruziyetinde biyomarkör olarak kullanılabileceğini ilk gösteren bir çalışma olduğu bildirilmiştir (26). Sunulan tez çalışmasında belirlenen idrar ve serum neopterin ile idrar biyopterin sonuçları, Engin ve ark. Tarafından yürütülen bu çalışma sonuçları ile uyumludur. Farklı iş kolları olması nedeniyle kurşun maruziyetinin göstergesi olan kan kurşun düzeyleri arasında fark olması beklenen bir durumdur.

Sipahi ve ark.'larının 2017 yılında yayınladığı bir başka çalışmada, silah mühimmat şirketinde çalışan ve rutin kontrol için Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran Pb'ye maruz kalmış 29 erkek işçide (yaşları 24 ila 53 arasında; çalışma süreleri 1-23 yıl) idrar neopterin ve serum Kin/Trp oranları araştırılmıştır. Kurşun maruziyeti olanlarda neopterin ve İDO aktivitesini beraber ilk değerlendiren çalışma özelliği gösteren bu çalışmada, sigara içmenin ölçülen parametreler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Pb'a maruz kalan işçilerde ortalama kan kurşun düzeyi  $20,4 \pm 9,6$   $\mu\text{g/dL}$  ( $11.2-45$   $\mu\text{g/dL}$ ) olarak bildirilmiştir. İşçilerinin idrar neopterin düzeyleri ( $188 \pm 52$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) kontrol grubuna ( $144 \pm 35$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pb'ye maruz kalan işçilerin ortalama triptofan seviyeleri kontrol grubuna kıyasla hafifçe düşük, ancak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, işçilerin serum kinürenin düzeylerinin ( $2,70 \pm 0,66$   $\mu\text{mol/L}$ ) kontrol grubuna ( $2,08 \pm 0,34$   $\mu\text{M}$ ) kıyasla önemli ölçüde arttığı ve Kyn/Trp oranının ( $43,19 \pm 10,38$   $\mu\text{mol/mmol}$ ) kontrol grubuna göre ( $32,24 \pm 7,69$   $\mu\text{mol/mmol}$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Alt gruplandırma



yapılan kurşun maruziyeti olan işçilerde, kan kurşun düzeyleri 30-49 µg/dl olanların neopterin seviyeleri, kan kurşun konsantrasyonu 10-29 µg/dl olan işçilerden anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Kan kurşun düzeyi 30-49 µg/dl olan işçi grubunun İDO aktivitesinin, kan kurşun düzeyi <30 µg/dl olan işçilere kıyasla önemli ölçüde yükselmiş olduğu raporlanmıştır (17).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması ile Pb maruziyeti olan geri dönüşüm sektörü çalışanlarının, pteridin ve kinürenin yolağındaki kurşun düzeylerine göre oluşturduğu değişikliklerin belirlenmesi, idrar neopterin, biyopterin, mangan, kadmiyum ve serum neopterin, kinürenin ve triptofan konsantrasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Katılımcıların kan kurşun düzeylerinin artması ile idrar neopterin, kurşun, mangan ve kadmiyum düzeylerinin anlamlı olarak değiştiği bulunmuştur (tümü;  $p < 0,05$ ). Kan kurşun düzeyleri artarken idrar kurşun düzeyleri de artma eğilimde olduğu saptanmıştır. Kan kurşun düzeylerindeki artışın tersine, neopterin, mangan ve kadmiyum düzeylerinin atılımının azaldığı görülmüştür.
- Dağılım sıklığına göre kan kurşun düzeyleri,  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  ve  $> 38 \mu\text{g/dL}$  olacak şekilde yapılan alt gruplandırma sonrasında, ölçülen parametrelerden kan kurşun düzeyleri, idrar neopterin ve idrar biyopterin düzeyleri karşılaştırılmıştır. İki alt grup kurşun düzeyleri ile idrar neopterin konsantrasyonu arasında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Kan kurşun düzeyleri  $> 38 \mu\text{g/dL}$  olan alt gruptaki hem idrar neopterin ( $p < 0,05$ ) hem idrar biyopterin ( $p > 0,05$ ) konsantrasyonları, kurşun düzeyleri  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  olan alt gruptakinden daha düşük olduğu anlaşılmıştır.
- Kan kurşun düzeyi  $\leq 38 \mu\text{g/dL}$  olan katılımcıların idrar neopterin itrahi, kan kurşun düzeyi  $> 38 \mu\text{g/dL}$  olan çalışanlardan daha yüksek bulunmuştur.
- Çalışma süresinin idrar kurşun düzeyleri arasında negatif anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. ( $p < 0,05$ ) Çalışma süresinin ölçülen diğer değişkenlere zayıf etkisi ise anlamlı bulunmamıştır (tümü,  $p > 0,05$ ).

Bu tez kapsamında elde edilen sonuçlar ile geri dönüşüm sektörü çalışanlarında kurşun, mangan ve kadmiyum başta olmak üzere ağır metal maruziyetinin olduğu gösterilmiştir. Kurşun maruziyetinin en fazla olduğu geri dönüşüm sektöründe çalışan işçilerinde pteridin ve kinürenin yolağının etkilediği belirlenmiştir.

Ağır metaller dahil çalışma ortamı kaynaklı kontaminasyonlar çalışan maruziyetine neden olduğu kadar, bu alanlara yakın çevrede de kirlenmeye neden olabilirler. Bu nedenle elektronik çöpler/çöplükler dahil geri dönüşüm işkolunun

bulunduğu çalışma alanlarının popülasyonun yoğun olduğu kentsel alanların uzağında olmalıdır. Hem geri dönüşüm sektöründe çalışanların hem de bu alanların bulunduğu yerleşkelerin hijyenin olabildiğince sağlanması önemli konulardır.

Geri dönüşüm sektöründe çalışanların, bireysel korunma önlemlerini alarak immünotoksisite, genotoksisite, mutajenite ve karsinojenite gibi ciddi toksik etkileri olduğu bilinen ağır metaller ve diğer ksenobiyotikler ile olan bireysel temaslarını az da olsa sınırlandırabilirler.

İşverenlerin konuya gerekli duyarlılığı göstererek çalışan ve çevreye olabilecek kontaminasyon riskini azaltmaya çaba harcamalıdır.

Kontrol mekanizmalarını sağlayan, çevre ve işyeri temasını kontrol eden ve maruziyete sınırlamalar getiren kamu otoritesinin ilgili birimleri de kontrollerini aksatmadan yürütmek, çalışan ve çevre korunmasında sorumluluklarını yerine getirmek ve bu tür temasların halk sağlığı sorununa dönüşmeden gereğini yapmak durumundadırlar.

## 7. KAYNAKLAR

1. Demir F. Ağır Metal Toksisitesinin Kanser ile İlişkisi. *Gaziosmanpaşa J Sci Res.* 2021;10(1):21–9.
2. Akbal A, Reşorlu H, Savaş Y. Ağır Metallerin Kemik Doku Üzerine Toksik Etkileri. *Türk Osteoporoz Derg.* 2015;21(1):30–3.
3. Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: A review. *Rev Environ Health.* 2009;24(1):15–45.
4. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med (Chic Ill).* 2015;65(5):348–56.
5. BAŞ L, DEMET Ö. Çevresel Toksikoloji Yönünden Bazı Ağır Metaller. *Çevre Derg.* 1992;5:42–6.
6. Hernberg S. Lead poisoning in a historical perspective. *Am J Ind Med.* 2000;38(3):244–54.
7. García-Lestón Julia J, Méndez J, Pásaro E, Laffon B. Genotoxic effects of lead: An updated review. *Environ Int.* 2010;36(6):623–36.
8. Hodson ME. Heavy metals - Geochemical bogey men? *Environ Pollut.* 2004;129(3):341–3.
9. Riva MA, Belingheri M, De Vito G, Lucchini R. Bernardino Ramazzini (1633-1714). *J Neurol.* 2018;265:2164–5.
10. TATAR ÇP. Kurşun Maruziyetinin İş Sağlığı ve Güvenliği Açısından Değerlendirilmesi (Akü, Maden ve Metal İşyerlerinde). T.C. ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ; 2014.
11. Aktepe N. Kurşun Ağır Metaline Maruz Kalma Yolları ve Sağlığa Olan Olumsuz Etkileri. İçinde: Goncagül G, Günaydın E, editörler. Sağlık Bilimleri Alanında Güncel Araştırmalar. Ankara: Duvar Yayınları; 2020. s. 115–34.
12. ULUSAL GERİ DÖNÜŞÜM STRATEJİ BELGESİ VE EYLEM PLANI 2014-2017. Ankara; 2017.
13. Caylak E. Lead Toxication and Oxidative Stress in Children and Antioxidant Effects of Thiol Compounds. *Tuberculin Ski Test Child.* 2010;10(1):13–23.
14. Sonçağ A, Yurdakök K. Intrauterin Toksik Ağır Metal Etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg.* 2010;53:145–58.
15. Rusyniak DE, Arroyo A, Acciani J, Froberg B, Kao L, Furbee B. Heavy metal poisoning: management of intoxication and antidotes. *Mol Clin Environ Toxicol.* 2010;100:365–96.
16. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: A review. *Interdiscip Toxicol.* 2015;8(2):55–64.
17. Sipahi H, Girgin G, Palabiyik SS, Tutkun E, Yılmaz OH, Baydar T. Possible changes of New-Generation inflammation markers with occupational lead exposure. *J Occup Health.* 2017;59(4):345–51.

18. Cao Y, Skaug MA, Andersen O, Aaseth J. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:188–92.
19. Maden M, Köse SI. Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. *Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Derg.* 2013;2(1):1–8.
20. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol.* 2012;6(2):140–6.
21. Baydar T, Palabıyık S, Şahin G. Neopterin: günümüzün popüler biyogöstergesi mi? *Türkiye Klin.* 2009;29(5):1280–91.
22. Hamerlinck FF V. Neopterin: a review. *Experimental Dermatology.* 1999;8:167–76.
23. SAKURAI A, GOTO M. Neopterin: Isolation from Human Urine. *J Biochem.* 1967;61(1):142–5.
24. Schroecksadel K, Murr C, Winkler C, Wirleitner B, Fuith LC, Fuchs D. Neopterin to monitor clinical pathologies involving interferon- $\gamma$  production. *Pteridines.* 2004;15(3):75–90.
25. Hoffmann G, Schobersberger W. Neopterin: A mediator of the cellular immune system. *Pteridines.* 2004;15(3):107–12.
26. Engin AB, Tuzun D, Sahin G. Evaluation of Pteridine Metabolism in Battery Workers Chronically Exposed to Lead. *Hum Exp Toxicol.* 2006;25:353–9.
27. UNEP. Final review of scientific information on lead [Internet]. Available at: <https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/27635/LeadRev.pdf>
28. Lead, elemental [Internet]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/231>
29. Lead (Element) [Internet]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/82#section=History>
30. LEAD [Internet]. Available at: [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_version=2&p\\_card\\_id=0052](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_version=2&p_card_id=0052)
31. Ulusal Atık Yönetimi ve Eylem Planı 2023. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. 2016.
32. King M, Ramachandran V, Prengaman RD, DeVito SC, Breen J, Updated by Staff. Lead and Lead Alloys. *Kirk-Othmer Encycl Chem Technol.* 2005;
33. Abadin H, Ashizawa A, Stevens Y-W, Lladós F, Diamond G, Sage G, vd. Toxicological profile for lead. 2020.
34. Casaret L, Klaassen C, Doull J. Toxic effects of metals. İçinde: Klaassen CD, editör. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.* Seventh. Kansas City; 2008. s. 931–81.
35. Lane RE. The Care of the Lead Worker. *Br J Ind Med.* 1949;6(3):125–43.
36. Needleman H. Lead poisoning. *Annu Rev Med.* 2004;55(1):209–22.
37. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit.* 2006;12(3):57–65.

38. Cleveland LM, Minter ML, Cobb KA, Scott AA, German VF. Lead hazards for pregnant women and children: Part 1. *Am J Nurs*. 2008;108(10):40–9.
39. CDC. Preventing lead poisoning in children. 1991.
40. Winneke G, Brockhaus A, Ewers U, Krämer U, Neuf M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol*. 1990;12(5):553–9.
41. Hu H, Aro A, Payton M, Korrick S, Sparrow D, Weiss ST, vd. The relationship of bone and blood lead to hypertension: The normative aging study. *Jama*. 1996;275(15):1171–6.
42. Batuman V. Lead Nephropathy, Gout and Hypertension. *Am J Med Sci*. 1993;305(4):241–7.
43. Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men. *Arch Environ Health*. 1995;50(1):31–7.
44. Nash D, Lustberg M, Sherwin RW, Rubin RJ, Kaufmann RB, Silbergeld EK. Blood Lead, Blood Pressure, and Hypertension in Perimenopausal and Postmenopausal Women. 2003;289(12):1523–32.
45. Rothenberg SJ, Kondrasho V, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Garcia M, vd. Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12):1079–87.
46. Dietert RR, Lee JE, Hussain I, Piepenbrink M. Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198(2):86–94.
47. Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H. Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: A cross-sectional study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2005;4:1–10.
48. Goyer RA. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett*. 1989;46(1–3):153–62.
49. Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Lopez MR, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*. 1999;150(6):590–7.
50. McClain RM, Becker BA. Teratogenicity, fetal toxicity, and placental transfer of lead nitrate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1975;31(1):72–82.
51. Rousseau MC, Straif K, Siemiatycki J. IARC carcinogen update. *Environ Health Perspect*. 2005;113(9):580–3.
52. Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF. Brain Cancer and Occupational Exposure to Lead. *J Occup Environ Med*. 1998;40(11):937–42.
53. Anttila A, Heikkila P, Pukkala E, Nykyri E, Kauppinen T, Hernberg S, vd. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Heal*. 1995;21(6):460–9.
54. Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Vet Med Int*. 2011;2011.

55. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect.* 1991;91:17–32.
56. Vahter M, Berglund M, Åkesson A, Lidén C. Metals and women's health. *Environ Res.* 2002;88(3):145–55.
57. Kianoush S, Sadeghi M, Balali-Mood M. Recent advances in the clinical management of lead poisoning. *Acta Med Iran.* 2015;53(6):327–36.
58. Januzzi AT. Mesleki Kurşun Maruziyetine Bağlı DNA Hasarlarının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Estitüsü; 2013.
59. Sachdeva C, Thakur K, Sharma A, Sharma KK. Lead: Tiny but Mighty Poison. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(2):132–46.
60. Laraque D, Trasande L. Lead Poisoning : Century Challenges. *Pediatr Rev.* 2005;26(12).
61. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G. Neopterin. *Biochemistry—methods—clinical application.* 1992.
62. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1992;29(3–4):307–44.
63. Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.* 2010;287:13–22.
64. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, Biochemistry and Clinical Use as a Marker for Cellular Immune Reactions. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;101:1–6.
65. Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin - its clinical use in urinalysis. *Kidney International Suppl.* 1994;47:8–11.
66. Berdowska A, Zwirska-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(5):319–29.
67. Ceyhan AM, Yildirim M, Ceyhan BM, Sütçü R. Psoriasisde serum neopterin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars.* 2012;46(1):7–10.
68. Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, vd. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients. *J Crit Care [Internet].* 2009;24(3):318–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.06.013>
69. Sahin T, Yuksel O, Girgin G, Sipahi H, Dikmen K, Azili C, vd. Is neopterin level a predictive and differential biomarker in patients with thyroid disorders? *J Endocrinol Invest.* 2009;32:147–9.
70. Yuksel O, Sahin T, Girgin G, Sipahi H, Dikmen K, Samur O, vd. Neopterin, catalase and superoxide dismutase in females with benign and malignant breast tumors. *Pteridines.* 2007;18(4):132–8.
71. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice.

- Clin Chim Acta. 1991;201(1–2):1–16.
72. 6-Biopterin [Internet]. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/sigma/b2517>
  73. Maršálek P, Svoboda M, Smutná M, Blahová J, Večerek V. Neopterin and biopterin as biomarkers of immune system activation associated with castration in piglets. *J Anim Sci.* 2011;89(6):1758–62.
  74. Uçar T. Fabry Hastalarında Serum Neopterin, Biopterin, Triptofan ve Kinürenin Düzeylerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi; 2022.
  75. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(3):457.
  76. Girgin G, Baydar T, Sahin TT, Palabiyik SS, Sipahi H, Yuksel O, vd. Urinary Biopterin Levels and Blood Dihydropteridine Reductase Activities in Patients with Thyroid and Breast Disorders. *Pteridines.* 2010;21:72–8.
  77. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009;2(1):45–60.
  78. Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids.* 1995;21–47.
  79. L-Tryptophan [Internet]. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/substance/ltryptophan2042373223>
  80. L-Kynurenine [Internet]. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/sigma/k8625>
  81. Gürcü S. Diyabet hastalarında pteridinlerin ve ilgili yolların değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi; 2018.
  82. Abd El-Fattah EE. IDO/kynurenine pathway in cancer: possible therapeutic approaches. *J Transl Med.* 2022;20(1):1–13.
  83. King NJC, Thomas SR. Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(12):2167–72.
  84. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: Immunosuppression by starvation? *Immunol Today.* 1999;20(10):469–73.
  85. Obara-Michlewska M. The tryptophan metabolism, kynurenine pathway and oxidative stress – implications for glioma pathobiology. *Neurochem Int.* 2022;158.
  86. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):719–21.
  87. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta.* 2006;364(1–2):82–90.
  88. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, vd. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$ : Relationship to CNS immune responses and



- depression. *Mol Psychiatry*. 2010;15(4):393–403.
89. Geng J, Liu A. Heme-dependent dioxygenases in tryptophan oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 2014;544:18–26.
  90. Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm*. 2012;119:197–209.
  91. Kayaoğlu MY, Girgin G, Solmaz İ, Baydar T, Anlar B. Urine neopterin in childhood acute demyelinating diseases: Potential for differential diagnosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59(103662).
  92. Girgin G, Palabıyık-Yücelik SS, Sipahi H, Kılıçarslan B, Ünüvar S, Tutkun E, vd. Mercury exposure, neopterin profile, and tryptophan degradation in dental technicians. *Pteridines*. 2022;33:32–8.
  93. Sabuncuoğlu S, Öztaş Y, Yalçınkaya A, Ünal S, Baydar T, Girgin G. The increased neopterin content in turkish pediatric patients with sickle cell anemia. *Ann Hematol*. 2020;99:41–7.
  94. Gürcü S, Girgin G, Yorulmaz G, Kılıçarslan B, Efe B, Baydar T. Neopterin and biopterin levels and tryptophan degradation in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2020;10.
  95. Başaran N, Ündeğer Ü. Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. *Am J Ind Med*. 2000;38(3):349–54.
  96. Cavaleri D, Bartoli F, Capogrosso, Chiara A, Guzzi P, Moretti F, Riboldi I, Misiak B, vd. Blood concentrations of neopterin and biopterin in subjects with depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2023;120.
  97. Mourad B, Teleb H. ALTERATION OF THE IMMUNE FUNCTIONS AMONG WORKERS OF SECONDART ALUMINUM SMELTING. *Egypt J Occup Med*. 2023;47(1):19–34.
  98. Ahmad I, Khan B, Khan S, Khan MT, Schwab AP. Assessment of lead exposure among automobile technicians in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Sci Total Environ*. 2018;633:293–9.
  99. Himani G, Kumar R, Ansari JA, Mahdi AA, Sharma D, Karunanand B, vd. Blood Lead Levels in Occupationally Exposed Workers Involved in Battery Factories of Delhi-NCR Region: Effect on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(1):80–7.
  100. Basit S, Karim N, Munshi AB. Occupational lead toxicity in battery workers. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31(4):775–80.

## 8. EKLER

### EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1889

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 19 EKİM 2021 SALI  
**Toplantı No** : 2021/17  
**Proje No** : GO 21/1144(Değerlendirme Tarihi: 19.10.2021)  
**Karar No** : 2021/17-27

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Terken BAYDAR'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. Canan DEMİR ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Sara MUHAMMETLİ'nin yüksek lisans tezi olan, GO 21/1144 kayıt numaralı "**Metal Geri Dönüşüm Sektörü Çalışanlarında Kurşun Maruziyetinin Neopterin Düzeylerine Etkisi**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 20 Ekim 2021-20 Ocak 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN (Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK (Üye)
2. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ (Üye)
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK (Üye)	10. Doç. Dr. Tolga YILDIRIM (Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER (Üye)	11. Doç. Dr. Merve BATUK (Üye)
5. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN (Üye)	12. Doç. Dr. Gülten KOÇ (Üye)
6. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN (Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye)
7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR (Üye)	14. Av. Serap MORALIOĞLU (Üye)

## EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

### Metal Geri Dönüşüm Sektörü Çalışanlarında Kurşun Maruziyetinin Neopterin Düzeylerine Etkisi

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>14</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>12</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>1</b> YAYINLAR	% <b>2</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

#### BİRİNCİ KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>5</b>
<b>2</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>5</b>
<b>3</b>	<a href="http://adudspace.adu.edu.tr:8080">adudspace.adu.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://phdernegi.org">phdernegi.org</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	Hande Sipahi, Gozde Girgin, Saziye Sezin Palabiyik, Engin Tutkun, Omer Hinc Yılmaz, Terken Baydar. "Possible changes of New-Generation inflammation markers with	<% <b>1</b>



**EK-4: Katılımcı Bilgi Formu****KATILIMCI BİLGİ FORMU****Katılımcı No : SM 21-**

Örnek Alma Tarihi ve Saati :

Katılımcının :

Ad Soyad Baş Harfleri	
Doğum Tarihi veya Yaşı	
Sigara kullanıyor mu ? E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Kaç adet : Kaç Yıldır :
Önceden geçirmiş olduğu hastalıklar / operasyon	
Kronik hastalığı var mı ? E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Hastalığı :
Kullandığı ilaçlar : (Aspirin, vitamin v.b. dahil)	
Eğitim Durumu	<input type="checkbox"/> Okur-Yazar Değil <input type="checkbox"/> Okur Yazar <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Lisans (ve üstü)
Boy-Kilo veya BKİ	Boy : Kilo : BKİ :
Bu İş Kolunda Çalışma Süresi :	
Koruyucu Ekipman Kullanımı :	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Hekim Notu :	

- 5 mL kan veya 1-2 mL serum ve 5-10 mL idrar örneği alarak analize kadar ışıktan koruyacak şekilde buzdolabında muhafaza ediniz.
- Rutin biyokimya analiz sonuçları bulunuyorsa lütfen bu forma ekleyiniz.



## EK-5: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

#### (Geri dönüşüm Çalışan Grubu)

##### (Hekimin Açıklaması)

Kurşun maruziyeti ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Metal Geri Dönüşüm Sektörü Çalışanlarında Kurşun Maruziyetinin Neopterin Düzeylerine Etkisi**”, yürütücüsü Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı’ndan Prof. Dr. Terken BAYDAR’dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz lütfen formu imzalayınız.

Kurşun maruziyeti, bağışıklık sistemimizin verdiği farklı tipteki yanıtları etkilediği ve pek çok hastalıkla birlikte seyreden biyokimyasal değişiklikleri tetiklediği bilinmektedir. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, iş yerinizde kurşuna maruziyet sonucu vücudumuzda etkilediği düşünülen mekanizmalar ile ilgili bazı değerlerin ölçümlerini yapmak ve hastalığınızın teşhis veya takibi için rutin biyokimya kan ve idrar analiz sonuçlarınız ile bu parametrelerin değişiminin ilişkisini araştırmaktır. Çalışma sonunda elde edilecek bulguların, hastalığın daha erken teşhis edilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uzm.Dr. Canan DEMİR tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan bir kere tüpe toplamda 5 ml kan ve 10 ml idrar almanız gerekmektedir. Alınan kanda yukarıda belirttiğimiz bağışıklık sistemi ile ilgili parametreler ölçülecektir.

##### **Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:**

1. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
2. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Toplanan örneklerinizin ileride planlanacak olan çalışmalarda da kullanılması için izninizi istiyorum.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide veya hekiminizin yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

##### (Katılımcının Beyanı)

Uzm. Dr. Canan DEMİR tarafından “**Metal Geri Dönüşüm Sektörü Çalışanlarında Kurşun Maruziyetinin ve Antidotol Tedavinin Neopterin Düzeylerine Etkisi**” başlıklı çalışma ile ilgili bilgilendirildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceğini biliyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Uzm. Dr. Canan DEMİR**'i (iş)/ (iş) 14(cep) veya proje ile ilgili sorum olduğunda **Prof. Dr. Terken BAYDAR** (iş)/ (iş) (cep) no'lu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Ayrıca, toplanan örneklerimin ileride planlanacak olan çalışmalarda da kullanılması için izin veriyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu çalışma kapsamında yatışım sırasında yapılan ve dosyamda bulunan bilgilerin kullanılmasına izin veriyorum.

İmzalı bu form kâğıdımın bir kopyası bana verilecektir.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel. :

İmza:

#### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.:

İmza:

#### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı :

Adres :

Tel. :

İmza :

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I. KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı:**

**Doğum Tarihi ve Yeri:**

**Telefon:**

**E-Mail:**

**İletişim Adresi ve Telefonu:**

### II. EĞİTİM

Eğitim	Kurum	Yıl
--------	-------	-----

---

### III. MESLEKİ DENEYİM

Unvan	Görev Yeri	Yıl
-------	------------	-----

---