

Farmasötik Toksikoloji 2014 – 2015

Metal Toksisitesi

Doç.Dr. Gül ÖZHAN

Metal maruziyetinin başlıca sebebi:

Hava, su ve toprağın,

- ✓ **doğal kaynaklar**
- ✓ **fosil kaynaklı katı ve sıvı yakıt kullanımı**
- ✓ **endüstriyel kullanım**

sonucu kirlenmesi.

Metal toksisitesinde rol oynayan başlıca mekanizmalar:

➤ Protein, amino asid ve enzimlere bağlanma

(tiyol, amino, histidil, karboksil, imidazol grupları ile reaksiyon)

➤ Esansiyel elementlerle yer değiştirme

(Örn: Pb Fe ve Zn ile yer değiştirerek “hem” metabolizmasını bozar)

➤ Serbest radikal oluşumu

(Örn: Fenton reaksiyonu)

➤ Karsinojenik, teratojenik, mutajenik, alerjik etki

(Örn: Metil Hg, As, Ni, Cr, Cd, Pb, Be...)

➤ Oksidasyon

(Örn: As^{+3} , As^{+5} den daha toksiktir; metalik Hg'nin Hg^{+2} 'ye oks.)

Biyolojik izlemede; kan, idrar, saç örnekleri ve biyokimyasal parametreler ...

Kan ve idrar yakın zamanlı maruziyet
akut toksik etki

Saç, tırnak uzun süreli maruziyet

Biyokimyasal parametreler

Pb maruziyetinde d-ALA ve porfirin tayini

Metal toksisitesinde ana başlıklar;

kullanım alanları ve maruziyet sebepleri

toksikokinetikleri

toksik etki mekanizmaları

akut ve kronik zehirlenme belirtileri

teşhisleri

tedavileri

KURŞUN (Pb)

Kullanım alanları ;

<i>Mürdesenk:</i>	Cam, emaye, akümülatör
<i>Sülüğen:</i>	Antipas boya, vernik, emaye, kristal ve akümülatör
<i>Kurşun sülfür:</i>	Seramik ve çömlekçilikte
<i>Üstübeç:</i>	Beyaz boya yapımında
<i>Kurşun kromat:</i>	Krom sarısı olarak boya yapımında
<i>Kurşun stearat:</i>	Plastik maddelerin sağlamlaştırılmasında
<i>Kurşun arsenat:</i>	İnsektisid
<i>Kurşun bazik iyodür ve asetat:</i>	Dermatolojide
<i>Kurşun naftenat:</i>	Bazı nemlendirici ilaçlarda
<i>Kurşuntetraetil ve kurşuntetrametil:</i>	Benzine sarsmayı önleyici

Günlük yaşamda olası maruziyet sebepleri;

Hava

Su

Sebze, meyve ve diğer gıdalar

Alkollü içkiler

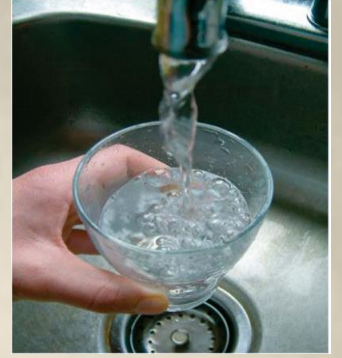
Emaye , seramik kap, konserve

Kozmetikler

Egzoz gazları

Su depoları, su boruları

Pb içeren boyalar ve bu boyalarla boyanmış malzemeler



Mesleki maruziyet durumları;

Pb ve Zn madenleri ile dökümhane işçileri

Akümülatör, Pb tuz ve boya fabrika işçileri

Emaye eşya, porselen, cam ve seramik fabrika işçileri

Vulkanize kauçuk endüstrisi işçileri

Ressamlar

Boyacılar

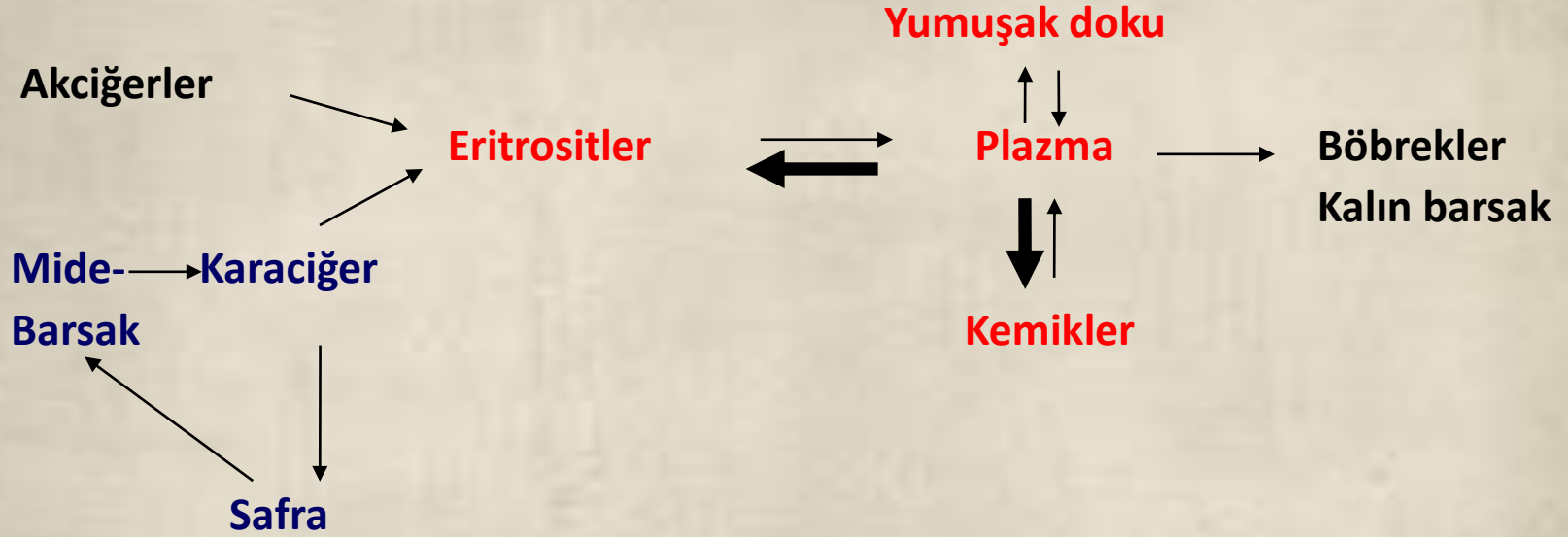
Marangozlar

Matbaa işçileri

Toksikokinetiği;

- ✓ Solunum yolundan emilim kolay (% 50-80)
- ✓ GI yoldan emilim düşük (% 8-10)
- ✓ **Çocuklarda GI emilim % 40-50 !**
- ✓ Organik Pb bileşikleri - özellikle lezyonlu deriden emilim ↑
- ✓ Fe, Zn, Cu ve Ca düzeyi ↓ Pb maruziyeti ↑
- ✓ %65'i idrar yoluyla atılır ve atılım çok yavaştır.
- ✓ Yumuşak dokularda yaşlılarda %10, gençlerde %30 birikir.

Pb öncelikle eritrositlere gevşek olarak bağlanır (%95) !



Pb'un alınışı, dağılımı ve depolanması

Kalsiyuma benzerliğinden dolayı kalsiyumca zengin dokulara dağılarak güç çözünen tersiyer fosfatları halinde bağlanarak depolanır.

- ✓ **Ca'a benzer, Ca gibi depolanır.**
- ✓ **Ca dengesini değiştiren tüm etkenler kandaki Pb düzeyini değiştirebilir !!!**
- ✓ **Pb tekrar mobilize olabilir, yıllar sonra zehirlenmeye yol açabilir.**
(Örn: metabolik asidoz, iyodür, paratiroid hormon, CaNa_2EDTA alımı vs.)
- ✓ **Çocuklarda çok daha hızlı mobilize olur.**
- ✓ **Kemik dokularında radyolojik incelemerde Pb tipik çizgiler şeklinde görülür.**
(Çizgi genişliği yüklenen Pb miktarı ile orantılıdır)
- ✓ **Pb'un tamamen eliminasyonu için en az 2 yıl gerekli.**
- ✓ **Pb depolarından dolayı kan ve idrardaki konsantrasyon nispeten sabittir.**
(Kan-Pb düzeyi önemli bir gösterge)
- ✓ **Doz-etki ilişkisinde, doz "kan-Pb düzeyi" ile ifade edilir.**

Etkisi;

- ✓ Proteinlere bağlanır, enzimleri etkisizleştirir.
- ✓ Hücre zarına hasar verir, sinirsel iletiyi bozar, hücrenin redoks dengesini bozar.
- ✓ Proksimal tübülde protein kompleksi yapar, **Pb nefropatisi** oluşur.

Sonuç;

SSS ve Düz kaslar;

Ensefalopati
Göz tembelliği
Pb koliği

Motorik sinir sistemi;

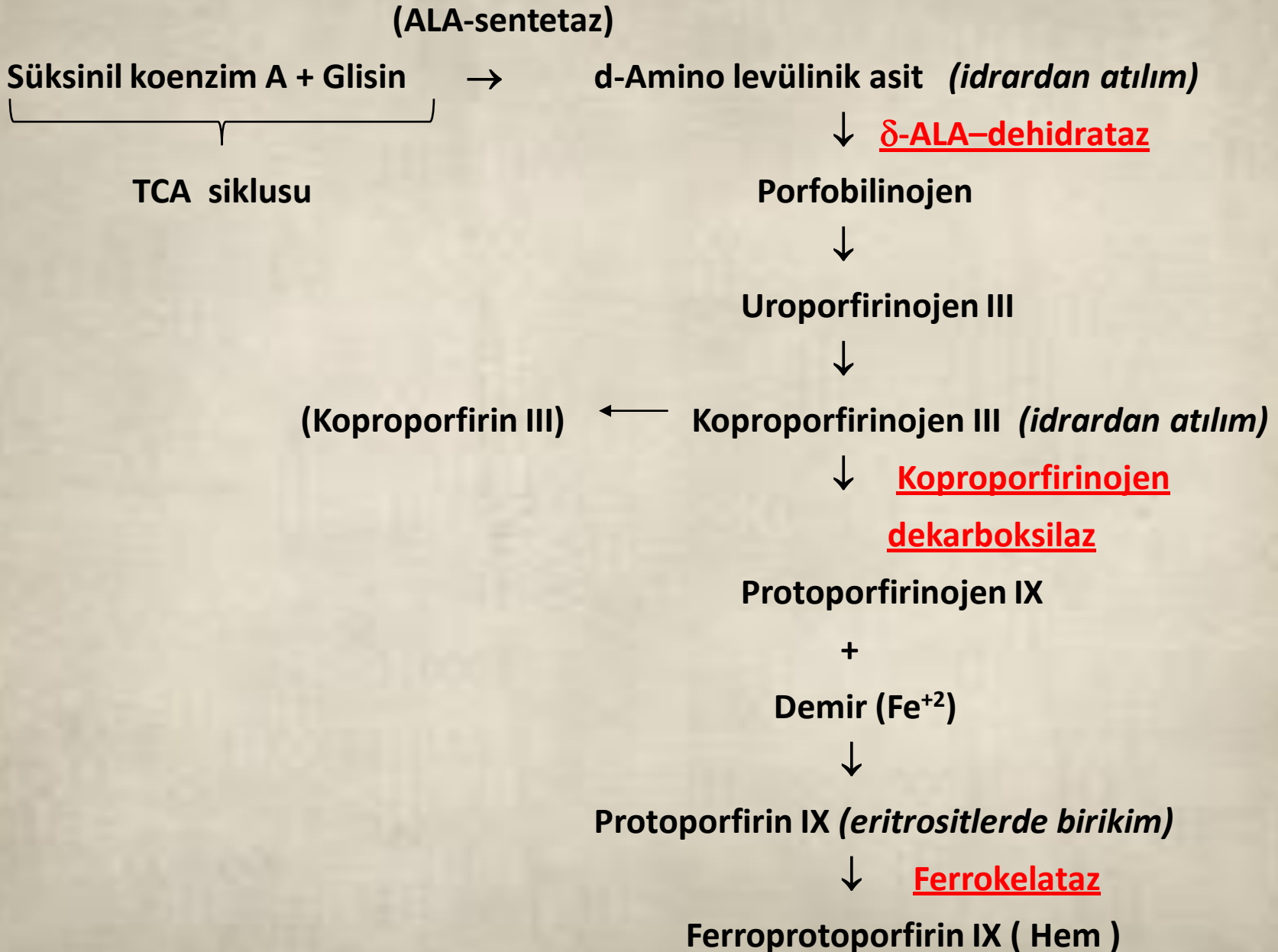
Pb felci
Elin karakteristik felçli görünümü

Hematopoetik sistem;

1-Hemoglobin sentezinin bozulması
2-Eritrositlerin parçalanması ve anemi



1-Hemoglobine etki



2-Eritrositlere etki

Na⁺/K⁺ pompasını bozar



eritrositlerde su-elektrolit alışverişini bozar



eritrositlerin su ve potasyum kaybetmesine neden olur.



eritrosit membranının yapısını bozar



eritrositlerin yaşam süreleri kısalır

Akut zehirlenme belirtileri;

- ✓ **Bulanti, kusma gibi gastrointestinal şikayetler**
- ✓ **Ağızda metalik tat**
- ✓ **Barsak kolikleri**
- ✓ **Diş etinde koyu gri-mavi renkli çizgiler**
- ✓ **Hipotansiyon**
- ✓ **Hipotermi**
- ✓ **Ağır karaciğer harabiyeti**
- ✓ **Böbrek hasarı**
- ✓ **SSS'de hasar**
- ✓ **Tetanik konvulsiyonlar**
- ✓ **Hemolitik anemi**

Kronik zehirlenme belirtileri;

- ✓ İştahsızlık
- ✓ Gİ şikayetler
- ✓ Ağızda metalik tat
- ✓ Zayıflama
- ✓ **Diş etlerinde Pb birikimi**
- ✓ Yüzde soluk gri renk
- ✓ **Anemi**
- ✓ **Düşük, ölü doğum ve infertilite**
- ✓ **Ensefalopati**
- ✓ **Hafıza kaybı**
- ✓ **Puberteye girmede gecikme**
- ✓ **Öğrenme güçlüğü**
- ✓ **Göz tembelliği**
- ✓ **Kurşun kolığı**
- ✓ **Kurşun felçleri**
- ✓ **Kronik nefropati**

Çocuklar için çok toksik!

- ✓ Daha çok 1-5 yaş zehirlenmeler
- ✓ Özellikle 18-24 aylık çocuklarda yüksek risk
- ✓ Düşük düzeylerde bile zeka ve büyüme fonksiyonlarında gerileme
- ✓ Belirti vermeden sessizce seyredilebilir, çoğu kez tanı konulamaz,
tedaviden yoksun kalınır
- ✓ Anemi, konvülsiyon, zihinsel gelişme geriliği, davranış bozuklukları,
karın ağrısı gibi semptomlar = Pb zehirlenmesi akla gelmeli
- ✓ Özellikle sanayi bölgelerindeki çocuklarda yüksek risk

Teşhis;

- ✓ Kanda Pb düzeyi
- ✓ İdrarda Pb düzeyi
- ✓ Kan ve idrarda δ -ALA tayini
- ✓ Kanda δ -ALA dehidrataz aktivitesi tayini
- ✓ Serbest eritrosit porfirinleri tayini
- ✓ Nörolojik testler (motor sinir iletim hızı)
- ✓ İdrarda koproporfirin III tayini
- ✓ Dokularda (saç, diş ve kemikler) Pb tayini
- ✓ İleri safhalar için nefrit tablosunun gözlemlenmesi

Tedavi;

✓ Acil ve destekleyici tedavi

✓ Antidot tedavisi $\text{CaNa}_2 \text{ EDTA}$ (Ca-disodyum etilen diamin tetraasetik asit)
D-penisilamin
DMSA (Dimerkaptosüksinik asit)

Pb düzeyi düşmez, belirtiler sabit kalırsa antidot tedavisine ara verilmelidir. Çünkü antidot da **nefrotoksik** etkili ve **ensefalopati** belirtilerini şiddetlendirebilir.

Pb-BAL kompleksi dayanıksız! Sadece akut Pb ensefalopatisinde $\text{CaNa}_2 \text{ EDTA}$ ile birlikte kullanılabilir.

Pb-tetraetil ve metil bileşikleri antidot tedavisine cevap vermez !

CİVA (Hg)

Oda sıcaklığında önemli ölçüde buharlaşır !

3 şekli;

metalik Hg

inorganik Hg bileşikleri

organik Hg bileşikleri

(Emilim, etki ve atılımda farklılıklar gösterirler)

Merküriyalizm - bilinen en eski meslek hastalığı

Kullanım alanları;

- Barometre, termometre, manometre, pil, floresan, Hg ve neon lamba yapımı
- Mücevhercilik, altın ve gümüş üretimi
- Bakterisid, fungusid
- Kağıt endüstrisi
- Petrokimya tesisleri
- Boya
- Diş hekimliğinde gümüş ile birlikte diş amalgamı yapımı
- Parmak izi ürünleri
- İnfrared dedektörler
- Fotoğrafçılık
- Parfüm üretimi
- Bronzlaştırıcı
- Tahta koruyucu

Günlük yaşamda olası maruziyet sebepleri;

- **Gıda yoluyla (özellikle balık, midye gibi su ürünleri)**
- **Mesleki zehirlenmeler**
- **Hg'lı lambaların, termometrelerin vs patlaması, kırılması**
- **Fungisid ve bakterisid olarak kullanımı**
- **Kazalar**
- **Maden yatakları, volkanik aktiviteler, fosil kaynaklı katı ve sıvı yakıtların yakılması**
- **Endüstriyel kullanım**

Toksikokinetiği;

Metalik Hg, oda sıcaklığında sıvı, kolay buharlaşır, buharı renksiz, kokusuz, fark edilmez.

Akciğerlerden %80 emilim.

İnce dağılmış halde deriden emilim.

Gİ sistemden çok az emilim (%0,01).

Esas olarak idrar ile atılır.

Katalaz enziminin etkisiyle Hg^{2+} ye (merkürü) oksitlenir, merkürü iyonlarının toksik etkileri görülür.

Eritrositlere ve SSS'ne affinitesi yüksek.

İnorganik Hg tuzları, suda çözünür, lipofiliktir, mukozadan emilirler.

Solunum yolu ile hızlı şekilde **sinir dokusunda** birikir.

Sindirim yolu ile **pankreas** ve **böbrek**te birikir.

Atılım “**zarar görmediği sürece**” **böbreklerden**dir.

Akut zehirlenmede böbrek hasar görür, atılım kalın barsaktan olur.

Metalik Hg’a göre GI yoldan emilim daha fazla (%7-15).

Organik Hg bileşikleri en toksik form.

Çevre ve insan sağlığı için önemli bir zehir.

3 ana formu;

aril Hg bileşikleri

uzun zincirli Hg bileşikleri

kısa zincirli Hg bileşikleri (metil- ve etil Hg)

Kısa zincirli organik Hg bileşikleri;

Kümülatif zehir !

oldukça **stabil**

aşırı **lipofilik**

biyolojik **yarılanma ömrü uzun**

Besin zincirinde birikir !

GI sistemden % 90-95 emilir.

Hızla eritrosit, böbrek, karaciğer, saç ve büyük oranda beyinde birikir.

SSS'de yüksek oranda bulunur, akut etkiler gözlenir.

Plasentadan geçer ! Fetus üzerine ciddi toksik !

Başta feçes olmak üzere safra, ter, salya ve sütle elimine olabilir.

Vücuttan çok yavaş atılır;

inorganik Hg'nın biyolojik yarılanma ömrü ~ 40 gün

metil Hg'nın ~ 70 gün

Etkisi;

Proteinlerin tiyol grupları ile çabuk reaksiyon !

Kuvvetli enzim inhibitörü !

Akut zehirlenme belirtileri;

- ✓ Ağızda metalik tat
- ✓ Şiddetli gastroenterit (dizanteriye benzer tablo!)
- ✓ Böbreklerde harabiyet, poliüri...oligüri...anüri
- ✓ Kalın barsak epitelinin iltihaplı dejenerasyonu, şiddetli kolit
- ✓ Boğazda kızarma, şişme, ağız ve boğazda ur (*stomatitis mercurialis*)
- ✓ Diş etlerinde koyu renkli Hg çizgileri, aşırı acılı yaralar

Organik Hg bileşikleri ile zehirlenmelerde SSS belirtileri karakteristik!

Huzursuzluk

Psikomotorik uyarılmalar

Tremorlar

Kramplar

Felç



Gİ sistem ve böbrek semptomları çok azdır.

Kronik zehirlenme belirtileri (merküriyalizm);

İlk belirtiler:

- ✓ **Şiddetli baş ağrısı ve baş dönmesi**
- ✓ **Ağızda metalik tat**
- ✓ **Tükürük bezlerinin şişmesi, fazla tükürük ifrazatı**
- ✓ **Zayıf gastroenterit**
- ✓ **Diş etlerinde siyah Hg sülfür toplanması**
- ✓ **Dişlerin dökülmeye başlaması**
- ✓ **Burun ve sinuslarda iltihaplanmalar**
- ✓ **Sürekli nezle hali**

Sonraları SSS' ne etkisiyle ilgili olan belirtiler:

- ✓ Korku ve aşırı sinirlilik
- ✓ Uykusuzluk
- ✓ Konuşma bozuklukları
- ✓ Konsantrasyon bozuklukları
- ✓ Hafıza kaybı
- ✓ Tremorlar
- ✓ Ölümle sonuçlanan ağır ensefalopati (%30)

Metalik ve inorganik Hg maruziyeti - akut zehirlenme belirtileri ön planda

Organik Hg maruziyeti - kronik zehirlenme belirtileri ön planda

Teşhis;

- ✓ Oliguri, albuminüri, oral mukozada şiddetli iltihaplanmalar
Hg ve fenol zehirlenmeleri

Eğer nefes ve idrarda fenol kokusu yoksa idrar (metalik ve inorganik) ve dışkıda (organik) Hg aranır.

- ✓ İdrarda tayin
- ✓ Saçta tayin

Tedavi;

✓ Acil ve destekleyici tedavi

✓ Antidot tedavisi

D-penisilamin, DMSA, BAL

Hafif zehirlenmelerde BAL. SSS'ne etki unutulmamalı !

Akut böbrek hasarında - D-penisilamin infüzyonu + hemodiyaliz

Organik bileşiklere kronik maruziyetteki nörolojik etkilerde etkili değil.

DMSA, metil Hg'nın beyin dokusundan eliminasyonunu arttırabilir.

N-asetil sistein tedavisi yararlıdır.

Ekolojik önemi;

Fosil kaynaklı petrol ürünleri, fungisid olarak kullanımları, kimyasal üretim, hastanede kullanım, endüstriyel atıklar vs !

Özellikle alkil Hg bileşiklerinin yüzey sularına, besin zincirine dahil olmaları ve birikmeleri önemli !!!

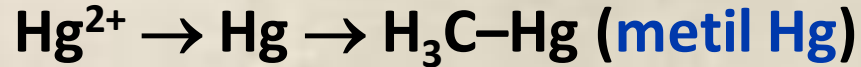
Fabrika artık sularının içerdiği **inorganik Hg** bileşiklerinin mikroorganizmalar tarafından **metillenmesi** !

Bu sulardaki balıkların yem olarak kullanılması !

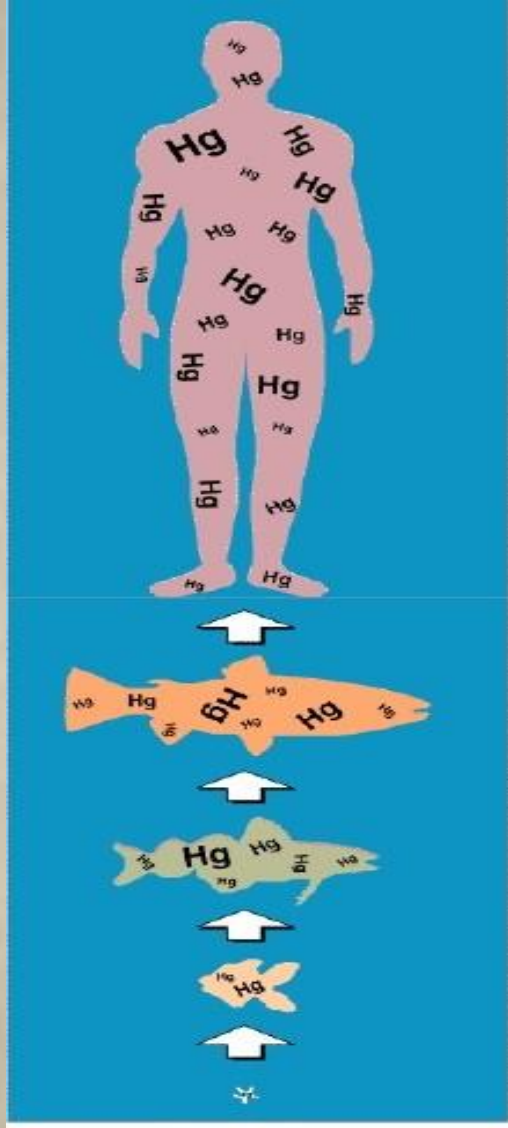
Doğrudan veya tavuklar, büyükbaş vs ile insana geçmesi !

Biokonsantrasyon faktörleri yüksek !

Civanın metilasyonu; balıkların barsak içeriğinde ve dış derilerinde enzimatik veya bakteriyel sentez



- hızla difüze olur
- besin zincirine girer
- suda yaşayan canlılarda proteinlere sıkıca bağlanır ve birikir.



Organik Hg bileşikleri;
dayanıklı,
lipofilik,
biyotransformasyonları yavaş,
dolayısıyla da bioakümülasyon potansiyelleri
oldukça yüksektir.

Bioakümülasyonun en çok etkilediği canlılar
suda yaşayanlardır.

Besin zincirinin her bir basamağında
bioakümülasyon katlanarak artar.

**1953 – 1960 Japonya-Minimata (Minimata hastalığı)
Epidemik zehirlenme ve 1000 den fazla ölüm**

**Fungusid olarak etil civa-p-toluen sulfonamid kullanılan tahıl ile
yapılan ekmeklerin yenmesi – Irak**

1956.....200 (70 ölüm)

1960.....1000 (200 ölüm)

1971.....6530 (459 ölüm)

KADMIYUM (Cd)

Kullanım alanları;

- ✓ Metalurji
- ✓ Paslanmaz alaşım ve metal kaplama yüzeyi yapımı
- ✓ Akümülatör ve pil üretimi
- ✓ Plastik sanayinde boya ve stabilizatör olarak
- ✓ Fotoğraf ekipmanları, lazer gibi ürünlerde
- ✓ Boya maddesi ve cila yapımı
- ✓ Pb, Cu ve Zn madenlerinin eritilmesi sonucu yan ürün olarak

Maruziyet sebepleri;

✓ evsel ve endüstriyel atıklar

✓ yiyeceklerin kontaminasyonu

*** En önemli çevre zehirlerinden.**

*** I.Dünya savaşı sırasında kalay yerine kullanılmış**

*** Besin ve tütünle alım önemli !**

*** Midye ve benzeri kabuklu deniz hayvanları ve balıkların böbrek ve karaciğerlerinde birikir. 10 $\mu\text{g/g}$ üstüne çıkabilir.**

*** Bir sigara'da 1-2 μg civarındadır.**

Toksikokinetiği;

- ✓ G.i. yoldan emilim az (%5)
- ✓ Solunum yoluyla emilim daha fazla (%50)
- ✓ Ca, Fe ve protein eksikliğinde emilim artar.
- ✓ **Metallotionine bağlanarak karaciğer ve özellikle böbrekte birikir.**
- ✓ Böbrekte depolanma 50'li yaşlara kadar artar, sonra düşer.
- ✓ Başlıca idrar ile atılır. Asidik idrar atılımı hızlandırır.
- ✓ Biyolojik yarılanma ömrü uzundur. Karaciğer 5-10, böbrek 16-33 yıl
- ✓ İdrardaki miktar maruziyet miktarından etkilenir (biyolojik tarama!)

Etkisi;

Protein denatürasyonu, enzim etkileşimi - akut zehirlenme belirtileri

Birikim - kronik zehirlenme belirtileri

Akut zehirlenme belirtileri;

Oral maruziyet;

Ağızda metalik tat, metabolik asidoz, çok şiddetli gastroenterit (karın ağrıları, kanlı kusmalar ve diare).

Solunum yolu maruziyeti;

Ağızda metalik tat, nefes darlığı, göğüs ağrısı, köpüklü ve kanlı balgamli öksürük.

CdO - 24 saatlik bir latent devresinden sonra, maruziyet derecesine bağlı olarak, çok kez ölümlle sonuçlanan, **toksik akciğer ödemi**.

Kronik zehirlenme belirtileri;

- ✓ Burun, geniz ve gırtlak mukozasında iltihaplı dejenerasyon sürekli nezle hali (***kadmiyum nezlesi***).
- ✓ Tat ve koku hissinin azalması.
- ✓ Rinit, amfizem, kronik bronşit.
- ✓ Diş minelerinin CdS den dolayı sararması.
- ✓ **Böbrek harabiyeti** (proteinuri).
- ✓ Anemi.
- ✓ Hipertansiyon.
- ✓ Testis atrofisi.
- ✓ Kemiklerin yumuşaması ve iskelet çarpıklıkları (**osteomalasi**).
- ✓ **Akciğer ve prostat kanseri.**
- ✓ **Teratojenik etki.**

Kronik zehirlenmelerde hedef organ böbrek tir.

Böbreklerde harabiyet irreversibl dir.

β_2 -mikroglobulin atılımı Cd'un böbrek harabiyetinin erken uyarısıdır.

Cd'un akciğer kanseri oluşturma riski As, Ni maruziyeti ve sigara kullanımı ile artar.

1964 - Japonya'da endüstriyel atıklar ile kirlenmiş su ve besinler nedeniyle kitlesel zehirlenme - "itai-itai" hastalığı



Teşhis;

İdrar veya kanda Cd düzeyi.

Diş etlerinde sarı renk (CdS birikimi).

Solunum fonksiyonlarında azalma.

İdrarda β_2 -mikroglobulin, total protein, kreatinin, aminoasid miktarı.

Tedavi;

✓ Acil ve destekleyici tedavi

✓ Antidot tedavisi

Metallotionine affinitesi nedeniyle Cd ile kelat oluşturmak zordur.

En uygunları: Ca-trisodyum dietilen triamin penta asetik asit (DTPA) ve CaNa_2EDTA 'dir.

BAL nefrotoksik etkiyi arttıracığı için kullanılmaz.

Düşük protein ve Ca diyeti, Cd maruziyetinin etkisini arttırır.

ARSENİK (As)

- Element halinde toksik değil, bileşikleri toksik.
- As^{+3} , As^{+5} den daha lipofilik ve toksiktir.
- As^{+5} bileşikleri organizmada As^{+3} bileşiklerine redüklenirler.

Tatsız, kokusuz, şeker benzer.

As_2O_3 kriminal zehirlenmelerde çok kullanılmıştır.

Kullanım alanları;

- ✓ kronik dermatoz tedavisinde,
- ✓ rodentisid olarak,
- ✓ bağ ve çam ormanlarında,
- ✓ sifilis tedavisinde,
- ✓ seramik, cam, boya, cila, emaye, vernik ve lastik sanayinde,
- ✓ deri tabakalanmasında,
- ✓ kimyasal savaş maddesi yapımında,
- ✓ termik santral, endüstri ve evlerdeki kömür ve fuel-oiller ile,
- ✓ siyanürle altın eldesinde,
- ✓ kriminal, intihar yada kaza sonucu zehirlenmelerde.

Toksikokinetiği;

Solunum, deri ve Gİ yolla emilir.

Önce karaciğerde sonra keratince zengin dokularda tiyol gruplarına bağlanarak birikir.

Emziren annelerden süt yoluyla bebeđe geçebilir.

İdrar ile atılır. Atılım oldukça yavaştır.

Etkisi;

- ✓ Proteinlerin **tiyol grupları ile reaksiyon**. Kuvvetli enzim inhibitörü !
- ✓ Fosfora benzerliği nedeniyle oksidatif fosforilasyonu inhibe eder, **ATP oluşumunu engeller**.
- ✓ İnorganik bileşikler mukozaya **aşındırıcı etkili**, emilim sonrası **oksidatif stresde artış**.
- ✓ Hücreye kolayca nüfus eder, kapilerde şiddetli lokal etki (**kapiler zehiri**).
- ✓ **Arsin gazı** hemoglobinle etkileşerek, eritrosit zarını parçar, hemolize yol açar, **sinir ve kan zehiridir**.

Akut zehirlenme belirtileri;

- ✓ Nefeste As kokusu, ağızda metalik tat.
- ✓ Şiddetli zehirlenmelerde:
Şiddetli bulantı, kusma, dolaşım şoku, ağır kollaps, ölüm.
- ✓ Yavaş seyreden vakalarda:
Boğazda ağrı, yutkunma güçlüğü ve aşırı susama.
Bulantı, kusma, şiddetli ve sancılı gastroenterit.
Koleraya benzer tablo (Pirinç suyuna benzeyen kanlı ishal).
Aşırı su, elektrolit ve protein kaybı ile kramplar ve koma.
İyileşme olsa da tırnaklarda beyaz çizgiler, **saç dökülmesi ve polineropati** görülür.
- ✓ İnhalasyonda:
Öksürük, göğüste ağrı ve solunum güçlüğü.

Kronik zehirlenme belirtileri;

✓ İştahsızlık, kilo kaybı, zayıf Gİ belirtiler.

✓ *As nezlesi.*

✓ Göz kapakları ve eklemlerde şişlikler.

✓ Deri hastalıkları;

Hiperkeratoz

As melanozu

✓ Tırnaklarda gri-beyaz çizgiler (*Mee's çizgisi*).

✓ Saçlarda bölgesel dökülmeler.

✓ *As polinöropatisi.*

✓ *Gangren.*

✓ Sarılıkla başlayıp siroz şeklinde gelişen karaciğer hasarı.

✓ *Kronik nefrit.*

✓ *Deri, karaciğer ve akciğer kanseri (IARC-I.Grup).*

Saç dökülmesi



Hiperkeratoz, gangren



As melanozu



Gangren



As polinöropatisi



Teşhis;

- ✓ **Kanda analiz (maruziyetten hemen sonra)**
- ✓ **İdrarda analiz (yakın zamanlı (1-2 gün) maruziyette)**
- ✓ **Saçta analiz (geçmiş maruziyette)**
- ✓ **Zehirlenen kişinin soluğunda sarımsak kokusu duyulması**

Ağır zehirlenmelerde bile ortaya çıkan belirtiler spesifik değildir. Çoğu kez besin zehirlenmesi, tifo yada kolera ile karıştırılabilir.

Tüm değerlerin yüksek kalması, zehirin tekrar tekrar alındığını gösterir.

Tedavi;

✓ **Acil ve destekleyici tedavi**

✓ **Antidot tedavisi**

Arsin gazı dışında akut durumlarda Dimerkaprol (BAL), Dimerkaptopropansülfonat (DMPS) ve D-penisilamin kullanılır.

Arsin gazı zehirlenmesine bağlı oligüri varsa kan değişimi ya da hemodiyaliz yapılmalıdır.

NİKEL (Ni)

Ni tetrakarbonil (Ni(CO)_4) önemli!

Kullanım alanları ve maruziyet sebepleri;

Paslanmaz çelik üretimi, elektrolizle kaplama, alkali pil (**şarj edilebilir pillerde** Cd ile birlikte), boya ve elektronik malzeme üretimi v.s.'de kullanılır.

Fosil kaynaklı sıvı yakıtların yanması sonucu **havada**, besin teknolojisi nedeni ile bazı **besin maddelerinde** (jelatin ve kabartma tozu gibi), sebze ve hububatlarında (soya vs), endüstriyel atıklarla kontaminasyon sonucu **sularda** bulunabilir.

Sigara dumanı önemli oranda Ni tetrakarbonil içerir.

Toksikokinetiği;

Solunum yolu ile absorbe olur.

Gİ ve deri yolu ile absorpsiyon yavaştır.

Böbrek, hipofiz, akciğer, deri, adrenal, over ve testislerde dağılır.

Metallotionin sentezini indükler.

Atılımı esas olarak idrarla olur.



Toksik etki mekanizmaları ve zehirlenme belirtileri;

- ✓ uzun süreli temasta (saat kayışı, yüzük vs) lokal iritasyon, alerjik dermatit (*nikel kaşıntısı*)
- ✓ kaplama sırasında Ni sülfat (NiSO_4)'dan dolayı el, kol ve yüzde kolay geçmeyen yaralar (*nikel tırmağı*)
- ✓ solunum yolu maruziyetinde iritasyon, akut alerji, anafilaktik reaksiyonlar, astım nöbetleri
- ✓ Konjuktivit, *Ni pnomokonyozu*, sinüzit, nazal polip, burun sinus boşluğunda *epitel kanseri*



Nikel tetrakarbonil ($\text{Ni}(\text{CO})_4$)

Petrol, lastik ve kauçuk endüstrisinde katalizatör olarak, saf Ni eldesi sırasında ara ürün olarak oluşur.

Solunum yollarına kuvvetli korosif etkili toksik bir gaz

Oldukça lipofilik

Nörolojik etkiler: SSS'ne etkili, delirium ve koma

Kronik maruziyetlerde akciğer kanseri

Teşhis;

İdrar ve plazmada Ni tayini

$\text{Ni}(\text{CO})_4$ - CO'den dolayı COHb konsantrasyon tayini

Tedavi;

Semptomatik tedavi

Antidot tedavisi : Na-dietilditiyokarbamat (Ditiyokarb) ve BAL



Alüminyum (Al)

Kullanım alanları; Kablo yapımı, uçak ve motor endüstrisi, metal alaşım, boyacılık ve kaplama, tıpta astrenjan, antiperspirant, gastrik antiasid olarak ...

Al_2O_3 - yeryüzündeki yaygın form, asit yağmurlarından dolayı biyolojik ekosistemlerde önemli derecede birikir.

Toksikokinetiği; Vücutta birikim yeri kemiklerdir.

- ✓ Florür absorpsiyonunu inhibe eder.
- ✓ Ca ve Fe absorpsiyonunu azaltır.
- ✓ Barsakta fosfor ile birleşir, **fosfat eksikliği ve osteomalazi** oluşur.

Zehirlenme belirtileri;

Öğrenme ve hafıza kaybı, tremor, zayıflık, ataksi, felç, ölüm

En önemli özelliği “bunama sendromu”

Dializ ensefalopatisi - bunaması

Osteomalazi

Berilyum (Be)

- ✓ İnhalasyon yolu ile akciğerlerde birikir.
- ✓ Başlıca toksik etki **akciğer üzerine ! Berilozis!**
- ✓ Cilt üzerine etki; dermatit, ülserasyon, allerjik reak., konjuktivit...
- ✓ **IARC – 2B grubu !**

Talyum (Tl)

- ✓ **Kronik maruziyetlerde;**
 - sağırılık**
 - uykusuzluk**
 - ayak ve ellerde ağrı**
 - saç dökülmesi**
 - körlük**
 - böbrek harabiyeti...**
- ✓ **Zehirlenmeden yaklaşık 7 hafta sonra tırnaklarda beyaz çizgiler.**

Baryum (Ba)

- ✓ **Yüksek dozlarda; felç, ölüm**
- ✓ **Düşük dozlarda; nefes alma-vermede zorluk**
kan basıncının artması
kalp ritminde değişiklik
kaslarda güçsüzlük ...