

Kobaylarda Deriye Uygulanan "Krom Oksit"İN Böbrekler Üzerine Etkisi

Asuman H. GÜLER*
Zehra GENÇ**
Melahat DİRİCAN***
Bülent EDİZ****
Sumru ULUDAĞ*****
Kemal ÖZKAN*****

ÖZET

Krom (Cr) organizma için esansiyel bir elementtir. Ama fazla alındığında toksik etkileri görülebilir. Özellikle deride aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açan Cr, deriden emilime uğrayıp, sistemik etkilerde gösterebilir.

Bu araştırma, derisine krom oksit (CrO₃) uyulanan (n=25) ve uygulanmayan (n=25) kobay grupları üzerinde gerçekleştirildi. 21 gün CrO₃ uygulandıktan sonra, tüm kobayların serumlarında böbrek işlevlerini gösteren bazı biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, sodyum, potasyum klorür, kalsiyum, fosfor vb.) ölçüldü. Sonra glukoz ve üre ile bu parametrelerin korrelasyonları araştırıldı. Sonuçta, deriden absorbe olan kromun özellikle kan glukozu ve insülin üzerindeki etkilerine ikincil, bu parametrelerde değişimlere yol açtığı kanısına varıldı. Kromun böbrek üzerindeki zararlı etkilerinin ise minimal düzeyde olduğu gözlemlendi.

- * Doç. Dr.; (MD) Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.
** Dr.; (Ph. D) Uludağ Ü. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
*** Dr.; (MD) Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.
**** Arş. Grv.; (MS) Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik Bilim Dalı.
***** Arş. Grv.; (MS) Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.
***** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

SUMMARY

The Effects of Skin Applied Chromium Oxide on Kidneys of Guinea Pigs

Chromium (Cr) is an essential element for the organism, but when it is uptaken more then needed, toxic effects of it can be seen. Cr causes hypersensitivity reactions in the skin, particularly. In addition to this, it can be absorbed through the skin and result in systemic effects.

This investigation is performed on guinea pigs, which were divided into two groups respectively as the control group (n=25) and the chromium oxide (CrO₃) applied group (n=25). After the application of CrO₃ for 21 days, in all the sera of these guinea pigs, some parameters (urea, creatinin, sodium, potassium, chloride, calcium annd phosphorous etc.) indicating the kidney functions are measured. Then the correlations of these parameters with serum glucose and urea are investigated. In the result, we have obtained the idea that Cr, particularly affecting the blood glucose and insülin levels in serum, caused variations in the parameters mentioned above. While the harmful effects of Cr on the kidneys are observed to be minimum.

GİRİŞ

Çeşitli bileşikler içinde 3 değerlikli halde bulunan Cr organizma için esansiyel bir besin maddesidir. Çeşitli bölgelere göre insanların günlük krom alımı 50-200 mg arasında değişmektedir. Bu sınırlar içinde alınan Cr toksik sorunlar doğurmaz. Ama inhalasyon yoluyla veya deriden alınan Cr'un özellikle 6 değerlikli bileşikleri zaman içinde çeşitli hastalıklara yol açarlar. Hava yoluyla giren Cr, özellikle solunum yollarında irritasyon, bronkospazm, pnömoni ve bronşial karsinoma, burunda rinit, nazal septumda ülserasyon ve perforasyonu kadar giden olaylara neden olmaktadır¹. Deney hayvanlarında diyetle 10 mg/kg üzerinde verilen Cr(6) bileşikleri başlıca gastro-intestinal sistem (GİS), böbrekler ve hematopoetik sistemde etki gösterirler. Aynı miktarda doz parenteral yoldan verilirse, başlıca etki böbreklerde görülür. Böbreklerde glomerüller etkilenmez, sadece proksimal kıvrımlı tübüllerde harabiyet meydana gelir. Cr(3)'ün ise oral yoldan etkisi görülmemiştir. Ama intra venöz (iv) yoldan çok yüksek dozda (30 mg/kg = LD₅₀) Cr(3) verildiğinde toksik bulgular görülebilir².

İnsanlarda letal oral doz 50-70 mg/kg vücut ağırlığı (çözünür kromatlar için) arasında değişmektedir. İnsanlarda oral yoldan meydana gelen Cr zehirlenmelerinde de en çok karaciğer ve böbrek nekrozları, kan oluşturan organlarda toksik bulgular görülür³. Cr'un deri üzerindeki etkileri ise iki kısma ayrılabilir: 1) Lokal etkiler; aşırı duyarlılıktan egzamaya kadar giden bir dizi reaksiyonu kapsar. 2) Jeneralize etkiler; bunda deriden absorbe olan Cr'un vücutta oluşturduğu

sistemik etkiler söz konusudur. Deriden emilime uğrayan Cr(6), aynen parenteral veya oral yoldan alınan Cr(6) gibi toksik sistemik etkiler doğurur⁴. Bu çalışmada, kobayların sırt derisine uygulanan CrO₃'ün (Cr 6) deriden emilimi sonucu böbreklerde oluşturduğu sistemik etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle kobay serumlarında üre, kreatinin, glukoz, sodyum (Na), potasyum (K), klorür (Cl), inorganik fosfor (P_i), total kalsiyum (Ca_T) vb. gibi parametreler ölçülerek, gruplararası kıyaslanmış ve deriden absorbe olan Cr'un özellikle böbrek üzerindeki etkileri incelenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nde yetiştirilen kobaylar üzerinde gerçekleştirildi. Ağırlıkları 450-500 gr arasında değişen 50 tane kobay alındı. Bu kobaylar 25'erlik iki gruba ayrıldı. Tüm kobayların sırt derisi 3.5x3 cm boyutlarında jilette lasere edilerek traş edildi. Aynı odada ve aynı koşullarda iki ayrı bölmeye yerleştirilen bu kobay gruplarından birisine 21 gün süreyle 12 saatte bir % 5'lik krom oksit (CrO₃ - % 10, Riedel-DE Haen AG Seelze-Hannover) çözeltisi uygulandı. Bu işlem bir tahta çubuk ucuna sarılan pamuk, CrO₃ çözeltisine iyice batırıldıktan sonra lasere sırt derisine sürülerek gerçekleştirildi. Kontrol grubu kobayların lasere sırt derisi ise kendi halinde iyileşmeye bırakıldı. Deney süresinde CrO₃ uygulanan 3 kobay öldü. Diğerlerinin 21 gün sonunda giyotinle başları kesilerek, kanları toplandı ve serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlarda glukoz, "Glukoz Oksidaz" yöntemiyle (Biotrol Cat. No. AO2466-Fransa), üre "glutamat dehidrogenaz" kullanılan "Üreaz" yöntemiyle (Biotrol Cat. No. AO2374-Fransa), kreatinin "Alkali Pikrat (Jaffe reaksiyonu)" yöntemiyle (Coulter Reagent No. 9966128-A.B.D.), inorganik fosfor ise "amoniyum fosfomolibdat" oluşturma esasına dayanan yöntemle (Biotrol Cat. No. AO2477) "Technicon Instruments Corporation" firmasının (Tarrytown, New York-A.B.D.) "RA-1000" otoanalizöründe ölçüldü. Serum Na ve K değerleri "Integrating Flame Photometer-Model 227" (Evans Electroelenium Limited-İngiltere) cihazında saptandı. Serumda total Ca_T "kompleksometri" yöntemiyle⁵, Cl ise "Merkürimetrik" yöntemle⁶ ölçüldüler.

Elde edilen veriler gruplar arasında "Student's t testi" ile kıyaslandılar. Gene kontrol ve CrO₃ uygulanan gruplarda glukoz ve üre değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonları araştırıldı. Bu işlemlerde "IBM PS/2 MODEL 30 (U.K.)" bilgisayarından yararlanıldı.

BULGULAR

CrO₃ uygulanan grupta saptanan serum ortalama glukoz, üre ve kreatinin değerleri kontrollere kıyasla önemli derece (sırasıyla P<0.05, < 0.05, <0.001)

düşük bulundu (Tablo: I). Elektrolit değerleri istatistiksel açıdan iki grupta da pek farklı değildi. Yalnız CrO_3 uygulanan kobaylarda Na/K oranının istatistiksel açıdan önemli derecede azaldığı gözlemlendi (Tablo: II).

Tablo: I - CrO_3 Uygulanan Kobaylarla Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Serum Ortalama Glukoz, Üre ve Kreatinin Değerlerinin Kıyaslanması

Ölçülen Değerler	G r u p l a r		P
	Kontrol $\bar{X} \pm \text{SH}$ (n= 25)	CrO_3 Grubu $\bar{X} \pm \text{SH}$ (n= 22)	
Glukoz (% mg)	216.70 \pm 28.80	140.60 \pm 5.80	< 0.05
Üre (% mg)	52.90 \pm 4.60	40.13 \pm 3.80	< 0.05
Kreatinin (% mg)	0.73 \pm 0.06	0.43 \pm 0.06	< 0.001

Tablo: II - CrO_3 Uygulanan Kobaylarla Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Serum Na, K, Cl, Ca_T , P_i Değerleri ve Na/K Oranlarının Karşılaştırılması

Ölçülen Değerler	G r u p l a r		P
	Kontrol $\bar{X} \pm \text{SH}$ (n= 25)	CrO_3 Grubu $\bar{X} \pm \text{SH}$ (n= 22)	
Na (mEq/L)	135.90 \pm 1.00	136.43 \pm 2.75	> 0.05
K (mEq/L)	6.44 \pm 0.70	7.06 \pm 0.31	> 0.05
Cl (% mg)	107.80 \pm 2.97	107.56 \pm 2.23	> 0.05
Ca_T (% mg)	10.49 \pm 0.18	10.40 \pm 0.34	> 0.05
P_i (% mg)	7.55 \pm 0.81	6.55 \pm 0.44	> 0.05
Na/K (% mg)	25.80 \pm 2.38	20.22 \pm 1.12	< 0.05

Korrelasyon çalışmalarımız sonucunda, glukozla üre arasında, kontrol grubunda hiç ilişki bulunamazken, CrO_3 uygulananlarda bu ilişkinin biraz arttığı gözlemlendi. Glukoz-kreatinin ve glukoz-Cl ilişkisinin her iki grupta da benzer değerlerde olduğu görüldü. Ama Na, K, Ca_T , P_i ve Na/K ile glukoz arasında kontrol grubunda saptanan pozitif ilişkilerin, CrO_3 'li grupta kayboldukları saptandı (Tablo: III). Üre-kreatinin korrelasyonunun CrO_3 'li grupta arttığı görüldü. Üre-Na ilişkisinin ise CrO_3 'li grupta kontrollere kıyasla azalmasına karşın devam ettiği gözlemlendi. Üre ile K ve Cl arasında CrO_3 'li grupta herhangi bir ilişki bulunamazken, Üre- Ca_T ve Üre- P_i arasındaki ilişkilerin CrO_3 'li kobaylarda önemli derecede arttığı gözlemlendi (Tablo: IV).

Tablo: III - Kontrol ve CrO₃ Uygulanan Gruplarda Serum Glukoz Değerlerinin, Diğer Parametrelerle Korrelasyonları

Serum Glukoz Değerleri İle Kıyaslanan Parametreler	G R U P L A R			
	Kontrol (n = 25)	P	CrO ₃ 'li grup (n = 22)	P
Üre	y = 224.9 - 0.15 X r = 0.03	> 0.05	y = 151.7 - 0.27 X r = 0.18	< 0.05
Kreatinin	y = 161.2 + 75.54 X r = 0.16	< 0.05	y = 148.6 - 18.7 X r = 0.18	< 0.05
Na	y = 1336.74 - 8.23 X r = 0.29	< 0.05	y = 145.83 - 0.03 X r = 0.01	> 0.05
K	y = 24.55 + 29.82 X r = 0.73	< 0.001	y = 146.38 - 0.81 X r = 0.04	> 0.05
Cl	y = 5.3 + 1.96 X r = 0.20	< 0.05	y = 53.22 + 0.81 X r = 0.31	< 0.05
Ca _T	y = -159.41 + 35.86 X r = 0.22	< 0.05	y = 118.86 + 2.08 X r = 0.12	> 0.05
P _i	y = 13.02 + 26.99 X r = 0.75	< 0.001	y = 135.65 + 0.75 X r = 0.06	> 0.05
Na/K	y = 315.22 - 3.81 X r = 0.32	< 0.05	y = 12.6 + 17562.87 X r = 0.03	> 0.05

Tablo: IV - Kontrol ve CrO₃ Uygulanan Gruplarda Serum Üre Değerlerinin Diğer Parametrelerle Korrelasyonları

Serum Üre Değerleri İle Kıyaslanan Parametreler	G R U P L A R			
	Kontrol (n = 25)	P	CrO ₃ 'li grup (n = 22)	P
Kreatinin	y = 14.54 + 52.24 X r = 0.68	< 0.001	y = 17.45 + 52.95 X r = 0.80	< 0.001
Sodyum	y = 263.17 - 1.54 X r = 0.33	< 0.05	y = 7053 - 0.22 X r = 0.01	< 0.05
K	y = 44.22 + 1.35 X r = 0.21	< 0.05	y = 43.75 - 0.51 X r = 0.04	> 0.05
Cl	y = 106.25 - 0.49 X r = 0.32	< 0.05	y = 54.19 - 0.13 X r = 0.08	> 0.05
Ca _T	y = 54.25 - 0.12 X r = 0.01	> 0.05	y = 7.09 + 3.17 X r = 0.29	< 0.05
P _i	y = 57.62 - 0.61 X r = 0.11	> 0.05	y = 59.34 - 2.92 X r = 0.34	< 0.05
Na/K	y = 67.93 - 0.58 X r = 0.29	< 0.05	y = 43.81 - 0.18 X r = 0.05	> 0.05

TARTIŞMA

Bu yüzyılın başlarında kromatlar ve kromik asit, bazı deri lezyonlarının tedavisinde kullanılıyordu. Bu hastalarda ölümler sonucunda "akut nefrit" olaylarının sıkça görülmeye başlaması üzerine, krom'la tedavi edilen bu hastaların idrar ve böbrek işlevleri açısından incelenmişlerdir. Bu hastaların idrarlarında albumin, hyalen ve granüler silindirler ve eritrositlerin çıktığı sonra da oligüri meydana geldiği saptanmıştır. Yapılan otopsiler sonucu tübüler nekroz olduğu ama glomerüllerin etkilenmediği görülmüştür⁷. Bir başka çalışmada ise, 1.5-10 gr potasyum dikromat içerek intihar girişiminde bulunan kişilerde, ilacı içtikten birkaç saat sonra "akut toksik gastroenterit" ve bunu takiben de "arteryel hipotoni" meydana geldiği saptanmıştır. 2-4 gün içinde de bütün hastalarda oligüri, anüri ve hiperhidrasyonla giden "akut böbrek yetmezliği" ve "akut toksik hepatit" bulguları ortaya çıktığı saptanmıştır⁸. Endüstriyel alanda, cildi çok miktarda Cr'la temas eden kişilerde de böbrek harabiyeti olduğu gözlenmiştir. Özellikle geniş bir deri hasarı olan (laserasyon vs.) bölgeler yoğun kromatla temas ederse, böbrek harabiyetinin daha çok olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi olasılıkla laserasyona bağlı olarak bu böbreklerden Cr emiliminin artmasıdır⁴.

Cr endüstrisinde çalışan işçiler üzerinde yapılan bazı araştırmalar sonucu⁹⁻¹¹, böbrek hastalığına bağlı mortalite artışı saptanamamıştır. Sadece bir araştırmacı, böbrek üzerinde Cr(6)'nın etkilerini doza bağlı olarak arttığını göstermiştir¹². Bu çalışmada, Cr(6) kullanım süresi ve dozu arttıkça idrarda β -glukuronidaz, protein ve lizozim miktarlarında artış olduğu belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise, idrarda β_2 -mikroglobin (β_2 -MG) düzeyleri 0.3 mg/L ve üzerinde bulunan işçilerde Cr'la temas süresi ve idrardaki β_2 -MG düzeyleri arasında ilişki olduğu belirlenmiştir¹³.

Deney hayvanlarında Cr'un en iyi bilinen etkisi insülin üzerine olmaktadır. Bu etki Cr verilen hayvanlarda, glukozu yanıt olarak insülin cevabında azalma ve glukoz toleransında düzelme şeklinde belirlenmiştir^{14,15}. Sağlıklı ve Cr'u yeterli olan insanlarda glukoz yüklemesini veya insülin enjeksiyonunu takip eden dönemde Cr, kanda akut olarak artar^{16,17}. Erişkin yaşta başlayan diabetli hastalarda ise Cr yanıtı ancak Cr tedavisinden sonra görülebilmektedir¹⁸⁻²⁰. Bu araştırmalar sonucunda, Cr'un insülin üzerinden serum glukoz düzeyleri üzerine etkili olduğu söylenebilir. Cr insülinin periferik etkinliğini artırmaktadır²¹. Cr verildiğinde bir cins "hiperinsülinemi" meydana gelir ve insüline bağlı etkiler organizmada görülür. İşte bizim araştırmamızda da, CrO₃ uygulanan grupta kan glukoz düzeylerinin önemli derecede düşük bulunması bu görüşü desteklemektedir (Tablo: I). Ürenin hasta kobaylarda azalması iki nedenle olabilir: a) İnsülin etkinliğinin artması sonucu protein yapımının artması ve katabolizmasının azalması, b) Böbreklerde meydana gelen olası akut tübüler nekroza sekonder anüri, hiperhidrasyon ve hemodilüsyon. Ürenin kreatinle birlikte serumda düşük bulunması bu görüşü destekleyen bir bulgudur.

Çalışmamızda serum Na ve K değerlerinde herhangi bir fark bulunmayışı da gene artan insülin etkisiyle açıklanabilir. Hücre zarında "glukoz taşıyıcı protein (GTP)" ve "Na-K ATPaz pompası" birbirlerine yakın olarak bulunurlar. Na-K ATPaz pompası, ATP hidrolizi sonucu açığa çıkan enerjinin yardımıyla 3 tane Na iyonunu dışarı çıkarır, 2 tane K iyonunu ise hücre içine sokar. Sonuçta Na, hücre dışında daha yüksek, K ise hücre içinde daha yüksek konsantrasyonda bulunur. GTP'de ise bir tane glukoz için, bir tane de Na için bağlanma yeri vardır. Na'un dışarda fazla bulunması sonucu, bir konsantrasyon gradyanı oluşur. Na hücre içine girmek için, GTP'ye devamlı baskı yapar. Glukoz ve Na'un ikisinde GTP'ye bağlandıktan sonra birlikte hücre içine girerler. Burada glukozun hücre içine girmesini sağlayan etken, hücre zarının iki yanında meydana gelen Na iyonu konsantrasyon gradyanıdır. Bu gradyanı sağlayan ise Na-K ATPaz pompasıdır. Özetle, insülin hücre zarındaki reseptörüne oturduktan sonra GTP aracılığıyla 1 molekül glukoz ve 1 tane Na iyonu içeri girerken, Na-K ATPaz pompası ile 2 tane K içeri, 3 tane Na dışarı atılır. Sonuçta bir molekül glukozun içeri taşınması esnasında 2 K iyonu içeri, net 2 tane Na iyonu da hücre dışına taşınmış olur²². Bu nedenle biz Cr uygulanan grupta, insülin etkisinin artması sonucu böbrek fonksiyonları bozulmuş olsa bile başlangıçta bunu göremeyebiliriz. Çünkü insülin etkisiyle K hücre içine gireceği için, hiperkalemi meydana gelmez. Çalışmamızda istatistiksel olarak önemli olmasa da Cr'lu grupta kontrollere göre K değerlerinin yüksek bulunması böbrek işlevlerinin biraz bozulduğunu göstermektedir. Aynı mekanizma nedeniyle Na hücre dışına atılacağı için, serum Na'unda azalma olmaz. Cl'da Na'la birlikte gittiği için değişmemektedir. Ama Na/K oranında CrO₃'li grupta saptanan azalma bir yerde böbreklerden fazla miktarda Na kaybedildiğini gösterebilir.

Akut böbrek bozukluğu sonucu Ca_T'de pek fazla değişme beklenmez. Akut olaylarda albümin'in yarı ömrü uzun olduğu için Ca_T'de azalma hemen gözlenmez. P_i'un artmayışının sebebi de olasılıkla hem Ca'un azalmaması hem de olası oligüri'ye sekonder meydana gelen hiperhidrasyondur.

Şekerle üre arasındaki korrelasyonun CrO₃'li grupta kontrollere kıyasla biraz artmış bulunması, kreatinin-şeker ilişkisinin ise değişmemesi, artan insülin aktivitesinin, protein metabolizmasındaki anabolizan etkisini gösterir. Kontrol grubunda var olan şeker-K ve şeker-Na/K arasındaki korelasyonların (sırasıyla r = 0.73, 0.32). CrO₃'li gruplarda kaybolması, insülin dışında bir ikinci faktörün olaya katıldığını düşündürmektedir. Aynı şekilde şeker-P_i korrelasyonunun hasta kobaylarda kaybolması ikinci faktörün böbrek bozukluğu olduğu fikrini destekler (Tablo: III): Üre ile kreatinin arasındaki korrelasyonun Cr'lu grupta artışı da hiperhidrasyonu destekler. Cr etkisi ile akut tübüler bozukluklarda, anüriye sekonder bir hiperhidrasyon olduğu çeşitli yayınlarda belirtilmektedir⁸.

Ayrıca Na, K, Cl ve Na/K üre arasındaki korrelasyonların Cr'lu kobaylarda kaybolması ve üre-P_i korrelasyonunun artması da böbrekte olay olduğunu gösterebilir (Tablo: IV).

Sonuç olarak deriden emilime uğrayan CrO_3 'ün etkilerini şöyle özetleyebiliriz: Cr, sistemik dolaşıma geçtikten sonra, insülinin periferal etkinliğini artırarak glukozun hücre içine çekilmesini artırmaktadır. Glukozla birlikte K^+ hücre içine girerken, Na ve Cl hücre dışına çıkarlar. Hipokalemi olmamasının sebebi olasılıkla, böbrek işlevlerinin bozulmasıdır. K retansiyona uğrayarak, hipokalemiyi kompanse etmiş olur. Bu nedenle biz K^+ u normal sınırlar içinde buluruz. Üre, kreatinin ve P_i 'da artış olmayışının sebebi de olasılıkla oligüriye sekonder meydana gelen hiperhidrasyondur. Ürenin artmayışında ikinci neden ise insülinin protein metabolizmasını artırması dolaylı olarak protein katabolizmasının azalmasıdır. Na'un normal sınırlarda kalmasının sebebi Na-K ATP az pompasıdır. Ama Na/K oranındaki azalma bize göreceli olarak vücuttan Na kaybı olduğunu gösterir.

Tüm bu bulgular CrO_3 'ün deriden emilerek, sistemik etkiler doğurabileceğini, böbrekte de bozukluk yaratabileceğini göstermiştir. Ama yukarıdaki verilere ek olarak idrar takibi yapılır ve insülin düzeyleri de saptanırsa, Cr'un böbrek üzerindeki etkilerinden daha kesin söz edilebilir, sanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. LANGARD, S.: A survey of respiratory symptoms and lung function in ferrochromium and ferrosilicon workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 46: 1-9, 1980 b.
2. LANGARD, S., HENSTEN-PETTERSEN, A.: Chromium toxicology. In: Systemic aspects of biocompatibility (ed. Williams, D.F.), CRC Press, Boca Raton, Florida 1981, Vol. 1, p. 144-161.
3. ALDERSON, M.R., RATTAN, N.S., BIDSTRUP, L.: Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br J. Ind. Med.*, 38: 117-124, 1981.
4. FREGERT, S.: Occupational dermatitis in a 10-year material. *Contact Dermatit.*, 1: 96-107, 1975.
5. ÖZKAN, K., TÜRKVAN, M.: Klinik Biyokimya Laboratuvarı Elkitabı. Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın No. 2, Seyhan Matbaası, Bursa 1975, s. 329.
6. TIETZ, N.W.: Fundamentals of Clinical Chemistry, Third Edition (ed. N.W. Tietz), W.B. Saunders Company Philadelphia 1986, p. 621.
7. KAUFMANN, D.B., DINICOLA, W., MACINTOSH, R.: Acute potassium dichromate poisoning. *Am. J. Dis. Child.*, 119: p. 374-376, 1970.
8. LUZHNIKEV, E.A., SHIMANKE, I.I., KOSTOMAROVA, L.G., MALYGINA, S.I., TRAKHTENGARTS, M.I.: Acute poisoning with chromium compounds. *Ter. Arkh.* 48(7): 121-125, 1976.

9. MAHLE, W., GREGORIUS, F.: Cancer of the respiratory system in the United States chromate-producing industry. *Public Health Rep.*, 63: 1114-1127, 1948.
10. SATOH, K., FUKUDA, Y., TORII, K., KATSUNO, N.: Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds. *J. Occup. Med.*, 23: 835-838, 1981.
11. TANDON, S.K., MATHUR, A.K., GAUR, J.S.: Urinary excretion of chromium and nickel among electroplaters and pigment industry workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 40: 71-76, 1977.
12. MUTTI, A., CAVATORTA, A., PEDRONI, C., BORGHI, A., GIAROLI, C., FRANCHINI, I.: The role of chromium accumulation in the relationship between airborne and urinary chromium in welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 43: 123-133, 1979.
13. LINDENBERG, E., VESTERBERG, O.: Urinary excretion of proteins in chromplaters, previously exposed chromplaters, and referents. *Scand. J. Work Environ. Health*, 9: 505-510, 1983b.
14. DOISY, R.J., STREETEN, D.H.P., FREIBERG, J.M., SCHNEIDER, A.J.: Chromium metabolism in man and biochemical effects. In: *Trace Elements in Human Health and Disease* (ed. A.S. Prasad). Academic Press, New York, London 1976, Vol. 2, p. 79-104.
15. LIU, V.J.K., MORRIS, J.S.: Relative chromium response as an indicator of chromium status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31: 972-976, 1978.
16. GLINSMANN, W.H., MERTZ, W.: Effect of trivalent chromium on glucose tolerance. *Metabolism*, 15: 510-520, 1966.
17. GLINSMANN, W.H., FELDMAN, F., J., MERTZ, W.: Plasma chromium after glucose administration. *Science*, 152: 1243, 1966.
18. LEVINE, R.A., STREETEN, D.H.P., DOSY, R.J.: Effects of oral chromium supplementation on the glucose tolerance of elderly human subjects. *Metabolism*, 17: 114-125, 1968.
19. HAMBIDGE, K.M.: Chromium nutrition in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 505-514, 1974.
20. BEHNE, D., DIEHL, F.: Relations between carbohydrate and trace element metabolism investigated by neutron activation analysis. In: *Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences. Proceeding of a symposium*, Bled, Yugoslavia, Vienna, International Atomic Energy Agency 1972, p. 407-414.
21. GÜLER, A.H., SALANTUR, E., ÖZMEN, H., ÖZKAN, K.: Serum chromium levels in diabetes mellitus. V. World Congress on Diabetes in the Tropics and Developing Countries, Karachi, Pakistan, December 14-17, 1990, *Handbook and Abstracts*, p. 26.

22. GUYTON, A.D.: Textbook of Medical Physiology, Seventh edition (ed. A.C. Guyton), W.B. Saunders Company (Merk Yayıncılık), İstanbul 1986, p. 144-148.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

16059 - Görükle / BURSA