



Yazar(lar)

Şahin AI
İskender II
Terim Kapağı n KAIII
Altı n kaynak KIV
Hayı rlı AV
Gönültaş AVI
Kaynar OVII

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı , Ordu, Türkiye
^{*} Artvin Çoruh Üniversitesi Sağlık lı Bilimler Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Artvin, Türkiye
^{**} Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı , Erzurum, Türkiye
^{IV} Klinik Biyokimya, Eğitim ve Araştır ma Bölge Hastanesi, Erzurum, Türkiye Veteriner Fakültesi
⁻ Hayvan Besleme ve Beslenme Bozuklukları Kliniği, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye VI İTtekirdağ Devlet Hastanesi, Tekirdağ, Türkiye Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Tıp, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye.

Posta Adresi

Sorumlu yazar e-posta adresi
Hatice Iskender
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Sağ lı k Bilimleri Fakültesi, Artvin Çoruh Üniversitesi, Artvin/Türkiye Posta kodu: 08100
Tel: (+90466)2151063/2121 E-posta:
haticeiskender2011@hotmail.com

Anahtar kelimeler

Kurşun zehirlenmesi, hü mik asit maddeleri, tiroid bezi, tavuk.

Humik Asit Maddelerinin Tiroid Üzerindeki Etkisi Kurşun Zehirlenmesinde İşlev ve Yapı

ÖZ

Kurşun (Pb), tiroid bezinin işlevini ve yapı sı nı olumsuz etkileyen bir ağır metaldir. Hü mik asit maddeleri (HAS), yüksek moleküler ağı rlı ğı ve bol fonksiyonel grupları nedeniyle ağı r metallerle şelatlar oluşturabilir. Deney, kurşun (Pb) zehirlenmesine maruz kalan yumurtacı tavukları n tiroid hormon seviyeleri ve histopatolojik lezyonları üzerindeki HAS'ı n profilaktik etkisini değerlendirmek için yapı ldı . Bir haftalık adaptasyondan sonra, 192 Lohmann Beyaz yumurta tavuğu (25 haftalık) dört diyetten biriyle beslendi: bazal diyet (BD) veya HAS (%0.15) içeren BD, Pb (0.3 g/kg) veya ikisiyle de Deney grupları , her birinde dört tavuk bulunan 12 kafeste çoğaltı ldı . Kurşun zehirlenmesi, triiodotironin (FT3 ; 3,22 ± 0,20 ng/dL) veya tiroksin (FT4 ; 0,71 ± 0,08 ng/dL) konsantrasyonları nı de ğiştirmedi, ancak tiroid uyarı cı hormon (TSH) konsantrasyonunda %167'lik bir artışa neden oldu. HAS takviyesi, Pb zehirlenmesine maruz kalan tavukları n yüksek TSH seviyelerini normal değerlere döndürdü. Pb zehirlenmesine maruz kalan tavukları n tiroid bezinin epitel hücrelerinde dejeneratif de ğişiklikler kanı tlandı . Foliküller arası alanda bağ dokusu hücreleri ve kı smen atrofik foliküller içeren toplam kolloid miktarı gözlemlendi. Bu histopatolojik bulgular, diyete HAS eklendiğinde daha az şiddetliydi. Sonuç olarak HAS, Pb zehirlenmesinin tiroid bezi işlevi ve yapı sı üzerindeki etkilerini hafifletir, muhtemelen şelatlar oluşturarak ve anti inflamatuvar etkiler göstererek doku tarafı ndan içselleştirilmesini engeller.

GİRİŞ

Tiroid bezi baş lı ca tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonları nı salgı layarak vücuttaki çeşitli metabolik süreçlere aracı lı k eder . Bu hormonlar amino asitlerden türetilir ve tiroglobulin tirozin kalı ntı ları nı n iyodinasyonundan kaynaklanır. Vücutun genel metabolik aktivitesini düzenlemekten sorumludurlar. Tiroid hormonları nı n salgı lanması , ön hipofiz bezinden salı nan tiroid uyarı cı hormon (TSH) tarafı ndan kontrol edilir. Tiroid bezinin artan aktivitesi hipertiroidizme, azalan aktivite ise hipotiroidizme neden olur (Szkudlinski ve ark., 2002). Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm gelişiminde çevresel, fizyolojik ve genetik faktörler rol oynamaktadır (Burger 2004). Ağır metallerle maruz kalma, tiroid bezinin işlevini olumsuz etkileyen en önemli çevresel faktördür (Cullent ve ark. 1984).

Kurşun (Pb) ana ağı r metallerden ve temel olmayan toksik elementlerden biridir ve genişleyen şehirleşme ve artan sanayileşme nedeniyle halk sağ lı ğı için risk oluşturmaktadır (Smith, 1984; Roper, 1991; Tong ve diğ erleri, 2000). Doğada yaygın olarak bulunur ve tarih boyunca pil, bazı boya, cam, inşaat malzemeleri, zirai ilaçlar, kozmetik,



ve yakı t katkı maddeleri (Elwood ve diğerleri, 1984). Pb vücuda farklı yollardan alı ndı ktan sonra organlarda ve dokularda birikir. Kan dolaşı mı nda Pb'nin %85-90'ı eritrositlere, geri kalan %15-10'u ise plazma proteinlerine bağlanı r (Lyn Patrick, 2006). Kurşun zehirlenmesi hematolojik, nörolojik, dolaşı m ve immünolojik patolojilere, beraberinde biyokimyasal değışikliklere, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları na neden olmakta ve glikoz metabolizması nı bozmaktadır (Al-Saleh, 1994; Lavicoli ve ark., 2003). Pb zehirlenmesi, endokrin bezleri, özellikle tiroid hormonları nı n, üreme hormonları nı n ve stres hormonları nı n homeostazı nı olumsuz etkiler (Zacharewski, 1998).

Ağı r metal zehirlenmelerinin tedavisinde şelatlama ajanları kullanı lmaktadır. Hümik asit maddeleri (HAS) suda çözünür ve topraktaki organik maddelerin parçalanma ürünü olan humustan elde edilen hümik, fluvik ve ulmik asitleri içerir (Islam ve diğerleri, 2005).

Önceki çalı şmalar, hümik asidin anormal tiroid hormonu salgı lanması nı düzenlediğini ve immünomodülatörler gibi davrandı ğı nı göstermiştir (Laurberg ve diğerleri, 2003). Yüksek moleküler ağı rlı kları ve fonksiyonel grupları nedeniyle (Schnitzer ve Khan, 1972; Fan ve ark., 2004), diyetlere HAS eklenmesinin ağı r metallerin şelatlar oluşturarak endokrin fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisini azalttı ğı varsayı lmı ştı r. Bu ön deney, Pb zehirlenmesine maruz kalan yumurtacı tavuklarda tiroid bezindeki hormonal ve histopatolojik değışiklikler üzerinde HAS takviyesinin profilaktik etkisini değerlendirmek için yapı lmı ştı r.

MALZEMELER VE YÖNTEMLER

Hayvanlar, diyetler ve deney tasarımı 25 haftalık toplam 192 Lohmann White yumurta tavuğu rastgele dört diyet uygulaması ndan birine atandı .

Diyet tedavilerinin uygulanması ndan bir hafta önce, tüm kuşlar, beslenme gereksinimlerini karşı lamak için formüle edilmiş aynı izo-azotlu ve izo enerjili temel diyetle beslendi (NRC, 1994). Kuşlar daha sonra bazal yem veya %0,15 HAS (%50,6 hümik asit, %9,4 fulvik asit) (Farmagülatör XP, Farmavet International, İstanbul, Türkiye), 0,3 g Pb/kg (kurşun asetat trihidrat, Acros) içeren bazal yemle beslendi. Organics, New Jersey, ABD) veya aynı seviyelerde Pb+HAS.

Her muamele (n=48 kuş), her biri dört tavuğu barındı ran 12 kafeste (42 x 48 cm) tekrarlandı . Deney 10 gün sürdü. Adaptasyon ve deney dönemlerinde, tavuklar 17L:7D'lik bir ışık rejimine tabi tutuldu. Yem ve tatlı su ad libitum olarak sağlandı .

Kan örnekleme ve biyokimya Deneyin

sonunda, kafes başı na rastgele seçilen bir tavuğun (tedavi başı na n=12) koltuk altı damarları ndan katkı sı z kan tüplerine kan örnekleri alı ndı . Kan örnekleri 1500 g'de 15 dakika santrifüj edildi ve serumları Eppendorf tüplerine yerleştirildi.

Serumlar (250 ul) ilk önce bir Mikrodalga Sindirim Sisteminde (Berghoff, Eningen) 2 mL HNO₃ (%30; Merck-KGaA, Darmstadt, Almanya) ve 3 mL H₂O₂ (%70, Merck-KGaA) karışımı ile sindirildi. , Almanya) 25 dakika. Numuneler daha sonra İndüktif Eşleşmiş Plazma Emisyon Spektroskopisi (Optima 2100 DV, ICP/OES, Perkin-Elmer, Shelton, CT) kullanılarak elemental Pb analizine tabi tutuldu. Ayrıca serumlar, bir diyagnostik otomatik analiz cihazı (Modular Analytics Evo, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Berlin, Almanya) kullanılarak T3, T4 ve TSH seviyeleri için analiz edildi.

Histopatoloji Kan

örneklemesinden sonra, tiroid bezlerinin toplanması için kuşlar servikal dislokasyonla öldürüldü. Doku örnekleri, %10 tamponlu formaldehit içinde sabitlendi. Sabit dokular parafin bloklara gömüldü. Kesitler (5 µ) hematoksilen eozin (HxE) ile boyandı ve Masson's Trichrome ve Periodic Acid Shift boyama yöntemleri uygulanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

İstatistik

Veriler, PROC GLM prosedürü (SAS, 2002) kullanılarak tek yönlü varyans analizi ile analiz edildi. Grup ortalamaları arasındaki istatistiksel farklılıklar LSD seçeneği ile belirlendi ve p 0.05'te anlamlı kabul edildi. Veriler en küçük kareler ortalaması ± ortalamanın standart hatası (LSM±SEM) olarak sunuldu.

SONUÇLAR

Serum kurşun ve tiroid hormonu seviyeleri Tablo 1,

serum Pb ve tiroid hormonu seviyesi sonuçları nı özetlemektedir. Bazal diyetle Pb eklenmesi, kontrol grubuyla karşı laştı rıldı ğı nda serum Pb düzeyinde 3,73 kat artışa neden oldu (p<0,0001). HAS takviyesi, Pb ile zehirlenen grupla karşı laştı rıldı ğı nda serum Pb seviyesini %16,5 oranı nda azalttı (p<0,05).

Serum FT4 düzeyi (0,71 ng/dL) ve FT3 :FT4 oranı (5,49) deney grupları arasında benzerdi. Kurşun zehirlenmesi TSH düzeyinde 2,67 kat artışa neden oldu (p<0,05) ve kontrol düzeyine HAS takviyesi ile baskı landı .



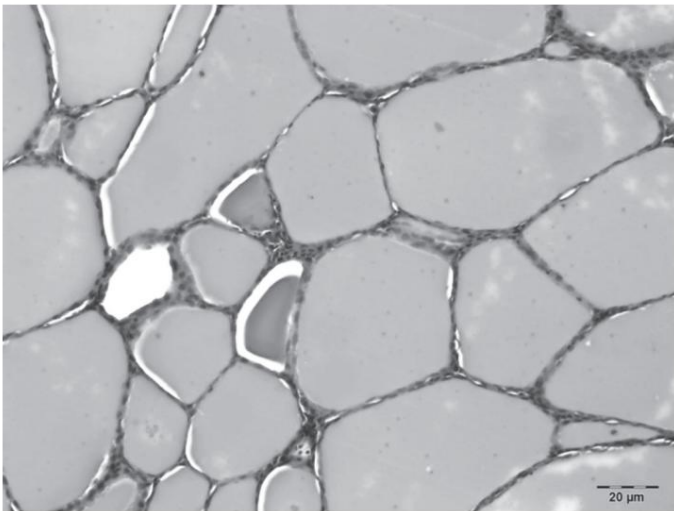
Tablo 1 – 10 günlük kurşun (Pb) zehirlenmesine maruz kalan yumurtacı tavukları n serum kurşun ve tiroid hormonu düzeylerine hümitik asit maddelerinin (HAS) besin takviyesinin etkileri.

Değişken	Deneş Grupları *				
	Kontrol	HAS (%0,15)	Pb (0,3 g/kg)	Pb+HAS SEM	
Kurşun, mg/L	0,062c	0,068c	0,231a	0,193b	0,04
FT3, pg/mL	2,94b	3,30ab	3,22ab	3,67a	0,08
FT4, ng/dL	0,715	0,682	0,719	0,726	0,20
FT3 : FT4	4,34	5,80	4,79	7,04	0,89
TSH, mIU/L	0,003b	0,005 milyar	0,008a	0,004b	0,001

* Veriler en küçük kareler ortalaması \pm ortalaması n standart hatası dı r (SEM) (grup başı na n=12 kafes, kafes başı na 4 tavuk). Aynı satı rlardaki farklı üst simgeler farklı dı r (p<0.05).

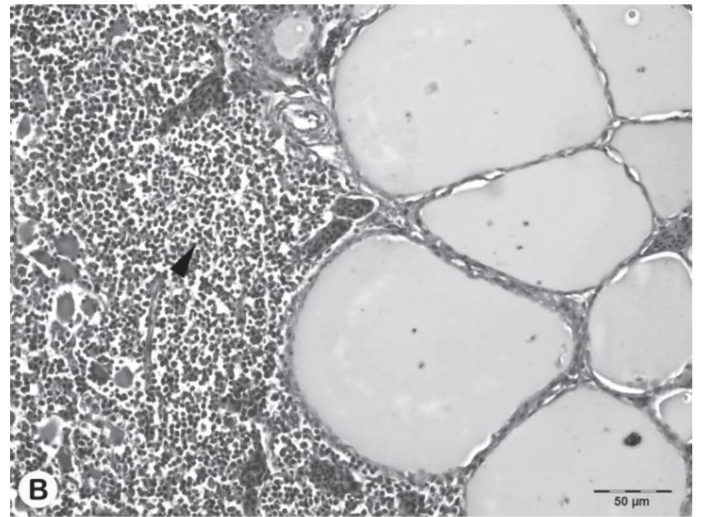
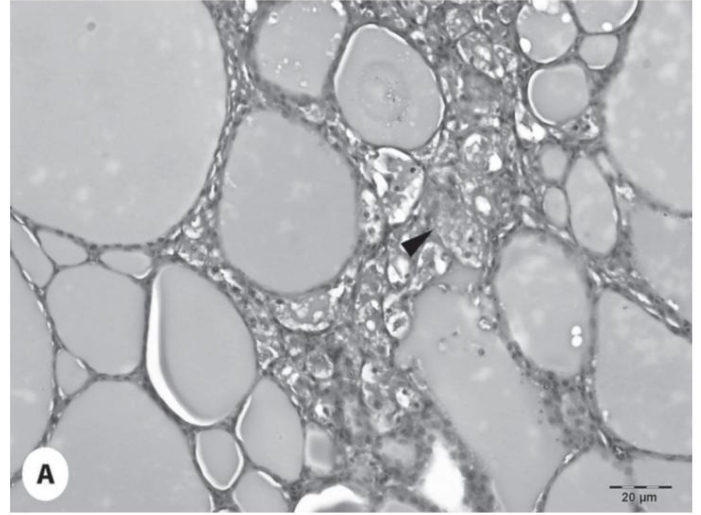
Tiroid Bezi Histopatolojisi Kontrol

tavukları nı n tiroid dokuları nda herhangi bir histopatolojik değişiklik görölmedi (Şekil 1). Pb zehirlenmesine maruz kalan tavuklarda tiroid bezinin epitel hücrelerinde çeşitli yoğunluk derecelerinde dejeneratif değişiklikler ve nekrotik alanlar belirgindi (Şekil 2A). İnterfoliküler alanda bağ dokusu hücre sayı sı nda ve atrofik folikül içeren toplam kolloid miktarı nda artı şlar gözlemlendi. Ayrıca, mononükleer hücre infiltrasyonu, özellikle tiroid parankimi ve kapsülü ve çevresindeki yağ dokusunda lenfositler belirgindi (Şekil 2B).



Şekil 1 – Normal bir tiroid bezinin görünümü (Kontrol Grubu) (H&E).

Benzer histopatolojik lezyonlar, Pb+HAS ile beslenen tavuklarda daha düşük yoğunlukta gözlemlendi. Üç olguda foliküler yapı kayboldu ve kolloid yapı parankimal ve interfoliküler alanlara yayıldı (Şekil 3A). Diğer vakalarda lezyonlar azaldı ve foliküller normal histolojik görünüm gösterdi (Şekil 3B).

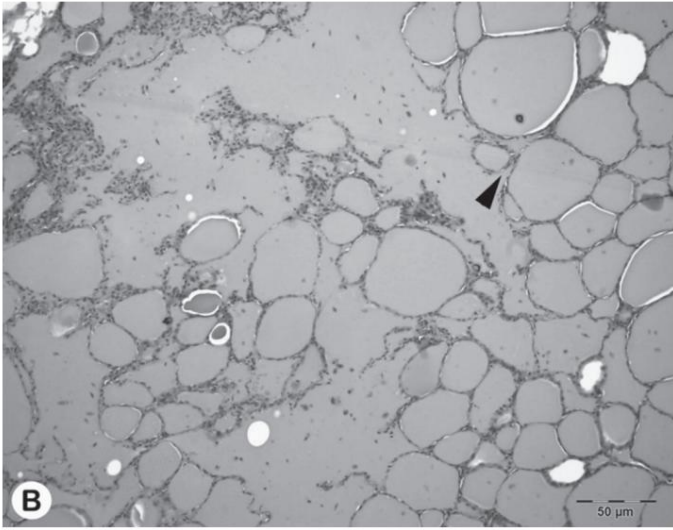
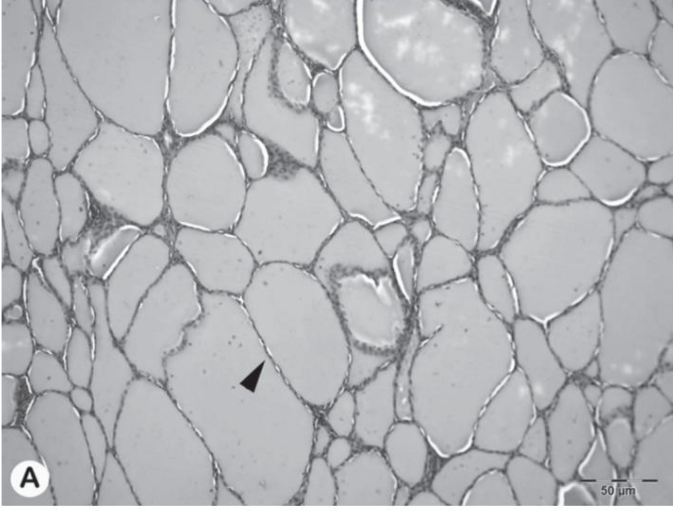


Şekil 2 – Enkaz ve nekrotik alanlarla birlikte dejeneratif değişiklikler (ok başı) (H&E) (Panel A) ve tiroid bezinde (Ön Grup) lenfosit infiltrasyonları (ok başı) (H&E) (Panel B).

TARTIŞMA

Kurşun en zararlı ağı r metallerden biridir ve yumuşak (örn. karaciğer, böbrek) ve sert (örn. kemik) dokularda birikebilir (Lyn Patrick, 2006; Gillis ve diğerleri, 2012). Kurşun zehirlenmesi böbrek işlev bozukluğu, sinir sistemi bozuklukları , glikoz metabolizması anormallikleri, karaciğer işlev bozuklukları ve hematolojik değişiklikler gibi birçok organda yapı sal ve işlevsel değişikliklere neden olur (Al Saleh 1994; Lavicoli ve ark. 2003). Özellikle hematolojik sistemdeki hemoglobin konsantrasyonunu düşürerek anemiye neden olabilir (Hilliard ve ark. 1973; Lynch ve ark. 1976).

Bitkisel üretimde çeşitli zirai kimyasallar uygulanmaktadır ve birçok kümes hayvanı yemi çevre kirliliği ile kirlenmiş olabilir. Kurşun vücutta birikerek hayvan sağlı ğı nı olumsuz etkileyebilir ve gı da güvenliği riski oluşturabilir. 0.3 g/kg diyetin Pb seviyesi



Şekil 3 - Parankima ve interfoliküler alana (ok başı) (H&E) (Panel A) ve tiroid bezinin normale döndürülmesine (ok başı) (H&E) (Panel B) (Hümik Asit Maddeleri) dağılımı ş foliküler yapısını kaybetmiş büyük kolloid alanlar + Lider Grup).

Mevcut deneyde ölüme neden olmamak için 10 gün içinde toksisiteye neden olacak şekilde seçilmiştir (Vangris ve Mare, 1974). Buna göre mortalite kaydedilmedi, ancak plazma Pb seviyesinde yükselme belirgindi (Tablo 1). Plazma Pb seviyelerindeki değişiklikler, tiroid bezi hormonlarını plazma seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilendirildi (Tablo 1).

Kurşun, tiroid ve stres hormonlarını üretimini, salgılanmasını ve biyolojik aktivitelerini ve hormona bağlı metabolizmayı olumsuz etkiler (Zacharewski, 1998). Bu çalışmada Pb zehirlenmesi, Pb alımının süresi ve düzeyi ile ilişkili olabilecek tiroid hormonlarını kıstırılmıştır (Tablo 1).

İbrahim ve ark. (2012), kurşun asetat alımının plazma T4 ve T3 seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde 58 erkek benzin istasyonu görevlisi ve otomobil tamircisi ile yapılan bir çalışmada yüksek Pb seviyelerine mesleki maruziyet, ortalama T3

ve T4 seviyeleri farklı değildi (Singh ve diğerleri, 2000). Öte yandan, Robins ve ark. (1983), aşırı Pb seviyelerine maruz kalan insanlarda serum T4 ve FT4 seviyelerinde azalma olduğunu bildirdi. Dünder ve ark. (2006), genç bireyler arasında uzun süreli ve düşük seviyeli Pb maruziyetini değerlendirmiş ve kandaki kurşun ile FT4 seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu, ancak TSH ve FT3 seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada kurşunla zehirlenen hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek FT3 düzeyi ve düşük TSH düzeyi bildirilmiştir (Yıldırım ve ark., 2006). Kurşun konsantrasyonu 52 µg/dL'yi aştığında hipofiz bezinden TSH salgılanmasını tetikler (Singh ve ark., 2000). Bu çalışma ile uyumlu olarak, kurşuna maruz kalan işçilerde TSH seviyesi yükselmiştir (Gustafson ve diğerleri, 1989; Lopez ve diğerleri, 2000).

Kurşun, karaciğer ve böbreklerde dejeneratif değişiklikler, satellitozis, nöronal vakuolasyon, nöronofaji, inflamatuvar değişiklikler ve sinir sisteminde dejeneratif bozukluklar, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sitoplazmik vakuolasyona neden olabilir (Taib ve ark., 2004; Özsoy ve ark., 2011; Shalan ve diğerleri, 2005). Bu çalışmada tiroid bezinde hipotiroidizme işaret eden dejeneratif değişiklikler, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve interstisyel bağ dokusu proliferasyonu gözlemlendi (Şekil 2).

Kurşun zehirlenmesi tedavisi için C vitamini ve L-karnitin dahil birçok ajan uygulanmaktadır (Shaban El Neweshy ve Said El-Sayed, 2011; Flora ve ark., 2003). HAS'ın anormal tiroid hormonu sekresyonunu hafiflettiği ve immünomodülatörler gibi davrandığı bildirilmiştir (Laurberg ve diğerleri, 2003). Bununla birlikte, HAS, şelat oluşturmak için metal iyonlarına bağlanabilme gibi çok işlevli özelliklere sahiptir (Schnitzer ve Khan, 1972). Bu çalışmada, diyetle HAS takviyesi, Pb zehirlenmesine maruz kalan tavuklarla karşılaştırıldığında, yem alımını ve yumurta üretimini sırasıyla %17,7 ve %23,8 (veriler gösterilmemiştir) ve serum Pb seviyesini %16,4 (Tablo 1) oranında kıstırılmıştır (Tablo 1). eklenmemiş. Ayrıca, serum TSH'yi normal seviyelere indirmiştir (Tablo 1), ancak tiroid bezinin parankimal hücrelerini koruyucu etkisiyle açıklanabilir. HAS, ağır metallerle şelat oluşturmanın yanı sıra antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. Tiroid dokusu, tavuklara HAS eklendiğinde benzer ancak daha az şiddetli lezyonlar gösterdi (Şekil 3).

Sonuç olarak, deneysel olarak Pb ile zehirlenen tavuklarda FT3 ve FT4 seviyeleri değişmemiş, ancak TSH seviyesi %167 oranında artmıştır. Kurşun zehirlenmesine maruz kalan tavukların serum Pb ve TSH seviyelerindeki artışı, diyetle HAS takviyesi ile sırasıyla kıstırılmış ve tamamen normalleştirildi ve buna eşlik etti.



Tiroid bezinde gözlenen dejeneratif değişikliklerin düzelmesi. Bu sonuçlar, HAS'ı n ağı r metallere bağlanabileceğini ve tiroid bezi yapısı nı n ve fonksiyonunun iyileşmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çı kar Çatı şması Beyanı

Yazarlar, herhangi bir çatı şma olmadı ğı nı beyan eder.
faiz.

REFERANSLAR

- Al Salih IAS. Kurşun zehirlenmesinin biyokimyasal ve klinik sonuçları .
Medicinal Research Review 1994;14(4):415-486.
- Burger A.Ş. Çevre ve tiroid fonksiyonu. Klinik Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi
2004;89(4):1526-1528.
- Cullent MR, Kayne RD, Robins JM. Mesleki inorganik kurşun zehirlenmesi ile ilişkili
erkeklerde endokrin ve üreme işlev bozukluğu.
Çevre Sağlı ğı Arşivleri 1984;39(6):431-440.
- Dündar B, Öktem F, Arslan MK, Delibaş N, Baykal B, Arslan C, et al. Ergenlerde uzun
sürelili düşük doz kurşun maruziyetinin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi. Çevresel
Araştırma 2006;101(1):140-145.
- Elwood PC, Gallacher JEJ, Phillips KM, Davies BE, Toothill C. Kan kurşununa havadan çok
sudan daha fazla katkı . Doğa 1984;310(5973):138-140.
- Fan TW, Lane AN, Chekmenev E, Wittebort RJ, Higashi RM. Toprak hümmik maddelerinde
peptitlerin sentezi ve fiziko-kimyasal özellikleri.
Journal of Peptide Research 2004;63(3):253-264.
- Flora SJ, Pande M, Mehta A. Kronik kurşun zehirlenmesinin tedavisinde doğal olarak
oluşan bazı antioksidanları n (vitaminler) ve tiyol şelatörlerinin kombine
uygulanması nı n yararlı etkisi. Chemo-Biological Interactions
2003;145(3):267-280.
- Gillis BS, Arbieva Z, Gavin IM. İnsan hücrelerinde kurşun toksisitesinin analizi. BMC
Genomics 2012;13:344-356.
- Gustatson A, Hedner P, Schutz A, Skerfving S. Mesleki kurşuna maruz kalma ve hipofiz
fonksiyonu. Uluslararası İş ve Çevre Sağlı ğı Arşivleri 1989;61(4):277-281.
- Hilliard EP, Poole DBR, Collins JD. Sı ğı rlarda kazara kurşun zehirlenmesi: Hem
biyosentezinde bir müdahaleye dair daha fazla kanı t. British Veterinary Journal
1973;129(6):389-403.
- İbrahim NM, Eweis EA, El-Beltağı HS, Abdel-Mobdy YE. Kurşun asetat toksisitesinin
deneysel erkek albino sı çan üzerindeki etkisi. Asya Pasifik Tropikal Biyotıp Dergisi
2012;2(1):41-46.
- İslam KMS, Schuhmacher A, Gropp JM. Hayvancılıkta hümmik asit maddeleri. Pakistan
Beslenme Dergisi 2005;4(3):126-134.
- Laurberg P, Andersan S, Pedersen IB, Ovesen L, Knudsen N. İçme suyundaki hümmik
maddeler ve tiroid hastalığı nı n epidemiyolojisi.
BioFactors 2003;19(3-4):145-153.
- Lavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Calabrese EJ. Düşük dozlarda diyet kurşununun
erkek ve dişi farelerde kı rması nı kan hücreleri üretimi üzerindeki etkileri. Toksikoloji
Mektupları 2003;137(3):193-199.
- Lopez CM, Pineiro AE, Nunez N, Avagnina AM, Villaamil EC, Roses OE.
Buenos Aires bölgesinde (Arjantin) kurşuna maruz kalan erkeklerde tiroid hormonu
değişiklikleri. Farmakolojik Araştırma 2000;42(6):599-602.
- Lyn Patrick ND. Kurşun toksisitesi bölüm II: Serbest radikal hasarı nı n rolü ve kurşun
toksisitesinin patolojisinde ve tedavisinde antioksidanları n kullanımı .
Alternatif Tıp İncelemesi 2006;11(2):114-127.
- Lynch GP, Smith DF, Fishcr M. Buzağı ları n kadmiyum ve kurşuna karşı fizyolojik
tepkileri. Journal of Animal Science 1976;42(2):410-421.
- NRC. Kümes hayvanları nı n besin gereksinimleri. Washington: Ulusal Araştırma
Konseyi; 1994.
- Özsoy SY, Özsoy B, Özyi İdi z Z, Aytekin I. L karnitin'in sı çanlarda deneysel kurşun
toksisitesi üzerindeki koruyucu etkisi: klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal
bir çalışma. Biyoteknik Histokimya
2011;86(6):436-443.
- Robins JM, Cullen MR, Connors BB, Kayne RD. Organik kurşuna mesleki maruziyetle
ilişkili depresif tiroid indeksleri. Dahiliye Arşivleri 1983;143(2):220-224.
- Halat WL. Küçük çocuklarda kurşun zehirlenmesinin önlenmesi. Atlanta: Hastalık
Kontrol Merkezleri; 1991. Şu adresten erişilebilir: [http://www.nmic.org/nycclp/
medical-studies/CDC-Preventing-lead-poisoning-10-91.pdf](http://www.nmic.org/nycclp/medical-studies/CDC-Preventing-lead-poisoning-10-91.pdf).
- SAS. SAS kullanıcı kılavuzu: istatistikler. 9. baskı Cary: İstatistiksel Analiz Sistemi
Enstitüsü; 2002.
- Schnitzer M, Khan SU. Ortamdaki hümmik maddeler. New York: Marcel Dekker; 1972.
- Shaban El-Neweshy M, Said El-Sayed Y. C vitamini takviyesinin erkek sı çanlarda kurşun
kaynaklı histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkisi. Deneysel ve Toksikolojik
Patoloji 2011;63(3):221-227.
- Shalan MG, Mostafa MS, Hassouna MM, Hassab El-Nabi SE, El Refaie A.
C vitamini ve silymarin takviyeleri ile sı çan karaciğerinde kurşun toksisitesinin
iyileştirilmesi. Toksikoloji 2005;206(1):1-15.
- Singh B, Chandran V, Bandhu HK, Mittal BR, Bhattacharya A, Jindal SK, et al. Kurşuna
maruz kalmanı n insanlarda hipofiz-tiroid eksenini üzerindeki etkisi.
Biyometaller 2000;13(2):187-192.
- Smith MA. Tarihte lider. In: Ansdow R, Yule W, editörler. Ana tartışma: çevresel
toksikoloji ve çocuk sağlığı . Londra: Croom Helm; 1984. s. 7-24.
- Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Tiroid uyarıcı hormon ve tiroid
uyarıcı hormon reseptörü yapı -fonksiyon ilişkileri. Fizyolojik İncelemeler
2002;82(2):473-502.
- Taib NT, Jarrar BN, Mubarak M. Beyaz farelerin (Rattus norvegicus) hepatik dokuları nda
kurşun deneysel toksisitesinin neden olduğu ultrastrüktürel değişiklikler.
Suudi Biyolojik Bilimler Dergisi 2004;11(1):11-20.
- Tong S, Von Schirnding YE, Prapamontol T. Çevresel kurşun maruziyeti: küresel
boyutlarda bir halk sağlığı sorunu. Dünya Sağlık Örgütü Bülteni
2000;78(9):1068-1077.
- Vengris VE, Mare CJ. Tavuklarda kurşun zehirlenmesi ve kurşunun interferon ve antikor
üretimine etkisi. Canadian Journal Comparative Medicine 1974;38(3):328-335.
- Yı İmaz H, Keten A, Karacaoğlu E, Tutkun E, Akçan R. Kurşun zehirlenmesine bağlı
hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin analizi.
Adli ve Adli Tıp Dergisi 2012;19(8):452-454.
- Zacharewski T. İn vivo ve in vitro tahlillerin endokrin bozucu sı nı nlamaları nı n
tanı mlaması ve değerlendirilmesi. Çevre Sağlığı Perspektifleri
1998;106:577-582.

