

HUMATIN KURŞUN ZEHİRLENMESİNDE  
ŞELATÖR ETKİSİ

Hatice İSKENDER  
Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Armağan HAYIRLI

Doktora Tezi - 2012

**TC  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HUMATIN KURŞUN ZEHİRLENMESİNDE ŞELATÖR  
ETKİSİ**

**Hatice İSKENDER**

**Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Armağan HAYIRLI**

**ERZURUM  
2012**

TC  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HUMATIN KURŞUN ZEHİRLLENMESİNDE ŞELATÖR ETKİSİ**

**Hatice İSKENDER**

**Tez Savunma Tarihi : 12.10.2012**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Armağan HAYIRLI (Atatürk Üniversitesi)**

**Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ahmet ÖNOL (Adnan Menderes Üniversitesi)**

**Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mehmet GÜL (Atatürk Üniversitesi)**

**Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ayda ÇELEBİOĞLU (Atatürk Üniversitesi)**

**Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Özgür KAYNAR (Atatürk Üniversitesi)**

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

  
**Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**

Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi  
ERZURUM - 2012**

# İÇİDEKİLER

|                                                       |             |
|-------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                 | <b>VI</b>   |
| <b>ÖZET .....</b>                                     | <b>VII</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                 | <b>VIII</b> |
| <b>KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>                       | <b>IX</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                          | <b>XI</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                          | <b>XII</b>  |
| <b>1. GİRİŞ .....</b>                                 | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>                        | <b>4</b>    |
| <b>2.1. Kurşun .....</b>                              | <b>4</b>    |
| <b>2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....</b>  | <b>5</b>    |
| <b>2.1.2. İnorganik ve Organik Formları .....</b>     | <b>5</b>    |
| <b>2.1.3. Kullanım Alanları .....</b>                 | <b>5</b>    |
| <b>2.1.4. Vücuda Alınma Yolları .....</b>             | <b>6</b>    |
| <b>2.1.4.1. Solunum Yolu .....</b>                    | <b>6</b>    |
| <b>2.1.4.2. Sindirim Yolu .....</b>                   | <b>7</b>    |
| <b>2.1.4.3. Deri Yolu .....</b>                       | <b>8</b>    |
| <b>2.1.5. Vücutta Dağılımı ve Metabolizması .....</b> | <b>8</b>    |
| <b>2.1.6. Vücuttan Atılımı .....</b>                  | <b>9</b>    |
| <b>2.1.7. Vücuttaki Etkileri .....</b>                | <b>9</b>    |
| <b>2.1.7.1. Hem Sentezi ve Hematopoiezis .....</b>    | <b>9</b>    |
| <b>2.1.7.2. Sinir Sistemi .....</b>                   | <b>10</b>   |
| <b>2.1.7.3. Böbrekler .....</b>                       | <b>11</b>   |
| <b>2.1.7.4. Kardiyovasküler Sistem .....</b>          | <b>11</b>   |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.7.5. Üreme Sistemi .....                                                           | 11 |
| 2.1.7.6. İmmun Sistem .....                                                            | 12 |
| 2.1.8. Vücutta Birikimi .....                                                          | 12 |
| 2.2. Ağır Metal Zehirlenmelerinde Kullanılan Şelatör Ajanlar .....                     | 13 |
| 2.2.1. Dimerkaprol (BAL) .....                                                         | 13 |
| 2.2.2. Süksimer (DMSA) .....                                                           | 14 |
| 2.2.3. D-Penisilamin (PCA) .....                                                       | 15 |
| 2.2.4. Kalsiyum Disodyum Etilen Diamin Tetraasetik Asit (CaNa <sub>2</sub> EDTA) ..... | 15 |
| 2.3. Ağır Metal Zehirlenmesinde Kullanılan Antioksidanlar .....                        | 16 |
| 2.3.1. Vitamin E .....                                                                 | 16 |
| 2.3.2. Vitamin C .....                                                                 | 17 |
| 2.3.3. Çinko .....                                                                     | 17 |
| 2.3.4. Selenyum .....                                                                  | 18 |
| 2.3.5. S-Adenozil-L-Metiyonin (SAM) .....                                              | 19 |
| 2.3.6. N-Asetilsistein (NAC) .....                                                     | 19 |
| 2.3.7. α-Lipoik Asit (LA) .....                                                        | 20 |
| 2.3.8. Kaptopril .....                                                                 | 20 |
| 2.3.9. Taurin .....                                                                    | 21 |
| 2.3.10. Vitamin B <sub>6</sub> .....                                                   | 21 |
| 2.4. Humatlar .....                                                                    | 21 |
| 2.4.1 Humus .....                                                                      | 22 |
| 2.4.1.1. Hümik Asit .....                                                              | 22 |
| 2.4.1.2. Fülvik Asit .....                                                             | 25 |
| 2.4.1.3. Ülmik Asit .....                                                              | 25 |
| 2.4.1.4. Hümin .....                                                                   | 26 |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5. Hümik Bileşiklerin Organizmadaki Etkileri .....                   | 26        |
| 2.5.1. Genel Sağlığa Etkisi .....                                      | 26        |
| 2.5.2. Hemogram ve Serum Biyokimyasal Değişkenlerine Etkisi .....      | 27        |
| 2.5.3. Anti-Stres Etkisi .....                                         | 28        |
| 2.5.4. Bağışıklığa Etkisi .....                                        | 29        |
| 2.5.5. Anti-Enflamatuar Etkisi .....                                   | 29        |
| 2.5.6. Anti-Viral Etkisi .....                                         | 30        |
| 2.5.7. Anti-Mikrobiyal Etkisi .....                                    | 31        |
| 2.5.8. Karaciğere Etkisi .....                                         | 31        |
| 2.5.9. Şelatör Etkisi .....                                            | 32        |
| .....                                                                  | 33        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>                                      | <b>34</b> |
| 3.1. Materyal .....                                                    | 34        |
| 3.1.1. Hayvan Materyali .....                                          | 34        |
| 3.1.2. Yem Materyali .....                                             | 34        |
| 3.2. Metot .....                                                       | 37        |
| 3.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması ve Denemenin Yürütülmesi ..... | 37        |
| 3.2.2. Performans Belirleme .....                                      | 37        |
| 3.2.2.1. Yumurta Verimi .....                                          | 37        |
| 3.2.2.2. Yumurta Ağırlığı .....                                        | 38        |
| 3.2.2.3. Yem Tüketimi .....                                            | 38        |
| 3.2.2.4. Yemden Yararlanma Oranı .....                                 | 38        |
| 3.2.2.5. Canlı Ağırlık Değişimi .....                                  | 38        |
| 3.2.2.6. Ölüm Oranı .....                                              | 38        |
| 3.2.3. Yumurta Kalitesini Belirleme .....                              | 39        |

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.3.1. Kırılma Direnci .....                                  | 39        |
| 3.2.3.2. Kabuk Kalınlığı .....                                  | 39        |
| 3.2.3.3. Sarı Rengi .....                                       | 39        |
| 3.2.4. Hemogram ve Serum Biyokimyasal Değişkenleri Analizi..... | 39        |
| 3.2.5. Kurşun Analizi .....                                     | 40        |
| 3.2.6. Veri Analizi .....                                       | 41        |
| .....                                                           | 41        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                        | <b>42</b> |
| 4.1. Performans Parametreleri .....                             | 42        |
| 4.1.1. Yem Tüketimi .....                                       | 43        |
| 4.1.2. Yumurta Verimi .....                                     | 43        |
| 4.1.3. Yumurta Ağırlığı .....                                   | 44        |
| 4.1.4. Yemden Yararlanma Oranı .....                            | 45        |
| 4.1.5. Başlangıç ve Bitiş Canlı Ağırlıkları .....               | 46        |
| 4.1.6. Sağkalım .....                                           | 46        |
| 4.2. Yumurta Kalitesi Parametreleri .....                       | 46        |
| 4.2.1. Kırılma Direnci .....                                    | 47        |
| 4.2.2. Kabuk Kalınlığı .....                                    | 47        |
| 4.2.3. Sarı Rengi .....                                         | 47        |
| 4.3. Hemogram Parametreleri .....                               | 48        |
| 4.4. Serum Biyokimyasal Değişkenleri .....                      | 50        |
| 4.5. Serum, Doku, Yumurta ve Dışkıda Kurşun Birikimi .....      | 52        |
| .....                                                           | 53        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                        | <b>54</b> |
| 5.1. Performans .....                                           | 54        |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2. Yumurta Kalitesi .....                                       | 58  |
| 5.3. Hemogram .....                                               | 59  |
| 5.4. Serum Biyokimyasal Değişkenleri .....                        | 62  |
| 5.5. Vücut ve Yumurta Kısımları ile Dışkıda Kurşun Birikimi ..... | 64  |
| .....                                                             | 67  |
| 6. SONUÇ .....                                                    | 68  |
| KAYNAKLAR .....                                                   | 69  |
| EKLER .....                                                       | 102 |
| EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....                                              | 102 |
| EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU .....                                 | 103 |



## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında her türlü yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Armağan HAYIRLI'ya en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Denemenin yürütülmesi sürecinde yardımlarından dolayı Vet. Hek. Harun ÖZMEN'e; numune toplanması sürecinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ, Yrd. Doç. Dr. Özgür KAYNAR, Yrd. Doç. Dr. Mahir KAYA, Yrd. Doç. Dr. Emrah Latif YANMAZ, Öğr. Gör. Arzu ŞAHİN, Vet. Hek. Hale ÖNAY ve Araş. Gör. Serdar ALTUN'a; numunelerde mineral analizi için ön hazırlıkların yapılması aşamasındaki katkıları için Prof. Dr. Nesrin YILDIZ'a; mineral analizi için ICP'nin kalibrasyonunu yapan Araş. Gör. Adem GÜNEŞ ve laboratuvar kullanımdaki yönlendirmeleri için Prof. Dr. Metin TURAN'a; yumurta kalite analizlerinde desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Güler KARADEMİR'e; hemogram ve biyokimyasal analizlerdeki desteklerinden dolayı Sayın Emrullah DORMAN ve Uzman Dr. Konca ALTINKAYNAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında manevi desteklerini her an hissettiğim anneme, babama, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen eşim Volkan İSKENDER'e ve bana huzur veren minik oğluma sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

## ÖZET

### Humatın Kurşun Zehirlenmesinde Şelatör Etkisi

**Amaç.** Deneysel olarak oluşturulan kurşun (Pb) zehirlenmesinde humatın şelatör etkisini araştırmak.

**Materyal ve Metot.** Her grupta 12 kafes ve her kafeste 4'er tavuk bulunan toplam 192 adet 25 haftalık yaşta Lohmann White yumurta tavuğu 10 gün süreyle 1) kontrol, 2) % 0.15 humat (H), 3) 0.3 gr/kg Pb ve 4) % 0.15 H + 0.3 gr/kg Pb içeren yemlerle beslendi. Deneme sonunda her kafesten rastgele seçilen bir tavuğun *V. axillaris*'inden kan örnekleri alındı ve servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Performans, yumurta kalitesi, hemogram, metabolik profil ve doku kurşun birikimi parametreleri ölçüldü.

**Bulgular.** Pb zehirlenmesi yem tüketimi, yumurta verimi, yumurta kırılma direnci ve kabuk kalınlığını düşürdü. Humat eklenmesiyle düşen yem tüketimi %8.3 arttı. Pb bazofil sayısı ve ortalama eritrosit hacmini artırdı, buna karşın lökosit, eritrosit, hemoglobin (Hb), hematokrit ve ortalama trombosit hacim (MPV) değerlerini azalttı. Humat, Pb ile beraber verildiğinde düşen Hb ve MPV değerlerini artırdı. Kurşunun doku, organlarda, yumurta kabuğu, albumen, yumurta sarısı ve dışkıda biriktiği; humatın eklenmesiyle serum, bacak eti, kemik ve yumurta kabuğu Pb düzeyleri sırasıyla % 16.5, 14.8, 14.7 ve 22.3 oranında azaldı, ancak karaciğer, beyin, böbrek, göğüs eti, albumende, yumurta sarısı ve dışkı da artan Pb düzeyleri düşmedi.

**Sonuç.** Humat katkısı ile Pb toksikasyonu sonucu olumsuz etkilenen performans, yumurta kalitesi, hemogram, metabolik profil ve doku birikimini değişik düzeylerde iyileştirmiştir. Bir verim artırıcı olan humat, kurşun zehirlenmesinde şelatör etki de gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemogram, humat, kurşun zehirlenmesi, metabolik profil, performans, şelatör etki, yumurta kalitesi.

## ABSTRACT

### **The Chelating Effect of Humate in Lead Toxication**

**Aim.** To investigate the chelating effect of humat in experimentally induced lead (Pb) toxication.

**Material and Method.** A total of 192 25-week old Lohman White layer were allocated to 4 experimental groups consisting of 12 cages, 4 in each and fed 1 of 4 diets for 10 days: 1) control, 2) 0.15% humate (H), 3) 0.3 g/kg Pb and 4) 0.15% H + 0.3 g/kg Pb. At the end of the experiment, one bird was selected randomly from each cage for blood sampling from auxiliary vein and then sacrificed by cervical dislocation. Performance, egg quality, hemogram, metabolic profile, and tissue Pb accumulation were evaluated.

**Results.** Pb toxication adversely affected feed intake, egg production, egg shell stiffness and thickness. Humate inclusion improved feed intake by 8.3% upon Pb toxication. Pb addition increased basophil count and mean erythrocyte volume and decreased leukocyte, erythrocyte, hemoglobin (Hb), hematocrit, and mean thrombocyte volume (MPV). Humate alleviated Hb and MPV levels. Pb accumulated in tissues, organs, egg shell, albumen, egg yolk and feces. Humate decreased Pb levels in blood serum, leg muscle, tibia and egg shell by 16.5, 14.8, 14.7 and 22.3% respectively, whereas it did not alter liver, brain, kidney, chest muscle, egg albumen, egg yolk, and feces Pb content.

**Conclusion.** Humat supplementation alleviated the adverse effect of Pb toxication on performance, egg quality, hemogram, metabolic profile, and tissue Pb retention at varying degrees. As a feed supplement to improve performance, humate can reduce lead accumulation and reduce its adverse effects through acting as a chelating agent.

**Key Words:** Hemogram, humate, lead toxication, metabolic profile, performance, chelating agent, egg quality.

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                             |                                                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ALA</b>                  | : $\delta$ -aminolevülinik asit sentaz                       |
| <b>ALAD</b>                 | : Delta-aminolevülinik asit dehidrataz                       |
| <b>ALP</b>                  | : Alkalen fosfataz                                           |
| <b>ALT</b>                  | : Alanin aminotransferaz                                     |
| <b>AST</b>                  | : Aspartat aminotransferaz                                   |
| <b>BAL</b>                  | : British Anti-Lewisite, dimerkaprol, 2,3-dimerkaptopropanol |
| <b>CA</b>                   | : Canlı ağırlık                                              |
| <b>CaNa<sub>2</sub>EDTA</b> | : Kalsiyum disodyum etilen diamin tetraasetik asit           |
| <b>CAT</b>                  | : Katalaz                                                    |
| <b>DMSA</b>                 | : Dimerkaptosüksinik asit, Süksimer                          |
| <b>EDTA</b>                 | : Etilen diamin tetraasetik asit                             |
| <b>GGT</b>                  | : Gama glutamil transferaz                                   |
| <b>GR</b>                   | : Glutasyon redüktaz                                         |
| <b>GSH</b>                  | : Redükte (indirgenmiş) glutasyon                            |
| <b>GSH-Px</b>               | : Glutasyon peroksidaz                                       |
| <b>GSSG</b>                 | : Okside (yükseltgenmiş) glutasyon                           |
| <b>HDL</b>                  | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                              |
| <b>LA</b>                   | : $\alpha$ -Lipoik asit                                      |
| <b>LDL</b>                  | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                               |
| <b>MCH</b>                  | : Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı                      |
| <b>MCHC</b>                 | : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu               |
| <b>MCV</b>                  | : Ortalama eritrosit hacmi                                   |
| <b>MDA</b>                  | : Malondialdehit                                             |

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| <b>MPV</b>  | : Ortalama trombosit hacmi           |
| <b>NAC</b>  | : N-Asetil sistein                   |
| <b>NRBC</b> | : Eritroblast (çekirdekli eritrosit) |
| <b>RES</b>  | : Retiküloendotel sistem             |
| <b>RDW</b>  | : Alyuvar dağılım genişliği          |
| <b>ROS</b>  | : Reaktif oksijen türevleri          |
| <b>PCA</b>  | : D-Penisilamin                      |
| <b>PCT</b>  | : Trombosit yüzdesi                  |
| <b>PDW</b>  | : Trombosit dağılım genişliği        |
| <b>SAM</b>  | : S-Adenozil-L-Metiyonin             |
| <b>SOD</b>  | : Süperoksit dismutaz                |
| <b>UIBC</b> | : Doymamış demir bağlama kapasitesi  |
| <b>VLDL</b> | : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein   |
| <b>YYO</b>  | : Yemden yararlanma oranı            |
| <b>ZnPP</b> | : Çinko protoporfirin                |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Şekil No</u></b>                                                                               | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Şekil 2.1. Hümik Asidin Kimyasal Yapısı .....                                                        | 23                     |
| Şekil 2.2. Fülvik Asidin Kimyasal Yapısı .....                                                       | 25                     |
| Şekil 4.1. Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yem Tüketimine<br>Etkisi .....            | 43                     |
| Şekil 4.2. Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yumurta Verimine<br>Etkisi .....          | 44                     |
| Şekil 4.3. Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yumurta Ağırlığına<br>Etkisi .....        | 45                     |
| Şekil 4.4. Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yemden Yararlanma<br>Oranına Etkisi ..... | 46                     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                                                                                                   | <b><u>Tablo No</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 3.1.</b> Bazal Rasyonun Hammadde İçeriği .....                                                                                  | 35                     |
| <b>Tablo 3.2.</b> Rasyonların Besin İçeriği .....                                                                                        | 36                     |
| <b>Tablo 4.1.</b> Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Performansına<br>Etkisi .....                                          | 42                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yumurta<br>Kalitesine Etkisi .....                                     | 47                     |
| <b>Tablo 4.3.</b> Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Hemogramına<br>Etkisi .....                                            | 49                     |
| <b>Tablo 4.4.</b> Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Serum<br>Biyokimyasal Değişkenlerine Etkisi .....                      | 51                     |
| <b>Tablo 4.5.</b> Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Serum, Doku,<br>Yumurta ve Dışkı Kurşun Düzeylerine (ppm) Etkisi ..... | 52                     |

# 1. GİRİŞ

İnsan nüfusunun hızlı artmasına paralel olarak gıda üretiminin de artırılması zorunluluğu beraberinde ‘gıda güvenliği’ konusunu gündeme getirmiştir. Hızlı sanayileşme ile birlikte ekosistemde oluşan hasar ve artan çevre kirliliği 21. yüzyılda canlıların hayatlarını sürdürebilme imkânını zorlaştırabilecek seviyeye ulaşmıştır. Toprak, hava ve suyun zararlı maddeler ile kontamine olması sonucu gıda üretim zincirinin herhangi bir döneminde kontaminasyon riski kaçınılmazdır. Endüstriyel atıklar arasında yaygın olan ağır metal iyonlarının çevreye yayılması birçok yaşam türleri için önemli bir tehlike oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup> Metaller, farklı sektörlerde çeşitli işlem kademelerinde çevreye salınmaktadır. Bu metaller kadmiyum, krom, bakır, civa, nikel, çinko ve kurşundur.<sup>3</sup>

Gıda güvenliği ve besleyici değerinin belirlenmesinde gıdanın içerdiği ağır metal düzeyi önemli yer tutmaktadır. Yoğunluğu 5 g/cm<sup>3</sup>’ten daha yüksek olan metallere ağır metaller adı verilir. Bu gruba başta; kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, civa ve çinko olmak üzere 60’tan fazla metal dahildir.<sup>4</sup> Bu metaller normal olarak kayaların ve maden cevherlerinin bünyesinde bulunduğu için yaşayan organizmalar, sular, sedimentler ve topraklarda da bulunur.<sup>5</sup>

Yüz yıllar boyunca insanlar ağır metallerin zararlı etkilerini bilmeden hammadde olarak takı, silah ve su borusu imalâtlarında kendi yararlarına kullanmışlardır. Sanayileşmenin artmasına bağlı olarak gerekli olan enerjiyi sağlamak için ağır metal içeren kömürlerin yakılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu durum endüstri bölgelerinde ağır metal kirliliğinin aşırı boyutlara ulaşmasına sebep olmuştur. Kentleşme ve beraberinde artan endüstrileşme süreci ağır metal kirliliğini artmıştır. Ağır metallerin ekolojik sistemde yayılımları dikkate alındığında doğal çevrimlerden daha çok insanın neden olduğu etkiler sebep olmaktadır. Bu etkilerden en önemlileri çimento üretimi,



demir elik sanayisi, termik santraller, cam etimi, p ve atık çamur yakma tesisleri gibi endüstriyel faaliyetlerdir.<sup>6</sup> Ayrıca kaza sonucu oluşan durumlar da söz konusudur.

Ağır metaller su kaynaklarına; endüstriyel atıklar veya asit yağmurlarının toprağı ve neticede toprağın bileşiminde bulunan ağır metalleri çözmesi ve çözünen ağır metallerin ırnak, gl ve yer altı sularına ulaşmasıyla geçerler. Çevreye bulaşan ağır metaller ekin alanlarına, metallerle kirlenmiş otlar ile beslenen hayvanların süt ve etlerine ve kirlenmiş sulardan avlanılan balıklara bulaşabilmektedirler. Ayrıca ağır metaller endüstriyel atıklarla yer altı sularına, toprağa ve havaya karışabilmektedirler.<sup>7</sup> Ağır metaller çevreden (toprak, su ve hava), hayvan yemleri, yalama taşları, gübreler, kanalizasyon atıkları, paketleme materyalleri, madencilik, egzoz atıkları, gıdaların üretiminde kullanılan metalik alet - ekipmanlar, gıda materyalleri, kaplar, metal yüzeyler (metal kova, taşıma tankı vb) ve diğer metal kaynaklardan gıda kaynaklarına veya doğrudan gıdalara bulaşabilmektedir.<sup>8</sup> Besin zincirine giren ağır metallerin, suda ve karada yaşayan organizmalar tarafından, alınması ile organizmanın vücudunda birikmekte ve besin zinciri yolu ile diğer canlılara geçebilmektedir. Özellikle bazı ağır metallerin belirli dozların üzerine çıkması insan ve hayvan sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşurmaktadır.

Ağır metallerin oluşturabileceği tehditleri azaltmak için kullanılabilecek maddelerden bir tanesi de humatlardır. Bitki ve hayvan kalıntılarının ayrışması ile meydana gelen humatlar; proteinler, polisakkaritler ve polinkleotitler gibi bileşiklere dönüşmeyen polikondanse biyopolimerlerdir. Hümik asidin yapısında bulunan en önemli fonksiyonel gruplar hidroksil (OH) ve karboksil (COOH) gruplarıdır. Bu gruplar moleküle; metal iyonları ile şelat oluşturabilme özelliği kazandırır. Bu özelliği ile metal iyonların çökmesi nlenererek ve/veya uzaklaştırılarak organizmaya zararları azaltılabilir.

Ekosistemin önemli bir parçası olan hümik bileşiklerin dünyada kullanımı oldukça yaygındır. Topraktaki humus organik madde içeriği nedeniyle ekonomik bir kaynak teşkil eder. Ayrıca toprağı ıslah etmede ve radyoaktif maddeler ile zehirli atıkları bertaraf etmede oldukça yüksek potansiyele sahiptir. Bitkisel üretimde hümik maddenin toprağı ilâvesi bitki gelişimini sağlamakla birlikte oksijen transportunu stimule etmekte, solunumu hızlandırmakta ve bitkinin besin maddelerinden daha fazla yararlanmasını sağlamaktadır.<sup>9,10</sup> Humat bileşiklerinin anti-mikrobiyal, anti-toksik, anti-septik, anti-fungusidik özelliklerinin yanı sıra yemden yararlanmayı ve ürün kalitesini artırıcı etkileri nedeni ile de hayvansal üretimde yem katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında; deneysel olarak oluşturulan kurşun zehirlenmesinde hümik asidin şelatör etkisi araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kurşun

Kurşun gri-gümüş renkte ve her yerde bulunabilen stabil bir ağır metaldir.<sup>11</sup> Doğada yaygın olarak bulunan, endüstrileşen toplumlarda kentleşme ve sanayileşmenin artması, bunun yanı sıra gerekli önlemlerin aynı hızda alınmaması sonucu, halk sağlığını tehdit eden esansiyel olmayan toksik bir elementtir.<sup>12</sup> Doğada daha çok, “galen” adı verilen kurşun sülfür formunda veya demir, bakır, çinko, antimon ve gümüş metalleriyle bileşik formda bulunur.<sup>13</sup> Saf metal olarak kurşun; levha, yapı kaplamaları ile tel ve kablo imalatlarında kullanılmaktadır. Sık ve yaygın olan bileşikleri ise nemlenmeye karşı astar boya olarak sülüğen, patlayıcı fitili olarak kurşun dioksit, boya imâlatında kurşun klorür, kauçuk sanayinde ve üstübeç olarak kurşun beyazı, motorlarda patlama önleyici olması nedeni ile benzine katılan tetraetil ve tetrametildir.<sup>14,15</sup> İnorganik kurşun tuzları ise kurşun kromat, kurşun oksit ve kurşun nitrattır. Bu bileşikler böcek ilaçları, boyalar, cam eşyalar ve çeşitli plastik ve kauçuk yapımında kullanılmaktadır.<sup>16</sup>

Kurşun; hava, su ve toprak yolu ile solunuma ve besinlere karışarak biyolojik sistemlere giren son derece zehirleyici etkiye sahip bir metaldir. Özellikle havaya karışan kurşunun, solunum yoluyla vücuda alınarak kandaki kurşun düzeyinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Kurşun gastrointestinal yol ile de vücuda alınır. Organik kurşun deriden hızlıca emilir ve kana geçerek eritrositlere bağlanır (% 90). Kurşun en çok kemiklerde depolanır. Ana atılım yolu idrar ile olmakla beraber anne sütünde, tükürükte, saç ve tırnaklarda da bulunur.

Kurşunun toksik etkisi hücre zarlarına ve mitokondrilere olan affinitesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca kurşun nükleusta inklüzyon cisimcikleri oluşturarak gen ekspresyonunu etkiler. Kurşun elementinin insan sağlığı üzerine akut ve kronik

dönemlerde farklı şiddette zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler polinöropati, ensefalit, anemi, hipertansiyon, bilişsel fonksiyonlarda bozulma (özellikle çocuklarda), böbrek fonksiyon bozuklukları, bağışıklık sistemi bozuklukları, üreme fonksiyonlarında bozulmalar ve kanserojen etki olarak özetlenebilir.<sup>17</sup>

### **2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Kurşun periyodik cetvelin 4. grubunda yer alan, atom ağırlığı 207.21 gr, proton ve elektron sayısı 82, ve nötron sayısı 125 olan bir ağır metaldir.<sup>18,19</sup> Kurşunun farklı izotopları olup en yaygını 207 izotopudur. Elementel kurşunun özgül ağırlığı 11.34 olup mavi grimsi renktedir. Kurşunun erime noktası 327°C, kaynama noktası ise 1744°C'dir.<sup>18</sup>

### **2.1.2. İnorganik ve Organik Formları**

*Bileşikler:* Kurşun monoksit ( $PbO$  = mürdesenk), kırmızı kurşun ( $Pb_3O_4$ , kurşun tetraoksit = sülyen ), beyaz kurşun ( $PbCO_3$  kurşun karbonat = üstübeç), kurşun silikat

*Alaşımlar:* Kurşun antimon alaşımları (akümülatörlerde kullanılır).

*Kurşun Alkilleri:* Kurşun tetra etil ( $Pb(C_2H_5)_4$ ), kurşun tetra metil ( $Pb(CH_3)_4$ ) ve kurşun stearat  $Pb(C_{18}H_{35}O_2)_2$ .<sup>19</sup>

### **2.1.3. Kullanım Alanları**

Kurşun kullanılmakta olan en eski metallerden birisidir. Doğada bol miktarda bulunur ve geniş endüstriyel kullanım alanlarına sahiptir. Antik uygarlıklardan itibaren özellikle su sistemlerinde yoğun olarak kullanılmış ve kurşuna bağlı zararlı etkileri o günlerde bile fark edilmiştir. 1920'li yıllarda kurşun bileşiklerinin (kurşuntetraetil) benzine ilâve edilmesi ekolojik sisteme yayılmasında önemli rol oynamıştır.<sup>3,20</sup> Atmosferdeki kurşunun büyük bir kısmı bu yolla kontaminasyonun bir sonucudur. Yoğun trafik akımına sahip olan cadde ve oto yol çevresindeki bitkiler kurşunlu atıklarla kirlenir.

Havadaki kurşun çok küçük partiküller halinde olup küresel çapı yaklaşık 1 µm civarındadır. Bu partiküller maden yatakları yakınlarında daha farklı büyüklükte ve yoğunlukta bulunmaktadır.<sup>21</sup> Zamanla tehlikeli düzeye ulaşan kurşun insan ve hayvanlar için kronik kurşun zehirlenmesi riski yaratır.

Kurşun akümülatör yapımında, bazı boyaların ham maddesi ve cam üretiminde kullanılmaktadır. Katkılı boyalarda bulunan kurşun, insanlar ve hayvanlar da zehirlenmelere neden olabilir. Yem ve su kaplarının boyanmasında kurşunlu boyaların kullanılması, bu kaplara konulan yiyeceklerin türüne göre kurşunun iyonize olmasına neden olur. Kurşunlu boya ile bulaşmış atıkların veya kurşunlu boya atıklarının bazı hayvan türleri tarafından yalanması, çiğnenmesi, temas edilmesi ve yutulması önemli bir zehirlenme nedenidir. Kurşun bazı tarım ilaçların yapımında ve plastik endüstrisinde katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır.<sup>22,23</sup> Ayrıca kurşun kozmetik malzemelerde bulunan pigment ve diğer ana maddelerde, kuyumculuk işlemlerinde altının geri kazanımında ve sigara üretiminde de kullanılmaktadır.<sup>17</sup>

#### **2.1.4. Vücuda Alınma Yolları**

Kurşun; başlıca solunum, sindirim ve deri yolu ile vücuda alınmaktadır. Ayrıca plasenta yolu ile fetüse geçebilmektedir.<sup>24</sup>

##### **2.1.4.1. Solunum Yolu**

Kurşun, atmosferde katı (toz ve özellikle PbO<sub>2</sub> partikülleri) ve gaz (alkil-Pb, egzoz gazlarından çıkar) halde bulunur.<sup>25</sup> Hava; çevresel kurşun sirkülasyonunun en önemli yoludur.<sup>26</sup> Kurşun ilâve edilmiş petrolün yanma ürünleri, yakma fırınları, maden tasfiyehaneleri gibi kaynaklar, bazı endüstriyel maddeleri içeren yanmış fosil, benzine eklenerek kullanılan tetraetil ve tetrametil kurşunun yanması<sup>27</sup> ve endüstriyel öğütme işlemleri sırasında oluşan tozlar ve kurşun içeren yakıt dumanları havadaki kurşunun önemli kaynaklarıdır. Havada yoğun olarak bulunmasına rağmen duyularımızla

hissedemediğimiz bu materyal, insan ve hayvanlarca solunur. Çok küçük partiküler yapısı, burun ve solunum yollarındaki bariyerlere takılmadan alveollere kadar ulaşmasını sağlar.<sup>28</sup> Atmosferdeki kurşunun % 90'ı akciğerler tarafından emilir. Emilen kurşunun % 90'ından fazlası eritrositlerde toplanır.<sup>25</sup>

#### **2.1.4.2. Sindirim Yolu**

Kurşunun sindirim sisteminden emilimi; kurşunun kimyasal yapısı, diyet ve beslenme durumuna bağlı olarak değişir. Kurşunun emilimi yiyecek alım dönemine göre de değişebilir. Örneğin açken alınan kurşunun emilimi tok iken alınan kurşunun emiliminden daha fazladır.<sup>29</sup>

Toz, toprak, içecekler ve yiyecekler içindeki kurşun sindirim sistemi yolu ile vücuda alınabilir.<sup>30</sup> Küçük çocuklar; kurşun içeren boya ve malzemeleri, boyalı oyuncakları ve eşyaları hoşça giden bir tat vermeleri nedeni ile ağızlarına alarak yalamaya ve yutmaya eğilimlidirler. Büyükler ise, genellikle elleri yıkamadan kontamine gıdaları yerken kurşuna maruz kalmaktadırlar.<sup>26</sup>

Kurşun, kalsiyum, fosfor, demir ve bakır gibi mineraller, ince bağırsak villuslarından kana hızla emilirler. Emilim sırasında villuslar bu elementler arasında bir öncelik tanımazlar.<sup>14</sup> Kalsiyum, fosfor ve vitamin D kurşunun emilimini etkiler. 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonunu ve vitamin D' nin aktivitesinin artması kurşunun sindirim sistemindeki emilimini artırmaktadır.<sup>31</sup> Deney hayvanlarında yapılan araştırmalarda diyetteki yetersiz kalsiyum, fosfor,<sup>32</sup> demir,<sup>33</sup> çinko<sup>34</sup> ve selenyum<sup>35</sup> sindirim sisteminde kurşun emilimini artırdığını göstermiştir. Kurşun, taşıyıcı proteinleri etkileyen iz mineralleri ve kalsiyumun taşınmasını değiştirir.<sup>36</sup> Kurşunun eser miktarları bile sindirim sisteminden absorbe edilerek kanla dokulara iletilir.<sup>37</sup>

#### **2.1.4.3. Deri Yolu**

Deri yolu ile emilim, organik kurşun bileşikleri için etkin bir yoldur.<sup>27</sup> İnorganik kurşun bileşiklerinin deriden emilmediği ileri sürülmesine rağmen boyalara katılan kurşun oksit ve kurşun karbonat bileşiklerinin, işçilerde temas yolu ile geçtiği belirtilmiştir.<sup>29</sup> İnsanlarda yapılan araştırmalarda deriden emilen inorganik kurşun bileşiklerinin tükürük ve terdeki kurşun seviyesini artırdığı belirtilmiştir.<sup>38,39</sup>

#### **2.1.5. Vücutta Dağılımı ve Metabolizması**

Kurşun vücutta yumuşak dokulara (karaciğer, böbrek, kan vb) ve iskelet sistemine dağılır. Vücuda dağılan kurşunun büyük miktarı birikir. Emilen kurşunun vücuttaki dağılımı; kan, kemik ve yumuşak dokulardaki yarılanma ömrü farklı olduğu için homojen değildir. Kurşunun yarılanma ömrünün 36 gün olduğu kan, kurşun birikimi bakımından en değişken doku olarak kabul edilir. Kemikte biriken kurşun en stabildir ve yarılanma ömrü yaklaşık 27 yıldır. Yumuşak dokulardaki kurşunun yarılanma ömrü ise yaklaşık 40 gündür.<sup>29</sup> Kan kurşun düzeyi için normal sınır 90-400 µg/dl'dir. Plazma kurşun miktarının 40-80 µg/dl'ye ulaşması halinde protoporfirin metabolizması ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonları baskılanabildiğinden,<sup>40,41</sup> kandaki kurşun miktarının 40 µg/dl'yi geçmesi istenmez.<sup>42</sup> Kana geçen kurşunun % 90'ı eritrositlerle moleküler bağ kurar. Çok az miktarda kurşun ise plazma proteinlerine bağlanır veya serbest halde kan sıvısında dolaşır.<sup>43</sup> Dolaşım sırasında kurşun, hücreler arası sıvı, dalak, kemik iliği ve böbrekler gibi retiküloendotel sistem (RES) ortamlarına dağılır. Daha sonra kemikler, iskelet ve kalp kası, merkezi sinir sistemi, saç ve kıllar ile tırnaklara geçer.<sup>19</sup> Erişkinlerde kurşunun yaklaşık % 94'i, çocuklarda ise % 73'ü, kemiklerde depolanır.<sup>44,45</sup> Kemik döngüsü çocuklarda erişkinlere göre daha fazla olur.<sup>46</sup> Yaş ilerledikçe kemiklerdeki kurşun miktarı artar. Bazı kemiklerde örneğin; pelvis ve femurun orta kısmı gibi yerlerde yaş ilerledikçe kurşun miktarının arttığı belirtilmiştir.<sup>47</sup>

### **2.1.6. Vücuttan Atılımı**

Kurşunun dışarı atılım miktarı; yaş, tür ve maruz kalma yoluna bağlıdır. Başlıca atılma yolları idrar ve dışkı yoluyla. Sindirim sisteminden emilmeyen ve havadan yutulan kurşun dışkıyla, kandaki kurşun ise dışkı ve idrarla uzaklaştırılır.<sup>48</sup> Kurşunun atılımının % 76'sı idrarla, geri kalan ise gastrointestinal salgı ve diğer yollar ile olmaktadır.<sup>21</sup> Saç, tırnak, ter<sup>49</sup> ve anne sütü<sup>17</sup> diğer atılım yollarıdır.

### **2.1.7. Vücuttaki Etkileri**

Kurşunun laboratuvar hayvanları ile insanlarda merkezi ve periferik sinir sistemi, hemapoitik sistem, kalp damar sistemi, kadın ve erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etki yaparak fizikokimyasal, biyokimyasal ve davranışsal fonksiyon bozukluklarına neden olduğu belirtilmiştir.<sup>50,51</sup>

#### **2.1.7.1. Hem Sentezi ve Hematopoiezis**

Kurşun hematopoiezis sistem üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Bu etkiler hem ve globin sentezi, eritrositlerin formasyonu ve fonksiyonu üzerinedir. Nitekim, kurşun zehirlenmesinin hemotopoitik sistem üzerine en önemli klinik bulgusu anemidir.<sup>29</sup>

Hem sentezi sekiz geri dönüşümsüz reaksiyon basamağı ile gerçekleşmektedir. İlk ve son üç basamak mitokondride, diğer basamaklar ise sitozolde gerçekleşmektedir. Kurşun hem sentezinin çeşitli basamaklarını engeller.<sup>52,53</sup> Kurşun mitokondrinin hem içinde hem de dışında koproporfirinojen oksidaz, ferroşelataz ve delta-aminolevülinik asit dehidrataz (ALAD) sentezini engeller ve  $\delta$ -aminolevülinik asit sentaz (ALA sentaz) aktivitesini artırır.<sup>54</sup> Bu ara yolda kurşuna en duyarlı olan enzim ALAD'dır. Kurşunun düşük kan seviyelerinde bile (15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) sitozolik tiyol grubu taşıyan bir enzim olan ALAD'ı engelleyebilir.<sup>55,56</sup> Bu enzim, kandaki kurşun seviyesini gösteren bir indikatör olarak kullanılmaktadır. Nitekim, kurşun zehirlenmesi ve akut porfiriyanın etkisi sonucu



kanda ALA düzeyi yükselir. Kurşun; ALAD'ı inhibe ederek önce hücre içi, sonra sırası ile plazma ve idrarda ALA düzeyin artışına neden olur.<sup>57</sup>

Kurşun ayrıca eritrosit ferroselataz enzimini inhibe ederek demirin protoporfirin IX içine sokulmasını aksatır ve sonuçta eritrosit protoporfirinin serbest formu artar. Artan protoporfirin IX içine demir yerine çinkonun girmesi sonucu çinko protoporfirin (ZnPP) meydana gelir; böylece eritrosit ZnPP düzeylerinde de artış görülür.<sup>58</sup>

Kurşun hem ve globin sentezini bozarak eritrositlerin formasyonunu etkilemektedir. Ratlarda yapılan çalışmada 0.1 µmol/l'ye kadar az kurşunun kemik iliği hücrelerinde globin sentezini engellediği bildirilmiştir.<sup>59</sup> Ayrıca, Na-K ATPaz'ın membrana bağlanmasını engelleyerek eritrositlerin yaşam sürelerini azaltmaktadır.<sup>60</sup>

#### **2.1.7.2. Sinir Sistemi**

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda kurşunun, yaşamın tüm evrelerinde öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını bozduğu görülmüştür.<sup>29</sup> Sütten kesilen ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada, günlük içme suyu ile verilen 25 mg/l kurşun asetatın öğrenmeyi etkilediği belirtilmiştir.<sup>61</sup> Merkezi sinir sistemi etkileri, ensefalopati ve periferik nöropati şeklinde belirginleşir.<sup>62,49</sup> Çocuklarda akut ensefalopati ve doza bağlı olarak nefropati, nöropati, kafa içi basınç artışı, konvülsiyon ve ölüme yol açabilmektedir. Subklinik olarak vücutta biriken kurşunun bir çok gizli nörolojik zedelenmelere, zayıf akademik başarıya, davranış bozukluklarına, işitme azlığına ve zekâ kaybına neden olduğu belirtilmiştir.<sup>27</sup>

Kurşun (pikomolar düzeylerde bile) kalsiyumla yarışmalı olarak serebellumda fosfokinaz C için bağlanma yerlerine taklit şeklinde hareket ederek sinirsel etkilerini ortaya çıkarır. Bu durum hücrelere kalsiyum girişini, nöronal fonksiyonları ve mitokondrilerin yapısal özelliklerini değiştirerek hücresel solunumu, kalsiyuma bağlı hücresel reaksiyonları ve nöronal sinyali engellemektedir.<sup>63,64</sup>

### **2.1.7.3. Böbrekler**

Akut kurşun nefrotoksitesinde böbreklerin renal tübüllerinden glukoz, aminoasit ve fosfatın geri emilimini azalırken kronik kurşun zehirlenmesinde ise sitomegali, nükleer inklüzyon cisimcikleri ve mitokondride ultrastrüktürel değişiklikler meydana gelir.<sup>29</sup> Kan kurşun değerinin 10 µg/dl'in altında olduğu durumlarda bile kandaki kurşun düzeyinin normale göre her 10 kat artışında serum kreatinin düzeyinin de 0.14 mg/dl kadar arttığı belirtilmiştir.<sup>65</sup> Özellikle meslekleri nedeni ile kurşuna değişik yollarla maruz kalan işçilerde proksimal tübül zedelenme, glomerüler skleroz ve interstisyel fibroz gibi böbrek rahatsızlıkları sık görülmektedir. Belirtiler arasında proteinüri, glukoz ve organik iyonların taşınmasında bozulma ve glomerüler filtrasyon oranında düşme görülür.<sup>50,51</sup>

### **2.1.7.4. Kardiyovasküler Sistem**

Klinik deneyler ve kurşuna maruz kalan gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların insidansının arttığı görülmüştür.<sup>66,67</sup> Uzun süreli düşük dozda kurşuna maruz kalmanın insan ve hayvanlarda hipertansiyona yol açtığı belirtilmiştir.<sup>68</sup> Kurşun zehirlenmesinde hipertansiyonun şekillenmesi endotelyum kaynaklı nitrik oksidin inaktivasyonunun artması ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimi ile karakterize oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir.<sup>69</sup>

### **2.1.7.5. Üreme Sistemi**

Kurşun erkeklerde spermelerde morfolojik bozukluk, motilitede azalma ve gonadlarda küçülmeye sebep olmaktadır.<sup>27</sup> Kurşunla ilgili işlerde çalışan kadınlarda spontan abortus, ölü doğum ve düşük ağırlıkta çocuk doğurma sıklığında artış olduğu görülmüştür.<sup>27,70</sup> Ivanova-Chemishanska ve ark.<sup>71</sup> yapmış oldukları bir araştırmada 4 ay boyunca içme sularına % 0.01 düzeyinde katılan kurşun asetatın ratların testis homojenatında adenosin trifosfat ve enzimatik aktiviteyi değiştirdiğini göstermiştir.

Ratlarda yapılan diğ er araştırmalarda artan kan kurşun düzeyinin (70 µg/dl) testislerde atrofiye sebep olduğu<sup>72</sup> ve serum testosteron düzeyini ve spermatogenezisi baskıladığı<sup>73</sup> bildirilmiştir.

#### **2.1.7.6. İmmun Sistem**

Metal toksikasyonları immün sistemi etkileyerek otoimmün, enfeksiyöz ve onkolojik hastalıkların insidansı artırır.<sup>74</sup> Kurşunun hayvanlarda antikor üretimini bozduğu<sup>75</sup>, bakteri ve virüs ile enfekte olan deney hayvanlarında da mortaliteyi artırdığı ve direnci azalttığı belirtilmiştir.<sup>76</sup>

#### **2.1.8. Vücutta Birikimi**

Absorbe olan kurşunun atılımı hızı çok yavaş olduğundan vücutta birikme eğilimi yüksektir. Genç yaşta ve orta yaşlarda daha çok yumuşak dokularda birirmektedir. Absorbe olan kurşun, kana geçerek kısa zamanda dengeye ulaşır, kan dolaşım yolu ile çeşitli organlara; aort, kemik, kıkırdak, böbrek, pankreas, akciğer, dalak ve kaslarda dağılır. Ayrıca yaş ilerledikçe kemikte toplanma oranı daha çok artar. İleri yaşlarda (50-60 yaş) vücut kurşunun % 90'ının kemiklerde toplandığı bildirilmektedir. Böbrek ve karaciğer gibi parankimal organlardaki kurşun konsantrasyonu da önemli olmaktadır.<sup>77,78</sup> Kram rov  ve ark.<sup>79</sup> yaban hayvanlarında en yüksek kurşun konsantrasyonunun böbreklerde (0.115-0.780 mg/kg) ve karaciğerde (0.177-1.904 mg/kg) olduğunu, Vos ve ark.<sup>80</sup> ise en düşük kurşun konsantrasyonunun kaslarda olduğunu belirtmiştir. Tavuklarda kurşun; kemiklerde, yumuşak dokularda ve yumurtada birirmektedir.<sup>81</sup> Vengris ve Mare<sup>82</sup> tavuklarda kurşunun en fazla kemik dokusunda, bunu takiben böbreklerde ve karaciğerde ve en az ise iskelet kaslarında biriktiğini belirtmiştir.

Kemikteki kurşun osteoporozis ve böbrek hastalıkları gibi patolojik durumlarda ve hormonal değişiklerinden yaşandığı özellikle hamilelik-laktasyon dönemleri gibi

fizyolojik dönemlerde mobilize olabilir.<sup>83</sup> Kurşunun kemik hücrelerinin fonksiyonunu direkt veya indirekt olarak değiştirir.<sup>84</sup> Kemik oluşumunu regüle etmede 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve osteonektin önemlidir. Kurşun renal hidroksilaz aktivitesini baskılayarak 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini baskılar. Ayrıca kalsiyum regülatör hormon olan kalmudoline bağlanarak 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktivasyonu inhibe eder.<sup>85</sup> Düşük miktarda maruz kalınan kurşun, osteoblastlardan sentezlenen kalsiyum bağlayıcı protein olan osteokalsinin sentezini inhibe eder ve kemik formasyonunu olumsuz etkiler. Ayrıca, kemik matriks bileşenleri olan kollajen ve sialoprotein sentezinin bozulmasına sebep olur.<sup>81</sup> Kurşun böbreklerde ve bazı dokularda proteine bağlanarak yoğun ve kurşunca zengin hücre içi inklüzyon cisimciklerini oluşturur.<sup>77</sup>

## **2.2. Ağır Metal Zehirlenmelerinde Kullanılan Şelatör Ajanlar**

### **2.2.1. Dimerkaprol (BAL)**

BAL (British Anti-Lewisite, dimerkaprol, 2,3-dimerkaptopropanol) arsenik, civa, kurşun, kadmiyum ve altın zehirlenmelerinde bir ditiyol şelasyon ajanı olup 1949 yılından beri kullanılmaktadır.<sup>86,87</sup> Metallerle maruz kalındıktan hemen sonra uygulandığı zaman insanlarda ve deneysel modellerde en etkili şelasyon ajan olduğu görülmüştür. BAL, lipofilik yapıya sahip olduğu için hem ekstrasellüler hem de intraselüller sıvıya dağılır ve kan beyin bariyerini geçer.<sup>88</sup> Eritrositlerdeki kurşuna bağlandığı için kolaylıkla tüm yumuşak dokulara ulaşır. Uygulamadan 30-60 dakika sonra pik seviyeye ulaşır, en az iki saat kanda kalır ve yarılanma ömrü kısadır. Dışkı ve idrarla ile dışarı atılır.<sup>89</sup> Arsenik, civa ve altın zehirlenmelerinde iki gün boyunca her 4-6 saatte bir derin intramusküler enjeksiyonla 3 mg/kg uygulanır ve bu doza 7-10 gün boyunca 12 saatte bir devam edilir.<sup>86</sup> Kurşun ensefalopatisinde etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile birlikte kullanılır.<sup>86,87</sup> Uygulama sırasında çözücü olarak kullanılan yağa karşı alerjisi olanlar ile hepatik ve renal bozukluğu olan hastalarda dikkatli

kullanılması gerekir. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan bireylerde hemolize neden olabileceği belirtilmektedir. Kas içi uygulamada trombositopenisi veya koagülopatisi olan hastalarda da dikkatli kullanılması gerekir.<sup>86</sup> BAL ile tedavi edilen hastaların %50'sinde kan basıncında artış, taşikardi, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, ağız ve boğazda yanma hissi, lakrimasyon, burun akıntısı, terleme, anksiyete, ateş ve hemolitik anemi gibi yan etkiler oluşturabilir.<sup>90-92</sup>

### **2.2.2. Süksimer (DMSA)**

DMSA (dimerkaptosüksinik asit, süksimer); sülfidril grubu içeren, suda çözünebilen ve ağır metal zehirlenmelerinde antidot olarak 1950'li yıllardan beri kullanılan bir şelasyon ajanıdır. Kurşun ve cıvanın idrarla atılımını hızlandırır.<sup>93,94</sup> Analogu BAL'dır, BAL'dan daha az toksiktir ve kurşun intoksikasyonlarında mevcut ilaçlar arasında en fazla terapötik indekse sahiptir. Uygulandığında ekstrasellüler sıvıya dağılır ve yaklaşık % 95'i plazma proteinine bağlanır. Kanda üç saatte pik seviyeye ulaşır ve yarılama ömrü yaklaşık üç saattir. Vücutta bir kısmı metabolize olur, % 95'i disülfid bileşiklere bağlanır ve idrarla vücuttan atılır. Kurşun, arsenik ve cıva ya afinitesinin yanı sıra vücuttaki bakır, çinko, demir ve kalsiyum gibi esansiyel minerallerin atılımını etkilemez.<sup>95</sup> Kurşun, cıva ve arsenik zehirlenmelerinde 5 gün boyunca 8 saat arayla 10 mg/kg dozunda oral yolla verilir. Bu dozu takiben de 2 hafta boyunca 12 saatte bir aynı doz idame ettirilir.<sup>93</sup>

DMSA, kan ve beyindeki kurşun seviyesini azaltır ve CaNa<sub>2</sub>EDTA'dan daha güçlü bir etkiye sahiptir. Beyin, karaciğer, böbrek, kan ve yumuşak dokulardan kurşunun mobilize olmasını sağlarken kemiklerdeki kurşun seviyesini azaltmaz.<sup>96,97</sup> DMSA'nın düşük düzeyleri bile toksik etkilidir; nadir de olsa bulantı, kusma, ishal, iştah kaybı ve kötü kokulu idrar ve dışkı gibi yan etkilere sahiptir.<sup>98,99</sup> Tedavi edilen çocukların % 12'sinde hafif gastrointestinal semptomlar, % 5'inde genel olarak

keyifsizlik görüldüğü ve % 4' ünde karaciğer enzimlerinin geçici olarak yükseldiği belirtilmiştir.<sup>100</sup> DMSA'nın güçlü bağlayıcı özelliğinin yanı sıra yapısında iki SH grubu bulunduğu için antioksidan aktiviteye de sahiptir.<sup>55</sup>

### **2.2.3. D-Penisilamin (PCA)**

Kurşun, civa ve bakır gibi metaller ile şelasyon yapan ve anti-mikrobiyal aktivitesi olmayan bir penisilin türevidir. Ağır metal zehirlenmelerinde endikedir.<sup>87,101</sup> PCA bir dimetil sisteindir. D izomeri (% 40-70) gastrointestinal sistem tarafından emilir ve uygulandıktan 1-3 saat sonra kanda pik seviyeye ulaşır. Yarılanma ömrü 3 saattir. Karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve çok az miktarı vücuttan değişmeden atılır. PCA kandaki ve yumuşak dokulardaki kurşunu uzaklaştırmak ve serumdaki bakırın seviyesini azaltmak için Wilson hastalığının tedavisinde de kullanılır. PCA yüksek dozda kullanıldığı zaman ürtiker, makülapapüler reaksiyonlar, lupus ve myastenia gravis gibi deri lezyonları ile böbrek toksitesi gibi yan etkiler oluşturabilir. Lökopeni, trombositopeni ve aplastik anemi de tedavi esnasında görülebilir. Penisiline alerjisi olan kişilerde meydana gelen kurşun zehirlenmesinde anafilaktik şok gelişmemesi için PCA düşük dozda veya kısa sürede uygulanmalıdır.<sup>89-102</sup> PCA,  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ 'ya göre daha zayıf şelatör etkiye sahiptir ve kurşun zehirlenmelerinde  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  ve DMSA'ya kıyasla daha az tercih edilir.<sup>103</sup>

### **2.2.4. Kalsiyum Disodyum Etilen Diamin Tetraasetik Asit ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ )**

$\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , bir EDTA türevidir. 1950 yılından beri çocuklarda kurşun zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>104</sup> EDTA terapötik olarak ilk kullanıldığı zaman vücutta hipokalsemi ve ölümlere sebep olmuştur. Bu nedenle metal zehirlenmelerinde kalsiyum şelatı ve suda iyi çözünürlüğü nedeni ile kalsiyum disodyum-EDTA bileşiği kullanılır.<sup>105</sup>  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ 'nın gastrointestinal sistemde sadece % 5'lik kısmı emildiği için oral olarak kullanılması tavsiye edilmez.<sup>95,106</sup>

İntravenöz yoldan tercihen yavaş olarak enfüzyon çözeltileri içinde tatbik edilir. Kanda yarılanma süresi 1 saattir. Vücutta dağılımı yalnızca hücre dışında olduğu için, hücre içi metal birikiminin uzaklaştırılması çok yavaş yürür.<sup>107</sup> Ayrıca, kan beyin bariyerini çok yavaş geçer.<sup>105</sup> Tüm şelatları suda iyi çözünür; ancak idrarda toksik metaller yanında gittikçe artan bir şekilde biyometaller de bulunur. Bu durum ilacın yan etkilerinin görülmesine, sonuçta tedavinin sınırlanmasına yol açar.<sup>107</sup>

CaNa<sub>2</sub>EDTA nispeten nonselektif bir şelatör ajan olarak değerlendirilebilir. Zira vücutta çinko, bakır, demir, kobalt ve mangan gibi esansiyel elementlerin atılması ve tükenmesine yol açar. CaNa<sub>2</sub>EDTA'nın diğer önemli bir diğer dezavantajı, kurşunu nispeten zararsız halde bulunduğu kabul edilen kemik dokusundan mobilize edip toksik etkileri için hedef olan böbrek ve beyin gibi dokularda yeniden dağılımına neden olmasıdır.<sup>105</sup> Böbrek, CaNa<sub>2</sub>EDTA'nın potansiyel toksisite gösterdiği başlıca organdır. Yüksek dozda CaNa<sub>2</sub>EDTA ile tekrarlanan tedavi uygulamalarında ve özellikle daha önce renal problemleri olan kişilerde proksimal tübüllerde nefrotoksik etkiler gözlenebilir.<sup>95</sup> Bu ajanla tedavinin önemli bir diğer dezavantajı ise tedavinin maliyetinin yüksek oluşudur.<sup>95,105</sup> CaNa<sub>2</sub>EDTA tedavide tek başına kullanıldığında yüksek kan kurşun düzeyine (> 70µg/dl) sahip kişilerde, semptomları şiddetlendirebileceği için tek başına değil, mutlaka BAL ile kombine şekilde kullanılması önerilmektedir.<sup>108</sup>

### **2.3. Ağır Metal Zehirlenmesinde Kullanılan Antioksidanlar**

#### **2.3.1. Vitamin E**

Vitamin E en güçlü endojen antioksidanlardan biri olup yağda eriyen bir vitamindir.<sup>88</sup> Kurşun eritrositlerin mekanik kırılabilirliğini artırarak kolay deforme olabilir hale getirmekte ve oksidatif strese karşı duyarlı kılmaktadır. Vitamin E bakımından eksik beslenen sıçanlarda eritrositlerin filtrasyon süresi vitamin E ile beslenenlerden daha uzun olduğu ve eritrositlerin filtrasyon süresi ile lipid

peroksidasyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, insanlarda kurşun ile karşılaşma durumunda yüksek dozda vitamin E alınmasının eritrositlerin deformite ve oksidatif hasara karşı dayanıklılığını artıracakını göstermiştir.<sup>109</sup> Başka bir araştırmada, vitamin E'nin koruyucu olarak verilmesinin kurşunla karşılaştıktan sonra hayvanların tedavi esnasında verilmesine göre daha etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>110</sup> Patra ve ark.<sup>111</sup> vitamin E'nin tek başına veya CaNa<sub>2</sub>EDTA gibi konvansiyonel şelatörler ile kombine kullanımın sıçanlarda karaciğer ve beyinde kurşun ile indüklenen lipid peroksit düzeylerini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

### 2.3.2. Vitamin C

Vitamin C, askorbik bir anyon olarak organizmada oluşan ve suda eriyen bir antioksidandır. Ayrıca, serbest radikal yok edicisi olarak hareket eder ve  $\alpha$ -tokoferol rejenerasyonunda önemli rol oynar.<sup>112</sup> Askorbik asit sulu fazlarda çok hızlı elektron transferi gerçekleştirerek, ROS'ları temizlemektedir. Kurşuna karşı yararlı etkilerini ise onunla birleşik oluşturması sayesinde göstermektedir.<sup>87</sup> Kurşun ile karşılaşmış sıçanlarda askorbik asidin tek başına veya tiyamin ile birlikte verilmesi kurşunun idrarla eliminasyonunu artırmakta, karaciğer ve böbrek kurşun düzeyini azaltmakta ve ALAD aktivitesinin inhibisyonunu önlemektedir.<sup>113</sup> Nitekim, Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı bireyler arasında yapılan bir araştırmada serum askorbik asit düzeyleri ile kurşun düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir.<sup>114</sup>

### 2.3.3. Çinko

Çinkonun, ratlarda kurşun zehirlenmesinin tedavisinde tek başına veya metiyonin ve tiyamin ile kombine olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>115</sup> Çinko, metiyonin, çinko + metiyonin şeklinde verilerek sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada redükte glutatyon (GSH)'nın prekürsörü olan metiyoninin tek başına ya da çinko ile birlikte karaciğer GSH düzeyini koruduğu belirlenmiştir. Kurşun *in vivo* olarak



aktif bölgelere bağlanmada çinko ile yarışmaktadır. Deneysel olarak kurşun ile birlikte çinko verilmesi, ALAD gibi çinkoya bağımlı enzimlerin aktivitesini geri döndürmekte ve idrarla ALAD atılımını azaltmaktadır. Düşük dozda alındığı zaman kurşun zehirlenmesine karşı koruyucudur ve etkisini gastrointestinal kanaldan kurşun emilimini önleyerek göstermektedir. Ayrıca, böbrek ve karaciğerde metallerin emilimini artırarak kurşunun olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Çinkonun antioksidan etkisini oksidasyona karşı sülfidril gruplarını koruyarak ve geçiş metalleri ile ROS'ların ( $\cdot\text{OH}$  ve  $\text{O}^-$ ) oluşumlarını önleyerek gösterdiği belirtilmiştir.<sup>87</sup>

#### **2.3.4. Selenyum**

Selenyum, glutatyon peroksidaz (GSH-Px)'ın kofaktörüdür. Hücrenin antioksidan savunma sisteminde önemli bir role sahiptir.<sup>116</sup> Kurşun enjeksiyonundan önce selenyum verilmesi; serum alkalen fosfotazlar (ALP), transaminazlar (serum glutamik oksaloasetik transaminaz, serum glutamik pürüvik transaminaz), total protein, trigliserit ve kolesterol düzeylerinde kurşunun yaptığı değişikliklere karşı koruyucu etki oluşturmuştur.<sup>117</sup> Ayrıca oksidatif stres parametreleri ile ilişkili iki hedef organ olan karaciğer ve böbrekte erkek albino sıçanlarda 100 mol/kg dozda kurşun verilmesinden 2 saat sonra 10 mol/kg intramüsküler sodyum selenit enjeksiyonu ile selenyumun süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri ile birlikte GSH miktarını artırdığı ve hücrelerin antioksidan kapasitesini geliştirdiği gösterilmiştir. Özetle, selenyum koruyucu etkisini; inaktif selenyum-kurşun bileşiği oluşturarak, süperoksit radikallerinin temizlenmesinde görevli SOD'u stimüle ederek ve yeterli miktarda GSH bulunduğunda GR'nın antioksidan etkisini indirekt olarak artırarak gerçekleştirmektedir.<sup>87,117</sup>

### 2.3.5. S-Adenozil-L-Metiyonin (SAM)

SAM, metiyoninin bir metaboliti olup önemli bir metil vericidir. SAM metiyoninden sentezlenir; fakat metilasyondaki bir bozukluk ya da sentezi için gereken metiyonin, kolin veya folatın eksikliği SAM sentezini azaltabilir.<sup>118,119</sup>

GSH'nın ön maddesi olan SAM'ın kurşun etanol ile birlikte verilen sıçanlarda beyin kan ve karaciğerde bazı kimyasal parametreleri koruduğu belirtilmiştir.<sup>119</sup> Bundan dolayı, beyin ve karaciğerin kurşun + etanol ile indüklenen oksidatif zedelenmesinin şelasyon tedavisinde, şelatör ilaçların adjuvantı olarak kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>120</sup>

### 2.3.6. N-Asetilsistein (NAC)

NAC, sülfür içeren aminoasitlerden sisteinin glutatyona dönüşümünde oluşan bir ara üründür. Endojen olarak sentezlenen NAC da sistein gibi serbest radikalleri sahip olduğu sülfidril grubuyla bağlar<sup>118,121</sup> ve kurşunun yaptığı oksidatif strese karşı vücudu korumaktadır.<sup>87,55</sup> Kurşuna bağlı artmış oksidatif hasar sonrası NAC verilmesiyle GSH/okside glutatyon (GSSG) oranının arttığı ve malondialdehit (MDA) ile katalaz (CAT) düzeylerini düşüğü<sup>122</sup> ve kan, karaciğer ve beyin kurşun düzeylerini değişmediği<sup>123</sup> belirtilmiştir. Çaylak ve ark.<sup>124</sup> sıçanlarda oral olarak 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat ile birlikte koruyucu olarak 800 mg/kg/gün NAC uygulamıştır. Bu uygulamada NAC; kurşun ile uyarılan oksidatif strese bağlı artmış serum MDA, eritrosit SOD ve GSH-Px ile böbrek ve beyin dokularına ait CAT seviyelerini düşürürken kurşuna bağlı azalan plazma vitamin A ve E düzeyleri ile böbrek ve beyin antioksidan kapasitesini yükseltmiştir.

NAC; bor,<sup>125</sup> krom,<sup>126</sup> kobalt,<sup>127</sup> altın, kadmiyum ve kurşun<sup>127</sup> gibi pek çok ağır metallere karşı şelatör etkiye sahiptir. Ancak oral yolla verildiği zaman şelat yapma etkisi yoktur.<sup>128</sup> NAC'ın toksisite eşiği yüksek ve terapötik penceresi geniştir.

Antioksidan etkisi doğrudan ROS miktarını azaltmasından veya GSH sentezini uyarmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan araştırmalarda kurşun zehirlenmesinin tedavisinde NAC'ın faydalı etkiye sahip olduğunu belirtilmiştir.<sup>55, 122,124, 129</sup>

### **2.3.7. $\alpha$ -Lipoik Asit (LA)**

LA insanlarda ve hayvanlarda sentezlenir<sup>130</sup> ve bir çok multi-enzim kompleksinin kofaktörüdür.<sup>131</sup> Terapötik olarak antioksidan etkisi ile oksidatif stresin azaltılmasında ve kan şekerinin düşürülmesinde yararlanılmaktadır.<sup>87,121,132,133</sup> Antioksidan etkisi ile kurşunun bazı toksik etkilerini azaltmaktadır. İndirgenmiş şekli olan dihidrolipolikasit (DHLLA) iki adet serbest sülfidril grubu içermektedir.<sup>134</sup> LA ve DHLLA bazı ROS'ları temizleyebilir. Vitamin E, vitamin C ve GSH gibi bazı antioksidanları radikal ya da inaktif şeklinden yeniden oluşturur ve ağır metaller ile şelat yapabilir.<sup>87,132,135</sup> Ayrıca LA kan-beyin engelini aşarak kurşunun hedef dokularından biri olan beyne geçebilmektedir.<sup>87,135</sup> LA'nın *in vitro* çalışmalarda kadmiyum ile indüklenen hepatotoksisitede üretilen serbest radikaller için en iyi temizleyici olduğu ortaya konmuştur.<sup>136</sup>

### **2.3.8. Kaptopril**

Anjiotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olan kaptoprilin antihipertansif etkisinin yanı sıra antioksidan etkisi de vardır. Kaptoprilin yapısında bulunan terminal sülfidril grubu ROS'ları temizlemede etkilidir.<sup>55,137</sup> Gürer ve ark.<sup>137</sup> yapmış olduğu araştırmada kurşunla oluşturulmuş oksidatif stres sonrası sıçanlara kaptopril verilmesi ile beyin, karaciğer ve böbreklerdeki GSH/GSSG oranının yükseldiğini, MDA düzeyinin hafif azaldığını ve CAT aktivitesinin değişmediğini bildirmiştir. Bu sıçanlara bir hafta boyunca 10 mg/gün kaptopril verilmesinin kan kurşun düzeylerini azaltması, kurşun zehirlenmesinin tedavisinde kaptoprilin şelat yapıcı bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

### 2.3.9. Taurin

Taurin, yapısındaki serbest sülfidril grubu ile ROS temizlenmesinde doğrudan etkili ve oksidatif hasar sonucu oluşan membran geçirgenliğinde ise dolaylı etkili bir antioksidandır. Taurin, kurşunla indüklenen oksidatif zedelenme üzerine olan etkilerini lipid peroksidasyonunu azaltarak göstermektedir. Taurinin; kan, beyin, karaciğer ile böbrekte kurşun düzeylerini düşürmediği ve etkisini şelasyon ile değil de antioksidan etkisi ile gösterdiği bildirilmiştir.<sup>55,138</sup>

### 2.3.10. Vitamin B<sub>6</sub>

Tandon ve ark.<sup>139</sup> vitamin B<sub>6</sub>'nın (pidoksin) kurşun zehirlenmesinde etkisini araştırmıştır. Kurşun intoksikasyonlarında vitamin B<sub>6</sub> verilmesinin ALAD aktivitesindeki inhibisyonu ve çinko protoporfirin düzeyini azatlığı; kan, böbrek ve karaciğerde kurşun düzeyini düşürdüğü; beyinde ise kurşun düzeyinin azalmadığı belirtilmiştir. Vitamin B<sub>6</sub>'nın bu etkilerini vitaminin primidin halkasındaki azotla kurşunun şelat oluşturması ve direkt olarak kurşunun emilimini azaltarak yaptığı ileri sürülmüştür. Vitamin B<sub>6</sub> ile yetersiz beslenen ve kurşuna maruz kalan sıçanlarda GSH düzeyleri daha düşük bulunmuştur.<sup>140</sup> Bu, vitamin B<sub>6</sub>'nın GSH metabolizmasındaki transsülfürasyon yolunda bir kofaktör olması ile açıklanmıştır.<sup>55,140</sup> GSH'nın prekürsörü olan sisteinin çoğu diyetle alınan metiyoninden sentezlenmektedir. Bundan dolayı vitamin B<sub>6</sub> alımındaki bir eksiklik metiyonine bağımlı sisteinden GSH sentezini önlemektedir. Bu sonuç, kurşunla karşılaşan sıçanlarda vitamin B<sub>6</sub>'nın GSH sentezini arttırarak dolaylı olarak antioksidan bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.<sup>55</sup>

### 2.4. Humatlar

Humat; organik maddelerin toprak içerisindeki parçalanma ürünleri olan karbonhidrat, aminoasit ve fenoller gibi bazı maddelerden oluşan humustan köken alan hümik, fülvik ve ülmik asitleri kapsar.<sup>141</sup> Alkali ortamda kolayca çözünebilen, fakat

suda çözünmeyen, alkalilerin veya asitlerin aksiyonu ile bitkilerin bozulması boyunca üretilen kahve renkli bir maddedir.<sup>142</sup> Ayrıca, zamanla bozunmaya karşı maddenin ilk hayati durumundan daha dirençli kılan hayvansal ve bitkisel organizmalardan arta kalan transformasyon maddesidir.<sup>143</sup>

Humatlar günümüzde ucuz bir kaynak olarak birçok sektörde hızla kullanılmaya başlanmıştır. Bu sektörlerin başında; çevre teknolojileri, tarımsal gübre, sondaj teknolojileri, tutkal, boya, baskı mürekkepleri, kazan besisi suyu şartlandırıcıları gibi kimya teknolojileri gelmektedir. Kanatlı ve büyük baş hayvanlarda hastalıklara karşı direnç sağlama, yumurta kalitesinde artırma, yemlerden yararlanmayı etkinleştirme, et ve süt verimini artırma gibi faydalarından ötürü yem katkı maddesi olarak piyasaya sürülmüştür. Ayrıca, insan sağlığı üzerine yapılan araştırmalarda AIDS başta olmak üzere astım, bronşit, grip, mide rahatsızlıkları, böbrek taşı, hemoroit, deri kanseri, kansızlık, aşırı uyku ve iştahsızlık gibi problemlerin çözümünde önemli bir yer tutmaya başlamıştır.<sup>144</sup>

#### **2.4.1. Humus**

Bitki ve hayvanların toprakta parçalanması sonucu meydana gelen karmaşık yapılı, siyah renkli bir organik maddedir. Humus; karbonhidratlar, yağlar, mumlar, alkanlar, peptitler, aminoasitler, proteinler ve lipitler gibi organik maddelerin ayrışması ile oluşur. Kimyasal bakımdan başta karbon ve azot olmak üzere, demir, kükürt, fosfor, potasyum, kalsiyum, sodyum, magnezyum gibi inorganik elementleri içerir. Toprağın organik madde bileşeninin % 65-75'i humustur.<sup>145</sup>

##### **2.4.1.1. Hümik Asit**

Kimyasal olarak hümik moleküller fonksiyonel gruplar ihtiva eden alifatik ve aromatik zincirlerden meydana gelmiştir (Şekil 2.1). Yapıdaki bu fonksiyonel grupların bağlandığı bölgeler ve bunların sayısı, hümik maddenin meydana geldiği şartlara

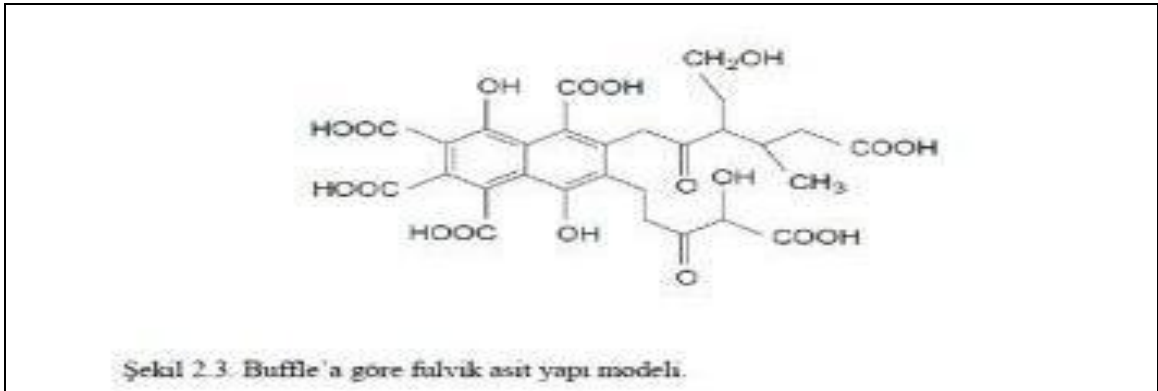


içeriğinden dolayı, metal iyonları tercihen oksijen içeren gruplar, özellikle de enolat ve karboksilat grupları ile hümik maddeye bağlanırlar.<sup>151</sup> Özellikle alkali şartlar altında inorganik parçalara kimyasal bağlar ile bağlıdır. Hümik maddelerin önemli özelliklerinden biri de metal iyonları ile birleşerek oksit ve balçık minareleri ile suda eriyebilir ya da eriyemeyen bileşikler ve kılcal damarları aktive eden maddeler, yağ asitleri ve alkaliler gibi birbirini etkileyen organik bileşikler oluşturmalarıdır.<sup>152</sup>

Hümik asitler doğal hallerinde suda eriyebilir ve biyolojik olarak aktif değildir. Ancak bunların sodyum, potasyum ve azot elementleri ile oluşturdukları tuzlar (humatlar) suda eriyebilir ve biyolojik olarak aktiftir.<sup>142,148,149</sup> Hümik maddelerin pH'ları nötr veya alkali olup molekül ağırlıkları 5,000 ile 200,000 arasında değişir.<sup>148,153,154</sup> Hümik maddeler asit ve alkali kısımlarından dolayı proteinlere benzer olarak dipolar iyonik yapıdadır. Hümik asitler bu yapı sayesinde bazı iyonlarla elektrostatik etkileşim sağlar. Bu veriler neticesinde humatın toprakta var olmasına olanak sağlayan organik maddeler üç farklı formda bulunur: a) Canlı bitki ve hayvan maddeleri, b) Ölü bitki ve hayvan maddeleri c) Çürümüş bitki ve hayvan maddeleri (hümik maddeler). Bu nedenle humatlar, doğal çevre içindeki organik karbonun en yaygın formudur.<sup>152</sup> Humatlar hücre zarı geçirgenliğini artırır, karbonhidratlar gibi bazı besin maddelerinin metabolizmalarında meydana getirdiği değişiklikler sonucunda besin maddelerinin emilimini ve bitkinin gelişimini olumlu yönde etkiler.<sup>155</sup> Hümik maddelerin çözünebilir formları olan sodyum ya da potasyum tuzları bitkisel ve hayvansal üretimde kullanılmaktadır. Potasyum humatlar, potasyum kaynağı olarak daha çok bitkisel üretimde kullanılırken, hayvansal üretimde hayvanlar için önemli olan sodyum içeriği nedeni ile sodyum humatlar kullanılmaktadır.<sup>152</sup>

#### 2.4.1.2. Fülvik Asit

Fülvik asit suda veya çözeltilerin tüm pH derecelerinde (asidik veya bazık) çözünebilir zayıf alifatik ve aromatik organik asittir (Şekil 2.2). Moleküler ağırlığı, hümik asitlerden düşük (1,000-10,000) olup kısa zincirlidir. Fülvik asit, hümik asitten iki kat fazla oksijene sahiptir ve daha fazla karboksil ve hidroksil grupları içerir. Fülvik asidin değişim kapasitesi hümik asitten iki kat fazladır. Fülvik asitte bulunan karboksilik grup sayısı 520 ve 1120 cmol (H<sup>+</sup>)/kg arasındadır. Çeşitli kaynaklardan toplanan ve analiz edilen fülvik asitte metoksi (CH<sub>3</sub>) grubunun bulunmadığı belirtilmiştir. Fenolik grup içeriği hümik asitten daha azdır.<sup>147</sup> Fülvik asidin rengi açık sarı ile açık kahverengidir. Toprakta ve suda bitki için gerekli miktarda çözünerek bitkinin ihtiyacı kadar besin maddesinin kökler ve yapraklar vasıtası ile bünyeye geçmesini sağlar. Fülvik asit toprakta hızlı parçalanıp hızla reaksiyona girer.<sup>156</sup> Fülvik asit, humus bileşimindeki en etkili şelatör unsurdur.<sup>145</sup>



Şekil 2.2. Fülvik Asidin Kimyasal Yapısı (Buffle 1977)

#### 2.4.1.3. Ülmik Asit

Ülmik asit; alkolde eriyebilen, yarı katı ve koyu renkli bir maddedir.<sup>157</sup>



#### **2.4.1.4. Hümin**

Hüminler, düşük ve yüksek pH'larda erimeyen ve suda çözünmeyen hümik madde fraksiyonudur. Molekül ağırlıkları 100,000-10,000,000 dalton arasında değişir. Toprağın su tutma kapasitesini ve katyon değişim sistemini belirleyerek toprak yapısını denetler. Bu önemli fonksiyonlarından dolayı verimli toprakların ana unsurudur.<sup>145</sup>

### **2.5. Hümik Bileşiklerin Organizmadaki Etkileri**

#### **2.5.1. Genel Sağlığa Etkisi**

Humat; toprak, su, hayvan ve bitkilerde bulunan güvenli bir maddedir. Moskova'daki Drepropetrovish Tarımsal Enstitüsü'ndeki bilim adamları histopatolojik ve histokimyasal yöntemler kullanarak hümik asidin kan, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem ve diğer yaşamsal hayati önem taşıyan organlar üzerine zararlı etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Humatın embriyo-toksik özellikleri de yoktur.<sup>158</sup> Golbs ve ark.<sup>159</sup> hümik asitlerin risk içermeksizin, gebeler dahil, hayvanlarda hastalıklara karşı koruyucu etkiye sahip olduklarını bulmuşlardır. Hümik asidin oluşturduğu zehirlenme riski oldukça düşüktür.<sup>160</sup> Hümik asit; patojen bakteriler ve küflerin büyümesine engel olarak mikotoksinlerin seviyesini azaltıp bağırsak sağlığının korunmasına yardımcı olur.<sup>161</sup> Hümik asit mide bağırsak epitel mukoza membranında, enfeksiyon etkenleri ve toksinlerine karşı koruyucu film tabakası oluştururlar.<sup>162</sup> Ayrıca periferik kılcal damarlar, bağırsak ve midenin mukus zarı üzerinde iyi bir koruyuculuk sağlayarak toksik metabolitlerin emilmesi, özellikle enfeksiyonlardan sonra hayvansal kaynaklı besinlerindeki zararlı maddelerin oluşması ya da artık maddelerin yeni besinlere çevrilmesi tamamen engellenir veya azaltılır. Bağırsak yolu ile aşırı su kaybını engellemeye de yardım eder.<sup>161</sup>

Hümik asit; çiftlik hayvanlarında sindirim bozukluğu, ishal ve akut intoksikasyonların tedavisinde oral olarak 500-2000 mg/kg canlı ağırlık (CA) dozda kullanılmaktadır. Farelerde letal doz 50 (LD<sub>50</sub>) değeri 11.500 gr/kg CA'dır.<sup>163</sup> Fakat farelerde perantral yolla ve tavşanlarda 164-206 mg/kg CA dozda karın zarından verildiğinde toksik etki gösterebilir. Farelerde 30 gün süren bir toksikasyon çalışmasında 100 mg/kg/gün saf hümik asidin ve onun sodyum tuzlarının oral doz seviyelerinin toksiteye neden olmadığı gösterilmiştir. Benzer sonuç, 300 mg/kg CA olarak 90 gün boyunca uygulanan köpeklerde bildirilmiştir. Konsantre hümik asidin 90 gün boyunca 1 gr/kg/gün olarak yemle verilen fare ve tavşanların gastrointestinal bölgesindeki pH değerlerine olumsuz etkisi olmamıştır.<sup>164</sup> Tavuklarda, % 3-5 oranında rasyona katılan hümik asidin spesifik olmayan ölümlerin azaltığı<sup>165</sup> ve ineklerde ise süt bileşenlerine bir etkisi olmadığı<sup>166</sup> bildirilmiştir.

### **2.5.2. Hemogram ve Serum Biyokimyasal Değişkenlerine Etkisi**

Günlük 100-300 mg humat tüketiminin kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, trombin zamanı, trombositlerin bir araya toplanmasının azalması üzerine önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.<sup>167</sup> Lotosh<sup>168</sup> eritrosit sayısı ve hemoglobin seviyelerinin kontrol grubu ve humat grup ile karşılaştırdığında normal seviyede olduğunu belirtmiştir. Ancak, eritrositlerin daha fazla oksijen taşıdığını ve bireyin kendini birkaç gün boyunca mutlu ve zinde hissettiğini rapor etmişlerdir.<sup>152</sup> Çetin ve ark.<sup>169</sup> araştırmalarında hümik asidin eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarında artış meydana getirdiğini belirtmişlerdir. Banaszkievick ve Drobnik<sup>170</sup> de araştırmalarında hümik asit verilen hayvanlarda globin, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ve alyuvar sayısının arttığını belirtmişlerdir. Hümik asidin bu etkisi, demir veya globülin miktarının artmasına bağlanmaktadır.<sup>169</sup> Ayrıca, yemlerine humat ilâve edilen sığırlarda hemoglobin düzeyinin arttığı,<sup>171</sup> demir ve çinkonun hücre membranından geçişlerinin

kolaylaştığı<sup>172</sup> ve demir emiliminin arttığı<sup>173,174</sup> belirtilmektedir. Hümik asidin demir tutulumu artırıcı etkisinden dolayı demir eksikliğine bağlı anemilerde tedavi amacı ile kullanılabileceği bildirilmektedir.<sup>173</sup>

Humatların heterofilleri aktive etmek suretiyle de bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynayabileceği ve akut bakteriyel enfeksiyon vakalarında mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir.<sup>175</sup>

Hümik asitler lipit metabolizması bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Humat katkılı yemle beslenen ratlarda total kolesterol, total lipit ve glukoz seviyelerinin azaldığı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerini artırdığı belirtilmiştir.<sup>170</sup>

Humat katkılı yemlerle beslenen broylerlerin serumunda albümin ve total immunoglobulinlerin artışı ve protein profilinin değiştiği belirtilmiştir. Ayrıca karaciğer ve göğüs kaslarında doymuş ve doymamış yağ asitlerinin oranında artış sağlanmıştır.<sup>165</sup>

### **2.5.3. Anti-Stres Etkisi**

Humatın stres üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak çiftlik hayvanları kullanılmıştır. Literatürlerde humatların strese sebep olan hormon üretimini azatlığını belirtilmiştir. Bu durum özellikle meraya ilk defa çıkan buzağılarda görülmüştür. Humatla beslenen hayvanlar çevre şartlarından ve kalabalıktan daha az etkilenirler. Süt işletmelerinde humatla beslenen hayvanlar yemleme sırasında daha uysalken diğer hayvanların agresif olduğu tespit edilmiştir.<sup>176</sup>

Humatın tavuklarda kafes yoğunluğunun artması sonucu yumurta verimi, yemden yararlanma oranı, serum glukoz ve albümin konsantrasyonunda oluşan olumsuz etkileri azalttığı bildirilmiştir.<sup>177</sup> Bıldırcınlarda yapılan başka bir araştırmada ise farklı yerleşim sıklığının artırılmasıyla oluşturulan strese bağlı olarak şekillenen olumsuzlukların rasyona humat ilâve edilmesiyle önemli derecede azaldığı

bildirilmiştir.<sup>178</sup> Çetin ve ark.<sup>179</sup> yumurtacı tavuklarda yüksek yerleşim sıklığında lenfosit sayısının azaldığını ve heterofil/lenfosit oranının ise arttığını bildirmişlerdir. Bu araştırmada rasyona % 0.15 ve 0.20 oranında humat ilâvesiyle lenfosit düzeyinde önemli düzeyde artış ve heterofil/lenfosit oranında ise azalma saptanmıştır.

#### **2.5.4. Bağışıklığa Etkisi**

Hümik asidin bağışıklığa etkisi çok yönlüdür. Hümik asit, vücudun immun sistemin uyarılmasını ve fagositik aktivitenin artışı sağlar.<sup>180</sup> Yapılan bir çalışmada, hümik asidin *E.coli*'ye karşı hayvanların savunmasını geliştirir ve ishal ile diğer sindirim bozukluklarını da azalttığı bildirilmiştir.<sup>161</sup>

Humik asit lenfositleri ve vücudun bağışıklık sistemi ile alakası olan antikorları üretmek için timüs bezinin aktivitesini uyarır. Ayrıca, makrofaj ve T-hücrelerinin üretim ve aktivasyonlarını da artırır. İnsanlarda, granülositleri uyarak interferon-gamma, interferon-alfa, interferon-beta ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi sitokinlerin üretimini artırdığı bildirilmiştir.<sup>181</sup> Farelerde timüs morfoloji ve aktivitesinde değişikliklere sebep olduğu belirtilmiştir.<sup>182</sup> Lotosh<sup>168</sup> humatların nonspesifik hastalıklara karşı direnç artıran bir ilaç olduğunu ifade etmiştir.

Humik asit bağışıklık sistemini güçlendirdiği için Rusya'da radyasyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>157</sup> Pukhova<sup>183</sup> sodyum humatın kobalt radyasyonunun ölümcül dozlarına maruz kalan melez ratların yaşam süresini uzattığını bildirmiştir.

#### **2.5.5. Anti-Enflamatuar Etkisi**

Hümik maddelerinin anti-enflamatuar özellik gösterdiği bilinmektedir.<sup>184</sup> Taugner tavşan patisindeki ödem modelinde sodyum humat ödem gelişimini engellemiştir.<sup>185</sup> Hümik maddeler serviksin yangısal durumunda, özellikle serviks erozyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>186</sup> Yapılan araştırmalarda; humat sadece

yangı gidermemiş, zarar görmüş tendo ve kemiklerin iyileşmesinde kollajen liflerine bağlandığı ve tendo uzunluğunu % 75 oranında artırdığı belirtilmiştir.<sup>187,188</sup>

Amosova ve ark.<sup>189</sup> hümik asidin biyolojik aktivasyonunu incelerken hümik asidin (10 mg/kg) iltihaplanma fazlarından olan eksudayı % 44 ve proliferasyonu % 50-55 oranlarında bastırdığını bildirmiştir. Schewe ve ark.<sup>190</sup> tarafından yapılan araştırmada; doğal ve sentetik hümik asidin lökotrien, tromboksan ve prostasiklin gibi aykasanoit temelli enflamasyon araçlarının prekürsörü olan araşidonik asidin lipoksijenaz gidiş yolunu önlemiştir. Osteoartritli hastalarda sodyum humatın balneoterapisi ağrı kesici, yangı giderici ve lipid modüler etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>191</sup>

#### **2.5.6. Anti-Viral Etkisi**

Hümik maddelerin özellikle rhinoviruslara anti-viral etki gösterdiği bilinmektedir.<sup>176</sup> Başlangıçta Koksaki A9 virus, influenza A ve herpes simpleks virus 1 (HSV-1) ile yapılan *in vitro* çalışmalarda hem açık hem de zarflı DNA'lı virüslere karşı etkili oldukları ortaya konmuştur.<sup>192,193,194</sup> Polifenolik bileşiklerden elde edilen sentetik hümik asidin anti-viral etkinliği doğal olan ile aynı ve/veya daha üstündür.<sup>195,196,197</sup> Daha gelişmiş araştırmalar hümik asit türü polimerlerin HIV-1, HIV-2, sitomegalovirus ve vaccinia virusunu baskıladığı teyit etmiştir.<sup>198,199</sup> Hümik asit hücresel bağışıklığı uyarak papilloma virüsü-HPV'ne karşı direnci artırmıştır.

Hümik bileşikler, anti-viral etkiyi virüslerin hücreye hücumunu ve transkripsiyon ile transkripsiyon öncesi hazırlıkların baskılayarak hücre içi reproduksiyon şansını ortadan kaldırarak gösterirler. Hümik bileşikler virutik zarfların örneğin, HIV gp120 üzerine açıktan yapışmaz. Ayrıca, virüslerin hücresel reseptörlere ileri boyutta yapışmasına mani olmaktadır.

Humatlar domuzlarda etkeni virus olan ayak ve ağız hastalıklarının bulaşmasının önlenmesinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır.<sup>200</sup>

#### **2.5.7. Anti-Mikrobiyal Etkisi**

Vücut içerisinde, humat zararlı mikroorganizmalara karşı baskılayıcı etki gösterirken faydalı mikroorganizmalara karşı teşvik edici etki göstermektedir.<sup>201</sup> Sentetik hümkik asit doğal olan kadar *C. albicans*, *Ent. cloacae*, *Prot. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *S.typhimurium*, *St. aureus*, *St. epidermidis* ve *St. pyogenes*'e karşı anti-mikrobiyal etki göstermektedir. Humat bileşiklerinin sindirim kanalında optimum pH oluşumunu sağlayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, fumarik asit, sorbik asit, asetik asit ve laktik asit gibi organik asitleri ve tuzları da; sindirim kanalındaki mikroorganizma popülasyonunu kontrol altında tuttuğu, pH'yı düşürerek enzimatik protein sindirimine katkıda bulunduğu, yumurta kalitesini ve yemden yararlanmayı artırdığı belirtilmiştir.<sup>152,202,203</sup> Hümkik asitler mikroorganizmaların özellikle protein ve karbonhidrat metabolizmalarına katalitik olarak etkileme özelliğine sahip olup bakteri ve viruslarda direkt olarak tahrip edici etki oluştururlar.

Toprağa 300 ppm ilâve edildiğinde hümkik asidin mikrobiyal aktiviteyi 400-5,000 kat artırdığı tespit edilmiştir. Bu etki, ekilen bitki ile kültür ortamına bağlıdır.<sup>204</sup>

#### **2.5.8. Karaciğere Etkisi**

Kısmi hepatektomi yapılan farelere uygulanan hümkik asidin fare karaciğerinde ornitin dekarboksilazı aktifleştirdiği, karaciğer kütlelerini artırdığı ve histamin, spermidin, DNA ve RNA seviyelerini artırdığı belirtilmiştir.<sup>205</sup> Hümkik ve fülvik asidin 40-360 µg/ml verildiği ratların karaciğer mitokondrisinde oksidatif respirasyonu stimule ettiği tespit edilmiştir. Benzer yanıt, *in vitro* ortamda 40-400µg/ml hümkik asit eklenen

hepatositlerde de elde edilmiştir.<sup>206</sup> Özetle, humat karaciğer metabolizmasında aktif rol oynar ve karaciğeri hastalıklardan korur.<sup>168</sup>

#### 2.5.9. Şelatör Etkisi

Hümkik maddeler doğada her yerde bulunmakta ve cansız organik maddenin en bol kaynağını oluşturmaktadır.<sup>207</sup> Hümkik maddelerin en önemli özelliği çok fonksiyonlu olmalarıdır. Bu özelliği onlara hem metal iyonları ve hem de organik kimyasallar ile reaksiyona girme ve şelatlaşabilme özelliği sağlamaktadır.<sup>208</sup> Hümkik asidin şelatlaşabilme özelliği, canlılar için son derece önemlidir. Şelatlaşma ile metal iyonlarının çökmesi önlenmiş, metal iyonların canlılar tarafından biyolojik kullanımı kolaylaşmış ve ağır metallerin zehirleyici etkileri azaltılmış veya bertaraf edilmiş olur.<sup>9</sup>

Yapılan araştırmalarda hümkik ve fülvik asitlerin, kurşun ve cıva gibi pek çok ağır metallerle, patojenik bakterilerin toksinleriyle şelat oluşturarak detoksifikasyonlarında rol oynadığı belirtilmektedir.<sup>208</sup> Cezikova ve ark.<sup>209</sup> katı hümkik asitlerin metal iyonları (alüminyum, baryum, kalsiyum, kadmiyum, kobalt, demir, magnezyum, mangan, nikel, kurşun, çinko) ile etkileşimlerini incelemişlerdir. Metallerin hümkik asidin yüzeyine tutunma kapasitelerinin pH'ın artmasına bağlı olduğu görülmüştür. Metal bağlama kapasitelerinin 0.4 mmol/gr (demir, nikel, çinko) ile 1.7 mmol/gr (kurşun) arasında değiştiği belirtilmiş ve metallerden  $Pb^{+2}$ 'nin katı hümkik aside bağlanmasının en güçlü olduğu sonucuna varılmıştır.

Hümkik maddelerin su ve toprak üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Su kaynaklı hümkik maddelerin; organohalidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metal ve indirgenen metal iyonlar, çözünebilir yükseltgenler, demir ve alüminyum bileşikleri ve kuvvetli asit ve bazlarla etkileşebildiği tespit edilmiştir. Metal iyonlarının hümkik asit ile kompleks oluşturması zararlı metal iyonlarının toprak ve sudaki tutulmasını ve hareketliliğini etkilediği için son derece önemlidir. Şelatlaşma

kapasitesinin çok yüksek olmasından dolayı hümik asitler, metal kirliliğine maruz kalmış göllerin ıslahında kullanılabilir.<sup>9</sup>

Humik asitler özellikle tarımda bitkinin gerekli besin ihtiyacının bitkiye geçişini sağlamaktadır. İz elementlerin bitki tarafından ihtiyacının karşılanmasında hümik asitlerle şelat yapan bileşiklerin rolü büyüktür. Toprakta bulunan potasyum, kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko ile reaksiyona giren hümik asitler organik mineral köprüleri görevi görür. Bu köprüler mikroorganizmalar için hayati destek veren toprağın mekanik parçacıklarını da bağlar.

Kurşun, krom, kadmiyum ve benzer ağır metaller ile radyoaktif elementlerin önce bitkiye, sonra da hayvanlarla insanlara geçişi ciddi hastalıklara yol açar. Ağır metaller ile çözünmez bileşikler yapan hümik asitler bunların hücreden içeri girmesini engelleyen setler oluşturur.<sup>210</sup> Hümik asidin şelat yapma özelliği sadece toprak ve tarımda değil, hayvanlar üzerinde yapılan birçok araştırmalarda da (humatın balıklarda krom toksisitesini<sup>211</sup> ve tavukların vücudunda kurşun birikimini<sup>78</sup> azalttığı) belirtilmiştir.

Hümik asit hücre duvar geçirgenliğini artırıcı olarak da görev yapar. Bu artan geçirgenlik hücreler ve kemiklerde minerallerin kana taşınmasını kolaylaşmasına izin verir. Test edilen ineklerde kalsiyum %16 oranında artırmıştır.<sup>188</sup> Bazı araştırmalar humatın kalsiyumu yiyeceklerden tiroit bezine geçişini artırdığını belirtmektedirler.<sup>142</sup>



### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Hayvan Materyali**

Araştırmada hayvan materyali olarak Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliği Tavukçuluk Biriminde yetiştirilen 192 adet 25 haftalık Lohmann White hibrit yumurta tavuğu kullanıldı. Hayvan deneyi süreci 17.08.2012-05.09.2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırma protokolü (BAP: 2009/293) Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

##### **3.1.2. Yem Materyali**

Rasyonlar, Amerikan Ulusal Araştırma Konseyi'nin hazırladığı Kanatlı Hayvanların Besin Madde Gereksinimleri kriterlerini sağlayacak ve izoenerjetik ve izonitrojenik (Tablo 3.1 ve 3.2) olacak şekilde hazırlandı.<sup>212</sup>

**Tablo 3.1.** Bazal Rasyonun Hammadde İeriği\*

| <b>Hammadde</b>                       | <b>Miktar (gr/kg)</b> |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Mısır                                 | 460                   |
| Soya k spest                          | 210                   |
| Buğday                                | 70                    |
| Arpa                                  | 30                    |
| Buğday kepeği                         | 87.5                  |
| Melas                                 | 20                    |
| Kireç                                 | 90                    |
| Tuz                                   | 4                     |
| Dikalsiyum Fosfat <sup>1</sup>        | 20                    |
| Etoksikuin                            | 1.5                   |
| DL-Metiyonin                          | 1.5                   |
| L-Lizin HCl                           | 1.5                   |
| Vitamin-Mineral Premiksi <sup>2</sup> | 4                     |

\*Deneme rasyonları; humatın %0.15 oranında (humat), kurşunun 0.3 mg/kg düzeyinde (kurşun) ve her iki maddenin birlikte (miks) bazal rasyona eklenmesiyle hazırlanmıştır.

<sup>1</sup>Her 1 kg: % 24 Ca ve % 17.5 P içermektedir.

<sup>2</sup>Her 1 kg: 15.000 IU vitamin A; 1.500 ICU kolekalsiferol; 30 IU DL- -tokoferil asetat; 5.0 mg menadiyon; 3.0 mg tiyamin; 6.0 mg riboflavin; 20.0 mg niasin; 8.0 mg pantotenik asit; 5.0 mg pridoksin; 1.0 mg folik asit; 15  g vitamin B<sub>12</sub>; 80.0 mg Mn; 60.0 mg Zn; 30.0 mg Fe; 5.0 mg Cu; 2.0 mg I; 0.15 mg Se içermektedir.

**Tablo 3.2.** Rasyonların Besin İçeriği.

| <b>Gruplar</b>                   |                         |                          |                           |                           |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Besin Maddesi<sup>1</sup></b> | <b>Kontrol</b>          | <b>Humat</b>             | <b>Kurşun</b>             | <b>Miks</b>               |
| Kuru madde (%)                   | 89.0                    | 89.0                     | 89.0                      | 89.0                      |
| ME (kcal/kg)                     | 2690                    | 2690                     | 2690                      | 2690                      |
| Ham protein (%)                  | 16.8                    | 16.8                     | 16.8                      | 16.8                      |
| Ham selüloz (%)                  | 3.6                     | 3.6                      | 3.6                       | 3.6                       |
| Ham yağ (%)                      | 3.2                     | 3.2                      | 3.2                       | 3.2                       |
| Ham kül (%)                      | 10.5                    | 10.5                     | 10.5                      | 10.5                      |
| <b>Mineraller<sup>2</sup></b>    |                         |                          |                           |                           |
| Pb (mg/kg)                       | 0.61±0.12 <sup>b</sup>  | 0.39±0.02 <sup>b</sup>   | 340.75±41.66 <sup>a</sup> | 359.85±40.40 <sup>a</sup> |
| Ca (gr/kg)                       | 15.12±0.96              | 16.11±1.26               | 15.47±1.27                | 16.10±1.28                |
| Mg (gr/kg)                       | 1.40±0.12 <sup>ab</sup> | 1.612±0.29 <sup>a</sup>  | 1.32±0.14 <sup>b</sup>    | 1.49±0.12 <sup>ab</sup>   |
| P (gr/kg)                        | 1.97±0.26 <sup>b</sup>  | 2.49±0.51 <sup>a</sup>   | 1.98±0.20 <sup>b</sup>    | 1.94±0.16 <sup>b</sup>    |
| Na (mg/kg)                       | 0.22±0.06 <sup>b</sup>  | 0.20±0.01 <sup>b</sup>   | 0.28±0.02 <sup>a</sup>    | 0.20±0.03 <sup>b</sup>    |
| K (gr/kg)                        | 5.58±0.28 <sup>ab</sup> | 6.66±1.34 <sup>a</sup>   | 5.22±0.51 <sup>b</sup>    | 5.88±0.57 <sup>ab</sup>   |
| Cr (mg/kg)                       | 0.78±0.07 <sup>b</sup>  | 1.04±0.14 <sup>a</sup>   | 1.07±0.16 <sup>a</sup>    | 0.86±0.19 <sup>ab</sup>   |
| Cu (mg/kg)                       | 13.93±3.60 <sup>a</sup> | 12.68±0.65 <sup>ab</sup> | 9.89±0.55 <sup>b</sup>    | 12.88±1.16 <sup>a</sup>   |
| Fe (gr/kg)                       | 0.13±0.03 <sup>b</sup>  | 0.15±0.03 <sup>ab</sup>  | 0.15±0.02 <sup>ab</sup>   | 0.17±0.01 <sup>a</sup>    |
| Mn (mg/kg)                       | 36.9±6.4 <sup>b</sup>   | 49.4±3.2 <sup>a</sup>    | 40.1±6.8 <sup>b</sup>     | 45.4±5.3 <sup>ab</sup>    |
| Se (mg/kg)                       | 1.30±0.25 <sup>b</sup>  | 1.28±0.25 <sup>b</sup>   | 1.45±0.33 <sup>b</sup>    | 1.87±0.14 <sup>a</sup>    |
| Zn (mg/kg)                       | 88.5±6.1 <sup>b</sup>   | 85.1±10.3 <sup>b</sup>   | 91.9±17.7 <sup>b</sup>    | 110.4±10.6 <sup>a</sup>   |

<sup>1</sup>Ulusal Araştırma Konseyi tarafından belirtilen yemlerin tablo değerlerinden hesaplanmıştır.<sup>212</sup> ME = metabolize olabilir enerji.

<sup>2</sup>Veriler ortalama ± standart sapma (n=4). Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P < 0.05).

### **3.2. Metot**

#### **3.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması ve Denemenin Yürütölmesi**

Denemede toplam 192 tavuk kullanıldı ve her biri 48 tavuktan oluşan bir kontrol ve üç deneme olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Her bir grup içinde 4 adet tavuk bulunan 12 kafeste (46x46x50 cm) tekrarlandı. Pencere/koridor ve kat etkisini (havalandırma ve ışık) ortadan kaldırmak için her bir gruptaki kafesler her üç katta (1, 2 ve 3) ve her iki tarafta (pencere ve koridor) olacak şekilde parsellendi. Denemeye alınan tavukların ağırlıkları homojen olarak seçildi (birörneklik: % 92;  $\pm$ % 10 CA).

Tesadüfî parselleme deneme planına göre hazırlanan bu çalışmada hayvanların temel rasyona, birbirlerine ve kafeslerine alışmalarını sağlamak için 10 günlük adaptasyon süreci uygulandı. Deneme sürecinde aydınlık:karanlık günlük 17:7 saat olacak şekilde ışıklandırma programı gerçekleştirildi. Tüm gruptaki hayvanlara yem ve su *ad libitum* olarak sağlandı. Adaptasyon sürecinden sonra 4 tavuk grubuna 1) kontrol yemi (temel rasyon), 2) 0.3 g/kg kurşun (lead acetate trihydrated, Acros Organics, NJ, ABD) içeren rasyon, 3) % 0.15 humat (Farmagülatör XP, Farmavet A.Ş., Kocaeli, Türkiye) içeren yem ve 4) 0.3 g/kg kurşun + % 0.15 humat içeren rasyon yedirildi. Kurşunun letaliteye yol açan düzeyin (0.6 g/kg) yarısı, humat ise yem katkısı olarak önerilen düzeyin %50 fazlası olacak şekilde rasyonlara katıldı.<sup>82</sup> Deneme 11 gün sürdürüldü.

#### **3.2.2. Performans Belirleme**

##### **3.2.2.1. Yumurta Verimi**

Yumurtalar her gün 11:00-12:00 saatleri arasında toplandı ve yumurta sayıları günlük olarak kaydedildi. Her kafes için yumurta verileri ayrı ayrı tutuldu ve yumurta verileri % olarak değerlendirildi. Kontrol ve humat grubuna ait yumurtalar dışındakiler

kurşunun yumurtaya geçip insan sağlığını olumsuz etkileyebileceği için günlük olarak imha edildi.

#### **3.2.2.2. Yumurta Ağırlığı**

Denemenin 6, 7 ve 11. günlerinde yumurtalar toplanarak 0.01 gr'a hassas terazide tartıldı.

#### **3.2.2.3. Yem Tüketimi**

Kafes başına 450 g yem 0.01 gr'a hassas terazide tartılarak naylon torbalara kondu ve yemler hergün saat 10:00 da verildi. Tüketilmeyen yemler 3, 6, 7 ve 11. günlerde yemliklerden alınıp tartıldı. Yemlemede gün sayısı ve kafesteki tavuk sayısı dikkate alınarak günlük yem tüketimi hesaplandı.

#### **3.2.2.4. Yemden Yararlanma Oranı**

Yemden yararlanma oranı 3, 6, 7 ve 11. günlerde aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Yemden Yararlanma Oranı (kg:kg)} = \frac{\text{Yem Tüketimi (kg)}}{\text{Yumurta Verimi (\%)} \times \text{Yumurta Ağırlığı (kg)}}$$

#### **3.2.2.5. Canlı Ağırlık Değişimi**

Tavuklar denemenin başında ve sonunda olmak üzere iki kez tartılarak canlı ağırlık değişimleri deneme başlangıcındaki ağırlığın yüzdesi olarak hesaplandı.

#### **3.2.2.6. Ölüm Oranı**

Denemede tavuk sayısı günlük olarak kaydedildi. Denemenin 5. günü kontrol grubunda 1 tane, 5 ve 6. günü humat grubunda birer tane ve 10. günü kurşun grubunda 1 tane tavuk öldü. Ölümünün yapılan otopsi sonucu denemeye bağlı olmadığı ve sıradan ölümler olduğu saptandı.

### **3.2.3. Yumurta Kalitesini Belirleme**

Yumurta kalite kriterlerinden kırılma direnci, kabuk kalınlığı ve sarı rengi denemenin 9. ve 10. günü toplanan 171 adet yumurta oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında ölçümlendi.

#### **3.2.3.1. Kırılma Direnci**

Yumurtalar kırılma mukavemeti makinesine yatay olarak yerleştirilerek güç uygulandı. Yumurtanın çatladığı andaki direnç yumurtanın kırılma mukavemeti tespit edildi (Push-Pull Scakle, Imada Inc., Northbrook, IL, USA).

#### **3.2.3.2. Kabuk Kalınlığı**

Kırılan yumurtaların sivri, küt ve orta kısımlarından alınan parçaların kabuk zarları çıkarıldıktan sonra mikrometre ile ölçülerek kabuk kalınlığı belirlendi (Ak-Farm Ltd. Şti., Ankara, Türkiye).

#### **3.2.3.3. Sarı Rengi**

Sarı rengi floresan ışığı altında şeffaf cam zemin üzerine kırılan yumurtalarda 15 farklı sarı renk skalasından oluşan Roche yelpazesi kullanılarak belirlendi.

### **3.2.4. Hemogram ve Serum Biyokimyasal Değişkenleri Analizi**

Denemenin sonunda her kafesten rastgele seçilen bir tavuğun *Vena axillaris*'inden tüplere kan örnekleri alındı. Kan alımı sırasında bir miktar (0.5 ml) kan örnekleri EDTA'lı tüplere aktararak hemogram analizinde kullanıldı (LH 1500 Haematology Analyser, Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, lökosit sayısı (WBC), eritrosit sayısı (RBC), eritroblast (NRBC), trombosit sayısı (PLT), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), alyuvar dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi

(MPV), trombosit yüzdesi (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve yüzdeleri tespit edildi.

Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına getirilen kanlar 1500 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılncaya kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Biyokimyasal analiz öncesi serumlar +4 °C'de çözündürüldü. Diagnostik otoanalizör (Modular Analytics Evo, F. Hoffman-La Roche Ltd, Berlin, Germany) kullanılarak glukoz, total protein, albümin, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), trigliserit, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL-C), lipaz, total bilirubin, ürik asit, doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC), kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum ve klor düzeyleri ölçüldü.

### **3.2.5. Kurşun Analizi**

Kan alınan tavuklar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildikten sonra organları alındı. Denemenin sonunda alınan serum, yumurta sarısı, yumurta akı, yumurta kabuğu, karaciğer, böbrek, beyin, göğüs eti, bacak eti, kemik, dışkı ve yem örnekleri (1 ml veya 0.5-2.0 g) üzerinde kurşun analizi yapıldı. Numuneler Ziraat Fakültesi Toprak Bölümü Bitki Besleme Laboratuvarında ısıtıcı tabla ve Kjeldahl cihazı kullanılarak yaş yakmaya işlemine tabi tutuldu. Yaş yakma işleminde kemik örnekleri için saf sülfürik asit, diğer numuneler için ise % 65'lik nitrik asit + % 60'luk perklorik asit karışımı (10 ml) kullanıldı ve yaş yakma işlemi renk berraklaşncaya kadar sürdürüldü. Yaş yakma sonrası kurşun miktarı Inductively Coupled Plasma Emission Spectroscopy'de (Optima 2100 DV, ICP/OES, Perkin-Elmer, Shelton, CT, USA) argon

ve hidrojen gazı eşliğinde (falcon tüplerine taşınmış olan numune + asit karışımı distile su ile 15 ml'ye tamamlandıktan sonra) tayin edildi.

### **3.2.7. Veri Analizi**

Veri analizinde SAS (Statistical Analysis System, Version 9.0, 2002, Cary, NC, USA) paket programı kullanıldı. Veriler tek yönlü varyans analizine tabi tutuldu. Performansa ilişkin parametrelerin analizinde adaptasyon döneminde elde edilen veriler kovaryet olarak kullanıldı. Ayrıca lineer doğrusal modele zaman faktörü konuldu. Böylece grup x zaman etkileşimine bakılarak süreç içindeki değişimler izlendi. İstatistik analizi öncesi hematoloji verilerinden kan hücrelerinin sayılarının logaritması alınarak verilerin normal dağılımda olmaları sağlandı. Grup ortalamaları arasındaki istatistiksel farklılıklar Least-Square Difference opsiyonu ile belirlendi. Gruplar arasındaki farklılıklar  $P < 0.05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi. Veriler en küçük kareler ortalaması (LSM)  $\pm$  ortalama standart hata (OSH) şeklinde sunuldu.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Performans Parametreleri

Gruplara göre performans parametreleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Performansına Etkisi.

| Gruplar*                   |                     |                    |                    |                     |      |
|----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------|
| Değişken**                 | Kontrol             | Humat              | Kurşun             | Miks                | OSH  |
| YT (gr/gün) <sup>1,2</sup> | 82.24 <sup>b</sup>  | 86.75 <sup>a</sup> | 74.39 <sup>c</sup> | 81.08 <sup>b</sup>  | 2.13 |
| YV (%/gün) <sup>1,3</sup>  | 74.48 <sup>a</sup>  | 74.57 <sup>a</sup> | 50.12 <sup>b</sup> | 54.39 <sup>b</sup>  | 3.34 |
| YA (gr) <sup>4</sup>       | 51.56 <sup>bc</sup> | 51.38 <sup>c</sup> | 53.09 <sup>a</sup> | 52.92 <sup>ab</sup> | 0.60 |
| YYO <sup>1,5</sup>         | 2,42 <sup>a</sup>   | 2.33 <sup>a</sup>  | 4.08 <sup>b</sup>  | 3,91 <sup>b</sup>   | 0.26 |
| BCA (gr)                   | 1383                | 1397               | 1354               | 1352                | 17   |
| SCA (gr)                   | 1375 <sup>ab</sup>  | 1403 <sup>a</sup>  | 1300 <sup>b</sup>  | 1315 <sup>ab</sup>  | 36   |
| CAD (%)                    | -0.35               | 0.40               | -3.98              | -2.68               | 2.60 |
| Sağkalım (%)               | 93.75               | 95.83              | 97.92              | 93.75               | 4.23 |

\*Veriler ortalama  $\pm$  ortalama standart hata (OSH) (n=12 kafes, 4 tavuk/kafes). Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P < 0.05).

\*\*YT = yem tüketimi; YV = yumurta verimi; YA = yumurta ağırlığı; YYO = Yemden yararlanma oranı (yem tüketimi, kg / (yumurta verimi, % x yumurta ağırlığı, kg); BCA = deneme başındaki canlı ağırlık; SCA = deneme sonundaki canlı ağırlık; CAD = canlı ağırlık değişimi ((başlangıçtaki canlı ağırlık - bitişteki canlı ağırlık) x 100 / başlangıçtaki canlı ağırlık)

<sup>1</sup>Zaman etkisi, P < 0.0001.

<sup>2</sup>Zaman x Grup etkileşim etkisi, P < 0.01.

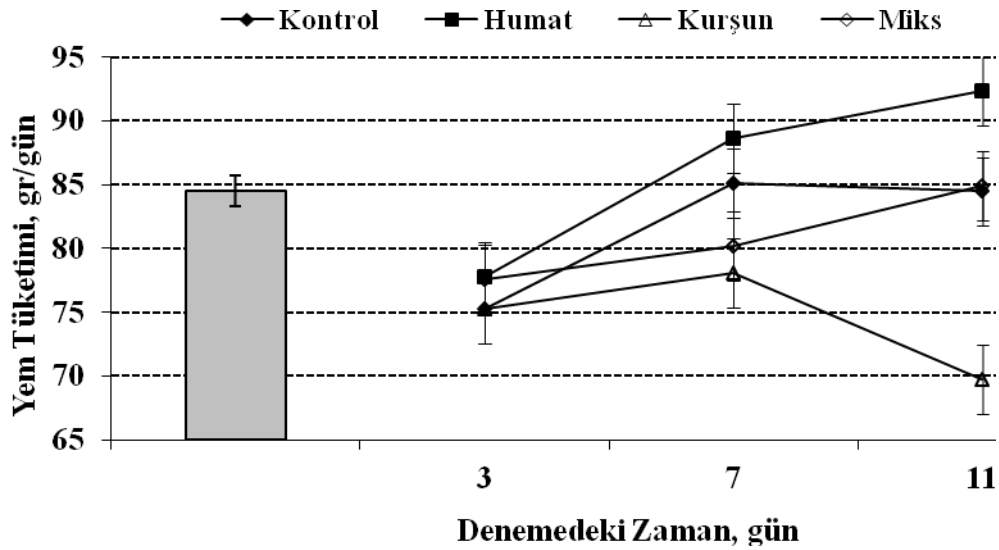
<sup>3</sup>Zaman x Grup etkileşim etkisi, P < 0.005.

<sup>4</sup>Zaman etkisi, P < 0.03.

<sup>5</sup>Zaman x Grup etkileşim etkisi, P < 0.005.

#### 4.1.1. Yem Tüketimi

Yem tüketiminde deneme grupları arasında fark bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Yem tüketimi en fazla humat içeren yemle beslenen grupta bulunurken en az kurşun içeren yemle beslenen grupta tespit edilmiştir. Kurşun ilâve edilen grubun yem tüketimi kontrol grubuna göre % 9.6 oranında azalmıştır. Kurşun + humat ilâve edilen yemle beslenen grup ile kontrol grubu arasında ise önemli bir farklılık bulunmamıştır. Ancak, kurşun ilâve edilen gruba göre yem tüketimi % 8.3 oranında artmıştır. Denemede humat yem tüketimini kontrol grubuna göre % 5.5 oranında artırarak kurşunun düşürdüğü yem tüketimindeki azalmayı kurşun + humat grubunda engellemiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1).



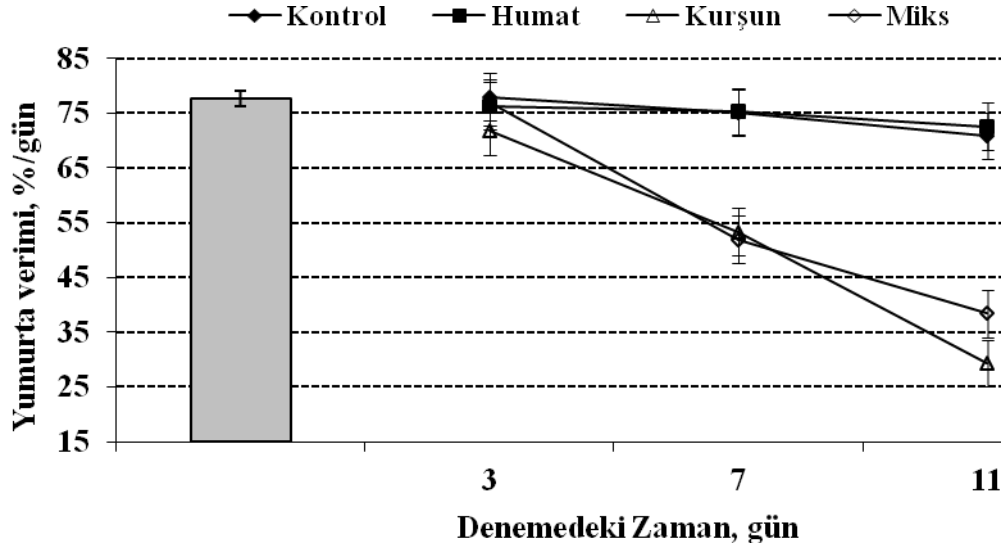
Şekil 4.1. Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yem Tüketimine Etkisi:

Grup, zaman ve grup x zaman etkileşim etkileri.

#### 4.1.2. Yumurta Verimi

Yumurta verimi de deneme grupları arasında farklı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Yumurta verimi, en fazla humat ilâve edilen grupta bulunurken en az kurşun ilâve

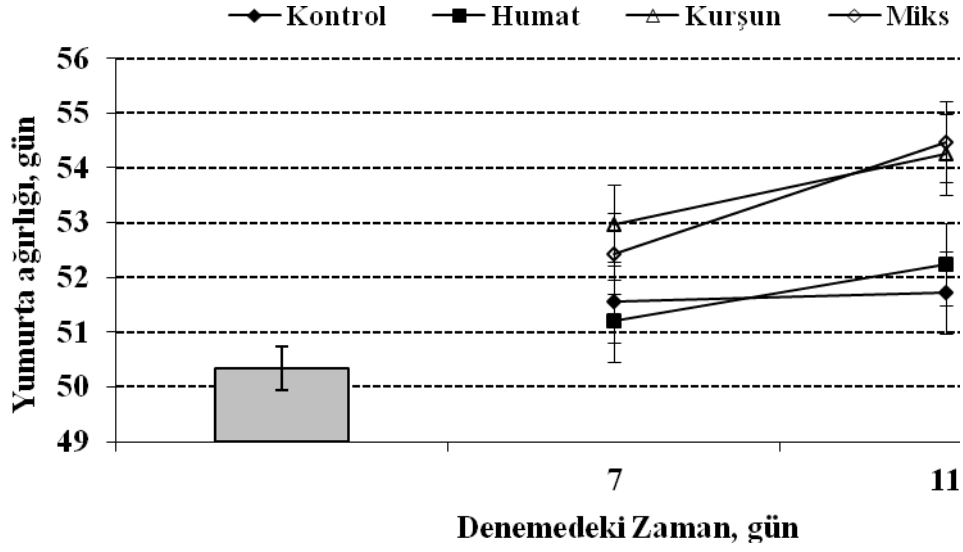
edilen grupta tespit edilmiştir. Kurşun ilâve edilen grubun yumurta verimi kontrol grubuna göre % 32.7 oranında azalmıştır. Rasyona humat ilâvesi, kurşunun yumurta verimine olumsuz etkisini gidermemiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yumurta Verimine Etkisi: Grup, zaman ve grup x zaman etkileşim etkileri.

#### 4.1.3. Yumurta Ağırlığı

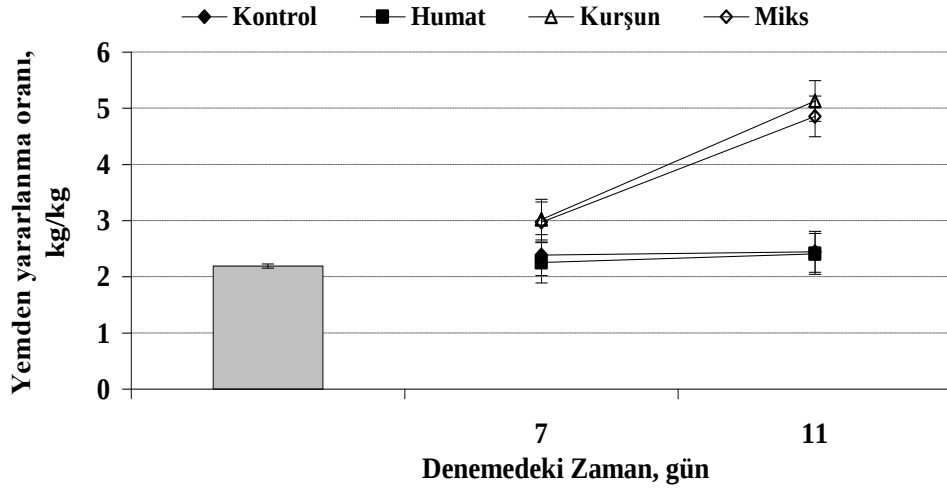
Yumurta ağırlığı beklenin aksine kurşun grubunda en yüksek bulunmuştur. Humat grubunda yumurta ağırlığı en düşük bulunurken, miks grupta yumurta ağırlığı kontrol grubuna kıyasla daha ağır bulunmuştur (Tablo 4.1 ve Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yumurta Ağırlığına Etkisi: Grup, zaman ve grup x zaman etkileşim etkileri.

#### 4.1.4. Yemden Yararlanma Oranı

Yemden yararlanma oranı deneme grupları arasında farklı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Kurşun ve kurşun + humat ilâve edilen grubun yemden yararlanma oranı kontrol grubuna göre sırasıyla % 36.4 ve % 27.3 oranında artmıştır. Humat ilâve edilen yemle beslenen grubun yemden yararlanma oranı ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.1 ve Şekil 4.4).



**Şekil 4.4.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yemden Yararlanma Oranına Etkisi: Grup, zaman ve grup x zaman etkileşim etkileri.

#### 4.1.5. Başlangıç ve Bitiş Canlı Ağırlıkları

Denemeye alınan tavukların dağılımı başlangıç canlı ağırlıkları gruplar arasında istatistiksel farklılık oluşturmayacak şekilde yapılmıştır. Denemenin sonunda belirlenen canlı ağırlıklar, kontrol grubu ile deneme grupları arasında farklı bulunmamıştır.

#### 4.1.6. Sağkalım

Meydana gelen sporadik ölümler deneme ile ilişkili olmayıp denemenin sonunda hesaplanan sağkalım oranları gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

#### 4.2. Yumurta Kalite Parametreleri

Kurşun içeren rasyonlara humat ilâvesinin yumurta tavuklarında yumurta kırılma direnci, kabuk kalınlığı ve sarı rengi üzerine ilişkin veriler Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Yumurta Kalitesine Etkisi.

| Gruplar*                             |                    |                    |                     |                    |       |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------|
| Değişken                             | Kontrol            | Humat              | Kurşun              | Miks               | OSH   |
| Kırılma Direnci(kg/cm <sup>2</sup> ) | 2.29 <sup>a</sup>  | 2.22 <sup>a</sup>  | 1.42 <sup>b</sup>   | 1.28 <sup>b</sup>  | 0.15  |
| Kabuk kalınlığı (mm)                 | 0.364 <sup>a</sup> | 0.367 <sup>a</sup> | 0.349 <sup>b</sup>  | 0.342 <sup>b</sup> | 0.007 |
| Sarı rengi                           | 12.38 <sup>a</sup> | 12.35 <sup>a</sup> | 12.19 <sup>ab</sup> | 11.85 <sup>b</sup> | 0.15  |

\*Veriler ortalama  $\pm$  ortalama standart hata (OSH) (n=12 kafes, 4 tavuk/kafes). Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P < 0.05).

#### 4.2.1. Kırılma Direnci

Yumurta kırılma direnci gruplar arasında farklı bulunmuştur (P < 0.001). Kurşun ve kurşun + humat grubundaki yumurtaların kırılma dirençleri kontrol grubuna göre sırasıyla % 43 ve % 44 oranında azalmıştır. Humat, kurşun nedeniyle azalan kırılma direncini önleyememiştir.

#### 4.2.2. Kabuk Kalınlığı

Kabuk kalınlığı gruplar arasında farklı bulunmuştur (P < 0.03). Kurşun ve kurşun + humat ilâve edilen grupta yumurtanın kabuk kalınlığını kontrol grubuna göre sırasıyla % 4.1 ve % 6.1 oranında azalmıştır. Humat, kurşun + humat grubunda kurşunun etkisini azaltmamıştır. Humat ilâve edilen yemler beslenen grubun yumurta kabuk kalınlığı ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

#### 4.2.3. Sarı Rengi

Humat ilâvesi yumurta sarı rengini etkilemezken, kurşun zehirlenmesi sarı rengini düşürmüştür. Ancak, bu düşüş humat ilâvesi ile düzelmemiştir. Kurşun + humat grubunun sarı rengi ile kurşun ilâve edilen grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

#### 4.3. Hemogram Parametreleri

Gruplara göre hemogram parametreleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Lenfosit, monosit, eozinofil ve NRBC sayıları ile MCH, MCHC, RDW, PCT ve PDW değerleri deneme gruplarına göre farklılık arz etmemiştir.

Bazofil sayısı kurşun ilâve edilen grupta kontrol grubuna göre % 203 oranında artmıştır. Kurşun + humat ve humat ilâve edilen grupların bazofil sayılarında kontrol grubuna göre istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Humat kurşunun artırmış olduğu bazofil sayısını, kurşun + humat ilâve edilen grupta kurşun ilâve edilen gruba göre % 84 oranında azaltmıştır.

Kurşun ve kurşun + humat ilâve edilen gruplarda lökosit ve eritrosit sayıları kontrol grubuna kıyasla ortalama % 0.5 ve % 0.7 oranında azalmıştır. Humat ilâve edilen grupta bu hücrelerin sayısı kontrole göre değişmemiştir. Humat ilâvesi kurşunun eritrosit sayısını azaltıcı etkisini engelleyememiştir.

Hemoglobin ve hematokrit değerleri kurşun ilâve edilen grupta kontrol grubuna göre sırasıyla % 9.8 ve % 8.7 oranında azaltmıştır. Kurşun + humat ve humat ilâve edilen gruptaki hemoglobin ve hematokrit sayısı kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Humat, kurşunun hemoglobin ve hematokrit değerleri üzerine olan zararlı etkisini azaltmıştır.

MCV değeri kurşun ilâve edilen grupta kontrol grubuna göre % 3.1 oranında artmıştır. Humat + kurşun ilâve edilen grupta MCV değeri humat ilâve edilen gruba göre % 4 oranında artmıştır, fakat kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır.

MPV sayısının kurşun ve humat ilâve edilen grupta kontrol grubuna göre sırasıyla % 6.5 ve % 8.6 oranında azaldığı görülmüştür. Humat + kurşun ilâve edilen grupta ise MPV değerinde görülen azalma ortadan kalkmıştır.

**Tablo 4.3.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Hemogramına Etkisi.

| Değişken **                          | Gruplar *          |                    |                    |                     |        |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|
|                                      | Kontrol            | Humat              | Kurşun             | Miks                | OSH    |
| Log (lökosit, 10 <sup>3</sup> /μl)   | 5.54 <sup>a</sup>  | 5.52 <sup>ab</sup> | 5.51 <sup>b</sup>  | 5.51 <sup>b</sup>   | 0.007  |
| Log (lenfosit, 10 <sup>3</sup> /μl)  | 5.08               | 4.99               | 5.03               | 4.98                | 0.08   |
| Log (monosit, 10 <sup>3</sup> /μl)   | 3.48               | 3.59               | 3.82               | 3.23                | 0.34   |
| Log (eozinofil, 10 <sup>3</sup> /μl) | 3.89               | 3.85               | 3.84               | 4.32                | 0.33   |
| Log (bazofil, 10 <sup>3</sup> /μl)   | 0.481 <sup>b</sup> | 0.447 <sup>b</sup> | 1.456 <sup>a</sup> | 0.232 <sup>b</sup>  | 0.336  |
| Log (lenfosit):Log(lökosit)          | 0.917              | 0.904              | 0.914              | 0.904               | 0.014  |
| Log (eritrosit, 10 <sup>6</sup> /μl) | 6.47 <sup>a</sup>  | 6.47 <sup>a</sup>  | 6.42 <sup>b</sup>  | 6.43 <sup>b</sup>   | 0.01   |
| NRBC (%)                             | 15.33              | 14.23              | 13.98              | 15.33               | 2.50   |
| Log (NRBC, 10 <sup>3</sup> /μl)      | 4.71               | 4.64               | 4.53               | 4.71                | 0.11   |
| Log (trombosit, 10 <sup>3</sup> /μl) | 3.56               | 3.54               | 3.54               | 3.47                | 0.04   |
| Hemoglobin (gr/dl)                   | 13.22 <sup>a</sup> | 13.10 <sup>a</sup> | 11.93 <sup>b</sup> | 12.22 <sup>ab</sup> | 0.38   |
| Hematokrit (%)                       | 37.94 <sup>a</sup> | 36.58 <sup>a</sup> | 34.65 <sup>b</sup> | 34.98 <sup>ab</sup> | 0.93   |
| MCV (fL)                             | 127 <sup>bc</sup>  | 124 <sup>c</sup>   | 131 <sup>a</sup>   | 129 <sup>ab</sup>   | 1.5    |
| MCH (pg)                             | 44.72              | 44.52              | 45.09              | 45.03               | 0.54   |
| MCHC (gr/dl)                         | 35.23              | 35.84              | 34.96              | 34.46               | 0.58   |
| RDW (%)                              | 9.50               | 9.95               | 10.33              | 10.13               | 0.37   |
| MPV (fL)                             | 7.55 <sup>a</sup>  | 6.90 <sup>b</sup>  | 7.06 <sup>b</sup>  | 7.56 <sup>a</sup>   | 0.15   |
| PCT (%)                              | 0.0025             | 0.0022             | 0.0017             | 0.0019              | 0.0003 |
| PDW (%)                              | 17.25              | 16.85              | 17.39              | 16.77               | 0.27   |

\*Veriler ortalama ± ortalama standart hata (OSH) (n=12 kafes, 4 tavuk/kafes). Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P < 0.05).

\*\*NRBC = eritroblast; MCV = ortalama eritrosit hacmi; MCH = ortalama eritrosit hemoglobin miktarı; MCHC = ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu; RDW = alyuvar dağılım genişliği; MPV = ortalama trombosit hacmi; PCT = trombosit yüzdesi; PDW = trombosit dağılım genişliği.



#### 4.4. Serum Biyokimyasal Değişkenleri

İncelenen serum biyokimyasal parametrelerine ilişkin elde edilen veriler Tablo 4.4’de verilmiştir. Total protein, albümin, AST, ALP, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, total bilirubin, ürik asit, UIBC, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum ve klor düzeyleri deneme gruplarına göre değişmemiştir.

Yeme ilâve edilen humat ve kurşun serum glukoz ve kreatinin düzeylerinde kontrol grubuna göre değişiklik meydana getirmemiştir. Bu parametreler, humat + kurşun ilâve edilen grupta kontrol grubuna göre sırasıyla % 10.2 ( $P < 0.01$ ) ve % 2410 ( $P < 0.17$ ) oranında artmıştır.

ALT düzeyi, kurşun ve humat + kurşun grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir farklılık arz etmemiştir. Humat ilâve edilen grupta kontrol grubuna göre % 53.6 oranında artma ( $P < 0.005$ ) meydana gelmiştir.

Yeme kurşun ve humat ilâve edilmesi ile GGT değerinde, kontrol grubuna göre rakamsal artışlar meydana gelirken, bu artış miks grupta daha belirgin ( $P < 0.009$ ) olmuştur.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, rasyona humat ilâvesi lipaz düzeyini rakamsal olarak artırmış, kurşun ilâvesi ise lipaz düzeyini rakamsal olarak düşürmüştür. Kurşun zehirlenmesi sonucu meydana gelen bu düşüş, humat ilâvesi ile % 24.5 oranında artarak kontrol grup seviyesine kadar düzelmiştir.

Deneme gruplarında serum fosfor düzeyi kontrol grubuna göre düşük ( $P < 0.02$ ) bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Serum Biyokimyasal Değişkenlerine Etkisi.

| <b>Gruplar*</b>         |                     |                    |                     |                    |            |
|-------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|------------|
| <b>Değişken**</b>       | <b>Kontrol</b>      | <b>Humat</b>       | <b>Kurşun</b>       | <b>Miks</b>        | <b>OSH</b> |
| Glukoz (mg/dl)          | 225 <sup>b</sup>    | 228 <sup>b</sup>   | 230 <sup>b</sup>    | 248 <sup>a</sup>   | 5          |
| UIBC (µg/dl)            | 0.07                | 45.25              | 44.17               | 8.27               | 26.65      |
| Total protein (mg/dl)   | 4.48                | 4.59               | 4.66                | 5.36               | 0.14       |
| Albumin (mg/dl)         | 1.78                | 1.78               | 1.75                | 1.79               | 0.06       |
| Ürik asit (mg/dl)       | 4.30                | 4.37               | 3.98                | 4.65               | 0.43       |
| Total bilirubin (mg/dl) | 0.027               | 0.028              | 0.035               | 0.035              | 0.006      |
| Trigliserit (mg/dl)     | 1044                | 967                | 875                 | 748                | 134        |
| Kolesterol. mg/dl       | 114                 | 122                | 117                 | 106                | 12         |
| HDL-C (mg/dl)           | 9.25                | 9.33               | 9.17                | 12.00              | 2.06       |
| LDL-C (mg/dl)           | 1.33                | 2.42               | 1.33                | 3.73               | 1.01       |
| VLDL-C (mg/dl)          | 209                 | 194                | 175                 | 150                | 27         |
| Kreatinin (mg/dl)       | 0.058 <sup>b</sup>  | 0.067 <sup>b</sup> | 0.092 <sup>ab</sup> | 1.456 <sup>a</sup> | 0.030      |
| ALT (U/l)               | 10.25 <sup>b</sup>  | 15.75 <sup>a</sup> | 10.55 <sup>b</sup>  | 10.00 <sup>b</sup> | 1.28       |
| AST (U/l)               | 220                 | 220                | 234                 | 252                | 12         |
| ALP (U/l)               | 1615                | 1910               | 2279                | 2097               | 339        |
| GGT (U/l)               | 16.75 <sup>ab</sup> | 14.92 <sup>b</sup> | 15.83 <sup>b</sup>  | 19.09 <sup>a</sup> | 0.83       |
| Lipaz (U/l)             | 17.50 <sup>ab</sup> | 19.33 <sup>a</sup> | 15.33 <sup>b</sup>  | 19.09 <sup>a</sup> | 1.46       |
| Ca (mg/dl)              | 19.88               | 20.28              | 18.90               | 19.25              | 0.85       |
| Mg (mg/dl)              | 3.73                | 3.86               | 3.78                | 3.96               | 0.18       |
| P (mg/dl)               | 3.91 <sup>a</sup>   | 3.14 <sup>b</sup>  | 3.22 <sup>b</sup>   | 2.37 <sup>b</sup>  | 0.32       |
| Na (mmol/l)             | 152                 | 151                | 152                 | 152                | 1          |
| K (mmol/l)              | 4.79                | 4.74               | 5.00                | 4.66               | 0.18       |
| Cl (mmol/l)             | 119                 | 120                | 118                 | 119                | 1          |

\*Veriler ortalama  $\pm$  ortalama standart hata (OSH) (n=12 kafes, 4 tavuk/kafes). Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir ( $P < 0.05$ ).

\*\*ALT = alanin aminotransferaz; AST = aspartat aminotransferaz; ALP = alkalin fosfat; GGT = gama glutamil transferaz; HDL = yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL = çok düşük yoğunluklu lipoprotein; UIBC = doymamış demir bağlama kapasitesi.

#### 4.5. Serum, Doku, Yumurta ve Dışkıda Kurşun Birikimi

Gruplara göre serum, bazı dokular, yumurta ve dışkıdaki kurşun düzeyi Tablo 4.5'de verilmiştir. Kurşun en fazla dışkı ve yumurta kabuğunda, en az ise beyinde dokusunda birikmiştir. Yeme kurşun ilâvesi sonucu, kontrol grubuna kıyasla, serum, karaciğer, beyin, böbrek, bacak eti, göğüs eti, kemik, yumurta kabuğu, albumen, yumurta sarısı ve dışkıdaki kurşun düzeyleri önemli düzeyde artmıştır ( $P < 0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Humatın Kurşun İçeren Yemle Beslenen Tavukların Serum, Doku, Yumurta ve Dışkı Kurşun Düzeylerine (ppm) Etkisi.

| Gruplar*       |                    |                     |                    |                     |       |
|----------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Materyal       | Kontrol            | Humat               | Kurşun             | Miks                | OSH   |
| Serum          | 0.062 <sup>c</sup> | 0.068 <sup>c</sup>  | 0.231 <sup>a</sup> | 0.193 <sup>b</sup>  | 0.035 |
| Karaciğer      | 0.071 <sup>b</sup> | 0.076 <sup>b</sup>  | 0.369 <sup>a</sup> | 0.321 <sup>a</sup>  | 0.022 |
| Beyin          | 0.002 <sup>b</sup> | 0.006 <sup>b</sup>  | 0.028 <sup>a</sup> | 0.025 <sup>a</sup>  | 0.003 |
| Böbrek         | 0.044 <sup>b</sup> | 0.130 <sup>b</sup>  | 0.433 <sup>a</sup> | 0.378 <sup>a</sup>  | 0.044 |
| Bacak eti      | 0.037 <sup>c</sup> | 0.033 <sup>c</sup>  | 0.162 <sup>a</sup> | 0.138 <sup>b</sup>  | 0.005 |
| Göğüs eti      | 0.116 <sup>c</sup> | 0.211 <sup>b</sup>  | 0.301 <sup>a</sup> | 0.269 <sup>a</sup>  | 0.019 |
| Kemik          | 0.151 <sup>d</sup> | 0.208 <sup>c</sup>  | 0.459 <sup>a</sup> | 0.394 <sup>b</sup>  | 0.018 |
| Yumurta kabuğu | 0.553 <sup>c</sup> | 0.548 <sup>c</sup>  | 0.886 <sup>a</sup> | 0.688 <sup>b</sup>  | 0.017 |
| Albumen        | 0.054 <sup>b</sup> | 0.047 <sup>bc</sup> | 0.086 <sup>a</sup> | 0.064 <sup>ab</sup> | 0.011 |
| Yumurta sarısı | 0.79 <sup>c</sup>  | 1.46 <sup>b</sup>   | 1.68 <sup>a</sup>  | 1.49 <sup>ab</sup>  | 0.07  |
| Dışkı          | 17.72 <sup>c</sup> | 21.29 <sup>b</sup>  | 25.69 <sup>a</sup> | 25.36 <sup>a</sup>  | 0.62  |

\*Veriler ortalama  $\pm$  ortalama standart hata (OSH) (n=12 kafes, 4 tavuk/kafes). Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir ( $P < 0.05$ ).

Humatın kurşun ile beraber ilâve edildiği yemlerle beslenen grupta; serum, bacak eti, kemik ve yumurta kabuğu kurşun konsantrasyonlarını kurşun ilâve edilen grubunun dokularına göre sırasıyla % 14.8, 14.7, 22.3 ve 16.5 oranında azalmıştır.

Humat ve kurşunu birlikte verilmesi; karaciğer, beyin, böbrek, göğüs eti, albumen, yumurta sarısı ve dışkı kurşun düzeyini değiştirmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Hümik maddeler; organik maddelerin toprak içersinde parçalanma ürünleri olan karbonhidrat, amino asit ve fenoller gibi bazı maddelerin meydana getirdiği humustan köken alan hümik, fülvik ve ülmik asitler ile tuzlarından ve minerallerden oluşur.<sup>141</sup> Humatların biyolojik etkisi oldukça geniştir. Humat bileşiklerinin, sindirim kanalında optimum pH oluşumunu sağlayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmalarını engellediği, kalsiyum ve çeşitli iz minerallerden yararlanmayı artırdığı bilinmektedir.<sup>150</sup> Kimyasal yapısına uyumlu olarak hümik ve fülvik asitlerin, kurşun ve civa gibi ağır metallerle ve patojen bakterilerin toksinleri ile şelat oluşturmak suretiyle detoksifikasyonlarında rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>213</sup> Yapılan birçok çalışmada<sup>214,215,216</sup> tavuk rasyonlarına katılan humatın CA ve YYO'yu iyileştirerek ölüm oranını azalttığı tespit edilmiştir. Parks ve ark.<sup>217</sup> hümik asidin hindilerde yemden yararlanma oranı ve bazı bağışıklık parametrelerini olumlu yönde etkilediğini tespit etmişler ve bu olumlu etkilerini de yemdeki elektrolit dengesizliğinden kaynaklanan olumsuzlukları düzeltilmesi ile ilişkilendirmişlerdir.

Bu çalışmanın primer amacı, humatın ağır metal zehirlenmelerinde şelatör etkisini araştırmaktır. Doğada yaygın olarak bulunan ve endüstride fazla kullanılan kurşun, insan ve hayvanlarda zehirlenmeleri oluşturan metallerin başında gelir.<sup>218</sup> Hayvanlarda akut veya kronik kurşuna maruz kalınması sonucunda fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal bozukluklar şekillenmektedir.<sup>219</sup> Pek çok çalışmada kurşunun kanatlılarda büyümeyi, üremeyi ve sağlığı etkilediği görülmüştür.<sup>219-220</sup>

### 5.1. Performans

Yem tüketimi hayvanların verimliliğini ve üretimin ekonomikliğini belirleyen en önemli parametrelerden biridir. Yapılan bir çalışmada Ergin ve ark.<sup>221</sup> yumurta tavuklarında yeme katılan 90 ppm hümik asidin yem tüketimini artırdığını belirtmiştir.

Macit ve ark.<sup>222</sup> yumurta tavuğu rasyonuna % 0.10-0.35 düzeylerinde humat katarak 25 hafta süreyle beslediği tavuklarında en yüksek yem tüketiminin % 0.35 humat içeren grupta olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmaların aksine, Küçükersan ve ark.<sup>223</sup> hümkik asit grubunun günlük ortalama yem tüketiminin kontrol grubuna göre azaldığını belirtmiştir. Yörük ve ark.<sup>217</sup> ise % 0.1 ve 0.2 oranında yeme katılan humatın geç yumurtlama dönemindeki tavukların yem tüketimini etkilemediğini belirtmiştir. Benzer şekilde Eren ve ark.<sup>155</sup>, Yalcin ve ark.<sup>224</sup>, Özçelik ve Yalçın<sup>225</sup>, Karaoğlu ve ark.<sup>226</sup> ve Ceylan ve ark.<sup>227</sup> yaptıkları çalışmalarda hümkik asidin yem tüketimine etkisi olmadığını belirtmişlerdir.

Kurşun ile ilgili broylerlerde yapılan bir çalışmada Rahman ve Joshi<sup>228</sup> içme suyuna eklenen 250 ve 400 ppm kurşun asetatın doza bağlı olarak yem tüketimini düşürdüğünü bildirmiştir. Erdoğan ve ark.<sup>219</sup> ise broyler piliç yemlerine 200 ppm, Fick ve ark.<sup>229</sup> da kuzuların rasyonuna eklediği 10, 100, 500 ve 1000 ppm düzeyinde kurşun asetat eklemesinin yem tüketimini etkilemediğini bildirmişlerdir. Kanatlılar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda ise kurşun ilâve edilen yemlerle beslemenin yem tüketimini düşürdüğü bildirilmiştir.<sup>230,231</sup>

Bu çalışmada (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1), yem tüketimi en fazla humat içeren yemle beslenen grupta bulunurken, en az kurşun içeren yemle beslenen grupta tespit edilmiştir. Kurşun + humat ilâve edilen yemle beslenen grup ile kontrol grubu arasında önemli bir farklılık bulunmamış, kurşun ilâve edilen gruba göre ise yem tüketimi artmıştır.

Yüksek yumurta verimi hedeflenen parametrelerden biridir. Küçükersan ve ark.<sup>223</sup> yumurta tavuğu rasyonuna % 0.2 düzeyinde ilâve edilen Farmagülatör humatın yumurta verimini kontrol grubuna kıyasla % 3.70 artırdığını, % 0.4 düzeyinde ilâve edildiğinde ise artışın % 7.32 olduğunu bildirmiştir. Macit ve ark.<sup>222</sup> doz-yanıt

çalışmasında en yüksek yumurta veriminin rasyona % 0.30 düzeyinde humat katılan grupta olduğunu bildirmiştir. Yörük ve ark.<sup>217</sup> yeme katılan % 0.1 ve 0.2 düzeyindeki humatın geç yumurtlama döneminde tavuklarının yumurta verimini kontrol grubuna göre artırdığını rapor etmiştir. Tancho<sup>232</sup> rasyonlarına % 0-0.4 oranlarında hümkik asit ilâve ederek 5 ay beslediği yumurtacı tavuklarda, yumurta veriminin orana bağlı olarak arttığını rapor etmiştir. Bu çalışmalarının aksine Wang ve ark.<sup>233</sup> rasyona eklenen % 5-10 hümkik asidin ve Köksal ve Küçükersan<sup>234</sup> rasyona eklenen 1.5 g/kg humatın yumurta verimini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bu düzeyler bu çalışmada kullanılan düzeyden oldukça yüksektir. Ceylan ve ark.<sup>227</sup> yumurta tavuklarında ve Yalçın ve ark.<sup>235</sup> bıldırcınlarda yeme humat katılmasının yumurta verimini etkilemediğini bildirmişlerdir.

Kurşun katkılı rasyonların yumurta verim ve kalitesini düşürdüğü yönünde uyumlu bilgi mevcuttur.<sup>236,237</sup> Bu çalışmada (Tablo 4.1 ve Şekil 4.2) da yumurta verimi, en fazla humat ilâve edilen grupta bulunurken, en az kurşun ilâve edilen grupta tespit edilmiştir. Ancak, eklenen humat kurşunun yumurta verimine olumsuz etkisini gidermemiştir.

Yumurta veriminin yanı sıra yumurta ağırlığı da ekonomik kazancı belirleyen bir parametredir, çünkü yumurtalar ağırlıklarına göre fiyatlandırılmaktadır. Ancak, kısa süre sürdürülen bu çalışmada (Tablo 4.1 ve Şekil 4.3) ve Köksal ve Küçükersan<sup>234</sup> tarafından yapılan uzun süreli bir çalışmada humatın yumurta ağırlığına etkisi bulunmamıştır. Öte yandan Hanafy ve Sheikh<sup>238</sup> yeme farklı oranlarda ilâve ettiği 100 ve 200 mg/kg hümkik asidin yumurta ağırlığını artırdığını belirtmiştir. Benzer şekilde Küçükersan ve ark.<sup>223</sup>, Ceylan ve ark.<sup>227</sup> ve Wang ve ark.<sup>233</sup> yeme ilâve edilen hümkik asidin yumurta ağırlığını iyileştirdiğini rapor etmişlerdir.

Kurşun katkılı rasyonla (500 mg/kg) 2 ay boyunca beslenen yumurta tavuklarında yumurta ağırlığının düştüğü ve kabuk kalitesinin bozulduğu, bu

olumsuzlukların 25 mg/kg kurşun içeren yemle beslenen tavuklarda gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>239</sup> Bu çalışmada (Tablo 4.1 ve Şekil 4.3) ise literatürün aksine rasyona kurşun ilâve edilen grupta yumurta ağırlığı artmıştır. Bu durum yumurta veriminin düşmesinin bir sonucu olabilir.

YYO üretimin ekonomikliğini belirleyen bir parametre olup yem tüketimi ile yumurta ağırlığı ve verimine bağlıdır. Kocabağlı ve ark.<sup>240</sup> rasyona 2.5 g/kg humat ilâvesinin 42. günün sonunda etlik piliçlerde YYO'nı iyileştirdiğini bildirmiştir. Rusya'da saha koşullarının kötü olduğu bir ortamda etlik piliçlerde yapılan bir saha çalışmasında rasyona humat bileşiklerinin ilâve edilmesi ile YYO'nın iyileştiği tespit edilmiştir.<sup>215</sup> Rasyona katılan % 0.15 ve 0.25 oranında humatın broylerlerde<sup>155</sup> ve % 0.2 oranında humatın yumurtacı tavuklarda<sup>223</sup> YYO'nı iyileştirdiği bildirilmiştir.

Her ne kadar humat ilâvesi ile YYO'nda bir iyileşme gözlenmezken, kurşun zehirlenmesine maruz kalan tavuklarda YYO artmıştır (Tablo 4.1 ve Şekil 4.4). Özçelik ve ark.<sup>241</sup> ise rasyona ilâve etikleri 300 ppm kurşun asetatın broylerlerde YYO'nı kontrol grubuna göre % 83.8 oranında düşürdüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada kurşun zehirlenmesi sonucu kötüleşen YYO humat takviyesi ile iyileştirilememiştir.

Yumurta tavuklarında yapılan çalışmalarda CA artışı beklenen bir parametre değildir. Ancak, olumsuz uygulamalar sonucunda kas dejenerasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmayla (Tablo 4.1) uyumlu olarak, önceki çalışmalar da ( Yalçın ve ark.<sup>224</sup>, Özçelik ve Yalçın<sup>225</sup> ve Ceylan ve ark.<sup>227</sup>) humatın CA kazancını etkilemediğini rapor etmişlerdir. Buna karşın, Kocabağlı ve ark.<sup>240</sup> (2.5 g/kg), Eren ve ark.<sup>155</sup> (% 0.15-0.25) ile Öztürk ve Coşkun<sup>242</sup> (1.7, 5.1 ve 8.1 ppm) humat ilâvesinin büyümeyi teşvik ettiğini bildirmişlerdir. Ancak, broylerlerde yapılan bu çalışmalar, yumurtacı tavuklarda CA kazancı beklenmediği için biyolojik olarak mukayese edilemeyebilir.



Kurşunun büyümeye olumsuz etkisi bilinmektedir. Rahman ve Joshi<sup>220</sup> broylerlerin içme suyuna eklediği 250-400 ppm kurşun asetatın büyüme ve gelişmeyi baskıladığını bildirmiştir. Benzer şekilde Morgan ve ark., Stone ve Soares, Jr. bıldırcınlarda<sup>243,244</sup> ve Erdoğan ve ark. kurşun eklenen yemle beslenen broylerlerde<sup>219</sup> CA'nın azaldığını saptamışlardır. Bakalli ve ark.<sup>231</sup> 1 mg/kg yeme ilâve ettiği kurşunun broylerlerde gelişmeyi yavaşlattığını bildirmiştir. Humatın CA artırıcı yönde etki yaptığını ve kurşunun CA değişimini azalttığını bildiren birçok çalışma bulunmasına rağmen yapılan bu denemede humatın ve kurşunun CA üzerine bir etkisi olmamıştır.

Bu deneme ile uyumlu olarak (Tablo 4.1), yapılan diğer çalışmalarda da humat mortaliteyi azaltıcı etki göstermemiştir.<sup>216,226</sup> Kötü saha koşullarında Rusya'da yapılan bir çalışmada ise humatın etlik piliçlerde ölüm oranını düşürdüğü tespit edilmiştir.<sup>215</sup>

Denemede kurşunun tavuklarının yemine ilâve edilmesiyle yem tüketimi ve yumurta veriminin azaldığı, humat ilâvesiyle de düşmelerin önlendiği tespit edilmiştir. Bu durum, kurşunun çok değişik yollarla (oksidatif strese neden olma, hem sentezinde görevli olan enzimleri inhibe etme, mitokondri ve diğer organellerde fonksiyonel ve yapısal bozukluğa neden olma, hücre fonksiyonunu azaltma ve doku hasarı yapma vb) olumsuz etkilediği performansın humat takviyesi ile önlenebileceğini gösterebilir.<sup>219</sup>

## 5.2. Yumurta Kalitesi

Yumurtanın kırılma direnci ile kabuk kalınlığı bir biriyle ilişkili yumurta kalite parametreleridir. Humatın tavuk ve bıldırcınlarda yumurta kırılma direncini ve kabuk kalınlığını değiştirmedeğini bildiren çok sayıda araştırma bulunmaktadır.<sup>216,223,235,245</sup> Eren ve ark.<sup>246</sup> çalışmalarında humat tavuklarda yumurta kırılma direncinin değişmediğini, kabuk kalınlığının ise özellikle geç yumurtlama döneminde arttığını bildirmiştir. Bu çalışmaların aksine, rasyonlarına 30 ppm<sup>221,233</sup> ve % 0.1-0.3<sup>238,247</sup> hümik asit katılan tavuklarda yumurta kabuk kırılma direnci ve kalınlığının arttığı bildirmiştir.

Kurşun, kalsiyum metabolizmasını olumsuz etkiler.<sup>248,249</sup> Ayrıca, protein, mineral ve vitaminlerin kullanımlarını azaltır.<sup>250,251</sup> Yumurta kabuğu; protein ve mukopolisakkaritlerin kombinasyonundan oluşan organik matriks üzerine kalsiyum karbonat iyonlarının depolanması ile meydana gelmektedir. Organik matriksi oluşturan protein-mukopolisakkarit yapının oluşumunda gerekli olan manganezin yumurta kabuğu oluşumunda,<sup>252</sup> su ve karbondioksitten bikarbonat iyonlarının oluşturulması reaksiyonunda karbonik anhidrazın ve bu enzimin ko-faktörü olan çinkonun önemli rol oynadığı bildirilmektedir.<sup>253,254</sup> Yeme ilâve edilen 1 g/kg kurşunun yumurta kabuk direncini ve yumurta kabuk kalınlığını düşürdüğü, tibial kemiğin kırılabilirliğini artırdığı ve serum kalsiyum ile vitamin E düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir.<sup>255</sup>

Genel olarak, kurşun zehirlenmesinin yumurta sarı rengini nasıl etkilediği konusunda bilgi mevcut değildir. Ancak, rasyona humat ilâvesinin yumurta sarı renk skalasına etkisi bulunmadığı yönünde bilgiler mevcuttur.<sup>223,217,247,256</sup> Macit ve ark.<sup>245</sup> ise yaptıkları çalışmada humatın yumurta sarı rengini artırdığını göstermiştir. Kurşun zehirlenmesinin pigment maddelerinin emilimleri ve kullanımlarına etkisi araştırılmamıştır.

Özetle, bu çalışmada (Tablo 4.2) kurşunun yumurta kırılma direnci, yumurta kabuk kalınlığı ve sarı rengi skalasına olumsuz etkileri gözlenmiştir. Ancak, rasyona eklenen humat, kurşun tarafından oluşan bu olumsuzlukları giderememiştir.

### **5.3. Hemogram**

Kurşun zehirlenmesinin yaygın bir fenomen olması nedeniyle insan ve pek çok hayvan türünde olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Canlı türü fark etmeksizin kurşun zehirlenmesinde akut etkiler ve değişim en çok hematoloji parametrelerinde gözlenir. Kurşuna maruz kalan insan,<sup>259</sup> kedi-köpek,<sup>258</sup> sığır,<sup>259</sup> tavşan<sup>260</sup> ve ratlarda<sup>261</sup> hemoglobin derişiminde azalma ve alyuvar yıkımlanmasında artışın olduğu

bildirilmektedir. Eritrositlerde  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz pompası ve eritrosit membran yapısını bozarak eritrosit ömrünü kısaltır, hemoglobin derişimini<sup>262,263</sup> ve eritrosit yapımını azaltarak anemiye<sup>264</sup> ve ekstrasellüler sıvı ile eritrosit arasındaki su-elektrolit alışverişinin bozulması sonucu hemolize neden olur. Ayrıca ALAD enzimini inhibe ederek hem biyosentezine zarar verir.

Kurşun; hem biyosentezinde; hemoglobin, sitokrom, katalaz ve peroksidazlar üzerinde yer alan prostetik grubu etkileyerek<sup>120</sup> çeşitli tipte porfiriyanın oluşmasına neden olur. Primer porfiriyalarda enzim eksikliği, sekonder porfiriyalarda ise, enzim inhibisyonu mevcuttur.<sup>52,53</sup> Özellikle kurşun ALA sentaz, ALAD, kopro porfirinojen oksidaz ile ferroşelatazı inhibe eder.<sup>56,58,265</sup> Eritrosit ferroşelataz enziminin inhibe edilmesiyle demirin protoporfirin IX içine sokulması aksar ve eritrosit protoporfirininin serbest formu artar. Artan protoporfirin IX içine demir yerine çinkonun girmesi sonucu ZnPP meydana gelir; böylece eritrosit ZnPP düzeylerinde de artış görülür.<sup>266</sup>

Yapılan birçok çalışmada kurşun hemoglobin, eritrosit ve hematokrit değerlerinin azalmasına sebep olmuştur. Kurşun ALAD'ın etkinliğini göstermesi için gerekli olan sülfidril gruplarını bağlayarak, enzimin çalışmasını engeller ve hemoglobin sentezinde aksaklıklara sebep olur. Bu ise alyuvarların yaşam sürelerinde, toplam alyuvar sayılarında ve hemoglobin sayılarında azalmaya neden olur.<sup>170,218,255,267</sup>

Saly ve ark.<sup>255</sup> yumurta tavuğu yemine ilâve ettiği 1 gr/kg kurşunun eritrosit sayısını ve hemoglobin seviyesini azalttığını, Zaki ve ark.<sup>267</sup> kurşun zehirlenmesine maruz kalmış merinos koyunlarında hemoglobin ve eritrosit sayılarının azaldığını bildirmişlerdir. Özçelik ve ark.<sup>218</sup> içme suyuna eklediği 20 ppm kurşun asetatın sıçanlarda eritrosit sayısı ( $4.93 \pm 1.0$  vs.  $7.37 \pm 0.19$ ) ve hematokrit değerini ( $43 \pm 3.67$  vs.  $48.25 \pm 0.96$ ) kontrol grubuna kıyasla düşürdüğünü göstermiştir. Durgut ve ark.<sup>268</sup> kurşunun (80-160 ppm) oral olarak uygulandığı tavşanlarda hemoglobin ve hematokrit

değerleri ile eritrosit sayısını azalttığını bildirmiştir. Denemede 80 ppm kurşun verilen tavşanlarda lenfosit sayısı değişmezken, 160 ppm verilenlerde artmıştır. Joone ve ark.<sup>269</sup> oksihumatın insanlarda lenfositleri uyardığını saptamıştır. Altınsaat ve ark.<sup>270</sup> kobaylarda periton içine uyguladıkları 0.1, 0.5 ve 1 mg/kg kurşun asetatın denemenin 15. gününde hemoglobin düzeyini miktara bağlı olarak 15.9±0.6 gr/dl'den 13.4 gr/dl'ye düşürdüğünü, nötrofil oranının arttığını ve lenfosit oranının azaldığını bildirmiştir. Mazıcıoğlu ve ark.<sup>271</sup> çalışmasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinin hafif ve orta derece kurşun toksisitesine maruz kalan gruplarda normal sınırlarda, buna karşın ağır kurşun toksisitesine maruz kalan grupta normal değerlerin altında olduğunu rapor etmiştir. Yapılan çalışmaların aksine Hillard ve ark.<sup>262</sup> deneysel kurşun zehirlenmesi gerçekleştirdikleri sığırlarda hematokrit değer, hemoglobin düzeyi, alyuvar ve akyuvar sayılarının normal sınırlarda kaldığını bildirmiştir.

Bu çalışmada (Tablo 4.3) kurşun toksikasyonunun lökosit sayılarında ve MCH, MCHC, RDW, PCT ve PDW değerlerinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak kısa süreli bir toksikasyon indüklenmesine rağmen kurşun içeren rasyonla beslenen tavuklarda eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit düzeyi düşmüştür.

Hümk asit ağır metal zehirlenmesini önlemek için kullanılan, işlevsel gruplar ve elektron nakil yolu ile ağır metalleri bağlayabilen mükemmel bir maddedir.<sup>272,273</sup> Hümk asidin ratlarda hemoglobin, hematokrit, total eritrosit sayısını ve globin protein fraksiyonunu artırdığı görülmüştür.<sup>170</sup> Çetin ve ark.<sup>169</sup> yumurta tavuğu yemine ilâve edilen % 0.15 humatın eritrosit sayısı ile hemoglobin düzeyinde artışın olduğunu, buna karşın total lökosit ve trombosit sayıları ile lenfosit, eozinofil, monosit ve bazofil oranlarında herhangi bir değişiklik oluşturmadığını bildirmiştir. Banaszkievick ve Drobnik<sup>170</sup> de deney hayvanlarında hümk asidin globulin, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile alyuvar sayısını artırdığını belirtmiştir. Hanafy ve Sheikh<sup>238</sup> hümk asidin

yumurta tavuklarında, İpek ve ark.<sup>274</sup> ise bildircinlarda eritrosit ve lökosit sayılarını ve hemoglobin düzeyini artırdığını bildirmişlerdir. Lotosh<sup>168</sup> ise humat ilâvesinin eritrosit ve hemoglobin seviyesini etkilemediğini bildirmiştir. Yapılan çalışmada (Tablo 4.3) ise yeme katılan humat kurşunun hematolojik parametrelerine olumsuz etkilerini kısmi olarak iyileştirmiştir.

#### 5.4. Serum Biyokimyasal Değişkenleri

Kurşun zehirlenmesi pek çok organda morfolojik, biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunlardan öne çıkanlar böbrek disfonksiyonu, sinir sistemi bozuklukları, glukoz metabolizmasında anormallikler, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve hematolojik değişikliklerdir.<sup>275,276</sup> Karaciğer ve iskelet kaslarında hasar sonucu ALT, AST ve GGT aktivitelerinde,<sup>277</sup> böbrek yetersizliği sonucu da üre ve kreatinin düzeylerinde<sup>281</sup> artış meydana gelir. Bu artışlar kurşun zehirlenmesinde metabolizmanın katabolizma yönünde baskın olduğuna işaret eder. Zaki ve ark.<sup>267</sup> merinos koyunlarında kurşunun AST, ALT, üre, kreatinin ve potasyum düzeylerini artırdığını, total protein düzeyini azalttığını bildirmiştir. Erdoğan ve ark.<sup>219</sup> broyler yemine eklediği 200 mg/kg kurşun asetatın serum albümin, total protein, LDL, AST ve ALT düzeylerini değiştirmedeğini, trigliserit seviyesini ise artırdığını bildirmişlerdir. Khan ve ark.<sup>278</sup> broylerlerde kurşun toksitesinin AST aktivitesini artırdığını total protein ve ALT aktivitesini değiştirmedeğini belirtmiştir. Durgut ve ark.<sup>268</sup> farklı miktarlarda tavşanların rasyonuna ilâve ettiği kurşunun AST, ALT, ALP değerlerini artırdığını ve üre ve bilirubin değerleri ise 160 ppm kurşun yeme ilâve edilen grupta arttığını bildirmiştir. Saly ve ark.<sup>255</sup> yumurta tavuklarına ve Randhawa ve ark.<sup>279</sup> buzağı rasyonlarına katılan 1 g/kg kurşunun ALP, ALT ve AST aktivitelerini artırdığını bildirmişlerdir. Elayat ve Bakheetf<sup>280</sup> farklı oranlarda tavşanların içme suyuna ilâve ettiği kurşun asetatın ALT ve AST aktivitesini değiştirmedeğini, üre ve kreatinin düzeylerinin doz-yanıt ilişkisi içinde

arttığını bildirmiştir. Sulaman ve ark.<sup>281</sup> broylerlerde içme suyuna katılan kurşun asetatın (80-240 mg/kg, 40 mg aralıklı) GPT, kreatinin ve ürik asit düzeylerini doza bağlı olarak artırdığını belirtmiştir. Amal R. Hameed ve ark.<sup>282</sup> gebe keçilerde kurşun asetatın ALT, AST, GGT, üre, kreatinin, fosfor ve potasyum düzeylerini artırdığını, Ca düzeyini azalttığını ve Na düzeyini değiştirmedığını bildirmiştir. Buzağı ve ineklerde kurşunun metabolik enzim düzeylerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>279,283</sup> Ratlar<sup>284,285,286,287</sup> ve fareler<sup>288,239</sup> üzerine yapılan çalışmalarda kurşun asetatının 100-2000 ppm ile %0.03-0.3 düzeylerine karşı AST, ALP, LDH, ALT, GGT, kreatinin, ürik asit, glukoz ve kan üre azotu düzeyleri artmış, albümin ve total protein düzeyleri ise azalmıştır.

Genel metabolik profilin değerlendirildiği çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden total protein, albümin, AST, ALP, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, total bilirubin, ürik asit, UIBC, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum ve klor kurşun zehirlenmesine maruz kalan tavuklarda bir değişim arz etmemiştir (Tablo 4.4). Ancak, serum glukoz ile kreatinin düzeylerinin nümerik olarak artması ve serum lipaz ile fosfor düzeylerinin nümerik olarak düşmesi kurşun zehirlenmesinin enerji metabolizmasını olumsuz etkilediğini ve katabolik faaliyetleri tetiklediğini ve/veya artırdığını göstermektedir. Elde edilen bu bulguların literatür ile kısmi uyumluluğu yapılan çalışmanın süresinin kısa olmasıyla açıklanabilir.

Hümk bileşiklerin çiftlik hayvanlarında performansı artırıcı ve mortaliteyi düşürücü etkilerinin<sup>214,246</sup> yanı sıra yararlı mikroorganizmaların gelişimini teşvik ettiği,<sup>152,201</sup> ishal ve diğer sindirim bozukluklarını önemli derecede azalttığı<sup>162</sup>, anti-bakteriyel<sup>166</sup> ve anti-viral etki<sup>176</sup> gösterdikleri bildirilmektedir. Bu maddelerin karaciğer fonksiyonlarını düzenlediği ve bazı hastalıklara karşı koruduğu,<sup>168</sup> lipit-protein-mineral metabolizmalarını değiştirdiği,<sup>167,175,217</sup> immun sistemi güçlendirerek anti-stres etkisi

sağladığı bilinmektedir.<sup>165,168</sup> Hümik asidin broylerde mineral emilimi ve kanda biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin inceleyen Öztürk ve ark.<sup>290</sup> kalsiyum düzeyinde artış, kolesterol düzeyinde azalma olduğunu, ancak glukoz, fosfor, protein, trigliserit, HDL, LDL düzeylerinin değişmediğini bildirmiştir. Bıldırcın,<sup>291</sup> broyler<sup>292</sup> ve yumurtacı tavuklarda<sup>293</sup> hümik asit katkılı rasyonun VLDL, trigliserit, kolesterol, glukoz, total protein, çinko, bakır, demir, potasyum ve fosfor gibi biyokimyasal parametrelerin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir. Hanafy ve ark.<sup>238</sup> ise yumurta tavuğu yemine ilâve edilen humatın total protein miktarını artırdığını belirtmiştir. Banaszkievicz ve Drobnik<sup>170</sup> hümik asit katkılı yemle beslenen ratlarda total kolesterol, total lipit ve glukoz seviyelerinin azaldığını, HDL düzeyinin ise arttığını bildirilmiştir. Tunç ve Yörük<sup>293</sup> humatın koyunlarda metabolik profili değiştirmedeğini göstermiştir. Bu tez çalışmasında kurşun zehirlenmesinde bir katabolizma göstergesi sayılabilecek artan serum glukoz ve kreatinin düzeyleri humat takviyesi ile anabolizma yönünde değişmemiştir (Tablo 4.4). Ancak, kurşun zehirlenmesi sonucu düşen lipaz ve fosfor düzeyleri rasyona humat katılması ile yükselmiştir. Bu durum, humatın uzun süreli kullanımlarında metabolik profile olumlu etki yapabileceği kanısını gösterebilir.

### **5.5. Vücut ve Yumurta Kısımları ile Dışkıda Kurşun Birikimi**

Vücuttaki kurşun birikimi diyetdeki kurşun miktarına, verilme süresine, vücuttaki ve kandaki kurşun düzeyine göre değişmektedir. Ayrıca kurşunun vücuttan düşük düzeyde atılması ve taşınması sırasında görev alan eritrosit ile plazma proteinlerine karşı olan afinitesi de önemlidir. Çeşitli yollarla vücuda alınan kurşun kanda belli bir düzeye ulaştıktan sonra çeşitli organ ve dokularda birikir. Ağız yolu ile bir defada yüksek düzeyde kurşun alındığı zaman en fazla böbrek, dalak ve kemik iliğinde birikmektedir. Kronik zehirlenmelerde ise en fazla kemiklerde<sup>281,294,295</sup>, tırnak ve kıllarda daha az olarak da karaciğer ve böbreklerde birikir.<sup>296</sup> Suleman ve ark.<sup>281</sup>

farklı oranlarda broyler içme suyuna ilâve ettiği kurşun asetatın sırasıyla en çok kemiklerde (14.83 µg/g), beyinde (2.63 µg/g) ve karaciğerde (1.05 µg/g) biriktiğini bildirmiştir. Abd El-Galik ve ark.<sup>294</sup> yumurta tavuğu rasyonuna ilâve ettikleri 1000 ppm ve 1500 ppm kurşun klorürün başta kemik olmak üzere karaciğer, kalp, kaslarda ve taşlıkta kurşun miktarını artırdığını bildirmiştir. Benzer şekilde Diehl ve ark.<sup>295</sup> yumurta tavuklarında kurşun konsantrasyonunun en fazla kemiklerde daha sonra karaciğer, kaslarda ve taşlıkta, en az ise beyin, kalp, mide ve bacak kasında biriktiğini göstermiştir.

Özçelik ve ark.<sup>243</sup> kurşun asetat katkılı yemle besledikleri broylerlerin kan, karaciğer, böbrek, kas ve kemik dokularındaki kurşun konsantrasyonları kontrol grubuna göre 100 kata kadar arttığını belirtmişlerdir. Darrell ve ark.<sup>296</sup> kurşun konsantrasyonunun en yüksek böbreklerde (1,360 ppb), ikinci olarak karaciğerde (500 ppb), üçüncü olarak ise ovaryum dokusunda (320 ppb) ve en düşük kaslarda (280 ppb) olduğunu bildirmiştir. Ayrıca yumurtadaki kurşun konsantrasyonunun kabuk kısmında ortalama 117 ppb, albümen kısmında 10 ppb'den daha az miktarda olduğunu ve yumurtanın sarı kısmında ise 262 ppb olduğunu bildirmiştir. Fick ve ark.<sup>297</sup> koyunların yemine 0, 10, 100, 500 ve 1000 ppm düzeyinde ilâve ettiği kurşun asetatın doza bağlı olarak doğrusal bir şekilde kuzuların böbrek karaciğer, kemik, beyin ve dalağında kurşun konsantrasyonunu artırdığını bildirmiştir. Erdoğan ve ark.<sup>219</sup> broyler yemine ilâve ettiği 200 mg/kg kurşun asetatın en çok böbrek ve karaciğerde biriktiğini bildirmiştir.

Lewis ve ark.<sup>298</sup> Federal Law Enforcement Training Center'de farklı türlerden oluşan 35 kuş ve 37 memeli hayvan üzerine yapılan araştırmada kullanılan hayvanların 24 tanesinin karaciğer ve böbreğindeki kurşun seviyesinin 1 ppm'den daha yüksek olduğu ve bu hayvanlardan 12 tanesinde düzeyin 2 ppm'den fazla olduğunu rapor edilmiştir. Uluözlü ve ark.<sup>299</sup> Tokat şehrinde bulunan popüler marketlerden topladığı



tavuk ürünlerindeki iz element miktarını belirlemek için yaptıkları çalışmada, kurşun miktarının en fazla ette (0.4 µg/kg), en az yumurta sarısında (0.01 µg/kg) bulunduğunu ve ette bulunan kurşun miktarının Türk Gıda Kodeksinde izin verilen kurşun miktarından fazla olduğunu belirtmiştir. Servi ve Kara<sup>300</sup> Elazığ bölgesinde kesilen hayvanların kas, karaciğer ve böbrekteki kurşun düzeylerinin sığırlarda sırasıyla 0-1.60, 0-1.30, 0-1.40 µg/kg ve koyunlarda sırasıyla 0-1.60, 0-1.30 ve 0-1.30 µg/kg aralıklarında değiştiğini bildirmiştir. Benzer şekilde Ankara bölgesinde yapılan başka bir çalışmada ise sığırların kas, karaciğer ve böbreğindeki kurşun düzeylerinin sırasıyla 0.06, 0.07 ve 0.09 ppm olduğunu bildirmiştir.<sup>301</sup> Jezierska ve Witeska<sup>302</sup> kirli sularda yaşayan balıkların vücudunda metal birikimi olduğunu ve bu metallere kurşunun en çok karaciğer, böbrek ve dalakta biriktiğini bildirmiştir.

Farklı hayvan türlerinde yapılan deneysel ve tarama çalışmalarıyla uyumlu olarak, bu tez çalışmasında da kurşunun yumurtacı tavukların iç organları ve yumurtasında birikimi şekillenmiştir (Tablo 4.5). Kurşun, en fazla kemiklerde ve böbreklerde birikmiştir. Yumurtada ise kurşun birikimi en fazla yumurta sarısında ikinci olarak yumurta kabuğunda ve en az albumende olduğu belirlenmiştir.

Kurşunun oluşturmuş olduğu zararlı etkileri azaltmak için rasyona şelatör ajan olarak katılan humat ile ilgili yapılan çalışmalarda; Zrally ve ark.<sup>303</sup> etlik piliçlerin yemine kısa süreli (10 gün) olarak günlük hayvan başı 500 mg hümik asit ilâve etmiş ve kurşunun vücutta birikimini ile metabolik parametreler üzerine olan etkisini inceledikleri çalışmalarında, hümik asidin karaciğer, böbrek, kas ve kemiklerde kurşun konsantrasyonunu sırasıyla % 30, 44, 58 ve 51 oranında azalttığını bildirmiştir. Humatın şelatör etkisi diğer ağır metaller üzerinde de denenmiştir. Herzing ve ark.<sup>304</sup> 0,147 mg/kg kadmiyum içeren broyler yemine ekledikleri 0.5 g/kg hümik asidin böbrek, karaciğer ve kas da kadmiyum konsantrasyonunu sırasıyla % 40, 34 ve 81 oranında

azalttığını bildirmişlerdir. Bartkowiak ve ark.<sup>305</sup> metalürji endüstrisi ve trafiğe yakın çiftliklerde iki aşamalı yapmış oldukları çalışmada tavuklarda ağır metal birikimini incelemişlerdir. İlk aşamada toplanan tavukların kas ve karaciğer kadmiyum konsantrasyonlarının sırasıyla 0.05 ve 0.5 mg/kg ve kurşun konsantrasyonlarının ise 0.1 ve 0.5 mg/kg olduğu belirlenmiştir. İkinci aşamada ise yemler 10 ay boyunca hümk alüminosilikat ilâvesinin kas ve karaciğerde kadmiyum konsantrasyonlarını sırasıyla % 29 ve 200 oranında, kurşun konsantrasyonlarını da sırasıyla % 34 ve 300 oranında azalttığını saptanmıştı. Diğer çalışmalarda da humatın balıklarda krom toksisitesini<sup>306</sup> ve tavukların organlarında kadmiyum birikimini azalttığı bildirilmiştir.<sup>307</sup>

Bu çalışmada da rasyona humat ilâvesi ile serum, bacak eti, kemik, yumurta kabuğu ve sarısında kurşun düzeyi azalmış, ancak beyin, göğüs eti, böbrek, karaciğer, albumen ve dışkıdaki kurşun düzeyinde bir değişim görülmemiştir (Tablo 4.5).

## 6. SONUÇ

İnsanlar, uzun yıllar ağır metallerin zararlı etkilerine çeşitli yollarla maruz kalmışlardır. Bu zararlı etkileri azaltmak için farklı şelatör ajanlar kullanılmıştır. Şelatör bir ajan olarak hümitik bileşikler bitkisel üretim alanında kullanılmaktadır. Humattan hayvansal üretimde de doğal verim artırıcı olarak yararlanılmaktadır. Humat pek çok mekanizma yolu ile değişik biyolojik etki alanına sahiptir. Bu tez çalışmasında, humatın kimyasal yapısı dikkate alınarak, içerdği fonksiyonel gruplar aracılığı ile ağır metallerle şelat oluşturduğu iddiası test edilmiştir. Mortaliteye neden olmayacak, fakat yeterli toksisite oluşturmak için kurşunun 0.3 g/kg düzeyi seçilmiştir. Yine, önerilen yem katkı düzeyi (% 0.1) yerine % 0.15'lik humat düzeyi seçilerek şelatör etkisine odaklanılmıştır. Performans, yumurta kalitesi, hemogram, metabolik profil ve doku kurşun birikimi parametreleri incelenmiştir. Kurşun intoksikasyonu indüklenen tavuklarda performans ve yumurta kalitesinin düştüğü, humat katkısı ile oluşan düşmelerin kısmen düzeldiği belirlenmiştir. Kurşun zehirlenmesinin özellikle eritrosit ve hemoglobin değerlerini olumsuz etkilediği ve humatla bu olumsuzlukların giderildiği de gözlenmiştir. Humat, kurşun zehirlenmesi nedeniyle oluşan katabolik profili anabolik profil yönünde düzeltmemiştir. Doku kurşun düzeyleri (serum, bacak eti, kemik, yumurta kabuğu ve yumurta sarısı) dikkate alındığında, humatın şelatör etkisi belirgin bulunmuştur. Buna karşın humat, parankimal organlarda (böbrek, karaciğer) biriken kurşun düzeyini azaltmamıştır.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular humatın toksisiteye neden olmayan bir verim artırıcı olduğunu doğrulamaktadır. Hemogram ve doku kurşun düzeyleri humatın şelatör etkisinin bulunduğunu göstermektedir. Gelecekteki çalışmalar faktöriyel yaklaşım (farklı kurşun ve humat düzeyi kombinasyonları) kullanarak humatın şelatör etkinlik/doygunluk dozunu belirlemeye yönelik olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Mellor A. Lead and zinc in the wallsend burn, an urban catchment in tyneside UK. *The Science of the Total Environment*, 2001, 269: 49-63.
2. Aslan A, Budak G, Karabulut A. The amounts Fe, Ba, Sr, K, Ca and Ti in some lichens growing in Erzurum province (Turkey). *Journal of Quantative Spectroscopy & Radiative Transfer*, 2005, 88: 423-31.
3. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri. İstanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü. <http://www.metalurji.org.tr/dergi> 18 Nisan 2012.
4. Sevgi E. Ağır Metalle Kontamine Olmuş Topraklardan Metal İyonlarına Dirençli Bakterilerin İzolasyonu ve Bu Dirençliliğin Plazmidlerle Olan İlişkisinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Mersin: Mersin Üniversitesi, 2007.
5. Alloway BJ, Ayres DC. Chemical Principles of Environmental Pollution. Blackie Academic and professional. An imprint of Chapman and Hall, Oxford, 1993, U.K, 291.
6. Artan RO. Ağır Metal İçeren Atık Suların İleri Arıtımında Su Mercimeği (*Lemna Sp.*) Bitkisinin Kullanılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007.
7. Omaye ST. Food and Nutritional Toxicology. New York: CRC Press, 2004.
8. Erkmen O. Gıda kaynaklı tehlikeler ve güvenli gıda üretimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2010, 53: 220-235.
9. Kutluca M. Hümk Asitlerin Metal Tutma ve Ligand Değiştirme Özelliklerinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2007.

10. Topkafa M. İmmobilize Hümik Asitlerin Katı Faz Ekstraksiyon Sistemlerinde Kullanımı. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi Konya: Selçuk Üniversitesi, 2006.
11. Çelik S. Demir Dışı Metaller, Ders Notları, Balıkesir Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü. <http://w3.balikesir.edu.tr/~sare/demirdisimetaller.pdf> 23 Temmuz 2012.
12. Yüksel L. Kurşun ve çocuk. *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi*, 1996, 31: 218-227.
13. Kitman JL. The secret history of lead. *The Nation*, 2000.
14. Denizli A, Yavuz H. Ağır metal toksikolojisi. *Standart Dergisi*, 2001; 477: 76-82.
15. Göktepe A, Ayan Z, Artvinli M, Şahin A, Barış Y. İnsan sağlığı ve jeoloji. *Yeryuvarı ve İnsan*, 1983, 1: 11-14.
16. Prepared for the American Council on Science and Health (ACSH) Lead and Human Health: An Update, 2000: 8.
17. Bakar C, Baba A. Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, Ürgüp, Nevşehir, 2009: 162-185.
18. Alloway BJ. Heavy Metals in Soils. John Wiley and Sons 1 Wiley Drive Somerset, New Jersey, 1990.
19. Dündar Y, Aslan R. Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2005, 6: 1-5.
20. Klaassen CD. Ağır Metaller ve Ağır Metal Antagonistleri (Konu: 65), İçinde: Tedavinin Farmakolojik Temeli, Süzer Ö (Çeviri editörü). Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology & Therapeutics, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009: 1753.

21. WHO Regional Publications, European Series, Air quality guidelines for europe who regional application european series 2. Ed, 1987, 23: 149-153.
22. Ozan K, Ünsal A. Genel Toksikoloji. İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Yayını, 1996, 48: 2-70.
23. Elwood PC. Greater contribution to blood lead froms water than from air. *Nature*, 1984, 310: 38-140.
24. Goyer RA. Transplacental transport of lead. Conference on advances in lead research: implications for environmental health. *Environmental Health Perspectives*, 1990, 89: 101-106.
25. Baş AL, Demet Ö. Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Çevre*, 1992, 5: 42-46.
26. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2002, 33: 197-204.
27. WHO. Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165, Geneva, 1995, 41: 125.
28. Rooney BL, Hayes EB, Allen BK, Strutt PJ. Development of a screening total for prediction of children at risk for lead exposure in a midwestern clinical setting. *Pediatrics*, 1994, 93: 183-187.
29. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Alternative Medicine Review*, 2006, 1: 1-22.
30. US EPA. Test methods for evaluating solid waste SW-846 - Physical/chemical methods. Method No. 7420 and 7421. US Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response. Washington, DC, 1986 b.
31. Fullmer CS. Intestinal lead and calcium absorption: Effect of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol and lead status. *Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine*, 1990, 194: 258-264.

32. Quarterman J, Morrison JN. The effects of dietary calcium and phosphorus on the retention and excretion of lead in rats. *British Journal of Nutrition*, 1975, 34: 351-362.
33. Mahaffey-Six KR, Goyer RA. The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *Journal Laboratory Clinical Medicine*, 1972, 79: 128-136.
34. Cerklewski FL, Forbes RM. Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. *Journal of Nutrition*, 1976, 110: 689-696.
35. Stone CH, Soares JH. The effect of dietary selenium level of lead toxicity in the Japanese quail. *Poultry Science*, 1976, 55: 341-349.
36. Fullmer CS, Rosen JF. Effect of dietary calcium and lead status on intestinal calcium absorption. *Environmental Research*, 1990, 51: 91-99.
37. Aydın ŞN. Mineraloji-petrografi-jeokimya ve insan sağlığı arasındaki bağlantılar. *Jeoloji Mühendisliği*, 1989, 34-35: 18-27.
38. Florence TM, Lilley SG, Stauber JL. Skin absorption of lead. *The Lancet*, 1988, 2: 157-158.
39. Lilley SG, Florence TM, Stauber JL. The use of sweat to monitor lead absorption through the skin. *Science of Total Environment*, 1988, 76: 267-278.
40. Kenntner N, Tataruch F, Krone O. Heavy metals in soft tissue of white-tailed eagles found dead or moribund in Germany and Austria from 1993 to 2000. *Environment Toxicology Chemistry*, 2001, 20: 1831-1838.
41. Cory-Clechta DA. Alterations in tissue Pb distribution and hemopoetic indices during advanced age. *Archives of Toxicology*, 1990, 64: 31-37.
42. WHO. Major Poisoning episodes from environmental chemicals. *Geneva*, 1992: 3-15.

43. Kaya S. *Veteriner Klinik Toksikoloji*, Ankara, Medisan Yayınevi, 1995: 90-95.
44. Barry PSI. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *British Journal of Industrial Medicine*, 1975, 32: 119-139.
45. Barry PSI. Concentrations of lead in the tissues of children. *British Journal of Industrial Medicine*, 1981, 38: 61-71.
46. Şanlı C, Hizel S, Albayrak M. Kurşun ve çocuk sağlığı, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2005, 14: 4-70
47. Drasch GA, Bohm J, Baur C. Lead in human bones. Investigations of an occupationally non-exposed population in Southern Bavaria (FGR). I. Adults. *Science of The Total Environment*, 1987, 64: 303-315.
48. US EPA Air quality criteria for lead. Washington, DC, Environmental Protection Agency 1986a, (EPA-600/8-83/028aF-dF).
49. Klassen CD, Amdur MO, Doull J. *Toxicology*. 3<sup>th</sup> Ed. Newyork, USA, Macmillan Publishing Company, 1986: 810.
50. de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, Smerhovský Z, Cikrt M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Jakubowski M, Bernard A. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: Evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environment Health Perspectives*, 2006, 114: 584-590.
51. Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 1997, 105: 928-938.
52. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP, Shoolingin-Jordan PM. Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase. *Trends in Biochemical Sciences*, 1998, 23: 217-221.



53. Murray RK. Porphyrins and bile pigments. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's Biochemistry*. 25<sup>th</sup> ed. Stamford, Appleton & Lange, 2000, 359-373.
54. Moore MR, Meredith PA, Goldberg A. Lead and heme biosynthesis. In: Singhal PL & Thomas JA ed. *Lead Toxicity*. Baltimore, Maryland, Urban and Schwarzenberg, Inc. 1980: 79-118.
55. Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radical Biology Medicine*, 2000, 29: 927-945.
56. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress Part 1: Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics Medicinal Chemistry*, 2001, 1: 529-539.
57. Çaylak E. Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyol bileşiklerin antioksidan etkisi, *Çocuk Dergisi*, 2010, 10: 13-23.
58. Fujita H, Nishitani C, Ogawa K. Lead, chemical porphyria, and heme as a biological mediator. *Tohoku Journal Experimental Medicine*, 2002, 196: 53-64.
59. Dresner DL, İbrahim NG, Mascarenhas BR, Levere RD. Modulation of bone marrow heme and protein synthesis by trace elements. *Environmental Research*, 1982, 28: 55-66.
60. Rhagavan SRV, Dwight Culver B, Gonick HC. Erythrocyte lead-binding protein after occupational exposure 2. Influence of lead inhibition of membrane Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> adenosinetriphosphatase. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1981, 7: 561-568.
61. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicology ad Applied Pharmacology*, 1985, 78: 291-299.

62. Cheville NF. *Cell Pathology*. The Iowa State University, Ames, Iowa, 1983.
63. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Medical Science Moniort*, 2006, 12: 57-65
64. Bressler J, Kim KA, Chakraborti T, Goldstein G. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Neurochemical Research*, 1999, 24: 595-600.
65. Pollock CA, Ibels LS. Lead nephropathy-a preventable cause of renal failure. *The International Journal of Artificial Organs*, 1988, 11: 75-78.
66. Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Archives of Environmental Health*, 1988, 43: 247-251.
67. Sokas RK, Simmens S, Sophar K, Welch LS, Liszewski T. Background lead levels in Maryland construction workers. *American Journal Industrial Medicine*, 1997, 31: 188-194.
68. Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, Lauwerys RR, Roels H, Thijs L, Amery A. Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? *Journal Cardiovascular Risk*, 1994, 1: 87-97.
69. Ding Y, Gonick HC, Vaziri ND. Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells. *American Journal of Hypertension*, 2000, 13: 552-555.
70. Grandjean R. Health significance of metals-lead. *Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine*, 1992, 389-391.
71. Ivanova Chemishanska, L, Antonov G, Khinkova L, Volcheva VI, Khristeva V. Effect of lead acetate on reproduction in male white rats. *Khig Zdraveopaz*, 1980, 23:304-308
72. Chowdhury AR, Dewan A, Gandhi DN. Toxic effect of lead on the testes of rat. *Biomedica Biochimica Acta*, 1984, 43: 95-100.

73. Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biology of Reproduction*, 1985, 33: 722-728.
74. Mishra KP. Lead exposure and its impact on immune system: A review, *Toxicology in Vitro*, 2009, 23: 969-972.
75. Koller LD, Roan JG. Effect of lead, cadmium and methylmercury on immunologic memory. *Journal Environmental Pathology Toxicology*, 1980, 4: 47-52.
76. Koller LD. Immunological effects of lead. In: Mahaffey KR (ed). *Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, 1985: 339-354.
77. Vura N. Toksikoloji, Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 73, 2005:543.
78. Zralý Z, Písaříková B, Trčková M, Navrátilová M. Effect of humic acids on lead accumulation in chicken organs and muscles. *Acta Veterinaria Brno*, 2008, 77: 439-445.
79. Kramárová M, Massanyi P, Slámecká J, Tataruch F, Jančová A, Gašparik J, Fabis M, Kováčik J, Toman R, Galová J, Jurčík R. Distribution of cadmium and lead in liver and kidney of some wild animals in Slovakia. *Journal Environmental Science Health A Toxic Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 2005, 40: 593- 600.
80. Vos G, Lammers H, Kan CA. Cadmium and lead in muscle-tissue and organs of broilers, turkeys and spent hens and in mechanically deboned poultry meat. *Food Additives Contaminants*, 1990, 7: 83-91.
81. Bakalli RI, Pesti GM, Ragland WL. The magnitude of lead toxicity in broiler chickens. *Veterinary Human Toxicology*, 1995, 37: 15-19.

82. Vengris VE, Mare CJ. Lead poisoning in chickens and the effect of lead on interferon and antibody production. *Canadian Journal Comparative Medicine*, 1974, 38: 328-335.
83. Goyer RA. Lead toxicity: Current concerns. *Environmental Health Perspectives*, 1993, 100: 177-187.
84. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environmental Health Perspectives*, 1991, 91: 17-32.
85. Campbell JR, Rosier RN, Novotny L, Puzas JE. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112: 1200-1203.
86. Kosnett MJ. BAL (dimercaprol). In: Olson KR (ed), *Poisoning drug overdose*, 5<sup>th</sup> ed. California, McGraw-Hill's, 2006: 784-786.
87. Kalia K, Flora SJS. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *Journal of Occupational Health*, 2005, 47: 1-21.
88. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal Medical Research*, 2008, 128: 501-523.
89. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman' and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eight Edition. Great Britain, Pergamon Press, 1990: 1592-1614.
90. Alessio L, Dell'Orto A. Treatment of metal intoxication with chelating agents. *Med Lav (Italian Medical Laboratory)*, 1986, 77: 639-648.
91. Angle CR. Childhood lead poisoning and its treatment. *Annual Review Pharmacology Toxicology*, 1993, 32: 409-434.

92. Chisolm JJ Jr. BAL, EDTA, DMSA and DMPS in the treatment of lead poisoning in children. *Clinical Toxicology*, 1992, 30: 493-504.
93. Kosnett MJ. Succimer (DMSA). In: Olson KR (ed). *Poisoning & Drug Overdose*. 5<sup>th</sup> ed. California, McGraw-Hill's, 2006: 978-980.
94. Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Alternative Medicine Review*, 1998; 3: 199-207.
95. Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning, *Occupational Medicine*, 1996, 46: 41-48.
96. Chisolm JJ. Evaluation of the potential role of chelation therapy in treatment of low to moderate lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 1990, 89: 67-74.
97. Cory-Slechta DA. Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long term efficacy. *Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1988, 246: 84-91.
98. Liebelt EL, Shannon MW. Oral chelators for childhood lead poisoning. *Pediatric Annals*, 1994, 23: 616-626.
99. Jorgensen FM. Succimer: the first approved oral lead chelator. *American Family Physician*, 1993, 48: 1496-1502.
100. Mann KV, Travers JD. Succimer, an oral chelator. *Clinical Pharmacology*, 1991, 10: 914-922.
101. Blanus M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: Therapeutic and experimental aspects. *Current Medical Chemistry*, 2005, 12: 2771-2794.
102. Shannon M, Graef J, Lovejoy FH. Efficacy and toxicity of D-penicillamine in low-level lead poisoning. *Journal of Pediatrics*, 1988, 112: 799-804.

103. Liebelt EL, Shannon MW. Oral chelators for childhood lead poisoning. *Pediatric Annals*, 1994, 23: 616-626.
104. Flora SJS, Bhattacharya R, Vijayaraghavan R. Combined therapeutic potential of meso 2, 3 dimercaptosuccinic acid and calcium disodium edetate in experimental lead intoxication in rats. *Fundamental Applied Toxicology*, 1995, 25: 233-240.
105. Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzales-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut K M, Junco-Munoz P, Dart RC, Aposhian MM. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. *Toxicology*, 1995, 97: 23-38.
106. Mortensen ME, Walson PD. Chelation therapy for childhood lead poisoning. *Clinical Pediatrics (Phila.)*, 1993, 32: 284-291.
107. İmre Z. Toksikoloji Ders Kitabı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayını, 1988.
108. CDC, Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services, Preventing Poisoning in Young Children, Atlanta, Georgia, 1991: 53-54
109. Levan der OA, Morris VC, Ferretti RJ. Filterability of erythrocytes from vitamin E-deficient lead-poisoned rats. *Journal of Nutrition*, 1977, 107: 363-372.
110. Dhawan M, Flora SJ, Tandon SK. Preventive and therapeutic role of vitamin E in chronic plumbism. *Biomedical and Environmental Science*, 1989, 2: 335-340.
111. Patra RC, Swarup D, Dwivedi SK. Antioxidant effects of  $\alpha$ -tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology*, 2001, 162: 81-88.
112. Young IS, Woodside IS. Antioxidants in health and disease. *Journal Clinical Pathology*, 2001, 54: 176-186.

113. Dhawan M, Kachru DN, Tandon SK. Influence of thiamine and ascorbic acid supplementation on the antidotal efficacy of thiol chelators in experimental lead intoxication. *Archives Toxicology*, 1988, 62: 301-304.
114. Simon JA, Hudes ES. Relationship of ascorbic acid to blood lead levels. *The Journal of American Medical Association*, 1999, 281: 2289-2293.
115. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radical Biology Medicine*, 1990, 8: 281-291.
116. Kowluru RA, Engerman RL, Kern TS. Diabetes-induced metabolic abnormalities in myocardium: effect of antioxidant therapy. *Free Radical Research*, 2000, 32: 67-74.
117. Othman AL, El-Missiry MA. Role of selenium against lead toxicity in male rats. *Biochemical and Molecular Toxicology*, 1998, 12: 345-349.
118. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Medical Journal*, 2004, 45: 776-788.
119. Flora GJ, Seth PK. Beneficial effects of S-adenosyl-L-methionine on aminolevulinic acid dehydratase, glutathione, and lipid peroxidation during acute lead-ethanol administration in mice. *Alcohol*, 1999, 18: 103-108.
120. Çaylak E, Halifeoğlu İ. Kurşunun çocuklardaki antioksidan enzimler üzerine etkileri ve antioksidanların tedavi edici/koruyucu rolü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2010, 53: 159-173.
121. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Alternative Medicine Review*, 2002, 7: 22-44.
122. Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, Hammond TC, Matthews RH. N-actylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress. *Toxicology*, 1996, 108: 57-64.

123. Ercal N, Treeratphan P, Hammond TC, Matthews RH, Grannemann N, Spitz D. *In vivo* indices of oxidative stress in lead-exposed C57BL:6 mice are reduced by treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or N-acetylcysteine. *Free Radical Biology and Medicine*, 1996, 21: 157-161.
124. Çaylak E, Halifeoğlu İ, Aydın S, Telo S, Bulmuş O, Çelik H. The effects of sulfur-containing compounds on total antioxidant capacity levels of liver, kidney and brain in lead-exposed rats. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2007, 27: 823-828.
125. Banner WJr, Koch M, Capin DM, Hopf SB, Chang S, Tong TG. Experimental chelation therapy in chromium, lead, and boron intoxication with N-acetylcysteine and other compounds. *Toxicol and Applied Pharmacology*, 1986, 83: 142-147.
126. Llobet JM, Domingo JL, Corbella J. Comparison of the effectiveness of several chelators after single administration on the toxicity, excretion and distribution of cobalt. *Archives Toxicology*, 1986, 58: 278-281.
127. Ottenwalder H, Simon P. Differential effect of N-acetylcysteine on excretion of the metals Hg, Cd, Pb, and Au. *Archives Toxicology*, 1987, 60: 401-402.
128. Hjortso E, Fomsgaard JS, Fogh-Andersen N. Does N-acetylcysteine increase the excretion of trace metals (calcium, magnesium, iron, zinc and copper) when given orally? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 39: 29-31.
129. Çaylak E, Aytekin M, Halifeoğlu İ. Antioxidant effects of methionine, alpha-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats. *Experimental Toxicologic Pathology*, 2008, 60: 289-294.
130. Carreau JP. Biosynthesis of lipoic via unsaturated fatty acids. *Methods in Enzymology*, 1979, 62: 152-158.



131. Reed LJ. Multienzyme complexes. *Accounts of Chemical Research*, 1974, 7: 40-46.
132. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology Medicine*, 1995, 19: 227-250.
133. Sivaprasad R, Nagaraj M, Varalakshmi R. Combined efficacies of lipoic acid and 2,3-dimercaptosuccinic acid against lead-induced lipid peroxidation in rat liver. *Journal Nutrition Biochemistry*, 2004, 15: 18-23.
134. Moini H, Packer L, Saris NE. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology Applied Pharmacology*, 2002, 182: 84-90.
135. Gürer H, Özgunes H, Öztezcan S, Ercal N. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radical Biology Medicine*, 1999, 27: 75-81.
136. Sumathi R, Baskaran G, Varalakshmi P. Effect of DL  $\alpha$ -lipoic acid on tissue redox state in acute cadmium challenged tissues. *The Journal of Nutrition Biochemistry*, 1996, 7: 85-92.
137. Gürer H, Neal R, Yang P, Oztezcan S, Ercal N. Captopril as an antioxidant in lead-exposed Fischer 344 rats. *Human Experimental Toxicology*, 1999, 18: 27-32.
138. Gürer H, Ozgunes H, Saygin E, Ercal N. Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2001, 41: 397-402.
139. Tandon SK, Flora SJ, Singh S. Influence of pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>) on lead intoxication in rats. *Industrial Health*, 1987, 25: 93-96.
140. McGowan C. Influence of vitamin B<sub>6</sub> status on aspects of lead poisoning in rats. *Toxicology Letters*, 1989, 47: 87-93.
141. Lcvinsky BV. All about humate effects and benefits. Wcb site: (<http://www.humic.com/>). 1997, 12 Nisan 2010.

142. Stevenson F. Humus Chemistry, Wiley, New York, 1982, 1: 2.
143. Levinsky B. Leonardit, <http://klinoptilolit.wordpress.com/leonardit/>, 16 Nisan 2012.
144. Dizman M. Humik asit ve insan sağlığı. <http://hümikasit.blogspot.com>. 7 Mayıs 2010.
145. Pettit RE. Organic matter, humus, humates, humic acid, Fulvic acid and Humin. [http://www.calciumproducts.com/articles/Dr. Pettit Humate.pdf](http://www.calciumproducts.com/articles/Dr._Pettit_Humate.pdf) lth. 20 Haziran 2012.
146. MacCarthy P. Royal society of chemistry In: Ghabbour EA, Davies G. (Eds.) *Humic Substances: Structures, Models and Functions*, Cambridge, UK, 2001: 19-30.
147. Stevenson FJ. Humus Chemistry: Genesis, Composition and Reactions, 2<sup>nd</sup> ed. New York, Wiley Interscience, 1994.
148. Faust RH. Humic acid humates. Website: (<http://www.agrihelp.com/humates.htm>). 1996, 13 Mart 2010.
149. Anonim. The effects of humates on crops  
Website: <http://www.organicapproach/humates.htm>. 2002, 12 Mart 2010.
150. Anonim. H mik maddeler. <http://www.koyuncular.com/urun/h mikmadde.asp>. 20 Mayıs 2012.
151. Kurkova M, Klika Z, Klikova CH, Havel J. Humic acids from oxidised coal I. Elemental composition, titration curves, heavy metals in HA simplex, nuclear magnetic resonance spectra of HAs and infrared spectroscopy. *Chemosphere*, 2004, 54: 1237-1245.
152. Islam KMS, Schuhmacher A, Gropp JM. Humic acid substances in animal agriculture. *Pakistan Journal Nutrition*, 2005, 4: 126-134.

153. Choppin GR, LabonneWall N. Comparison of two models for metal-humic interactions. *Journal Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1997, 221: 67-71.
154. Spark KM, Weiis JD, Johnson BB. The interaction of a humic acid with heavy metals. *Australian Journal of Soil Research*, 1997, 35: 89-101.
155. Eren M, Deniz G, Gezen SS. Türkmen İ. Broyler yemlerine katılan humatlar besi performansi, serum minarel konsantrasyonu ve kemik külü üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2000, 47: 255-263.
156. Anonim. Hümik asitler ve kaynaklari. <http://www.izotar.com/teknik10.htm>. 21 Haziran 2012.
157. Terratol TM. Effects of humic acid on animals and humans, literature review and current research. <http://ebookbrowse.com/effects-of-humic-acid-on-animals-and-humans-pdf-d70212106>. 23 Nisan 2012.
158. Effects of Humic Acid on Animals and Humans An Overview of Literature and a Review of Current Research <http://www.humichealth.info/effects.html> 27 Mayıs 2011.
159. Golbs S, Fuchs V, Kühnert M, Polo C. Prenatal toxicological testing of humic acids on laboratory rats. *Archiv für Experimental Veterinarmedizin*, 1982, 36: 179-85.
160. Thiel KD, Helbig B, Klöcking R, Wutzler P, Sprössig M, Schweizer H. Comparison of the *in vitro* activities of ammonium humate and of enzymically oxidized chlorogenic and caffeic acids against type 1 and type 2 human herpes virus, *Pharmazie*, 1981, 36: 50-53.
161. Anonim. HuminTech. Huminfed-tierfutterzusätze veterinär medizin and huminsäure basierende produkte. <http://www.fulvic.de/049/animalfeeds/products/huminfed.html>, 2004, 15 Nisan 2011.

162. Kühnert VM, Bartels KP, Kröll S, Lange N. Huminsäurehaltige tierarzneimittel in therapie and prophylaxe bei gastrointestinalen erkrankungen von hund und katze. *Monatshefte fürVeterinarmedizin*, 1991, 46: 4-8.
163. CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products), Humic acid and their sodium salts (summary report). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/MRL/554/99-FİNAL, 1999.
164. Hümik asit ve insan sağlığı. <http://hümikasit.blogspot.com/> 22 Haziran 2012.
165. Stepchenko LM, Zhorina LV, Kravtsova LV. The effect of sodium humate on metabolism and resistance in highly productive poultry. *Nauchnye Doki Vyss Shkoly Biol Mauki*, 1991, 10: 90-95.
166. Mosley R. Field trials of dairy cattle. Non-published research. Enviromate, Inc. 1996.
167. Malinowska MH, Pietraszek D, Chabielska E. Influence of tolpa peat preparation on haemostasis in rat. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 1993, 50: 507-511.
168. Lotosh TD. Experimental bases and prospects for the use of humic acid preparations from peat in medicine and agricultural production. *Nauchnye Doki Vyss Shkoly Biol Nauki*, 1991, 10: 99-103.
169. Çetin N, Çetin E, Kocaoğlu Güçlü B.Yumurta tavuklarında rasyona ilave edilen humat ve organik asitlerin bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2006, 53: 165-168.
170. Banaszkievick W, Drobnik M. The influence of natural peat and isolated humic acid solution on certain indices of metabolism and of acid-base equilibrium in experimental animals. *Roczici Panstwowego Zakladu Higieny*, 1994, 45: 353-60.
171. TeraVitaTM. Humates in poultry and stock farming.  
[www.teravita.com/humates.2004](http://www.teravita.com/humates.2004). 23 Haziran 2011

172. Visser SA. Some biological effects of humic acids in the rat. *Acta Biologica et Medica Germanica*, 1973, 31: 569-581.
173. Fuchs V, Kuhnert M, Golbs S, Dedek W. The enteral absorption of iron (II) from humic acid-iron complexes in suckling piglets using radiolabelled iron ( $^{59}\text{Fe}$ ). *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 1990, 97: 208-209.
174. Trckova M, Matlova L, Hudcova H, Faldyna M, Zraly Z, Dvorska L, Beran V, Pavlik I. Peat as a feed supplement for animals: a review. *Veterinary Medicine Czech*, 2005, 50: 361-377.
175. Dabovich LA, Hulbert L, Rudine A, S. Kim F. II, McGlone JJ. Evaluation of nutraceutical effects on pig immunity: Effects of Promox. Southern Section ASAS Meeting. Pork Industry Institute, Department of Animal and Food Science, TexasTech University, Lubbock, 2003, 79409.
176. Enviromate TM. Effects of humic acid on animals and humans (literature review and current research). Effects of humic acid. <http://www.enviromateinc.com/effectsha.asp>. 20 Mayıs 2011.
177. Hayirli A, Esenbuğa N, Macit M, Laçin E, Karaoğlu M, Karaca H, Yıldız L. Nutrition practice to alleviate the adverse effects of stress on laying performance, metabolic profile, and egg quality in peak producing hens: I. The humate supplementation. *Asian Australasian Journal Animal Sciences*, 2005, 18: 1310-1319.
178. Yörük MA, Laçin E, Hayirli A, Yıldız A, Humat ve prebiyotiklerin farklı yerleşim sıklığında yetiştirilen Japon bıldırcınlarında verim özellikleri, yumurta kalitesi ve kan parametrelerine etkisi. *Yüzyüncü Yıl Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2008, 19: 15-22.

179. Çetin E, Güclü BK, Çetin N. Effect of dietary humate and organic acid supplementation on social stress induced by high stocking density in laying hens. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2011, 10: 2402-2407.
180. Köksal BH. Kanatli yemlerinde humatın kullanımı, *Veteriner Tavukçuluk Derneği Mektup Ankara*, 2008, 6: 6-12.
181. Anonim. Hümik asitler ve bağışıklık sistemi. <http://hümikasit13.blogspot.com/> 25 Haziran 2012.
182. Madej JA, Kuryszko J, Garbuliski T. The influence of long-term administration of Topa Peat Preparation on immune reactivity in mice. I. Morphological changes in the thymus. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 1993a, 50: 397-404.
183. Pukhova GG, Druzhina NA, Stepchenko LM, Chebotarev EE. The influence of sodium humate on animals irradiated with lethal doses. *Radiobiologia*, 1987, 27: 650-653.
184. Kuehnert M, Fuchs V, Golbs S. Chemical characterization and pharmacologic and toxicologic peculiarities of humic acid. *Archiv Experimentelle Veterinärmedizin*. 1982, 36: 169-177.
185. Taugner B. Tierexperimentelle untersuchungen über ein natriumhuminat-salicylsäure-bad. *Arzneimittelforschung*, 1963, 13: 329-333.
186. Jankowski A, Nienartowich B, Polanska B, Levandowicz-Uszynska A. A randomized blind study on the efficacy of tolpa torf preparation in the treatment of recurring respiratory tract infections. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 1993, 41: 95-97.
187. Iubitskaia NS, Ivanov EM. Sodium humate in the treatment of osteoarthritis patients. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 1999, 5: 22-24.

188. Kreutz Schlikekewey W. Effects of implanted bovine calcium hydroxyapatite with humate. *Archives Orthopaedic Trauma Surgery*, 1992, 111: 259-264.
189. Amosa Ya M, Kosyanova ZF, Orlov DS, Tikhomirova KS, Shinkarenko AL. Humic acids in the therapeutic muds with a special reference to their physiological activity. *Kurortol Fizioter*, 1990, 27: 1-6.
190. Schewe C, Klöcking R, Helbig B, Schewe T. Lipxygenase-inhibitory action of antiviral polymeric oxidation products of polyphenols. *Biomedica Biochim Acta*, 1991, 50: 299-305.
191. Iubitskala NS, Ivanov EM. Sodium humate in the treatment of osteoarthritis patients. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, Ilichebnoi Fizicheskoi Kultury*, 1999, 5: 22-24
192. Klöcking R, Spröbig M. Antiviral properties of humic acids. *Experientia*, 1972, 28: 607-608.
193. Klöcking R, Sprobig M. Wirkung von ammonium humat auf einige virüs-zell-systeme. *Zeitschrift für Allgemeine Mikrobiologie*, 1975, 15: 25-30.
194. Thiel KD, Klöcking R, Helbig B. In vitro Untersuchungen zur antiviralen Aktivität enzymatisch oxidierte o-Diphenolverbindungen gegenüber Herpes simplex Virus Typ1 und Typ2. *Zentralblatt Für Bakteriologie, Mikrobiologie Und Hygiene. 1. Abt. Originale B, Hygiene*, 1976, A234:159-169.
195. Laub R. The chemically induced inhibition of HIV-1 replication. Laub BioChem Corp. [www.laubiochem.com](http://www.laubiochem.com/) <http://www.laubiochem.com/.1995>. 18 May 2011.
196. Klöcking R, Spröbing M, Wutzler P, Thiel KD, Helbing B. Antiviral wirksame huminsäuren und huminsäureähnliche polymere. *Zeitschrift Für Physiotherapie*, 1983, 33: 95-101.

197. Schols D, Wutzler P, Klöcking R, Helbig B, De Clercq E. Selective inhibitory activity of polyhydroxycarboxylates derived from phenolic compounds against human immunodeficiency virus replication. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1991, 4: 677-685.
198. Neyts J, Snoeck R, Wutzler P, Cushman M, Klöcking R, Helbig B, Wang P, de Clercq E. Antiviral chem. *Chemotherapy*, 1992, 3: 215-222.
199. Anonim Humik Asit ve İnsan Sağlığı.  
<http://leonardit.webnode.com.tr/news/humik-asit-'in-insan-sa%C4%9Flı%C4%9Fina-etkileri/> 09.07.2012
200. Schultz H. Investigations on the viricidaleffects of humic acids in peat-mull (in German). *Deutsche Tierarztliche Wochenschrift*, 1965, 72: 294-297.
201. Riede UN, Zeck-Kapp G, Freudenberg N, Keller HU, Seubert B. Humate induced activation of human granulocytes. *Virchows Archiv B, Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 1991, 60: 27-34.
202. Skinner JJ, Izat AL, Waldroup PW. Fumaric acids enhances performance of broiler chicks. *Poultry Science*, 1991, 70: 1444-1447.
203. Thomson JL, Hinton M. Antibacterial activity on formic and propionic acids in the diet of hens on salmonellos in the crop. *British Poultry Science*, 1997, 38: 59-67.
204. Huck TA, Porter N, Bushell ME. Effect of humates on microbial activity. *Journal of General Microbiology*, 1991, 137: 2321-2329.
205. Maslinski C, Fogel WA, Andrzejewski W. An examination of humate stimulated liver functions. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 1993, 50: 413-416.
206. Visser SA. Effect of humic substances on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Science of the Total Environment*, 1987, 62: 347-354.



207. Hedges IJ, Oades JM. Comparative organic geochemistries of soils and marine sediments. *Organic Geochemistry*, 1997, 27: 319-361.
208. Schnitzer M. Khan SU. Humic Substances in the Environment. Marcel Dekker, New York. 1972: 57-60.
209. Cezikova J, Kozler J, Madronova L, Novak J, Janos P. Humic acids from coals of the north-bohemian coal field II. Metal-binding capacity under static conditions. *Reactive and Functional Polymers*, 2001, 47: 111-118.
210. Çelik C. Zeytin Karasuyundan Hümik Asit (Ha) Ve Fulvik Asitlerin (Fa) Eldesi Ve Karakterizasyonu, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010.
211. Stackhouse RA, Benson WH. The effect of humic acid on the toxicity and bioavailability of trivalent chromium. *Ecotoxicology Environ Safety*, 1989, 17: 105-111.
212. National Research Council. Nutrient Requirements of Poultry. 9<sup>th</sup> Ed. National Academy Press, Washington, DC. 1994.
213. Klocking R. Giftung und endgiftung von schwermetallen durch huminsäuren. *Archiv Experimentele für Veterinärmedizin*, 1980, 34: 389-393.
214. Bailey CA, White KE, Domke SL. Evaluation of menefee humate on the performance of broilers. *Poultry Science*, 1996, 75: 84.
215. Federova LA, Dudinov VM, Levinsky BV. Experimental and commerical application of potassium/sodium humate (gumat) at State Production Company Fowl Farm"Severny", Bratsk, Eastern Siberia, [http://www.alt.irkutsk.ru/humate/result\\_e.html](http://www.alt.irkutsk.ru/humate/result_e.html), 1998. 28.01.2010.

216. Yörük MA, Gül M, Hayırlı A, Macit M. The effects of supplementation of humate and probiotic on egg production and quality parameters during the late laying period in hens. *Poultry Science*, 2004, 83: 84-8
217. Parks C, Ferket PR, Thomas LN, Grimes JL. Growth performance and immunity of turkeys fed high and low crude protein diets supplemented with menefee humate. *Poultry Science*, 1986, 75: 138-143.
218. Özçelik D, Toplan S, Dariyerli N, Gülyaşar T, Dursun Ş. Dietle alınan kurşunun eritrosit osmotik direnç ve kan viskozitesine etkilerinin araştırılması. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2000, 31: 129-133.
219. Erdoğan Z, Erdoğan S, Aksu T, Baytok E. The effects of dietary lead exposure and ascorbic acid on performance, lipid peroxidation status and biochemical parameters of broilers. *Turkish Journal Veterinary Animal Sciences*, 2005, 29: 1053-1059.
220. Rahman S, Joshi MV. Effect of lead toxicity on growth and performance of broilers. *Tamilnadu Journal Veterinary and Animal Sciences*, 2009, 5: 59-62.
221. Ergin O, İsa C, Nuh O, Güray E. Effects of dietary humic substances on egg production and egg shell quality of hens after peak laying period. *African Journal of Biotechnology*, 2009, 8: 1155-1159.
222. Macit M, Çelebi Ş, Esenbuga N, Karaca H. Yumurtacı tavuk rasyonlarına farklı oranlarda katılan humatların performans, yumurta kalitesi ve yağ asidi kompozisyonu üzerine etkileri. III. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, Adana, 2005.
223. Küçükersan S, Küçükersan K, Çolpan İ, Göncüoğlu E, Reisli Z, Yeşilbağ D. The effects of humic acid on egg production and egg traits of laying hen. *Veterinary Medicine Czech*, 2005, 50: 406-410.

224. Yalcın S, Şehu A, Onbaşlılar EE, Şahin T. Broiler rasyonlarına humat ve probiyotik ilavesinin performans üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2003, 50: 239-244.
225. Özçelik H, Yalçın S. Broyler rasyonlarında L-karnitin ve sodyum humat kullanımı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004, 51: 63-69.
226. Karaoğlu M, Macit M, Esenbuğa N, Durdağ H, Turgut L, Bilgin ÖC. Effect of supplemental humate at different levels on the growth performance, slaughter and carcass traits of broilers. *International Journal Poultry Science*, 2004, 3: 406-410.
227. Ceylan N, Çiftçi İ, İlhan Z. Büyütme faktörü antibiyotiklere alternatif yem katkılarının etlik piliçlerde besi performansı ve bağırsak mikroflorası üzerine etkileri. *Turkish Journal Animal Sciences*, 2003, 27: 727-733.
228. Rahman S. Joshi MV. Effect of lead toxicity on growth and performance of broilers. *Tamilnadu Journal Veterinary and Animal Sciences*, 2009, 5: 59-62.
229. Fick KR, Ammerman CB, Miller SM, Simpson CF, Loggins PE. Effect of dietary lead on performance, tissue mineral composition and lead absorption in sheep. *Journal Anita Sei*, 1976, 42: 515.
230. Cupo MA, Donaldson WE. Effect of lead and niacin on growth and serotonin metabolism in chicks. *Journal Nutrition*, 1988, 118: 107-113.
231. Bakalli RI, Pesti GM, Ragland WL. The magnitude of lead toxicity in broiler chickens. *Veterinary and Human Toxicology*, 1995, 37: 15-19.
232. Tancho A. The effect of humic acid supplement on egg performance and egg quality of laying hen during 28-47 weeks of age. 30<sup>th</sup> Anniversary Kaset Ladkrabang, 24-26 June 1999, <http://www.kmitl.ac.th/agritech30/example.doc> 22 Mayıs 2012.

233. Wang Q, Kim HJ, Cho JH, Chen YJ, Yoo JS, Kim IH. Effects of supplemental humic substances on egg production and quality in laying hens. *Poultry Science*, 2007, 86: 519.
234. Köksal BH, Küçükersan MK. Yumurta tavuğu rasyonlarına ilave edilen humat ve bitki ekstraktı karışımının performans ile bazı kan parametrelerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012, 59: 121-128.
235. Yalçın S, Ergün A, Erol H, Yalçın S, Özsoy B. The usage of L-carnitine and humate in laying quail diets. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2005, 53: 361-370.
236. Meluzzi A, Simoncini F, Sirri F, Vandi L, Giordani G. Feeding hens diets supplemented with heavy metals (chromium, nickel and lead). *Arch. Geflügelk*, 1996, 60: 119-125.
237. Hallak AK, Baykov B, Kirov K. Influence of lead and cadmium on productivity of laying-hens, Isah-2007 Tartu, Estonia.
238. Hanafy MM, El-Sheikh AMH. The effect of dietary humic acid supplementation on some productive and physiological traits of laying hens. *Egypt Poultry Science*, 2008, 28: 1043-1058.
239. Saly J, Baranova D, Tuckova M, Kusev J, Sevcikova Z, Neuschl J, Palenak L. The influence of lead on egg production and calcium metabolism in layers and newly hatched chickens. *Acta Veterinaria Beograd*, 2000, 50: 321-329.
240. Kocabağlı N, Alp M, Acar N, Kahraman R. The effects of dietary humate supplementation on broiler growth and carcass yield. *Poultry Science*, 2002, 81: 227-230.
241. Özçelik D, Dursun Ş, Kahraman R, Kocabağlı N, Alp M. Broyler yemine katılan toksik elementlerin performansa ve bazı doku konsantrasyonlarına etkisi 1. Kurşun. *Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 1999, 30: 63-66.

242. Öztürk E, Coşkun İ. Effects of humic acids on broiler performance and digestive tract traits. 57th Annual Meeting of European Association For Animal Production (EAAP), Antalya, Book of Abstracts 2006, 12: 301.
243. Morgan GW, Edens FW, Thaxton P, Parkhurst CR. Toxicity of dietary lead in Japanese quail. *Poultry Science*, 1975, 54: 1636-1642.
244. Stone CL, Soares JH Jr. The effect of dietary selenium level on lead toxicity in the Japanese quail. *Poultry Science*, 1976, 55: 341-349.
245. Macit M, Çelebi Ş, Kaya H, Esenbuğa N, Karaoğlu M. Değişik oranlarda humat içeren rasyonların ve canlı ağırlığın yumurtacı tavuklarda performans ve yumurta kalite özellikleri üzerine etkileri. IV. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, Bursa, 2007, 252-256.
246. Eren M, Gezen SS, Deniz G, Orhan F. Effects of liquid humate supplemented to drinking water on the performance and eggshell quality of hens in different laying periods. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2008, 159: 91-95.
247. Abo-Egla, El-Samra H, İsmail FSA, Abd El-Ghany FA, Assar MH, Effect of humic acid and bio-mos supplementation on egg production and quality parameters in local hens. *Journal Animal and Poultry Production, Mansoura University*, 2011, 2: 55-63.
248. Gordon N, Brown S, Khosla V. Lead poisoning. A comprehensive review and report of a case. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 1979, 47: 500-512.
249. Kocian J. Metabolizmus kalcia a kost. *Avicenum Praha*, 1978, 26-78.
250. Berg LR, Nordstrom JO, Ousterhout LE. The prevention of chick growth depression due to dietary lead by increased dietary calcium and phosphorus levels. *Poultry Science*, 1980, 59: 1860-1863.

251. Levander OA. Lead toxicity and nutritional deficiencies. *Environmental Health Perspectives*, 1979, 29: 115-125.
252. Garlich JD. Symposium: Egg shell quality. *Poultry Science*, 1982, 61: 2004-2005.
253. Balnave D, el-Khatib NU, Zhang D. Calcium and carbonate supply in the shell gland of hens laying eggs with strong and weak shells and during after a rest from lay. *Poultry Science*, 1992, 71: 2035-2040.
254. Basauri JG. Neglected minerals improve eggshell quality. *World Poultry*, 1998, 14: 16-17.
255. Šály J, Baranová D, Pešek L, Ševčíková Z, Koščík D, Šutiak V, Neuschl J, Kremeň J. Effect of lead on health and productivity of layers. *Bulletin Veterinary Institute Pulawy*, 2004, 48: 75-80.
256. Yörük MA, Laçın E, Hayırlı A, Yıldız A. Humat ve prebiyotiklerin farklı yerleşim sıklığında yetiştirilen Japon bıldırcınlarında verim özellikleri, yumurta kalitesi ve kan parametrelerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2008, 19: 15-22.
257. Schwartz J, Landrigan PJ, Baker KL. Lead induced anemia: Dose responderelationships and evidence for a threshold. *American Journal of Public Health*, 1990, 80: 165-170.
258. Berny PJ, Cote M, Buck WB. Low blood lead concentration associated with various biomarkers in household pets. *American Journal of Veterinary Research*, 1994, 55: 55-62.
259. Lynch GP, Jackson KD, Kiddy CA, Smith DF. Responses of young calves to low doses of lead. *Journal of Dairy Science*, 1976, 59: 1490-1494.

260. Roscoe DE, Nielsen SW, Eaton HD, Rousseau JE. Chronic plumbism in rabbits: Acomparision of three diagnostic tests. *American Journal of Veterinary Research*. 1975, 36: 1225- 1229.
261. Hubermont G, Buchet JP, Roels H, Lauwerys R. Eifect of short-term administration of lead to pregnant rats. *Toxicology*, 1976, 5: 379-384.
262. Hilliard EP, Poole DBR, Collins JD. Accidental lead intoxicatioii of cattle: Further evidence of an interference in heme biosynthesis. *British Veterinary Journal*, 1973, 6: 389-403.
263. Lynch GP, Smith DF, Fishcr M. Physiological responses of calves to cadmium and lead. *Journal Animal Science*, 1976, 42: 410-421.
264. Şanlı C, Hizel S, Albayrak M. Kurşun ve çocuk sağlığı. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 2005, 14: 4 -70.
265. Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, Hammond TC, Matthews RH. N-acetylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress. *Toxicology*, 1996, 108: 57-64.
266. Fujita H, Nishitani C, Ogawa K. Lead, chemical porphyria, and heme as a biological mediator. *Tohoku Journal Experimental Medicine*, 2002, 196: 53-64.
267. Zaki MS, Mostafa S, Awad I. Some studies on lead toxicity in merino sheep. *Journal of American Science*, 2010, 6: 128-131.
268. Durgut R, Koç A, Gonenci R, Bal R, Çelik S, Guzel M, Altuğ M, and Atesoglu E. Effects of high dose lead toxication on liver, kidneys, heart, brain and blood in rabbits: an experimental study. *Journal of Applied Biological Sciences*, 2008, 2: 11-18.
269. Joone GK, Dekker J, van Rensburg CE. Investigation of the immunostimulatory properties of oxihumate. *Zeitschrift Naturforsch*, 2003, 58: 263-267.

270. Altınsaat Ç, Uzun M, Sulu N, Öztürkmen. Kobaylarda kurşun asetat uygulamasının bazı hematolojik değerler üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1997, 44: 249-258.
271. Mazicioğlu MM, Kaynar L, Çetin A, Mumcuoğlu H, Saraymen R, Karadağ ÖK. Endüstriyel kurşuna maruz kalmanın pıhtılaşma sistemi üzerine etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2008, 30: 150-156.
272. Livens FR. Chemical-reactions of metals with humic material. *Environmental Pollution*, 1991, 70: 183-208.
273. Hammock D, Huang CC, Mort G, Swinehart JH. The effect of humic acid on the uptake of mercury (II), cadmium (II), and zinc (II) by Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) eggs. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2003, 44: 83-88.
274. İpek H, Avcı M, İriadam M, Kaplan O, Denek N. Effects of humic acid on some hematological parameters, total antioxidant capacity and laying performance in Japanese quails. *Archiv für Geflügelkunde*, 2008, 72: 56-60.
275. Al-Saleh I. Biochemical and clinical consequences of lead poisoning. *Medicinal Research Reviews*, 1994, 14: 415-486.
276. Lavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Calabrese EJ. Effects of low doses of dietary lead on red blood cell production in male and female mice. *Toxicology Letters*, 2003, 137: 193-199.
277. Ahmed WM, Shalaby SI. Some enzymatic activity in sera and uterine homogenates in buffalo and cows during some reproductive phases and disorders. *Indian Journal of Animal Science*, 1993, 63: 1248-1253.



278. Khan MZ, Szarek J, Krasnodebska-Depta A, Koncicki A. Effects of concurrent administration of lead and selenium on some hematological and biochemical parameters of broiler chickens. *Acta Veterinaria Hungarica*, 1993, 41: 123-137.
279. Randhawa SS, Singh G, Nauriyal D, Brar RS. Comparative evaluation of therapeutic trials in experimentally induced lead toxicosis in crossbred calves. *Bovine Practice*, 1995, 29: 136-138.
280. Elayat W, Bakheetf MS. Effect of chronic lead toxicity on liver and kidney functions. *Journal of Medical Laboratory Science*, 2010, 1: 29-36.
281. Suleman M, Khan MA, Hussain Z, Zia MA, Roomi S, Rashid F, Iqbal A, Ishaq R. Effect of lead acetate administered orally at different dosage levels in broiler chicks. *African Journal of Environmental Science and Technology*, 2011, 5: 1017-1026.
282. Amal R, El-Hameed A, Shalaby SIA, Mohamed AH and Sabra HA. Effect of oral administration of lead acetate on some biochemical and hormonal parameters during pregnancy in baladi goats. *Global Veterinaria*, 2008, 2: 301-307.
283. El-Tohamy MM, Hamam AM, Ali UA. Reproductive efficiency of buffalo-cows and its relationship with some heavy metals in the soil. *Egyptian Journal of Applied Science*, 1997, 12: 75-88.
284. Abd El RA, Maged M, Yassin, Nahed M, Aasi A, Rokaya M. Blood, serum glucose and renal parameters in lead-loaded albino rats and treatment with some chelating agents and natural oils. *Turkish Journal of Biology*, 2007, 31: 25-34.
285. Suradkar SG, Ghodasara DJ, Vihol P, Patel J, Jaiswal V, Prajapati KS. Haemato-biochemical alterations induced by lead acetate toxicity in wistar rats. *Veterinary World*, 2009, 2: 429-431.

286. Allouche L, Hamadouche M, Touabti A, Khennouf S. Effect of long-term exposure to low or moderate lead concentrations on growth, lipid profile and liver function in albino rats, *Advances in Biological Research*, 2011, 5: 339-347.
287. Singh B, Dhawan D, Garg ML, Mangal PC, Chand B, Trehan PN. Impact of lead pollution on the status of other trace metals in blood and alterations in hepatic functions. *Biological Trace Element Research*, 1994, 40: 21-29.
288. İbrahim NM, Eweis EA, El-Beltagi HS, Abdel-Mobdy YE. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2012: 41-46.
289. Abd El Rahiem AA, Maged MY, Nahed MAA, Rokaya MA. Blood, serum glucose and renal parameters in lead-loaded albino rats and treatment with some chelating agents and natural oils. *Turkish Journal of Biology*, 2007, 31: 25-34.
290. Öztürk E, Ocak N, Turan A, Erener G, Altop A, Cankaya S. Performance, carcass, gastrointestinal tract, meat quality traits and selected blood parameters of broilers fed diets supplemented with humic substances. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2012, 92: 59-65.
291. Avci M, Denek N, Kaplan O. Effect of humic acid at different levels on growth performance, carcass yields and some biochemical parameters quails. *Journal Animal and Veterinary Advances*, 2007, 6: 1-4.
292. Kaya CA, Tuncer SD. The effects of humates on fattening performance, carcass quality and some blood parameters of broilers. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2009, 8: 281-284.
293. Tunç MA, Yörük MA. Hüyük asitlerin koyunlarda rumen ve kan parametreleri ile protozoon sayısı üzerine etkisi. *Kafkas Univiversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012, 18: 55-60.

294. Abd EL-Galil K, El- Dean AZ, Bassiouni AA, Abu El-Soud KM, Effect of feeding on polluted diets with lead on laying hens, Proceeding of First Scientific Environmental Conference, Zagazig University, 2006: 13-23.
295. Diehl KH. Content of lead in tissues and organs of laying hens and in their eggs in the vicinity of a source of emission of organic lead compounds. *Inaugural-Dissertation, Justus Liebig Universität, Giessen*, 1984, 157: 18.
296. Darrell W. Trampel, Paula M. Immerman, Thomas L. Carson, Julie A. Kinker, Steve M. Ensley. Lead contamination of chicken eggs and tissues from a small farm flock. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*, 2003, 15: 418-422.
297. Fick KR, Ammerman CB, Miller SB, Simpson CF, Loggins PE. Effect of dietary lead on performance, tissue mineral composition and lead absorption in sheep. *Journal Animal Science*, 1976, 42: 515-523.
298. Lewis LA, Poppenga RJ, Davidson WR, Fischer JR, Morgan KA. Lead toxicosis and trace element levels in wild birds and mammals at a firearms training facility. *Archives Environmental Contamination Toxicology*, 2001, 41: 208-214.
299. Uluözlü OD, Tuzen M, Mendil D, Soylak M. Assessment of trace element contents of chicken products from Turkey. *Journal of Hazardous Materials*, 2009, 163: 982-987.
300. Servi K, Kara H. Elazığ bölgesinde kesilen hayvanların dokularındaki kadmiyum ve kurşun düzeylerinin belirlenmesi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 1996, 12: 87-90.
301. Bilgili A, Kaya S, Doğan A. Sığırların et ve iç organlarında bazı ağır metal kalıntı düzeyleri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1993, 40: 292-300.
302. Jezierska B, Witeska M. The metal uptake and accumulation in fish living in polluted waters, soil and water. *Pollution Monitoring, Protection and Remediation*, 2006: 3-23.

303. Zralý Z, Písaříková B, Tračková M, Navrátilová M. Effect of humic acids on lead accumulation in chicken organs and muscles. *Acta Veterinaria Brno*, 2008, 77: 439-445.
304. Herzig I, Navratilova M, Suchy P, Vecerek V, Totusek J. Model trial investigating retention in selected tissues using broiler chicken fed cadmium and humic acid. *Veterinarni Medicina*, 2007, 52: 162-168.
305. Bartkowiak A, Opalinski S, Dobrzanski Z, Chojnacka K, Gorecki H. The effect of dietary humic aluminosilicate preparation on the content of cadmium and lead in muscle and liver of hens housed in free range system. *Animals and environment. XII<sup>th</sup> International Congress ISAH [International Society for Animal Hygiene]*, Warsaw, Poland, 2005, 2: 28-31.
306. Stackhouse RA, Benson WH. The effect of humic acid on the toxicity and bioavailability of trivalent chromium. *Ecotoxicology Environmental Safety*, 1989, 17: 105-111.
307. Herzig I, Hampl J, Docekalová H, Písaříková B, Vleck JV. The effect of sodium huminate on cadmium deposition in the organs of chickens. *Veterinary Medicine*, 1994, 39: 175-185.

**EKLER:****EK-1. ÖZGEÇMİŞ**

|                                      |                                                                                                                      |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>              |                                                                                                                      |
| Adı Soyadı                           | Hatice İSKENDER                                                                                                      |
| Doğum Tarihi                         | 01.01.1983                                                                                                           |
| Doğum Yeri                           | ARSİN                                                                                                                |
| Medeni Hali                          | Evli, 1 çocuklu                                                                                                      |
| Uyruğu                               | T.C.                                                                                                                 |
| Adres                                | Sağlık Yüksek Okulu Çayağzı Mah. ARTVİN                                                                              |
| Tel                                  | 0466 212 13 01                                                                                                       |
| Faks                                 | 0466 212 37 19                                                                                                       |
| E-mail                               | haticeiskender2011@hotmail.com                                                                                       |
| <b>EĞİTİM</b>                        |                                                                                                                      |
| Lise                                 | Atatürk Lisesi (2000) - TRABZON                                                                                      |
| Lisans                               | Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2001-2006) - ERZURUM                                                       |
| Yüksek Lisans                        |                                                                                                                      |
| Doktora                              | Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı (2007-2012) - ERZURUM |
| <b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>           |                                                                                                                      |
| İngilizce                            | Orta derecede                                                                                                        |
| <b>ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR</b> |                                                                                                                      |
| <b>İLGİLİ ALANLARI, HOBİLERİ</b>     |                                                                                                                      |

## EK-2.ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı**

**Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-131**  
**Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.**

22.10.2009  
ERZURUM

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**  
**VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**  
**25240 – Kampus / ERZURUM**

**İlgi : 20.10.2009 tarih ve 1148 sayılı yazı.**

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Armağan HAYIRLI'nın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yumurta Tavukçuluğu Ünitesinde yürütülecek olan **"Humik Asitin Ağır Metal Zehirlenmelerindeki Profilaktik, Koruyucu ve Tedavi Edici Etkinliği"** başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 20.10.2009 tarih ve 8 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 115 no'lu kararı ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Doç.Dr. Derviş ÖZDEMİR  
Başkan Vekili

**Toplantı Tarihi : 20.10.2009**

**Toplantı Sayısı : 8**

**KARAR N0 : 115-** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Armağan HAYIRLI'nın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yumurta Tavukçuluğu Ünitesinde yürütülecek olan **"Humik Asitin Ağır Metal Zehirlenmelerindeki Profilaktik, Koruyucu ve Tedavi Edici Etkinliği"** başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 20.10.2009 tarih ve 1148 sayılı yazıları ve ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

**Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Kampus/ERZURUM**  
**Telefon : 0-442-236 08 81 Fax : 0-442-236 08 80 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr**