

## Kurşun maruziyetinin taranmasında saç ve idrar numunelerinin kullanılabilirliğinin araştırılması

### Investigation of the hair and urine samples' utility for screening lead poisoning

Ceylan BAL<sup>1</sup>, Murat BÜYÜKŞEKERCİ<sup>2</sup>, Müjgan ERCAN<sup>3</sup>, Oya TORUN-GÜNGÖR<sup>4</sup>, Engin TUTKUN<sup>5</sup>, Fatma Meriç YILMAZ<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, eş zamanlı olarak bakılan tam kan, 24 saatlik idrar ve saç kurşun düzeylerinin birbiri ile karşılaştırılması ve kurşun maruziyetinin taranmasında saç ve idrar numunelerinin kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne 2010-2014 yılları arasında periyodik muayene amacıyla başvuran 436 işçiye ait veriler değerlendirildi. Tam kan, 24 saatlik idrar ve saç kurşun düzeyleri eş zamanlı olarak bakılmış kişiler çalışmaya dâhil edildi. Kişiler iki farklı tam kan maruziyet düzeyine (10 µg/dL ve 30 µg/dL) göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Tam kan maruziyet sınırlarına göre sınıflandırılan grupların 24 saatlik idrar ve saç kurşun düzeyi birbirinden farklı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Tam kan kurşun düzeyi 24 saatlik idrar kurşun düzeyi ve saç kurşun düzeyi ile pozitif bir korelasyon gösteriyordu (sırasıyla;  $r=0,552$ ;  $p<0,001$ ,  $r=0,566$ ;  $p<0,001$ ). 10 µg/dL sınır değerine göre saç %95 duyarlılık, %64 özgüllük, %16 yalancı pozitiflik, %13 yalancı negatiflik gösterirken 24 saatlik idrar örnekleri %53 duyarlılık, %100 özgüllük, %0 yalancı pozitiflik ve %49 yalancı negatiflik gösteriyordu. 30 µg/dL sınır

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to compare whole blood, 24 hour urine and hair lead levels which were measured concurrently, and evaluate the utility of hair and urine samples for screening of lead exposure.

**Methods:** The data of 436 workers who referred to Ankara Occupational Diseases Hospital between 2010 and 2014 for periodic examination were evaluated. People who examined whole blood, 24 hour urine and hair lead levels concurrently were included in this study. People were evaluated according to two different whole blood exposure levels (10 µg/dL and 30 µg/dL).

**Results:** 24 hour urine and hair lead levels of the groups classified according to whole blood exposure limits were different from each other and statistically significant ( $p<0,001$ ). Whole blood lead level showed a positive correlation with 24h urine lead level and hair lead level ( $r=0,552$ ;  $p<0,001$ ,  $r=0,566$ ;  $p<0,001$ , respectively). 24 hour urine specimens showed 53% sensitivity, 100% specificity, 0% false positivity and 49% false negativity, while the hair displayed 95% sensitivity, 64% specificity, 16% false positivity and 13% false negativity according to the 10 µg/dL limit value. Moreover,

<sup>1</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup> Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Farmakoloji Bölümü, Ankara

<sup>3</sup> Aydın Halk Sağlığı Laboratuvarı, Biyokimya Bölümü, Ankara

<sup>4</sup> Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul

<sup>5</sup> Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Toksikoloji Bölümü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Ceylan BAL

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bilkent Yerleşkesi, Çankaya, Ankara 06280 Ankara - Türkiye  
Tel : +90 505 745 84 38 E-posta / E-mail : ceylandemirbal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.03.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 27.06.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.88896

Bal c, Büyülşekerci M, Ercan M, Torun-Güngör O, Tutkun E, Yılmaz FM. Kurşun maruziyetinin taranmasında saç ve idrar numunelerinin kullanılabilirliğinin araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(4): 303-310

değerine göre saç %100 duyarlılığa, %36 özgüllüğe, %58 yalancı pozitifliğe, %0 yalancı negatifliğe sahip iken 24 saatlik idrar numunesi %86 duyarlılık, %89 özgüllük, %22 yalancı pozitiflik ve %7 yalancı negatifliğe sahipti.

**Sonuç:** Saç, yüksek ve düşük düzey kurşun maruziyetini belirlemede uygun bir numune olmasına rağmen 24 saatlik idrar, yüksek düzey maruziyetleri belirlemek için daha uygun numunedir. Bu iki cins numune ile farklı maruziyet seviyeleri araştırılırken yalancı negatiflik açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** kurşun, tam kan, idrar, saç.

according to the 30 µg/dL limit value, while hair had 100% sensitivity, 36% specificity, 58% false positivity and 0% false negativity, 24 hour urine sample had 86% sensitivity, 89% specificity, 22% false positivity and 7% false negativity.

**Conclusion:** Although hair is a suitable sample for determining high and low level of lead exposure, 24h urine is a suitable sample for determining high level exposure. When evaluating different exposure levels with these both samples, it must be considered with regard to false negativity.

**Key Words:** lead, whole blood, urine, hair.

## GİRİŞ

Kurşun sanayide oldukça yaygın kullanılan kimyasal ve fiziksel özellikleri iyi bilinen ağır bir metaldir. Akü üretimi başta olmak üzere, pigment ve kimyasal maddelerde, kablo izolasyonu, seramik yapımı, plastik üretimi gibi çok çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır. Mesleki maruziyetin yanı sıra çeşitli endüstriyel faaliyetler sonucu kontamine olan toprak, su ve hava ile maruziyet de meydana gelebilir (1-3).

Kurşun toksisitesi hücre içi, hücreler arası ve moleküler mekanizmalara dayanmaktadır. Kurşun Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> ve Na<sup>+</sup> gibi katyonların yerini alabilen bir metal olup, hücre içi ve hücreler arası sinyal iletimi, hücre adezyonu, protein sentezi, apoptozis, iyon transportu, enzim regülasyonu ve nörotransmitter salınımı gibi bir çok biyolojik süreci etkiler. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. Tüm bu etkilerin sonucunda başta sinir sistemi olmak üzere, kardiyovasküler sistem, üreme sistemi, hematopoetik sistem ve böbrekler üzerine olumsuz etkiye neden olur. Kurşun maruziyeti sonucu, doza ve maruziyet süresine bağlı olarak abdominal ağrı ve kramp, konstipasyon, anemi, davranış bozuklukları, böbrek hasarı, özellikle çocuklarda okul başarısında düşme ve IQ'da azalma meydana gelir. Bu semptomlar diğer hastalıkların semptomları ile karışabilir (4-10).

Kurşun vücuda temel olarak sindirim ve inhalasyon yoluyla girer. Vücuda giren kurşun karaciğer, böbrek ve akciğer gibi yumuşak dokulara kan yoluyla taşınır ve başka bir forma dönüştürülmez. Organlara yayılan kurşunun büyük bir kısmı kemiklerde depo edilmeden önce böbrek yoluyla, az bir kısmı da ter, saç, tırnak ve safra yoluyla vücuttan atılır. Yetişkinlerde vücuda alınan kurşunun %99'u birkaç hafta içinde vücuttan atılır. Kurşunun yarı ömrü kan için yaklaşık bir ay, yumuşak dokular için 1-1,5 ay, kemik için ise 25-30 yıldır (3,11,12).

Kurşunun neden olduğu sağlık sorunları, gerek çevresel gerekse mesleki maruziyetin oldukça yaygın olması nedeniyle maruziyetin tespit edilmesi çok önemlidir. Bu amaçla tam kan en sık kullanılan numunedir fakat tam kana alternatif olarak saç, tırnak ve idrar gibi diğer numunelerin kullanılabilirliği de araştırılmaktadır (13).

Bu çalışmanın amacı Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine kurşun maruziyeti şüphesi ile başvuran kişilerde eş zamanlı olarak bakılan tam kan, 24 saatlik idrar ve saç kurşun düzeylerinin birbiri ile karşılaştırılması, kurşun maruziyetinin taranmasında saç ve idrar numunelerinin kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma grubu

Bu çalışma Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne 2010-2014 yılları arasında periyodik muayene amaçlı başvuran 438 işçiye ait verinin değerlendirilmesi ile yapıldı. Henüz tedavi almamış kan, 24 saatlik idrar ve saç numunesinde eş zamanlı kurşun düzeyi bakılmış kişiler çalışmaya dahil edildi. Saç için 4 µg/g, 24 saatlik idrar için 31 µg/gün maruziyet sınırı kabul edildi (14,15). Gruplar içindeki yalancı negatiflik ve pozitiflik bu referans aralıkları baz alınarak hesaplandı. Tam kan için iki adet maruziyet sınırı belirlendi: Çevresel maruziyet sınırı 10 µg/dL, mesleki maruziyet yaşayanlar için 30 µg/dL (14,16). Çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındı.

### Çalışma grubu

Kurşun konsantrasyonları Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi Toksikoloji laboratuvarında Agilent ICP-MS (Agilent, Tokyo, Japonya) cihazı ile belirlendi. Tam kan kurşun numuneleri EDTA içeren trace element tüpüne (BD Vacutainer) alındı. Saç, enseden itibaren 1 cm olacak şekilde 0,1g alındı. Saç yıkama işleminin ardından bir gün kuruyana kadar etüvde bekletildi. Daha sonra her iki numune (tam kan ve saç) için de %65'lik nitrik asit (Merck, Darmstadt, Germany) kullanılarak klasik yaş yakma işlemi uygulandı. Yakma işlemi Cem marka Mikrodalga fırın (Matthews, NC, USA) ile gerçekleştirildi. Yakma işleminden sonra her iki numuneye de 10mL deiyonize su ilave edildi. 24 saatlik idrar numuneleri %65'lik nitrik asit kullanılarak dilüe edildi. Kalibrasyon için dilüe edilmiş sertifikalı standart solusyon (High Purity Standards, Charleston, SC, USA) kullanıldı. Yöntemin tekrarlanabilirliği iki seviye kalite kontrol solusyonu (Seronorm, Billingstad, Norway) ile kontrol edildi.

### İstatistiksel Analizler

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak "The Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS v18)" programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı

Kolmogorov-smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler içinse median ve minimum-maksimum değerler verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanılırken, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasında korelasyon bulunup bulunmadığı Spearman's rho testi ile araştırıldı.  $p < 0.05$  tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yöntemlerin tanısal yeterliliğini değerlendirmede sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer (NPD), pozitif prediktif değer (PPD), yalancı negatiflik, yalancı pozitiflik ve Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi altında kalan alan kullanıldı.

## BULGULAR

Çiki farklı maruziyet sınırına göre değerlendirilen bireylerin yaş ortalamaları, 24 saatlik idrar ve saç kurşun düzeyleri tablo 1'de verilmiştir. Buna göre bireylerin 24 saatlik idrar ve saç kurşun düzeyi birbirinden farklı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Tam kan kurşun düzeyi 24 saatlik idrar kurşun düzeyi ve saç kurşun düzeyi ile pozitif bir korelasyon gösteriyordu (sırasıyla;  $r=0,552$ ;  $p < 0,001$ ,  $r=0,566$ ;  $p < 0,001$ ).

10 µg/dL sınır değerine göre saç %95 duyarlılık, %64 özgüllük, %16 yalancı pozitiflik, %13 yalancı negatiflik gösterirken, 24 saatlik idrar örnekleri %53 duyarlılık, %100 özgüllük, %0 yalancı pozitiflik ve %49 yalancı negatiflik gösteriyordu. 30 µg/dL sınır değerine göre saç %100 duyarlılık, %36 özgüllük, %58 yalancı pozitiflik, %0 yalancı negatifliğe sahipken, 24 saatlik idrar numunesi %86 duyarlılık, %89 özgüllük, %22 yalancı pozitiflik ve %7 yalancı negatifliğe sahipti (tablo 2 ve tablo 3).

ROC analizi sonucunda kan kurşunu 10 µg/dL için saç ve idrar metodu için AUC (area under curve) değerleri sırası ile 0,90 ve 0,95 iken, kan kurşunu 30 µg/dL için saç ve idrar AUC değerleri sırasıyla 0,79 ve 0,93 idi (Şekil 1 ve 2).

Tablo 1. Tam kan kurşun düzeylerine (10 µg/dL ve 30 µg/dL) göre grupların karşılaştırılması

Parametreler	Tam kanda kurşun <10µg/dL (n=143)	Tam kanda kurşun >10µg/dL (n=293)	p değeri	Tam kanda kurşun <30µg/dL (n=295)	Tam kanda kurşun >30µg/dL (n=141)	p değeri
Tam kanda kurşun (µg/dL)	2,70 (0,01-9,90)	29,30 (10,00-119,00)	<0,001	10,60 (0,01-29,60)	44,20 (30,00-119,00)	<0,001
24 saatlik idrarda kurşun (µg/gün)	1,40 (0,01-26,00)	33,20 (0,01-3650,00)	<0,001	6,00 (0,01-579,00)	102,00 (4,80-3650,00)	<0,001
Saçta kurşun (µg/g saç)	1,80 (0,01-100,00)	100,00 (0,06-426,40)	<0,001	25,50 (0,01-130,00)	100,00 (0,06-426,00)	<0,001
Yaş (yıl)	36,00±9,70	35,60±9,50	0,688	35,90±9,60	35,30±9,50	0,553

Tablo 2. Kan kurşun maruziyet sınır değerlerine göre saç metodu için tanısal yeterlilik değerleri

Kan Kurşun Maruziyet Düzeyi (Sınır 10 µg/dL)				
		>10	<10	Toplam
Saçta kurşunu	>4µgr/gr	279	52	331
	<4µgr/gr	14	93	107
Toplam		293	145	438

Duyarlılık:279/293=%95 Pozitif Prediktif değer:279/331=%84 Yalancı pozitiflik= %16  
Özgüllük:93/145=%64 Negatif Prediktif değer :93/107= %87 Yalancı negatiflik= %13

Kan Kurşun Maruziyet Düzeyi (Sınır 30 µgr /dL)				
		>30	<30	Toplam
Saçta kurşunu	>4µgr/gr	141	190	331
	<4µgr/gr	0	107	107
Toplam		141	297	438

Duyarlılık:141/141=%100 Pozitif Prediktif değer: 141/331=%42 Yalancı Pozitiflik= %58  
Özgüllük:107/297=%36 Negatif Prediktif değer : 107/107= %100 Yalancı Negatiflik= %0

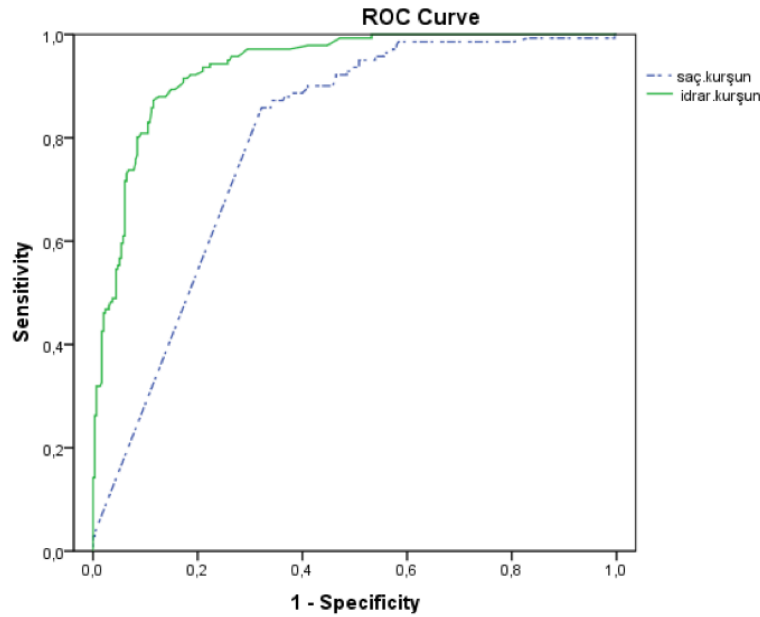
**Tablo 3.** Kan kurşun maruziyet sınır değerlerine göre 24 saatlik idrar metodu için tanısal yeterlilik değerleri

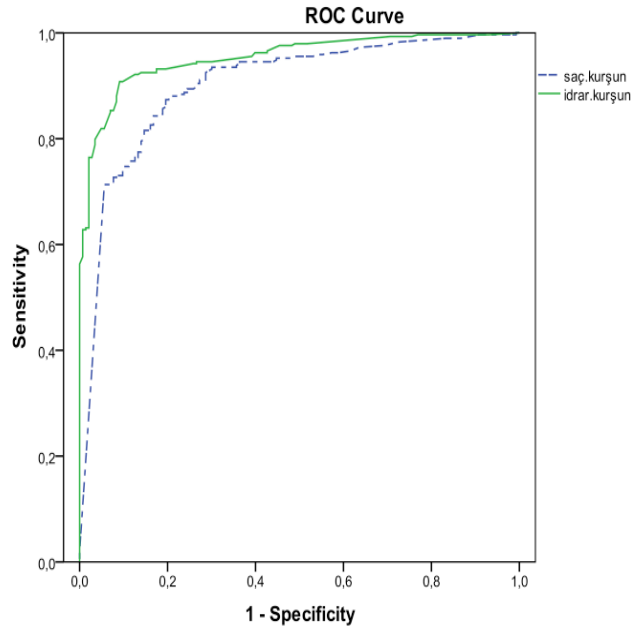
		Kan Kurşun Maruziyet Düzeyi (Sınır 10 ugr/dL)		
		>10	<10	Toplam
İdrarda kurşun	>31µgr/gün	155	0	155
	<31µgr/gün	138	145	283
toplam		293	145	438

Duyarlılık:155/293=%53 Pozitif Prediktif Değer: 155/155=%100 Yalancı Pozitiflik=%0  
 Özgüllük:145/145=%100 Negatif Prediktif Değer : 145/283= %51 Yalancı Negatiflik= %49

		Kan Kurşun Maruziyet Düzeyi (Sınır 30 ugr /dL)		
		>30	<30	Toplam
İdrarda kurşun	>31µgr/gün	121	34	155
	<31µgr/gün	20	263	283
Toplam		141	297	438

Duyarlılık:121/141=%86 Pozitif Prediktif değer: 121/155=%78 Yalancı Pozitiflik= %22  
 Özgüllük:263/297=%89 Negatif Prediktif değer : 263/283= %93 Yalancı Negatiflik= %7

**Şekil 1.** Saç ve 24 saatlik idrar için ROC eğrisi (Kan kurşunu 30 µg/dL için)



Şekil 2. Saç ve 24 saatlik idrar için ROC eğrisi (Kan kurşunu 10 µg/dL için)

### TARTIŞMA

Kurşun en fazla bilinen ve kullanılan metal olması nedeniyle çevreye dağılımı da en çok olan metaldir. Bu nedenle mesleki maruziyetin yanı sıra çevresel maruziyette de oldukça önemlidir. Kurşun maruziyeti toplumun her kesiminden her yaş grubu için önemli bir sorundur. Amerikada doğurma yaşındaki kadınların %0,5'nin kurşun maruziyeti olduğu rapor edilmektedir. Çocuklarda özellikle çevresel düşük doz kronik maruziyetin neden olduğu sağlık sorunları nedeniyle Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1991'de 6 ay ve 2 yaş arası tüm çocuklar için kurşun tarama programı önermiş, daha sonra bu önerisini riskli bölgelerdeki çocuklar olarak değiştirmiştir. Maruziyetin belirlenmesi için kişinin yaşına, maruziyet çeşidine göre (mesleki yada çevresel) farklı referans aralık yada sınır değerler kullanılabilir. Kurşun maruziyetinin tespitinde önerilen tam kan kurşun düzeyinin ölçülmesidir. Fakat tam kana alternatif olarak saç, idrar ve tırnak gibi invaziv olmayan, taşınması veya çalıtılması daha

kolay numuneler araştırılmaktadır (13,15-17).

Kandaki kurşunun %99'u eritrositlerde, %1'i plazmada yer alır. Kurşunun kandaki yarı ömrü yaklaşık olarak 28 gündür. Tam kan uzun dönem biyomonitörizasyon, tarama ve teşhis amacı ile kullanılan primer numune olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar tam kan kurşun ölçümü, son dönem maruziyet hakkında bilgi verse de kemikten kana mobilizasyon nedeni ile geçmiş maruziyetler hakkında da bilgi verebilir (18).

İdrar kurşun düzeyi mesleki kurşun maruziyetinin uzun dönem biyomonitörizasyonunda tercih edilen non-invaziv bir yöntemdir. Fakat spot idrar numunesinin geniş biyolojik varyasyon göstermesi ve kreatinine göre düzeltme yapılması gerektiği için 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir. Bazı araştırmacılar idrar kurşun miktarının plazma kurşun düzeyini yansıttığını dolayısıyla plazma kurşun düzeyi ile idrar kurşun düzeyi korelasyonunun tam kan kurşun ile idrar kurşun korelasyonuna göre daha anlamlı olduğunu savunmaktadır (19,20).

Saç oldukça kolay toplanan, laboratuvara transferinde ve depolanmasında sorun yaşanmayan bir numunedir. Bu özellikleri nedeniyle saç, metal maruziyetinin tespitinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde sınırlı laboratuvar koşulları nedeniyle ilgi çekici bir numunedir. Buna rağmen örneğin elde edilmesi, eksternal kontaminasyon, referans aralıklarının ya da maruziyet sınırlarının belirlenmesi gibi preanalitik sorunlar nedeniyle saç numunesi, kurşun maruziyetinin tespit ve takibinde tam kan numunesi kadar kabul gören bir numune değildir. Saçın uzama oranı kişiden kişiye değişse de ortalama her ay 1,1(0,6-1,5) cm uzadığı kabul edilir. Bu durumda saç derisinden itibaren 1 cm'lik bir saç son bir ayın maruziyetini gösterir. Bu nedenle saç son dönemdeki maruziyeti (birkaç saat veya birkaç gün) göstermekte iyi bir markır olmadığı gibi son bir yıldan önceki maruziyeti göstermek için de iyi bir markır değildir (21-23).

Foo ve arkadaşları mesleki kurşun maruziyeti yaşayan kişilerde saç ve kan kurşun düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulmuştur ( $r=0,85$ ;  $p<0,0001$ ) (24). Gil ve arkadaşları da kan kurşun düzeyi ile aksiller kıl ve idrar kurşun düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır (sırasıyla;  $r=0,256$   $p<0,01$ ;  $r=0,343$ ,  $p<0,01$ ) (25). Sanna ve arkadaşları ise 163 çocukla yaptıkları bir çalışmada kan kurşun düzeyi  $>5$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  olan çocukların saç ve kan kurşun düzeyini anlamlı olarak birbirleri ile korele bulmuşlar fakat kan ve idrar kurşun düzeyleri arasında bir korelasyon bulamamışlardır (26). Bizim çalışmamızda ise kan ile saç ve idrar düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla;  $r=0,552$ ;  $p<0,001$ ,  $r=0,566$ ;  $p<0,001$ ).

Esteban ve arkadaşları 189 çocukta kurşun maruziyetini taramak için saç ve tam kan numunelerini kullandıkları bir çalışmada saç numunesinin %57 duyarlılığa sahip olduğunu ve çocukların %18'inde yalancı negatif sonuç verdiğini ifade etmişlerdir (27). Sanna E. ve arkadaşları ise orta ve yüksek düzey kurşun maruziyetinde saçın tarama amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir (26).

Bizim çalışmamızda ise tam kan kurşun maruziyet değeri 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  için saç numunesinin %95 duyarlılık ve %64 özgüllüğe sahip olduğunu ve %16 yalancı pozitiflik, %13 yalancı negatiflik gösterdiğini gördük. AUC değerini ise 0,90 bulduk. 30  $\mu\text{g}/\text{dL}$  için saç numunesinin %100 sensitivite ve %36 spesifiteye sahip olduğunu ve %58 yalancı pozitiflik, %0 yalancı negatiflik gösterdiğini gördük. ROC eğrisi analizinde AUC değerini 0,79 bulduk. 24 saatlik idrar numunesinin 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  değerine göre %53 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğunu, %0 yalancı pozitif %49 yalancı negatif sonuç verdiğini gördük. AUC değeri ise 0,95 bulduk. 30  $\mu\text{g}/\text{dL}$  için 24 saatlik idrar numunesinin %86 sensitivite ve %89 spesifiteye sahip olduğunu, %22 yalancı pozitif ve %7 yalancı negatif sonuç verdiğini gördük. ROC eğrisi analizinde AUC değerini 0,93 bulduk.

Sonuç olarak; ülkemizde kurşun maruziyetine oldukça sık yaşanması ve toksikoloji laboratuvarlarının kısıtlı olması nedeniyle saçın düşük ve yüksek düzey maruziyetleri belirlemede tam kana alternatif taşınması ve saklanması kolay bir numune olduğunu, 24 saatlik idrar numunesinin ise yüksek düzey maruziyetleri belirlemede iyi bir numune olduğunu düşünüyoruz. Buna rağmen her iki numunede de maruziyetleri değerlendirirken yanlış negatiflik açısından dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Xu J, Lian LJ, Wu C, Wang XF, Fu WY, Xu LH. Lead induces oxidative stress, DNA damage and alteration of p53, Bax and Bcl-2 expressions in mice. *Food Chem Toxicol*, 2008;46(1):1488-94.
2. Malekiran AA, Oryan S, Fani A, Babapor V, Hashemi M, Baeri M, et al. Study on clinical and biochemical toxicity biomarkers in a zinc-lead mine workers. *Toxicol Ind Health*, 2010;26(6):331-7.
3. Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for lead-update. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, 2007.
4. Bressler J, Kim KA, Chakraborti T, Goldstein G. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Neurochem Res*, 1999;24(4):595-600.
5. Bradbury MW, Deane R. Permeability of the blood brain barrier to lead. *Neurotoxicology*, 1993;14(2-3):131-6.
6. Bressler JP, Goldstein GW. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol*, 1991;41(4):479-84.
7. Patrick Lyn. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Alternative Med Rev*, 2006;11(2):114.
8. Wedeen RP, Mallik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med*, 1979;139(1):53-57.
9. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 2003;126(1): 5-19.
10. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit*, 2006;12(3): RA57-65.
11. R.R. Lauwerys and P. Hoet. Biological monitoring of exposure to inorganic and organometallic substances. In: R.R. Lauwerys, P. Hoet, eds. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*. Florida. Lewis Publishers, 2001:21-280.
12. Fischbein A. Occupational and environmental exposure to lead. In: W.M.Rom, ed. *Environmental and Occupational Medicine*. Philadelphia. Lippincott-Raven Publisher, 1998;973-996.
13. Barbosa F Jr1, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ health perspect*, 2005;113(12):1669-74.
14. <http://www.mayomedicallaboratories.com/testcatalog/Clinical+and+Interpretive/8495> (erişim tarihi: 07.01.2017)
15. Hopfer M.S. General clinical tests, heavy metals. In: Alan H. B. Wu, ed. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. California. WB Saunders Company, 2005;658.
16. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2011.
17. Carolyn G. Lead Exposure in Pregnancy: A Review of the Literature and Argument for Routine Prenatal Screening. *Obstet Gynecol Surv*, 2001;56(4): 231-238.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Screening young children for lead poisoning: guidance for state and local public health officials*. Atlanta, GA CDC, 1997.
19. Hirata M1, Yoshida T, Miyajima K, Kosaka H, Tabuchi T. Correlation between lead in plasma and other indicators of lead exposure among lead exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 1995;68(1):58-63.
20. Tsaih SW, Schwartz J, Lee ML, Amarasiwardena C, Aro A, Sparrow D, et al. The independent contribution of bone and erythrocyte lead to urinary lead among middleaged and elderly men: The normative aging study. *Environ Health Perspect*, 1999;107(5):391-396.
21. M. Saitoh, M. Uzuka, M. Sakamoto. Rate of hair growth. In: W. Montagna and R.L. Dobson, eds. *Advantages in Biology of Skin*. Oxford. Pergamon Press, 1969:183.
22. A. Taylor. Usefulness of measurements of trace elements in hair. *Ann. Clin. Biochem*, 1986; 23(4): 364-78.
23. Deeming SB, Weber CW. Hair analysis of trace minerals in human subjects as influenced by age, sex, and contraceptive drugs. *Am J Clin Nutr*, 1978;31(7):1175-1180.
24. Foo SC, Khoo NY, Heng A, Chua LH, Chia SE, et al. Metals in hair as biological indices for exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 1993;65(1):83-6.
25. Gil F, Hernández AF, Márquez C, Femia P, Olmedo P, Lopez-Guardino O, et al. Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. *Sci Total Environ*, 2011;409(6):1172-80.
26. Sanna E, De Micco A, Vallascas E. Evaluation of association between biomarkers of lead exposure in Sardinian children (Italy). *Biol Trace Elem Res*, 2011;143(3):1383-92.
27. Esteban E, Rubin CH, Jones RL, Noonan G. Hair and blood as substrates for screening children for lead poisoning. *Arch Environ Health*, 1999; 54(6):436-40.