

Endüstriyel Kurşuna Maruz Kalmanın Pıhtılaşma Sistemi Üzerine Etkileri

Effects of Industrial Lead Exposure on Coagulation System

M. Mümtaz Mazıcıoğlu, MD.

Department of Family Medicine
Erciyes University Medical Faculty
mazici@erciyes.edu.tr

Leylagül Kaynar, MD.

Department of Haematology
Erciyes University Medical Faculty
drleylagul@gmail.com

Aysun Çetin, MD.

Department of Biochemistry
Erciyes University Medical Faculty
aysuncetin@erciyes.edu.tr

Haluk Mumcuoğlu, MD.

Department of Haematology
Erciyes University Medical Faculty

Recep Saraymen, PhD.

Department of Biochemistry
Erciyes University Medical Faculty
saraymen@erciyes.edu.tr

Özkan Kaan Karadağ, MD.

The Hospital of Occupational Diseases,
Ankara Occupational Diseases Hospital

Özet

Amaç: Kurşun çevresel veya mesleki olarak maruz kalınan bir toksindir. Hematopoez sırasında çeşitli hematolojik bozukluklara sebep olmakla birlikte pıhtılaşma sistemi üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle artmış kan kurşun seviyelerinin pıhtılaşma sistemi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Mesleki olarak kurşuna maruz kalan elli iki erkek olgu kurşun zehirlenmesi bulguları ile müracaat etti. Alınan kan örneklerinden kan kurşun düzeyi, platelet sayımı ve in vitro kanama zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, trombin zamanı ve protein C, protein S ve antitrombin III çalışıldı. Olgular kurşun düzeylerine göre hafif (n=25), orta (n=25) ve ağır (n=2) olmak üzere üç ayrı grupta değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama kan kurşun seviyesi 71,31 ±17,88 µg/dl idi. Primer ve sekonder hemostaz verilerinin ve fizyolojik pıhtılaşma inhibitörlerinin ortalama değerleri fibrinojen dışında normal sınırlarda idi. Ortalama fibrinojen değeri normal sınırların altında olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Her ne kadar hafif düzeyde toksiteye mağruz kalan grup ile karşılaştırıldığında orta düzeyde toksiteye mağruz kalanlarda aPTT düzeyine uzama ve protein S düzeyinde azalma saptanmışsa da her iki değişkenin düzeyleri normal sınırlar içinde bulundu.

Sonuç: Klinik semptom veren hafif orta derecede yüksek kan kurşun düzeyleri ile seyreden olgularda fibrojen seviyelerindeki azalmaya rağmen hemostatik sistemin diğer elemanlarının etkilenmediği ancak mevcut sonuçların in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: **Hemostaz; Kurşun; Platelet**

Abstract

Purpose: Lead is environmental and/or occupational toxicant. It has been known to induce hematological disturbance during haematopoiesis. However, it has not well known whether it has effects on coagulation system or not. Therefore, we aimed to investigate how coagulation system is affected by the level of elevated blood lead.

Material and Methods: Fifty-two occupational lead exposure patients applied with lead intoxication symptoms. Blood examples of patients were obtained for lead level, platelet count, in-vitro bleeding time, prothrombine time, partial thromboplastine time (aPTT), fibrinogen, thrombine time, protein C, protein S and antithrombine III. The patients are evaluated according to three groups as mild, moderate and severe.

Results: Blood lead levels were mean 71,15±18,19µg/dl. Mean values results of primary and secondary hemostasis and physiological coagulation inhibitors tests were in normal ranges, except fibrinogen degree. Despite mean fibrinogen degree being under normal ranges, statistically significant difference between the groups was not detected. Mean aPTT and protein S degrees were in normal ranges, however, compared with the mild-toxicated group statistically important prolongment in aPTT and reducement in protein S degrees detected in moderate-toxicated group.

Conclusion: As a result, although our results need suggestion by in vivo and in vitro studies, it is concluded that haemostatic parameters excluding fibrinogen were not effected by mild and moderate degree elevation of blood lead.

Key words: **Hemostasis; Lead; Platelet.**

Submitted : January 08, 2008
Revised : February 10, 2007
Accepted : March 03, 2008

Corresponding Author:

Mümtaz Mazıcıoğlu, MD.
Department of Family Medicine
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

E-mail : mazici@erciyes.edu.tr

Giriş

Kurşun, hücrel olayları baskıladığı ve hayati organlara zarar verdiği bilinen ve çevresel veya mesleki yolla maruz kalınan bir ağır metaldir (1, 2). Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde endüstriyel alandaki yasal sınırlamalar ve kurşunsuz petrolün yaygın kullanımı çevresel kurşuna maruz kalmayı belirgin şekilde azaltmıştır (3), ancak hala yeterince kontrol altına alınamamıştır.

Kurşunun neden olduğu intoksikasyon reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve lipid peroksidasyonunun artması gibi değişik yollarla izah edilmektedir (4, 5). Farklı sebepler ile ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun pıhtılaşma sisteminin aktive edilmesinde rol aldığı bilinmektedir (6–9). Mevcut bilgiler ışığında artmış kan kurşun seviyelerinin bu yolla pıhtılaşma sistemini aktive edebileceği düşünüldü. Literatürde artmış kan kurşun düzeylerinin primer ve sekonder hemostaza etkisi ile ilgili herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu nedenle kan kurşun düzeyleri yüksek bireylerde primer ve sekonder pıhtılaşma sistemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yüksek kurşun seviyelerinin pıhtılaşma sistemi üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile kurşun intoksikasyonu bulguları ile müracaat eden artmış kan kurşun seviyelerine sahip demir çelik sanayi yüksek fırın atıklarından kurşun üretiminde çalışan işçilerin pıhtılaşma parametreleri ve trombosit fonksiyonları incelendi.

Gereç ve Yöntem

Sunulan çalışma 2007 Eylül ayında Erciyes Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne kurşun intoksikasyonu şikayetleri ile başvuran elli iki erkek olguda yapıldı. Bütün olgular ölçümler sırasında ağır sanayi atıklarından kurşun üreten bir tesiste işçi olarak çalışmakta idi. Başvuru bulguları yorgunluk, baş ağrısı, artralji, iştahsızlık, oral aft, unutkanlık, karın ağrısı, tat almada bozukluk, sinirlilik, libido azalması ve dengesizlik idi.

Tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Yerel etik kurul onayı ve olgulardan yazılı onam formu alındı. Olgulardan alınan kan numunelerinden; kan kurşun düzeyi, primer hemostaz için trombosit sayımı, in vitro kanama zamanı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, trombin zamanı ve pıhtılaşma inhibitörleri (protein C, protein S ve antitrombin III) çalışıldı. Semptomatik olgular kan kurşun düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. Kan kurşun düzeyi 40–69 µg/dl ise hafif derece, 70–100 µg/dl ise orta derecede

ve 100 µg/dl'yi geçince ağır kurşun zehirlenmesi olarak değerlendirildi (10). Hemostaz testleri kurşun zehirlenmesinin şiddetine göre her bir grupta ayrı ayrı değerlendirildi.

Kan Kurşun Düzeyi Ölçümü. 2 ml kan örneği heparinize disposable plastik enjektörler ile alındıktan sonra, 50µl kan örneği 150µl Triton X–100 surfaktan solusyonu (%0.1) içeren tüplere ilave edildi. Bu solusyondan 15µl grafit fırına enjekte edildi ve kurşun konsantrasyonları grafit fırın atomic absorpsiyon spektrofotometresi (Hitachi Z–8000 Model) ile ölçüldü. Karışmaları en aza indirmek için ağır hidrojen zemin düzeltici kullanıldı. Bütün tanımlamalar 283.3nm'de yapıldı; kurşun standartları kurşun referans solusyonuna (1 mg Pb/ml; Fisher Scientific Co., Rockville, MD) dahil edildi. Duyarlılık, doğrusallık, çeşitliliğin çalışma içi katsayıları ve relatif düzelme sırasıyla 0.05 mg/l, 0.1–0.80 mg/l, %2.4–4.1 ve %94–104 olarak belirlendi. Örneklerdeki kurşunun total seviyesi standart eğriler üzerinde örnek absorpsiyon verilerinin regresyon analizi ile belirlendi (11). Olguların kan kurşun düzeyleri ≥ 40 µg/dl ise patolojik/kurşun zehirlenmesi olarak kabul edildi (10).

Pıhtılaşma Testleri Ölçümleri. Tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere 2ml venöz kan örneği alındı ve 2 saat içinde otomatize kan sayım cihazında (Symax XT-2000i, KOBE,JAPON) çalışıldı. Hemostaz testleri için toplam 12 cc kan sodyum sitratlı tüplere (sitrat/kan oranı=1/9) alındı. Numunelerden: PT, Tromborel S® (Kod Nu: 545160), PTT; Dade Actin® (Kod Nu: 537167); Fibrinojen, Dade Thrombin® kit (Kod Nu: 8537850), Protein-S; Protein S AC® Protein-S (Kod Nu: 542552); Protein-C, Protein-C reagent Dade–Behring (Kod Nu:544767); antitrombin III, Berichrom Antitrombin III® kit (Kod Nu: 520133); trombin zamanı, Test thrombin reagent® kit (Kod Nu:515489) Symex CA–70000, (KOBE JAPON) cihazı ile çalışıldı. In vitro kanama zamanı ölçümü için alınan kan örneklerinde PFA–100 cihazı ile (Platelet Function Analyzer, Dade–Behring) ile kollajen-epinefrin kartuşu (PFA Kollajen-epinefrin Dade–Behring, Kod Nu: 55595169) ve kollajen-ADP kartuşu (PFA Kollajen-ADP Dade–Behring, Kod Nu: 55596103) kullanılarak 2 saat içerisinde çalışıldı.

İstatistiksel analiz. Veriler ortanca ve ortalama olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (shapiro-Wilk) testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırılmada normal dağılıma uygun verilerde Student t testi uygun olmayanlarda ise Mann Whitney U testi

kullanıldı. Bu testlere uyan p değerleri saptandı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 13.0 for Windows (LEAD Technologies Inc, USA, 2004) yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Olguların müracaat bulguları Tablo I'de verilmiştir. Kan kurşun düzeyleri ortalama $71,31 \pm 17,88 \mu\text{g/dl}$ ve ortancası $70,5 \mu\text{g/dl}$ (aralık 40–126) idi. Olguların 25'i hafif, 25'i orta ve 2 tanesi ağır toksisite grubunda idi (Tablo II). Ağır toksisite grubunda olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırmalara dahil edilmedi.

Tablo I. Olguların toksisite durumlarına göre müracaat bulguları, n (%).

Semptomlar	HT	ODT	AT	Toplam
Yorgunluk	19 (76)	12 (48)	1 (50)	32 (62)
Baş ağrısı	11 (44)	9 (36)	0	20 (39)
Artralji/Myalji	10 (40)	4 (16)	0	14 (27)
Bulantı/İştahsızlık	11 (44)	8 (32)	1 (50)	20 (39)
Oral aft	5 (20)	8 (32)	0	13 (25)
Unutkanlık	5 (20)	4 (16)	0	9 (12)
Tat alma bozukluğu	1 (4)	2 (8)	1 (50)	4 (8)
Karın ağrısı	3 (12)	2 (8)	1 (50)	6 (12)
Sinirlilik	2 (8)	3 (12)	0	5 (10)
Libido azalması	3 (12)	0	0	3 (6)
Dengesizlik	1 (4)	2 (8)	0	3 (6)

HT: Hafif toksisite grubu (n=25), ODT: Orta düzeyde toksisite grubu (n=25), AT: Ağır toksisite grubu (n=2)

İşçilerin yaşları ortalama $32,09 \pm 6,02$ yaş ve yaş ortancası 31 yaş (aralık: 21- 45) ve bu işte çalışma süreleri ortalama $2,54 \pm 0,85$ yıl, ortanca 2 yıl (aralık: 1- 4) idi. Olguların gruplara göre kurşun düzeyleri ve yaşları Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. Olguların toksisite düzeylerine göre kan kurşun düzeyleri ve yaşları.

Gruplar	N	Kurşun Düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)		Yaş (Yıl)	
		Ortalama \pm SS	Ortanca (En küçük-En büyük)	Ortalama \pm SS	Ortanca (En küçük-En büyük)
HT	25	$57,40 \pm 9,68$	62 (40-69)	$30,50 \pm 6,44$	30,5 (21-42)
ODT	25	$81,08 \pm 7,84$	80 (70-97)	$33,35 \pm 5,55$	32 (21-45)
AT	2	$123,00 \pm 4,24$	123 (120-126)	$33,50 \pm 2,12$	33,5 (32-35)
Toplam	52	$71,31 \pm 17,88$	70,5 (40-126)	$32,09 \pm 6,02$	31 (21-45)

HT: Hafif toksisite grubu, ODT: Orta düzeyde toksisite grubu, AT: Ağır toksisite grubu, SS: Standart sapma.

Tam kan değerleri, primer hemostaz testleri, fibrinojen hariç sekonder hemostaz testleri ve fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleri ortalama değerleri, testlerin normal aralık değerleri içerisinde idi (Tablo III ve IV). Fibrinojen değerleri normal sınırların altında bulundu (Tablo IV). Olguların %9.6'sında (5/52) anemi mevcut idi. Anemik olan olguların biri hafif toksisite, üçü orta düzey ve biri ağır toksisite grubunda idi. Ortalama eritrosit hacmi (OEH) $81,56 \pm 4,24$ fl idi. Ortalama OEH değeri normal değerlerin alt sınırında yer almakla birlikte gruplar arasında istatistiksel açıdan fark izlenmedi ($p=0.409$).

Hemoglobin ve hematokrit değerleri hafif ve orta derece toksisite gruplarında normal sınırlarda iken ağır toksisite gösteren grupta ortalama normal değerlerin altında idi ($12,50 \pm 2,40$ g/dl ve $\%38,35 \pm 5,30$) (Tablo III).

Hafif ve orta düzeyde toksikasyon gözlenen gruplarda fibrinojen dışındaki diğer sonuçların ortalama değerleri normal sınırlarda izlendi (Tablo III ve IV). Tüm olguların ortalama fibrinojen değeri normal düzeyin (fibrinojen normal sınırları 180-350 mg/dl) altında ($165,79 \pm 52,37$ mg/dl) iken, hafif toksisite görülen olgularda normal sınırlarda ($191,74 \pm 74,65$ mg/dl), orta ve ağır derecede toksisite gösteren olgularda ise normalin daha altındaki düzeylerde izlenmişti (sırasıyla $155,9 \pm 33,2$ mg/dl, $132,5 \pm 7,42$ mg/dl). Hafif ve orta düzey toksisite grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.607$).

aPTT ve protein S testlerinin ortalama değerleri hafif ve orta derece toksisite gösteren gruplarda normal sınırlarda bulundu. Orta derecede toksisite gösteren grupta hafif toksisite gösteren gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan uzama ($p=0,236$) ve protein S'de azalma tespit edildi ($p=0,359$). Ağır toksisite grubunda bir olguda protein S düzeyi belirlenebildi ve normal sınırların altında ölçüldü (Tablo IV).

Tablo III. Toksikite Düzeylerine Göre Tam Kan Sayımı ve Primer Hemostaz Fonksiyonları Test Sonuçları

Ölçülen Değişken	Gruplar	n	Ortalama ± SS	Ortanca (En küçük–En Büyük)	Normal değerler	p
Hematokrit (%)	HT	25	43,73±3,05	43,90 (36,30-51,70)	41-54	0,165
	ODT	25	42,10±4,86	43,40 (27,60-53,10)		
	AT	2	38,35±5,30	38,35 (34,60-42,10)		
	Toplam	52	42,74±4,18	43,50 (27,60-53,10)		
Hemoglobin (g/dl)	HT	25	14,83±1,05	14,70(12,20-17,50)	13-17	0,146
	ODT	25	14,20±1,86	14,10(9,60-17,90)		
	AT	2	12,50±2,40	12,50 (10,80-14,20)		
	Toplam	52	14,43±1,59	14,60 (9,60-17,90)		
OEH (femtolitre)	HT	25	82,19±5,13	81,40 (72,10-94,40)	80-96	0,409
	ODT	25	81,18±3,25	80,50 (75,9-86,30)		
	AT	2	78,60±0,99	78,60 (77,9-79,3)		
	Toplam	52	81,56±4,24	80,75 (72,1-94,4)		
Trombosit (10 ³ /mm ³)	HT	25	242,24±48,12	234 (148-334)	15-450	0,139
	ODT	25	220,16±55,49	214 (128-365)		
	AT	2	236,50±13,44	236,50 (227-246)		
	Toplam	52	231,40±51,60	226,5 (128-365)		
Beyaz küre sayısı (10 ³ /mm ³)	HT	25	8,45±2,02	8,50 (5,76-13,25)	4.5-11	0,985
	ODT	25	8,42±1,73	8 (5,86-12,87)		
	AT	2	7,49± 0,83	7,49 (6,90-8,07)		
	Toplam	52	8,40±1,84	8,08 (5,76-13,25)		
İn vitro kanama zamanı Kollojen epinefrin kartuşu (sn)	HT	23	136,61±57,68	125,50 (77-300)	85-165	0,741
	ODT	24	131,29±35,7	130,50 (69-218)		
	AT	2	139,50±72,83	139,50 (88-191)		
	Toplam	49	134,12±45,79	129 (69-300)		
Kollojen ADP kartuşu (sn)	HT	23	98,65±30,47	92 (58-173)	71-118	0,148
	ODT	24	118,00±51,87	101 (70-300)		
	AT	2	91,00±22,63	91 (75,-107)		
	Toplam	49	107,90±42,79	97 (58-300)		

HT: Hafif toksisite, ODT: Orta düzeyde toksisite, AT: Ağır toksisite, SS: Standart sapma, OEH: Ortalama eritrosit hacmi, ADP: Adenozin difosfat. Ağır toksisite grubundaki olgu sayısı az olduğu için karşılaştırma hafif ve orta toksisite düzeyleri arasında yapılmıştır..

Tablo IV. Toksikite Düzeylerine Göre Sekonder Hemostaz ve Fizyolojik Pıhtılaşma İnhibitörleri Test Sonuçları

Ölçülen Değişken	Gruplar	N	Ortalama ± SS	Ortanca (En küçük – En Büyük)	Normal değerler	p
PT (saniye)	HT	23	11,47 ± 0,85	11,5 (10,2-13,4)	10.1-14.9	0,459
	ODT	24	11,68 ± 1,1	11,65 (10-14,3)		
	AT	2	12,65 ± 0,07	12,65 (12,6-12,7)		
	Toplam	51	11,62 ± 0,99	11,5 (10-14,3)		
aPTT (saniye)	HT	20	23,32 ± 4,55	22,15 (17,9-32,8)	20-36	0,236
	ODT	22	25,61 ± 6,04	28,15 (18-33)		
	AT	2	32,35 ± 0,78	32,35 (31,8-32,9)		
	Toplam	46	24,87 ± 5,57	23,75 (17,9-33,3)		
Fibrinojen (mg/dl)	HT	6	191,74 ± 74,65	185 (112,41-300,8)	180-350	0,607
	ODT	9	155,90 ± 33,2	149,60 (123,15-235,5)		
	AT	2	132,45 ± 7,42	132,45 (127,2-137,7)		
	Toplam	17	165,79 ± 52,37	149,6 (112,41-300,8)		
Trombin zamanı (saniye)	HT	23	16,72 ± 1,03	16,75 (14-18,8)	14-21	0,158
	ODT	24	16,35 ± 0,76	16,25 (14,7-18,7)		
	AT	1	15,70			
	Toplam	50	16,51 ± 0,91	16,4 (14-18,8)		
Antitrombin III (%)	HT	22	106,18 ± 9,09	105,88 (90,90-127,7)	75-125	0,267
	ODT	24	105,56 ± 21,35	110,10 (11,50-123,1)		
	AT	2	100,15 ± 0,78	100,15 (99,6-100,7)		
	Toplam	50	105,62 ± 16,17	107,95 (11,5-127,7)		
Protein S (%)	HT	20	101,04 ± 29,99	105,60 (26,1-130)	60-130	0,359
	ODT	21	88,81 ± 36,82	95,3 (10-130)		
	AT	1	27,7			
	Toplam	43	93,17 ± 34,97	102,05 (10-130)		
Protein C (%)	HT	21	116,94 ± 24,55	114,30 (75-186,2)	70-140	0,886
	ODT	21	117,91 ± 1,39	117,00 (85,7-150,6)		
	AT	1	102,9			
	Toplam	45	117,09 ± 21,46	114,4 (75-186,2)		

HT: Hafif toksisite grubu, ODT: Orta düzeyde toksisite grubu, AT: Ağır toksisite grubu, SS: Standart sapma, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, Ağır toksisite grubundaki olgu sayısı az olduğu için karşılaştırma hafif ve orta toksisite düzeyleri arasında yapılmıştır.

Tartışma

Son 50 yıldır kurşun intoksikasyonunun tanı, tarama ve uzun dönem takibinde tam kan kurşun düzeyi kullanılmaktadır. Kan kurşun düzeyi yakın dönem maruziyetini veya kemikten kana kurşunun mobilizasyonu nedeni ile geçmişteki kurşun maruziyetini de yansıtabilir (12, 13).

Akut kurşun zehirlenmesinin ciddiyeti kan kurşun düzeylerine göre belirlenmektedir. Kan kurşun düzeyi 40-69 µg/dl ise hafif 70-100 µg/dl ise orta derecede ve 100 µg/dl'yi geçince ağır kurşun zehirlenmesi olarak değerlendirilmektedir (10). Sunulan çalışmaya katılanlarda, ortalama kurşun düzeyi 71,15±18,19 µg/dl olarak bulunduğu için, hafif-orta kurşun zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Kurşun zehirlenmesi durumunda kan kurşun düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak semptomların şiddeti değişir. Hafif zehirlenmelerde halsizlik, yorgunluk ve günlük aktivitelere ilginin azalması; orta düzey zehirlenmelerde ise baş ağrısı, unutkanlık, libido kaybı, uykusuzluk, metalik tat, karın ağrısı, kilo kaybı, kabızlık, hafif anemi, myalji, artralji gözlenir. Yüksek kurşun seviyelerinde, hafiften hayatı tehdit eden bulgulara kadar çeşitli sinir sistemi bulguları (hafıza kaybı, koma, nöbet, deliryum, fokal motor bozukluklar, baş ağrısı, papil ödemi, optik nörit, kafa içi basınç artışı bulguları), abdominal kolik, düşük ayak, anemi ve nefropati görülebilir (10). Olgularımızda en sık gözlenen yakınma yorgunluk (%54), iştahsızlık (%32) ve baş ağrısı (%32) idi. Daha az olarak da artralji (%24), unutkanlık (%14), karın ağrısı (%10), tat almada bozukluk (%10), sinirlilik (%8), libido azalması (%5) ve dengesizlik (%5) saptandı (Tablo I). Olguların semptomları da çoğunlukla hafif-orta zehirlenme durumu ile uyumlu bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarda kurşun zehirlenmesine bağlı oral aft bildirilmemekle birlikte, olguların %22'sinde oral aft şikayeti saptandı. Ancak diğer aft nedenleri dışlanamamıştır.

Kurşun hematopoez sırasında hücre farklılaşmasındaki ve hemoglobin sentezindeki anormalliklerden kaynaklanan hematolojik bozuklukları indükler (4). Hem sentezinde rol alan delta aminolevulinik asit (delta-ALA) dehidraz, delta-ALA sentetaz, heme sentetaz, porfirinojen deaminaz, uroporfirinojen dekarboksilaz ve koproporfirinojen oksidaz enzimlerini inhibe ederek anemiye sebep olur (14). Orta düzey zehirlenmelerde hafif; ağır zehirlenmelerde ise belirgin anemi gözlenmektedir (10, 14). Sunulan çalışmada hafif ve orta derecede toksisite grubunda olan olgularda hemogloblin ve hemotokrit değerleri normal sınırlarda iken, ağır toksisite grubunda ortalama değerler normal

sınırların hafif altında ve ortalama eritrosit hacmi mikrositer sınırlarda bulundu.

Trombosit sayı ve fonksiyonlarında bozulma primer hemostazda bozulma ile sonuçlanır (15). Trombosit fonksiyonları in vitro olarak PFA 100 cihazı ile kollajen-ADP ve kollajen-epinefrin kartuşları ile ölçülebilir (16). Olguların trombosit sayıları ve kollajen-ADP ve kollajen-epinefrin kartuş ölçümleri normal sınırlarda bulundu ve gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo II). Bu nedenle kan kurşun düzeyi yüksekliği tespit edilen olgularda trombosit sayı ve primer hemostaz fonksiyonlarının normal olduğu düşüncesindeyiz.

Sekonder hemostaz, pıhtılaşma sisteminin ikinci basamağıdır ve fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleri (antitrombin III, protein C ve protein S) ile kontrol altında tutulur. Pıhtılaşma sisteminin bu basamağında pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörleri rol alır. İlk değerlendirme için PT, aPTT, trombin zamanı, fibrinojen, antitrombin III, protein C ve protein S testleri kullanılır (15). Sunulan çalışmada fibrinojen seviyeleri dışında sekonder hemostaz test sonuçlarının ortalama değerleri bütün gruplarda normal aralıklar içinde saptandı. Fibrinojen düzeyi sadece 17 olguda ölçülebildi ve ortalama değeri normal sınırın altında bulundu (165,79 ± 52,37 mg/dl). Gruplara göre değerlendirme yapıldığında hafif toksisite seviyelerindeki olgularda ortalama değerler normal sınırlarda (191,74 ± 74,65mg/dl) iken orta (155,90 ± 33,2 mg/dl) ve ağır (132,45 ± 7,42 mg/dl) derecede toksisite gösteren olgularda ise normal sınırların daha altında bulundu. Toksisite düzeyi arttıkça fibrinojen seviyesinin azaldığı gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak hafif ve orta derecede toksisite gösteren gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,607). Fibrinojen değerlerindeki bu azalmalar trombin zamanında uzamaya neden olmayacak düzeydedir. Protein S değeri ağır toksisite grubunda bulunan bir olguda düşük seviyede ölçülmekle birlikte yorum yapmak için hasta sayısı yeterli görülmedi.

Sonuç olarak, klinik semptom veren hafif-orta derecede yüksek kan kurşun düzeyleri ile seyreden kurşun zehirlenmesinde, primer ve sekonder hemostaz sistemi ile pıhtılaşma inhibitörlerinin genel olarak korunduğu, toksisite düzeyi arttıkça fibrinojen düzeylerinin azaldığı bulundu. Toksisite şiddeti arttıkça, aPTT'deki uzama ve protein S düzeylerindeki azalmanın klinik olarak önemli hale gelebileceğini ve bu değişikliklerin kurşunun pıhtılaşma faktörlerinin yapı ve/veya fonksiyonlarını bozmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Oberley T, Friedman AL, Moser R, Siegel F. Effect of lead administration on developing rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 131:94–107.
2. Van Den Heuvel RL, Leppens H, Schoeters GE. Use in vitro assay to assess hematotoxic effect of environmental compounds. *Cell Biol Toxicol* 2001; 17:107–116.
3. Furman A, Laleli M. Maternal and umbilical cord blood lead levels: an Istanbul Study. *Arch Environ Health* 2001; 56:26–28.
4. Othman AI, El Missiry MA. Role of selenium against lead induced toxicity in male rats. *J Biochem Mol Toxicol* 1998;12:345–349.
5. El Missiry MA. Prophylactic effect of melatonin on lead-induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant system in male rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2000;14:57–62.
6. Polack B, Pernod G, Barro C, Doussi re J. Role of oxygen radicals in tissue factor induction by endotoxin in blood monocytes. *Haemostasis*. 1997; 27:193-200.
7. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med*. 2002; 33:1173-1185.
8. Pawlak K, Borawski J, Naumnik B, Mysliwiec M. Relationship between oxidative stress and extrinsic coagulation pathway in haemodialyzed patients. *Thromb Res*. 2003;109:247-251.
9. G rlach A. Redox regulation of the coagulation cascade. *Antioxid Redox Signal*. 2005; 7:1398-1404.
10. *The Clinical Basis of Medical Toxicology*. In: Hoffman R, Nelson L, Howland M, Lewin N, Folemenbaum N, Goldfrank L. *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies*. New York.; Mc Graw Hill Company: 2007: 722-732
11. Fernandez FJ. Micromethod for lead determination in whole blood by atomic absorption with use of the graphite furnace. *Clin Chem* 1975; 21: 558–561.
12. Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Horwarth D, Phillips A, Hall J. Impact on blood lead in children and adults following relocation from their source of exposure and contribution of skeletal tissue to blood lead. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996; 56: 543–550.
13. Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, . A Critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations, and future needs. 2005; 113:1669-1674.
14. Fontana V, Baldi AR, Franchini BM, et al. Adverse haematological outcome and environmental lead poisoning. *Journal Of Exposure Analysis And Environmental Epidemiology* 2004; 14: 188–193.
15. Kolde HJ. *Haemostasis*. 2nd ed. Basel: Pentapharma Ltd; 2004: 12-36.
16. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *Thromb Haemost*. 2001; 86:880-886.