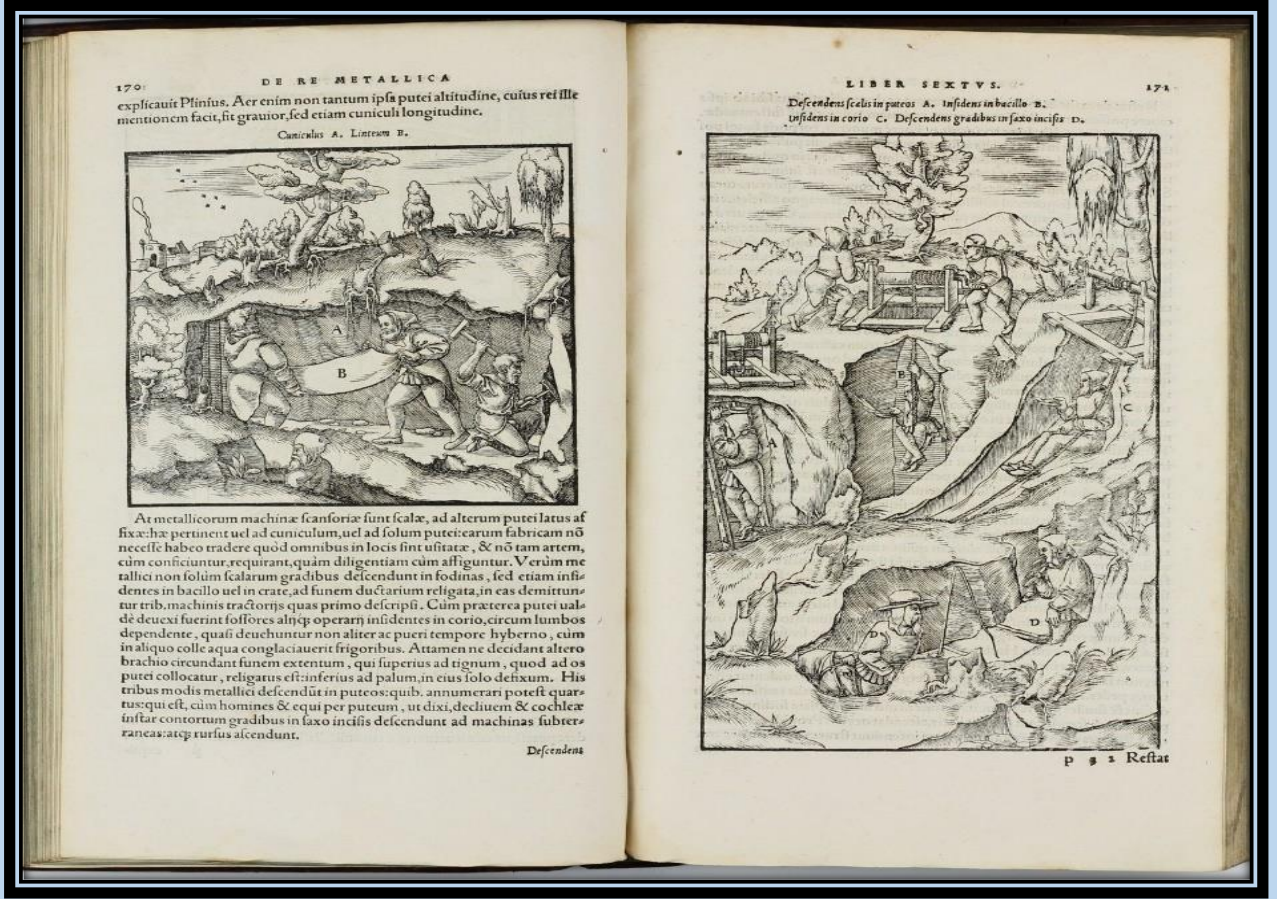


ÇEVRE VE İŞ SAĞLIĞINDA ÖZEL KONULAR: METALLER-1

EDİTÖRLER

FERRUH NİYAZİ AYOĞLU

AHMET ÖNER KURT



De Re Metallica, Georgius Agricola, 1556

HALK SAĞLIĞI UZMANLARI DERNEĞİ-2023

**ÇEVRE ve İŞ SAĞLIĞINDA ÖZEL KONULAR:
METALLER-1**

Editörler

Ferruh Niyazi Ayoğlu

Ahmet Öner Kurt

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, 2023



©Şubat 2023

ÇEVRE VE İŞ SAğLIğINDA ÖZEL KONULAR: METALLER-1

Sertifika No : 49624

Yayın No : 2023/1

ISBN : 978-605-72861-3-0

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları HASUDER'e aittir. Kaynak gösterilerek eğitim amacıyla alıntı yapılabilir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Kitap içeriisindeki görüşlerin sorumluluğu yazara aittir.

Yayıncı

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER)

Adres: Korkut Reis Mah. İlkiz Sok. 17/2 Çankaya/Ankara

<http://www.hasuder.org.tr>

Cumhuriyetimizin 100. yılına

EDİTÖRLER ve YAZARLAR

Ferruh Niyazi Ayoğlu

Profesör Doktor

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

İbrahim Koruk

Profesör Doktor

Harran Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Coşkun Bakar

Profesör Doktor

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Ahmet Öner Kurt

Profesör Doktor

Mersin Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Süleyman Erhan Deveci

Profesör Doktor

Emekli Öğretim Üyesi

Mehmet Uyar

Doçent Doktor

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Serol Deveci

Uzman Doktor

Manisa Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü

İçindekiler:

Sunuş	1
Giriş	4
Bölüm-1: Alüminyum	14
1.1 Genel Özellikler	14
1.2 Maruz Kalım	16
1.3 Sağlık Etkileri	16
1.3.a Akut Toksikite	17
1.3.b Kronik Toksikite	18
1.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	19
Bölüm-2: Antimon	21
2.1 Genel Özellikler	21
2.2 Maruz Kalım	23
2.3 Sağlık Etkileri	24
2.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	27
Bölüm-3: Arsenik	32
3.1 Genel Özellikler	32
3.2 Maruz Kalım	34
3.3 Sağlık Etkileri	36
3.3.a Akut Toksikite	37
3.3.b Kronik Toksikite	37
3.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	38
Bölüm-4: Cıva	41
4.1 Genel Özellikler	41
4.2 Maruz Kalım	42
4.3 Sağlık Etkileri	47
4.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	51
Bölüm-5: Krom	64
5.1 Genel Özellikler	64
5.1.a Kullanım Alanları	65
5.1.b Doğada Bulunuşu	66
5.2 Maruz Kalım	67
5.3 Sağlık Etkileri	69
5.3.a Toksikokinetik	71
5.3.b Toksikite Mekanizması	73
5.3.c Genotoksik ve Kanserojen Etkileri	73
5.3.d Deri Etkileri	76
5.3.e Solunumsal Toksikite	77
5.3.f Üreme Toksikitesi	78
5.3.g Renal Etkiler	79
5.3.h Hepatik Etkiler	80
5.3.ı Gastrointestinal Etkiler	80

5.3.i Kardiyovasküler Etkiler	80
5.3.j Hematolojik Etkiler	80
5.3.k Endokrin Etkiler	81
5.3.l Oküler Etkiler	81
5.3.m İmmün Sistem Üzerine Etkisi	81
5.3.n Diğer Etkiler	83
5.3.o Krom Maruz Kalımının Belirlenmesinde Biyobelirteçler	84
5.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	85
5.4.a Krom Maruz Kalımından Sonra Toksik Etkilerin Azaltılması	85
5.4.b Maruz Kalımdan Sonra Pik Emilimin Azaltılması	85
5.4.c Akut Krom Maruz Kalımında Tedavi Yaklaşımı	87
5.4.d Kronik Krom Maruz Kalımında Tedavi Yaklaşımı	87
5.4.e Krom Maruz Kalımı Olabilecek İşlerde Çalışanlarda Alınacak Önlemler	88
5.4.f Krom ve İş Sağlığı	88
Bölüm-6: Kurşun	101
6.1 Genel Özellikler	101
6.2 Maruz Kalım	102
6.3 Sağlık Etkileri	105
6.3.a Akut Toksik Etkiler	105
6.3.b Nörolojik Etkiler	105
6.3.c Böbrek Etkileri	106
6.3.d Kardiyovasküler Etkiler	106
6.3.e Hematolojik Etkiler	106
6.3.f İmmunolojik Etkiler	107
6.3.g Erkeklerde Üreme Etkileri	107
6.3.h Kadınlarda Üreme Etkileri	107
6.3.i Gelişim Bozuklukları	107
6.3.j Diğer Sağlık Etkileri	107
6.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	108
Bölüm-7: Manganez	112
7.1 Genel Özellikler	112
7.2 Maruz Kalım	114
7.3 Sağlık Etkileri	117
7.3.a Kronik Manganez Zehirlenmesi	122
7.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	131
Bölüm-8: Nikel	139
8.1 Genel Özellikler	139
8.2 Maruz Kalım	140
8.2.a Asgari Risk Seviyeleri	142
8.3 Sağlık Etkileri	142
8.3.a Solunum Yollarına Etkileri	142
8.3.b Böbrek Etkileri	144
8.3.c İmmunolojik Etkiler	144
8.3.d Üreme Sistemine Etkileri	145
8.3.e Kanser	145

8.3.f Cilt Etkileri	146
8.3.g Gastrointestinal Etkiler	146
8.3.h Toksikokinetik	146
8.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	147
8.4.a İzlem ve Ölçüm	147
8.4.b Emilimin Azaltılması	147
Bölüm-9: Vanadyum	151
9.1 Genel Özellikler	151
9.1.a Canlılarda Vanadyum	152
9.2 Maruz Kalım	152
9.3 Sağlık Etkileri	156
9.3.a Vanadyum Bileşikleriyle Oluşan Toksikite	158
9.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları	163
9.4.a Vanadyumun Toksik Etkilerinin Azaltılması	163
9.4.b Maruz Kalımı Takiben Pik Absorbsiyonun Azaltılması	163
9.4.c Zararlı Etkilerin Azaltılması	163
9.4.d İşyeri Ortamı ve Vanadyum	164

Kısaltmalar Dizini

°C	santigrat derece
μ	mikrogram
δ-ALAD	delta-aminolevulinik asit dehidrataz
ACGIH	The American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AD	alzheimer demansı
Al	alüminyum
ALS	amiyotrofik lateral skleroz
ALT	alanin aminotransferaz
ARDS	erişkin solunum sıkıntısı sendromu
ARUP	ARUP Laboratories
As	arsenik
AST	aspartat aminotransferaz
ATP	adenozin trifosfat
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BT	bilgisayarlı tomografi
BUN	kan üre nitrojeni
CBLS	Child Blood Lead Survey
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPSC	Consumer Product Safety Commission
Cr	krom
ÇSGB	Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
DMPS	sodium salt of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid
DMSA	meso-2,3-dimercaptosuccinic acid
DMT-1	divalent metal transport-1
DNA	deoksiribo nükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	elektroensefalografi
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	The Environmental Protection Agency
EPA-IRIS	Environmental Protection Agency-Integrated Risk Information System
FDA	Food and Drug Administration
FEV	zorlu ekspiratuar volüm
FEV ₁	1. saniye zorlu ekspiratuar volüm
FHSA	The Federal Hazardous Substance Act
FSH	folikül uyarıcı hormon
FVC	zorlu vital kapasite
GA	güven aralığı

HHS	Department of Health and Human Services
HIV	human immunodeficiency virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry
IDLH	Immediately Dangerous to Life and Health Concentration
IFN- γ	interferon gama
IgE	immunoglobulin
IL	interlökin
ILO	International Labour Organization
IOM	The Institute of Medicine
IQ	zekâ katsayısı
IV	intravenöz
İSG	iş sağlığı ve güvenliği
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
KMİ	kümülatif maruziyet indeksi
L	litre
LD	letal doz
LH	luteinize edici hormon
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
mg	miligram
MGBF	malzeme güvenlik bilgi formu
MiADMSA	monoisoamyl ester of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid
MMT	metilsiklopentadienil manganez trikarbonil
Mn	manganez
MR	<i>manyetik rezonans</i>
MRD	minimal risk düzeyi
NAA/Cr	N-acetylaspartate/creatine
NAAQS	National Ambient Air Quality Standarts
ng	nanogram
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
Ni	nikel
NK	natural killer
nmol	nanomol
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NRC	National Research Council
NTP	National Toxicology Program
OSHA	The Occupational Safety and Health Administration
OTC	tezgah üstü ürünler-ilaçlar

PACAP	pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
PAS	para-aminosalicylic acid
Pb	kurşun
PEL	Permissible Exposure Limit
PET	positron emisyon tomografisi
PM	partikül madde
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
ppt	parts per trillion
RBC	kırmızı kan hücreleri
REL	Recommended Exposure Limit
Sb	antimon
SCH	The Superior Council of Health
SFT	solunum fonksiyon testi
SSCs	spermatogonial stem cell
STEL	Short Term Exposure Limit
TLV	Threshold Limit Value
TPN	total parenteral nutrisyon
TRI	toxic release inventory
TWA	Time Weighted Avarage
V	vanadyum
VC	vital kapasite
WHO	World Health Organization

SUNUŞ

Günümüz insanının yaşamsal gereksinimlerini karşılayabilmek için neredeyse kaçınılmaz bir biçimde içinde yer aldığı çalışma ortamı genel yaşam alanlarından farklılıklar gösterebilen özellikli bir çevre oluşturmaktadır. Gerek özellikli bir çevre olarak nitelenen çalışma ortamı, gerekse de genel anlamıyla çevre, içerdiği çok sayıda etmenin yalın veya birlikte, basit veya karmaşık etkileşimi ile sağlık ve sağlıksızlık durumu üzerinde belirleyici bir etkiye sahip.

Çalışma yaşamından kaynaklanan olumsuz koşulların sağlık üzerindeki etkisi tarihsel sürecin erken dönemlerinden beri biliniyor. Olumsuz çalışma koşulları, bu koşulların yarattığı sağlık sorunları ve bu sağlık sorunlarından korunma yöntemleri de bu kapsamda çok uzun zamandır bilimin ana ilgi alanlarından birini oluşturuyor. Ne var ki, yaşamı tehdit eden etkileşim sadece çalışma ortamıyla da sınırlı değil. Neredeyse hiçbir engelle karşılaşmadan, karşılaştırılmadan, kontrolsüz bir biçimde, doğal alanları da yok ederek sürdürülen sanayileşme, yaşam alanlarını olumsuz etkileri kerelerce kanıtlanmış endüstriyel üretim alanlarıyla komşulaştıran plansız ve çarpık kentleşme, insanı dört bir yandan kuşatan sağlıksız çevre koşulları olarak olanca gerçekliğiyle gözler önünde.

Bilim, zaman gibi; bir kez başladıktan sonra durmaksızın ilerlemesi gerekiyor. Yaşanan gelişmeler, ortaya çıkan yeni dinamikler onu durmaksızın çalışmaya ve ilerlemeye yönlendiriyor. Üstelik bilimin “yeni” bilgiler üretmek gibi zorlu bir sorumluluğun yanında “eski” bilgileri yeniden ve yeniden değerlendirmek ve güncellemek gibi başka bir zorlu sorumluluğu da bulunuyor. Örneğin, iş sağlığı kapsamında çoğu bant tipi üretim modelinin yaygın olduğu dönemde ve öncesinde üretilen “yalın etki” bilgilerinin, esnek üretim modelinin yol açtığı yeni dinamiklerle “olası birleşik etki” yönünden yeniden incelenmesi, değerlendirilmesi gerekiyor. Üstelik bununla da kalmıyor. Mesleksen maruz kalımlar üzerinden şekillenmiş bilgilerin çevresel maruz kalımlar da dahil edilerek yeniden incelenmesi ve değerlendirilmesi de gerekiyor.

Mesleksen maruz kalımlara yönelik bilgi birikimimiz geçmişle karşılaştırılamayacak düzeyde zenginleşmiş durumda olmakla birlikte, yaşam alanlarımızda var olan çevresel maruz kalımlar için aynı şeyi söylemek pek olası değil. Önemli bir kısmı sağlıklı erişkinlerden oluşan, görece daha az insanın etkilendiği, daha uzun zamandır bilinen ve görece daha göz önünde bulunan mesleksen maruz kalımlar ile karşılaştırıldığında mesleksen maruz kalımlardan daha düşük miktarlarda gerçekleştiği düşünülen (ki bu her zaman doğru da değil), aslında çok daha fazla sayıda insanı, üstelik te sadece sağlıklı erişkinlerden oluşmayan, gebeler ve çocuklar gibi dezavantajlı bireyleri de içeren daha geniş kitleleri, daha uzun süreli olarak etkileyen çevresel maruz kalımlar sıklıkla “sessiz tehlike” olarak adlandırılıyor. Ancak varılan noktada, hava, su, toprak kirliliğine yönelik veriler de gösteriyor ki, sessiz tehlike çoğu noktada sessizliğini çoktan yitirmiş durumda.

Çalışanın sağlığı üzerinde olumsuz bir etki yaratmaması için çalışma ortamında hangi miktarı aşmaması gerektiğini tespit ettiğimiz ve bu doğrultuda etkin bir havalandırma sistemi ile çalışma ortamından uzaklaştırdığımız bir etken, yarattığı hava kirliliğiyle, çalışma süresini tamamlayıp işyerinden ayrılan, evine dönüp çalışma ortamından uzaklaştığını, kurtulduğunu sanan işçiyi, deyim yerindeyse “usul usul” etkilemeye devam ediyor. Dahası da var. Aynı etmen, o işyerinde çalışmayan, hatta o işyerinden uzakta olduğu için kendisini güvencede hisseden bir başka kişiyi de etkiliyor.

Toplumlar, yasal düzenlemeler oluşturarak toplum sağlığını tehdit eden durumları önlemeye çalışıyor. Bildik bir örnek olarak, her bir fabrikanın çevreye bırakacağı “zararsız” kabul edilen atık miktarı hesaplanıyor, kontroller, yasal sınırları aşanlar için uygulanacak yaptırımlar ve benzerleri planlanıyor. Her şeyin yolunda ve usulüne uygun gittiğini düşünsük bile, aynı bölgede bulunan ve her biri yasal düzenlemelere uygun atık boşaltan yirmi fabrikanın atıklarını boşalttıkları akarsuda oluşturdukları “kümülatif/birleşik” etki, yarattığı kirlilikle sadece o bölgede yaşayanları değil, farklı bölgelerdeki insanları da etkiliyor. Öylesine ki, yaşadığı karasal alanları sınırlarla bölüşen, bununla yetinmeyip denizler için karasuları tanımlayan, ancak balıklar için pasaport uygulaması geliştirmeyi başaramayan insanoğlu, yaşamsal döngüsünün bir noktasında bir başka ülkenin, hatta kıtanın kıyılarından aldığı kirliliği kendisine taşıyan balığı tüketirken bir başka coğrafyadaki kirliliğin “konağı/kurbanı” haline gelebiliyor. Kim bilir, kirleticilere odaklanan yasal düzenlemeleri alıcı ortamı korumaya yönelik başka bir bakış açısıyla ele almanın ve yeniden kurgulamanın zamanı belki de çoktan geldi de geçiyor.

Ulaştığı gelişim aşamasında bilim yapma egemenliği ile kendisine bilgeliği ve zekiliği yakıştıran, kendi ismini “homo sapiens” olarak tanımlayan, yaşam hakkını temel hak olarak kabul ettiğini söyleyen bir türün, kaçınılmaz olarak içinde bulunduğu ve parçası olduğu çevresine böylesi zarar vererek kendi yaşamını sınırlandırma eylemini anlamlandırmak kolay değil. Gözler önünde apaçık duran gerçekliklere, bilimsel bilginin soruna ve çözüme yönelik sürekli zenginleşen içeriğine karşın, sonu gelmeyen mesleksi maruz kalımlar, neredeyse bütün toplumları etkileyerek varlığını sürdüren ve etkisini güçlendiren çevresel maruz kalımlar, bitti denilirken yeniden karşımıza çıkan ya da yeni mikroorganizmalarla tarihsel süreç boyunca neredeyse kesintisiz bir biçimde ortaya çıkmaya devam eden pandemiler, varlığını ve nedenini tek bir etkenle açıklayamadığımız bulaşıcı olmayan hastalıklar ve benzerleri gösteriyor ki, kendi tarihsel yolculuğunu Taş Devri, İlkçağ, Orta Çağ, Antroposen Çağ, Kapitalosen Çağ, Uzay Çağı gibi isimlendirmeler ile dönemlere ayıran insanoğlu için yeni bir çağın başlaması gerekiyor. Yaşam hakkının korunduğu, morbidite ve mortalite örüntüsündeki farklılaşmaların kabul edilemez nedenlerinin ortadan kaldırıldığı, toplum sağlığının korunmasının ve geliştirilmesinin bireyler ve toplum tarafından her tür çıkarın üzerinde kabul edildiği yeni bir eylemlilik, yeni bir devrim, yeni bir çağ; Halk Sağlığı Çağı.

“Çevre ve İş Sağlığında Özel Konular: Metaller-1” başlığını taşıyan ve seçilmiş dokuz metalin irdelenmesini amaçlayan bu çalışma, toplum sağlığını korunmasını ve geliştirilmesini hedefleyen Halk Sağlığı disiplinine gönül veren bir grup Halk Sağlığı savunucusunun emekleriyle ortaya çıktı. Adından da anlaşılacağı üzere, bu çalışma “Çevre ve İş Sağlığında

Özel Konular: Metaller-2” başlığıyla hazırlıkları devam bir diğer çalışmanın öncülü. Her iki çalışmanın, birlikte bir bütün oluşturması planlanıyor.

Çalışma süresince yazarlardan, sayfa ve kaynak kullanımına yönelik herhangi bir sınırlama getirilmeden, sorumluluğunu üstlendikleri bölümleri bilimsel nitelik ve gerekliliklere uygun bir biçimde “genel özellikler”, “maruz kalım”, “sağlık etkileri” ve “sağlık ve güvenlik uygulamaları” şeklinde belirlenmiş dört ana başlık kapsamında kurgulamaları istendi. Bu bağlamda, gösterdikleri çaba ve verdikleri emek için yazarlara, çalışmanın yayınlanabilmesine yönelik destek ve katkısı için Halk Sağlığı Uzmanları Derneği’ne teşekkür ediyoruz.

Görece daha yaygın kullanımları ve görece yaygın etkileri nedeniyle bu çalışmada ele alınan dokuz ve hazırlıklarına devam edilen ikinci çalışmada ele alınacak olan sekiz metal, en genel anlamda fiziksel, biyolojik ve psikososyal etmenlerle birlikte tanımlanan, net sayıları kesin bir biçimde bilinmediği gibi her geçen gün yenisinin eklendiği kimyasal etmenlerin oldukça küçük bir bölümünü kapsıyor. Bu nedenle sözü edilen çalışmaların başlıkları “:Metaller-1” ve “:Metaller-2” şeklinde birer eklenti içeriyor. Dileğimiz bu çalışmaların Halk Sağlığı savunucularınca bir başlangıç kabul edilmesi ve “Çevre ve İş Sağlığında Özel Konular”a yenilerinin eklenmesi.

Ferruh Niyazi Ayoğlu ve Ahmet Öner Kurt

GİRİŞ

Ferruh Niyazi Ayoğlu^a ve Ahmet Öner Kurt^b

Bugün insanların metallerle ve onların zararlı etkileriyle karşılaşmasının iki ana yolu, gerçek yaşamda bütünleşik, iç içe geçmiş olan çevresel ve mesleksi maruz kalımlar olarak tanımlanmakta. Çevresel maruz kalımlar, insanların yaşam alanlarında, mesleki nedenlerin dışında kalan, doğal ya da antropojenik kaynaklı etkileşimlerin tümünü kapsıyor. Antropojenik eylemler genellikle endüstriyel faaliyetler gibi büyük ölçekli eylemleri anımsatsa da günlük yaşam içinde kullanılan, insanlarda zararsız etkileşime yol açmadığı düşünölen metal içeren çok sayıda obje de birer olası etkilenim kaynağı olarak çevresel maruz kalımlara dahil oluyor. Çevresel maruz kalımlar, kimi zaman açıkça ortaya çıkan olaylar ya da maruz kalıma bağlı sonuçlar ile kendisini belli ederken, çoğu zaman düşük miktarda ancak uzun süreli bir maruz kalım oluşturuyor; “sessiz tehlike” kavramı da bu noktada gündeme geliyor. Üstelik bu sessiz çevresel maruz kalım, kimi zaman kilometrelerce uzakta, bireyin varlığından ve etkisinden bile haberdar olmadığı bir kaynaktan da ortaya çıkabiliyor. Belki de bu habersizliğe, gezegenin yaşadığı onca “çevresel felaket” varken, yaşadığımız gezegenin bir bütün olduğunu unutan, tehlikenin “çok uzakta” olduğunu düşünerek bir gün kendisini de etkileyeceğine inanmayan “aldırmazlık” halini de eklemek gerekiyor. Özellikle sanayileşme yönündeki artan ivme, bir yandan yarattığı kirlilik ile tüm gezegeni en uç noktasına kadar tehdit ederken, bir yandan da sanayi ve yaşam alanlarının artan komşuluğuyla birlikte yeni etkileşim olasılıklarını canlı tutuyor. Dolayısıyla, çevresel maruz kalımlar kapsamında insan-metal etkileşimini izlemek, tespit etmek ve önlemek, sorun alanlarıyla dolu oldukça zor bir uğraş. Bu bağlamda, bir kısmı saptanmış ve/veya önlenmiş olsa da sessiz tehlike varlığını sürdürmeye, birey ve toplum sağlığını tehdit etmeye devam ediyor. Çevresel maruz kalımların iyi planlanmış ve düzenli aralıklarla yinelenen araştırmalar ile takip edilmesi yaşamsal bir gereklilik olarak tüm toplumların önünde duran önemli bir sorumluluk, bir ödev.

İnsanlar için diğer temel yol olarak uygulanan mesleksi maruz kalımlar, genel anlamıyla kişinin çalışma ortamından kaynaklanan etkileşimleri tanımlarken, bu maruz kalımlar ve etkileri, çevresel maruz kalımlarla karşılaştırıldığında bugünkü bilgilerimizle görece daha kolay öngörölebilen, daha kolay tanımlanabilen, sonuçları daha açık biçimde ortaya çıkan maruz kalımlar olarak kabul ediliyor. Ne var ki, mesleksi maruz kalımın kendisininin

^a Prof. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Faköltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

^b Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Faköltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

tanımlanması bile tarihsel sürecin oldukça yeni bir aşamasında, sayısız çalışanın sessiz ölümlerini ve uzun süreli tartışmaları takiben gerçekleşebilmiş.

Çevresel maruz kalımlara yönelik değindiğimiz zorlukların benzerleri mesleksi maruz kalımlar içinde söz konusu. Örneğin, metalleri de içeren kimyasal ve fiziksel etkenlerin önemli bir kısmına yönelik “sınır değeri” tanımlanamamış durumdayken, herhangi bir etkene yönelik olarak uzun uğraşlarla belirlenen sınır değerlerin yasalara işlenmesi, uygulanması ve denetimi o etkene bağlı olası sağlık sonuçlarının “tümüyle” kontrol altına alındığı anlamına gelmiyor. Bu anlamda değinilmesi gereken, birbiriyle de ilintili en azından iki olguyu anımsamak yararlı olabilir. İlki, günümüz öneri ve uygulamalarının tümü, daha önce de değindiğimiz gibi, bugünün bilimsel bilgi birikimiyle sınırlı. Bilimin, özellikle de sağlık bilimlerinin hızlı gelişimi olgunun sürekli olarak izlenmesini, yeniden ve yeniden değerlendirilmesini kaçınılmaz kılıyor. Bu sınırlılığa bir şey daha eklemek gerekiyor; “çoğu fordist üretim modelinin egemen olduğu bir süreçte elde edilmiş olan meslek hastalıklarına yönelik bilgilerin, esnek üretim modelinin egemen olduğu yeni bir süreçte, yeniden ve yeniden irdelenmesi gerekiyor.”¹ Burada meslek hastalıklarına yönelik vurgulama metaller için de geçerli. Bugünkü bilgilerimizin çoğu genellikle “bir işçinin bir işyerinde çalıştığı” bant tipi üretim ilişkileriyle uyumlu; işyerlerini ve buradaki olası maruz kalımları ve sonuçlarını biliyoruz. Bu bağlamda, her bir metal için geçmişle kıyaslanamayacak derecede kapsamlı bilgilerimiz var. Ancak, yeni dönemin esnek üretim modeli, fabrikada çalışan bir işçinin bu fabrikada üretime ara verilen dönemde başka bir işyerinde çalışıp, üretimin başlamasıyla yine aynı fabrikaya dönebildiği, “bir işçinin farklı işyerlerinde çalışabildiği” yeni bir çalışma çevresini gündeme taşıyor. Bu bağlamda, belki de bilim çevrelerinin yönelmesi gereken yeni bir alan olarak, tek tek detaylı bilgiye sahip olduğumuz metallerin birleşik etkisini irdelemek gerekiyor. Olgulardan ikincisi, “endüstriyel taşınma” olarak adlandırabileceğimiz olgu; sözü edilen, küresel ölçekte endüstriyel üretim alanlarının ve tesislerinin gelişmiş ülkelere daha az gelişmiş ülkelere kaydırılması. “Sanayileşmiş” ülkelerin, temelde üretim maliyetlerinin azaltılması amacıyla kaynaklanan bu yönelimi, bu işyerlerinin işçiler ve çevre üzerindeki olumsuz etkilerinin de yeni coğrafyalara taşınması anlamına geliyor; yeni ev sahiplerinin yeni hastalıklarla tanışması, yeni ev sahiplerinin görece temiz kalmış çevre öğelerinin yeni kirliliklerle yol olma tehlikesi; metaller de bu kapsama dahil.

İnsanların metallerle onlardan yararlanma, kullanım amaçlı temasının tarihsel süreç içerisinde ne zaman başladığını açık ve net olarak belirlemek neredeyse olasılık dışıdır. Metallerle çevresel temas ise bundan, yararlanma/kullanma amaçlı temastan çok daha önce başlamış olmalı. Bu bilinmezliğin en azından iki temel nedeni söz konusu. Nedenlerden biri, insan-metal temasının yazının kullanılmaya başlanmasından daha önceye uzanıyor olması. Bugün tarihsel çağlara yönelik yaptığımız isimlendirmelerde kullandığımız Bakır Çağı, Tunç Çağı, Demir Çağı yazının bulunmasından önceki dönemi tanımlayan tarih öncesi çağın, pre-historik çağın içinde kalıyor. Çok uzaklara gitmeden bir örnek olarak, Anadolu coğrafyasında madenlerin ergitilmesine MÖ 7000 civarında başlandığı tahmin ediliyor². Bu dönemlere yönelik bilgilerimiz, arkeolojik kazılardan elde edilen kanıtların incelenmesine ve bugünden

geriye bakan tahminlemelere dayanıyor. Yazının bulunmasıyla birlikte başlayan tarihsel süreçte insan-metal temasının izlerini sürmekse görece daha olası ve kolay. Yine aynı coğrafyadan, Anadolu'dan bir örnekle, MÖ 2000-1200 yılları arasında Hititlerin ve diğer toplumların demiri erittiklerini ve çeşitli aletler yapmak için kullandıklarını, Hitit Kralı'nın Asur Kralı'na yazdığı ve demir külçe siparişlerinin kötü hava koşulları nedeniyle geciktiğini aktardığı mektubundan öğreniyoruz².

Değindiğimiz belirsizliğin ikinci temel nedeni, insan-hastalık ilişkisi öyküsünün uzun solukluluğunda saklı. Öykü genel anlamda üç ana döneme ayrılıyor. İlk aşama, varlığı gözlenen, farkedilen bir durumun hastalık, bir anlamda "normal dışı" olarak kabul edilmesi. İkinci aşama, tanımlanan hastalığın önemli kabul edilerek müdahale edilmesi gereken bir sorun olarak algılanması. Bu aşamada, hastalığa atfedilen önem, hastalığın yaygınlığı, toplumsal yapıya ve işleyişe yaptığı etki gibi zorlu dinamiklere bağlı şekilleniyor. Bir örnek olarak, tehlikeli olduğu bilinen ve bu yüzden de köleler veya mahkûmların çalıştırıldığı bir işte, mesleksi maruz kalıma bağlı ortaya çıkan hastalığı nedeniyle çalışamayan veya ölen bir işçinin yerine kolaylıkla yenisi koyulabildiği sürece hastalığa önem atfetmek "gerekmiyor"; hele de bu kayıp işi aksatmıyorsa. Aslında bu aşamaya dair bilgilerimiz de sınırlılıklar içeriyor. İmparatorun emriyle uzak coğrafyalara uzun yolculuklara çıkan Roma lejyonlarındaki askerlerin, yiyeceklerinin ve içeceklerinin taşındığı kapların sırlanmasında veya katkılarda kullanılan metal içerikten ne denli etkilendiğini, örneğin bu askerlerin ne kadarında nörolojik bulgular geliştiğini bilmiyoruz; her zaferden sonra, amforalardaki şarapları tüketerek kutlama yapan askerlerin, bir sonraki savaşta, henüz nörolojik bulgular ortaya çıkmadan ölmesi de bir diğer olasılık. Üçüncü ve son aşama, varlığı saptanmış ve sorun olarak kabul edilmiş olan hastalığa çözüm geliştirilmesi. Bu da mevcut bilimsel bilgi birikimi, çözüme yönelik kararlılık ve olanaklar gibi dinamiklerin etkisi altında şekilleniyor. Çözüm arayışlarımız da tarihsel sürecin çok yeni dönemlerinde ortaya çıkmış durumda; bir örnek olarak, Birleşmiş Milletlerin kurşunlu benzin kullanımının sonlandırılmasına yönelik kampanyasının başlangıç tarihi 2002, ülkemizde kurşunlu benzin kullanımının yasaklanma tarihi 2004; kurşunlu boya üretimini durdursak da bu boyalardan kurtulma çabamız halen devam ediyor. Tüm bunlara bir de her hastalık için o hastalığa özgü farklı dinamikler bulunduğunu eklemek gerekiyor. Metaller ve olumsuz sağlık etkileri kendi iç dinamikleriyle bu anlamda dezavantajlı bir konuma sahip; çevresel felaketler ya da endüstriyel kazalar gibi ani ve/veya kitlesel etkili olaylar dışında çoğu zaman sessizce ilerliyorlar.

Bugün metallerin kullanımı ve sağlık etkileriyle ilgili tarihsel süreçte yaşananlara yönelik bilgilere ulaşabiliyoruz. Yaygın bilinen örnekler bir yana, deyim yerindeyse bir parça gölgede kalmış örneklerden birkaçını anımsamak metal-insan teması ve metal-sağlık etkileşimi olgularının derinliğini, sessizliğini tanımlamak adına yararlı olacaktır. "Açık mavi sır hazırlamak istiyorsan on mina (500 gram) immanaku taşını, onbeş mina çamaşır külünü, bir tam bir bölü üç mina beyaz otu ayrı ayrı dövüp karıştır; karışımı dört gözlü (ağızlı) fırına koy ve dumanı çıkartmayacak, harsız bir ateş yak; karışım açık kırmızı olur olmaz fırından çıkar, soğumaya bırak, yeniden döv, içine beyaz kum kat, soğuk bir fırına koyup dumansız, harsız bir ateş yak; karışım turuncu rengini alınca kızgın kalıba boca et. İşte buna mavi sır derler." Aydın³,

Mezopotamya'dan elde edilen belgelerden edinilen sır yapımıyla ilgili bilgileri böyle aktarıyor. İmmanaku taşının önem atfedilen bir konumu da var; Sumer kültüründe yeni doğan bebeğin göbek kordonunun kesilmesinde kullanılıyor⁴. Mezopotamya'da maden eritme ocaklarının varlığı, metal levhalar ve aletler kullanıldığı, Ninagal adı verilen metal ustaları ile Kusigbanda adı verilen kuyumcu ustalarının olduğu biliniyor^{3,4}. Aydın'ın sözünü ettiği immanaku taşının tam olarak neye karşılık geldiği açık değil. Ancak, bu taşın cam yapımında renk vermek için kullanılan metalik oksitler arasında yer alan kobalt (mor-mavi), manganez (menekşe), bakır (tavus kuşu mavisi) gibi bir metali içeriyor olması olası. Mavi sır elde etmek için yüksek ısı gerektiren fırınlama işlemlerinde nelerin ortaya çıktığını, bu işi yapanların nelere maruz kaldıklarını bilmiyoruz. Çanak-çömlek yapımında da kullanılan sırlamanın geçmişinin, yazının çok öncesine, MÖ 10. binyıla kadar uzandığı tahmin ediliyor.

Olasılıkla, metal-sağlık etkileşimini görünür hale getiren en kritik gelişmeler, insanların "değerli" madenlere ilgisi ve önem atfedilen metallere yönelik madencilik faaliyetleridir. Madencilik faaliyetleri de uzun bir geçmişe sahip. Yine Anadolu coğrafyasından örneklerle, Ergani bakır yatağı MÖ 2000'de Fenikeliler tarafından işletiliyordu; aynı yataktan Asurlular, Romalılar, Cenevizliler, Bizanslılar da yararlanmıştı². Eski adı Pactole olan Sart Çayı'nın taşıdığı altınla kralları Krezus'un dillere destan hazinesini dolduracak ürünleri hazırlayan ya da tarihte ilk olduğu belirtilen madeni paralar için metalleri çıkartan, işleyen Lidyalılar, kralları için pek önemli olmasa da metallerin olumsuz sağlık etkilerini yaşamış olmaları; sadece egemenler için yapılan ve onlara ait özellikleri bugünün bilim insanlarına ulaştıran anıt mezarlar onlar için yapılmıyordu.

Publius Ovidius, MÖ 43-MS 17 tarihleri arasında yaşayan Romalı bir şair. Ovidius, değerli madenleri çıkartmak için çalışan işçileri betimlerken onların çalışma koşulları ve yaşadıkları etkilenimle ilgili ipuçlarını da bugüne ulaştırıyor; "onlar, yeryüzünün bağırsaklarına girip, Stygia'nın gölgesinde saklanmış ve insanları suça iten zenginlikleri çıkarttılar". Ovidius'un sözünü ettiği Stygia, Yunan mitolojisinde ölümler diyarı olarak tanımlanan yeraltı dünyasında bulunan Styx Nehri; ölümün gölgesinde çalışan işçiler.

Metallere maruz kalımın sağlık üzerindeki etkilerini tanımlayan en önemli isimlerden biri Georgius Agricola. Agricola'nın yaşamı ve çalışmalarını inceleyen çalışmalar onun ilgi çekici öyküsüne ışık tutuyor^{5,6}. Agricola'nın kasaba hekimi olarak çalışmaya başladığı St. Joachimsthal Orta Avrupa'nın önemli maden alanlarından biri. Kasabadaki madenden çıkartılan gümüş ile yapılan ve Joachimsthaler olarak adlandırılan madeni para uzun yıllar kullanılmış. Paranın adı daha sonra Taler ve Dolar'a dönüşmüş. Aynı yıl bir vergi memurunun dul eşiyle evlenen Agricola, yaşamının geri kalanını derinden etkileyecek bir olayla, eşinin çeyizinden çıkan ve "Tanrının Hediyesi" olarak adlandırılan gümüş madenin ortağı haline geliyor. Üç yıl sonra, Agricola'nın "Bermannus sive de re Metallica" başlıklı ilk çalışması İsviçre Basel'de Forbes tarafından basılıyor; çalışma, iki arkadaşıyla birlikte maden bölgesini gezen Dr. Bermannus'a ve jeoloji-madencilik ile ilgili tartışmalara yönelik. İlgi çekici bir not olarak, çalışma için bir övgü yazan baş editör de Erasmus. Agricola, 1533'te, dağın öbür yanındaki Chemnitz'e taşınıyor ve

yine kasaba hekimi olarak çalışıyor, başarılı bir girişimci olarak Chemnitz'in en zengin kişisi oluyor, uzun zaman kasabanın belediye başkanlığını da yapıyor.

Chemnitz'e taşınmasından sonraki 20 yıl boyunca Agricola'nın çok sayıda, 15'ten çok olduğu vurgulanan çalışması yayınlanıyor; bunlar mineroloji, metallurji, madencilik, din, politika, tarih ve sağlık sorunlarıyla ilgili. Bunların en tanınmış, madencilik faaliyetlerine, bu faaliyetlerin tehlikelerine ve maden işçilerinin hastalıklarına değinen kitabı "De Re Metallica"⁷. Kötü hava, soğuk ve nemli çalışma ortamı, solunum sistemi hastalıklarının yanı sıra Agricola'nın değindiği konulardan biri de ağır metal zehirlenmeleri. Agricola'nın aktardıkları, onun maden işçilerindeki solunum sistemi hastalıklarıyla sıkça karşılaştığını, akciğerlere yönelik post-mortem gözlemler yaptığını destekler nitelikte. Agricola'nın, insanların değerli madenlere yönelik arzusuyla giriştiği madencilik faaliyetlerinin çevresel etkilere değinen, insan-metal etkileşimi için de ipuçları olabilecek satırları, bugün de düşünülmesi, anımsanması gereken vurgular içeriyor. Agricola, şöyle söylüyor: "Ağaçlar ve ormanlar kesildiğinde çoğu insanlara gıda sağlayan hayvanlar ve kuşlar da yok olur. Maden cevheri yıkandığında, kullanılan su dereleri ve akarsuları zehirler ve balıkları yok eder. Bu nedendir ki, bu bölgelerde yaşayan insanlar yaşamsal gereksinimlerini karşılamakta zorluklarla karşılaşır." Açıkça izleniyor; değer atfedilen madenlere sahip olmanın ağır bedelleri var; bu bedeli maden işçileri, onların aileleri ve doğa ödüyor. Agricola, 20 yıllık gözlemlerine dayanan kitabını 1553 yılında tamamlamış, ancak kitabın basımı ölümünden bir yıl sonra 1556'da gerçekleşmiş. Agricola, kitabında, kendisinden önce bu konuda yazan Yaşlı Pliny ve Theophrastus gibi yazarlara teşekkür ediyor. Kitaptan bir vurgu daha; "maden işçilerinin güvenliğine ve hayatına yönelik büyük tehlikeleri eşitliyeceği düşünülecek bir tazminat yoktur." Kitap 1557'de Almanca, 1563'te İtalyanca, 1664'te Çince, 1903'te bazı bölümleriyle Lehçe, 1912'de İngilizce, 1933'te Çekçe, 1962'de Rusça, 1968'de Japonca, 1972'de İspanyolca, 1984'te Macarca, 1987'de Fransızcaya çevrilmiş. Yine bir not ekleyelim; kitabın İngilizceye çevirisi 1912 yılında Londra'da bir maden mühendisi olan Herbert Clark Hoover ve Latince öğretmeni olan eşi Lou Henry Hoover tarafından yapılmış; Herbert Clark Hoover, 1929—1933 ABD Başkanı.

Agricola'nın 16. yüzyıldan Paracelsus ve Ramazzini'nin yaygın bilinen aktarımlarını atlayarak 19. yüzyıla geçerek, Friedrich Engels'in 1845'te Leipzig'de "Die Lage der Arbeitenden Klasse in England" başlığıyla yayınlanan ve dilimize "İngiltere'de Emekçi Sınıfın Durumu" başlığıyla çevrilen kitabından bazı alıntılar yapalım⁸. Engels, dönemin çalışma koşullarını devasa bir fotoğraf gibi gözler önüne seren çalaşmasında, Sanayi Devrimini izleyen süreçte İngiltere'de metal ticaretinin yükselişine dikkat çekerken pik demir ve demir eşya ihracına dair veriler paylaşıyor. 1805'te 4600 ton pik demir, 4300 ton demir eşya ihracı gerçekleşirken, sayılar sırasıyla 1834'te 107.000 ve 16200 tona ulaşmış; demir ürünleri üretimi 1740'da 17.000 ton iken 1834'te 700.000 tona çıkmış. Engels'e göre ağırlıklı olarak Birmingham merkezli üretilen metal eşyalar, dokuma sanayisi ürünlerinden sonra gelen en önemli ürün; Sheffield'da çatal-bıçak-kaşık, Staffordshire'da Wolverhampton'da kilit, çivi, vb. üretiliyor. Staffordshire'da demir işleme yöresinde durumun oldukça kötü olduğunu anlatan Engels, burada nalburiye türü metal eşyaların üretiminde belirgin bir işbölümü bulunmadığını ve buhar gücüyle çalışan

makinelerin kullanılmadığını aktarıyor. Engels'in aktardıklarından bir alıntı daha; "... aralarında ege kesimi de var, bedenin gelişimini geciktiriyor ve sindirim bozukluklarına yol açıyor... Sağlığa en zararlı iş ise bıçak ve çatalların bilenmesi; özellikle kuru bileyi taşıyla yapıldığı zaman, erken ölümlere yol açabiliyor... özellikle bileme sırasında serbest kalan ve havayı dolduran, çok miktarda, keskin kenarlı metal toz parçacıklarının nefes yoluyla içe çekilmesinden ileri geliyor. Kuru bileyi taşında çalışanların ortalama yaşam süresi güçlükle 35 yılı buluyor, ıslak bileyi taşıyla çalışanları çok seyrek olarak 45'i aşıyor." Engels'in aktardığı Dr. Knight'ın gözlemleri de şöyle: "Bu işin zararlılığı hakkında bir fikir verebilmek için belirteyim ki, bileyciler arasındaki en büyük içkiciler bazen en çok yaşayanlardır, çünkü işlerinden daha sık uzak kalmaktadırlar. Sheffield'daki toplam bileyici sayısı 2500 kadardır; bu sayıdaki insandan 150 kadarı, yani 80 erkek 70 erkek çocuk, çatal bileyicidirler – bunlar 28-32 yaş arasında ölüyorlar. Usta bileyciler, hem kuru, hem ıslak bileyi yaparlar ve 42-45 yaş arasında ölürler. Yeme bıçağı bileycileri ıslak bileyi taşı üzerinde çalışırlar ve 40-50 yaş arasında ölürler."

Engels'ten ilgi çekici bir örnek daha verelim. Engels, porselen yapımında çalışan işçiler arasında "en zarar verici işi" yapanların "porselen eşyayı kurşun ve çoğu zaman arsenik bulunan bir sıvıya batıran ya da batırılmış eşyayı eliyle çıkaran çocuklar" olduğunu aktarıyor. Daha önce de değindiğimiz gibi, bugün yoğun biçimde mücadele verilen alanlardan biri kurşun maruz kalımının azaltılması ve engellenmesi. Karın ağrısı/kolik, kusma, kabızlık, üreme sistemi sorunları, periferik nöropati, ensefalopati, serebral ödem, nöbet, koma, bugün kurşun maruz kalımının iyi bilinen sağlık sonuçları. Engels sözünü ettiği işte çalışanların sağlık sorunlarını aktarırken önemli ipuçları paylaşıyordu. Şöyle söylüyor: "Yetişkin ya da çocuk olsun, bu işi yapan işçilerin elleri ve giysileri, hep bu sıvıyla ıslak kalır; derileri yumuşar ve sert maddelerle temastan ötürü kavlar, o yüzden de parmakları hep kanar ve çoğu zaman, bu tehlikeli sıvıyı emebilecek durumdadır." Metallerin insan vücuduna giriş yolunun solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri olduğu dikkate alındığında, giriş yollarından biri açık bir biçimde tanımlanmış durumda. Şimdi klinik bulgulara bakalım: "Sonuç şiddetli ağrı, mide ve bağırsak hastalıkları, süregelen kabızlık, kolik, bazen verem ve en yaygın olanı da çocuklar arasında saradır. Erkekler arasında el adalelerinde kısmi felç, colica pictonum ve kol ve bacaklarda felç sıradan olaylardandır. Bir tanık, kendisiyle beraber çalışan iki çocuğun, iş başında spazm geçirerek öldüklerini anlatıyor; çocukken iki yıl boyunca porselenlerin daha önce anlattığımız sıvıya daldırılmasında yardımcı olarak çalışan bir başkası ilkin bağırsaklarında çok şiddetli ağrılar hissettiğini sonra spazm geçirdiğini, bunun sonucu olarak da iki ay yatağa bağlı kaldığını, spazm nöbetlerinin sıklaşmaya başlamasından ve artık her gün gelmesinden beri de her gün on ile yirmi arası sara nöbeti geçirdiğini, sağ kolunun felç olduğunu, doktorların, o kolunu hiçbir zaman yeniden kullanamayacağını söylediklerini belirtiyor."

Engels'in 1845 tarihli kitabındaki alıntılarda rastladığımız "colica pictonum" ile ilgili ilgi çekici çalışmalardan biri, Josef Eisinger'in 1982 tarihli çalışması⁹. Eisinger'in çalışmasında aktardıkları insan-metal temasının öyküsüne yönelik bilgiler sağlıyor. Colica pictonum veya Poitou kolığı olarak bilinen tablo Roma döneminden 18. yüzyıla kadar sık, yaygın ve ölümcül bir hastalığı tanımlıyor. Şiddetli kolığı felç ve diğer merkezi sinir sistemi bozukluklarının izlediği

tablo, genellikle kurşun katkılı şarapların tüketilmesine bağlı kronik kurşun maruz kalımının bir sonucu. Ekşi şarapları tatlandırmak ve korumak için kurşunlu katkı kullanılması Roma İmparatorluğu'na kadar uzanan bir geçmişe sahip. Romalılar, şıranın kurşun bir kaptaki konsantre edilmesiyle hazırlanan sapa'nın şarabın bozulmasını önlediğini ve şaraba hoş bir tat verdiğini bulmuşlar, ancak Roma döneminden kalan tıbbi metinlerde "salgınlar" halinde colica pictonum olguları olduğu izleniyor. Hastalık tablosu Avrupa'nın pek çok bölgesinde uzun yıllar boyunca "kasıp kavurucu" bir etki yapmış. Çeşitli dönemlere ait şarapların kurşun içeriği ve toksik etkisini tahmin edebilmek için sapa ve benzeri konsantrelerin kurşun içeriğini bulmaya yönelik deneysel çalışmalar sonucunda, geçmiş dönemde bazı şaraplardaki kurşun içeriğinin 80 mg/l'ye kadar ulaşabildiği tahmin edilmiş. Kullanılan yöntem ile hastalık arasındaki ilişki, başka bir ifade ile metalsağlık etkileşimi 17. yüzyıla kadar tanımlanamıyor. Etkileşimi 1696'da ilk kez ortaya koyan Almanya Ulm'dan Dr. Eberhard Gockel. Gockel'in dikkatini çeken olgulardan biri 16. yüzyıldan 18. yüzyıla kadar, Fransa, İtalya, İspanya, Bohemia, Moravya, İsveç, Hollanda, İngiltere, Silezya, İsviçre, Almanya ve Avusturya'da izlenen salgınların genellikle soğuk geçen bir yazı izleyen sonbaharlarda, kısa ve soğuk üzüm yetiştirme dönemlerinden sonra görüldüğünün o dönemdeki çok sayıda hekim tarafından raporlanmış olması. Görece tanınmamış bir hekim olan Gockel'in ilişkiyi tanımlamak için kullandığı yöntem, Eisinger tarafından modern çevre sağlığı yöntemleriyle uyumlu olarak nitelendiriliyor.

İnsan-metal temasının öyküsüne daha yakın bir tarihten, Anadolu'dan bir örnekle devam edelim. Baykara¹⁰, 19. yüzyılda Aydın Vilayetinin Menteşe bölgesindeki metal madenciliği faaliyetlerini inceleyen çalışmasında metal madenlerinin coğrafi dağılımlarına yönelik bilgiler aktarıyor. Anbarkaya ve Bodrum'da simli kurşun, Fethiye'de krom ve mangan madenleri bulunuyor, Köyceğiz'deki krom madenlerinin sayısı 20'den fazla. Bodrumun şimdilerde tanınmış bir turizm bölgesi olan ve eski adıyla Mindos'un, Gümüşlük'ün isminin gümüş veya benzeri bir madenden geldiği tahmin ediliyor. Turizmin tanınmış noktası Bodrumda Peksimet köyünün Bozdağ eteklerinde gümüş, Bardakçı ve Değirmen Burnunda alüminyum madeni bulunuyor. Baykara'nın aktarımlarına göre, 20. yüzyılın başlarında Köyceğiz'de 10 bin ton krom, Fethiye'de 7 bin ton krom, bin ton mangan satışı gerçekleşmiş. Bugün düşlemek, aklımızda canlandırmak zor olabilir, ama Fethiye'nin Gökçeovacık ve Göcek karyelerinde, mangan madeninin nakliyesini sağlamak için yapılmış 8 km uzunluğunda iki adet hava hattı, Kargıçayı civarında bulunan Çenger köyünün Demirkazık mevkiinden Fethiye Körfezi'ndeki Çavuşburnu İskelesine uzanan ve krom nakliyatında kullanılan 20 km uzunluğunda dekovil hattı bulunuyormuş; madenleri limana bağlayan bir taşıma sistemi. Fethiye'de Kargı, Foça, Çenger, Günlükbaşı köylerinde madeni bol, Üzümlü, Kemikli, Kızlan, Eldirek, Günlükbaşı, İnlice'de az işleyen krom madenleri bulunuyor; günümüzün turistik tesisleri ve yazlıklarıyla dolup taşan yerleşim yerleri. Dahası, Fethiye'den uzaklığı üç km olan Karagedik mevkiinde büyük bir krom yıkama fabrikası bulunmakta. Tüm bunların yaşandığı dönem uzak bir geçmiş değil. Hayal etmek zor olabilir, günümüzün en önemli yatçılık ve yelkencilik merkezlerinden biri olan Göcek sahilinde yakın bir zamana kadar maden depolama sahaları bulunuyordu ve Port Göcek eski bir maden iskelesiydi.

İnsan-metal temasının ve bu etkileşimin insana ve doğaya yönelik doğrudan veya dolaylı etkilerine yönelik son bir örnek daha verelim. 361 milyon kilometrekareyi aşan alanı ve 1.33 milyar metreküplük su içeriği ile gezegenimizin yüzeyinin %71'ini kaplayan okyanus, canlıların önemli bir kısmına ev sahipliği yaparak yaşamın temelini oluşturuyor; insanların içtiği suyun tamamı, soluduğu oksijenin yarısı ve yediği hayvansal proteinlerin beşte birini okyanus sağlıyor¹¹. Attali, Denizin Tarihi başlıklı çalışmasının hemen başlarında bu bilgileri paylaşıyor. Attali'nin aktarımlarından bir küçük kesit daha; "Okyanuslar gittikçe kötülüyor. Bugünkü insanlar 50.000 yıl öncesinin umarsız toplayıcılarından bile daha feci şekilde hareket ediyor... Annesinin ölümünün kendi ölümüne de neden olacağını bile bile onu yavaş yavaş zehirleyen bir çocuk hayal edilebilir mi? Saçma. Oysa insanlığın bugün yaptığı şey tam da budur: Denizin kızı olan, deniz sayesinde nefes alıp beslenen insanlık onu öldürmek için uğraşiyor. Oysa kendisi bu yüzden denizden daha önce ölecek..." ABD'nde okyanuslarla ilgili araştırmalar gerçekleştiren bir grup bilim adamı 2015 yılında "Sea Change: 2015-2025 Decadal Survey of Ocean Science (2015)"¹² başlıklı bir çalışma yayınladılar. Committee on Guidance for NSF on National Ocean Science Research Priorities, Decadal Survey of Ocean Science, Ocean Studies Board, Division on Earth and Life Science ve National Research Council gibi farklı gruplarda çalışan bilim insanlarından birisi de Massachusetts Institute of Technology'de okyanus jeokimyası profesörü olan Edward Boyle. Boyle'un temel ilgi alanı okyanuslardaki iz (trace) metallerin kimyasının biyojeokimyasal döngü ve antropojenik girdilerle ilişkisini inceleyerek okyanusun jeolojik tarihini araştırmak. Okyanusa dökülen tatlı su akıntılarının oluşturduğu alanlarda (bunlara haliç diyebiliriz) iz metallere yönelik çalışmalarının yanı sıra Greenland'deki buz kütlelerinde demir ve diğer antropojenik iz metaller üzerine çalışmalar yapmış. Bir araştırmacının, bilim insanının kimliği ve çalışma alanlarına yönelik detayların paylaşılması şarttır; insan-metal temasına yönelik çalışmaların derinliği konusunda ipuçları içeriyor ve örnek oluşturabilecek nitelikte. Boyle, Pasifik Okyanusunun güneybatı bölgesindeki derinliklerde, uzaktaki hidrotermal bacalardan kaynaklanan demir varlığını saptamış. Boyle'un saptadığı bir şey daha var. Benthic foraminifera'larda bulunan kadmiyum, yaşadıkları dip suyunun kadmiyum içeriğini izliyor; bu bulgu üzerine Boyle, okyanustaki döngünün ve okyanus biyojeokimyasının etkilerini değerlendirmek için çökeltileri incelemeye yönelmiş. Hidrotermal bacalardan yola çıkıp okyanusların derin noktalarına ulaşan demir, besin zincirinin küçük halkalarından birinde tespit edilen kadmiyum; metallerin ulaşabildiği yerleri gösteriyor.

Schmidt ve arkadaşları¹³, madencilik, endüstri, yaygın arazi kullanımı gibi antropojenik ağır metal kirliliğinin dünyanın pek çok yerinde arttığını ve kirlilik kaynağının durmasından sonra da kirliliğin devam ettiğini belirttikleri çalışmalarında elde ettikleri bulgularla bu canlılarda yapılan testlere ağır metallerin de eklenmesini öneriyorlar. Şöyle bir saptamaları var: Ağır metaller yüksek toksisiteleri, kalıcılıkları ve biyolojik birikimleri ile okyanusları potansiyel olarak etkilemektedir. Benthic foraminifera'ların, kirleticilere karşı duyarlılığını değişikliklerle ifade eden canlılar olduğu için özellikle çevresel kirliliğin tespitinde bir biyoindikatör olarak kullanılabilirliklerini belirten Guo ve arkadaşları¹⁴, Liaodong Körfezi'nde yaptıkları araştırmada izledikleri ağır metal kirliliğinin esas olarak Jinzhou Limanı'nda olduğunu

saptamışlar. Liaodong Körfezi Sarı Deniz'i oluşturan körfezlerden biri, Jinzhou Limanı da Çin'in önemli ekonomik alanlarından birinin limanı. Ben-Eliahu ve arkadaşları¹⁵ ise benthic foraminiferaların kabuklarında yapılacak ağır metal çalışmalarının yakın geçmişte yaşanan kirliliğin izlenmesine olanak tanıdığını belirtiyorlar; kabuklar "kaydedici" olarak işlev görüyor, her kirlenmede yeni parçacıkların eklenmesi gerekiyor ve bu durum sklerokronoloji olarak adlandırılıyor.

Buraya kadar paylaşılan birkaç "seçilmiş" örnek, insan-metal teması ve metal-hastalık ilişkisinin tarihsel yolculuğunu ve boyutunu anlatabilmek için şüphesiz ki yetersiz. Ne var ki, böylesi bir çalışma da bir "giriş" bölümünün sınırlarının çok ötesinde. Ancak, sınırlı örnekten yola çıkarak bile şunu söylemek olası; bir bölümü belirli miktarlarda yaşamın devamlılığı için gerekli olmakla birlikte, metallerin birey ve toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, yakından izlemeyi ve olumsuz etkileşimi önleyecek çözümler geliştirilmesini zorunlu kılıyor.

Geçmişin Agricola, Paracelsus veya Ramazzini gibi şöhretli isimleri, varlığını saptadıkları sorunları gözler önüne sermeye çabalarken ya da Engels, Sanayi Devrimi ve sonrası yaşananların fotoğrafını bizlere sunarken Profesör Edward Boyle'un araştırma yöntemlerine ve teçhizatlarına sahip değillerdi. Agricola, din adamı olmak amacıyla 1514-1517 yılları arasında Leipzig Üniversitesi'ne gitmiş, Erasmus'un öğrencilerinden olan hocası Mosellanus onu antik diller eğitimi almaya ve öğretmen olmaya yönlendirmişti. Bir devlet okulunda öğretmenlik yapmış, ardından 1520'de Leipzig Üniversitesi'ne dönerek tıp eğitimi almaya başlamış, sonra da İtalya'ya giderek eğitimini orada tamamlamıştı; jeoloji ve paleontoloji ise onun ilgi alanlarıydı. Agricola ve diğerlerinin temel gücü büyük oranda bilgi birikimlerine ve gözlem yeteneklerine dayanıyordu. Günümüzün bilim insanları ise çok disiplini eğitimleri sonunda, çok disiplinli çalışma olanaklarına sahipler.

Bilimsel yöntem ve bilgi durmaksızın gelişirken, metallere bağlı çevresel ve mesleki etkileşim de durmaksızın arttı. Şimdilerde, benthic foraminifera adlı, olasılıkla okyanus/deniz bilimciler dışında pek tanınmayan "küçük" canlılarda araştırma yapıyoruz. Belki de bu halimizi başka türlü okumamız gerekiyor; tarihin bir aşamasında "antropojenik", insan eliyle başlayan kirlilik, Agricola'nın madenlerinden, Engels'in bileyleme atölyelerinden bu küçük canlılara kadar ulaşmış durumda.

Kaynaklar:

1. Ayoğu FN. Fiziksel etmenler, meslek hastalıkları ve yeni sorunlar. (In) Bildiriler Kitabı. (Ed) Özyardımcı N. Meslek Hastalıkları Kongresi, Bursa, 20-22 Kasım 2008:55.
2. Turan M. Madencilüğimizin tarihsel gelişimi. www.maden.org.tr
3. Aydın E. Dünya ve Türk Tıp Tarihi. Güneş Kitabevi. Ankara, 2006:11-12.
4. Kaçar A. Eski Mezopotamya'da Büyü ve Büyücülük. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tarih (Eskiçağ Tarihi) Anabilim Dalı Doktora Tezi. Ankara, 2020: 292.
5. Craven SA. Georgius Agricola: 1494-1555 mining engineer and physician. SAMJ, 1997; 37(5): 611-612.
6. Weber LW. Georgius Agricola (1494-1555): Scholar, physician, scientist, entrepreneur, diplomat. Toxicological Sciences, 2002;69:292-294.
7. Agricola G. De Re Metallica. 1556. (Translated from the first Latin edition of 1556 by Hoover HC, Hoover LH, The Mining Magazine, Salisbury House, London, 1912)
8. Engels F. İngiltere'de Emekçi Sınıfın Durumu. (Çev.) Fincancı Y. Sol Yayınları, 1997, Ankara.
9. Eisinger J. Lead and wine Eberhard Gockel and the colica pictonum. Medical History, 1982;26(3):279-302.
10. Baykara A. XIX. Yüzyılda Fethiye Kazasında Krom Madenleri ve İşletme İmtiyazları. Tarih İncelemeleri Dergisi, 2010;XXV(1):77-100.
11. Attali J. Denizin Tarihi. (Çev) Günen B. Kırmızı Kedi Yayınevi, İstanbul, 2017.
12. National Academia of Science. Sea Change: 2015-2025 Decadal Survey of Ocean Science (2015). The National Academies Press, Washington D.C., USA, 2015.
13. Schmidt S, Hathorne EC, Schönfeld J, Garbe-Schönberg D. Heavy metal uptake of nearshore benthic foraminifera during multi-metal culturing experiments. Biogeosciences, 2022;19(3):629-664.
14. Guo Y, Mei X, Meng X, Lan X, Chen H, Yang H. Benthic foraminifera and its response to heavy metal pollution: A case study from Liaodong Bay, China. Marine Pollution Bulletin, 2020;154:111084.
15. Ben-Eliahu N, Herut B, Rhav E, Abramovich S. Shell growth of large benthic foraminifera under heavy metal pollution: implications for geochemical monitoring of coastal environments. International Journal of Environmental research and Public Health, 2020;17:3741.

BÖLÜM-1: ALÜMİNYUM

Coşkun Bakar^a

1.1. Genel Özellikler

Alüminyum (Al), periyodik cetvelde bor, galyum, indiyum ve talyumla birlikte üçüncü grupta yer almaktadır. Atom numarası 13, atom kütlesi 26,98'dir. Oda sıcaklığında katı formda bulunmaktadır. Erime noktası 660,25 °C ve kaynama noktası 2467 °C'dir. Yerkabuğunda bol miktarda ve oksijen, florür, silika gibi elementlerle kombinasyon halinde bulunan alüminyum, metalik formda bulunmaz. Dünya yer kabuğunun %8'ini alüminyumun oluşturduğu belirtilmektedir. Boksit, alüminyumun temel kaynağıdır. Alüminyum taşıyan kayaçların ayrışmasıyla ortaya çıkan mineral karışımından oluşur¹⁻³.

Alüminyum elementi Sir Humphrey Davy tarafından 1808 yılında keşfedilmiştir. 1825 yılına kadar ise metal olarak çok az elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa'da 1886 yılında gerçekleştirilen çalışmalardan sonra ticari alanda kullanımının önü açılmıştır^{4,5}.

Al elementi kompleks alüminyum slikaatlar halindedir. Dolayısıyla saf Al elde etme işlemi oldukça zordur. Doğal ortamda alüminyum oksit olan boksit yataklarında bulunur. Saf Al elde etmek için elektrolitik indirgenme işlemi yapılmalıdır. Boksitler, %55'e kadar Al aşındırılmış cevherlerin zengin formudur.^{1,6}

Alüminyum endüstriyel alanda oldukça yoğun olarak kullanılmaktadır. Al ve bileşenleri endüstriyel alanda yoğun bir şekilde kullanılır. Bunlar, metalürji endüstrisi (mekanik konstrüksiyon, ambalaj, ısı iletkeni vb), tabakçılık, kumaş boyacılığı ile suların yumuşatılması alanlarıdır. Parlaticı maddeler, seramikler, ilaçlar, kozmetikler, patlayıcılar, mürekkepler, çimento ve fitosaniter maddelerin içeriğinde bulunur. Bitmiş ürünler tesisat ve üst yapılar için gemi sanayinde, teller ve kablolarda, ev ve pencere çerçeveleri, kaplama işleri, uçak ve otomotiv sanayi ve büro malzemeleri kullanım alanlarından birkaçıdır. Ayrıca alüminyum folyo gıda paketleme işlerinde ve boya malzemeleri içinde kullanılır^{6,7}. Alüminyum bileşenleri ve fizikokimyasal özellikleri Tablo-1.1 ve Tablo-1.2'de paylaşılmıştır.

^a Prof.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

Tablo-1.1: Alüminyum bileşenleri.

Bileşen	Moleküler form	Bileşen	Moleküler form
Alüminyum	Al	Alüminyum nitrat (nonahydrate)	Al(NO ₃) ₃ 9H ₂ O
Alüminyum klorür	AlCl ₃	Alüminyum oksit	Al ₂ O ₃
Alüminyum hidroksit	Al(OH) ₃	Alüminyum sülfat	Al ₂ (SO ₄) ₃
Alüminyum nitrat (anhydrous)	Al(NO ₃) ₃		

Kaynak: WHO. Aluminium in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization 2010.

Tablo-1.2: Alüminyum bileşenlerinin fizikokimyasal özellikleri.

Özellik	Al	AlCl ₃	Al(OH) ₃	Al(NO ₃) ₃	Al ₂ O ₃	Al ₂ (SO ₄) ₃
Erime noktası (°C)	660	190	300	72,8 (n)	2072	770 (d)
Kaynama noktası (°C)	2467	262 (d)	--	135 (n) (d)	2980	--
Yoğunluk 20 °C (g/cm ³)	2,70	2,44	2,42	1,72 (n)	3,97	2,71
Su çözünürlüğü (g/l)	(i)	69,9	(i)	734 20 20-°C 673 (n)	(i)	31,3 0 - °C

d:decomposes; i:insoluble; n:nonahydrate

Kaynak: WHO. Aluminium in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization 2010.

Alüminyum endüstriyel alanda, madencilikte üretim süreçlerinin sonrasında yüksek düzeyde ortaya çıkabilir. Daha az miktarlarda da olsa kömürlü termik santraller, atık yakma tesisleri alüminyum kaynağı olabilirler. Bu tesislerde çalışanlar için iş sağlığı ve güvenliği sorunu olabilir. Alüminyum doğada serbest halde bulunmaz, kimyasal bileşikler halinde sodyum, florür ile organik maddelerle birlikte bulunabilirler. Çevreden alüminyum taşınması doğal süreçlerle yakından ilişkilidir. Alüminyum doğada partiküller halinde toprakta çöker. Yeraltı sularındaki alüminyum düzeyi doğal ortamdaki asidik süreçlerden etkilenir. Alüminyumun doğal ortamdaki döngüsü farklı çalışmalarla da ele alınmıştır^{1-4,6,7}.

Alüminyum endüstriyel alanda yaygın olarak demirden daha fazla miktarlarda kullanılır. Bakır, çinko, silikon, magnezyum, manganez, nikel gibi metallerle farklı amaçlarla kullanılır. Bunun yanında özel amaçlarla az miktarda da olsa kurşun, bizmut, titanyum, zirkonyum ve vanadyum ile birlikte endüstriyel olarak yoğun kullanım alanlarına sahiptir¹.

1.2. Maruz Kalım

Sindirim sistemi alüminyumun insan vücuduyla en temel temas yoludur. Sindirim sistemiyle vücuda alüminyum girişinin en belirgin taşıyıcısı sudur. Bu yolla doğrudan kana geçen alüminyum miktarı %1'den daha azdır. Ayrıca serumdaki alüminyum miktarı daha da azdır (1-2 µg/L). Önemli bir kısmı kemik, akciğer ve karaciğer gibi dokularda birikmektedir. Vücut dışına atılmada temel yol böbrektir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda seviyesi 30 µg/L seviyesine çıkabilmektedir.⁷

Alüminyumun karmaşık kimyasal yapısı nedeniyle çevresel derişim düzeyinin kestirimi zorlaşmaktadır. Günlük alınan miktarının 1-10 miligram arasında olduğu tahmin edilmektedir. Vücuda giriş yoluna göre emilen alüminyum miktarının değiştiği bildirilmektedir. Ayrıca birlikte olduğu maddeler, vücuttaki fizyolojik durumlar düzeyini etkilemektedir. Alüminyumun %70-90'ı albümin ya da transferin gibi proteinlerle taşınır. Dokularda düşük düzeyde bulunmaktadır. Alüminyum, metabolizması esnasında kalsiyum ve demir taşıma sistemleriyle etkileşime girebilmektedir. Oral yolla alınan alüminyumun büyük kısmı dışıyla atılır. Seruma geçen alüminyum ise böbrekler yoluyla atılmaktadır. Kan beyin bariyerini aştığı ve fetüse geçtiği gözlenmiştir⁶.

1.3. Sağlık Etkileri

Alüminyuma maruz kalım farklı yollarla olabilmektedir. Bu yollar, gıdalar, gıda hazırlama ve saklama kapları, kozmetik ürünler ile deodorantlar, ilaçlar, içme ve kullanma sularıdır. Gıda ve gıda katkı maddelerinin toplum sağlığı için en önemli alüminyuma maruz kalma yolu olduğu düşünülmektedir. Alüminyumdan zengin gıdalar, işlenmiş peynirler başta olmak üzere süt ürünleri, tahıllar ile bunlardan yapılan yiyecekler, çeşitli içecekler, alüminyum kaplarda saklanan yiyeceklerdir. Yemek pişirme işlemleri de alüminyum maruz kalımına neden olabilmektedir. Alüminyum içeren ilaçlar (anti asitler, bazı topikal ilaçlar ve aşular vb.) yoluyla da alüminyum alınabilir^{3,4,6,8}.

Bir diğer maruz kalım yolu ise içme ve kullanma suyudur. İçme sularının dezenfeksiyon işlemi sırasında kullanılan alüminyum tuzları en önemli maruz kalım nedenidir. Alüminyum, bu yaygın kullanımı nedeniyle insanların maruz kalma riskinin yüksek olduğu bir etkindir. İçme sularıyla taşınabilme özelliği nedeniyle maruz kalım riskinin toplumsal bir boyuta ulaşma potansiyeli bulunmaktadır. İçme sularının asidik özelliği alüminyum miktarının artışına yol açabilmektedir^{3,4,6,8}.

Aslında içme suyundaki alüminyumun sağlık etkileri "Camelford kazası" olarak da adlandırılan 1988 yılında yaşanan bir olay sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu kazada arıtma işleminde kullanılacak yaklaşık 20 ton civarında alüminyum sisteme boşalmıştır. Aslında içme suyundaki alüminyumun sağlık etkileri "Camelford kazası" olarak da adlandırılan 1988 yılında yaşanan bir olay sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu kazada arıtma işleminde kullanılacak yaklaşık 20 ton civarında tank sisteme boşalmıştır. Bu kaza sonucunda içme suyundaki alüminyum miktarı

normalin 400 katına çıkmıştır. Suya maruz kalan insanlar arasında bulantı, kusma, ishal, ağız ve deride ülserler, deri döküntüleri, kas ve eklem ağrıları, hafıza kaybı, hipersensitivite ve gastrointestinal sistem bozuklukları semptomlar ortaya çıkmıştır. Yaklaşık olarak 20 bin kişinin etkilendiği bu olayda semptomlar beş güne kadar sürmüştür. Alüminyumun yüksek miktarda yanlılıkla su dağıtım sistemine atılmasıyla ortaya çıkan semptomlar sonrası kalıcı sağlık etkisi olmadığı belirtilmiştir. Daha sonra hastalar üzerinde yapılan çalışmalar alüminyumdan şüphelenmenin yanında hastalıkların ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığını vurgulamaktadır.^{6,9,10}

Ülkemizde “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik” gereği alüminyum için içme suyunda izin verilen maksimum değeri 200 µg/L olarak belirlenmiştir⁶.

1.3.a Akut Toksikite

Alüminyumun endüstride kullanımı esnasında diğer kimyasallar ve bileşenlerle yapılan karışımlar yüksek miktarda ısıya maruz kaldığından, gerekli mühendislik önlemleri alınamadığında meslek hastalıklarına yol açma potansiyeli taşımaktadır. ILO'ya (International Labour Organization) göre 1949 yılında yayınlanan bir rapor endüstriyel alüminyum maruz kalımının nodüler interstisyel fibrozise yol açtığı yönündedir. Shaver hastalığı olarak da tanımlanan bu durum progressif ve ölümcül seyreden bir tablodur. Alüminyum oksit üretimi sonucunda elektrik fırınından yayılan alüminyum ve slika taneciklerine maruz kalma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Literatürde bu konuda çok fazla yayın bulunmamaktadır. Bu durum hastalığın gizeminin korunmasına neden olmaktadır^{1,6}.

Gıdalar alüminyum maruz kalımı için en önemli yol gibi görülmektedir. Yetişkin bir birey besinlerle 5 mg/L/gün, içme suyu ile ise 0,1 mg/L/gün alüminyum alabilmektedir. Alüminyum ile ilgili bilgiler daha çok hayvan deneyleri ve sınırlı epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Burada içme suyundaki alüminyum ile ilişkili araştırmaların önemli bir yeri bulunmaktadır¹⁻⁶.

Akut toksisite nadir görülen bir durumdur. En açık olarak 1988 yılında Camelford kazasında görülmüş olup, alüminyuma maruz kalan insanlarda bulantı, kusma, ishal, ağız ve deride ülserler, deri döküntüleri, kas ve eklem ağrıları, hafıza kaybı, hipersensitivite ve gastrointestinal sistem bozuklukları gözlenmiştir. Ancak kalıcı etkiye yönelik bir yayın bulunmamaktadır^{6,9,10}.

Alüminyum nitrat, klorid ve sülfatın oral letal dozu (LD₅₀) deney hayvanlarında 200-1000 mg/kg olarak görülmektedir. Akut etkiyle ilişkilendirilecek kanıtların çoğu hayvan deneyleri düzeyinde araştırmalardır³.

Alüminyumun endüstride yaygın kullanımı nedeniyle de toksikolojik etkileri dikkat çekmektedir. Çalışmalar daha çok hayvan deneyi düzeyinde olup tartışmalıdır. Doğrudan hava yollarına yönelik alüminyum maruz kalımı olan hayvanlarda akciğer değişiklikleri izlenmiştir. Düşük dozlarda etki görülmemiştir. Döküm işleri esnasında alüminyum ile ilişkilendirilecek “dökümcü astımı” olarak isimlendirilen pulmoner fibrozis, astım, astım benzeri sendrom, pulmoner alveolar proteinozis ve metal dumanı ateşi gibi olgular kesitsel çalışmalarda

tanımlanmıştır. Alüminyum dökümcü astımı yaklaşık 70 yıl önce tanımlanmakla birlikte, hastalık mekanizmasının döküm işleminde kullanılan sülfür dioksit ve fluoride gazlarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür^{6,11}.

1.3.b Kronik Toksikite

Alüminyum oksit bileşenlerinin toksik etkisi görülebilmektedir. Ancak diğer mineral tuzları ve organik türevleri oldukça iritan özelliklere sahiptir. Alkali türevlerinin yanıcı ve patlayıcı özellikleri bulunmaktadır. Mineral tuzlarının sistemik toksisitesi düşüktür.^{3,6,7}

Endüstriyel alüminyum üretim süreçleri IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından Grup 1 kanserojen olarak tanımlanmıştır. Ancak bu durumun alüminyumdan ziyade üretim sürecindeki polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve slika tozu gibi diğer maddelerle ilişkili olduğu görülmüştür. Alüminyumun bu nedensellikte rolü olduğunu gösterecek bir kanıt henüz tespit edilememiştir^{1,5}.

Alüminyumun nörotoksik etkilerini gösteren deneysel çalışmaların yaklaşık 100 yıllık geçmişi vardır. Alzheimer ile alüminyum arasındaki ilişkiyi gösteren tavşan deneyleri 1965 yılında yapılmıştır. Alzheimer hastalarının beynindeki alüminyum birikimi 1973 yılında gösterilmiştir. Eş zamanlı olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenen diyaliz ensafalopatisi ile alüminyum katkı maddesi içeren besinler ve yüksek düzeyde alüminyum içeren suları kullananlarda ortaya çıkan etkiler demans gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.⁸

Epidemiyolojik araştırmalar içme sularındaki alüminyuma maruz kalma ile Alzheimer, demans ve kognitif hasarlanma arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Ölüm sonrası yapılan otopsi çalışmalarında da Alzheimer, amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson hastalarında beyinde alüminyum miktarında artış tespit edilmiştir.^{1,5,8}

Bakar ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir araştırmada, yüksek asidik içerik ve alüminyum seviyeleri ile karakterize su kaynaklarının bulunduğu Kirazlı bölgesi (13-16 mg/L) ile normal düzeyde alüminyum bulunan Halileli ve Çıplak köylerinde (0.005-0.010 mg/L) yaşayanlar nörolojik muayene ve kısa akıl muayenesi bulguları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda iki bölge arasında kısa akıl muayenesi ve nöropati varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki köyde de yüksek sıklıkta bulunan B12 vitamini yetersizliği ve kesitsel çalışmanın yarattığı epidemiyolojik kısıtlılıklar alüminyum ile bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki kurmayı zorlaştırmaktadır⁸.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından içme suyu ve alüminyum ile ilgili yayınlanan dokümanlarda bu konu ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. 2003 yılında hazırlanmış olan rehber göre, alüminyuma maruz kalmanın, insanlarda Alzheimer hastalığının gelişmesi veya hızlanması için bir risk faktörü olduğu varsayılmıştır. DSÖ (1997), içme suyunda alüminyumun AD (alzheimer demansı) için bir risk faktörü olduğu hipotezini test etmek için 20 epidemiyolojik çalışmayı değerlendirmiştir. Ekolojik ya da vaka kontrol olmak üzere farklı nitelikte yürütülen bu epidemiyolojik araştırma sonucunda, içme suyunda bulunan alüminyum ile demans veya

AD arasındaki ilişkiyi inceleyen altı çalışmadan üçünde pozitif bir ilişki saptanırken üç araştırmada ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, çalışmaların her birinde çalışma tasarımında bazı eksiklikler bulunmaktadır (örneğin ekolojik maruz kalım değerlendirme; tüm kaynaklardan alüminyuma maruz kalmayı tam olarak belirleyememe, eğitim, sosyoekonomik durum ve aile geçmişi gibi önemli karıştırıcı faktörler; AD için yapılan tanımlamalar). Sonuç olarak, AD'nin patogenezi ve bu epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtların toplam bilgisine dayanarak, mevcut kanıtların AD ile alüminyum arasında içme suyunda nedensel bir ilişkiyi desteklemediği sonucuna varılmıştır. İçme suyu içindeki alüminyum ile AD arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmaların kısıtlılıkları nedeniyle, epidemiyolojik kanıtlar ilişki kurmak için yeterince güçlü değildir. Yine DSÖ tarafından 2010 yılında yayınlanan bir rehberde, bazı epidemiyolojik çalışmalarda içme suyunda bulunan alüminyum ile AD arasındaki ilişki vurgulanmaktadır. Ancak başka çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamaktadır. DSÖ'ye göre bu konuda daha fazla analitik araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır^{2,3}. İçme suyundaki yüksek alüminyum düzeyi ile ilgili bilimsel çalışmalar alüminyum düzeyi ile insan sağlığı arasındaki ilişkiye yönelik net bir sonuç verememektedir. Ancak hayvan deneylerinde elde edilen bulgular nedeniyle, literatürde içme sularındaki alüminyum düzeyinin sınırlandırılması ve takip edilmesi önerilmektedir.

DSÖ'nün 2011 yılındaki içme suları ile ilgili rehberinde sağlık etkisi için 0,9 mg/l değeri verilmektedir. Ancak içme sularında arıtma sistemine bağlı alüminyum düzeyleri için büyük sistemlerde 0,1 mg/l, daha küçük sistemlerde ise 0,2 mg/l olması gerektiği belirtilmektedir. DSÖ bu dokümanda, bazı epidemiyolojik çalışmalarda tespit edilen içme suyu alüminyum düzeyi AD ilişkisinin göz ardı edilemeyeceğini, ancak karıştırıcı faktörler, gıdalar gibi farklı alüminyum kaynaklarının da bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda güçlü bir risk tahmini yapmanın zor olduğunu belirtmekte ve içme suyundaki alüminyum düzeyinin düşük seviyelerde tutulmasının olası riskin kontrolü açısından yararlı olacağını ifade etmektedir. Bu kapsamda yapılan değerlendirmeler sonucunda, DSÖ, toplum üzerinde riskin kontrol edilebilmesi için küçük tesislerde uç noktadaki alüminyum düzeyinin 0,2 mg/l ve altında olmasını önermektedir¹².

1.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

Akut alüminyum maruz kalımı çok sık karşılaşılan bir durum değildir. Ancak yoğun alüminyum kullanılan işyerlerinde koruma önlemlerine dikkat edilmelidir. Bunlar ortam havalandırması ile kişisel koruyucu donanım kullanımınıdır.

Alüminyuma maruz kalma daha çok kronik ve içme sularıyla ilişkilidir. Sinir sistemi üzerine etkileri uzun erimli olup geri dönüşümsüzdür. Korunmada öncelikli olarak yapılması gereken jeolojik olarak içme sularında risk taşıyan bölgeler tespit edilmeli ve toplumun düşük alüminyum içeren suları tüketmesi sağlanmalıdır.

Kaynaklar:

- 1.International Labor Organization(ILO). Encyclopedia Occupational Health & Safety. Metals: Chemical Properties and Toxicity. Aluminium. 2011.
Erişim adresi: <https://www.iloencyclopaedia.org/part-ix-21851/metals-chemical-properties-and-toxicity/item/125-aluminium>, Erişim tarihi:28.01.2019.
- 2.WHO. Aluminium in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization 2003.
- 3.WHO. Aluminium in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization 2010.
- 4.WHO. International Agency For Research on Cancer(IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Polynuclear Aromatic Compunds, Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal gasification, coke production, and Iron and steel founding. Volume 34. France, 1984.
- 5.WHO. International Agency For Research on Cancer(IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Volume 92. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposure. France, 2010.
- 6.Yavuz CI, Vaizoğlu S, Güler Ç. İçme suyunda Alüminyum. TAF Prev Med Bull 2013;12(5):589-596.
- 7.Bakar C, Baba A. Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. Örgün Y, Yalçın MG. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştay Bildiriler Kitabı. Jeoloji Mühendisleri Odası & Ürgüp Belediyesi. 30 Ekim – 1 Kasım 2009.
- 8.Bakar C, Karaman HIÖ, Baba A, Şengünel F. Effect of High Aluminum Concentration in Water Resources on Human Health, Case Study: Biga Peninsula, Northwest Part of Turkey. Arch Environ Contam Toxicol. 2010 May;58(4):935-44
- 9.Exley C, Esiri MM. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jul;77(7):877-9.
- 10.David AS, Wessely SC. The legend of Camelford: Medical consequences of a water pollution accident. Journal of Psychosomatic Resarch. 1995;39(1):p1-9.
- 11.Beyan AC. Dökümcü astımı ve kurşun maruziyetine bağlı sekonder osteoporoz meslek anamnezinin önemi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2016;30(2):123-127.
- 12.World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Fourth Edition. 2011.

BÖLÜM-2: ANTIMON

Serol Deveci^a

2.1. Genel Özellikler

Antimon (Sb), gümüşü beyaz renkte, kolay kırılan ve yerkürenin yapısında az miktarda bulunan bir metaldir. Antimon oksijenle bileşik yapar, bu yüzden doğada saf halde bulunmaz. Atom numarası 50, atom ağırlığı 121.75 dalton, normal serum konsantrasyonu ise 0.5-6.2 µg/L (4.1-50.1 nmol/L)'dir¹. Antimon tripentoksit, antimon tripentasülfit, antimon triklorit, antimon potasyum tartarat ve sodyum antimon dimerkaptosuksinat gibi organik ve inorganik bileşikleri bulunmaktadır. Esas olarak sülfid minerallerinin cevherlerinden elde edilir. En yaygın olanı stibinit'tir (Sb₂S₃). Periyodik tabloda arsenik (As) ile aynı grupta yer alır ve kimyasal, fiziksel ve toksikolojik özelliklerini büyük oranda paylaşır. Metal ve ametal yönleriyle tepkimeye girebildiğinden, metaloit olarak adlandırılır^{2,3}.

Çevrede çoğunlukla ölçülemeyecek kadar düşük miktarlarda bulunan antimon, solunum yoluyla, içme suları ve kontamine besinlerin tüketilmesiyle vücuda girer. Analitik yöntemlerle ölçülmesine karşın, alınan antimonun hangi formda olduğu belirlenemeyebilir. Çoğu kez toprak, kaya ya da çökeltilerde, sağlığı etkilemesi mümkün olmayan güçlü bileşikler durumundadır; ancak daha güçsüz bileşikler bitkiler ve hayvanlar tarafından alınır⁴.

Havadaki antimon konsantrasyonu 1-170 ng/m³ aralığındadır. Maden ya da işleme tesislerinin yanındaki antimon oksit ya da diğer metal bileşiklerinin konsantrasyonu 1000 ng/m³'e kadar çıkabilir⁵.

Göl ve akarsulardaki konsantrasyon 5 ppb'nin altındadır⁶. Balıklar ve diğer deniz canlılarında birikici özelliği yoktur. Atıkla kirlenmiş akarsularda ölçülen en yüksek konsantrasyon 8 ppb'dir. Suda kolay çözünmez ve partiküller halinde bulunur⁷.

Toprakta 1-9 ppm konsantrasyonunda bulunur⁸. Maden ya da işleme tesisi yakınlarında toz partikülleri şeklinde ortama yayılarak, 109-2550 ppm düzeyine kadar yükselebilir⁹.

Antimon ve bileşikleri, tarihte bilinen en eski ilaçlardandır^{10,11}. Arsenik ile çok benzerlik gösterir ve zehirlenmeleri de birlikte değerlendirilir. Zehirlenmelerine, genellikle visceral leishmania enfeksiyonları tedavisinin komplikasyonu olarak rastlanır¹². Akut yüksek dozla zehirlenme nadir, ancak öldürücüdür¹³.

^a Uz.Dr., Manisa Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü.

MÖ 3. ve 4. yüzyıllarda Mezopotamya'da Sümerlerin saf antimon ürettikleri bilinmektedir¹⁰⁻¹¹. Antimon sülfid, Asya ve Ortadoğu coğrafyasında sürme vb. kozmetik ürünlerin yapımında kullanılmaktadır^{14,15}. Metaller üzerine ilk monograflardan biri 16. yüzyılda yazılmış olup, antimon konusundaki tanımlamaları içermektedir¹⁶. Antimon, Ortaçağda yan etkilerine karşın sifiliz, boğmaca tipi öksürük ve gut tedavisinde kullanılmıştır⁴. Değişik antimon bileşikleri ayrıca, herpes, lepra, mani ve epilepsi tedavisinde de kullanılmıştır⁵. Antimon potasyum tartarat ateş düşürücü olarak, pnömonide, yangısal durumlarda, dekonjestan, kusturucu, sakinleştirici olarak ta kullanılmış, ancak belirgin toksisitesi nedeniyle zamanla kullanımdan kalkmıştır¹⁷⁻²⁰. Antimonun 20. yüzyılda da cinayet amaçlı kullanıldığı bilinmektedir²¹.

Antimon günümüzde leishmania ve schistosomia enfeksiyonlarında, çok ender olarak ta alkol kullanım bozukluklarında, kusturucu etkisinden dolayı caydırıcı olarak kullanılmaktadır²². Daha iyi tolere edildiği, etkin ve ekonomik olduğu için beş değerlikli formu kullanılmaktadır, ancak direncin giderek yaygınlaşması yüzünden kullanımının giderek düşmesi beklenmektedir²³. İn vitro olarak antikanser etkisi belirlenmiş olmakla birlikte, halen kanser tedavisinde kullanılmamaktadır²⁴.

Antimon doğada yüzden çok mineral şeklinde bulunur^{10,27}, bunlardan en bilinenleri stibnit, servanit, valentin ve kermesittir²⁸. Tıpkı arsenik gibi antimonun da oksitlenme durumlarına göre üç (3+) ve beş (5+) değerlikli organik ve inorganik formları bulunmaktadır²⁹. Elementer antimon fiziksel güçlüklerden dolayı endüstriyel olarak kullanılmazken, tersine antimon oksit, buharlaşmayan ve suda az miktarda eriyen beyaz bir toz olarak sanayide, yanmayı önlemek amacıyla, tekstil, emaye, seramik, havai fişek ve plastik yapımında kullanılmaktadır. Antimon güçlendirmek için kurşun ve çinko gibi metallerle karıştırılır. Pil, lehim, sac ve çubuk metal, rulman, saçma, cephan ve çeşitli alaşımların yapısında bulunur².

Döküm işçileri özellikle arsenik içeren cevherin işlenmesi sırasında antimona da maruz kalabilir²⁵. Sigara dumanında da 10-60 mg/kg antimon bulunur²⁶. Gelişmiş ülkelerde antimon zehirlenmesi nadiren görülür, bunlar da genellikle kasten alımlardır¹¹. Antimon zehirlenmesi daha çok, leishmaniasis ve schistosomiasis parenteral tedavisi sırasında görülür. Ağızdan alım daha çok, en önemli inorganik arsenik bileşiği olan²⁹ ve kokusuz, tatlımsı bir metalik tadı olan³⁰, kusturucu etkili²⁹ üç değerlikli potasyum tartarat (tartar emetik) preparatlarının alınmasıyla ilgilidir. Eski porselen kapların kullanılması ya da evde hazırlanmış antimon içeren ilaçların alımı sonucu bildirilmiş olgular bulunmaktadır^{13,31-33}.

Antimon ve bileşikleri çevreye, maden çıkarma ve işleme sürecinde karışır. Amerika'da üretimi yok denecek kadar az olan antimon, atık bertaraf tesisleri ve termik santraller yoluyla, küçük miktarlarda atmosfere salınmaktadır. Yağmurla yıkanan antimon, havada varlığını bir aydan uzun süre sürdürür ve çevrede bozunmaz. Ancak küçük partiküllere ayrılır ve demir, manganez ve alüminyumla güçlü bileşikler oluşturarak çökelir ya da toprağa karışır^{34,35}.

2.2. Maruz Kalım

Antimon solunumla, ağızdan ve deri yoluyla vücutta emilebilir. Ağız yoluyla alımda emilim oranı %15-50 arasında değişmektedir^{36,37}. Antimon emilimi doyurulabilir bir süreç olarak, pek çok çalışma ile emilimin bir doz-yanıt ilişkisi kapsamında değerlendirilebileceği bildirilmiştir^{38,39}. Su ve besinlerle günlük alım genellikle 5 mikrogram düzeyindedir⁴⁰. Sebze, et ve deniz ürünlerindeki ortalama konsantrasyon 0.2-1.1 ppb düzeyindedir⁴¹.

Antimona mesleki maruz kalım, madenden antimon çıkarılması sırasında gerçekleşebilecek silika, asbest ve benzeri silikatlara maruz kalımıyla birlikte değerlendirilmelidir. Alaşım olarak kullanımı yaygın değildir. Kurşun ve bakırla alaşımları çok kullanılır. Akü kurşununa, sertleştirici olarak katılır. Bunların üretim ve bertaraf süreci, önemli bir maruz kalım kaynağıdır. Saflaştırılmış, inert antimon kozmetik ürünlerde, pil yapımında, kalay-kurşun alaşımlarında, matbaa işlerinde, elektrotlarda, kauçuk yapıştırıcıda, tekstilde, boyalarda ve plastiklerde alev almayı önlemede, cam ve seramik üretiminde katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Termoelektrik malzemelerin, nanopartiküllerin önemli bir bileşenidir^{42,43}. Antimona mesleki maruz kalım, özellikle stibin maruz kalımı şeklindedir. Deri yoluyla karşılaşma söz konusu olsa da başlıca maruz kalma yolu solunum iledir^{4,43}. Solunumsal maruz kalımı belirleyecek sistematik ve temsil edici çalışma bulunmamakla birlikte, solunum zonu örneklerinde beş değerlikli antimon düzeylerinin 0.2-3.2 mg/m³ ile 0.05-6.21 mg/m³ aralığında belirlendiği araştırmalar vardır^{44,45}. Mesleki olarak karşılaşılacak antimon trioksit, antimon sülfid, antimon oksit, antimon pentoksit, antimon dialkildithiokarbamat ve diğer antimon bileşikler olup, ABD’de 1989 itibarıyla yaklaşık yarım milyon çalışana etkilemektedir⁴⁶.

İnorganik antimon bileşikler, düşük çözünürlükleri ile çok yavaş ve sınırlı emilir¹⁰. İnsanların aksine üç değerlikli antimon, hayvan deneylerine göre akciğerlerden iyi emilmekte, idrar ve feçesle atılmaktadır⁴⁷.

Antimon trioksit ve pentaoksitin deriden emilimi, tavşanlarda yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur⁴⁸. Bununla birlikte antimon trioksitin deriden emilimi önemsiz düzeydedir⁴⁹.

Antimonun vücutta dağılımı oksidasyon durumuna bağlıdır. Hayvan modellerinde, iki saatte üç değerlikli antimonun %95’i eritrositlere, 5 değerlikli antimonun %90’ı seruma geçer⁵⁰. İntavenöz ve ağızdan alımlarda, antimon ağırlıklı olarak kanlanması yüksek olan karaciğer, böbrek, tiroit ve adrenal gibi organlara dağılır^{11,51}. Üç değerlikli antimon ağırlıklı olarak karaciğer ve dalakta, 5 değerlikli antimon ise tiroitte birikir⁵². Organik antimonun tek enjeksiyonla uygulandığı bir deney hayvanı modelinde, en büyük konsantrasyon karaciğerde belirlenmiştir³⁶. Solunum yoluyla alınan antimon başlıca eritrositlerde birikirken, çok daha az oranda karaciğer ve dalakta tespit edilmiştir^{47,50}. Solunum yoluyla alınan antimonun emilmeden ya da dağılmadan, uzunca süre akciğerlerde kaldığı bildirilmiştir⁵³. Hayvan deneyleri, antimonun kemiklerde ve kürkte de biriktiğini göstermiştir^{54,55}.

Antimon toksikokinetik olarak arsenikle benzerdir ancak, inorganik üç değerlikli antimon *invivo* olarak metilasyona uğramaz⁵⁶. Ancak kimi mikroorganizmaların, antimon biyometilasyonu kapasitesi vardır⁵⁷. İnsan vücudunda antimon, lipidlerin yapısına girerek sülfhidril ve fosfatla etkileşime girerek, kovalent bağlar oluşturabilirler⁵⁸. Beş değerlikli antimon bileşikleri, karaciğerde üç değerlikli bileşiklere dönüştürülebilir¹¹.

Üç değerlikli antimon, glutatyonla konjuge olarak, safrayla atılır ve enterohepatik dolaşıma girer⁵⁶. Geri kalan kısım idrarla atılır. Antimonun eliminasyonu yavaştır, 24 saatte %10'u, bir haftada ise ancak %30'u atılır⁵⁹, idrarda alımından 100 gün sonra bile rastlanabilir^{11,60}. Beş değerlikli antimon, üç değerlikli bileşiklerden daha hızla atılmaktadır (ilk 24 saatte %10'a karşılık %50-60)¹¹. Tedavi amaçlı kullanımdan yıllar sonra bile serum ve idrar antimon konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği belirtilmektedir⁶¹. Çalışanlarda, beş değerlikli antimon bileşikleriyle mesleki karşılaşmalarla idrar konsantrasyonu arasında, yüksek bir korelasyon bulunmaktadır⁵⁶. Tartar emetik atılımı bifazik özelliktedir; %90'ı ilk 24 saatte atılırken, kalan miktar yarılanma ömrü 16 gün olan yavaşlamış bir biçimde atılır⁵⁵. Mesleki olarak solunum yoluyla maruz kalınan ve böbreklerden atılan stibin için ise, yarılanma ömrü 4 gündür⁶².

Antimon çok düşük konsantrasyonlarda bile, toksik etkiyle biyolojik işlevleri olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir⁶³. Diğer metaller gibi antimon da, sülfhidril gruplarını bağlayarak çeşitli metabolik fonksiyonları engeller^{64,65}. Üç değerlikli antimon, beş değerlikli olana göre eritrositler ve sülfhidril gruplarına afinitesi daha yüksek olduğu için, daha toksiktir⁶⁶. Tartar emetik, serotoninin 5-HT reseptörleri ile etkileyerek, vagal sinir uyarısıyla kusturucu etki göstermektedir⁶⁷.

2.3. Sağlık Etkileri

Antimon toksisitesine ilişkin sınırlı bilgiler, büyük ölçüde mesleki maruz kalım, leishmaniasis ve schistosomiasis tedavi yan etkisi, çok az sayıda da kasıtlı alıma bağlı derlenmiştir³³.

Antimonun en yaygın toksisitesi, özellikle gözler, deri ve mukozalarda oluşturduğu lokal irritasyona bağlıdır. Kronik maruz kalım konjonktivite yol açar^{28,68,69}. Üst solunum yolu irritasyonu farenjit ve burun kanamasına neden olabilir⁷⁰. Antimon pentaklorit, özellikle suyla tepkimeye girdiğinde açığa çıkan hidroklorik asitin etkisiyle, ciltte ve mukozalarda; ağızdan alınırsa sindirim sisteminde yerel irritasyona bağlı, yanma ve buna bağlı yakınmalara yol açar. Antimon pentoksit ve antimon triklorit tipik kostik etkilenimle; blefarospazm, göz yaşarması, ışığa aşırı duyarlılık ve korneada yanmaya yol açar⁷¹. Sistemik göz toksisitesi görme siniri atrofi, üveit, retinada kanama ve eksudadan kaynaklanan görmede azalmaya neden olabilir^{72,73}. Kimi olgularda bunlar kalıcı olabilir⁷³. Tromboflebit daha çok antimonun IV kullanımını sonucu bildirilmekle birlikte, ağızdan kullanımda da görülebilir⁷⁴.

Antimona akut maruz kalımın ardından, hızlıca bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve iştahsızlık ortaya çıkabilir^{74,75}. Kimi hastalar ağızda metalik tat yakınması bildirmişlerdir^{56,76}. Özellikle arsenikle birlikte olan zehirlenmelerde, nefeste sarımsak kokusu; yüksek dozlarda alımda gastrointestinal kanama olguları görülebilir⁷⁴. Antimon tozuna maruz kalındığında, gastrointestinal ülserler kontrol grubuna göre dört kat daha fazla görülür⁷⁷. Beş değerlikli antimon bileşikleriyle tedavinin ardından, pankreatit olguları görülmüştür⁷⁸⁻⁸⁰. Yüksek doz meglumine antimonate ile HIV tedavisi gören olgularda, ciddi pankreatit sonrası ölümler bildirilmektedir⁸¹.

Hayvanlarda antimon kalp kasının kasılmasını yavaşlatır, sistolik basıncı düşürür ve bradikardiye yol açar^{11,82}. Antimonla ilgili bildirilen kardiyolojik yan etkilerin çoğu, viseral leishmaniasis tedavisinde kullanılan beş değerlikli (sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat) bileşiklerin neden olduğu QT uzaması, ST-T negatiflikleri gibi EKG değişiklikleridir^{83,84}. Beş değerlikli antimon bileşikleriyle tedavi edilen hastaların EKG'sinde, geniş çok odaklı QRS kompleksleri ve uzamış QT ile karakterize torsade de pointes olarak adlandırılan bir aritmi tablosu bildirilmiştir^{85,86}. Kalp hastalığı olan kişilerde, tedavi dozundan daha düşük miktarlardaki antimon dozları da EKG değişikliklerine yol açabilir⁸⁷. EKG değişikliklerinin kalp fonksiyonlarında bozulmayla ilişkili olması şart değildir⁸⁸. Bununla birlikte, leishmaniasis tedavisinde kullanılan beş değerlikli antimon bileşiklerinin, özellikle ventriküler aritmiler sonucu ani ölümlere yol açabildiği bilinmektedir^{89,90}.

Antimon trioksit lokal iritan etkiyle larenjit, trakeit ve pnömoneye yol açar^{21,53,69}. Pnömoni çoğu kez maruz kalımın bitmesinden sonra geri dönüşlüdür ve radyolojik olarak izlenebilir⁶⁹. Antimon pentaklorite akut maruz kalım, akciğerlerde hasara yol açabilir^{91,92}. Antimon oksit, çinko oksit kadar olmasa da, metal dumanı ateşine yol açar^{53,93}. Antimon metal ateşi, 5 mg/m³ altındaki konsantrasyonlarda da bildirilmiştir⁹⁴. Antimon bileşiklerine uzun yıllar maruz kalma sonucu "antimon pnömokonyozu" ortaya çıkabilir^{15,95}. Öksürük, hırıltılı solunum, eforla nefes darlığı ile karakterize obstrüktif bir akciğer hastalığı tablosu söz konusudur. Radyolojik olarak yaygın, yoğun, noktalanma şeklinde akciğerlerin orta ve alt loblarına yayılan ancak, plevrada yapışıklıklara yol açmayan bir tablo söz konusudur⁹⁶.

Sodyum stiboglukonat ile tedavi edilenlerde silendirüri, proteinüri, hiperürisemi kanda azot düzeyinin yükselmesinden⁷², böbrek yetmezliğine kadar değişik sonuçları olabilen bir böbrek toksisitesi ortaya çıkabilir^{97,98}. Kimi hastalarda renal tubuler asidoz⁹⁹ ve akut tubüler nekroz da gelişebilir¹⁰⁰.

Antimon bileşiklerinin leishmaniasis tedavisinde kullanılmasıyla, aminotranferaz enzim düzeylerinin yükselmesinden, hepatik nekroza kadar değişen etkilenebilirliğe yol açan bir hepatotoksisite söz konusudur^{11,101-103}.

Sodyum stiboglukonatla tedavi edilen HIV pozitif kişilerde, ciddi anemi olguları bildirilmiştir. Kemik iliği biopsisinde, eritrosit yapımında geçici ancak ciddi sorun belirlenmiş, tedavinin kesilmesiyle tamamen düzeldiği bildirilmiştir^{104,105}. Sodyum stiboglukonatla tedavi edilen viseral leishmaniasis olgularında trombositopeni görülmüştür¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Nadiren bildirilen

burun kanaması olgularının, trombositopeniden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir¹⁰⁹. Viseral leishmaniasis, periferik kan hücrelerinin yıkımının sonucu olarak, karşımıza pansitopeni tablosuyla çıkabilir¹¹⁰. Bunun hastalığın kendisinden mi, ilacın yan etkisinden mi kaynaklandığını ayırt etmek güçtür ancak, kimi araştırmacılar ilaca bağlı olduğunu söylemektedir¹¹⁰. Lökopeni de antimon bileşikleriyle tedavi edilen hastalarda sıklıkla bildirilmektedir^{11,81,111}. Ancak kimi araştırmacılar, lökopeninin ilaçtan değil HIV'li bireylerde herpes zoster enfeksiyonuna daha sık rastlanmasından kaynaklandığını bildirmektedir¹¹¹.

Antimon lekeleri¹¹², ter ve yağ bezleri çevresinde görülen varisella benzeri papül ve püstülleri tanımlar. Kronik maruz kalımlarda, özellikle yaz aylarında, egzema ve liken gibi deri lezyonları özellikle kol ve bacaklardan, yüz, eller ve ayaklara yaygın bir dağılım gösterebilir^{15,69}. Benzer deri döküntülerinin, 18. yüzyılda antimon tartaratın deri üzerine doğrudan uygulanmasıyla ortaya çıktığı belirtilmektedir¹⁰. İlginç biçimde bu döküntülerin tedavinin başarılı olduğuna ilişkin bir belirti olduğu düşünülmektedir¹⁹. Antimon trioksit de kontakt dermatite yol açabilir¹¹³.

Sodyum stiboglukonat (beş değerlikli antimon) ile tedavi edilen, kutanöz leishmaniasis olgularında tedaviyle zamansal tutarlılık gösteren, geri dönüşlü periferik duyuşal nöropati olguları bildirilmiştir¹¹⁴. Parenteral antimon bileşiklerinin tedavi amaçlı kullanımı yaygın kas ve eklem ağrılarına yol açmaktadır^{11,76,103,115}.

Hayvan çalışmalarında antimonun yumurtalıklarda atrofi, uterin metaplazi ve gebeliği engellemek gibi etkileri vardır¹¹⁶. Antimon tuzları ile mesleksel olarak karşılaşan kadınlarda kendiliğinden düşükler ve erken doğumlar olabilir. Antimon kan, idrar, plasenta, amniyotik sıvı ve anne sütünde saptanmıştır¹¹⁶.

Antimon trioksit ve trisülfid maruz kalımı sonucu hayvan deneylerinde farelerin akciğerlerinde tümör oluşumu saptanmıştır¹¹⁷⁻¹¹⁹. Mesleksel olarak 9-31 yıl arası antimona maruz kalan işçilerde akciğer kanseri olasılığının arttığı gösterilmemiştir⁹⁶. Şistozoma enfestasyonlarında artmış böbrek tümörü olgularının olası bir nedeninin hastalığın antimonla tedavisinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir¹¹.

En toksik antimon bileşiği olan, arsine benzeyen, renksiz ancak çok rahatsız edici bir kokusu olan ve 150 santigrat derece üzerinde hızla bozunan stibin^{11,120} ve trimetilstibin, reaktif oksijen bileşikleri oluşturarak DNA hasarı ile genotoksik etki yaratabilir. Diğer antimon bileşiklerinin böyle bir etkisi bulunmaz¹²¹.

Antimona maruz kalmanın belirlenmesinde kullanılan yardımcı testler bulunmaktadır. Hemogram, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri ve idrar testi öncelikle kullanılır. Stibine maruz kalım söz konusu ise ek olarak, hemoliz belirteci olarak bilirubin ve haptoglobulin düzeyleri de belirlenir. Transfüzyon gereksinimine göre çapraz eşleştirme testi de yapılmalıdır. Özellikle kalp hastalığı bulunanlarda belirgin olarak ortaya çıkan QT uzaması ve disritmiler, tanıda EKG ile saptanabilir¹²² bulgusu olan hastaların takibi önerilmektedir. Üç ve beş değerlikli

antimonun etkilerinin ciddiyetini belirlemede, 24 saatlik idrarda antimon düzeylerinin belirlenmesi önerilir⁵⁶.

2.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

EPA (The Environmental Protection Agency) tehlikeli etkilerden korunmak için göl, akarsu ve deniz ürünlerinde 145 ppb eşik değer belirlemiştir. Sanayi işletmeleri için emisyon sınırları da belirlenmiştir⁴.

Solunum yoluyla uzun süre ve yüksek doza maruz kalma sonucu, hayvanlarda akciğer kanserine yol açtığı gösterilse de, antimon IARC (International Agency for Research on Cancer) ve EPA gibi kuruluşlarca kanserojen olarak sınıflandırılmamıştır⁴.

Çevresel açıdan, antimonun insanlar üzerindeki olumsuz etkileri en çok bu metal ve bileşiklerinin üretildiği bölgeler ile termik santrallerin yakınlarında yaşayanlarda görülmektedir⁴. Çevresel karşılaşmanın bir başka yolu, fren sistemlerinde yağlayıcı olarak kullanılan antimona trafik kaynaklı maruz kalımdır¹²³. Birçok sağlık kuruluşunun deneysel çalışmalar sonucunda elde ettiği veriden yola çıkılarak, çalışma ortamlarında antimon oranları için OSHA (The Occupational Safety and Health Administration) ve NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health), işyeri ortamında 8 saatlik (40 saat haftalık) maruz kalım sınır değerini 0.5 mg/m³ olarak belirlemiştir⁴.

Antimondan korunmada temel uygulama, çalışma ortamındaki toz ve dumanlarının oluşumunun önlenmesidir. Madenlerde genel metal madenciliği önlemleri uygulanmalıdır. Cevherin öğütülmesi esnasında ıslak çalışma yapılmalı veya tümüyle kapalı yöntemler kullanılmalı, iyi bir havalandırma sağlanmalıdır. Dökümcülük işlemleri olanaklı ise yalıtılmalı ve otomatize edilmelidir. Su spreyleri kullanılmalı ve etkili havalandırma sağlanmalıdır. Eliminasyonun sağlanamadığı koşullarda kişisel koruyucu giysiler ve solunum maskeleri kullanılmalıdır. Elle uğraşılan işlerde koruyucu krem ve eldivenler kullanılmalıdır. İşyerinde yeme içme engellenmeli, sigara yasağı gibi kişisel hijyen önlemleri uygulanmalıdır⁴³.

İşyeri havasında antimon ve bileşikleri ölçülmelidir. Ülkemizde antimon ve bileşiklerinin izin verilen ortam sınır değeri; 0.5 mg/m³tür. İşe giriş ve periyodik muayeneler aksatılmamalıdır. Çalışanlarda etkilenimin izlenmesi amacıyla idrarda antimon düzeyi kullanılır⁴³.

Kaynaklar:

- 1- KA, Rose G, Hanusch K, et al. 1985. Antimony and antimony compounds. In: Willmann's encyclopedia of industrial chemistry. Vol. A3, 5th ed. Free Republic of Germany: VCH Verlage gesellschaft Weinheim, 55-76.
- 2- Beliles RP. The Metals: antimony. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol.2. 11th ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1994:1902-1913.
- 3- Sun H, Yan SC, Cheng WS. Interaction of antimony tartrate with the tripeptide glutathione: implication for its mode of action. *Eur J Biochem.* 2000;267:5450-5457.
- 4- ATSDR. 1992. Background: Toxicological profile for Antimony and compounds. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Public Health Service.
- 5- Austin LS, Millward GE. 1988. Simulated effects of tropospheric emissions on the global antimony cycle. *Atmos Environ* 22:1395-1403
- 6- Andreae MO, Froelich Jr PN. Arsenic, antimony, and germanium biogeochemistry in the Baltic Sea. *Tellus B*, 1984;36:101-107.
- 7- Murrell NE. 1987. Impact of metallic solders on water quality. *Proc Am Water Works Assoc* 1987 (Pt. 1):39-43.
- 8- Shacklette H, Boerngen J. Element Concentrations in Soils and Other Surficial Materials of the Conterminous United States. US Geological Survey Professional. 1984. Paper 1270.
- 9- Eckel WP, Langley WD. 1988. A background-based ranking technique for assessment of elemental enrichment in soils at hazardous waste sites. Superfund '88: Proceedings of the 9th National Conference, November 28-30, 1988. Washington, DC: The Hazardous Materials Control Research Institute.
- 10- McCallum RI. Antimony in Medical History. Edinburgh, Scotland: Pentland Press; 1999.
- 11- Winship KA. Toxicity of Antimony and its compounds. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev.* 1987;6:67-90.
- 12- Khalil EA, Ahmed AE, Musa AM, Hussein MH. Antimony induced cerebellar ataxia. *Saudi Med J.* 2006;27:90-92.
- 13- Tarabar AF, Khan Y, Nelson LS, Hoffman RS. Antimony toxicity from the use of the tartar emetic for the treatment of alcohol abuse. *Vet. Hum. Toxicol.* 2004;46:331-333.
- 14- Leicester HM. Discovery of the Elements. Easton, PA: Mary Elvira Weeks; 1968:95-103.
- 15- McCallum RI. The industrial toxicology of antimony. The Ernestine Henry Lecture 1987. *JR Coll Physicians Lond.* 1989;23:28-32.
- 16- Van Der Krogt P. Triumph-Vagen des Antimonij (Triumphal Chariot of Antimony) A monograph of Antimony: 1604 Basilius Valentinus (1565-1624). *Elementymology and Elements Multidict-Stibium. Antimony*; 2003. Last update.02/10/2003 23:39. 34. <http://www.vanderkrogt.net/elements/elem/sb.html>.
- 17- Brieger GH. Therapeutic conflicts and American medical profession in the 1860s. *Bull Hist Med.* 1967;41:215-222.
- 18- Duffin J, Campling BG. Therapy and disease concepts: the history (and future?) of antimony in cancer. *J Hist Med Allied Sci.* 2002;57:61-78.
- 19- Haller JS. The use and abuse of tartar emetic in the 19th century *materna medica.* *Bull Hist Med.* 1975;49:235-257.
- 20- Hoyt DM. *Practical Therapeutics.* St Louis: AMA Mosby; 1914.
- 21- Taylor AS. On poisoning by tartarized antimony; with medico-legal observations on the cases of Ann Palmer and others. In: Wilks S, Poland A, eds. *Guy's Hospital Reports, 3rd Series, Vol. III.* London: Levy's Hospital; 1857.
- 22- Tarabar AF, Khan Y, Nelson LS, Hoffman RS. Antimony toxicity from the use of the tartar emetic for the treatment of alcohol abuse. *Vet. Hum. Toxicol.* 2004;46:331-333.
- 23- Mishra BB, Kale RR, Singh RK, Tiwari VK. Alkaloids: future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapis.* 2009;80:81-90.
- 24- Duffin J, Campling BG. Therapy and disease concepts: the history (and future?) of antimony cancer. *J Hist Med Allied Sci.* 2002;57:61-78.
- 25- Gerhardsson L, Brune D, Nordberg GF, Wester PO. Antimony in lung, liver and kidney tissue from deceased smelter workers. *Scand J Work Environ Health.* 1982;8:201-208.
- 26- Nadkarni RA, Ehmann WD. Transference studies of trace elements from cigarette tobacco into smoke condensate, and their determination by neutron activation analysis. In: *Proceedings of the Tobacco Health Conference, Report 2.* Lexington: University of Kentucky; 1970:37-45.
- 27- IRPTC. Antimony. In: *Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicity and Hazards of Chemicals.* Moscow, Russia: United Nations Environmental Program; 1984.
- 28- Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. *Handbook on the Toxicology.* 2nd ed. Amsterdam, NY:Elsevier; 1986:27-42.
- 29- Harrison WN, Bradberry SM, Vale JA. UKPID Monograph. Antimony. IPCSINTOX databank. <http://www/intox.org/databank/documents/pharm/anttart/ukpid37.htm> (erişim tarihi 18.02.2020)
- 30- Hawley GG. *The Condensed Chemical Dictionary.* 10th ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1981:79-82.
- 31- Andelman SL. Antimony poisoning-Illionis. *MMWR Mortal Morbid Wkly Rep.* 1964;13:250.
- 32- Kenley JB, Scheele AF, Skinner WF. Antimony poisoning-Virginia. *MMWR Mortal Morbid Wkly Rep.* 1965:14-27.

- 33- Miller JM. Poisoning by antimony: a case report. *South Med J*. 1982;75:592.
- 34- TR1. 1989. Toxics Release Inventory. National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, Bethesda, MD.
- 35- Mueller J. 1985. Atmospheric pathways of heavy metals. *Proc Heavy Metal Environ Int Conf* 1:214-216.
- 36- Gelhorn A, Tupikova NA, Van Dyke HB. The tissue distribution and excretion of four organic antimonials after single or repeated administration to normal hamsters. *J Pharmacol Exp Ther*. 1946;87:169-180.
- 37- Waitz JA, Ober RE, Meisenhelder JE, Thompson PE. Physiological disposition of antimony after administration of ¹²⁴Sb-labelled tartar emetic to rats, mice and monkeys, and the effects tris (p-aminophenyl) carbonium pamoate on this distribution. *Bull WHO*. 1965;33:537-546.
- 38- Ainsworth N. Distribution and biological effects of antimony in contaminated grassland. Dissertation. 1988.
- 39- Sunagawa S. Experimental studies on antimony poisoning. *Igaku Kenkyu*. 1981;51:129-142.
- 40- Iyengar GV, Tanner JT, Wolf WR, et al. 1987. Preparation of a mixed human diet material for the determination of nutrient elements, selected toxic elements and organic nutrients: A preliminary report. *Sci Total Environ* 61:235-252.
- 41- Iyengar GV, Kasperek K, Feinendegen LE. 1982. Determination of cobalt, copper, iron, mercury, manganese, antimony, selenium, and zinc in milk samples. *Sci Total Environ* 24:267-274.
- 42- EPA. 1983. U.S. Environmental Protection Agency. Antimony metal, antimony trioxide, and antimony sulfide response to the Interagency Testing Committee. *Federal Register* 48:717-725.
- 43- Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı- İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü. Meslek Hastalıkları ve İşle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. http://www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/isgip/isgip_saglik_tani_rehberi.pdf (Erişim tarihi: 30.03.2020)
- 44- Cassidy ME, Etchison B. 1976. Walk-through survey of Chemetron Corporation Inorganic Chemicals Division. Cincinnati, OH: Industrial Hygiene Section, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies, National Institute for Occupational Safety and Health.
- 45- Donaldson H. 1976. Industrial hygiene survey of Texas Smelting and Refining Division of National Lead Industries, Laredo, Texas. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.
- 46- NIOSH. 1989. National Occupational Exposure Survey (NOES). National Institute for Occupational Safety and Health, Washington, DC. March 29, 1989.
- 47- Djuric D, Thomas RG, Lie R. The distribution and excretion of trivalent antimony in the rat following inhalation. *Int Arch Gewerbepathol Gewerbehyg*. 1962;19:529-545.
- 48- Myers R, Homan E, Well C et al. Antimony Trioxide Range-Finding Toxicity Studies. Ots206062. Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, PA, 1978. Sponsored by Union Carbide. As cited in ATSDR 1990.
- 49- Roper CS, Stupart L. The in vitro percutaneous absorption of diantimony trioxide through human skin, unpublished report on behalf of International Antimony Oxide Industry Association, Study Number 775440, report date 20.04.2006. Charles River Laboratories, Edinburgh, UK.
- 50- Edel J, Marafante E, Sabbioni E, et al. Metabolic behavior of inorganic forms of antimony in the rat. In: *Proceedings of Heavy Metal in Environmental International Conference*. Heidelberg, Germany. 1983;1:1574-1577.
- 51- Ozawa K. Studies on the therapy of schistosomiasis japonica. *Tohoku J Exp Med*. 1956;65:1-9.
- 52- Belies RP. The lesser metals. In: Oehme, FW, ed. *Toxicity of Heavy Metals in the Environment, Part II*. New York: Marcel Dekker; 1979:547-615.
- 53- Gerhardson L, Brune D, Nordberg GF, Wester PO. Antimony in lung, liver and kidney tissue from deceased smelter workers. *Scand J Work Environ Health*. 1982;8:201-208.
- 54- Felicetti SA, Thomas RG, McClellan RO. Metabolism of two valence states of inhaled antimony in hamsters. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1974;35:292-300.
- 55- Felicetti SW, Thomas RG, McClellan RO. Retention of inhaled antimony-124 in the beagle dog as a function of temperature of aerosol formation. *Health Phys*. 1974;26:525-531.
- 56- Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, et al. Experimental and human studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. *Br J Ind Med*. 1991;48:93-97.
- 57- Barter FC, Cowie DB, Most H, et al. The fate of radioactive tartar emetic administered to human subjects. *J Trop Med Hyg*. 1947;27:403-416.
- 58- Bentley R, Chasteen TG. Microbial methylation of metalloids: arsenic, antimony and, bismuth. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002;66:250-271.
- 59- Benson AA, Cooney RA. Antimony metabolites in marine algae. In: Craig PJ, Glockling F, eds. *Organometallic Compounds in the Environment Principles and Reaction*. Harlow, UK: Longmans; 1988:135-37.
- 60- Lippincott SW, Ellerbrook LD, Rhees M, Mason P. A study of the distribution and fate of antimony when used as tartar emetic and foudain in the treatment of American soldiers with schistosomiasis japonica. *J Clin Invest*. 1947;26:370-378.
- 61- Mansour MM, Rassoul AAA, Schulert RA. Anti-bilharzial antimony drugs. *Nature*. 1967;214:819-820.

- 62- Kentner M, Leinemann M, Schaller KH, et al. External and internal antimony exposure in starter battery production. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995;67:119-123.
- 63- Smichowski P. Antimony in the environment as a global pollutant: a review on analytical methodologies for its determination in atmospheric aerosols. *Talanta*. 2008;75:2-14.
- 64- Chen G, Geiling EMK, Macuatton RM. Trypanocidal activity and toxicity of antimonials. *J Infect Dis*. 1945;76:144-151.
- 65- De Wolff FA. Antimony and health. *BMJ*. 1995;310:1216-1217.
- 66- Krachler M, Emons H. Speciations of antimony for the 21st century: promises and pitfalls. *Trends Anal Chem*. 2001;20:79-89.
- 67- Weiss S, Hatcher RA. The mechanism of the vomiting induced by antimony and potassium tartrate (tartar emetic). *J Exp Med*. 1923;37:97-111.
- 68- Bingham E, Cohrssen B, Powell CH. *Patty's Toxicology*, Vol.2. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1994:1902-1913.
- 69- Renes LE. Antimony poisoning in industry. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*. 1953;7:99-108.
- 70- White GP Jr, Mathias CG, Davin JS. Dermatitis in workers exposed to antimony in a melting process. *J Occup Med*. 1993;35:392-395.
- 71- Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the Eye*. 4th ed. Illinois: Charles C Thomas; 1993.
- 72- Chunge CN, Gachihi G, Cuhulay JD, Spencer HC. Complication of kala azar and its treatment in Kenya. *East Afr Med J*. 1984;61:120-127.
- 73- Kassem A, Hussein HA, Abaza H, Sabry N. Optic atrophy following repeated courses of tartar emetic for the treatment of bilharziasis.
- 74- Lauwers LF, Roelants A, Rosseel PM, et al. Oral antimony intoxicants in man. *Crit Care Med*. 1990;18:324-326.
- 75- Verrin M. Chemical food poisoning. *Q Bull Assoc Food Drug Office*. 1963;27:38-45.
- 76- Davis A. Comparial trials of antimonial drugs in urinary schistosomiasis. *Bull World Health Organ*. 1968;38:197-227.
- 77- Brieger GH, Semisch CW, Stasney J, Piatnek DA. Industrial antimony poisoning. *Indus Med Surg*. 1954;23:521-523.
- 78- de Lalla F, Pelizzer G, Gradoni L, et al. Acut pancreatitis associated with the administration of meglumine antimonate for the treatment visceral leishmaniasis (letter). *Clin Infect Dis*. 1993;16:730-731.
- 79- Gasser Ra Jr, Magill AJ, Oster CN, et al. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infet Dis*. 1994;18:83-90.
- 80- Mc Carthy AE, Keystone JS, Kain KC. Pancreatitis occurring during therapy with stibogluconate: two case reports. *Clin Infet Dis*. 1993;17:952-953.
- 81- Delgado J, Macias J, Pineda JA, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimonate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1 – infected patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:766-769
- 82- Cotton MD, Logan ME. Effects on antimony on the cardiovascular system and intestinal smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1966;157:7-22.
- 83- Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34:702-709.
- 84- WHO Expert Committee. The leishmaniasis. Report of a technical Report Series 701. Geneva: World Health Organization; 1984.
- 85- Ortega-Carnicer J, Alcazar R, De la Torre M, Benezet J. Pentavalent antimonial induced torsade de pointes. *J Electrocardiol*. 1997;30:143-145.
- 86- Temprano Vasquez S, Garcia Salazar MA, Jimenez Martin MJ, Lopez Martinez J. Torsade de pointes secondary to treatment with pentavalent antimonial drugs. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:717.
- 87- Gupta P. Electrocardiographic changes occurring after brief antimony administration in the presence of dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J*. 1990;66:1089.
- 88- Henderson A, Jolliffe D. Cardiac effects of sodium stibogluconate. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19:73-77.
- 89- Cesur S, Bahar K, Ereku S. Death from cumulative sodium stibogluconate toxicity on Kala-Azar. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:606.
- 90- Sundar S, Sinha PR, Agrawal NK, et al. A cluster cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:139-143.
- 91- Cordasco EM. Newer concepts in the management of environmental pulmonary edema. *Angiology*. 1974;25:590-601.
- 92- Cordasco EM, Stone FD. Pulmonary edema of environmental origin. *Chest*. 1973;64:182-185.
- 93- Anonymus. Metals and lung. *Lancet*. 1984;2: 903-904.
- 94- Cooper Hand Tools / Cheraw Plant. MSDS for lead-free solder. Revision date. August 4, 1999. <http://www.cooperhandtools.com/MSDS/weller/LeadFreeSolde rMSDSEnglish.pdf>.
- 95- Cooper DA, Pendergrass EP, Vorwald AJ, et al. Pneumoconiosis among workers in antimony industry. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1968;103:495-508.
- 96- Potkonjak V, Pavlovich M. Antimoniasis: a particular form of pneumoconiosis. I. Etiology, clinical and x-ray findings. *Int Arch Occup Environ Health*. 1983;51:199-207.

- 97- Balzan M, Fenech F. Acute renal failure in visceral leishmaniasis treated with sodium stibogluconate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86:515-516.
- 98- Rai US, Kumar H, Kumar U, Amibath V. Acute renal failure and 9th, 10th nerve palsy in patient of kala-azar treated with stibnite. *J Assoc Physicians India.* 1994;42:338.
- 99- Horber FF, Lerut J, Jaeger P. Renal tubuler acidosis, a side effect of treatment with pentavalent antimony. *Clin Nephrol.* 1991;36:213.
- 100- Rai US, Kumar H, Kumar U. Renal dysfunction in patients of kala azar treated with sodium antimony gluconate. *J Assoc Physicians India.* 1994;42: 383.
- 101- Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *QJM.* 1994;87:465-472.
- 102- Herwaldt BL, Kaye ET, Lepore TJ, et al. Sodium stibogluconate (Pentostam) overdose during treatment of American cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1992;165:968-971.
- 103- Saenz RE, de Rodriguez CG, Johnson CM, Berman JD. Efficacy and toxicity of pentostam against panamanian mucosal leishmaniasis. *Am J Troph Med Hyg.* 1991;44:394-398.
- 104- Hernandez JA, Navarro JT, Force L. Acute toxicity in erythroid bone marrow progenitors after antimonial therapy. *Haematologica.* 2001;86:1319.
- 105- Mallick BK. Hypoplasia of bone marrow secondary to sodium antimony gluconate. *J Assoc Physicians India.* 1990;38:310-311.
- 106- Braconier JH, Miorner H. Recurrent episodes of trombocytopenia during treatment with sodium stibogluconate. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31:187-188.
- 107- Hepburn NC. Thorombocytopenia complicating sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; 87:691.
- 108- Just G, Simader R, Helm EB, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Dtsch Med Wochenshr.* 1988;113:1920-1922.
- 109- Kager PA, Rees PH, Manguyu FM, et al. Clinical haematological and parasitological response to treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. A study of 64 patients. *Troph Geogr Med.* 1984;36:21-35.
- 110- Pollack S, Nagler A, Liberman D, et al. Immunological studies of pancytopenia in visceral leishmaniasis. *Isr J Med Sci.* 1988;24:70-74.
- 111- Wortmann GW, Aronson, Byrd JC. Herpes zoster and lymphopenia associated with sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1998;27:509-512.
- 112- Stevenson CJ. Antimony spots. *Trans St Johns Hosp Derm Soc.* 1965;51:40-45.
- 113- Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis.* 1993;28:59-62.
- 114- Brummitt CF, Porter JA, Herwaldt BL. Reversible peripheral neuropathy associated with of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1996;22:878-879.
- 115- Castro C, Sampaio RN, Marsden PD. Severe arthralgia not related to dose, associated with pentavalent antimonial therapy for mucosal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84:362.
- 116- Belyaeva AP. The effect produced by antimony on the generative function. *Gig Tr Prof Zabol.* 1967;11:32-37.
- 117- Beyersmann D, Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol.* 2008;82:493-512.
- 118- Groth DA, Stettler LE, Burg JR, et al. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J Toxicol Environ Health.* 1986;18:607-626.
- 119- Watt WD. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: validation of the treshold limit value (doctoral dissertation). Detroit, MI: Wayne State University; 1983.
- 120- Health and Safety Executive. Stibine – Health and Safety Precautions. Guidance Note EH12. London: HMSO; 1978.
- 121- Andrewes P, Kitchin KT, Wallace K. Plasmid DNA damage caused by stibine and trimethylstibine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;194:41-48.
- 122- Gupta P. Electrocardiographic changes occurring after brief antimony administration in the presence of dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J.* 1990;66:1089.
- 123- Timur M. Fren Balatalarında Kullanılan Antimonun Çevre ve İnsan Sağlığına Etkilerinin Araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2016;32(2):1-5.

BÖLÜM-3: ARSENİK

Coşkun Bakar^a

3.1. Genel Özellikler

Arsenik (As) yer kabuğunda oldukça yaygın bulunan bir elementtir. Doğada sülfür içeriği yüksek volkanik ve sedimanter kayalar içerisinde bulunur. Üç ana arsenik bileşiği grubu bulunmaktadır: İnorganik arsenik bileşikleri, organik arsenik bileşikleri ile arsin gazı ve ikameli arsinlerdir. Elementer arseniğe ek olarak sülfid, oksit, arsenat ve arsenitler olarak farklı bileşikler bulunmaktadır. Yaygın arsenik içeren mineraller arasında arsenopirit, anargit, realgar, kobaltit, enargit, nikolit ve orpiment sayılabilir. Kadmiyum, kurşun, altın, gümüş, antimon, fosfor ve molibden gibi geçiş elementleri ile yakın ilişkisi bulunmaktadır¹⁻⁴.

Kimyasal yönden metal olarak değerlendirilmekle birlikte, ametal özellikleri de gösteren bir metaloidtir. Periyodik cetvelde aşağıya doğru inildikçe ametalik özelliklerden metal özelliğe değişim gösteren arsenik, azot, fosfor, antimon, bizmut ile birlikte beşinci grupta yer alır. Atom numarası 33, atom kütlesi 74,92, yoğunluğu 5,727 gr/cm³, erime sıcaklığı 817 °C ve süblimleşme^b sıcaklığı 613 °C'dir. Arsenik metalik (gri arsenik) ve ametalik (sarı arsenik) formda bulunur. Sistemik zehirler arasında en önemli olanıdır. Tatsız olduğundan cinayet amaçlı olarak da kullanılmıştır⁵. Serbest bir element olarak tanımlanması 1649 yılında Johann Schroeder tarafından yapılmıştır. Arsenik, bakır, kurşun gibi metallerin eritilmesi esnasında yan ürün olarak meydana gelir^{6,7}.

Doğada üç ya da beş değerli bileşikler şeklinde yaygın olarak bulunan bir madendir. Saf maden doğada az bulunur ve toksik değildir. Ancak nemli havada oksitlenerek arsenik anhidrit'e dönüşerek toksik özellik kazanabilmektedir. Arseniğin en çok bilinen minerali arsenopirittir. Trivalent ve pentavalent formları doğada yaygın olarak bulunur. İki yüzden fazla mineral türünde bulunmaktadır. Yer kabuğundaki konsantrasyonu 2 ppm olan, 5,78 g/cm³ yoğunluğa sahip olan bir metaloiddir. Farklı pH seviyelerinde indirgen-yükseltgen ve farklı oksidasyon seviyelerinde (-3, 0, +3, +5) bulunabilir. Arsenik kimyası daha çok +3 (H₃AsO₃, arsenit) ve +5 (H₂AsO₄, arsenat) türlerine odaklanmıştır. Doğal sulardaki en yaygın görülen inorganik türleri arsenit ve arsenat iken organik türleri monometil arsenat (CH₃HAsO₃⁻, MMA) ve dimetilarsenattır ((CH₃)₂ HAsO₃, DMA)^{5,7}.

Arsenik çoğunlukla yeraltı ve yerüstü sularında bulunur. En önemli geçiş yolu Arsenik içeren kayalardan çözünme yoluylaadır. Bunun dışında antropojenik kaynaklı da olabilir. Arsenik bileşikleri [realgar (As₄S₄), orpiment (As₂S₃), arsenolit (As₂O₃) vb.] ticari amaçlı olarak

^a Prof.Dr.,Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

^b Katı bir maddenin ısıtıldığında sıvı hale geçmeden doğrudan gaz haline geçmesi.

birçok alanda kullanılmaktadır. Bunlar; boya, tıbbi ilaç, tarım ilaçları (herbisit ve pestisitler), kereste koruma kimyasallarının üretimi gibi alanlardır. Ayrıca deri üretiminde tüy giderici olarak ve kimyasal savaş başlığı üretiminde de arsenik kullanımı yaygındır. Tarih boyunca intihar etmek amacıyla arsenik kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde giderek azalsa da, arsenik kimyasalları hala günlük hayatın içinde yer almakta ve buna bağlı olarak milyonlarca insan çeşitli yollarla bu elemente maruz kalmaktadır^{1,2,5,7}.

Elementel arsenik metal alaşımların sertliğini ve ısı dirençlerini arttırmak amacıyla kullanılır. Bunun dışında cam imalatında, elektrikli cihazlarda ve bazı ürünlerde katkı maddesi olarak da tercih edilir^{1,2}. Üç değerlikli arsenik ($AsCl_3$) seramik endüstrisinde ve klor içeren arseniklerin üretiminde kullanılır. Bunun dışında deri ve ahşap koruyucusu olarak, cam üretiminde renk giderici olarak, gemilerin boyanmasında, insektisit olarak ve yarı iletkenlerin imalatında kullanılabilir^{2,7}. Pentavalan inorganik arsenik bileşikler cam ve ahşap sanayi yanında böcek öldürücü olarak tercih edilebilir^{2,7}.

Organik arsenik bileşikler ise bazı elektronik bileşenlerin işlenmesinin yanında endüstriyel işlemlerin yan ürünleri olarak ortaya çıkabilmektedir. Yüksek ölümcül etkisi nedeniyle kimyasal silah sanayinde de tercih edilmektedir. Uluslararası Çalışma Örgütü'nün sayfasında, geliştirildiği ancak kullanılmadığı belirtilmektedir^{2,7}.

Arsenik birçok çevresel ortam için önemli bir kirleticidir. Temel kaynağı toprak olmakla birlikte, su kaynaklarındaki kirlilik daha büyük kitleleri etkilemektedir. Bir bölgede arsenik kirliliğinin olması demek yeraltı su kaynaklarında bulunan yüksek arsenik seviyesi demektir. Özellikle Bangladeş, Tayvan, Hindistan, Şili, Arjantin, Amerika Birleşik Devletleri ve son dönemde Türkiye gibi pek çok ülkede yeraltı sularında arsenik kirlenmesinin söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu ülkelerdeki ortak sorun yeraltı sularındaki arsenik seviyelerinin insan ve çevre sağlığını tehdit eden boyutlara ulaşmış olmasıdır^{4,5}.

Arsenik ile ilgili sağlık sorunlarının gözlenmeye başlanması Bangladeş'te yaşanan su sorunu neticesinde olmuştur. Bengal halkının mikrobiyolojik kirlilik nedeniyle yaşadığı sorunları önlemek amacıyla yapılan müdahale sonucu bu sefer de yeni su kaynaklarını kullanan halkta cilt problemleri başlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda bu su kaynaklarında yüksek düzeyde arsenik tespit edilmiştir. Artan kanser vakaları ile arsenik maruz kalımının etkileri çıkmaya başlamıştır. Yer altı suları ile kanser arasındaki ilişkiyi gösteren örnekler birçok ülkede gösterilebilmiştir. Ülkemizde de bazı bölgelerde arsenik maruz kalımının etkilerine yönelik epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur^{4,5,8-11}.

Son yıllarda arsenik ile ilgili tartışmalar nedeniyle içme ve kullanma sularındaki arsenik miktarı sürekli olarak düşürülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılına kadar 50 ppb olan düzey 10 ppb'ye düşürülmüştür. Ülkemizde de 2005 yılında yapılan düzenlemeyle içme suyunda izin verilen standart 10 ppb'ye indirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü de 1993 yılından itibaren içme sularındaki arsenik değerini 10 ppb olarak önermektedir^{3,4}.

Gündüz ve arkadaşları 2012 yılında Kütahya, Simav bölgesinde yapmış oldukları çalışmada Batı Anadolu'da birçok bölgede içme sularında ve yer altı sularında arsenik sorunu olduğunu belirtmektedirler. Bunun sebebinin de jeomorfolojik ve hidrojeolojik özellikler olduğunu ifade etmektedirler⁴.

Tablo 3.1: Arsenik ve arsenik bileşenlerinin kimyasal ismi, eş anlamlıları ve moleküler formülleri

Kimyasal ismi	Eş anlamlısı	Formülü
Arsanilik asit	Arsonik asit (4-aminofenil)	$C_6H_8AsNO_3$
Arsenic ^a	Metalik arsenik	As
Arsenik (V) pentoksit ^b	Arsenik oksit (As_2O_5)	As_2O_5
Arsenik (III) sülfür	Arsenik sülfür (As_2S_3)	As_2S_3
Arsenik (III) triklorit	Arsenik klorit ($AsCl_3$)	$AsCl_3$
Arsenik (III) trioksit ^{a,c}	Arsenik oksit (As_2O_3)	As_2O_3
Arsenobetaine	Arsonium, (karboksimetil) trimetil-, hidroksit, inner salt, 2-(Trimetilarsonio) asetat	$C_5H_{11}AsO_2$
Arsin	Arsenik hidrit	AsH_3
Kalsiyum arsenat	Arsenik asit (H_3AsO_4) kalsiyum tuzu (2:3)	$(AsO_4)_2 \cdot 3Ca$
Dimetilarsinik asit	Cacodylic asit	$C_2H_7AsO_2$
Kurşun arsenat	Arsenik asit (H_3AsO_4), kurşun (+2) tuzu (1:1)	$HAsO_4 \cdot Pb$
Methanarsonik asit, disodyum tuzu	Arsonik asit, metil-, disodyum tuzu	$CH_3AsO_3 \cdot 2Na$
Methanarsonik asit, monosodyum tuzu	Arsonik asit, metil-, monosodyum tuzu	$CH_3AsO_3 \cdot Na$
Potasyum arsenat ^d	Arsenik asit (H_3AsO_4), monopotasyum tuzu	$H_3AsO_4 \cdot K$
Potasyum arsenit	Arsenous asit, potasyum tuzu	$AsO_2 \cdot K$
Sodyum arsenate ^e	Arsenik asit (H_3AsO_4), monosodyum tuzu	$H_3AsO_4 \cdot Na$
Sodyum arsenit	Arsenous asit, sodyum tuzu	$AsO_2 \cdot Na$
Sodyum cacodylate	Arsinik asit, d,metil-, sodyum tuzu	$C_2H_6AsO_2 \cdot Na$

Kaynak: WHO. International Agency For Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Volume 100 C A Review of Human Carcinogens France, 2012.

^a: As_2O_3 yanlışlıkla arsenik olarak isimlendirilir.

^b: Arsenik asit ismi farklı hidratlı ürünler yanı sıra (H_3AsO_4 , $H_4As_2O_7$) yaygın olarak As_2O_5 için kullanılır.

^c: As_2O_3 bazen arsenik oksit olarak isimlendirilir, fakat bu isim daha çok As_2O_5 için kullanılır

^d: Diğer tuzlar, K_3AsO_4 ve K_2HAsO_4 ticari olarak üretilmiş görülüyor.

^e: Sodyum arsenat ismi hem disodyum hem de trisodyum tuzları için kullanılsa da bu nedenle hangi maddenin tartışıldığını belirlemek her zaman mümkün değildir

3.2. Maruz Kalım

Arsenik atmosfere doğal ya da antropojenik yollardan yayılabilmektedir. Atmosfere yayılan arseniğin üçte birlik kısmı doğal yollarla olmaktadır. Bunlar içinde volkanik aktiviteler ön plana çıkmaktadır. Antropojenik kaynaklı yayılımlar içinde madencilik, metallerin eritilmesi, atık ve kömür gibi yakıtların yakılması, arsenik içeren pestisitlerin kullanılması gibi faaliyetler bulunmaktadır. Atmosferik arsenik kentsel, yarı kentsel ve endüstriyel alanlarda çoğunlukla inorganik parçacıklardır (As^3 , As^5 pentavalan form hakim). Metalik arsenik atmosferde daha az oranda bulunur. Kırsal alanda atmosferik As konsantrasyon ortalaması $0,02-4 \text{ ng/m}^3$ iken kentsel alanda $3-200 \text{ ng/m}^3$ 'dür. Konsantrasyonun 1000 ng/m^3 üzerine çıkması demir dışı metal eriten endüstriyel kaynaklar ile arsenik zengin kömür yakan enerji tesislerinin olduğu bölgelerde olabilmektedir⁷.

Arsenik maruz kalımında en önemli yollardan biri su kaynaklarıdır. Su kaynakları doğal ya da antropojenik faaliyetlerle kirlenebilir. Doğal kirlenmenin en önemli nedeni jeolojik

yapıya bağılı kayaçlardan arseniğin çözülmesidir. Dünyanın birçok yerinde içme sularındaki yüksek arsenik içeriği önemli bir sorundur⁷. Arsenik inorganik formunda oldukça toksiktir. İçme suyu ve yiyecekler aracılığıyla arseniklere uzun süre maruz kalmak dermatolojik sorunlara ve kansere neden olabilir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile de ilişkilendirilmiştir. Anne karnında ya da erken çocukluk döneminde bilişsel gelişim üzerinde etkilere sahiptir¹.

Nehirler, göller gibi tatlı su kaynaklarında arsenik 10 µg/L'den daha az bulunmaktadır. Antropojenik kirlilik kaynaklarının yakınlardındaki su kaynaklarında ise yaklaşık 5 mg/L kadar yüksek olabilmektedir. Yer altı suları arsenik konsantrasyonları volkanik kaya ve sülfür mineralleri içeren alanlarda 3 mg/L'ye kadar ulaşabilmesine rağmen, açık deniz sularında ve yer altı sularında 1-2 µg/L düzeyindedir⁷.

Arsenik etkileniminde başlıca kaynak içme sularıdır. Ancak kontamine gıdalar da arsenik maruz kalımına neden olabilir. Tahıllar, deniz ürünleri, kırmızı et ve kümes hayvanları ile süt ürünleri başlıca kaynaklar olabilir. Gıdalarla maruz kalma, yeraltı suları ile maruz kalmaya kıyasla daha düşük olabilir. Deniz mahsüllerinde As daha az toksik organik formunda bulunur¹.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre içme sularında bulunan arsenik kanserojen etkilidir. Arsenik insan vücuduna oral, dermal ya da solunum yoluyla alınabilir. Arsenik içeren havanın solunması arsenik içeren madenlerin işlendiği tesis ve yakınlarda mümkündür. Ayrıca su ve besinlere göre çok yaygın bir yol değildir. Birçok epidemiyolojik araştırma kronik arsenik maruz kalımının cilt, mesane, akciğer ve karaciğer kanseri, kardiyovasküler hastalıklara yol açabildiğini göstermektedir^{4,9,11-14}. Chen ve arkadaşlarının Taiwan'da yaptıkları çalışmada, içme suyundaki arsenik konsantrasyonu 300 µg/L üzerinde olduğunda akciğer kanseri riskinin 2,27 (%95 GA 1,44-3,58) kat, mesane kanseri riskinin 7,8 (%95 GA 2,64-23,1) kat arttığı gözlenmiştir¹⁵.

İçme sularındaki arsenik miktarları etkilenen bölgelerde litre başına on, yüz hatta bin mikrogram arasında değişebilirken, etkilenmeyen alanlarda seviyeler litre başına sadece birkaç mikrogramdır. İçme sularında çoğunlukla As⁵ rapor edilmiş olmasına rağmen, indirgeyici çevrelerde As³ de rapor edilmiştir. Metilen arsenik türlerinin eser miktarları tipik olarak içme suyunda bulunur ve daha yüksek seviyeler biyolojik sistemlerde bulunur².

Doğal ve antropojenik kirlilik kaynakları topraktan arsenik maruz kalımına neden olabilir. Topraktaki arsenik konsantrasyonu 1-40 mg/kg arasında olabilir. Ancak sıklıkla 5 mg/kg civarında olur. Farklılıklar, sülfür cevherleri, bataklıkların altındaki mineral çökeltiler gibi jeolojik formasyona bağlıdır. Antropojenik kaynaklara bağlı toprak kontaminasyonu maden alanlarında, atık tesislerinde ve arsenikli pestisit kullanılmış tarım alanlarında görülür⁷. Baba ve arkadaşlarının Çanakkale'de Bayramiç ve Çan ilçesinde yaşayan kadınlarda yaptıkları çalışmada, kan arsenik düzeyi Bayramiç'te, saç arsenik düzeyi Çan ilçesinde yüksek saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu Çan bölgesinde endüstriyel faaliyetlerle, Bayramiç bölgesinde de tarımsal faaliyetlerle ilişkilendirmişlerdir⁸.

Türkiye’de arsenik maruz kalımı ile ilgili en önemli sorun yeraltı sularında yaşanan sorunlardır. Gündüz ve arkadaşları 2012 yılında Kütahya ili Simav ilçesi köylerinde yaptıkları çalışmada yeraltı sularında yüksek miktarda arsenik saptamışlardır⁴. Yine Kütahya ilinde Doğan ve arkadaşlarının Kütahya ili Emet İlçesinde yaptıkları araştırmada yeraltı sularında sınır değerinin üzerinde arsenik tespit edilmiştir. Bu çalışmada arsenik maruz kalımı ile ilişkili olabilecek cilt bulguları ve sindirim sistemi kanserleri de gözlenmiştir^{9,16}.

3.3. Sağlık Etkileri

Arsenik insan sağlığı için önemli bir zehirdir. İnsan vücuduna giriş için temel yol oral olmakla birlikte cilt ve solunum yoluyla da maruz kalılabilmektedir. Hava yoluyla arsenik maruz kalımı maden tesis ve yataklarından olabilmekle birlikte yaygın karşılaşılan bir durum değildir. Arsenik maruz kalımı çevresel etkilenimin yanı sıra mesleki temasla birlikte de olabilmektedir. As toksisitesi bulunduğu formu ile ilişkilidir. Temel maruz kalım yolu su ürünleri kaynaklıdır ve gastrointestinal sistem ile olmaktadır. As insan vücudunda karaciğer, dalak, böbrek ve akciğer dokusunda birikir. Fosfatlar ile olan benzerliğinden dolayı yüksek enerjili fosfat bağları bulunduran bileşiklerin (ATP) yıkılmasına neden olur. Akut maruz kalımda ölümcül dozu 100-200 mg arasındadır. Kronik toksisite için semptomlar 2-8 hafta içinde başlar. Önde gelen bulguları nöropatiler, dermatitler, hiperpigmentasyon ile deri-tırnak değişiklikleridir⁵.

Arsenik maruz kalımı izin verilen sınırlar altında düşük düzeyde olduğunda sağlık riski oluşturma olasılığı yüksek değildir. Literatürdeki çalışmalar kan arsenik değerleri yükseldikçe inflamatuvar olayların artarak ateroskleroz riskine neden olabildiğini göstermiştir. As kanserojen olan bir toksiktir. Karaciğer, mide, mesane, akciğer ve deri kanseri riskini arttırmaktadır^{5,17,18}.

DSÖ’nün 2000 yılında yayınladığı hava kirliliği ile ilgili bir rehberde inhalasyon ile akciğer kanseri arasında ilişki olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, eriticiler gibi inorganik arsenik emisyon kaynaklarının yakınındaki popülasyonların orta derecede yüksek bir akciğer kanseri riskine sahip olduğunu göstermektedir. Ancak hayvan deneyleri ile ilgili çalışmalardan elde edilen bilgiler yetersiz olarak kabul edilmiştir³. DSÖ çalışma grubu kümülatif arsenik dozu ile akciğer kanseri gelişme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu düşünerek bir risk değerlendirmesi geliştirmiştir. İnorganik arsenik maruz kalımına bağlı risk tahminleri Pinto ve arkadaşlarının çalışmasına dayalıdır. Yaşam boyu akciğer kanseri için havadaki arsenik maruz kalımı mikrogramda $7,5 \times 10^{-3}$ olarak hesaplanmıştır³.

Kontamine gıdalar ve su arsenik maruz kalımı için temel yoldur. Gıdalar yoluyla günlük arsenik alımı ortalama 20-300 µg/gün’dür. Toplumda inhalasyon yoluyla arsenik maruz kalımı düşüktür. Günlük maruz kalım kırsal alanda 20-300 ng, endüstriyel emisyon olmayan kentsel alanda 400-600 ng arasında değişmektedir. Kirli alanlarda sigara kullanmayanlarda 1 µg/gün, kirli alanlarda ve sigara içenlerde 10 µg/gün maruz kalım olabilmektedir⁷.

Arseniğin kronik etkileriyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. Başlıca kronik etkiler cilt kanseri, deri lezyonları ve çalışma koşulları nedeniyle ortaya çıkan solunum sistemi kanserleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1977 yılında "Temiz Hava Hareketi", EPA'dan (The Environmental Protection Agency) arsenikle hava kirliliği arasındaki ilişkinin saptanmasını talep etmiştir. Bunun üzerine 1980 yılında EPA arseniği tehlikeli hava kirleticisi olarak ilan etmiş ve kanserojen olarak duyurmuştur. New York Bölge Mahkemesinin 1983 Ocak ayında aldığı bir karardan hareketle, arsenik emisyonları için bir düzenleme önermiştir. Bu önerilen düzenlemede, yüksek arsenikli (arsenik miktarı %0,7 veya daha yukarı), düşük arsenikli (arsenik miktarı %0,7 den az) besleme materyallerini üreten birincil bakır ergiticilerinden ve cam üreten tesislerden çıkan arsenik miktarları denetlenmektedir. EPA yılda 1200 ton olan arsenik atığının %85'inden daha fazlasının bu kaynaklardan geldiğini tahmin etmekte ve bu kaynakları veri tabanı olarak almaktadır. İster işyerinde, isterse iş haricinde arseniğe maruz kalan kişiler üzerine hem akut ve hem de kronik toksik etkiler geniş olarak literatüre geçmiştir⁵.

3.3.a Akut Toksikite

Yüksek doz arsenik maruz kalımı akut zehirlenmeye yol açar. Semptomlar doza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı sık görülen bulgular arasındadır. Doz yüksek olduğunda mortalite riski de yüksektir. Konjonktivit, dispne, kusma ile birlikte kardiyojenik şok ve ölüme kadar gidebilir. Sindirim sistemi yoluyla olan akut ve kronik zehirlenmeler büyük olasılıkla ölüme sonuçlanır. Deri pigmentasyonunda artış, görme kaybı, kas felçleri ile böbrek ve karaciğer hasarı oluşabilmektedir. Ölümcül dozun 3 mg/L'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir. Havadaki arsenik bileşiklerinin yüksek dozda olması solunum sisteminde akut hasarlara yol açabilir. Bulguların ortaya çıkmasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık gibi durumlar önemlidir. Şiddetli karın ağrısı, metalik tat, dispne, kusma, ishal, bacaklarda kasılma, nabız düzensizlikleri, gözlerde solukluk, soğuk ve nemli cilt, konvülsiyonlar, felç, koma ve ölüme kadar giden bulgular olabilir^{2,5,6}.

3.3.b Kronik Toksikite

Düşük doz maruz kalımda saç, tırnak ve ciltte sistein içeren proteinlerce zengin dokularda arsenik birikimi olabilmektedir. Plesantayı geçerek fetüse de ulaşabilir. Kronik arsenik maruz kalımı nonspesifik bulgulara yol açabilir. Bunlar; ishal ya da kabızlık, halsizlik, ciltte pullanma ve renk değişimi, bilinç bulanıklığı, yağ dokusunda birikmeye bağlı bulgular, kansızlık gibi bulgulardır. Arsenik çoğunlukla idrar ile atılır. Çalışmalarda saç ve tırnak gibi dokularda arsenik birikimine bakılır. Bununla birlikte Hall ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada kan arsenik düzeyinin kronik maruz kalımı yansıtmaya açısından faydalı olabileceği belirtilmiştir^{5,19,20}. Ayrıca idrar arsenik değerlerinin değerlendirilmesi için kan kreatinin değerlerine göre ayarlamaların da yapılmasının gerekli olduğu belirtilmiştir. Araştırmalar içme suyu arsenik değerleri ile kan ve idrar arsenik değerleri arasında da pozitif bir korelasyon göstermişlerdir⁵.

Kronik maruz kalımın ilk bulguları genellikle ciltte pigmentasyon değişiklikleri, cilt lezyonları, ayak tabanında sert lekeler olabilir. Bu lekeler öncü kanser lezyonları olabilir. Cilt kanserine ek olarak uzun süreli maruz kalım mesane ve akciğer kanserlerine yol açabilir. IARC (International Agency For Research on Cancer) arsenik ve bileşiklerini kanserojen olarak tanımlamıştır^{1,2}.

İnorganik arsenik kronik maruz kalımı ile diyabet, pulmoner hastalık, kardiyovasküler hastalıklar ilişkili bulunmuştur. Çin'de kangrene yol açan bir damar hastalığı olan "kara ayak hastalığı" arsenik ile ilişkili bulunmuştur. Solunum yollarında mukoza hasarı ve uzun süreli maruz kalıma bağlı burun septumunun delinmesi ortaya çıkabilir. Bu hasar alt solunum yollarına kadar inebilir^{1,2}.

Kronik maruz kalımda nöropati ve sinir sistemi etkileri ortaya çıkabilir. Nöropati duyuşal olabildiği gibi motor disfonksiyon ya da parasteziyle karakterize olabilir. Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha fazla etkilenmektedir. Nörolojik maruz kalım özellikle endüstriyel alanlarda nörofizyolojik yöntemlerle ortaya çıkabilecek subklinik bir durum da olabilir^{1,2}.

3.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

Arsenik maruz kalımıyla ilgili en önemli sorun yeraltı sularıdır. DSÖ'ye göre 50 ülkede 140 milyon insan 10 µg/L'nin üzerinde arsenik bulunan içme suyuna maruz kalmaktadır. Sorunun en yaygın olduğu Bangladeş'te 1990'lı yıllardan bu yana içme suyu kaynaklı arsenik vakaları yaklaşık %40 azalmıştır. Ancak halen 19-39 milyon insan yaşadığı yerde içme suyu arsenik düzeyi 50 µg/L'nin üzerindedir. ABD Ulusal Araştırma Konseyi içme suyunda yaşam boyu 50 µg/L üzerinde arseniğe maruz kalanlarda 100 kanserden 1'nin ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Uzun süreli inorganik arsenik maruz kalımına bağlı ortaya çıkabilecek hastalıklar bölgelere göre de farklı özellikler gösterebilir. Bu nedenle arseniğe bağlı hastalık yükünün izlenebilmesi çok da kolay değildir^{1,2}.

İçme sularındaki izin verilen arsenik konsantrasyonu 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10 µg/L olarak düzenlenmiştir. Ancak birçok ülke su kaynaklarıyla ilgili sorunlar nedeniyle sınır düzeyi 50 µg/L olarak uygulamıştır. JECFA (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) arseniğin insan sağlığı üzerindeki etkilerini yeniden değerlendirmiştir. İçme sularında arsenik konsantrasyonlarının 50-100 µg/L'yi aştığı durumlarda olumsuz etkiler olduğu sonucuna varılmıştır. Konsantrasyonun 10-50 µg/L arasında olduğu durumlarda olumsuz etkiler beklense de bunu tespit etmenin epidemiyolojik olarak zor olacağı belirtilmiştir^{2,4,5}.

Mesleki maruz kalımın yaygın türü inorganik arsenik bileşenlerine yöneliktir. Riskli durumlarda üretim süreçleri dikkatli gözlenmeli, acil durum planları hazırlanmalı ve çalışanlara yönelik düzenli eğitimler verilmelidir.

Bu işletmelerde özellikle hava yoluyla olacak maruz kalımlar için ortam ölçümleri yapılmalıdır. Bunun dışında kontamine giysiler, eller ve tütün kullanımı da dikkatli takip edilmelidir. Çalışanlara uygun giysiler ve acil durumlara yönelik koruyucu ekipmanlar verilmelidir. Üretim sürecinin yoğun olduğu alanlarda yeme içme ve sigaraya izin verilmemelidir. Bu işçiler arsenik maruz kalımı sonucu orataya çıkabilecek hastalıklar açısından rutin takiplere alınmalıdır. Her çalışanın düzenli kaydı tutulmalı ve süresiz olarak saklanmalıdır^{1,2}.

Çevresel maruz kalımda gıdalar ve su önemli bulaşma noktasıdır. İçme ve kullanma sularında DSÖ'nün ulusal çevre kurumlarının koyduğu standartlara uyulmalıdır. Mümkün olduğunca yüksek arsenik içeren su kaynağı yeni bir su kaynağı ile değiştirilmelidir. Düşük düzeydeki arsenik içeren sular yemek ve sulama amacıyla kullanılabilirken, yüksek düzeydeki arsenik içeren sular sadece temizlik amacıyla kullanılabilir. Yeni su kaynakları bulunamıyorsa arıtma sistemleri kurulmalıdır^{1,2}.

Güvenli su kaynakları ve kullanımı konusunda topluma yönelik eğitimler verilmesi riskin azaltılması ve uzun erimli çözümlerin bulunmasında oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Arsenic, Key facts (15.02.2018). <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>
2. International Labour Organization (ILO). Encyclopaedia of Occupational Health&Safety. Arsenic. Gunnar Nordberg. 63. Metals: Chemical Properties and Toxicity. Arsenic. <https://www.iloencyclopaedia.org/part-ix-21851/metals-chemical-properties-and-toxicity/item/127-arsenic>
3. World Health Organization (WHO). Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. Copenhagen. 2000:125-128.
4. Orhan Gündüz, Alper Elçi, Celalettin Şimşek, Alper Baba, Coşkun Bakar, Hakan Gürleyük. Simav Ovası (Kütahya) Yeraltı Suyunda Arsenik Kirliliğinin Araştırılması ve İnsan Sağlığına Olan Risklerinin Değerlendirilmesi. TÜBİTAK, Proje Final Raporu. Proje no: 109Y029, İzmir, 2012.
5. Bakar C, Baba A. Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. Örgün Y, Yalçın MG. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı Bildiriler Kitabı. Jeoloji Mühendisleri Odası & Ürgüp Belediyesi. 30 Ekim – 1 Kasım 2009.
6. Yağmur F, Hancı İH. Arsenik. STED 2002;11(7):250-251.
7. WHO. International Agency For Research on Cancer(IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Volume 100 C A Review of Human Carcinogens France, 2012.
8. Baba A, Gündüz O, Bakar C, Sülün S, Save D. The relation of geogenic and antropogenic factors with blood and hair lead and Arsenic levels in women living in Çan and Bayramiç districts of Çanakkale province. Nobel Medicus. 2019; 16(2):25-34.
9. Gündüz O, Şimşek C, Hasozbek A. Arsenic pollution in the groundwater of Simav Plain, Turkey: Its impact on water quality and human health. Water, Air, & Soil Pollution. 2010;205:43-62.
10. Arıkan İ, Namdar ND, Kahraman C, Dağcı M, Ece E. Assessment of Arsenic Levels in Body Samples and Chronic Exposure in People Using Water with a High Concentration of Arsenic: a Field Study in Kutahya. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(8):3183-8.
11. Gündüz O, Bakar C, Simsek C, Baba A, Elçi A, Gürleyük H, Mutlu M, Cakır A. Statistical Analysis of Causes of Death (2005–2010) in Villages of Simav Plain, Turkey, With High Arsenic Levels in Drinking Water Supplies. Archives of Environmental & Occupational Health 2015; 70:35–46.
12. Gündüz O, Bakar C, Simsek C, Baba A, Elçi A, Gürleyük H, Mutlu M, Cakır A. The Health Risk Associated with Chronic Diseases in Villages with High Arsenic Levels in Drinking Water Supplies. Exposure and Health. 2017
13. Hughes, M.F., Beck, B.D., Chen, Y., Lewis, A. ve Thomas, D.J. (2011). Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. Toxicological Sciences 123(2): 305-332.
14. States, J.C., Srivastava, S., Chen. Y. ve Barchowsky, A. (2009). Arsenic and cardiovascular disease. Toxicological Sciences 107(2): 312-323.
15. Chen, C.L., Chiou, H.Y. ve Chen, C.J. (2010). Ingested arsenic and risk of urinary and lung cancer in Taiwan. In Proceedings of Arsenic in Geosphere and Human Diseases As 2010. Arsenic in the Environment J.S. Jean, J. Bundschup, P. Bhattacharya (Eds) pp. 275-277.
16. Doğan M, Doğan AU, Çelebi C, Barış YI. Geogenic arsenic and a survey of skin lesions in the Emet Region of Kütahya, Turkey. Indoor and Built Environment. 2005;14:533–536.
17. Wu, M.M., Chiou, H.Y., Wang, T.W., Hsueh, Y.M., Wang, I.H., Chen,C.J., Lee, T.C., 2001. Association Of Blood Arsenic Levels Withincreased Reactive Oxidants and Decreased Antioxidant Capacity in a Human Population of Northeastern Taiwan. Environ. Health Perspect.109, 1011–1017.
18. Kitchin, K.T., 2001. Recent Advances in Arsenic Carcinogenesis: Modes of Action, Animal Model Systems, and Methylated Arsenic Metabolites. Toxicol. Appl. Pharmacol. 172, 249–261.
19. Samanta, G., Sharma, R., Roychowdhury, T., Chakraborty, D., 2004. Arsenic and Other Elements in Hair, Nails, And Skin-Scales of Arsenic Victims in West Bengal, India Science of The Total Environment 326, 33–47
20. Caceres, D.D., Pino, P., Montesinos, N., Atalah, E., Amigo, H., Loomis, D., 2005. Exposure to Inorganic Arsenic in Drinking Water and Total Urinary Arsenic Concentration in a Chilean Population Environmental Research 98 152, 51–159

BÖLÜM-4: CIVA

Serol Deveci^a

4.1. Genel Özellikler

Cıva, çevrede doğal olarak pek çok formda bulunur. Bunlar üç başlıkta incelenebilir: Metalik cıva (elementer cıva), inorganik ve organik cıva. Metalik cıva parlak, gümüşü beyaz renkte ve oda sıcaklığında sıvı halde bulunur. Metalik cıva, elementer ya da saf formdur (diğer elementlerle kombine olmayan). Atom ağırlığı 196-204 arasında değişen, 7 kararlı izotopu bulunmakta olup (en çok bulunan 202 izotopu), değişken değerlikli olan elementin; değerlik sayıları +1 ve +2'dir. Moleküler ağırlığı 200.59, erime noktası -38.4 °C, kaynama noktası 356.95 °C, dansitesi 20 °C ısıda 13.54'tür¹⁻⁶. Metalik cıva, termometrelerde ve kimi elektrik düğmelerinin yapımında kullanılır. Oda sıcaklığında, metalik cıva buharlaşır, sıcaklık arttıkça buharlaşan miktar da artar⁷. Cıva buharı, renksiz ve kokusuzdur⁸. Cıva buharı soluyanlar, ağızlarında metalik bir tat olduğundan yakınır⁹⁻¹¹.

İnorganik cıva bileşikleri, klor, sülfür ya da oksijen gibi bileşikler halinde bulunur. Bunlar aynı zamanda cıva tuzları olarak adlandırılır. Kırmızı renkte olan ve ışıkla karşılaştığında kararan cıva sülfid dışında, çoğu cıva bileşiği beyaz toz ya da kristal formundadır¹²⁻¹⁵.

Cıva, karbonla birleştğinde "organik" cıva adını alır. Pek çok organik cıva bileşiği olmasına karşın, çevrede en sık rastlanan metil cıvadır (mono metil cıva olarak ta bilinir). Geçmişte, fenil cıva da ticari ürünlerde yoğun olarak kullanılmıştır. Bir başka organik cıva bileşiği dimetil cıva da bazı kimyasal testlerde standart referans olarak küçük miktarlarda kullanılmaktadır ve aynı zamanda tehlikeli atık olarak tanımlanmış tek organik cıva bileşiğidir. ABD'de yalnız iki yerde çok küçük miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir ancak, insan ve hayvanlar için çok tehlikelidir. İnorganik cıva bileşikleri gibi, metil ve fenil cıva "tuz" olarak tanımlanır (ör: metil cıva klorid ya da fenil cıva asetat) ve çoğu kristaloit yapıdadır. Bununla birlikte, dimetil cıva renksiz sıvı şeklindedir^{1,2,4,6}.

Cıvanın pek çok formu çevrede doğal olarak bulunur. Çevrede en sık bulunan doğal cıva formları metalik cıva, cıva sülfid (zencefil cevheri), cıva klorit ve metil cıvadır^{2,3}. Kimi mikroorganizmalar (bakteri ve mantarlar) ve doğal süreçler çevrede bulunan cıva formlarını, başka formlara dönüştürebilir. En çok dönüştürülen form metil cıvadır¹⁶⁻¹⁸. Tatlı su ve deniz

^a Uz.Dr.,Manisa Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü.

balıkları ile deniz memelilerinde, yüzey sularında bulunandan birçok kat daha yüksek oranlarda cıva bulunmuştur^{19,20}.

Cıva, cıva sülfid içeren zencefil cevheri biçiminde bulunur. Metalik form, cevherin 538°C üzerinde ısıtılmasıyla rafine edilir. Cevherden buharlaştırılan cıva, soğutularak sıvı formdaki metal cıvaya dönüştürülür¹. Metalik cıvanın farklı kullanım alanları vardır. Klor gazı ve kostik soda üretimi ile altın cevherinin ayrıştırılmasında kullanılır. Termometre, barometre, pil ve kimi elektrik düğmeleri üretimi de kullanıldığı alanlardır. Gümüş renkli diş dolgu malzemeleri de %50 oranında cıva içerir²¹⁻²⁷. Metil cıva Latin Amerika ve Asya'da kimi dinsel ya da bitkisel ilaçların yapımında ya da Latin Amerika ve Karayipler'de Vudu, Santeria ile Espiritismo dinsel uygulama ve törenlerinde kullanılmaktadır. Bu kullanımlar, hem kullanan hem de diğerlerinin cıva buharları ile karşılaşarak sağlık riskine uğramalarına neden olabilir²⁸.

Kimi organik cıva bileşikleri fungusit olarak kullanılır^{24,25}. Cıva iyodit ve cıva klorit gibi inorganik cıva tuzları içeren cilt beyazlatma kremleri bulunmaktadır. Metil cıva, topikal antiseptik ya da dezenfektan bir ajandır. Geçmişte, laksatifler, yakılar ve diş beyazlatma tozlarının bileşiminde yoğun olarak kullanılmışlardır²⁵. Bunlar daha etkili ve güvenli ajanlarla değiştirilmiştir. Cıva içeren bazı kimyasallar halen anti-bakteriyel olarak kullanılmaktadır. Cıva krom içeren (%2 oranında cıva içerir) ürünler ile koruyucu olarak küçük miktarlarda timerosal ve fenil cıva nitrat içeren müstahzarat ve tezgah üstü ürünler (OTC) piyasada bulunmaktadır. Cıva sülfid ve cıva oksit boya üretiminde kullanılmıştır, cıva sülfid dövme yapımında kırmızı renk verici olarak kullanılmaktadır²⁸.

Metil cıva, çevrede asıl olarak, insan etkinliklerinden çok mikroorganizmalar (bakteri ve mantar) tarafından üretilmektedir. Metil ve etil cıva, 1970'lere dek tahıl tohumlarını mantar enfeksiyonlarından korumak amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra, sağlık riskleri anlaşıldığı için kullanımları yasaklanmıştır²⁶. Yine anti-fungal özellikleri için 1991'e dek iç ve dış cephe boyalarındaki cıva kullanımı, cıva buharının solunmasıyla ortaya çıkabilecek sağlık risklerinin önlenmesi amacıyla yasaklanmıştır^{24,29}.

EPA cıvayı, ulusal düzeyde en tehlikeli atık olarak tanımlamaktadır. Ulusal Öncelikler Listesi'nde yer almakta ve uzun dönem arındırma etkinlikleri planlanmaktadır³⁰. Cıva, ABD'de oluşturulan bu tehlikeli atık listesindeki 1467 yerin, en az 714'ünde bulunmaktadır. Bununla birlikte, kesin sayı bilinmemektedir. Bu bilgi, yeni karşılaşma kaynağı olması açısından önemlidir³¹.

4.2. Maruz Kalım

Bir endüstriyel tesis, varil ya da şişeden geniş bir alana yayılım, çevreye bulaş anlamına gelmektedir. Bu yayılım karşılaşma anlamına gelmemektedir, bunun için madde ile doğrudan temas gerekmektedir. Solunum, yeme, içme ya da deri teması ile alım söz konusu olabilir.

Cıva ile karşılaşmada, tehlikenin boyutunu pek çok etmen belirler. Bu etmenler, etkilenme süresi ve dozu ile etkilenim yoludur. Ayrıca, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, ailesel özellikler, yaşam biçimi ve sağlık durumu da etkilidir.

Cıva, çevrede doğal olarak bulunan bir metaldir. Cıva, kayaların parçalanması ve toprağa karışması, bunun rüzgar ve su ile taşınması yanında volkanik aktivitelerle çevrede bulunur. Yakın geçmişte doğal kaynaklardan görece sabit salınım, çevresel cıva düzeyinde kararlı bir artışa neden olmuştur. Endüstriyel çağın başlamasıyla insan aktiviteleri sonucu (madencilik, fosil yakıtların kullanımı vb.) çevreye salınan cıva miktarında artış olmuştur ve bunun çevreye salınan miktarın yaklaşık üçte ikisi olduğu tahmin edilmektedir. Öncelikli tehlike toprak ve suya yayılan cıvadır. Atmosfere yayılan (ör: çevreye yayılan solunabilir cıva) cıva endüstri devrimi öncesine göre üç ila altı kat daha yüksek olmasına karşın, çok düşük miktardadır ve sağlık riski oluşturmaz³²⁻³⁷.

Fosil yakıt kullanımı, madencilik, maden işleme ve katı atık yakma gibi insan aktiviteleri sonucu havaya salınan cıvanın yaklaşık %80'i elementer cıvadır. Salınımın yaklaşık %15'i tohum, fungusitler ve katı atıklar (cıvalı piller, elektrik düğmeleri ya da termometreler vb.) ile toprağa olmaktadır. Yaklaşık %5'lik bir oran da sıvı endüstriyel atıklar yoluyla, sulara olmaktadır³⁸⁻⁴³.

Cıva cevher stokları dışında, bir yerdeki doğal cıva miktarı genellikle çok düşüktür. Tersine, insan aktiviteleri sonucu oluşan atıkların bulunduğu bir alanda doğal düzeylerin 200.000 katına varan çok yüksek düzeylere rastlanabilir. Hava, toprak ve sudaki cıvanın kaynağı doğal ve insan etkinlikleridir. Bunun yaklaşık %25-30'u insan kaynaklıdır. Atmosfere 1995 yılı itibarıyla büyük bölümü fosil yakıt kaynaklı 1900 ton cıvanın karıştığı hesaplanmıştır^{44,45}.

Çevrede bulunan cıvanın çoğu metalik ve inorganik formdadır. Bunlar havaya madenlerden, kömür yakan sanayi tesislerinden, evsel ve tıbbi atıkların yakılmasından, çimento üretiminden ve çevreye kontrolsüz cıvalı emisyon yapan sanayi kuruluşlarından yayılır. Metalik cıva oda sıcaklığında sıvıdır, ancak buharlaşarak ortam havasında uzun süreler taşınır. Cıva buharı ortam havasında değişik formlara dönüşebilir ve yağmur ya da kar yağışı ile toprak ve suya karışabilir. İnorganik cıva, cıva içeren kayaların aşınmasıyla yıkanarak, fabrikaların cıvalı atıkları ve cıva içeren atıkların yakılmasıyla toprak ve suya karışır. Fungusit kullanımı da, inorganik ve organik cıvanın toprak ve suya karışmasına yol açar^{46,47}.

Mikroorganizmalar (bakteri, mantar ve fito-planktonlar), inorganik cıva bileşiklerini organik bileşiklere çevirirler. Mikroorganizmalardan salgılanan metil cıva, özellikle de küçük partiküllere bölünmüşse, toprak ve suda uzun süre bulunur. Cıva genellikle yüzeyde kalır ve yer altı sulara pek karışmaz. Cıva herhangi bir formda suya karışmışsa, zeminde uzun süre kalmış demektir⁴⁸⁻⁵².

Cıva besin zincirine girerek, metil cıva formunda uzun süre birikebilir. İnorganik cıva besinlerde birikmez. Besin yoluyla metil cıva alan küçük bir balığın vücudunda biriken cıva, onu

yiyecek büyük balığın dokularında da birikir. Sonuç olarak, kontamine sularda yaşayan en büyük ve en yaşlı balıklar, vücutlarında en çok miktarda cıvayı taşımaktadır. Deniz balıkları (özellikle köpekbalığı ve kılıçbalığı) uzun bir süre yaşadıkları ve çok büyük boyutlara ulaşabildikleri için, dokularında çok yüksek düzeylerde cıva bulunabilir. Mısır, buğday ve bezelye gibi bitkiler, yetiştikleri topraktaki cıva düzeyi, baz düzeyden daha yüksek ise; çok düşük düzeylerde cıva içerirler. Bununla birlikte, kontamine toprakta yetişen mantarlarda çok yüksek düzeylerde cıva birikebilir⁵³⁻⁵⁵.

Çevrede doğal olarak bulunan cıva, herkesin hava, su ve besinler yoluyla çok düşük düzeylerde cıva ile karşılaşmasına yol açar. Kentsel alan havasında, 10 ila 20 nanogram/m³ cıva düzeyleri ölçülmüştür. Bu düzeyler, solunabilir “güvenli” düzeylerden yüzlerce kat daha düşüktür. Kırsal bölgelerde genellikle bu düzey, 6 ng/m³ya da daha düşüktür⁵⁶. Yüzeysel sulardaki düzey, 5 ppt düzeyinde olup; “güvenli” içme suyu standardın bin kat daha düşüktür. Topraktaki normal düzey, 20-625 ppb (20-625 parts per billion ya da 20.000-625.000 ng/kg) aralığındadır. “Milyarda” düzey, “trilyonda” düzeyden bin kat daha yüksektir⁵⁷⁻⁶¹.

Genel toplum için potansiyel metalik cıva ile karşılaşma kaynağı, diş dolgularıdır. Amalgam bir metal karışımıdır. Gümüş renkli amalgam yaklaşık %50 metalik cıva, %35 gümüş, %9 kalay, %6 bakır ve çok az miktarda çinko içerir. Amalgam ilk karıştırıldığında, diş yüzeyine uygulanırken yumuşak bir kıvamdadır. Yaklaşık yarım saat sonra sertleşir. Cıva da amalgam içinde sertleşir ancak, zaman içinde çigneme ve aşınma hareketleri ile çok küçük miktarlarda salınır. Amalgam yüzeyinden serbestleşen cıva ya buharlaşarak havaya karışır, ya da tükürüğe karışır²⁷. Elementer cıvaya maruz kalmanın en önemli kaynaklarından biri amalgam dolgularıdır^{58,62}. Salınan cıva miktarı, dolguların sayısı ve büyüklüğü, çigneme ve yeme alışkanlıkları ile ağızdaki diğer kimyasal koşullara bağlıdır. Diş dolgularından günde yaklaşık olarak 3-17 mikrogram (µg/gün) cıva salgılanır⁶³. Günlük karşılaşmanın %0 ila 75'i, dişlerdeki dolgu sayısına, balık yeme alışkanlığına, yenen balığın özellikle metil cıva içeriğine^{53-55,64-67}; daha nadir olarak av fişeklerinde saçma kullanımı, kimi dinsel uygulamalar ve cıva içeren bitkisel ilaçlarla karşılaşmaya göre değişken oranlarda diş dolgularından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, akıldan çıkarılmamalıdır ki, diş dolgularından kaynaklanan miktarlardaki cıva ile karşılaşma, herhangi bir sağlık riski yaratmaz^{28,68-73}.

Dolgulardan ortaya çıkan cıva buharı ile karşılaşma sağlık etkilerine yol açmak için yeterli görünse de, araştırmacılar ve sağlık otoritesi konu ile ilgili araştırmalarını sürdürmektedir. ABD sağlık otoritesi diş dolgularının sağlık üzerindeki etkilerinin net olmadığını, duyarlı nüfus üzerinde, bağışıklık sistemi ve davranışsal etkiler ile karşılaşma düzeylerine göre ortaya çıkabilecek etkileri ortaya çıkarmaya yönelik araştırmaların sürdürülmesi gerektiğini belirtmektedir. Duyarlı nüfus gebe kadınları, 16 yaşından (özellikle de 3 yaşından) küçük çocukları, böbrek yetmezliği olanları ve metal aşırı duyarlılığı olanları kapsamaktadır⁷⁴⁻⁸⁰. Bu grupta bulunan kişilerin, diş tedavisi yaptırmadan önce mutlaka diş hekimine bilgi vermeleri gerekmektedir. Herhangi bir riski bulunmayan kişilerin, dolgularını söktürmeleri önerilmemektedir. Şelasyon tedavisinin (vücuttaki metal formundaki maddeleri attırmaya yönelik bir tedavi) kendisi de bir takım sağlık risklerine yol açar ve yalnızca çevre ya

da iş sağlığı konusunda eğitim almış hekimler tarafından ve belirgin riski olan kişilerin risklerini azaltmaya yönelik olarak kullanılmalıdır⁸¹⁻⁸⁸.

Kimi dinsel uygulamalarda da cıva kullanılmaktadır. Söz gelimi Santeria (Hem Afrika tanrıçalarını, hem de Katolik azizleri kutsal kabul eden bir Küba dini), Vudu (Haiti kökenli bir inanç ve ritüeller bütünü), Palo Mayombe (özellikle Karayiplerde görülen bir gizli inanç türü) ve Espiritismo (Porto Riko'da yaygın bir inanç sistemi) gibi. Bu tür dinsel ve etnik törenlerde herkes cıva kullanmaz ancak, hem tören sırasında, hem de iç ortam havasına yayılan cıva ile karşılaşarak etkilenme söz konusudur. Metalik cıvanın ticari adı "azogue"tur ve piyasada "botanicas" adıyla satılmaktadır. Botanicas Hispanik ve Haitili topluluklar arasında yaygındır ve bitkisel ilaç olarak ya da dinsel törenlerde kullanılmaktadır. Satış şekli kapsül ya da cam ampul şeklindedir. Yıpranmış ambalajlar, kırılıp dağılarak ev ya da arabanın içine yayılabilir. Kimi durumlarda, parfüm ya da banyo suyuna veya tapınaklardaki kandillere konulabilir. Kontamine havayı daha uzun süre soluyanlar, daha büyük risk altındadır. Bir evde ya da apartmanda metalik cıva kullanıldığında yalnız kullananlar değil, kontamine duvar ve zeminler yoluyla cıva ile karşılaştığının farkında olmayan yakın komşular da ciddi sağlık tehlikesi altındadır^{8,28,89-95}.

Metalik cıva, tansiyon aleti, cam termometre, barometre, floresan lambalar, ev gereçleri ve endüstriyel parçalar gibi pek çok ürünün üretiminde kullanılır. Bu gereç ve eşyaların yapısında, cam ya da metal bölüm içinde kapalı olarak bulunmaları bir sağlık tehlikesi oluşturmaz ancak, bunların hasar görmeleri ya da kırılmaları ile buharlarının ortama yayılması tehlike yaratır. Bu açıdan evde cıva içeren aletlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır^{7,8,22,25,26}.

Çok küçük miktarlarda metalik cıva bile (ör: birkaç damla) havadaki cıva konsantrasyonunu tehlikeli düzeylere yükseltebilir. Kontamine havayı soluma süresi uzadıkça, sağlık açısından tehlike artar. Metalik cıva ve buharının giysiler, halı, zemin ve duvarlardan uzaklaştırılması son derece güçtür. Bunlar uygun biçimde temizlenmezse, aylar hatta yıllarca bir maruz kalım kaynağı olmaya devam eder^{55,96-100}.

Metalik cıva buharları ile karşılaşma en çok tehlikeli atıkların çevresinde, atık yakma tesislerinde ya da cıva içeren atıkların yakılmasıyla (kömür ya da diğer fosil yakıtlar) olur ancak, çoğu kez dış ortam havasındaki cıva düzeyleri sağlık için tehlikeli düzeylerde değildir. Tehlikeli atık bulunan yerlerde cıva ile karşılaşma kontamine toprakla temas etme (çocukların kontamine eşya ile oynaması ya da gıdaları yemesi), suların içilmesi ya da kontamine sularda yetişen balıkların yenmesi ile gerçekleşir. Her tehlikeli atık alanı cıva içermez ve dolayısıyla hava, su ve toprağa cıva bulaştırmaz^{7,22,56,101-104}.

Cıva içeren fungusitler de, buharları ile karşılaşmaya neden olur. Bu tür ürünlerin yoğun kullanılmasıyla ortalamanın üzerinde bir düzeyde karşılaşılır²⁶. Kimi tıbbi ürünlerin (laksatifler, yakılar ve diş tozları) ağız yoluyla alınması ya da cilde uygulanmasıyla da, cıvaya maruz kalma söz konusudur. Cıva içeren, cilt beyazlatma kremleri ve kimi topikal antiseptik ya da dezenfektanlar gibi kimyasalların uygunsuz ya da aşırı kullanımı da sağlık riski oluşturur¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Çalışanlar cıva buharlarıyla en çok solunum yoluyla karşılaşır ancak, işyerinde aynı zamanda inorganik cıva bileşiklerine de muhatap olabilirler. Elektrik donanımı üretimi, metal işleme, kimya sanayi, cıva içeren yapı malzemelerinin kullanıldığı inşaat işlerinde çalışanlar (ör: elektrik düğmeleri, termometreler vb) ve sağlık çalışanları (ör: cıvalı tansiyon aleti kullanımı vb) cıvadan kaynaklanan sağlık tehlikesiyle karşı karşıyadır. Diş hekimleri ve yardımcıları da amalgam dolguların hazırlanması sırasında solunum yoluyla, daha küçük bir olasılıkla da amalgam onarımı sırasında deriye temas yoluyla cıva ile karşılaşabilir. Cıva ile temas etmiş işçilerinin eve getirilmesi, aile üyelerini de sağlık açısından risk altında bırakabilir¹⁰⁹⁻¹¹⁶.

Cıva formlarından metil cıva içeren sulardan gelen balık, su kabukluları ya da deniz memelilerinden zengin diyet (balina, ayı balığı, yunus, deniz aygırı) uygulayanlarda sağlık riski söz konusudur. Metil cıva, besin zincirinde en yüksek canlı olan balıkların etlerinde en çok oranda bulunur. Bu balıkların en büyük (ör: en yaşlı) olanlarının cıva içerikleri en yüksektir. FDA (Food and Drug Administration), kişilerin besinlerle ortalama olarak, kilogram başına günde 50 nanogram (50 ng/kg/gün) cıva aldıklarını tahmin etmektedir. Bu, erişkin bir kişi başına günde 3,5 mikrogram (μ) alıma karşılık gelir. Söz konusu düzey, sağlık açısından tehlikeli olarak değerlendirilmez. Alınan cıvanın önemli bir kısmı metil cıvadır ve büyük kısmı balıklardan alınmaktadır. Balıkların satışı için (FDA tarafından kabul edilen) belirlenmiş “aksiyon düzeyi” 1 ppm’dir, bunu aşan düzeylerde cıva içeren balıkların halka satışı yasaktır. Bu düzey, sağlık etkilerinin alt sınırı ile ilişkilidir. Merkezi ve yerel halk sağlığı otoriteleri bu düzeyleri, cıva ile kontamine sular için sınır olarak kabul etmektedir. Amatör balıkçılar için de, bu cıva düzeyleri, yakalanan balıkları tüketmekten kaçınma konusunda fikir verir. Balık dışında, ayılar ve kuşlar gibi kontamine sularda yaşayan balıkları yüksek düzeyde tüketen canlılar da, besin olarak değerlendirildiğinde söz konusu sınır değerler dikkate alınmalıdır. Özellikle Kuzeyde yaşayan ve balina, ayı balığı, yunus, denizaygırı gibi deniz memelilerini çok tüketenler de, yüksek düzeylerde cıva ile karşılaşabilirler. Deniz memelileri besin zincirinin yanında ya da tepesinde bulunur. Bitkiler, düşük düzeyde metil cıva ya da diğer cıva formlarını içerir. Kontamine topraklarda yetiştirilen mantarları çok tüketenler de, kimi sağlık etkileri ile karşılaşabilir^{49,50,58,62,117-125}.

Bir kişi kontamine havayı solumakla, kontamine su ve besinleri tüketmekle ya da deri teması yoluyla cıva ile karşılaşabilir. Deri temasıyla, cıvanın tüm formları vücuda kolayca giremez; karşılaşılan cıvanın hangi formda olduğu ve giriş yolu olası etkileri açısından bilinmelidir¹²⁶⁻¹³⁰.

Küçük miktarlarda cıva ağız yoluyla vücuda girdiğinde, örneğin, oral bir termometrenin kırılmasıyla (%0.01’den az) mide ve bağırsaklara neredeyse hiç cıva alınmaz ve herhangi bir olumsuz sağlık etkisine yol açmaz. Yüksek miktarda cıva alındığında (yarım çorba kaşığı, 204 gram cıvarı), bunun çok küçük bir miktarı vücut tarafından alınır. Bununla birlikte, solunum yoluyla cıva buharı ile karşılaşıldığında büyük bir çoğunluğu (yaklaşık %80’i), akciğerlerden doğrudan kan dolaşımına geçerek, hedef organlar beyin ve böbreklere ulaşır. Vücuda giren metalik cıva, haftalar hatta aylar boyunca vücutta kalır. Metalik cıva beyine gittiğinde, hızla inorganik forma dönüşerek “yakalanır” ve uzun süre beyinde kalır. Gebe bir kadında alınan

cıva, fetüse geçer. Metalik cıvanın büyük kısmı böbreklerde, yanı sıra beyinde de birikir; başlıca idrar ve gaita yoluyla, küçük bir miktarı da solunum yoluyla vücuttan atılır^{91,131-135}.

Cıva klorit gibi inorganik cıva bileşikleri beyaz toz şeklindedir ve elementer cıva gibi genellikle oda sıcaklığında buharlaşmazlar. Solunsalar bile, metalik cıva buharında olduğu gibi vücuda kolayca girmeleri beklenmez. İnorganik bileşikler ağız yoluyla alındığında, genellikle %10'dan az miktarı; ancak kimi durumlarda %40 dolayında bir kısmı emilir. Kimi inorganik bileşikler ciltten emilir ancak, bu ağızdan alımla karşılaştırıldığında çok küçük bir miktardır¹³⁶⁻¹³⁸.

İnorganik cıva vücuda girer, kan dolaşımına geçer ve pek çok dokuya dağılır. İnorganik cıva vücuttan haftalar ya da aylar içinde, idrar ya da gaita yoluyla atılır. Çok az miktarı ise, metalik cıvaya dönüşerek cıva buharı şeklinde solunum yoluyla atılır. İnorganik cıva en çok böbreklerde birikir ve beyine metalik cıva kadar kolay geçemez. Aynı şekilde gebe kadından, kan yoluyla bebeğe geçiş de pek kolay değildir. İnorganik cıva, emzikli bir kadından anne sütü yoluyla bebeğe geçer^{134,139-145}.

Metil cıva, mide barsak yoluyla en kolay (%95 oranında) emilen cıva formudur. Kontamine deniz ürünleri¹²⁰⁻¹²² ya da diğer besinlerin tüketimiyle^{54,146}, kolayca kan dolaşımına geçer ve vücudun diğer bölümlerine ulaşır^{147,148}. Doğrudan deri yoluyla çok az miktarda metil cıva kana geçer, ancak diğer formlar (özellikle dimetil cıva) vücuda kolay geçer¹⁴⁹. Organik cıva formları oda sıcaklığında yavaş buharlaşır, ancak solunum yoluyla vücuda kolay alınır. Kana kolayca karışır ve beyine geçer. Metil cıva gebe kadında bebeğe kan yoluyla geçerek, çocuğun beyin ve diğer dokularına geçer. Metalik cıva gibi, metil cıva da inorganik cıvaya dönüşür. Bu dönüşüm beyinde gerçekleştiğinde, cıva uzun bir süre burada kalır. Metil cıva karşılaşmanın ardından vücuttan atıldıktan sonra, inorganik cıva aylar boyunca, özellikle gaita yoluyla atılır¹⁵⁰. İnorganik cıva ile az miktarda metil cıva emzikli kadının sütüne geçer¹⁵¹.

4.3. Sağlık Etkileri

Sinir sistemi cıvaya çok duyarlıdır. Kimi ülkelerde, metil cıva ile kontamine balık ve diğer deniz ürünlerini çok tüketenlerde ya da metil veya diğer organik cıva bileşikleri ile karşılaşmış tahılları tüketenlerde beyin ve böbreklerde kalıcı hasar görülür. Kalıcı beyin hasarı yüksek düzeyde metalik cıva ile karşılaşma sonucu da görülür^{58,74}. Bununla birlikte inorganik cıva kandan beyine kolay geçemediği için beyin ya da sinir hasarı çok gözlenmez¹⁵².

Metalik cıva buharı ya da organik cıva beyinde çok farklı bölgeleri etkiler ve buna bağlı olarak da etkilediği işlevlere göre değişen, pek çok farklı bulgulara yol açar. Kişilik değişiklikleri (sinirlilik, utangaçlık, çekingenlik vb.), titreme, görmede bozulmalar (görme alanında daralma), sağırılık, kaslarda koordinasyon bozukluğu, duyu kaybı ve bellek kayıpları gibi pek çok bulguya yol açabilir¹⁵³⁻¹⁵⁷.

Farklı cıva formları sinir sisteminde farklı etkilere yol açar, çünkü vücut içinde aynı biçimde hareket etmezler. Metalik cıva buharı solunduğunda hızla kana karışır ve vücut içinde taşınarak, beyine geçer. Solunum ya da ağız yoluyla alınan yüksek miktardaki metil cıva da aynı şekilde beyine geçer ve sinir sistemini etkiler. Cıva klorit gibi, inorganik cıva tuzları ise metil cıva ya da metalik cıva gibi kolayca beyine geçmez¹⁵².

Böbrekler de cıvaya duyarlıdır, çünkü cıva böbreklerde birikir ve yüksek düzeylere ulaşarak hasara yol açar. Cıvanın tüm formları, yeterli miktarda alındıklarında böbrekler üzerinde toksiktir. Eğer toksik etki yaratacak düzeyde yüksek değilse, cıva böbrekler yoluyla atılır¹⁵⁸⁻¹⁶⁵.

Kısa süreli (saatler) yüksek düzeyde metalik cıva buharıyla karşılaşma ağız kenarında çizgilenme, hava yollarında ve akciğerlerde irritasyon, nefes darlığı, hava yollarında yanma ve öksürüğe yol açar. Diğer etkiler bulantı, kusma, ishal, kan basıncında artış ya da kalp hızında artış, deri döküntüleri ve göz irritasyonudur¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Diş etlerinde çizgilenme ve akciğerlerde etkilenme, düşük düzeylerde uzun süre karşılaşmalarda (ör: mesleki olarak işyerinde uzun dönem maruz kalma) da görülür. İşyerleri ortamındaki cıva düzeyleri, genel toplumun karşılaştığı düzeylere göre daha yüksektir. İşyerinde ve çevrede karşılaşma toksik etkiyi artırır. İşyeri ortamında cıvanın kabul edilebilir düzeylere indirilmesi, toksik belirti gösteren bireylerin sayısını azaltır. İnsanlarda yapılan birçok çalışma, solunum yoluyla metalik cıvaya maruz kalmanın kısırlığa yol açmadığını düşündürmektedir. Metalik cıva buharı solumanın, kanser riskini artırdığına ilişkin bir kanıt rastlanmamıştır. Deri teması kimi bireylerde alerjik deri döküntülerine yol açmaktadır¹⁷⁰⁻¹⁷⁷.

Ayrıca, inorganik cıva böbreklerin yanında, mide ve bağırsaklarda yol açtığı hasar ile bulantı, ishal ya da çok miktarda alındığında ülserlere neden olur. Kalp üzerindeki etkilerinin çocukların kaza ile içtikleri cıva klorite bağlı olarak bildirilmiştir. Bu etkiler, kan basıncı ve kalp hızında artıştır. İnorganik cıvaya uzun süre düşük düzeyde maruz kalmanın, uzun dönem etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Toplumu cıvanın zararlı toksik etkilerinden korumak için ve zarar gören insanları bulmak için, birçok test kullanılmaktadır. Bunun bir yolu kimyasalın vücut tarafından alınıp, kullanıldığı ve atıldığı bilinen kişilerin incelenmesidir; kimi kimyasallar için de hayvan deneylerine gereksinim duyulur. Hayvan deneyleri aynı zamanda kanser ve doğumsal bozuklukların gösterilmesi için de kullanılır. Deney hayvanları olmaksızın, bilimciler halk sağlığını korumak için alınması gereken kararları kolaylıkla alamazlar. Deney hayvanlarının bakımı ve iyi davranış görmeleri, mevzuat metinleri ve bakım rehberleri ile kurallara bağlanmıştır.

Hayvan deneylerinin amacı inorganik cıva tuzlarının neden olduğu böbrek hasarı, kalp hızı ve kan basıncı ile mide üzerindeki uzun dönem etkilerini belirlemektir. Çalışma sonuçları, ağız yoluyla inorganik cıva tuzlarıyla karşılaşan duyarlı bireylerde bağışıklık sistemini de içeren sonuçlar görüldüğünü bildirmektedir. Kimi hayvan çalışmaları, uzun süre inorganik cıvaya maruz kalmanın ardından sinir sistemi hasarı görüldüğünü belirtmektedir. Kısa dönemde, yüksek

dozda inorganik cıvaya maruz bırakılan deney hayvanlarında fetusun etkilendiği ve düşük olgularına rastlandığı bildirilmiştir¹⁸¹⁻¹⁸⁴.

Deney hayvanlarında uzun dönem ve yüksek doz metil cıvaya ya da fenil cıvaya maruz kalmanın böbrekler, mide ve kalın barsak hasarı; kalp hızı ve kan basıncında değişiklikler; fetüsün, spermelerin ve erkek üreme organlarının olumsuz etkilenmesi; düşük ve erken doğumlarda artışa neden olduğu bildirilmiştir. Hayvanlarda düşük dozlarda cıvaya maruz kalmanın sinir sisteminde yol açtığı olumsuz etkilerin, diğer sistemlere göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu farklılığın, sinir sisteminin metil cıva toksisitesine duyarlılığının diğer organlara göre daha çok olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları ayrıca, metil cıvaya maruz kalmanın, maruz kalım bittikten sonra, sinir sistemindeki hasarının gelişim çağında ve yaşla birlikte arttığını düşündürmektedir^{185,186}. Kimi deney hayvanlarında, görece düşük doz cıva buharı ya da cıva klorit maruz kalımının yol açtığı otoimmün tepkimeye bağlı böbrek hasarı bildirilmiştir¹⁸⁷⁻¹⁹⁰.

Ağız yoluyla yaşam boyu yüksek doz inorganik cıva tuzları verilen hayvanlarda, kimi tümörlerin daha sık görüldüğü belirlenmiştir. İçme suları ya da yiyeceklerine yüksek dozda organik cıva (metil ya da fenil cıva) konulan erkek farelerde böbrek tümörü sıklığında artış saptanmış, dişi farelerde bu etki ortaya çıkmamıştır. Kansere oluşumundan önce cıvanın böbreklerde ağır harabiyete yol açtığı bilinmektedir, bu hayvan çalışmaları insanlarda kanser oluşumuna ilişkin sınırlı kanıt oluşturur¹⁹¹⁻¹⁹³. Sonuç olarak, IARC (International Agency For Research on Cancer) cıvayı insanlarda karsinojen olarak tanımlamamıştır. EPA cıva kloriti insanlarda olası karsinojen olarak tanımlamaktadır¹⁹⁴.

Bu bölümde cıvanın ana rahminden 18 yaşına dek neden olabileceği olası sağlık etkileri tartışılacaktır. Bu etkiler, aile bireylerinin maruz kalımından kaynaklanan sonuçları da kapsamaktadır. Çocuklar, evde bulunabilen metalik cıva içeren elbise ya da araçlar veya metil cıva ile kontamine yiyecekler aracılığıyla cıvaya maruz kalma tehlikesi ile karşı karşıyadır. Gebelikte anne tarafından, ağız yoluyla metil cıva ya da kontamine havanın solunması yoluyla metalik cıva alınır ve göbek kordonundan gelişim aşamasındaki bebeğe geçer. İnorganik ve metil cıva anneden bebeğe, anne sütü yoluyla da geçer^{74,195,196}. Süt yoluyla bebeğe geçen cıvanın miktarı, annenin maruz kalım derecesi ve aldığı cıva miktarına göre değişiklik gösterir. Metil cıva fetüsün kanında anneden daha yüksek konsantrasyonda birikebilir^{197,198}. Emzikli bir annenin, bebek beslenmesinde anne sütünün önemi göz önünde bulundurulduğunda, süte bulunan cıva miktarını doktoruyla değerlendirmesi gerekir.

Cıva klorit içeren parazit ilaçlarının¹⁹⁹ aşırı alımı ya da diş beyazlatma tozlarının yoğun kullanımı kalp hızını artırır ve kan basıncını yükseltir¹⁰⁵. Yüksek düzeyde metil cıvanın ağız yoluyla alınması çocuklarda aritmiye de yol açar²⁰⁰.

Çocuklarda cıva zehirlenmesine ilişkin diğer belirtiler kabızlık, salya miktarında artış, ağırlık kaybı, ishal ya da karın ağrısı, kol ve bacak kas seğirmesi ve kramplardır. Toksik düzeylerde inorganik cıvaya maruz kalım böbrek hasarına yol açar. Metalik ya da metil cıva vücuda alınır ve inorganik cıvaya dönüşerek böbrek hasarına yol açar²⁰¹⁻²⁰⁵.

Metalik ya da elementer cıva buharlarına maruz kalım, inorganik cıva ya da fenil cıva tuzları içeren besinlerin tüketilmesi ya da cıvalı cilt merhemlerinin kullanılması akrodini ya da pembe hastalık olarak adlandırılmaktadır¹⁰⁵. Akrodini ciddi kas krampları, huzursuzluk, ciltte anormal kırmızılıklar, ellerde soyulma, ayaklarda koku ve cilt kalınlaşmasına neden olur. Bu sendromun yalnızca çocuklarda görüldüğü düşünülmekteydi ancak son dönemlerde ergenlerde ve erişkinlerde de görüldüğü bildirilmektedir²⁰⁶.

Fetüsün gelişim periyodunda ve doğumdan sonraki ilk aylarda, metil ve metalik cıvanın özellikle sinir sistemi üzerindeki zararlarına karşı duyarlılık çok yüksektir. Zararlı etkiler gebe bir kadın metalik cıvadan etkilendiğinde de ortaya çıkar ve bir miktarı bebeğe de geçer²⁰⁷. Mesleki olarak işyerinde cıva buharı ile karşılaşan kadınlarda (ör: termometre/barometre üretimi, floresan lamba üretimi ya da klor alkali endüstrisi vb.) gereken önlemler alınmalı ve cıva buharı ile karşılaşma önlenmelidir. Cıva buharı ile karşılaşma olasılığı işyeri dışında ve metalik cıva bulunmadıkça ev ortamında daha düşüktür^{178, 208}. Cıva buharları ile metil cıvaya maruz kalma çocuklarda erişkinlere göre daha tehlikelidir çünkü cıva kan beyin bariyerini daha kolay geçer ve büyümeyi olumsuz etkiler¹⁵².

Metil cıva gelişim üzerindeki risklerine en sık rastlanan cıva formudur. Maruz kalım besinlerin cıva ile kontaminasyonundan (ör: mantarların yok edilmesi için tohumluk tahılların metil cıva ile karıştırılması) ya da toksik düzeylerde metil cıva içermesinden (ör: kimi balıklar ve deniz memelileri) kaynaklanır. Emziren anneler cıvaya maruz kaldıysa, süt yoluyla bebeklerine de geçiş olur. Fetusta ya da küçük çocuklarda, etkilenilen cıvanın miktarına göre ortaya çıkan etkiler, belli belirsiz olabilir ya da daha çok bildirilir. Söz gelimi çok küçük miktardaki karşılaşmalarla ortaya çıkan ve zeka puanındaki hafif azalmalar gibi belirgin olmayabilen etkilenmeler, ancak çok duyarlı nöropsikolojik testlerle ortaya çıkarılabilir. Maruz kalım arttıkça, etkiler daha ciddi olabilir. Kimi olgularda fetüs ciddi düzeylerde cıvaya maruz kalsa da, etkiler geç ortaya çıkabilir. Kimi zaman bebek normal doğar ancak akranlarına göre gelişimsel hedefleri yakalayamaz, etkilenmenin düzeyine göre bu yürüme ya da konuşmanın gecikmesinden, zeka geriliği, koordinasyon bozukluğu ve hareket edememeye kadar farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. Gebeliklerinde çok toksik düzeylerde cıvaya maruz kalan annelerin bebeklerinde körlükle sonuçlanabilen görme kayıpları, istemsiz kas kasılmaları ve nöbetler, kas güçsüzlüğü ve konuşma güçlüğü görülebilir. Anımsanması gerekir ki, bulguların ağırlığı, maruz kalınan cıvanın düzeyi ve maruz kalınan süreyle ilgilidir. Genel toplumda gebe ve loğusa kadınlardaki, aşırı yüksek metil cıva dozlarına, tohumluk buğdaylardan ekmek yapılması (Irak) ya da deniz ürünlerinin (Japonya) tüketilmesi gibi durumlarda rastlanabilir^{74,209,210}.

Araştırmacılar halen yiyeceklerdeki düşük düzey metil cıva maruz kalımına bağlı, öğrenme güçlüğü gibi görece daha az ciddi sorunlar ile ilgilenmektedir. Gebe kadın ve çocuklar için başlıca metil cıva kaynağı balık yemektir. ABD’de marketlerde satılan balıklarda bulunan cıva düzeylerinin, gebe kadınların da içinde bulunduğu insanlar için sağlık riski oluşturduğu belirtilmektedir. Cıva balıkların kaslarında birikir, uzun süre yaşayan ve küçük balıkları yiyen büyük balıklardaki cıva düzeyleri, bitkilerle beslenen küçük balıklara göre daha yüksektir^{211,212}. Söz gelimi, köpek balıkları ve kılıç balığının etleri en yüksek düzeyde cıva içerir. Bilim adamları

arasında gebelik döneminde balık tüketiminin önemi ile balıktan alınacak artmış düzeydeki cıvanın olumsuz etkilerinin kar-zararı hakkındaki tartışma sürmektedir²¹³. ABD’de ticari olarak satılan balıklar konusundaki düzenlemeler FDA tarafından yapılmıştır. Bu balıkların ticareti ve yenmesinde sağlık riski bulunmamaktadır. Yalnızca ticari olmayan balıkçılık ve vahşi hayvan avcılığı görece daha risklidir.

4.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

Eğer doktorunuz anlamlı düzeyde yüksek cıvaya maruz kaldığınızı söylerse, çocuklarınızın da etkilenip etkilenmeyeceğini kendisine danışın. Kendisi sağlık otoritesine danışma gereksinimi duyabilir.

Çocuklar eğer metalik cıva ile oynarsa etkilenebilirler. Metalik cıva ağır, parlak, gümüş renkli bir sıvıdır. Metalik cıva aktığında, küçük boncuk ya da toplara dönüşür. Çocuklar kimi zaman eski depolar ya da kapanmış fabrikalarda metalik cıva bulabilir, arkadaşları ile oynayabilirler. Aynı zamanda okullarda kimya ve fizik laboratuvarlarında karşılaşabilirler. Kırık termometre ve kimi elektrik düğmeleri metalik cıvanın diğer kaynaklarıdır. Kimi zaman çocuklar uygun zararsızlaştırılmamış cıvalı kaplar yoluyla ya da yetişkinlerin tehlikesini bilmeden işten eve getirdiği metalik cıva ile karşılaşmaları mümkündür.

Çocuklarınızı cıvadan korumak için, onlara parlak, gümüş rengi sıvılarla oynamamalarını öğretmek gerekir. Okul öğretmenleri (özellikle fen bilgisi öğretmenleri) ve personelin, öğrenciler için cıvanın görünümünün çekici olduğunu bilmeleri ve metalik cıvayı güvenli bir biçimde (ör: kapalı bir kaptaki ve kilitli bir depoda) saklamaları ve öğretmenleri olmaksızın metalik cıvaya erişememeleri gerekir. Metalik cıva yavaşça buharlaşır ve kapalı bir kaptaki saklanmazsa, çocuklar tarafından buharı solunabilir²¹⁴.

Geçmişte, cıva klorit laksatifler, kurt ilaçları ve diş beyazlatma tozları gibi tıbbi ürünlerde yoğun olarak kullanılmıştır. Zamanla bu ürünler uygun biçimde zararsızlaştırılarak, yerlerine daha güvenilir ve etkili ürünler kullanıma sunulmuştur. Cıva içeren cıva krom ve timerosal gibi diğer kimyasallar, halen antiseptik ve koruyucu olarak, göz merhemleri, burun spreyleri ve kimi aşıların üretilmesinde kullanılmaktadır. Kimi cilt beyazlatıcı kremler de cıva klorit ve iodyat içermektedir. Bu türden ürünler, oluşabilecek zehirlenmelerin önlenmesi için, çocukların erişemeyecekleri yerlerde ve güvenli bir biçimde saklanmalıdır. Cıvalı fungusitler ve boyalar gibi cıva sülfid ve oksit içeren tıbbi olmayan ürünler de aynı önlemlerle saklanmalıdır^{25,58,108}.

Bireyler kendilerinin ya da çocuklarının, cıva içeren tıbbi ürün ve bitkisel ilaçlar ile karşılaşması konusunda dikkatli olmalıdır. Mide rahatsızlıklarında kullanılan kimi geleneksel Hint ve Çin (ör: bitkisel toprak) tedavi uygulamaları cıva içerebilir ve bunu kullanan özellikle çocuklar zarar görür. Gebe ya da emzikli kadınlar, etnik ya da bitkisel tedavi kullanırlarsa, göbek kordonu ve süt yoluyla bebeklerine de cıva geçişi olur^{15,68,93}.

Metalik cıva ya da azogue kullanılan dinsel uygulamaların yapıldığı mekanda bulunan çocuklar ve doğmamış bebekler kontamine olabilir. Metalik cıva, termostatlar, floresan lamba, barometre, cam termometreler ve cıvalı tansiyon aletleri gibi değişik ev ürünleri ve endüstriyel ürünlerde de bulunur. Bunların taşınması ve imha edilmelerinde dikkatli olmak gerekir⁴¹.

Eğer küçük miktarlarda cıva dökülmüşse, temizlerken dikkatli olmak gerekir. Metalik cıvayı vakumlamak için uğraşılmamalıdır. Temizlemede vakum kullanılması cıvanın buharlaşmasına ve tehlikesinin artmasına yol açar. Aynı zamanda vakumlu temizleyiciyi de kontamine eder. Cıvanın üzerine basılmamalı, evin diğer bölümlerine de taşınmasına engel olunmalıdır. Metalik cıva çok toksiktir ve kokusuzdur. Çok gerekmedikçe bu odada bulunulmamalı ve cıvanın gözlere, deriye ve elbiselere bulaşmamasına özen gösterilmelidir. Eğer temas olmuşsa, kişi hemen yıkanmalı ve çıkardığı giysileri geçirimsiz plastik torbalarda muhafaza etmelidir. Evde cıvalı bir termometre kırılmışsa, paniğe kapılmamak gerekir. Termometre içindeki cıva miktarı çok azdır ve insan sağlığı için tehdit oluşturmaz. Bununla birlikte, uygun biçimde temizlenip zararsızlaştırılmazsa, özellikle bebek, küçük çocuk ve gebe kadınlar için sağlık tehlikesi oluşturabilir²¹⁷.

Tablo 4.1: Cıva Saçılımına Karşı Alınması Gereken Önlemler

- Kauçuk ya da lateks eldiven giyilmeli, cıvaya çıplak elle dokunulmamalıdır.
- El ve bilekteki takılar çıkartılmalı, eldiven ve gözlük takılmalıdır.
- Saçılım alanı boşaltılmalı, odaya insan ve evcil hayvan girişi engellenmelidir.
- Saçılma alanının çevresi havlu ya da kum gibi bir malzemeyle çevrelenmelidir.
- İçeriye açılan kapı ve pencereler kapatılmalı, dışarıya açılanlar ise açılmalı ve en az iki gün havalandırılmalıdır.
- Oda sıcaklığında, temiz açık bir yüzeyden cıvanın buharlaşma hızı, 0.08 mg/cm ² /saattir.
- Cıva 21 °C'nin altında daha az buharlaşacağı için, ortamdaki ısıtma ve havalandırma cihazları kapatılmalıdır.
- Cıva elektiriği çok iyi iletir. Ortamdaki tüm elektrikli araçlar hemen kapatılarak, prizden çekilmelidir.
- İçine cıva bulaşmış her türlü fırın, ocak hemen kullanım dışı bırakılmalıdır.
- Saçılım alanı görülmeyen damlaların da belirlenmesi için, çok güçlü biçimde aydınlatılmalıdır.
- Boncukların toplanmasında damlalık, enjektör ve/veya ucuna traş köpüğü sürülmüş boya fırçası kullanılabilir.
- Toz kükürt serperek, tepkimeye girerek kahverengi olan cıva kolayca toplanabilir. Toz çinko da kullanılabilir.
- Cıva kırılabilceği için cam değil; buharlaşmaya karşı içinde gliserol bulunan plastik bir kaba konmalıdır.
- Toplanan cıva, uygun kapta üzerinde "Cıva atığı" etiketiyle temizlik görevlilerine elden teslim edilmelidir.
- Temaslılar alkali bir sabunla ya da çözünmeyen sülfid bileşiği oluşturmak üzere toz kükürtle yıkanmalıdır.
- Buharlaşmayı çok artıracığından, cıva kesinlikle elektrik süpürgesi ya da vakumla çekilmemelidir.
- Saçılım küçükse, ortam havasında cıva ölçümü yapılmasına gerek kalmaz.
- Bireyde etkilenim olduğundan şüphe ediliyorsa idrar cıva düzeyi ölçülmelidir. 20 mikrogram/lit sınırdır.
- Okul laboratuvarlarında cıva kullanılacaksa, yeterli cıva süzgeci olan solunum maskesi bulundurulmalıdır.

Kaynak: Güler Ç. Çevre Sağlığı (Çevre ve Ekoloji Bağlantılarıyla). Cilt 2. Sayfa 1053-6'dan derlenmiştir.

Eğer bir termometre bir tezgah üstünde ya da halısız bir zeminde kırılmışsa, bu alandan çocuklar uzaklaştırılmalıdır. Cıva emilemez, bu yüzden bez ya da kağıt havlu ile silmeye ya da

kurulamaya çalışılmamalıdır; bu yalnızca cıvanın daha küçük parçalara ayrılıp yayılmasına, bulunup uzaklaştırılmasının güçleşmesine yol açar. Cıva damlaları çok dikkatli biçimde kağıtla bir başka kağıdın üzerine yuvarlanıp alınarak, çok küçük damlalar ise göz damlalıkları ile vakumlanarak uzaklaştırılmalıdır. Bu yöntemle toplanan cıva, plastik bir torbaya ya da sızdırmaz bir kaba konulmalıdır. Kullanılan kağıt ve damlalıklar da ağzı sızdırmaz plastik kaplara konulmalıdır. Tüm bu plastik kap ya da torbalar ev ya da apartmanın dışına uygun biçimde konularak, sağlık ve çevre yetkililerine haber verilmelidir. Oda dış ortam havası ile havalandırılmalı ve evin diğer bölümleri ile ilişkisi engellenmelidir. Oda dış ortam havası ile havalandırıldıktan sonra, hızlı havalandırma için en az bir saat vantilatör kullanılabilir²¹⁷ (Tablo 4.1).

Halı bulunan bir zemine dökülen cıvanın temizlenmesi için yapılması gerekenler üstteki paragrafta açıklanmıştı. Ancak halının kat yeri gibi kimi parçalarından dökülen cıvanın tamamını uzaklaştırmak mümkün olmayabilir. Yine de bu kalıntılar vakumlanmamalıdır. Böylesi durumlarda yerel sağlık ve çevre birimlerine/yetkililerine başvurulmalıdır²¹⁷.

Eğer çok miktarda metalik cıva bulunmuşsa (ör: kavanoz dolusu sıvı cıva), sızdırmaz bir kaba yerleştirilmeli ve yetkililere haber verilmeli, yardım istenmelidir. Eğer cıva ağzı açık ya da kapaksız bir kaptaki bulunuyorsa, ağzı bir parça plastik ile kapatılarak buharlaşma ile ortama yayılması engellenmeli, ardından eller yıkanmalıdır. Eğer çok miktarda cıva dökülmüşse, ortamı terk ederek sağlık görevlileri ve itfaiyeye haber verilmelidir. Cıva uzaklaştırmaya çalışılmamalı, profesyonel yardım istenmelidir²¹⁷.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) ve EPA metalik (sıvı) cıvanın, termometre yapımında kullanılmasının uygun olmadığını belirtmektedir²¹⁸. Cıvanın bu formu evlerde, otomobillerde, gündüz bakım merkezlerinde, okullarda, bürolar ya da kamuya açık diğer binalarda kullanılmamalı ve depolanmamalıdır. Eğer bir çocuğun elbise, deri ya da saçında metalik cıva ile temas varsa itfaiyeye haber vererek, çocuğun dekontamine edilmesi gerektiği belirtilmelidir²¹⁷.

Metalik ya da inorganik cıva bir çalışanın giysi ve ayakkabıları ile evlere taşınabilir. Bu tür işlerde çalışanların çocuklarında ve iş giysilerinin saklandığı yerler ile çamaşır makinelerinde artmış etkilenmeler bildirilmiştir. Olgular en çok, ailesinden biri riskli işlerde (ör: laboratuvar cam eşyaları ya da klor alkali üretimi) çalışan ve koruyucu iş giysisi ya da ayakkabı kullanmayanların çocukları arasından çıkmaktadır. Kimi çocukların aile bireyleri koruyucu giysi kullanmakta ancak, eldiven, bot-ayakkabı, iş giysisi dışında giysi ile çalışmakta, bunları eve getirerek, onları kontamine etmektedir. Çalışanlar işyerinde cıva ile karşılaşma konusunda bilmek istediklerini, işverenlerine ve İSG görevlilerine çekinmeden danışmalıdır. OSHA (The Occupational Safety and Health Administration) ve ilgili ülke kurumları, işverenlerin işyerlerinde kullandıkları kimyasalların Malzeme Güvenlik Bilgi Formlarını (MGBF) bulundurmalarını zorunlu kılmaktadır. Bu formlarda kimyasalın adı ve bileşimini, önemli özelliklerini (yangın ve patlama verisi gibi), potansiyel sağlık etkileri, kimyasal(ların) vücuda giriş yolları ve acil durumlarda yapılması gerekenler yer almaktadır. İş sağlığı ve güvenliği

yetkilileri çalışanları, tehlikeli kimyasalların giysiler, vücut ya da aletlerle eve taşınabileceğini, eve giderken iş giysilerinin çıkartılması ve duş alınması gerektiğini, günlük giysilerin işyerinde ayrı bir yerde bulundurulması ve iş giysilerinin de diğer çamaşırlardan ayrı yıkanması gerektiği konusunda bilgilendirmelidir²¹⁹.

İşverenler, çalışanlarını işyerindeki tehlikeli kimyasallar konusunda, onların talebine bakmaksızın bilgilendirmelidir. ABD’de OSHA onaylı sağlık ve güvenlik programı bu ayrıntıları içerir ya da OSHA bu konuda kendisine iletilen sorunlar konusunda işvereni aydınlatır ve sorunları çözer. Zararlı kimyasallarla ilgili kendisine ulaşan yakınmalar hakkında OSHA harekete geçer, gerekirse işyerini ziyaret ederek gereken gözlem ve değerlendirmeyi yapar.

Kimi insanların çok küçük miktarlarda cıvaya rutin maruz kalımları, %50 oranında cıva içeren amalgamların yıpranma süreciyle kademeli (ancak çok yavaş) olarak karşılaşmaları sonucu karşımıza çıkar. Maruz kalım miktarı, dolgu sayısına ve diğer etmenlere bağlıdır. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dolgu sahibi olmanın tek başına bir sağlık riski oluşturduğundan söz edilemeyeceğini belirtmektedir. Dişlerini sıklıkla gıcırdatan ya da çiklet çiğneyenlerde, maruz kalınan cıva miktarının artabileceği bildirilmektedir⁸¹. Gebelikte amalgam içeren dolguların onarımı ya da cıva içermeyen amalgam kullanılması konusunda diş hekimlerine danışılmalıdır. Ancak, cıva içeren amalgam dolguların, cıva içermeyenlerle değiştirilmesi ATSDR tarafından önerilmemektedir. Cıva içeren amalgam dolguların sökülmesi sırasında karşılaşılacak cıva miktarı daha yüksektir¹⁹⁷. Karşılaştığınız cıva miktarını artırabilecek diğer etmenler özellikle de cıva ile kontamine sulardan yakalanmış köpek ya da kılıç balığı vb. haftalık tüketim miktarları ve cıvalı tehlikeli atık bulunan yerlerin ya da atık yakma tesislerinin yakınlarında yaşamaktır^{53,146}.

Erişkinler ya da çocuklar, kontamine sularda tutulan balıkları ya da av hayvanlarını yiyerek metil cıva ile karşılaşabilirler. ABD’de pek çok eyalette toplum bu konuda uyarılmaktadır. Bu uyarılar en çok tatlı ve tuzlu su balıkları, kabuklu deniz hayvanları ve tatlı su kaplumbağaları ile ilgilidir. ABD’de her eyalet, kontamine alanlardaki balıkçılık ve avcılık etkinlikleri için, kendi ölçütlerini koyarak uygular. Avlanmanın sınırlandırılmış ya da yasaklı alanları, avlanacak balık ya da av hayvanlarının türü ve büyüklüğü ile ilgili düzenlemeler vahşi yaşam uzmanları tarafından göz önüne alınarak kurallar belirlenir. Söz gelimi hangi balığın ayda birden sık tüketilmemesi, hangi balık ya da av hayvanının yenilebilecek kısımlarının neler olduğu ya da metil cıvaya daha az maruz kalmak için uygulanması gereken pişirme teknikleri bu öneriler arasındadır. Gebe ve emzikli kadınlar ile çocuklar için kurallar daha sıkıdır. Özellikle çocukların korunması amacıyla ana-babaların bilgilendirilmesi için, eyaletlerde resmi kurumların yayınladığı, av alanlarına astığı ya da postaladığı uyarılara uyulması önerilmektedir²²⁰.

FDA, gebe ve doğurganlık çağındaki kadınların, 1 ppm dolayında metil cıva içeren balık ve deniz ürünlerini haftada bir kez, yaklaşık 200 gramdan çok; 0.5 ppm dolayında içerenleri ise 400 gramdan çok tüketmemeleri konusunda uyarıyor. Özellikle kontamine sularda avlanan balıkçılar ve amatör balıkçıların, daha çok balık ve su ürünü tüketmeleri nedeniyle, halkın

geneline göre daha çok metil cıva ile karşılaştıkları bilinmektedir. ABD de, bunun ortalama günde 100 gramdan çok olduğu ve halkın günlük ortalama 6.5 gram balık tüketiminden kat be kat fazla olduğu belirtilmektedir. Günlük tüketimin %80'den çoğunu oluşturan, en sık tüketilen ilk on balık ve su ürününün ortalama metil cıva içeriğinin ortalama 0.2 ppm düzeyinde olduğu ve tüketim alışkanlıkları göz önüne alındığında halkın bu açıdan öncelikli tehdit altında olmadığı söylenebilir²²¹⁻²²³.

Kendisi ya da çocuğunun cıva maruz kalımına bağlı sağlık etkileri ile karşılaştığını düşünen kişilerin konu ile ilgili olarak kamu sağlık hizmet sunucuları ile iletişime geçmesi önerilmektedir.

Vücuttaki cıva miktarını ölçen güvenilir ve doğru yöntemler bulunmaktadır. Bu testler kan, idrar ve saç örneği alınarak, bir sağlık kuruluşunda yapılmalıdır. Diğer örneklerinde yüksek cıva düzeylerine rastlanan emzikli kadınlarda, anne sütündeki cıva düzeyleri de belirlenmelidir. Bu testler, hangi cıva formu ile karşılaşıldığını göstermez. Kan, idrar, saç ya da sütte saptanan cıva düzeyleri, olası sağlık etkilerinin tanımlanmasında kullanılır. İdrarda cıva ölçümü metalik cıva buharı ve inorganik cıva ile karşılaşmayı belirlemede kullanılır. Tam kan ya da saç örneği, metil cıva ile karşılaşmanın etkilerini izlemede uygundur. Metil cıva karşılaşması izleminde idrar uygun örnek değildir. Kan, idrar ve saç örnekleri, cıvanın farklı formları ile karşılaşmaya bağlı sağlık etkilerini öngörmede birlikte kullanılabilir²²⁴.

Kan ve idrar örnekleri, birinin cıva ile karşılaştığının belirteçidir. Karşılaşmanın varlığı ve süresi konusunda fikir vermekle birlikte, maruz kalımın ne miktarda olduğunu kesin olarak göstermez. Maruz kalınan miktarı belirlemede, metil cıva dışında, eğer karşılaşmadan sonraki birkaç gün içinde alınmışsa kan örnekleri kullanışlıdır. Eğer karşılaşma durmuşsa, pek çok cıva formunda, kan düzeyleri her üç günde bir yarılanır. Bu yüzden kan örnekleri, süregelen (kronik) karşılaşmalardan çok, iveden (akut) etkilenmelerin değerlendirilmesinde daha yararlıdır. Etkilenmeden aylar sonrasında, gerek kanda gerekse idrarda cıva düzeyleri çok düşük düzeylere iner. Aylar sonraki ya da bir yıldan daha önceki metil cıva etkilenmelerinin değerlendirilmesinde saç örnekleri; yeterince uzun olması ve dikkatli incelenmesi koşuluyla uygundur. Metalik cıva ya da cıva buharı ile yoğun karşılaşmadan kısa bir süre sonra kişinin nefesinde de cıva saptanabilir, ancak bu yöntem rutin olarak kullanılmaz²²⁴.

Her ülkenin ağır metaller konusunda, insan sağlığını korumaya yönelik mevzuat düzenlemeleri bulunmaktadır. Düzenlemeler yasayla uygulanabilir. ABD'de bu düzenlemeler temel olarak, EPA, OSHA ve FDA yapmaktadır. Tavsiye kararları, halkın sağlığının korunması açısından değerli rehberler olmasına karşın, yasaların sahip olduğu yaptırım güçleri bulunmamaktadır. ABD'de, ATSDR ve NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health), federal düzeyde bu tavsiye kararlarını hazırlayan kuruluşlardır.

Düzenlemeler ve tavsiye kararlarıyla, genellikle hayvan deneylerine dayanarak hava, su, toprak ve yiyeceklerde aşılması gereken düzeyler belirlenir; ardından toplum sağlığını korumak amacıyla düzenlemeler yapılır. Bazen, bu maruz kalma sürelerinin farklı olması

yüzünden (8 saat çalışma süresi ya da 24 saat), farklı hayvan deneyleri kullanılması ya da diğer etmenlerin de etkisiyle, ABD’de federal kuruluşlar arasında bu eşik düzeyler farklılık gösterir.

Düzenlemeler ve tavsiye kararları, yeni bilgilerin kullanılabilir hale gelmesiyle birlikte güncellenmektedir. En güncel bilgiye erişebilmek için, ilgilenilen maddeye ilişkin konu ile ilgili kuruluşların kaynakları düzenli olarak incelenmelidir. Cıva ile ilgili ABD deki düzenleme ve tavsiye kararları aşağıda bulunmaktadır:

EPA ve FDA içme suyunda organik cıva için sınırı 2 ppb olarak belirlemiştir. EPA cıva için Su Kalitesi Ölçütlerini güncellemektedir. EPA, nehirler, göller ve akarsularda, insan sağlığının korunması için izin verilen cıva düzeyini 144 ppt olarak belirlemiştir. EPA ortalama ağırlıktaki bir yetişkin için, içme sularıyla günlük olarak alınabilecek ve herhangi bir sağlık etkisine yol açmayacağı varsayılan organik cıva düzeyini 2 ppb olarak belirtmektedir. FDA, piyasada satışına izin verilen deniz ürünlerinde metil cıvanın eşik değerini, 1 ppm olarak belirlemiştir. FDA 1 ppm den daha çok metil cıva içeren balık ve deniz ürünleri ile 1 ppm üzerinde cıva içeren işlenmiş tohumluk tahıllara el konulmasını öngörmektedir.

OSHA işyerlerindeki cıva düzeylerini belirlemektedir. Buna göre metil cıva için belirlenen limit değer 0.1 mg/m³tür. Metil cıva buharına işyeri ortamında izin verilen, 8 saat vardiya başına günlük ve 40 saat haftalık izin verilen düzey ise, 0.05 mg/m³tür. NIOSH ise, işyeri ortamında metalik cıva buharına maruz kalım için 10 saatlik vardiya başına limit değer olarak, 0.05 mg/m³ü belirlemiştir.

Ülkemizde, Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik’te belirtilen, cıva 8 saatlik zaman ağırlıklı ortalama değeri 0.02 mg/m³tür. İçme Suyu Elde Edilen veya Edilmesi Planlanan Yüzeysel Suların Kalitesine Dair Yönetmelik; her üç kalitedeki içme suyu için kılavuz değeri 0.0005 mg/lit, zorunlu değeri ise 0.001 mg/lit olarak belirlemiştir.

Kaynaklar:

- 1- HSDB. 1997. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, National Toxicology Program (via TOXNET), Bethesda, MD. May 9, 1997.
- 2- Merck. 1989. Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11th ed. Budavari S, ed. Rahway NJ: Merck & Co., Inc.
- 3- Sidle WC. 1993. Naturally occurring mercury contamination in a pristine environment? *Environ Geology* 21:42-50.
- 4- RTECS. 1997. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Computer database online.
- 5- Lewis RJ. 1993. Hawley's condensed chemical dictionary. Twelfth edition.
- 6- ASTER. 1997. ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk) ecotoxicity profile. Duluth, MN: Environmental Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency.
- 7- Carrico LC. 1985. Mercury. In: Mineral facts and problems. Bulletin 675. Washington, DC: U.S. Department of the Interior, Bureau of Mines, 499-508.
- 8- ATSDR. 1997. Background: ATSDR and EPA warn the public about continuing patterns of metallic mercury exposure. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Public Health Service.
- 9- Kutsuna M, ed. 1968. Minamata disease: Study group of Minamata disease. Japan: Kumamoto University, 1-4.
- 10- Tsubaki T, Takahashi H. 1986. Recent advances in Minamata disease studies. Tokyo, Japan: Kodansha, Ltd.
- 11- Yang Y-J, Huang C-C, Shih T-S, et al. 1994. Chronic elemental mercury intoxication: clinical and field studies in lampsocket manufactures. *Occup Environ Med* 51(4):267-270.
- 12- Sin YM, Lim YF, Wong MK. 1983. Uptake and distribution of mercury in mice from ingesting soluble and insoluble mercury compounds. *Bull Environ Contam Toxicol* 31(5):605-612.
- 13- Sin YM, Teh WF, Wong MK, et al. 1990. Effect of mercury on glutathione and thyroid hormones. *Bull Environ Contam Toxicol* 44(4):616-622.
- 14- Yeoh TS, Lee AS, Lee HS. 1986. Absorption of mercuric sulphide following oral administration in mice. *Toxicology* 41(1):107-111.
- 15- Yeoh TS, Lee HS, Lee AS. 1989. Gastrointestinal absorption of mercury following oral administration of cinnabar in a traditional Chinese medicine. *Asia Pac J Pharmacol* 4(2):69-73.
- 16- Revis NW, Osborne TR, Holdsworth G, et al. 1989. Distribution of mercury species in soil from a mercury-contaminated site. *Water Air Soil Pollut* 45(1-2):105-114.
- 17- Revis NW, Osborne TR, Holdsworth G, et al. 1990. Mercury in soil: A method for assessing acceptable limits. *Arch Environ Contam Toxicol* 19: 221-226.
- 18- Wong PK. 1988. Mutagenicity of heavy metals. *Bull Environ Contam Toxicol* 40(4):597-603.
- 19- Gavis J, Ferguson JF. 1972. The cycling of mercury through the environment. *Water Res* 6:986-1008.
- 20- Güler Ç, Çobanoğlu Z. Tehlikeli Atıklar ve Halk Sağlığı. Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi, No.12, Ankara, 2008.
- 21- Lewis R. Metals. (In) *Occupational Medicine*. (Ed) LaDou J. Appleton & Lange, USA, 1990:310-311.
- 22- USGS 1997. Mercury. United States Geological Survey.
- 23- Cole HS, Hitchcock AL, Collins R. 1992. Mercury warning: The fish you catch may be unsafe to eat - A study of mercury contamination in the United States. Washington, D.C.: Clean Water Fund/Clean Water Action.
- 24- Reese RG. 1990. Mercury. In: Minerals yearbook. Washington, D.C.: US Dept of the Interior, Bureau of Mines, 743-747.
- 25- IARC 1993. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry: Evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency For Research On Cancer. Vol 58.
- 26- Drake HJ. 1981. Mercury. In: Mark HF, Othmer DF, Overberger CG, et al. eds. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc., 143-156.
- 27- Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. 1995. Mercury exposure from "silver" tooth fillings: Emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *The FASEB Journal* 9(7):504-508.
- 28- Wendroff AP. 1990. Domestic mercury pollution. *Nature* 347:62
- 29- Hefflin BJ, Etzel RA, Agocs MM, et al. 1993. Mercury exposure from exterior latex paint. *Appl Occup Environ Hyg* 8:886-870.
- 30- EPA. 1980. Identification and listing of hazardous waste: Appendix VIII. Hazardous constituents. U. S. Environmental Protection Agency. Federal Register 45:33133.
- 31- EPA. 1980. Identification and listing of hazardous waste, discarded commercial chemical products, off-specification species, container residues, and spill residues thereof, U. S. Environmental Protection Agency. Federal Register 45:33125-33126.
- 32- NFPA. 1994. Fire protection guide and handbook. National Fire Protection Association, Boston, MA.
- 33- NTP. 1997. Chemical repository (Radian Corporation august 29, 1991) phenylmercuric acetate. http://ntp-db.niehs.nih.gov/NTP_Chem_H&S/NTP_Chem6/Radian62-38-4.txt
- 34- Stein ED, Cohen Y, Winer AM. 1996. Environmental distribution and transformation of mercury compounds. *Crit Rev Environ Sci Technol* 26(1):1-43.

- 35- Bodek I, Lyman WJ, Reehl WF, et al. 1988. Mercury. In: Environmental inorganic chemistry. New York NY: Pergamon Press.
- 36- Schroeder WH, Yarwood G, Niki H. 1991. Transformation processes involving mercury species in the atmosphere - results from a literature survey. *Water, Air, Soil Pollution* 56:653-666.
- 37- Iverfeldt A, Lindqvist O. 1984. The transfer of mercury at the air/water interface. In: Brutsaert W, and Jirka GH, eds. Gas transfer at water surfaces. Reidel Dordrecht.
- 38- Taylor JR. Disorders of the Nervous System. Principles and Practice of Environmental Medicine, ed: Tarcher AB, Plenum Medical Book Company, New York (1992), pp:226.
- 39- Osterloh JD, Tarcher AB. Environmental and Biological Monitoring. Principles and Practice of Environmental Medicine. ed: Tarcher AB, Plenum Medical Book Company, New York (1992), pp:504-506.
- 40- Gochfeld M. Principles of Toxicology, Mercury. Maxcy-Rosenau Last, Public Health and Preventive Medicine. Ed: Wallace RB, Fourteenth Edition, USA, Appleton and Lange (1998), pp:502-503.
- 41- Responding to Mercury Spills: General Information, Human Health Hazards. State of Wisconsin, Department of Health and Family Services, Division of Public Health. <http://dhfs.wisconsin.gov/eh/mercury/index>. 09.01.2020
- 42- Mercury Emissions from the Disposal of Fluorescent Lamps (Final Report). Office of Solid Waste U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. 09.01.2020
- 43- İçme Suyundaki Kirleticiler ve Halk Sağlığı. Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi No.12, Ankara, 2008.
- 44- Morel FMM, Kraepiel AML, Amyot M. The Chemical Cycle and Bioaccumulation of Mercury. *Annual Review of Ecology and Systematics*. 1998;29:543-66.
- 45- Pacyna EG, Pacyna JM. Global emission of mercury from anthropogenic sources in 1995. *Water, Air, & Soil Pollution*. 2002; 137:149-165.
- 46- Eisler R. Mercury Hazards to living organisms. Informa, Taylor&Francis Group, London, Newyork, 2006.
- 47- Clarkson TW, Marsh DO. Mercury Toxicity in man. In Prad AS (Ed): Clinical, Biochemical and Nutritional Aspects of trace Elements. Vol 6, Alan R Liss Inc, New York (1982), pp:349-568.
- 48- Miskimmin BM. 1991. Effects of natural levels of dissolved organic carbon (DOC) on methyl mercury formation and sediment water partitioning. *Bull Environ Contam Toxicol* 47(5):743-750.
- 49- Callahan MA, Slimak MW, Gabel NW, et al. 1979. Water related environmental fate of 129 priority pollutants, introduction and technical background, metals and inorganics, pesticides and PCBs. Washington, D.C: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Waste and Management. Document no. EPA 440/4-79-029a., 14-1 -14-15.
- 50- EPA. 1984b. Mercury health effects updates: Health issue assessment. Final report. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment. Document no. EPA 600/8-84-019F.
- 51- Johnson DC, Bramen RS. 1974. Distribution of atmospheric mercury species near the ground. *Environ Sci Technol* 8:1003-1009.
- 52- Williston SH. 1968. Mercury in the atmosphere. *J Geophys Res* 73:7051-7055.
- 53- Clarkson TW. 1990. Human health risks from methylmercury in fish. *Environ Toxicol Chem* 9:957-961.
- 54- Gunderson EL. 1988. FDA total diet study, April 1982-April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. *J Assoc Off Anal Chem* 71(6):1200-1209.
- 55- MacIntosh DL, Spengler JD, Ozkaynak H, et al. 1996. Dietary exposures to selected metals and pesticides. *Environ Health Perspect* 104(2):202-209.
- 56- EPA. 1996. Mercury study report to Congress Volume II: An inventory of anthropogenic mercury emissions in the United States. U.S. Environmental Protection Agency. EPA452/R-96-001b.
- 57- Gavis J, Ferguson JF. 1972. The cycling of mercury through the environment. *Water Res* 6:986-1008.
- 58- WHO. 1991. Inorganic mercury. Vol. 118. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 168.
- 59--*Meili M, Iverfeldt A, Hakanson L. 1991. Mercury in the surface-water of Swedish forest lakes concentrations, speciation and controlling factors. *Water, Air, Soil Pollution* 56:439-453.
- 60- Dean JG, Bosqui FL, Lanoveite KH. 1972. Removing heavy metals from waste water. *Environ Sci Technol* 6:518-522.
- 61- EPA. 1971. Water quality criteria data book. Washington, DC: U. S. Environmental Protection Agency.
- 62- WHO. 1990. Methyl mercury. Vol. 101. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- 63- Björkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J. 1997. Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol* 144:156-162.
- 64- Barregard L, Sallsten G, Jarvholm B. 1995. People with high mercury uptake from their own dental amalgam fillings. *Occup Environ Med* 52:124-128.
- 65- Halbach S. 1995. Mercury exposure from dental amalgam fillings. Institute of Toxicology, GSF-Research Center for Environment and Health, D-85758-Oberschleissheim.
- 66- Malt UF, Nerdrum P, Oppedal B, et al. 1997. Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings: A descriptive study of 99 self-referred patients compared with 272 controls. *Psychosom Med* 59(1):32-41.

- 67- Sallsten G Thoren J Barregard L et al. 1996. Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. *J Dent Res* 75(1):594-8.
- 68- Espinoza EO, Mann M-J, Bleasdel B. 1996. Toxic metals in selected traditional Chinese medicinals. *J Forensic Sciences* 41(3):453-456.
- 69- HazDat. 1998. Database. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, GA.
- 70- Barr RD, Woodger MB, Rees PH. 1973. Levels of mercury in urine correlated with the use of skin lightening creams. *Am J Clin Pathol* 59:36-40.
- 71- Dyll-Smith DJ, Scurry JP. 1990. Mercury pigmentation and high mercury levels from the use of a cosmetic cream. *Med J Aust* 153(7):409-410, 441-415.
- 72- Lauwerys R, Bonnier C, Evard P, et al. 1987. Prenatal and early postnatal intoxication by inorganic mercury resulting from the maternal use of mercury containing soap. *Hum Toxicol* 6:257-260.
- 73- Rastogi SC. 1992. Cadmium, chromium, lead, and mercury residues in finger-paints and make-up paints. *Bull Environ Contam Toxicol* 48(2):289-294.
- 74- Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, et al. 1973. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 181:230-241.
- 75- Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, et al. 1992. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 47(3):185-195.
- 76- Nielsen JB, Andersen O. 1991b. Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice: II. Sexual differences in whole-body retention and deposition in blood, hair, skin, muscles and fat. *Pharmacol Toxicol* 68(3):208-211.
- 77- Crump KS, Kjellstrom T, Shipp A, et al. 1998. Influence of prenatal exposure upon scholastic and psychological test performance: Benchmark analysis of a New Zealand Cohort. *Risk Analysis* 18(6): 701-713.
- 78- Clewell HJ, Gentry PR, and Shipp AM, et al. 1998. Determination of a site-specific reference dose for methylmercury for fish-eating populations. Peer-reviewed report for the Toxicology Excellence in Risk Assessment (TERA). International Toxicity Estimates for Risk (ITER) Database TERA, Cincinnati, OH, February, 1998. <http://www.tera.org/iter/>
- 79- Clewell HJ, Gearhart JM, Gentry PR, et al. 1999. Evaluation of the uncertainty in an oral reference dose for methylmercury due to interindividual variability in pharmacokinetics. Risk analysis, In Press.
- 80- Karpathios T, Zervoudakis A, Thodoridis C, et al. 1991. Mercury vapor poisoning associated with hyperthyroidism in a child. *Acta Paediatr Scand* 80(5):551-552.
- 81- Eley BM. 1997. The future of dental amalgam: A review of the literature. part 2: Mercury exposure in dental practice. *Br Dent J* 182(8):293-7.
- 82- Grandjean P, Guldager B, Larsen IB, et al. 1997a. Placebo response in environmental disease. Chelation therapy of patients with symptoms attributed to amalgam fillings. *J Occup Environ Med* 39(8):707-14.
- 83- Florentine MJ, Sanfilippo DJ. 1991. Elemental mercury poisoning. *Clin Pharm* 10:213-221.
- 84- Gossel TA, Bricker JD. 1984. Principles of clinical toxicology. New York, NY: Raven Press, 175-187.
- 85- Haddad LM, Winchester JF. 1990. Clinical management: Poisoning and drug overdose. Second edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, Co., 1005-1009
- 86- Shimada H, Fukudome S, Kiyozumi M, et al. 1993. Further study of effects of chelating agents on excretion of inorganic mercury in rats. *Toxicology (Ireland)* 77(1-2):157-169.
- 87- Goldfrank LR, Bresnitz EA, Howland MA, et al. 1990. Mercury. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 4th ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 641-648
- 88- Berlin M. 1986. Mercury. In: Friberg L, Nordberg GR, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*. 2nd ed. New York, NY: Elsevier Press.
- 89- Wendroff AP. 1991. Bringing attention to mercury threat. *Society for Applied Anthropology newsletter*. 2(1):3-5.
- 90- Zayas LH, Ozuah PO. 1996. Mercury use in Espiritismo: A survey of botanicas. *American Journal of Public Health* 86(1):111-112.
- 91- Schwartz JG, Snider TE, Montiel MM. 1992. Toxicity of a family from vacuumed mercury. *Am J Emerg Med* 10(3):258-261.
- 92- Votaw AL, Zey J. 1991. Vacuuming a mercury-contaminated dental office may be hazardous to your health. *The Dental Assistant* January/February: 27-29.
- 93- Espinoza EO, Mann MJ, Bleasdel B. 1995. Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. *The New England Journal of Medicine* 333(12):803-804.
- 94- Espinoza EO, Mann M-J, Bleasdel B. 1996. Toxic metals in selected traditional Chinese medicinals. *J Forensic Sciences* 41(3):453-456.
- 95- Hoet P, Lison D. 1997. A nonoccupational source of mercury intoxication (2). *Clinical Chemistry* 43(7):1248.
- 96- Güler Ç. Tehlikeli Atık Yönetimi. Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi 13, Ankara, 2008.
- 97- Mercury Spill Information and Cleanup Guidance May 2007. IDEM (Indiana Department of Environmental Management), http://www.ingov/idem/your_environment/mercury/catalog/s_pill.pdf
- 98- Mercury and the environment, Sources of Mercury, Mercury Containing products, Environment Canada. <http://www.ec.gc.ca/MERCURY/SM/EN/sm-mcp.cfm>.

- 99- Brachman S, Jones B, Skavroneck S, Stenstrup A, Thiry M. Mercury in Your School and the Community: A National Issue. EPA and University of Wisconsin-Extensin 2002.
- 100- Mercury Spill Fact Sheet for Schools, Health Assessment Section. Ohio Department of Health. http://www.epa.state.oh.us/opp/merc_school_FS.
- 101- EPA. 1997a. Locating and estimating air emissions from sources of mercury and mercury compounds. Office of Air Quality Planning and Standards and Office of Air and Radiation. U.S. Environmental Protection Agency Research Triangle Park, NC. EPA-454/R-97-012.
- 102- Rieber M, Harris DP. 1994. Mercury pollution: The impact of U. S. government stockpile releases. In: Watras CJ, Huckabee JW, eds. Mercury pollution integration and synthesis. Boca Raton, Florida: Lewis Publishers, 615-620.
- 103- EPA. 1975a. Emission standards. U. S. Environmental Protection Agency. Code of Federal Regulations. 40 CFR 61.52.
- 104- EPA. 1975b. National emission standards for hazardous air pollutants, emissions standard. U. S. Environmental Protection Agency. Federal Register 40:48302.
- 105- Warkany J, Hubbard DM. 1953. Acrodynia and mercury. *J Pediat* 42:365-386.
- 106- Kang-Yum E, Oransky SH. 1992. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol* 34(3):235-238.
- 107- Davis LE, Wands JR, Weiss SA, et al. 1974. Central nervous system intoxication from mercurous chloride laxatives-quantitative, histochemical and ultrastructure studies. *Arch Neurol* 30:428-431.
- 108- Wang XY, Lin RC, Dong SF, Guan J, Sun L, Huang JM. Toxicity of mineral Chinese medicines containing mercury element. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017 Apr; 42(7): 1258-1264.
- 109- Bell ZG, Lovejoy HB, Vizen TR. 1973. Mercury exposure evaluations and their correlations with urine mercury excretion: 3. Time-weighted average (TWA) mercury exposures and urine mercury levels. *J Occup Med* 15:501-508.
- 110- Stopford W, Bundy SD, Goldwater LJ, et al. 1978. Microenvironmental exposure to mercury vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 39:378-384.
- 111- Hill W. 1943. A report on two deaths from exposure to the fumes of a di-ethyl mercury. *Can J Pub Health* 34:158-160.
- 112- Hook O, Lundgren K-D, Swensson A. 1954. On alkyl mercury poisoning. *Acta Med Scand* 150:131-137.
- 113- Fagala GE, Wigg CL. 1992. Psychiatric manifestations of mercury poisoning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31(2):306-311.
- 114- Friberg L, Hammarstrom S, Nystrom A. 1953. Kidney injury after chronic exposure to inorganic mercury. *Arch Ind Hyg Occup Med* 8:149-153.
- 115- Tauveg C, Sanfilippo DJ, Rowens B, et al. 1992. Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury. *J Toxicol Clin Toxicol* 30(1):63-67.
- 116- Aronow R, Cubbage C, Wisner R, et al. 1990. Mercury exposure from interior latex paint. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 39(8):125-126.
- 117- Riisgard HU, Hansen S. 1990. Biomagnification of mercury in a marine grazing food-chain: Algal cells *phaeodactylum tricornutum*, mussels *Mytilus edulis* and flounders *platichthys flesus* studied by means of a stepwise-reduction-CVAA method. *Mar Ecol Prog Ser* 62(3):259-270.
- 118- Ponce RA, Bloom NS. 1991. Effect of pH on the bioaccumulation of low level, dissolved methylmercury by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Water Air Soil Pollut* 56:631-640.
- 119- Wren C. 1992. Relationship of mercury levels in sportfish with lake sediment and water quality variables. Toronto: Ontario Environmental Research Program. Govt Reports Announcements and Index (GRA&I) Issue 08.
- 120- Jackson TA. 1991. Biological and environmental control of mercury accumulation by fish in lakes and reservoirs of northern Manitoba, Canada. *Can J Fish Aquat Sci* 48(12):2449-2470.
- 121- Kohler CC, Heidinger RC, Call T. 1990. Levels of PCBs and trace metals in crab orchard lake sediment, benthos, zooplankton and fish. Report no. HWRICRR-043. Carbandale, IL: Fishery Research Laboratory, University of South Illinois.
- 122- Porcella DB. 1994. Mercury in the environment: Biogeochemistry. In: Watras CJ, Huckabee JW, eds. Mercury Pollution Integration and Synthesis. Boca Raton, Florida: Lewis Publishers, 3-19.
- 123- Watras CJ, Bloom NS. 1992. Mercury and methylmercury in individual zooplankton: Implications for bioaccumulation. *Limnol Oceanogr* 37:1313-1318.
- 124- Hall BD, Bodaly RA, Fudge RJP, et al. 1997. Food as the dominant pathway of methylmercury uptake by fish. *Water Air Soil Pollut* 100(1-2):13-24.
- 125- Mason RP, Reinfelder JR, Morel FMM. 1995. Bioaccumulation of mercury and methylmercury. In: Porcella DB, Wheatley B, eds. Mercury as a global pollutant. Proceedings of the Third International Conference Whistler, British Columbia, July 10-14, 1994. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 915-921.
- 126- Harnly M, Seidel S, Rojas P, et al. 1997. Biological monitoring for mercury within a community with soil and fish contamination. *Environ Health Perspect* 105(4):424-9.
- 127- Lodenius M, Autio S. 1989. Effects of acidification on the mobilization of cadmium and mercury from soils. *Arch Environ Contam Toxicol* 18(1-2):261-267.
- 128- Shaw BP, Sahu A, Panigrahy AK. 1986. Mercury in plants, soil, and water from a caustic chlorine industry. *Bull Environ Contam Toxicol* 36:299-305.

- 129- Yamaguchi S, Matsumoto H, Hoshide M, et al. 1971. Occurrence of alkylmercury compound in caustic soda factory. *Arch Environ Health* 23:196-201.
- 130- Murphy CB, Carleo DJ. 1977. The contribution of mercury and chlorinated organics from urban runoff. *Water Res* 12:531-533.
- 131- Sexton D, Powell K, Liddle J, et al. 1976. A nonoccupational outbreak of inorganic mercury vapor poisoning. *Arch Environ Health* 33:186-191.
- 132- Smith RG, Vorwald AJ, Patel LS, et al. 1970. Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *Am Ind Hyg Assoc J* 31:687-700.
- 133- Sikorski R, Juszkiewicz T, Paszkowski T, et al. 1987. Women in dental surgeries: Reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 59:551-557.
- 134- Clarkson TW. 1989. Mercury. *J Am Coll Toxicol* 8(7):1291-1296.
- 135- Sallsten G, Barregard L, Schutz A. 1994. Clearance half life of mercury in urine after the cessation of long term occupational exposure: influence of a chelating agent (DMPS) on excretion of mercury in urine. *Occup Environ Med* 51(5):337-342.
- 136- Mercurous chloride. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mercurous-chloride>. 16.01.2020
- 137- Mercurous chloride. https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_version=2&p_card_id=0984. 16.01.2020
- 138- Mercurous chloride. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/103978>. 16.01.2020
- 139- Mercury. https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/Mercury_FactSheet.pdf. 16.01.2020
- 140- Halbach S, Clarkson TW. 1978. Enzymatic oxidation of mercury vapor by erythrocytes. *Biochem Biophys Acta* 523:522-531.
- 141- Magos L, Halbach S, Clarkson TW. 1978. Role of catalase in the oxidation of mercury vapor. *Biochem Pharmacol* 27:1373-1377.
- 142- Nielsen-Kudsk F. 1973. Biological oxidation of elemental mercury. In: Miller MW, Clarkson TW, eds. *Mercury, mercurials and mercaptans*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 355.
- 143- Magos L, Clarkson TW, Hudson AR. 1989. The effects of dose of elemental mercury and first-pass circulation time on exhalation and organ distribution of inorganic mercury in rats. *Biochim Biophys Acta* 991(1):85-89.
- 144- Dencker L, Danielsson B, Khayat A, et al. 1983. Deposition of metals in the embryo and fetus. In: Clarkson TW, Nordberg GG, Sager PR, eds. *Reproductive and developmental toxicity of metals*. New York, NY: Plenum Press, 607-631.
- 145- Clarkson TW, Rothstein A. 1964. The excretion of volatile mercury by rats injected with mercuric salts. *Health Phys* 10:1115-1121.
- 146- Galal-Gorchev H. 1993. Dietary intake, levels in food and estimated intake of lead, cadmium, and mercury. *Food Additives and Contaminants* 10(1):115-128.
- 147- EPA. 1996d. Mercury study report to Congress Volume IV: Health effects of mercury and mercury compounds. U.S. Environmental Protection Agency. EPA452/R-96-001d.
- 148- Sherlock JC, Quinn M. 1988. Underestimation of dose-response relationship with particular reference to the relationship between the dietary intake of mercury and its concentration in blood. *Hum Toxicol* 7:129-132.
- 149- Blayney MB, Winn JS, Nierenberg DW. 1997. Handling dimethylmercury. *Chemical and Engineering News* 75(19):7.
- 150- Risher JF, Murray HE, Prince GR. 2002. Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicology and Industrial Health* 18: 109-160.
- 151- Fujita M, Takabatake E. 1977. Mercury levels in human maternal and neonatal blood, hair and milk. *Bull Environ Contam Toxicol* 18(2):205-207.
- 152- Aschner M, Aschner JL. 1990. Mercury neurotoxicity: Mechanisms of blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 14(2):169-176.
- 153- Fredriksson A, Dahlgren L, Danielsson B, et al. 1992. Behavioral effects of neonatal metallic mercury exposure in rats. *Toxicology* 74(2-3):151-160.
- 154- Fredriksson A, Dencker L, Archer T, et al. 1996. Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioural changes in adult rats. *Neurotoxicol Teratol* 18(2):129-134.
- 155- Fawer RF, DeRibaupierre Y, Guillemin M, et al. 1983. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br J Ind Med* 40:204-208.
- 156- Fukuda K. 1971. Metallic mercury induced tremor in rabbits and mercury content of the central nervous system. *Br J Ind Med* 28:308-311.
- 157- Verberk M, Salle H, Kemper C. 1986. Tremor in workers with low exposure to metallic mercury. *Am Ind Hyg Assoc J* 47:559-562.
- 158- Barregard L, Hultberg B, Schutz A, et al. 1988. Enzymuria in workers exposed to inorganic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 61(1-2):65-69.
- 159- Buchet J, Roels H, Bernard A, et al. 1980. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium, or mercury vapor. *J Occup Med* 22:741-750.
- 160- Cardenas A, Roels H, Bernard Am, et al. 1993. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *Br J Ind Med* 50(1):17-27.

- 161- Kazantzis G, Schiller K, Asscher A, et al. 1962. Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds. *Q J Med* 3:403-419.
- 162- Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, et al. 1992. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 49(6):394-401.
- 163- Piikivi L, Ruokonen A. 1989. Renal function and long-term low mercury vapor exposure. *Arch Environ Health* 44(3):146-149.
- 164- Roels HA, Lauwerys R, Buchet JP, et al. 1982. Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed. *Int Arch Occup Environ Health* 50:77-93.
- 165- Stonard MD, Chater BR, Duffield DP, et al. 1983. An evaluation of renal function in workers occupationally exposed to mercury vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 52:177-189.
- 166- Garnier R, Fuster J, Conso F, et al. 1981. Acute mercury vapor poisoning. *Toxicol Environ Res* 3:77-86.
- 167- Gore I, Harding SM. 1987. Sinker lung: Acute metallic mercury poisoning associated with the making of fishing weights. *Ala J Med Sci* 24:267-269.
- 168- Lilis R, Miller A, Lerman Y. 1985. Acute mercury poisoning with severe chronic pulmonary manifestations. *Chest* 88:306-309.
- 169- Soni JP, Singhania RU, Bansal A, et al. 1992. Acute mercury vapor poisoning. *Indian Pediatr* 29(3):365-368.
- 170- Goh CL, Ng SK. 1988. Occupational allergic contact dermatitis from metallic mercury. *Contact Dermatitis* 19(3):232-233.
- 171- Kanerva L, Komulainen M, Estlander T, et al. 1993. Occupational allergic contact dermatitis from mercury. *Contact Dermatitis* 28(1):26-28.
- 172- Kawahara D, Oshima H, Kosugi H, et al. 1993. Further epidemiologic-study of occupational contact-dermatitis in the dental clinic. *Contact Dermatitis* 28(2):114-115.
- 173- Grabo TN. 1997. Unknown toxic exposures - arts and crafts materials. *AAOHN (American Association of Occupational Health Nurses) Journal* 45(3):124-130.
- 174- Langworth S, Almkvist O, Soderman E, et al. 1992. Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system. *Br J Ind Med* 49(8):545-555.
- 175- OSHA. 1987. Access to employee exposure and medical records. U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910.20.
- 176- Mercury. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/mercury/default.html>. 20.01.2020
- 177- Barregard L, Sallsten G, Jarvholm B. 1990. Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 47(2):99-104.
- 178- NIOSH. 1973. Criteria for recommended standard: Occupational exposure to inorganic mercury. Rockville, MD: National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH-TR-044-73.
- 179- Paustenbach DJ, Bruce GM, Chrostowski P. 1997. Current views on the oral bioavailability of inorganic mercury in soil: Implications for health risk assessments. *Risk Anal* 17(5):533-44.
- 180- Wands JR, Weiss SW, Yardley JH, et al. 1974. Chronic inorganic mercury poisoning due to laxative abuse--a clinical and ultrastructural study. *Am J Med* 57:92-101.
- 181- Boscolo P, Carmignani M, Giuliano G, et al. 1989. Peripheral catecholaminergic mechanisms and baroreflex pathways are involved in vascular and cardiac effects of long-term exposure to inorganic mercury in rats. In: Strano A, Novo S, eds. *Advances in vascular pathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1061-1066.
- 182- Carmignani M, Boscolo P, Artese L, et al. 1992. Renal mechanisms in the cardiovascular effects of chronic exposure to inorganic mercury in rats. *Br J Ind Med* 49(4):226-232.
- 183- Piotrowski JK, Szymanska JA, Skrzypinska-Gawrysiak M, et al. 1992. Intestinal absorption of inorganic mercury in rat. *Pharmacol Toxicol (Copenhagen)* 70(1):53-55.
- 184- Williamson AM, Teo R, Sanderson J. 1982. Occupational mercury exposure and its consequences for behavior. *Int Arch Occup Environ Health* 50:273-286.
- 185- Gage JC. 1973. The metabolism of methoxyethylmercury and phenylmercury in the rat. In: Miller MW, Clarkson TW, eds. *Mercury, mercurials and mercaptans*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 346-354.
- 186- Gage JC. 1964. Distribution and excretion of methyl and diphenyl mercury salts. *Br J Ind Med* 21:197-202.
- 187- Dubey C, Bellon B, Hirsch F, et al. 1991a. Increased expression of class II major histocompatibility complex molecules on B cells in rats susceptible or resistant to mercury chloride-induced autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 86(1):118-123.
- 188- Bigazzi PE. 1992. Lessons from animal models: The scope of mercury-induced autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 65(2):81-84
- 189- Aten J, Veninga A, Deheer E, et al. 1991. Susceptibility to the induction of either autoimmunity or immunosuppression by mercuric-chloride is related to the major histocompatibility complex class-II haplotype. *Eur J Immunol* 21(3):611-616.
- 190- Mathieson PW. 1992. Mercuric chloride-induced autoimmunity. *Autoimmunity* 13(3):243-247.
- 191- Mitsumori K, Maita K, Saito T, et al. 1981. Carcinogenicity of methylmercury chloride in ICR mice: Preliminary note on renal carcinogenesis. *Cancer Lett* 12:305-310.
- 192- Hirano M, Mitsumori K, Maita K, et al. 1986. Further carcinogenicity study on methylmercury chloride in ICR mice. *Jap J Vet Sci* 48(1):127-135.
- 193- Mitsumori K, Hirano M, Ueda H, et al. 1990. Chronic toxicity and carcinogenicity of methylmercury chloride in B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 14:179-190.

- 194- International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries & Evaluations. Mercury and Mercury Compounds. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol58/mono58-3.html> 21.01.2020.
- 195- Greenwood MR, Clarkson TW, Magos L. 1972. Transfer of metallic mercury into the fetus. *Experientia* 28:1455-1456.
- 196- Aschner M, Clarkson TW. 1988. Distribution of mercury 203 in pregnant rats and their fetuses following systemic infusions with thiol-containing amino acids and glutathione during late gestation. *Teratology* 38(2):145-155.
- 197- Oskarsson A, Schutz A, Skerfving S, et al. 1996. Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women. *Arch Environ Health*. 51(3): 234-241.
- 198- Sundberg J, Jonsson S, Karlsson MO, et al. 1998. Kinetics of methylmercury and inorganic mercury in lactating and nonlactating mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 51:319-329.
- 199- Samuel L, Stanley Jr. 2010. Antiparasitic agents. In: *Infectious Diseases (Third Edition)*. London: Churchill Livingstone-Elsevier, 162-200.
- 200- Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A, Lauria G, Catalano A. Mercury Exposure and Heart Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jan; 14(1): 74.
- 201- Gearhart JM, Clewell HJ III, Crump KS et al. 1995. Pharmacokinetic dose estimates of mercury in children and dose-response curves of performance tests in a large epidemiological study. *Water Air Soil Pollut* 80:49-58.
- 202- George L, Scott FE, Cole D, et al. 1996. The mercury emergency and Hamilton school children: A follow-up analysis. *Can J Public Health*. 4:224-6.
- 203- Hudson PJ, Vogt RL, Brondum J, et al. 1987. Elemental mercury exposure among children of thermometer plant workers. *Pediatrics* 79:935-938.
- 204- Samuels ER, Heick HMC, McLaine PN, et al. 1982. A case of accidental inorganic mercury poisoning. *J Anal Toxicol* 6:120-122.
- 205- Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury Exposure and Children's Health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010 Sep; 40(8): 186-215.
- 206- Bjorklund G. Mercury and Acrodynia. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 1995 Dec; 10 (3-4):145-146.
- 207- Grandjean P, Weihe P, Nielsen JB. 1994. Methylmercury: significance of intrauterine and postnatal exposures. [review] [38 refs]. *Clinical Chemistry* 40(7 Pt 2):1395-400.
- 208- Van Netten C, Teschke KE. Assessment of mercury presence and exposure in a lighthouse with a mercury drive system. *Environ Res*. 1988 Feb; 45(1):48-57.
- 209- Harada H. 1978. Congenital Minamata disease: Intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology* 18:285-288.
- 210- Kutsuna M, ed. 1968. Minamata disease: Study group of Minamata disease. Japan: Kumamoto University, 1-4.
- 211- Berglund F, Berlin M, Birke G, et al. 1971. Methyl mercury in fish. A toxicologic-epidemiologic evaluation of risks. Report from an expert group. *Nordisk Hygienisk Tidskrift. Supplementum* 4. Stockholm.
- 212- Birke G, Johnels AG, Plantin L-O, et al. 1972. Studies on humans exposed to methylmercury through fish consumption. *Arch Environ Health* 25:77-91.
- 213- Derobert L, Tara S. 1950. Mercury intoxication in pregnant women. *Ann Med Leg* 30:222-225
- 214- Güler Ç. Çevre Kirliliği ve Çocuk. Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi, No.3, Ankara, 2008.
- 215- Johnson C. 1999. Elemental mercury use in religious and ethnic practices in Latin American and Caribbean communities in New York City. *Population and Environment (in press)*.
- 216- Wendroff AP. 1995. Magico-religious mercury use and cultural sensitivity. *AJPH* 85(3):409-410.
- 217- Cleaning Up a Small Mercury Spill. https://www.health.ny.gov/environmental/chemicals/mercury/docs/cleaning_up_a_small_mercury_spill.pdf. 25.01.2020
- 218- Mercury thermometer exchange program expands. <https://news.stanford.edu/news/2004/march3/mercury-33.html>. 25.01.2020
- 219- Mercury. https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/mercury.html. 25.01.2020
- 220- EPA. 1995k. Guidance for assessing chemical contaminant data for use in fish advisories. Volume 1: Fish sampling and analysis. Second Edition. Office of Science and Technology Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency.
- 221- FDA. 1984. Fish and seafood. Compliance Policy Guides. U.S. Food and Drug Administration. 7108.07.
- 222- FDA. 1994. Action levels for poisonous or deleterious substances in human food and animal feed. Action levels for poisonous or deleterious substances in human food and animal feed.
- 223- FDA. 1998. Mercury in fish: cause for concern? U.S. Food and Drug Administration. FDA Consumer (September 1994) updated 2/26/96. <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/mercury.html>
- 224- Boerleider RZ, Roeleveld N, Scheepers PTJ. Human biological monitoring of mercury for exposure assessment. *AIMS Environmental Science*. (2017) 4 (2): 251-276.

BÖLÜM-6: KROM

S. Erhan DEVECİ^a

Krom, 1797 yılında keşfedilen ve birçok endüstriyel uygulamada kullanılan önemli ekonomik bir elementtir. Krom bileşiklerinin artan kullanımıyla birlikte insan sağlığı üzerine birçok advers etkiye sahip olduğu da belirlenmiştir.

Yer kabuğunun doğal bileşenlerinden biri olan krom; doğal çevrede saf metalik olarak bulunmayan en yaygın elementlerden biridir. Metalurji, kimya ve refrakter sanayinin temel elementlerindedir. Kromun divalent (Cr II), trivalent (Cr III) ve oksidasyonu sonucu oluşan heksavalent (Cr VI) formları bulunmaktadır¹. En fazla bulunan ve işletilebilen tek krom minerali ise kromittir.

Krom, tarihi çok eski olmayan bir metaldir. 1797'de Fransız kimyacı Louis-Nicolas Vauquelin tarafından bulunmasına rağmen 20. yüzyılın başlarında kullanılmaya başlanmıştır. Sert, parlak, ısıya ve darbeye karşı dayanıklı bir metaldir. Evlerde mutfak eşyalarından savunma sanayine kadar birçok alanda kullanılmakta olup gün geçtikçe kullanımı artmaktadır. Kromun özellikle savunma sanayinde kullanımı insanlık üzerindeki etkilerini ve jeopolitik önemini artırmıştır².

Krom cevheri Türkiye'de ilk defa 1848 yılında Bursa'nın Harmancık kazası civarında bir İngiliz tarafından keşfedilmiştir. Bu suretle ilk krom madenciliği Bursa mıntıkasında başlamıştır. 1900 yıllarında Fethiye bölgesinde, 1912'de Guleman'da bulunan krom yataklarını Eskişehir, Hatay, Toroslar, Kayseri, Erzincan ve nihayet 1959'da Malatya mıntıkları takip etmiştir³. Başlangıcından bu güne kadar Türkiye'de 45 milyon ton kadar krom cevheri üretildiği tahmin edilmektedir.

5.1. Genel Özellikler

Kayalarda, hayvanlarda, bitkilerde ve toprakta bulunan krom doğal olarak oluşur. Diğer elementlerle kombinasyon yaparak çeşitli bileşikler oluşturarak da bulunabilir. Periyodik cetvelde VI A grubunda yer alan krom, atom numarası 24, atom ağırlığı 51.996, kaynama sıcaklığı 2665 °C, erime sıcaklığı 1875 °C, yoğunluğu 7.19 olan metalik bir elementtir. Bir geçiş metali olan kromun görünümü gümüş metaliktir. Hava temasına karşı oldukça dayanıklıdır.

^a Prof.Dr., Emekli Öğretim Üyesi.

Kromun Cr^{+2} , Cr^{+3} ve Cr^{+6} olmak üzere üç farklı değerlikli atomu vardır. En kararlı ve doğada en fazla bulunan Cr^{+3} iyonudur².

Krom bir seri oksidasyon durumlarında bulunur (-2'den +6'ya). En önemli stabil durumları 0 (elemental metal), +3 (trivalan) ve +6'dır (heksavalan). Krom cevheri trivalan formdadır, endüstriyel süreçler ile de elemental metal ve heksavalan krom üretilir. İnsan sağlığı için az miktarda krom (III) gereklidir⁴. Krom başlıca en stabil formu olan trivalan (III) ya da güçlü oksitleyici ajan olan heksavalan (VI) formda bulunur. Trivalan formu biyolojik olarak aktif olan, gıdalar içerisinde bulunan ve düşük dozlarda temel gıdasal mineral olan formdur ancak yüksek dozlarda toksik olabilir. Heksavalan formu ise endüstriyel kirlenme sonucunda toksik olan formdur ve krom III'e göre 1000 kat daha toksiktir⁵. Elemental krom (O) yeryüzünde doğal olarak bulunmaz. Krom değerlikleri +1 ve +6 arasında olan bileşiklerinde bulunabilir; teknik ve toksikolojik olarak krom (VI) bileşikleri en önemlileridir⁶. En önemli krom VI bileşikleri sodyum dikromat, potasyum dikromat ve krom trioksittir. Sodyum mono-dikromat üretilen birçok krom bileşiklerinin başlangıç materyalidir. Sodyum kromat ve dikromat direkt olarak krom cevherinden hazırlanır.

Krom içeren yaklaşık 25 mineral olmakla birlikte en önemlileri kromit, uvarovit ve kemererittir. Kromun en önemli cevheri olan kromit en yaygın krom mineralidir. Ayrıca ekonomik olarak işletilebilen tek krom minerali de kromittir. Az miktarda kullanıldığında çeliği sertleştirir. Doğal krom, dört kararlı izotopu olan Krom-50 (%4.31), Krom-52 (%86.76), Krom-53 (%9.55) ve Krom-54 ün (%2.38) karışımı biçiminde bulunur. Oda sıcaklığında hidroklorik asit ve seyreltik sülfürik asit içinde çok yavaş çözünür.

5.1.a Kullanım Alanları

Krom VI dünyada 50'den fazla endüstride çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Pigment ve tekstil üretimi, deri tabaklama, ağaç işleri, krom kaplama, metalürji ve kimya endüstrisi, paslanmaz çelik fabrikaları, kaynak, çimento üretim fabrikaları, seramik, cam ve fotoğrafik endüstrisi, otomobiller için katalitik konvektör üretimi, soğutma tesislerinde ısı rezistansı ve pas önleyici ajan krom VI'nın kullanıldığı alanlara başlıca örnek olarak verilebilir^{7,8}. Kromun endüstrideki bu yaygın kullanımı maddenin uygun olmayan atık olarak ortaya çıkmasını artırmıştır ve sonuçta çevresel olarak toprak, su ve havadaki krom VI konsantrasyonları artmıştır⁹⁻¹². Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık olarak yarım milyon işçinin mesleki olarak ve birkaç milyon kişinin çevresel olarak krom VI'ya inhalasyon yoluyla veya dermal olarak maruz kaldığı tahmin edilmektedir¹².

Krom yaygın olarak paslanmaz çelik gibi çeşitli metallerin üretiminde kullanılır. Günümüzde kromitin %79'u metalürji, %8'i refrakter malzeme ve %13 kadarı da kimya endüstrisinde kullanılmaktadır. Krom, kütük demir içerisine katılarak sağlamlığı, sertliği ve kimyasal bozulmaya karşı dayanıklılığı artırarak çelik üretiminde kullanılmaktadır.

Kromun demir ile olan alaşımına ferrokrom (veya çelik) adı verilir. Metalürji alanında kullanılan krom-demir alaşımı kromun büyük bir kısmı ferrokrom şeklindedir. Ferrokromun

%90'ı paslanmaz çelik yapımında kullanılır. Ferrochrom ise paslanmaz çelik metal ve silah sanayinin çok önemli bir maddesidir. Krom çeliğe sertlik ile kırılma ve darbelere karşı direnç verir, aşınma ve oksitlenmeye karşı koruma sağlar¹³. Paslanmaz çelik %12-40 oranında krom içerir. Krom çeliğe yüksek karbonlu ferrochrom şeklinde eklenir ve bu özelliği nedeniyle savunma sanayinin vazgeçilmez hammaddelerinden birisidir. Krom kimyasalları paslanmayı önleyici özelliği nedeniyle uçak ve gemi sanayinde yaygın olarak, kimya endüstrisinde sodyum-bikromat, kromik asid ve boya hammaddesi yapımında kullanılmaktadır².

Krom endüstriyel atık olarak çevreye yayılır. Birçok oksidasyon durumlarında olabilmesine rağmen çevresel sistemlerde sadece 3+ ve 6+ şeklinde bulunur. Kromun çevresel davranışı oksidasyon durumundaki fonksiyonuna bağlıdır. Hezavalan krom bileşikleri (başlıca kromatlar ve dikromatlar) trivalan krom bileşiklerine göre toprak ve suda daha fazla bulunur. Hezavalan krom bileşikleri güçlü oksitleyici ve yüksek oranda çözülebilir özellikte iken trivalan krom bileşikleri nispeten nötrale yakın pH'daki inert çökeltilerdir. Trivalan durumda birçok toprak ve su sistemlerinde stabil durumdadır¹⁴.

Krom bileşiklerinin ticari kullanım alanları; tabaklama (III), korozyon inhibisyonu, tabaklama, cam temizleme solüsyonları, ahşap koruyucu (VI), emniyet kibriti üretimi, metal kaplama (VI) ve pigmentlerin üretimidir (III, VI)¹⁵.

5.1.b Doğada Bulunuşu

Krom yer kabuğunda doğal olarak bulunan bir elementtir, doğada saf metalik halde bulunmaz. Magmatik kayalarda minör bileşen olarak, özellikle bazik ve ultrabazik kayalarda bulunur. Kromit bu kayalarda en fazla bulunan mineraldir. Diğer kayalarda ve toprakta kromoksit şeklinde bulunur. Sürekli başka elementlerle bileşik durumundadır. Başlıca biçimi, kristalleri pek görülmeyen özellikte, ağır bir mineral olan kromittir ($FeO\text{Cr}_2\text{O}_3$). Saf kromite ender rastlanır. Bu maddeyi kuşatan kristal çeper çoğu kez alüminyum, magnezyum ve demir gibi kromitin bileşimindeki asıl atomların yerini alacak atomlar içeren iyonlarla birleşik haldedir. Bunların yanında genellikle saflığını bozan kuvars (SiO_2) ve manganezoksit (MnO) gibi elementleri de içerir. Kromit sürekli manyetik kayalarda ortaya çıkar. Krom filizi yataklarının bulunduğu başlıca ülkeler; Güney Afrika (%58), Zimbabve (%30) ve Rusya'dır (%1).

Krom kayaların bozunması sırasında kil ve kumlarla birlikte taşınır. Suların içerdiği krom kayalardan ve çoğunlukla endüstriyel kullanımlardan ve tarımdan kaynaklanır. Krom, çok yaygın olarak bulunan üç oksidasyon basamağına sahiptir (Cr^{+3} , Cr^{+6}). Doğal suların sahip olduğu pH aralığında hemen hemen tamamen Cr^{+6} şeklinde bulunur. Çözünürlüğün düşük olması nedeni ile kromun sulardaki derişimi genellikle düşüktür. Doğal sulardaki derişimi genellikle 0,01 mg/l'nin altındadır¹⁶.

5.2. Maruz Kalım

Kroma maruz kalım doğal veya insan kaynaklı olarak oluşur. Yerkabuğunda doğal olarak bulunan krom çevresel olarak kitasal tozlarla doğal maruz kalım kaynağı oluşturur¹⁷. Çevreye büyük miktarlarda krom salınımı ise insan kaynaklı olarak ortaya çıkar (atmosferik krom emisyonlarının %60-70'i)¹⁸. ABD'de tahmini olarak yılda 2700-2900 ton krom atmosfere yayılmaktadır. Bu kromun yaklaşık 1/3'ü hekzavalan formdadır^{19,20}. Endüstriyel uygulamalarda çoğunlukla kromun hekzavalan formu kullanılır bu da çevreye yüksek konsantrasyonlarda oksidize krom (kromat) salınımına yol açar. Krom VI daima hızla krom III'e indirgenmez ve çevrede uzunca bir süre krom VI olarak var olabilir. Endüstriyel atık olarak hava, toprak ve suya karışan krom insanlar için olası maruz kalım kaynağıdır. Elektrikli kaplama, paslanmaz çelik kaplama, deri tabaklama, tekstil üretimi, ferrokrom ve krom bazlı ürünlerin üretimi gibi endüstriyel kaynaklı olarak salınımı ile krom hava, toprak ve suda bulunabilir. Elektrikli kaplama, deri tabaklama ve tekstil endüstrisi büyük miktarlarda kromun yüzey sularına salınımına yol açarken krom içeren ticari ürünlerin yok edilmesi ve elektrikli araçlardan ortaya çıkan kömür külü ve diğer endüstriler toprağa salınan kromun başlıca kaynaklarıdır^{15,20-22}. Ayrıca doğal gazların veya kömürün yanması sonucunda da çevreye salınabilir. Kromun endüstriyel kaynaklı atmosferik salınımı en çok metal endüstrisinde örneğin krom kaplama ve çelik üretiminde görülür^{19,20,23}. Atmosfere salınan kromun yaklaşık 1/3'ü krom VI'dan oluşur. Atmosferik emisyonların diğer daha az oranda nedenleri çimento üretim tesisleri, asbest fren balataları, lağım suları ve krom bazlı otomotiv katalitik konvertörler olarak sıralanabilir. Pas önleyici olarak kromat kimyasalları kullanılan soğutma kuleleri de atmosferik krom kaynağıdır^{24,25}.

Krom toprak ve suda depolanmasına rağmen atmosferde genellikle sürekli kalmaz. Kromun doğal ve insan kaynaklı salınımlarından en büyük pay insan kaynaklı salınımdır. ABD'de çevre havasındaki krom konsantrasyonu çok düşüktür ($<300 \text{ ng/m}^3$ ve median düzey $<20 \text{ ng/m}^3$)²⁶. Sigara içimi sonucunda kapalı ortam havasındaki krom konsantrasyonu dış ortam konsantrasyonuna göre 10-400 kat daha yüksektir²⁷. Endüstriyel olmayan alanlarda krom konsantrasyonunun 10 ng/m^3 üzerine çıkması çok nadirdir²⁸. Kentsel alanlarda 2-4 kat daha yüksektir. Çevre havasındaki krom düzeyleri kırsal alanlarda $<10 \text{ ng/m}^3$ ve kentsel alanlarda $0-30 \text{ ng/m}^3$ 'dir.

Krom atmosferde genel olarak partikülat formda bulunur. Doğal olarak oluşan gaz formda bulunması ise nadirdir. Atmosferde transportu ve partikül madde katılımı büyük oranda kromun partikül çapına ve yoğunluğuna bağlıdır. Kromun farklı ekosistemlere uzun menzilli transferinde en önemli yol atmosferdir. Atmosferik krom içeren partiküller farklı uzaklıklara rüzgâr ile dağılılabılır. Kromun uzaklara taşınması, daha aşağı seviyelere veya yüzey sularına indirgenmesi meteorolojik faktörlere, topografi ve bitki örtüsüne bağlıdır²⁹. Islak presipitasyon ve kuru olarak çökmesi büyük oranda partikül çapından etkilenir. Kromun oksidasyon durumu daha az etkilidir. Partikül çapı sadece kromun transportunda değil sağlık etkilerinde de önemlidir. Çapı $10 \mu\text{m}$ 'den küçük partiküller solunabilir partiküllerdir. Kromun

atmosferde birikme oranları kentsel alanlarda kırsal alanlara göre daha yüksektir. Krom bileşikleri buharlaşmadığı için kromun sudan atmosfere transferi söz konusu değildir. Kromun bulunduğu topraktan mobilizasyonu ise kromun türüne bağlıdır. Toprakta krom genellikle krom III oksidasyon durumunda bulunur ve bu form çok düşük solubilitede ve çok düşük reaktivite olduğundan çevreye çok az salınmaktadır³⁰. Topraktaki toplam kromun çok az bir miktarı soluble krom VI ve krom III kompleksi olarak bulunur ve bu formlarda krom mobildir.

Hekzavalan krom çevreye endüstriyel atık olarak salınmaya başladığında toprak, yüzey sularında kirlenmeye yol açar ayrıca yeraltı sularına filtre olabilir. Bitkiler ve hayvanlar tarafından alınabilir³¹. Çok sayıda insan içme sularına karışan krom nedeniyle oral yolla krom VI'ya maruz kalabilmektedir³². Yapılan bir izlemde yaklaşık 7000 içme suyu kaynağının 1/3'ünde krom VI saptanmış (saptanma sınırı 1 µ/L) ve sevindirici olarak %86'sının 10 µ/L'nin altında olduğu belirlenmiştir³³. Çevre sularında krom VI doğal olarak bulunabilir veya endüstriyel aktivitelerin sonucunda (krom cevheri işleme, metal kaplama veya krom VI'nın su soğutmayı önleyici ajan olarak kullanılması) kontamine olabilir^{34,35}.

ABD'de kentsel alan ve kırsalda kromun tahmini atmosferik konsantrasyonu (ortalama total krom konsantrasyonu) 5-525 ng/m³ olarak saptanmıştır⁴. ABD'de krom düzeyi tatlı sularda < 1-30 µg/L (median değer: 10 µg/L), içme sularında 0.2-35 µg/L (çoğu depoda <5 µg/L) olarak saptanmıştır. Topraktaki krom düzeyi 1-2000 mg/kg (ortalama 37 mg/kg) ve okyanus suyunda 0.3 µg/L olarak belirtilmiştir. Kromun kontamine olmayan sulardaki miktarı çok düşüktür (yaklaşık nehir ve göllerde 1-10 µg/L, yağmur suyunda 0.2-1 µg/L ve denizlerde 0.3 µg/L)^{36,37}. Kaliforniya Çevre Koruma Ajansı içme suyundaki maksimum krom VI düzeyini 1999 yılında 0.2 µg/L olarak belirlemiştir³⁸. Ancak daha sonra 2001 yılında kanıt düzeylerine göre yapılan incelemeye göre bu düzey geri çekilmiştir³⁹. Kaliforniya Çevre Koruma Ajansı 2009 yılında bu düzeyi 0.06 µg/L olarak belirlemiştir⁴⁰.

Kroma tehlikeli düzeylerde maruz kalma başlıca dermal ve inhalasyon yoluyla olmaktadır. Genel olarak krom içeren havanın inhalasyonu, gıdaların alınımı ve içme suları ile maruz kalım oluşur. Dermal maruz kalım krom içeren toprak veya gübre, ahşap koruyucular, çimento, temizlik malzemeleri, tekstil, tabaklanmış deri gibi tüketici ürünlerin kullanımı ile oluşabilir. Hem krom III hem de krom VI deriden penetre olabilir ancak krom VI'nın penetrasyon oranı daha yüksektir³⁰. Mesleksel olmayan ve diğer yaygın krom maruz kalımı ise gıdalarla alımdır. Gıdalardaki krom miktarı gıdaların hazırlanma şekillerine göre farklılık gösterir. Taze gıdaların çoğunda <10-1.300 µg/kg oranındadır⁴. Et, balık, meyveler ve sebzelerde yüksek oranda krom bulunmaktadır. İnsanlar için kromun mesleksel olmayan maruz kalım çoğunlukla sebzeler ve et gibi gıdalar dışında kentsel hava, kalça ve diz protezleri ve sigara ile olur^{41,42}. Krom VI yaygın olarak endüstriyel kimyasallarda kullanılırken krom polinikotinat, krom klorid ve krom pikolinat gibi krom III tuzları mikrobisiner ve besin takviyelerinde kullanılır ve insan ve hayvanlar için yararlı etkileri gösterilmiştir⁴³. Evde kroma maruz kalma tehlikeli atık alanlarına yakınlık ile ilgilidir¹⁷. Örneğin Tayvan'da elektrokaplama endüstrisinin bulunduğu alanlara yakın alanlarda yaşayanlarda kan krom düzeylerinin oldukça

yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir⁴⁴. Mesleksen olarak kroma maruz kalan bireylerin yanında bazı gruplarda genel popülasyona göre daha yüksek düzeylerde krom maruz kalımı oluşabilir. Diyet takviyesi olarak krom pikolinat kullanan bireylerde çok yüksek düzeylerde krom maruz kalımı oluşabilir⁴⁵. Krom içeren tütün ürünlerini kullananlar yüksek düzeylerde kroma maruz kalabilir⁴⁶. Birçok endüstri işçisi kabul edilebilir sınırın üzerinde kroma maruz kalmaktadır⁴⁷. Özellikle kromat üretimi, paslanmaz çelik üretimi, krom kaplama ve ferrokrom ile krom pigment üretiminde çalışanlarda kroma maruz kalma daha yüksek düzeylerde olabilir.

Kromun kaynama noktası oldukça yüksek olduğundan gaz şeklinde kroma maruz kalma oldukça nadirdir. Krom VI trioksid (kromik asid) ve soluble krom VI tuzlarının aerosolleri insoluble partikülat bileşiklere göre çeşitli sağlık etkileri oluşturabilir. Örneğin krom VI trioksid maruz kalımı nazal mukozada belirgin hasar oluştururken insoluble bileşikler alt solunum yollarında hasara yol açar⁴⁸.

1950'li yıllardan önce krom üreten işçilerdeki başlıca maruz kalım formu asit-soluble, su-soluble ve kromat-kromit karışımının inhalasyonu şeklinde olmuştur. Bu süreç kromil-klorid gazların belirlenebilir miktarlarda oluşmasına neden olmuş ve bu da krom üretim faaliyetlerindeki karsinogeneze anlamlı düzeyde katkıda bulunmuştur. Daha sonra krom tuzlarının üretilmesi ve çalışma koşullarının değişmesiyle birlikte bu durum önemli ölçüde düzelmiştir. Sonuçta işyerlerinde daha düşük toplam işçi maruz kalım düzeyleri söz konusudur. Kromil klorid artık üretim alanlarında bulunmamakta ve su-insoluble partiküller çok azalmış durumdadır⁴⁹.

5.3. Sağlık Etkileri

Krom ve krom bileşiklerinin insan sağlığı üzerine olası ciddi toksik etkileri 160 yıldan daha fazla süreden beri bilinmektedir. Bazı krom bileşikleri özellikle hegzavalan formları kontakt, inhalasyon veya oral yolla alındığında akut ve kronik toksik etkilere sahiptir. Krom III bileşikleri krom VI bileşiklerine göre daha az tehlikelidir, sindirim sisteminden daha az absorbe edilir. Krom VI bileşikleri ise oral yolla ve inhalasyon yoluyla alındıktan sonra hızla absorbe olur, müköz membranlardan alındıktan sonra hızla iritan ve koroziv etkileri başlar. Krom ile akut zehirlenme genellikle oral yolla oluşmakta, kronik zehirlenme ise başlıca inhalasyon veya deri teması ile oluşmaktadır⁵⁰. Krom VI bileşiklerine akut ağır maruz kalımlar genellikle kaza veya suisid amaçlı oluşmakta nadiren mesleksen veya çevresel olmaktadır. Akut krom VI zehirlenmesi eğer tedavi uygulanmazsa fatal seyreder. İnsanlarda krom VI için ortalama letal doz 1-3 gramdır⁵⁰. Kronik krom maruz kalımında ise akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer ve böbrek hedef organlardır, en önemli uzun dönem etkisi ise akciğer kanseridir^{51,52}. Mesleksen kronik krom maruz kalımının en sık rapor edilen etkileri kontakt dermatit, nazal mukozada iritasyon ve ülserasyondur. Krom VI'nın yüksek doz akut oral maruz kalım ile oluşabilecek klinik bulgular Tablo 5.1'de gösterilmiştir⁵³.

Tablo 5.1: Krom VI'ya yüksek doz akut oral maruz kalma ile oluşabilecek klinik bulgular^{52,53}.

Yoğun gastrointestinal irritasyon veya ülserasyon Epigastrik ağrı Bulantı, kusma, diyare Vertigo Ateş Kas krampları	Hemorajik diyatez Toksik nefrit, renal yetmezlik İntravasküler hemoliz Karaciğer hasarı Akut multisistem organ yetmezliği Koma ve ölüm
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Genel olarak kromun en önemli toksik etkileri; karsinojen, koroziv, dermatit, geç kontakt duyarlaştırıcı, alerjik ve egzematöz deri reaksiyonları, müköz membran ülserasyonları, nazal septum perforasyonu, alerjik astmatik reaksiyonlar, bronşiyal karsinom, gastroenterit, hepatosesüler yetmezlik ve krom bileşiklerinin primer hedef organı olan böbrek için oligo-anürik yetmezliktir⁵⁴. Krom bileşiklerine oral yolla maruz kalma akut tehlike ve tıbbi aciliyet oluşturabilir. Oral kavite ve trakeanın üst kısmında yanık, korozyon ve hekszavalan krom bileşiklerinin absorpsiyonuna bağlı olarak renal toksisite oluşur. Akut krom maruz kalımında (oral veya dermal) primer ölüm nedeni nefrotoksisitedir. İnsan organizması hekszavalan krom bileşiklerine maruz kalımda bazı detoksifikasyon mekanizmalarına sahiptir⁴⁹. Trivalan krom ise insan ve hayvanlar için esansiyel bir elementtir. Trivalan krom içinde özellikle yüksek miktarlarda kullanıldığı zaman az da olsa toksik etkiler mevcuttur. Hekszavalan krom tuzlarının mesleki sağlık tehlikesi çok eskilerden beri tanımlanmıştır. 1827'de İngiltere'de potasyum dikromat ile temas eden boya işçilerinde deri ülserasyonları ve dermatit gözlenmiştir⁵⁵. Daha sonra 1884 yılında potasyum dikromata maruz kalan işçilerde nazal septum perforasyonu tarif edilmiştir⁵⁶. Kromatların kullanıldığı endüstrilerde çalışan işçilerdeki nazal septum ülserasyon ve perforasyonları İkinci Dünya Savaşı sırasında tipik olarak yüksektir. Büyük Britanya fabrika müfettişliği tarafından 1930'da krom kaplama endüstrisinde çalışan 223 işçinin %52'sinde nazal septum ülserasyonu ve perforasyonu olduğunu bildirmiştir⁵⁷. 20. yüzyılda krom kaplama ve krom üretiminde çalışan işçilerde nazal septum perforasyonları yüksek oranda görülmekteyken, 21. yüzyılda endüstriyel hijyendeki gelişmeler işçilerin krom VI tozlarına maruz kalımını azaltmış ve nazal mukoza ülserleri ve perforasyonlar daha az oranda görülmeye başlamıştır⁵⁸.

Kromun en yaygın iki stabil oksidasyon durumu olan krom VI ve krom III'dür. Krom VI endüstriyel kaynaklı olarak maruz kalım oluştururken krom III kilo kaybı ve kas geliştirme amaçlı olarak diyet takviyesinde alınmaktadır⁵⁹. Krom III normal enerji metabolizması için gerekli temel bir besindir ve insülinin etkilerini artırıcı etki gösterir^{60,61}. Krom (III) pikolinat kromun besin takviyesinde en yaygın olarak kullanılan formudur. 1959 yılında aktif bir bileşen olarak belirlenmiş ve "glukoz tolerans faktör" olarak da isimlendirilmiştir⁶². Hekszavalan krom bileşikleri oral yolla alımda trivalan krom bileşiklerine göre 10-100 kat daha fazla toksiktir. Soluble ve insoluble krom VI bileşiklerinin fibroblastlarda sitotoksik etkisi krom III bileşiklerine göre 100-1000 kat daha yüksektir. Karsinojenik etki solubilesi düşük/soluble olmayan krom VI bileşikleriyle ilişkilidir⁶³.

Ulusal Araştırma Konseyi Tıp Enstitüsü [The Institute of Medicine (IOM) of the National Research Council (NRC)] sağlıklı bireyler tarafından tüketilen yeterli krom alınımını adölesan ve erişkinler için 20-45 µg krom III/gün olarak belirlemiştir. 1989 yılında da Ulusal Bilim akademisi “kromun güvenilir ve yeterli günlük diyetle alınım” oranını adölesan ve erişkinler için 50-200 µg olarak belirtmiştir⁶⁴. IOM ortalama plazma krom konsantrasyonunu 2–3 nmol/L (eşdeğeri 0.10–0.16 µg/L) ve ortalama idrar krom atılımı 0.22 µg/L veya 0.2 µg/gün olarak ifade etmiştir.

Barsaklardan krom absorpsiyonu düşüktür, tüketilen miktarın %0.4-2.5’den azı absorbe edilir^{65,66} ve geri kalanı feçesle atılır^{67,68}. C ve B vitamini krom emilimini artırabilir⁶⁹. Soluble krom III olan krom pikolinatın absorpsiyon fraksiyonu krom kloridden (CrCl₃) daha yüksektir⁷⁰. Soluble krom VI’nın absorpsiyon fraksiyonu ise soluble krom III’den daha yüksektir.

İnsanlarda krom III’ün dağılımının araştırıldığı bir çalışmada, intravenöz krom III uygulanımından sonra plazma kromunun %50’sinden fazlasının uygulamadan sonraki saat içerisinde çeşitli dokulara dağıldığı saptanmıştır. Karaciğer ve dalakta yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Yaklaşık üç ay sonra tüm vücut krom konsantrasyonunun yarısının karaciğerde olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın verileri krom III’ün tüm vücutta akümülyasyon ve klirensi için üç kompartman modeli olduğunu göstermiştir. Yarılanma ömrü hızlı component döneminde 0.5-12 saat, medium komponentte 1-14 gün ve yavaş component döneminde ise 3-12 aydır. Absorbe edilen krom karaciğer, dalak, yumuşak dokularda ve kemikte depolanır⁷¹. Krom VI’nın kan düzeyleri krom III’e göre daha yavaş azalır. Kromik asidin kandaki yarı ömrü yaklaşık 60 saat iken krom kloridin 2 saat olarak saptanmıştır⁷².

5.3.a Toksikokinetik

Krom bileşiklerinin toksikokinetiği kromun valans durumuna ve ligantlarının yapısına göre değişir. Herhangi bir valans durumundaki inhaler krom bileşiklerinin depolanma yeri ve miktarı partiküllerin konveksiyon, difüzyon ve sedimentasyonu gibi faktörlerle belirlenir. Genellikle suda daha az çözünen krom bileşikleri suda daha fazla çözünen formlarına göre akciğerde daha fazla depolanır ve daha uzun süre kalır. Ayrıca kromun akciğerdeki konsantrasyonları yaş ilerledikçe artar. Genellikle partikül çapı azaldıkça akciğerde depolanması artar⁴⁸. Çapı 10 µm’den büyük partiküller ekstratorasik alanlarda depolanır. Solunum yollarındaki kromun klirensi 3 şekilde oluşur: 1- Silyalı hava yollarından (trakea, bronşlar, proksimal bronşiyoller) mukosilyer transport ile gastrointestinal sisteme transport, 2- Akciğer makrofajları tarafından fagositoz ve torasik lenf nodlarına transport ve 3- Absorpsiyon ve kan ve lenf ile diğer dokulara transport. Kromun insanlarda gastrointestinal absorpsiyonunun değerlendirildiği kantitatif birçok çalışmada absorpsiyon fraksiyonu gastrointestinal yolla alınan dozun <%10 olduğu tahmin edilmektedir. Genel olarak soluble krom bileşiklerinin absorpsiyon fraksiyonu insoluble formlarına (örn CrCO₃) göre daha fazladır. Ayrıca soluble krom (VI) nın (örn. K₂Cr₂O₇) absorpsiyon fraksiyonu soluble krom (III)’e (örn. CrCl₃) göre daha yüksektir. Krom (VI) midede krom (III)’e indirgenir böylece yenilen krom

(VI)'nın absorpsiyon dozu azalır. Krom (III) ve krom (VI) özellikle deri hasarlıyla çeşitli derecelerde deriden penetre olabilir⁴.

Absorbe olan krom neredeyse tüm dokulara dağılır ancak böbrek ve karaciğerde en yüksek konsantrasyondadır. Kemik de majör depolanma alanıdır. Krom VI vücutta unstabildir, askorbat ve glutatyon gibi birçok madde ile krom V, krom IV ve sonunda krom III'e indirgenir. Krom (VI)'nın krom (III)'e indirgenmesi reaktif ara ürünlerin, protein ve DNA ile bileşiklerin ve sekonder serbest radikallerin oluşmasına yol açar. Ratlardaki *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalar akciğerde krom VI'nın askorbat ile krom III'e indirgendüğünü göstermiştir. Krom VI'nın askorbat ile indirgenmesi kromun akciğerlerde daha kısa süre kalmasını sağlar bu da oksitleyici reaktiflere karşı akciğerde ilk defansı sağlar. Akciğerde askorbat tükenmiş ise krom VI glutatyon ile indirgenir. Kromun glutatyon ile indirgenmesi akciğerde kalma süresini uzatır⁷³. Erişkin insan akciğerindeki askorbik asit miktarı yaklaşık olarak 7 mg/100 gr-ıslak doku kadardır⁷⁴. Krom VI'nın krom III'e indirgenmesi epitelyal yüzey sıvısında oluşur. Epitelyal yüzey sıvısında krom VI'nın krom III'e indirgenmesi inhaler krom bileşiklerinin toksisitesine karşı ilk defansı oluşturur. Krom bileşiklerinin alveolar makrofajlar tarafından uptake ve indirgemesi de ikinci defans mekanizmasıdır. Oral yolla alınan krom VI'nın mide sıvısında krom III'e indirgenmesi de oral krom VI maruz kalımı ile oluşacak toksisiteye karşı ilk defans mekanizmasıdır ve askorbat önemli rol oynar^{75,76}. Oral alınan krom VI'nın gastrointestinal sistemde krom III'e indirgenmesi ile inhalasyon maruz kalımıyla karşılaştırıldığında daha az miktarda krom hedef hücreye girmektedir. Krom VI'nın midede ekstraselüler indirgenmesinden sonra az miktarda hücrelere girebilen krom potansiyel olarak tümör formasyonunu başlatabilir⁷⁷.

Krom (VI) kanda kırmızı kan hücrelerince alınır, hemoglobin ve diğer intraselüler proteinler ile stabil kompleks oluşturur. Absorbe edilen krom plasenta aracılığıyla fetusa veya süt ile bebeğe geçebilir. Absorbe edilen krom başlıca idrar ile atılır. Ancak parenteral enjeksiyon ile verilen hayvanlarda safra ile de atıldığı gösterilmiştir. Ayrıca saç ve tırnak ile de elimine edilebilir. Kromun insanlarda idrardaki normal değerinin 0.22-1.8 µg/L (0.00024–0.0018 mg/L) olduğu bildirilmiştir^{78,79}. Krom VI bileşiklerine maruz kalan işçilerde krom III bileşiklerine maruz kalan işçilere göre daha yüksek idrar krom düzeyleri bulunmuştur. İdrar analizleri hekzavalan krom formunun idrarda bulunmadığını göstermiştir. Bu da krom VI'nın atılmadan önce hızla indirgendüğünü göstermektedir⁸⁰. Inhalasyon maruz kalımı ile alınan krom III bileşikleri ise idrarla hızla atılır. Oral yolla alınan krom bileşikleri ise majör olarak feçesle bir kısmı da idrarla atılır. Alınan doz arttıkça atılan miktarda artar.

Kromun biyolojik etkileri kromun spesifik kimyasal formu ile bağlantılıdır. Besleyici etkisi özellikle krom III (valans +3) formu ile ve majör toksik etkiler ise krom VI (valans +6) ile ilişkilidir⁸¹. Kromun vücut kompozisyonunu etkilediğini gösteren çalışmaların yanında etkili olmadığını gösteren sonuçlar da mevcuttur^{82,83}. Ayrıca krom takviyesinin tip II diyabetli hastalarda semptomları azalttığı gösterilmiştir⁸⁴.

5.3.b Toksikite Mekanizması

Kromun toksik gücü krom atomunun oksidasyon durumuna bağlıdır, krom VI krom III'e göre daha toksiktir. Krom toksisitesi ve karsinojenitesi oldukça komplekstir. Toksikite kısmen krom VI'nın krom III'e intraselüler indirgenmesi sırasında açığa çıkan reaktif ara ürünlere ve kısmen krom tarafından oluşturulan oksidatif reaksiyonlara, kısmen de kromun kritik hedef moleküllerle zararlı kompleksler oluşturmaya bağlıdır⁸⁵⁻⁸⁷. Krom III peptidler, proteinler ve DNA ile kompleks oluşturabilir. Sonuçta DNA-protein çapraz bağlanma, DNA zincir kırıkları ve hücrel sinyal yolağında değişiklikler oluşur. Bu da krom bileşiklerinin toksisite ve karsinojenitesine katkıda bulunur. Krom VI'nın krom III'e göre daha yüksek oranda toksik olmasının muhtemel iki nedeni vardır: 1) Krom VI'nın hücrelere girme potansiyelinin daha yüksek olması 2) Krom VI'nın daha yüksek redoks potansiyeline sahip olmasıdır^{88,89}. Krom VI'nın indirgenmesi ile oluşan metabolik ürünler (serbest radikaller, krom IV, krom V) ve yeni oluşturulan krom III insan ve hayvanlarda görülen karsinojenik etkiden sorumludur. Serbest radikaller, krom V, krom IV ve krom III ile DNA arasındaki etkileşim yapısal DNA hasarı, fonksiyonel hasar ve diğer hücrel etkilerden sorumludur^{88,90}.

5.3.c Genotoksik ve Kanserojen Etkileri

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar potasyum, sodyum, kalsiyum ve strontium kromatlar gibi krom (VI) bileşikleriyle akciğer kanseri arasındaki birlikteliği göstermiştir. Bu bileşikler, IARC (International Agency For Research on Cancer) tarafından, inhalasyon yoluyla alındıklarında insanlar için grup I karsinojen olarak sınıflandırılmış ve kromat pigment üretimi ile krom elektroliz yöntemiyle kaplama işleri yüksek maruz kalıma neden olan alanlar olarak bildirilmiştir⁹¹⁻⁹³. Akciğer kanserine ek olarak kromat endüstrisinde çalışan işçilerde nazal ve sinüs kanserleri için de riskin arttığı saptanmıştır⁹⁴. Krom VI'ya mesleki maruz kalımda özellikle bronkojenik ve nazal kanser riski artmıştır. IARC tarafından krom III bileşiklerinin de insanlar için olası karsinojenik etkileri değerlendirilmemiştir⁹⁵.

Deneyel hayvanlardaki *in-vivo* çalışmaların ve *in-vitro* mutajenite ve genotoksikite çalışmalarının sonuçlarına bu konuda güçlü deliller sağlamış ve krom (VI) konsantrasyonu için işyerinde tolere edilebilir limit yaklaşık 1 mg/m³ olarak bildirilmiştir⁹⁶. Krom VI'nın (kromat, valans +6) paslanmaz çelik işçilerinde, akciğer kanseri gibi akciğer hastalıklarında iş ile bağlantılı bir etyolojik ajan olduğu tahmin edilmektedir⁹⁷. Hekzavalan kromun çeşitli endüstrilerde çalışan işçilerde özellikle de kromat üretimi ile ilgili işlerde çalışan ve yüksek konsantrasyonlarda ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) kromata maruz kalan işçilerde akciğer kanseri riskini artırdığı çalışmalarda bildirilmiştir⁹⁸. Krom kaplama tesislerinde çalışan işçilerde çalışma süresiyle bağlantılı olarak akciğer kanseri riski artmış olarak saptanmıştır⁹⁹. Kanser gelişimi ile krom maruz kalımı arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. Kore'de yapılan ve mesleki akciğer kanserlerinin değerlendirildiği bir çalışmada krom (VI) asbest ve silikadan sonra üçüncü neden olarak saptanmış ve latent period 21 yıl olarak (kaynakçılık dahil) belirlenmiştir¹⁰⁰. Kroma bağlı akciğer kanserlerinde latent period yaklaşık 25-30 yıl olarak saptanmıştır¹⁰¹⁻¹⁰³. 1950-1974 yılları arasında kromat üretim tesislerinde çalışan 2357 işçinin dahil edildiği bir çalışmada

kümülatif hegzavalan krom maruz kalımının akciğer kanseri riskini artırdığı fakat kümülatif trivalan krom maruz kalımının böyle bir etkisinin olmadığı saptanmıştır¹⁰⁴. Ayrıca krom VI'nin pulmoner karsinojen olduğu çeşitli organizmalardaki genotoksik testlerle gösterilmiştir^{105,106}. İnhalasyon yoluyla kroma maruz kalma ile akciğer kanseri arasındaki birliktelik İkinci Dünya Savaşı sırasında Almanya'dan bildirilmiştir. Kurşun pigmentlerin üretimi içinde çalışan işçilerde akciğer kanseri insidansında artış saptanmıştır¹⁰⁷. Bu bulgu ABD'de kromat işçilerinde yapılan olgu-kontrol çalışmasıyla da doğrulanmıştır¹⁰⁸. Kromun bu formunun (CrVI) diyet ile alınan formları üretilmemiştir. Mesleki maruz kalımın yanısıra retrospektif çevresel epidemiyolojik bir çalışmada ferrokrom alaşım endüstrisinin olduğu alanda ikamet edenlerde akciğer kanseri için yüksek risk saptanmamıştır¹⁰⁹. Kromat işçilerini kapsayan meta analizlerin sonuçları mesleki inhalasyon yoluyla krom VI maruz kalımı ve sindirim sistemi kanserleri arasındaki birlikteliği desteklememiş¹¹⁰⁻¹¹² olmakla birlikte yakınlarda yapılan bir diğer meta-analizin sonuçları inhalasyon yoluyla krom VI maruz kalımının mide kanseri riskini arttırdığı göstermiştir¹¹³.

Krom VI'nin inhalasyon yoluyla alındığında karsinojen etkisi tanımlanmıştır. İnhaler maruz kalım sadece mesleki olarak ancak belli bir popülasyonu etkiler. Oysa krom VI'ya oral yolla maruz kalma çok sayıda insanı etkileyebilir⁷⁷. Krom VI'nin çevresel kontaminasyonu ABD ve dünyanın birçok alanında içme sularında artmış krom VI konsantrasyonlarına yol açmıştır¹¹⁴. Ancak krom VI'nin oral yolla olası karsinojenik potansiyeli net olarak tanımlanmamış ve krom VI'nin oral yolla alınımı ile genotoksik ve karsinojenik etkisi çok az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada mide kanser mortalitesi ve krom VI ile kontamine içme suyuna maruz kalma arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmış ayrıca akciğer kanseri mortalitesinin de arttığı ifade edilmiştir¹¹⁵. Bir diğer çalışmada ise, bazı kuyularda belirgin sarı renge sahip ve krom konsantrasyonunun yüksek olduğu (20 mg/L) içme suyuna maruz kalma ile total kanser, mide kanseri ve akciğer kanseri mortalitesinin arttığı belirtilmiştir¹¹⁶. Ayrıca bir çalışmada da içme suyundaki kroma maruz kalmanın epitelyel ve gastrointestinal kanserler açısından yüksek risk oluşturduğu saptanmıştır¹¹⁷. Bunun dışında insanlarda içme suyunda krom VI maruz kalımı ile kanser birlikteliğinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da total kanser ve akciğer kanseri mortalite oranı ile içme suyundaki krom VI miktarı arasında birliktelik saptanmamış^{35,118} ve krom VI'nin izin verilebilir içme suyu konsantrasyonunda oral maruz kalımın insanlar için karsinojenik olmadığı belirtilmiştir³⁹.

İçme suyu ile kronik krom VI maruz kalımıyla farelerde mide tümörünün geliştiği saptanmış¹¹⁹, ancak bilimsel panel tarafından teknik nedenlerden dolayı bu bilgi kabul edilmemiştir¹²⁰. Son zamanlarda tüysüz farelerde yapılan bir çalışmada içme suyu ile krom VI maruz kalımının UV ile indüklenen deri tümörlerine hassasiyeti artırdığı gösterilmiştir¹²¹. Ayrıca krom VI'nin içme suyu ile oral alınımının ratlarda fetotoksik, embriyotoksik ve teratojenik olduğu saptanmıştır^{122,123}. Bunun dışında iki adet tüm yaşam süresini kapsayan içme suyunda krom VI'ya maruz bırakılan hayvanlarda kanser araştırma çalışması mevcuttur. Birincisi 2007'de US Ulusal Toksikoloji Programının çalışmasıdır. Bu çalışmada F344/N ratlarda ve B6C3F1 farelerde içme suyundan krom VI (sodyum dikromat dehidrat) maruz kalımı ile açıkça

karsinojenik etki saptanmış, dişi ve erkek ratlarda oral kavitede skuamöz hücreli karsinom ve dişi ve erkek farelerde ince barsakta maligniteler rapor edilmiştir¹²³. Diğer çalışmada da üç jenerasyon boyunca farelerde midede benign ve malign neoplazmların arttığı bildirilmiştir^{119,124}.

Sonuç olarak krom VI'ya oral yolla maruz kalımda insanlarda karsinojenik riskin belirlenmesi için epidemiyolojik veriler sınırlı sayıdadır. Krom VI'nın içme suyu ile tüketimi fare ve ratlarda her iki cinstede kesin bir karsinojenik etki oluşturması krom VI'nın insanlar için de potansiyel karsinojenik olduğunu düşündürmektedir¹²⁵.

İnsanlarda krom III (valans 3+) tüketimi ile hiç advers etki bildirilmemiştir. Ayrıca hayvan çalışmaları da oral krom III alımının oldukça zararsız olduğunu göstermiştir^{81,126-128}. *In-vitro* çalışmalarda bazı krom III bileşiklerinin yüksek konsantrasyonlarda kromozomal hasara yol açabileceği gösterilmiş ancak *in-vivo* olarak genotoksik etkileri saptanmamıştır¹²⁸. Deneysel hayvan çalışmalarında krom III bileşiklerinin karsinojenik etkilerinin olmadığı saptanmıştır¹²⁹⁻¹³¹. Ancak farelerde yapılan ve içme suyu ile krom III ve krom VI'nın karsinojenik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kromun her iki formu ile de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış DNA delesyonları saptanmıştır¹³². Ayrıca bu çalışmanın sonuçları krom III'ün endüstriyel atık kontaminantı olan krom VI'ya göre daha yüksek oranda irreversible genom delesyonlarına neden olduğunu göstermiştir. Krom III genotoksitesisi ile ilgili halen geçerli olan bilgiler sınırlıdır. Ancak bazı bulgular krom III'ün direkt olarak DNA ile etkileşerek DNA hasarına yol açabildiğini göstermektedir^{133,134}.

Yapılan bir çalışmada *in-vitro* olarak krom VI + glutatyon'un DNA hasarı oluşturduğu gösterilmiş, ancak krom III'ün glutatyon ile veya glutatyonsuz bu etkiye sahip olmadığı saptanmıştır. Krom genetik etkilerini direkt olarak DNA'ya bağlanarak gösterir^{50,135}. Mesleksel maruz kalım ile ve intihar amaçlı alınan kromun güçlü DNA oksidatif hasarına yol açtığı saptanmıştır^{136,137}. Mesleksel maruz kalım çalışmaları kromun genotoksik potansiyeli için farklı sonuçları göstermiştir. Krom VI'ya maruz kalan paslanmaz çelik ve elektrokaplama işçilerini ve krom III maruz kalımı olan tabakhanelerde çalışan işçileri kapsayan çalışmalarda periferik lenfositlerde kromozomal aberrasyonların ve kardeş kromatid değişikliklerin artışına dair bir bulgu saptanmamıştır¹³⁸⁻¹⁴². Bikromat endüstrisinde çalışan krom VI maruz kalımı olan işçilerde nükleik asit zincir kırıkları ve deksiguanozin hidrotoksilasyonuna ait bir bulgu saptanmamışken¹⁴³, krom kaplama işinde çalışan işçilerde periferik lenfositlerde DNA zincir kırıkları rapor edilmiştir¹⁴⁴. Ayrıca krom III maruz kalımı olan tabakhanelerde çalışan işçilerde DNA hasarı bildirilmiştir¹⁴⁵. Bu çalışmaların aksine, krom VI maruz kalımı olan elektrokaplama, paslanmaz çelik işçileri ve tabakhane işçilerini kapsayan diğer çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek oranda kromozomal aberrasyonlar, kardeş kromatid değişiklikleri ve mikronukleus formasyonu saptanmıştır¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Krom VI ve krom III bileşiklerinin insan hücre dizilerinde de genotoksik olduğu gösterilmiştir. İnsan dermal hücre fibroblast kültüründe sodyum kromat (krom VI) ile DNA çift

zincir kırıkları, insan bronşiyal fibroblast ve bronş epitel hücre kültüründe konsantrasyon ile orantılı olarak kromozon hasarı olduğu saptanmıştır¹⁵⁰⁻¹⁵³.

İnsanlarda ve insan hücre dizilerinde yapılan genotoksisite ile ilgili çalışmaların sonucunda krom VI ve krom III'ün genotoksik olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalarda krom VI maruz kalım düzeyi veya eşlik eden diğer maruz kalımların (ultraviyole ışınları, diğer olası genotoksik materyaller gibi) etkisi net olarak ifade edilmemiştir. Daha eski yıllarda yapılan ve negatif veya belirsiz sonuçlara sahip olan çalışmalara rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kroma maruz kalan işçilerde kromozomal etkiler saptanmıştır^{144,154,155}. Ayrıca insan hücre dizilerinde yapılan çalışmalar da krom bileşiklerinin genotoksik etkilerini desteklemiştir. Bu nedenle halen mevcut çalışmalar özellikle krom VI olmak üzere kromun DNA hasarı ile bağlantılı olarak olası karsinojenik etkilerinin olduğunu desteklemektedir.

5.3.d Deri Etkileri

Krom III bileşikleri deride yüzeysel tabakada proteinlerle kombinasyon oluşturabilir ve bu nedenle krom ülserasyonlarına neden olmaz. Önceden krom VI ile duyarlanma yok ise alerjik dermatite yol açmaz. İş ile ilgili krom VI maruz kalımında ise deri ve müköz membran irritasyonu, korozyon, alerjik deri reaksiyonları veya ülserasyonlar oluşabilir¹⁵⁶.

Krom VI güçlü bir epitelyal irritandır. Bu ağır metal birçok bitki, suda yaşayan hayvan ve bakteriler için toksiktir. Krom VI deri yüzeyi için direkt olarak oksidan olarak hareket eder veya deriden absorbe edilir özellikle de deri hasarlıysa. Krom VI'nın bu pro-oksidatif etkisi antioksidan enzimleri inhibe eder ve intraselüler glutatyon miktarını azaltır. Sonuçta hematoksik, immunotoksik, hepatotoksik, pulmoner toksik ve nefrotoksik ajan olarak hareket eder¹⁵⁷. Dermal maruz kalımda kromun etkileri asiditesine ve bileşik veya karışım içerisindeki oksidasyon kapasitesine bağlıdır. İrritasyon veya koroziv yanıt daha çok krom VI ile oluşmaktadır⁴⁹. Eğer deri sağlam ise krom bileşikleri sistemik toksisite (böbrek hasarı) oluşturmak için yeteri kadar absorbe olamaz. Ancak deride hasar (krom yanığı) söz konusu ise absorpsiyon olabilir ve sonuçta sekonder etki olarak renal hasar gelişebilir. Krom VI bileşikleri ile dermal irritan ve alerjik dermatit veya sensitizasyon görülebilir. Bu etki krom III bileşikleri için bildirilmemişse de yüksek dozlarda krom III bileşikleriyle de oluşabilir¹⁵⁸⁻¹⁶². Primer irritan dermatit kromun direkt sitotoksik etkisiyle ilişkiliyken, alerjik kontakt dermatit inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir ve hücrel immun yanıt ile oluşur. İlk olarak krom deriden absorbe olur ve daha sonra immun yanıtı tetikler (sensitizasyon). Sensitize bireyler daha sonra eşik seviyenin üzerinde krom ile karşılaşınca alerjik dermatit gelişir¹⁶¹. Temas noktalarında lokalize eritematöz veya veziküler lezyonlar veya jeneralize ekzematöz dermatit duyarlanmanın varlığını destekler⁵². Krom alerjik dermatitinin semptomları; kuruluk, eritem, fissür, papül, küçük veziküller ve pullanmadır^{163,164}. Krom en yaygın deri hassaslaştırıcı ajandır. Olası krom kaynağı, krom üretilen tesislerdeki atıkların kaldırılması sırasında kromun hava ve suya yayılmasıdır¹⁶⁵. Çimentoya maruz kalma krom allerjisi ve dermatitinin en yaygın ve en önemli sebebidir¹⁶⁶. İnşaat işçileri arasında mesleksi krom dermatiti majör mesleksi halk sağlığı problemidir¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Danimarka'da yapılan bir çalışmada da krom-allerjik hastaların %10'unun

öyküsünde çimento dermatiti saptanmıştır¹⁷⁰. Deri ürünleri üretimi sırasında¹⁷⁰, krom içeren mobil telefonlara bağlı kontakt dermatit¹⁷¹, makyaj malzemeleri¹⁷²⁻¹⁷⁴, deterjan ve beyazlaştırıcılar^{175,176} ile kromatlanmış metal alaşımları ile temas^{177,178} sonucunda dermatit bildirilmiştir. Krom alerjisi şiddetli, bazen yaygın, çok persistan ve kötü prognozlu olarak prezente olabilir ve sıklıkla kroniktir¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Kimyasal üretim işçilerinde kroma kronik maruz kalım sonrasında deride ülserler, dermatit ve yanık da bildirilmiştir¹⁸².

5.3.e Solunumsal Toksikite

Krom VI bileşiklerine inhalasyon şeklinde maruz kalma ile kromun asidik ve oksidatif yapısı nedeniyle primer tehlike solunum sistemi üzerinedir. Ayrıca su ve serumda çözünebilen bileşikler kana absorbe olarak (yeterli düzeyde krom VI bileşikleri krom III'e indirgenmeden) hedef organ olan böbreğe ulaşabilir ve akut hasarla sonuçlanabilir. İnsoluble bileşikler ise akciğerde kalır veya mukosilyer hareket ile barsağa taşınabilir. Barsaktan absorpsiyon genellikle minimal düzeydedir (<%5)¹⁸³. Krom III inhalasyonundan sonra üriner konsantrasyonların artmış olarak bulunması kromun solunumsal absorpsiyonunu göstermektedir^{184,185}. Krom VI alt solunum yollarında epitelyal yüzey sıvısı ve alveolar makrofajlar tarafından krom III'e indirgenir.

İnsanlardaki mesleki deneyim inhaler yolla kroma maruz kalındığında krom bileşiklerinin solunum yolu için iritan olduğu, hava yolu obstrüksiyonuna ve akciğer, nazal veya sinüs kanserine yol açabileceğini göstermiştir. Krom işçilerinde solunum fonksiyonlarında obstrüktif tipte azalma saptanabilir [vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁)]^{186,187}. Doz maruz kalım süresi advers etkileri belirlemede önemlidir¹⁶⁵. Krom tuzlarına inhalasyonla maruz kalma sonrasında gelişebilecek pulmoner iritan etkiler; astım, kronik bronşit, kronik irritasyon, kronik farenjit, kronik rinit konjesyon ve hiperemi, üst solunum yollarında polip, trakeobronşit ve nazal mukozada olası septal perforasyon ile birlikte ülserasyonlardır^{184,188}. Krom kaplama, kaynak ve ferrokrom üretimi gibi kromatlarla maruz kalım oluşturan iş alanlarında çalışanlarda mesleki astım bildirilmiştir¹⁸⁹.

1996 yılında yapılan bir çalışmada, paslanmaz çelik ve ferrokrom üretiminde çalışan, yaklaşık 18 yıl düşük konsantrasyonlarda krom III ve krom VI'ya maruz kalan işçilerde akciğer fonksiyon testlerinde ve radyolojik olarak herhangi bir değişiklik izlenmemiş ve solunum semptomlarında da herhangi bir artış saptanmamıştır¹⁹⁰. Aynı grubun yaklaşık 23 yıl boyunca ferrokrom ve paslanmaz çelik üretiminde çalışan düşük dozda kronik krom III ve krom VI duman ve tozuna maruz kalan işçilerin izlenmesiyle yürütülen çalışmada da solunum fonksiyon testinde veya radyolojik bulgularda bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak krom III'e maruz kalan işçilerde solunum semptomları kontrol gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak daha erken dönemde daha yüksek konsantrasyonda krom tozlarına maruz kalan kromit madeni işçilerinde solunum fonksiyonlarında azalma saptanmıştır¹⁹¹.

Krom galvanik tesislerinde ortalama 6.1 yıl çalışan işçilerde, çinko galvanik tesislerinde 6.1 yıl çalışan işçilere göre nazal septum perforasyonu, nazal septum ülseri ve nazal obstrüksiyon insidansının arttığı saptanmıştır¹⁸⁶. Ek olarak bu çalışma ile nazal septum ülserasyonu sıklığı ile maruz kalma süresi arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. İki yıldan daha kısa süre çalışan işçilere göre dokuz yıldan daha fazla çalışan işçilerde riskin 30.8 kat daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Paslanmaz çelik kaynağından oluşan krom dumanı ve krom VI trioksit buharına maruz kalan erkek işçilerde geç başlangıçlı ürtiker, anjiödem ve bronkospazm ile gecikmiş anafilaktik reaksiyon rapor edilmiştir¹⁹². Subakut (15-364 gün) ve kronik (> 1 yıl) mesleki krom VI maruz kalımı kanser dışı solunumsal nedenlere bağlı olarak mortalite oranını artırır¹⁹³. Solunumsal nedenli artmış ölüm riski kromat üretiminde çalışma süresi ile korelasyon gösterir.

Krom VI bileşiklerine oral yolla maruz kalma sonrasında plevral efüzyon, akciğer ödemi, ağır bronşit, akut bronkopnömoni geliştiği intihar amaçlı maruz kalımlarda bildirilmiştir. Letal olmayan dozlar için solunumsal etki bildirilmemiş, ayrıca krom III bileşikleri için de oral maruz kalım sonrası solunumsal etkinin gelişip gelişmediği konusunda bilgi mevcut değildir¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Bir olguda tank temizliği sırasında yaklaşık 10 dakika bacaklarından temas sonrasında akciğer ödemi ve solunum yetmezliği geliştiği de bildirilmiştir¹⁹⁸.

5.3.f Üreme Toksikitesi

Oral krom III'ün üreme toksisitesi ile ilgili olarak çok az sayıda hayvan çalışması mevcuttur ve sonuçlar birbirleriyle uyumlu değildir¹²⁸. Daha sonraki çalışmalardan (gıda ve gıda takviyelerinden daha yüksek krom III dozları ile yapılan) elde edilen LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) değerleri yüksek dozlarda bile güvenilir olduğunu göstermiştir¹⁹⁸.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gıdalarla krom takviyesi yapılacağına güvenilir doz olarak kromun günlük alınımının 250 µg değerinin aşılması gerektiğini belirtmiştir¹⁹⁹. Benzer şekilde EFSA'da (European Food Safety Authority) özellikle nutrisyonel kullanımda güvenilir krom III düzeyi için günlük alınan kromun DSÖ'ye benzer şekilde günde 250 µg'den fazla olmaması şeklinde belirtmiştir¹²⁸.

Paslanmaz çelik kaynakçılarında kroma maruz kalma ile spontan abortus riskinin arttığı saptanmış²⁰⁰, ancak daha sonraki çalışmada bu bulgu doğrulanmamıştır²⁰¹. Kromun gelişimsel toksisite üzerine etkisinin olduğuna dair veri saptanmamıştır. Çeşitli hayvan çalışmalarında krom VI'nın oral maruz kalımdan sonra rat ve farelerde gelişimsel toksik etkilere sahip olduğu saptanmıştır⁹⁴. Hayvan çalışmalarında saptanan gelişimsel etkiler abortus, fetal kilo kaybı, ossifikasyonda azalma ve canlı fetüs sayısında azalmadır.

Krom maruz kalımı ile sperm kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada semen volümü veya sperm viabilitesi üzerine etki izlenmezken, anormal morfolojiye sahip sperm sayısında artış izlenmiştir²⁰². Bir diğer çalışmada ise sperm sayısı ve motilitesinde anlamlı düzeyde

azalma saptanmıştır²⁰³. Krom VI'nın üreme toksisitesinin araştırıldığı, erkek fare somatik hücre ve spermatogonial stem cell (SSCs) hücrelerde yapılan *in-vitro* çalışmada (fare TM3 Leydig hücreler ve TM4 Sertoli hücreler) krom VI'nın erkek somatik hücrelerde ve SSCs hücrelerinde muhtemelen oksidatif stres ve DNA hasarı yoluyla mitokondi-bağımlı apoptozise yol açtığı saptanmıştır. Sonuçta krom VI'nın erkek infertilitesinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir²⁰⁴.

5.3.g Renal Etkiler

İnhalasyon veya oral yolla krom VI maruz kalımı sonrasında renal etkiler bildirilmiştir. Krom işçilerinde glomeruler hasar bildirilmişse de asıl etki tubulerdir. Düşük dozlarda spesifik olarak proksimal tubuller üzerinde etkilidir²⁰⁵. Hekzavalan krom ile masif maruz kalım akut tubuler nekroz ve akut renal yetmezlikle sonuçlanır²⁰⁶. Krom işçilerinde kronik düşük doz krom maruz kalımı ise düşük moleküler ağırlıklı proteinüriye neden olur²⁰⁷. Krom kaplama işinde çalışanlarda renal tubuler hasarın göstergesi olan üriner β 2-mikroglobulin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır²⁰⁸. Böbrek hasarının erken belirlenmesinde idrar spesifik proteinlerinin ölçülmesi uygundur ve krom için maruz kalımı gösteren olası eşik değer 15 μ g/g kreatinin değeridir²⁰⁹. Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri daha sonra gelişecek renal yetmezlik için bir göstergedir. Tubuler disfonksiyon sadece üriner krom düzeylerinin 15 μ g/g kreatinin düzeylerini aştığında görülebilir²¹⁰. Kromat üretim işçilerinde üriner N-asetil β -D-glukozaminidaz aktivitesinde ve mikroalbumin ve β 2-mikroglobulin düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olduğu bildirilmiştir²¹¹. Bu çalışmada ayrıca hava, kan ve üriner krom düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve üriner N-asetil β -D-glukozaminidaz aktivitesi, mikroalbumin ve β 2-mikroglobulin düzeylerinin renal hasarın belirlenmesinde bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir. Aksine özellikle krom VI bileşiklerine maruz kalan paslanmaz çelik kaynakçılarında yapılan çalışmaların bazılarında ise idrarda artmış krom konsantrasyonu ve artmış serum krom konsantrasyonu saptanmasına rağmen renal hasarı gösteren retinol binding protein ve β 2-mikroglobulin düzeylerinde kontrol grubu ile fark saptanmamıştır^{212,213}. Krom depolama alanlarına yakın bölgelerde oturanlarda çevresel krom maruz kalımının renal etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada uzun dönem krom tuzlarına maruz kalmanın tubuler proteinüri ve prelinik renal hasara yol açmadığı belirlenmiştir²¹⁴. Krom VI maruz kalımı ile oluşturulan deneysel hayvan çalışmalarında krom VI bileşikleriyle renal hasara yönelik bir veri saptanmamıştır²¹⁵⁻²¹⁷.

Krom III ve krom (0) bileşiklerine mesleksi maruz kalım ile renal etkiler ise bildirilmemiştir⁹⁴. Ferrokrom endüstrisinde çalışan 236 işçide yapılan ve üriner albümin, retinol binding protein ve renal tubuler antijenlerin değerlendirildiği bir çalışmada renal bozulma saptanmamıştır²¹⁸.

Üriner krom atılımı mesleksi krom VI maruz kalımının saptanmasında olası biyolojik bir belirteçtir²¹⁹⁻²²¹.

5.3.h Hepatik Etkiler

Krom kaplama endüstrisinde çalışan işçilerde inhalasyon şeklinde maruz kalma ile ciddi karaciğer etkileri saptanmıştır. Karaciğer hücrelerinde düzensizlik, nekroz, lenfositik ve histiyositik infiltrasyon ve Kupffer hücrelerinin sayısında artma izlenebilir²²². Krom VI bileşiklerinin oral alınımı ile de karaciğer enzimlerinde yükselme, serum bilirubin ve laktat dehidrogenaz düzeylerinde artma bildirilmiştir²²³⁻²²⁵. Ayrıca akut zehirlenmede hepatomegali ve karaciğer yetmezliği de görülebilir²²⁶⁻²²⁸. Krom III oksit ve krom III sülfat üreten iki sektörde çalışan işçilerde ise herhangi bir karaciğer etkisi saptanmamıştır²²⁹.

5.3.ı Gastrointestinal Etkiler

İnsanlarda mesleki krom bileşiklerine inhalasyon şeklinde maruz kalma sonrasında mide ağrısı, gastrit, duodenal ülser, kolit gibi gastrointestinal etkiler görülebilir²³⁰⁻²³². İnsoluble kromit cevheri içeren krom III ve soluble krom VI (sodyum kromat ve dikromat gibi) karışımına maruz kalan işçilerde ülser formasyonu ve hipertrofik gastrit izlenmiştir²³³. Krom VI bileşiklerine oral maruz kalım sonrasında abdominal ağrı, kusma, gastrointestinal ülserasyon, hemoraji gözlenebilir^{234,235}. İşçilerdeki gastrointestinal semptomlar temasın başlamasından yaklaşık 3-5 yıl sonra ortaya çıkar²³⁶.

Oral yolla krom VI bileşiklerine intihar amaçlı maruz kalanlarda ölümden önce abdominal abdominal ağrı ve kusma olduğu ve otopside gastrointestinal hemoraji ve tüm sindirim sistemi mukozasında yaygın nekroz izlendiği bildirilmiştir^{237,238}.

5.3.i Kardiyovasküler Etkiler

Olgu sunumu verileri oral yolla krom VI maruz kalımı sonrasında kardiyovasküler etkilere (myokarda hipoksik değişiklikler, ani kardiyovasküler kollaps) bağlı olarak ölümlerin olduğunu göstermiştir^{238,239}. Ayrıca kardiyojenik şokdan ölen bir olguda pankreatit ve barsakta mukozal nekroz ile hemoraji olduğu da gözlenmiştir²⁴⁰. 33 yaşındaki bir olguda da bilinmeyen bir miktarda krom trioksit, arsenik pentoksit ve bakır oksit içeren sıvı ahşap koruyucunun oral alınımından sonra hipotansiyon, ventriküler aritmi, ağır solunum sıkıntısı ve metabolik asidoz geliştiği saptanmıştır²⁴¹. Bu sonuçların aksine, krom bileşiklerinin üretildiği işlerde çalışan ve 3408 bireyin incelendiği bir çalışmada aterosklerotik kalp hastalığının arttığına dair bir bulgu saptanmamıştır²⁴².

Deneyel hayvan çalışmalarında orta düzey sürede krom maruz kalımı (1.15 mg krom VI/m³, 30 mg krom III/m³) ile kalpte histopatolojik değişiklikler izlenmemiştir^{215,216}. Benzer şekilde kronik krom maruz kalımı ile de ratlarda kalpte histopatolojik lezyon izlenmemiştir²¹⁷. Ancak bir deneyel çalışmada ratlarda üç hafta süreyle oral 26 mg krom VI/kg/gün potasyum dikromat ile kaplte fibrozis, nekroz, vakuolizasyon ve hemoraji olduğu gözlenmiştir²⁴³.

5.3.j Hematolojik Etkiler

İnsanlarda krom VI bileşiklerinin letal ve sub-letal dozlarda oral alınımından sonra intravasküler hemolizin göstergesi olduğu düşünülen, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde

azalma, total beyaz küre sayısında ve retikülosit sayısında artma gibi hematolojik etkiler bildirilmiştir²⁴⁴. Ayrıca krom maruz kalımı ile trombositopeni de saptanmıştır²³⁸. Bunun yanında kroma maruz kalmanın hemoglobin, hematokrit, beyaz küre hücreleri üzerinde etkisinin olmadığını gösteren sonuçlar da mevcuttur^{213,232}. Krom III üretim tesislerinde çalışan ve işyeri alanında krom düzeyi ≤ 1.99 mg krom(III)/m³ olan işçilerde hematolojik hastalık izlenmemiştir²⁴⁵. Benzer şekilde tabakhane tesislerinde çalışan işçilerde idrar krom ile serum hemoglobin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu ve krom III maruz kalımının hemoglobin üzerine olası etkilere sahip olabileceği, fakat olgu sayısının az olması nedeniyle de kesin yargıya varılamayacağı da ifade edilmiştir²⁴⁶.

İçme suyunda krom III bileşiklerine dört gün ile bir yıl süresince maruz kalan rat ve farelerde mikrositik hipokrom anemi, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde azalma saptanmıştır^{247,248}. Ayrıca içme suyunda krom VI'ya maruz kalan ratlarda kan ferritin veya transferrin seviyelerinde değişiklik olmamakla birlikte serum demir ve kemik iliği demir içeriğinde azalma saptanmış²⁴⁹, fakat aynı düzeyde krom VI'ya maruz kalan farelerde demir durumunda bir değişiklik olmamıştır²⁵⁰.

5.3.k Endokrin Etkiler

Krom kaplama işinde çalışan işçilerde (çalışma süresi yaklaşık 15-20 yıl) pankreatik fonksiyonun göstergesi olan serum amilaz aktivitesinde artma saptanmış ve ayrıca serum amilaz düzeylerinin idrar krom düzeyleriyle anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır²⁵¹.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, krom VI ve/veya krom III maruz kalımı ile yapılan çalışmalarda endokrin dokularda herhangi bir histopatolojik değişiklik izlenmemiştir^{215-217,252}.

5.3.l Oküler Etkiler

Kromat üretiminde çalışan ve ortalama maruz kalım başlangıç süresi 604 gün ve ortalama krom maruz kalım düzeyi 0.025 mg Cr(VI)/m³ olan işçilerin %20'sinde konjunktivit saptanmıştır¹⁸². 65 yaşındaki bir işçide kobalt-krom toksisitesi ile retinal disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir²⁵³. Kromik asid ve diğer krom VI bileşiklerin solid veya konsantre solüsyonları ile direkt oküler temas sonucunda çeşitli korneal hasarlar oluşabilir²⁵⁴.

DeneySEL hayvan çalışmalarında krom III ve VI maruz kalımı ile oftalmolojik muayene ve histopatolojik incelemede herhangi bir değişiklik izlenmediği bildirilmiş^{216,217}, ancak bir çalışmada oral krom-pikolinat ile ratlarda kornea ve lensde vitamin C takviyesi ile düzelebilen patolojik değişiklikler saptanmıştır²⁵⁵.

5.3.m İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Krom immuno-stimülatör veya immuno-supresif etki ile immün yanıt (T ve B lenfositler, makrofajlar, sitokin üretimi) üzerine önemli etkilere yol açabilir ve hipersensitivite reaksiyonlarını indükleyebilir²⁵⁶. Kromun lenfositler üzerine olan etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Krom III ve krom VI'nın insan lenfositlerindeki fitohemaglutinin ile indüklenen

blastogenez üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kromun düşük dozlarda stimülatör yüksek dozlarda ise inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır²⁵⁷. Kobalt-krom-molibden *in vitro* olarak insan periferik T lenfosit yanıtını inhibe eder²⁵⁸. Farelerde intraperitoneal enjeksiyon sonrası veya *in vitro* olarak kobalt-krom partiküllerinin B ve T hücre proliferasyonu ve immunglobulin üretimi inhibe ettiği gösterilmiş ve metal ile oluşan immüsupresyonun protezli olgularda implant nedeniyle gelişen enfeksiyonda önemli bir faktör olabileceği ifade edilmiştir²⁵⁹. Diğer yandan bazı çalışmalarda da krom tuzlarının immun sistem üzerine etkisinin saptanmadığı da gösterilmiştir. Kromun *in-vitro* olarak natural killer (NK) hücre aktivitesi üzerine immunotoksik etkisinin olmadığı saptanmıştır²⁶⁰. Benzer şekilde paslanmaz çelik kaynakçılarında, krom ve nikel içeren kaynak dumanına maruz kalanlarda, periferik kan lenfositlerinin kültüründe hücre bölünme kinetiği üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir²⁶¹.

Krom inhalasyonu makrofajlarda genişlemeye, multinukleasyona ve vakuolleşmeye neden olur. Yüksek dozlarda krom VI alveolar makrofajların fagositik aktivitesini ve humoral immün yanıtı deprese ederken, düşük dozlarda fagositik aktiviteyi ve humoral immün yanıtı aktive eder²⁶².

Mesleki olarak kroma maruz kalmanın lenfosit alt gruplarının üzerine olan etkisi konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada çeşitli krom bileşiklerine maruz kalan işçilerde lenfosit alt gruplarının yaklaşık %30-50 oranında azaldığı saptanmışken, bir diğer çalışmada da kroma maruz kalan ile kalmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır^{263,264}.

Kentlerde yaşayan kadınlarda trafik nedeniyle çevresel kroma maruz kalma sonucunda serum IgE ve *in-vitro* periferik mononükleer kan hücrelerinden IL-4 ve IFN- γ üretimi artmıştır²⁶⁵. Tabakhane ve krom kaplama işçilerinde yüksek düzeyde kroma maruz kalma ile (ortalama kan krom düzeyi 86.71 $\mu\text{g/L}$) IL-12 düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmezken, periferik kan hücrelerinin lipopolisakkarit ile stimülasyonu sonucunda anlamlı düzeyde yükselme saptanmıştır²⁶⁶. Ayakkabı ve deri endüstrisinde çalışan işçilerde IL-12 düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmış, ancak IL-1 β , tümör nekrozis faktör- α , IFN- γ ve IL-4 düzeylerinde değişiklik izlenmemiştir²⁶⁷.

Krom 2 tipte hipersensitivite reaksiyonuna yol açar; tip I (anaflaktik tip) ve tip IV (gecikmiş tipte hipersensitivite). Krom en yaygın deri duyarlaştırıcıdır. Krom VI hızla krom III'e indirgenir ve proteinlerle konjugasyon oluşturup komple antijen olarak hareket eder. Duyarlaştırılmış deney hayvanlarında dolaşımdaki krom III'e karşı antikorlar tespit edilmiş, krom VI'ya karşı ise antikor saptanmamıştır²⁶⁸.

Deri "patch" (yama) testi krom duyarlılığını saptamada çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Küçük miktarlardaki krom VI veya krom III, duyarlanmış bireylerde yanıt oluşturabilir^{269,270}. Krom VI ile krom III bileşenleri arasında çapraz-duyarlılık söz konusudur²⁷⁰. Çeşitli meslek gruplarında ve endüstri alanlarında çalışan işçilerde dermatit nedeninin araştırıldığı birçok çalışmada krom bileşikleriyle yapılan "patch" testi sonuçları pozitif bulunmuştur. Bu çalışmalarda patch testi çeşitli konsantrasyonlarda krom VI veya krom III

bileşikleriyle yapılmıştır ve mesleki kontakt dermatit olan bireylerde olguların %6-45'inde krom için (potasyum dikromat, sodyum kromat) pozitif "patch" test saptanmıştır^{271,272}. En yaygın pozitif reaksiyon saptanan iş alanları; metal işçileri, tabakhane işçileri, inşaat işçileri, döşemeciler, beton ve alçı alanında çalışan işçilerdir.

Krom ile oluşan hücre ölümü; kromun hücreler üzerine sitotoksik etkisi olduğu bilinmektedir. Krom V ve krom VI insan lenfositlerinde apoptozise neden olur²⁷³. Krom V bileşiklerine maruz kalımdan önce hücrelerin antioksidanlar ile tedavisi apoptozisi kısmen önleyebilir.

Sonuç olarak krom immün sistemin çeşitli komponentlerini etkileyerek immunostimülasyon veya immunosupresyona neden olabilir. Krom VI'nın krom III'e indirgenmesi ile oluşan reaktif ara ürünler ile oksidatif stress ve oksidatif doku hasarı ve apoptozis regülatör gen p53, krom VI içeren bileşiklerin sitotoksite, genotoksite ve karsinojen etkisine katkıda bulunan faktörlerdir. Krom VI maruz kalımı çeşitli DNA nokta mutasyonlarına ve kromozomal hasara ve proteinlerde oksidatif değişikliklere neden olabilir²⁵⁶.

5.3.n Diğer Etkiler

Krom kaplama tesislerinde çok yüksek konsantrasyonda krom trioksit dumanına maruz kalan işçilerde baş dönmesi, baş ağrısı ve halsizlik gibi semptomlar saptanmıştır²⁷⁴.

Krom VI bileşiklerine maruz kalma ile dişlerde erozyon ve diskolorasyon oluşabilir. Ayrıca çok yüksek düzeyde krom VI'ya maruz kalan işçilerde oral kavite ve larinksde papillomlar gelişebilir²⁷⁵.

Tablo 5.2: Kromun sağlık etkilerinde önemli noktalar¹⁶⁵.

Krom bileşiklerine inhalasyon şeklinde maruz kalma solunum yolları için irritandır ve pulmoner duyarlanmaya yol açabilir.
Krom VI bileşiklerine kronik inhalasyon maruz kalımı akciğer, nazal ve sinüs kanseri riskini artırır
Krom VI bileşiklerine temas ağır dermatit ve ağrısız deri ülserlerine yol açabilir
Krom bileşikleri irritan ve duyarlaştırıcı etkiye sahiptir
Krom VI insanlar için karsinojen olarak tanımlanmıştır
Krom VI bileşiklerine mesleki maruz kalım birçok endüstride solunum sistemi kanser riskini artırır
Krom VI ile indüklenen akciğer kanserinde latent periyod 20 yıldan daha fazladır
Düşük doz, kronik krom VI maruz kalımı reversibl renal tubuler hasara neden olabilir
Krom III ile mesleki maruz kalım renal etkilere neden olmaz
Krom VI bileşikleri hafif-ağır karaciğer patolojilerine yol açabilir
Potasyum dikromat ve krom trioksit gibi bazı krom bileşikleri gastrointestinal mukoza için yakıcı ve irritatif olabilir
Letal dozda kromata oral maruz kalım kardiyovasküler kollapsa yol açabilir
Krom VI bileşiklerine oral maruz kalım hematolojik toksisiteye yol açabilir
Kromun insanlardaki üreme toksisitesi üzerine yeterli araştırma mevcut değildir
Krom VI bileşikleri hayvanlarda teratojeniktir
Krom VI bileşikleri in-vivo hayvan hücreleri ve in-vitro insan ile hayvan hücrelerinde DNA hasarı, gen mutasyonları, kız kromatid değişiklikleri, kromozomal aberasyonlara neden olur.

Kromat üretim tesislerinde çalışan işçilerde plazma total homosistein düzeylerinde artış ve serum vitamin B12 ve folat düzeylerinde azalma izlenmiştir. Kronik olarak kroma maruz kalan işçilerdeki hiper homosisteineminin primer olarak B12 ve folat eksikliği ile indüklendiği ve bu metabolik değişikliğin kromat maruz kalımı ile oluşan renal disfonksiyona bağlı olabileceği belirtilmiştir²⁷⁶.

Suisid amaçlı olarak yüksek dozda [29 mg krom(VI)/kg, 25 g krom (VI)] krom alınımına bağlı olarak ölümler bildirilmiştir^{194-196,238}. Bu olgularda oluşabilecek patolojiler; akciğer ödemi, ağır bronşit, akut bronkopnömoni, myokarda hipoksik değişiklikler, karaciğerde konjesyon ve nekroz, gastrointestinal hemoraji ve nekroz, akut renal yetmezlik olarak bildirilmiştir. Kromun sağlık etkilerinde önemli noktalar Tablo 5.2'de sunulmuştur.

5.3.o Krom Maruz Kalımının Belirlenmesinde Biyobelirteçler

Temel bir besin olan krom normal olarak kan ve idrarda bulunur. Ortalama diyetle alınan krom miktarı 0.505 µg/kg/gün'dür (0.293–0.867 µg/kg/gün)²⁷⁷. Diyetle alınan kromun da çok az bir miktarı absorbe edilir (≤3%). Erişkinlerde günlük diyetle alınması gerekli miktar 20–45 µg krom(III)/gün olarak belirlenmiştir²⁷⁸. Günlük diyetle alınan krom düzeyleri toplam idrar ve feçesle atılan miktar ile korelasyon gösterir⁶⁶.

Ortalama plazma krom konsantrasyonu 2–3 nmol/L (eşdeğeri 0.10–0.16 µg/L), ortalama idrar krom atılımı 0.22 µg/L veya 0.2 µg/gün, serum konsantrasyonu 0.01–0.17 µg/L (median 0.06 µg/L), idrar konsantrasyonu 0.24–1.8 µg/L (median 0.4 µg/L) ve saçdaki konsantrasyonu 0.234 mg/kg'dır^{79,279,280}. Kromun kan dağılımı plazma ve eritrositler olarak ikiye ayrılabilir. Krom VI biyolojik olarak kırmızı kan hücrelerine girerken krom III bileşikler girmez. Bundan dolayı krom VI ve krom III maruz kalımlarını birbirinden ayırd etmek kırmızı kan hücrelerdeki ve serumdaki konsantrasyonları ölçmek suretiyle mümkün olabilir. Krom hızla kandan uzaklaştığı için kanda belirlenen krom sadece yakın zamanlarda oluşan krom maruz kalımını gösterir. İdrar krom atılımı da sadece 1-2 gün önceki krom absorpsiyonunu yansıtır.

Krom maruz kalımı kan (tam kan, eritrosit, serum), idrar, ekspiryum havası, saç ve tırnakda krom konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Kan ve idrar krom konsantrasyonları kroma maruz kalmanın en güvenilir göstergesidir^{15,281}. Ek olarak kan ve idrar krom konsantrasyonları ile maruz kalım düzeyi arasında korelasyon vardır²⁸². Mesleki krom maruz kalımının belirlenmesinde bir belirteç olarak kan krom konsantrasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, işyeri alanındaki havada bulunan krom ile kan krom konsantrasyonları kroma maruz kalmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında krom maruz kalımı olanlarda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmış ve maruz kalan grupta havadaki krom ile kan krom düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur²⁸³. Bu çalışmada havadaki krom konsantrasyonunun mesleki maruz kalım sınırına göre (50 µg/m³) kan krom düzeyi için referans değeri 20 µg/L olarak önerilir.

İdrar ve kan krom miktarı aynı zamanda çevresel krom maruz kalımının belirteci olarak da kullanılmıştır^{219,284}. Toprak, toz veya içme suyunda düşük düzeydeki ve intermittan krom maruz kalımında idrar monitorizasyonu ile krom belirlenemeyebilir. Ancak idrar monitorizasyonu yüksek düzeyde sürekli veya günlük inhalasyonel krom VI maruz kalımını belirleyebilir.

Biyolojik komplekslerde krom veya krom bileşikleri kromotografik ve kalorimetrik tekniklerle, patch testi ve lenfosit proliferasyon testi ile belirlenebilir⁹⁴.

5.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

5.4.a Krom Maruz Kalımından Sonra Toksik Etkilerin Azaltılması

Kromik asid zehirlenmesinin tedavi opsiyonları sınırlıdır²⁸⁵. Krom maruz kalımı düşünülen bir olguda ilk istenmesi gereken laboratuvar testleri; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, bilirubin), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve idrar analizidir. Ayrıca akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri de istenmelidir.

Maruz kalma şekli ne olursa olsun başlangıç tedavi yaklaşımı etkilenmiş bireyin klinik durumunun kısa bir değerlendirilmesinden sonra temel kardiyopulmoner fonksiyonların desteklenmesidir. Hava yolu stabilizasyonu ve kardiyopulmoner destek tedavi derhal uygulanmalıdır²⁸⁶.

5.4.b Maruz Kalımdan Sonra Pik Emilimin Azaltılması

Akut inhalasyon maruz kalımından sonra absorpsiyonun azaltılması için olgunun temiz havaya çıkarılması, solunumsal distress açısından takip edilmesi ve gerekirse oksijen tedavisi verilmesi uygundur^{287,288}. Eğer bronkokonstrüksiyon varsa oksijen ile beraber bronkodilatör bir ilaç da verilmesi gerekir.

Krom III gastrointestinal sistemden çok az absorbe edilir ve gastrik çevrede krom VI'nın krom III'e indirgenmesi gerçekleşir. Krom VI'nın midede krom III'e indirgenmesi asid ortamda artar. Düşük pH'da krom VI indirgenmesinin artması teorik olarak oral krom maruz kalımından sonra antiasid ve bikarbonat tedavisinden kaçınmak gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca oral olarak askorbik asid uygulaması da krom VI'nın krom III'e indirgenmesini sağlar ve biyoyararlanımını azaltır. Ancak bu etki ispatlanmamıştır^{287,288}. Kromun gastrointestinal absorpsiyonunun azaltılması için diğer öneriler; gastrik lavaj uygulanmasıdır. Ancak bu yaklaşımın maruz kalımdan çok kısa bir süre içinde yapılması gerekir ve perforasyon riski taşır. İpeka şurubu ile kusturma ise özofagusda irritasyon ve yanığa neden olabileceğinden tavsiye edilmez²⁸⁹.

Dermal maruz kalımı olan olgularda krom absorpsiyonunun önlenmesi için derhal iyice yıkanmalıdır²⁹⁰. Krom III deriden absorbe olmamasına karşın krom VI hızla absorbe olur. Yıkama suyunun içine askorbik asid konulması krom VI'nın krom III'e indirgenmesini sağlayarak

absorbsiyonu azaltır. Özellikle deri kesilmiş veya hasarlıysa su ile yıkama ve askorbik asid uygulanmasından sonra şelasyon yapıcı ajan olan kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetik asid tuzunun (EDTA) uygulanması da önerilir²⁸⁹. Litografi ve baskı endüstrisinde çalışan krom sensitif işçilerde, krom ile el teması olanlarda askorbik asidin koruyucu etkisi vardır. %10'luk askorbik asid solüsyonu iş alanında bulundurulmalı ve kromat bileşikleriyle temas olması durumunda el ve kollar derhal askorbik asid ile ıslatılmalıdır.

Oral veya dermal maruz kalımdan sonra erken (ilk iki saat içerisinde) dönemde krom VI'nın askorbik asid (Vitamin C) ile krom III'e oksidasyonu, krom III'ün hücre membranlarını hızlı geçici etkisi olmadığından dolayı, kromun absorpsiyonunu azaltır²⁹¹. Aktif kömürün etkinliği ispatlanmamıştır^{291,292}. Krom VI absorbe olduktan sonra komplikasyonların kontrolünden başka çok fazla yapılacak bir şey yoktur. Hemodiyaliz veya EDTA, dimerkaprol (BAL) gibi şelasyon yapıcı ajanların krom zehirlenmesinde etkili olduğu gösterilememiştir^{292,293}. Krom absorbe olduktan sonra tüm vücut boyunca yaygın olarak dağılır. Krom eliminasyonunu artırdığı tam olarak ispatlanmamışsa da sıvı-elektrolit dengesi yakından gözlenerken forse diürez yapılması önerilir²⁸⁷. Oral olarak potasyum dikromata maruz kalan ve fatal seyreden bir olguda hemodializ ve hemoperfüzyonun kromun kandan uzaklaştırılmasında ve toksisitesinin tedavisinde etkili olmadığı saptanmıştır¹⁹⁶. Ancak bazı olgu sunumları da hemodializin kromun kandan uzaklaştırılması ve renal yetmezliği düzeltmede etkili olduğunu göstermiştir^{224,294,295}. Peritoneal diyaliz veya hemodializ krom zehirlenmelerinde etkili olduğu kabul edilebilir, hemodializ peritoneal diyalizden yaklaşık üç kat kadar daha etkili bulunmuştur²⁹⁶. Krom eritrositler içerisinde sekestre olduğundan exchange transfusion ağır zehirlenmelerde toksik etkilerinin azaltılması amacıyla kullanılabilir²⁹⁷.

Geniş deri veya mukozal lezyonu olanlarda sıvı-elektrolit dengesi mutlaka yakından takip edilmelidir. Fazla miktarda sıvı ve/veya kan kaybı genellikle erken mortalite sebebidir. Solunumsal, karaciğer ve renal fonksiyonlar (özellikle idrar çıkışı) çok yakından monitörize edilmelidir. Renal yetmezlik gelişirse hemodializ uygulanmalıdır. Hepatik nekroz ile birlikte ağır karaciğer yetmezliği gelişenlerde tek seçenek transplantasyondur²⁹⁸.

Krom VI kanda da krom III'e indirgenir ve krom III plazma proteinlerine bağlanma ve idrarla atılma eğilimindedir. Krom VI'nın plazmada krom III'e indirgenmesi azdır ve bu intravenöz askorbik asid tedavisi ile artırılabilir²⁹¹. Krom VI'nın sülfidril bileşikleri veya askorbat ile reaksiyonu toksisite üzerine karışık etki gösterebilir. Reaktif krom ara ürünleri, reaktif oksijen radikalleri, serbest sisteinil ve karbon radikalleri gibi ara ürünlere bağlı olarak kromun tek başına oluşturacağı toksisiteden daha fazla zararlı olabilir²⁹⁹⁻³⁰¹.

Krom zehirlenmelerinde şelasyon tedavileri genel olarak diğer ağır metallerle zehirlenmeler ile aynı şekildedir. Fakat askorbik asid krom için spesifiktir. Hemodiyaliz ve N-asetilsistein kullanımı eliminasyonu artırmak için önerilir, ancak bu tam olarak ispatlanmamıştır²⁸⁸. Ratlarda kromun idrarla atılımını artırması açısından glutatyon prokürsörü olan N-asetilsistein, EDTA veya dimerkaptosüksinik asidden daha etkili bulunmuştur³⁰². İnsanlarda dimerkaprol veya EDTA gibi şelasyon yapıcı ajanların genellikle

kromun idrarla atılımını artırıcı etkisi gözlenmemiştir¹⁹⁴. Ancak bir çalışmada metal işçilerinde, kalsiyum EDTA'nın intravenöz uygulandığında kromun idrarla atılımında hızlı bir artış olduğu saptanmıştır³⁰³.

In-vitro çalışmalarda, E vitamini, askorbik asid ve glutatyonun kromozom kırıkları, DNA-protein çapraz bağlanması ve apoptozis gibi hücrel hasara karşı koruyucu etkilerinin olduğu, ancak B2 vitamininin krom VI ile oluşan sitotoksitate ve DNA tek zincir kırıklarını artırdığı gösterilmiştir³⁰⁴⁻³⁰⁷. Diğer vitaminler de krom toksisitesini azaltmada etkili olabilir. Ratlarda tiroksin uygulanması potasyum dikromat ile oluşan akut renal yetmezliği düzeltmiştir, ancak bu etkisi insanlar üzerinde test edilmemiştir³⁰⁸.

5.4.c Akut Krom Maruz Kalımında Tedavi Yaklaşımı

Krom zehirlenmesinde ispatlanmış bir antidot yoktur ve akut zehirlenme tedavi uygulanmaz ise fatal seyreder¹⁶⁵. Akut yüksek düzeyde krom maruz kalımında tedavi genellikle semptomatik ve destek tedaviyi içerir. Sıvı-elektrolit dengesi hayatidir. Etkilenen bireyler gastrointestinal kanama, hemoliz, koagülopati, nöbet ve solunum disfonksiyonu açısından yakından izlenmelidir²⁸⁶. Renal ve hepatik fonksiyonlar takip edilmelidir. Anüri gelişmesi kötü prognozu gösterir. Krom bileşiklerinin karoziv etkilerinden dolayı kusturma kontrendikedir. Magnezyum hidroksit veya diğer antiasitlerle gastrik lavaj oral krom maruz kalımı olan olgularda yararlı olabilir. Aktif kömürün etkinliği ispatlanmamıştır. Oral askorbik asit uygulaması deneysel çalışmalarda ve oral maruz kalımı olan bir olguda da koruyucu olarak bulunmuş fakat klinik çalışmalarla etkinliği teyid edilmemiştir³⁰⁹. Bir olguda kan değişimi (exchange transfusion) kan krom düzeylerinin %67 oranında azalmasında yararlı olmuştur³¹⁰. Ancak var olan deliller kan değişiminin genel olarak rutin kullanımını desteklememektedir²⁸⁶. Hemodializ ve kömür hemoperfüzyonu da eğer renal fonksiyon normal ise genel olarak kromun uzaklaştırılmasını sağlamaz²³⁹. Eğer renal yetmezlik söz konusu ise tedavisi için hemodializ gerekebilir.

EDTA ile şelasyonun klinik faydası saptanmamıştır. Eğer deri ve gözler direkt olarak maruz kalmış ise bol su ile yıkanmalıdır. Olgu sunumu bazında topikal askorbik asidin krom dermatinin tedavisinde etkili olduğu saptanmış, fakat bu klinik çalışmalarla konfirme edilmemiştir³⁰⁹. Ülserler spesifik tedavi olmaksızın birkaç haftada iyileşir. Krom ülserleri topikal askorbik asid ile tedavi edilebilir.

5.4.d Kronik Krom Maruz Kalımında Tedavi Yaklaşımı

Çoğu olguda kronik düşük doz krom maruz kalımının spesifik tedavi edilmesi gerekmez¹⁶⁵. Kronik maruz kalımda başlıca yaklaşım kişinin daha fazla maruz kalmasının önlenmesi amacıyla uzaklaştırılması ve üriner/fekal klirensin sağlanmasıdır. Üriner atılım oldukça hızlı olmasına karşın forse diürez kullanılır. Maruz kalım kesildikten sonra akciğerler hariç sadece küçük miktarlarda krom birkaç hafta vücutta kalır. Dermatit, karaciğer ve renal hasar maruz kalım kesildikten sonra progresyon göstermez ve birçok olguda iyileşme gözlenir.

Eğer maruz kalma daha yüksek düzeyde veya daha uzun süreliyse akciğer kanseri riski konusunda kişi bilgilendirilmeli, sigara veya diğer karsinogenlerin kesilmesi konusunda önlemler alınmalıdır. Dikkatli seçilmiş olgularda yılda bir akciğer grafisi çekilebilir³¹¹.

5.4.e Krom Maruz Kalımı Olabilecek İşlerde Çalışanlarda Alınacak Önlemler

Maruz kalımı önlemek amacıyla yapılması gerekenler¹⁶⁵:

- Tozdan arındırılmış temiz iş çevresinin sağlanması
- İş bitiminde yıkanma ve hızla giysilerin değiştirilmesi
- Kontamine giysilerin iş ortamında bırakılması
- İş ortamındaki tozun eve taşınmaması
- İş alanından sigara içilmemesi, yemek veya içmenin yapılmaması
- Yeme-içme veya sigara içmeden önce ellerin yıkanması
- Hasta ve işçi eğitimi sağlanmalı
- Uygun kişisel koruyucu ekipmanın kullanılması (Solunum maskesi, koruyucu giysiler, göz korunması ve eldivenler)
- Sigara içiyorsa sigara bırakılmalıdır.

Kroma maruz kalma ihtimali olan kişiler, eğer solunumsal veya gastrointestinal problemler gelişirse veya genel sağlık durumunda bir problem olursa doktorlarına başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Maruz kalım şüphesi olan kişilerin dikkat etmesi gereken semptomlar;

- Alt ekstremitelerde şişlik, idrar miktarının azalması, idrar renginin değişmesi gibi böbrek disfonksiyonunu düşündürecek bulguların varlığı,
- Dispne, öksürük, wheezing
- Bulantı, kusma, diare
- Dişlerde sararma
- Koklama duyumunda değişiklik olmasıdır.

5.4.f Krom ve İş Sağlığı

Krom maruz kalımı olabilecek endüstride çalışan işçilerde nazal sinüslerde veya boğazda kronik bozukluklar, inflamasyon ve büyümeler, hava yolları veya akciğerlerin fonksiyonlarını anlamlı şekilde bozan veya bronkopulmoner hastalıkların gelişimini kolaylaştıran plevral fibröz veya diğer hasarlar, yüzeysel variköz venlerden oluşan venöz dolaşımsal bozukluklar, şiddetli deri fissürleri, tekrarlayıcı alerjik belirtiler, kronik egzema gibi yakınmaların olması durumunda hekim hastasının çalışmaya başlayıp başlamaması hakkında ya da belirli şartlar altında çalışması gerektiği durumuna ilişkin karar vermek durumundadır. Bu durumda; teknik koruyucu önlemler, organizasyonel koruyucu önlemler (örneğin, maruz kalma sürelerinin sınırlanması), daha düşük düzeylerde maruz kalım içeren bölümlere geçişi, uygun kişisel koruyucu donanım ve daha sık izlem muayeneleri uygulanır⁶.

Çalışan Kişilerin İzleme Muayenesi

Ara döneme ait anamnezde (iş anamnezi dahil) şunlara özellikle dikkat edilmelidir: Sekresyon varlığı, burundaki kabuklanmalar, kanama ve öksürme, balgam çıkarma, solunum güçlükleri, nefes darlığı, deri rahatsızlıkları, idrar analizi (çoklu test stripleri, sediment).

Özel Muayene

Burnun spekulum ile muayenesi, spirometri, standart ön-arka akciğer radyografisinin çekimi veya bir yıldan daha az zamanlı radyografinin tetkiki, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı.

Öneriler

İşyeri hekimine öneriler: Çalışanlar biyolojik izlem sonuçları hakkında bilgilendirilmeli, kişilere deri duyarlılığı olasılığı söylenmelidir. Potansiyel deri temasını gerektiren yerlerde çalışanlar deri korunması için zorunlu önlemler (deri korunması, temizliği ve bakımı) ve uygun eldivenlerin doğru kullanımı hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca solunum yoluyla krom (VI) bileşiklerine maruz kalınıyorsa sigara içimi ile ilişkili risk belirtilmelidir. Genel hijyenik önlemlere dikkat edilmesi önerilmelidir. Mesleki tıbbi değerlendirme sonucunda sağlık risklerinin ortaya çıkması halinde, hekim, tıbbi gizliliği gözetirken, işvereni de bilgilendirmeli ve gerekli önerilerde bulunmalıdır.

Çalışana öneriler: Çalışanlar genel hijyenik önlemler ve kişisel koruyucu donanımlar hakkında bilgilendirilmeli ve kurallara uymalıdır.

İşverene öneriler: Her işverenin mevzuatın kendilerine getirdiği yükümlülükleri bilmesi ve sorumluluklarını yerine getirmesi gerekmektedir.

Teknik olarak krom maruz kalımından kaçınılması yeterli havalandırma, tozların veya krom VI içeren dumanın supresyonu gibi “krom işleme sürecinin” uygun dizayn edilmesine bağlıdır. Ortamın temizlenmesinde ıslak metodlar tercih edilmelidir. Diğer yandan onaylanabilir tek alternatif yöntem vakum temizlemedir. Sıvı veya solid sızıntı varsa havaya toz disperisyonunu engellemek için ortamdan uzaklaştırılmalıdır. İş çevresinde krom içeren toz ve duman konsantrasyonlarının belirli aralıklarla ölçülmesi önerilir. İstenmeyen düzeylerde saptandığı zaman kontrol altına alınmalıdır. Toz maskeleri 0.5 µm çapındaki partiküllerin %99’dan fazlasını önlemede etkilidir ve krom düzeyleri tehlikeli sınırlarda değilken kullanılabilir. Eğer krom konsantrasyonu tehlikeli düzeylerde ise hava desteği sağlayabilen solunumsal koruyucu ekipman gerekebilir. Günlük yıkanabilir giysiler deri kontaminasyonunu önlemede etkili olabilir. El ve göz koruması da genellikle tavsiye edilir¹⁵⁶.

Kroma maruz kalmanın önlenmesi amacıyla önerilen düzenlemeler Tablo 5.3’te gösterilmiştir. Kromun insanlar için tahmini minimal risk düzeyleri (MRD) belirlenmiştir. MRD belirlenirken non-kanseröz sağlık etkiler baz alınmış ve MRD akut, orta düzeyde ve kronik maruz kalım süreleri için ve inhalasyon ile oral maruz kalımlar için belirlenmiştir. Krom VI bileşiklerine akut inhalasyon maruz kalımı ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Solunumsal veya

diğer etkileri oluşturacak akut maruz kalım düzeylerinin saptanması için veriler sınırlıdır. Bu nedenle akut maruz kalımlar için MRD belirlenememiştir. Orta düzey sürede (15-364 gün) inhalasyon yoluyla aerosol krom VI maruz kalımı için MRD 5×10^{-6} mg krom VI/m³, inhalasyon yoluyla partikül krom VI maruz kalımı için MRD 0.0003 mg krom VI/m³tür. Kronik (≥ 365 gün) inhalasyon yoluyla aerosol krom VI maruz kalımı için MRD 5×10^{-6} mg krom VI/m³tür. İnsanlarda krom VI bileşiklerinin oral akut maruz kalımı ile ilgili çalışmalar da sınırlı sayıda olup genellikle fatal dozlarda alınan olgu sunumlarına dayanmaktadır. Bu nedenle de akut oral krom VI maruz kalımı için MRD belirlenememiştir. Krom VI bileşiklerine orta düzey sürede oral maruz kalım için MRD 0.005 mg krom VI/kg/gün, kronik maruz kalım için ise 0.0009 mg krom VI/kg/gün'dür. Krom III bileşikleri için akut ve kronik inhalasyon maruz kalımı için MRD belirlenmemiştir. Orta düzey sürede (15-364 gün) inhalasyon yoluyla insoluble partikül krom III maruz kalımı için MRD 0.005 mg krom VI/m³, orta düzey sürede (15-364 gün) inhalasyon yoluyla soluble partikül krom III maruz kalımı için MRD 0.0001 mg krom VI/m³tür. Yeterli veri olmadığı için oral krom III'ün akut-orta düzey süre ve kronik maruz kalımları için MRD belirlenememiştir. Krom maruz kalımı için MRD'leri Tablo 5.4'te verilmiştir.

Tablo 5.3: Kroma maruz kalmanın önlenmesi amacıyla önerilen düzenlemeler⁹⁴.

EPA tarafından belirlenmiş içme suyu düzeyleri	İçme suyundaki total maksimum kontamine düzey 0.1 mg/L
FDA tarafından belirlenen şişe suyundaki düzey	0.1 mg/L'yi aşmamalıdır
OSHA tarafından belirlenen işyeri havasındaki düzey	Krom VI için havadaki kanuni limit bir iş gününde ortalama 8 saat süresince 0.005 mg/m ³ 'ü aşmamalıdır. Bu düzey krom III için 0.5 mg/m ³ ve krom 0 için 0.1 mg/m ³ 'tür.
NIOSH tarafından belirlenen işyeri havasındaki düzey	Krom metali ve krom II ve krom III bileşikleri gibi krom bileşikleri için ortalama 8 saatlik iş günü süresince maruz kalım sınırı 0.5 mg/m ³ tür. Krom VI için ise ortalama 10 saatlik iş günü için maruz kalım sınırı 0.001 mg/m ³ tür
EPA; Çevre Koruma Ajansı (The Environmental Protection Agency) FDA; Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) OSHA; İş Güvenliği ve Sağlığı Ajansı (The Occupational Safety and Health Administration) NIOSH; Ulusal İş Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü (National Institute for Occupational Safety and Health)	

Tablo 5.4: Krom VI ve krom III için minimal risk düzeyleri⁹⁴.

	İnhalasyon MRD'ler	Oral MRD'ler
Krom VI		
- Akut (≤ 14 gün)	Yeterli veri yok	Yeterli veri yok
- Orta düzey süre (15-364 gün)		
Aerosol	5×10^{-6} mg krom VI/m ³	0.005 mg/kg/gün
Partikül	3×10^{-4} mg krom VI/m ³	
- Kronik (≥ 365 gün)		
Aerosol	5×10^{-6} mg krom VI/m ³	9x10 ⁻⁴ mg krom/kg/gün
Partikül	Yeterli veri yok	
Krom III		
- Akut (≤ 14 gün)	Yeterli veri yok	Yeterli veri yok
- Orta düzey süre (15-364 gün)		
İnsoluble partikül	5×10^{-3} mg krom III/m ³	Yeterli veri yok
Soluble partikül	1×10^{-4} mg krom III/m ³	
- Kronik (≥ 365 gün)	Yeterli veri yok	Yeterli veri yok

Kaynaklar

1. Vincent S, Ambrose T, Arun Kumar LC, Selvanayagam M: Biochemical responses of the Indian Major carp *Catla catla* (HAM.) to chromium toxicity. *Indian J Environ Health*, 37, 192-196, 1995.
2. www.yasambilimleridergisi.com/makale/pdf/1356037668.pdf
3. www.maden.org.tr/resimler/ekler/69.pdf.
4. www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/TP.asp?id=62&tid=17.
5. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional/>
6. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü (İSGGM). Meslek Hastalıkları Rehberi. Matsa Basımevi, 2011- ANKARA.
7. Costa, M. & Klein, C. B. Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans. *Crit Rev Toxicol* 36, 155–163 (2006).
8. Stohs, J. S., Bagchi, D., Hassoun, E. & Bagchi, M. Oxidative mechanism in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 20, 77–88 (2001).
9. Honeycutt, M. E. Hexavalent chromium in Texas drinking water. *Toxicol Sci* 119, 423–424 (2010).
10. Layton, L. Probable carcinogen hexavalent chromium found in drinking water of 31 U.S. cities. *Washington, DC: The Washington Post* (2010).
11. OSHA. Occupational exposure to hexavalent chromium; final rule. Washington, DC: Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (2006).
12. Salnikow, K. & Zhitkovich, A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol* 21, 28–44 (2008).
13. Madencilik özel ihtisas komisyonu raporu. Metal madenler alt komisyonu krom çalışma grubu raporu. <http://ekutup.dpt.gov.tr/madencil/metalmad/oik637.pdf>.
14. Losi ME, Amrhein C, Frankenberger WT Jr. Environmental biochemistry of chromium. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1994;136:91-121.
15. Barceloux DG. Chromium. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):173-94.
16. dspace.trakya.edu.tr:8080/jspui/bitstream/1/443/1/0039560.pdf.
17. Pellerin C, Booker SM. 2000. Reflections on hexavalent chromium. Health hazards of an industrial heavyweight. *Environ Health Perspect* 108(9):402-407.
18. Alimonti A, Petrucci F, Krachler M, et al. 2000. Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the urban area of Rome. *J Environ Monit* 2(4):351-354.
19. EPA. 1990. Noncarcinogenic effects of chromium: Update to health assessment document. Research Triangle Park, NC: Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency. EPA600/887048F.
20. Johnson J, Schewel L, Graedel TE. 2006. The contemporary anthropogenic chromium cycle. *Environ Sci Technol* 40: 7060-7069.
21. Avudainayagam S, Megharaj M, Owens G, et al. 2003. Chemistry of chromium in soils with emphasis on tannery waste sites. *Rev Environ Contam Toxicol* 178:53-91.
22. Kimbrough DE, Cohen Y, Winer AM, et al. 1999. A critical assessment of chromium in the environment. *Crit Rev Environ Sci* 29(1):1-46.
23. Pacyna JM, Pacyna EG. 2001. An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide. *Environ Rev* 9(4):269-298.
24. EPA. 1984. Locating and estimating air emissions from sources of chromium. Research Triangle Park, NC: Office of Air Quality Planning and Standards, U.S. Environmental Protection Agency. 85106474.
25. Fishbein L. 1981. Sources, transport and alterations of metal compounds: An overview. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and nickel. *Environ Health Perspect* 40:43-64.
26. Environmental Monitoring Systems Laboratory. Frequency distributions by site/year for chromium, the results of samples collected at National Air Surveillance Network sites. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1984.
27. WHO 2003. Chromium in drinking water. Background document for development of WHO guidelines for drinking water quality. Geneva: World Health Organization.
28. National Academy of Sciences. Drinking water and health, Vol. 3. Washington, DC, National Academy Press, 1980.
29. Spokes, L.J. and Jickells, T.D., 1995, Speciation of metals in the atmosphere, in *Chemical Speciation in the Environment*, Ure, A.M. and Davidson, C.M., Eds., Blackie Academic and Professional, Glasgow, Scotland, pp. 137–168.
30. Robson M. 2003. Methodologies for assessing exposures to metals: Human host factors. *Ecotoxicol Environ Saf* 56:104-109.
31. Losi ME, Amrhein C, Frankenberger WT Jr. Environmental biochemistry of chromium. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1994; 136: 91-121.
32. Alexeeff GV, Satin K, Painter P, et al. Chromium carcinogenicity: California strategies. *Sci Total Environ*. 1989; 86: 159–168.
33. California Department of Health Services. Chromium-6 in Drinking Water: Regulation Update. 2007. Available at: www.dhs.ca.gov/ps/ddwem/chemicals/Chromium6. Accessed June 12, 2007.
34. Ball JW, Izbicki JA. Occurrence of hexavalent chromium in ground water in the western Mojave Desert, California. *Appl Geochem*. 2004; 19: 1123–1135.
35. Fryzek JP, Mumma MT, McLaughlin JK, et al. Cancer mortality in relation to environmental chromium exposure. *J Occup Environ Med*. 2001; 43: 635–640.
36. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for chromium, U.S. Department of Health and Human Services, 2012; Washington, DC.
37. Langard S, and Costa M: Chapter 33: Chromium. In: Nordberg GF, Fowler BA, and Nordberg M, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. Academic Press; 2014. pp. 717-742.

38. Agency CEP: Public Health Goal for Chromium in Drinking Water. Pesticide and Environmental Toxicology Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency; 1999 [http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/chrom_f.pdf].
39. Proctor DM, Otani JM, Finley BL, Paustenbach DJ, Bland JA, Speizer N, Sargent EV: Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review. *J Toxicol Environ Health A* 2002, 65:701-746.
40. Agency CEP: Draft: Public Health Goal for Hexavalent Chromium in Drinking Water. Pesticide and Environmental Toxicology Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency; 2009 [<http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/Cr6PHGdraft082009.pdf>].
41. Hertel, R.F. Sources of exposure and biological effects of chromium. *IARC Sci. Publ.* 1986; 71: 63-77.
42. US Environmental Protection Agency (1984) Health effects assessment for hexavalent chromium. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria, EPA/540/ 1-86-019 Cincinnati, updated 1998.
43. Anderson, R.A. (2000) Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab.* 26, 22-27.
44. Chiang CT, Chang TK, Hwang YH, et al. 2011. A critical exploration of blood and environmental chromium concentration among oral cancer patients in an oral cancer prevalent area of Taiwan. *Environ Geochem Health* 33(5):469-476.
45. Anderson RA. 1998. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev* 56(9):266-270.
46. IARC. 1980. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some metals and metallic compounds: Volume 23. Lyons, France: World Health Organization, 205323.
47. Blade LM, Yencken MS, Wallace ME, et al. 2007. Hexavalent chromium exposures and exposure control technologies in American enterprise: Results of NIOSH field research study. *J Occup Environ Hyg* 4(8):596-618.
48. Health effects. www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7-c3.pdf.
49. Gad SC. Acute and chronic systemic chromium toxicity. *Sci Total Environ* 1989; 86(1-2): 149-57.
50. Meditext - Medical Management (2005). "Chromium Hexavalent Salts." TOMES Information System. Denver, CO: Micromedex, Inc.
51. Rom, W. N. (2007). "Environmental and Occupational Medicine. 4th Ed. 2007 by Lippincott Williams & Wilkins."
52. Lewis, R. (2004). "Occupational Exposures: Metals. In: Current Occupational & Environmental Medicine. LaDou, J. editor. 3rd Ed." Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, Inc.: pp. 439-441.
53. <http://www.atsdr.cdc.gov/csem/chromium/docs/chromium.pdf>.
54. Baruthio F. Toxic effects of chromium and its compounds. *Biol Trace Elem Res.* 1992; 32:145-53.
55. Cumin, W. 1827. Remarks on the medicinal properties of madar, and on the effects of bichromate of potass, on the human body. *Edinburgh Med. Surg. J.*, 28: 295-312.
56. Mackenzie, J.N., 1884. Some observations on the toxic effects of chrome on the nose, throat and ear. *JAMA*, 3: 601403.
57. Baetjer, A.M., 1950. Pulmonary carcinoma in chromate workers: 1. A review of the literature and the report of cases. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 2: 505-516.
58. Sunderman FW Jr. Nasal toxicity, carcinogenicity, and olfactory uptake of metals. *Ann Clin Lab Sci.* 2001 Jan;31(1):3-24.
59. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004; 63:41-7.
60. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr* 1993;123:626-33.
61. Mertz W. Interaction of chromium with insulin: a progress report. *Nutr Rev* 1998;56:174-7.
62. Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 1959; 85: 292-5.
63. Katz SA, Salem H. The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: a review. *J Appl Toxicol.* 1993;13(3):217-24.
64. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition. National Academy Press, Washington, DC, 1989.
65. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, Glinsmann WH. Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *J Nutr* 1983;113:276-81.
66. Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE. The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;39:797-802.
67. Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ, Pi-Sunyer FX. Metabolic chromium balances in men. *Am J Clin Nutr* 1986;44:77-82.
68. Mertz W. Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev* 1969;49:163-239.
69. Offenbacher E. Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. *Trace Elem Elect* 1994;11:178-81.
70. DiSilvestro RA, Dy E. 2007. Comparison of acute absorption of commercially available chromium supplements. *J Trace Elem Med Biol* 21(2):120-124.
71. Lim TH, Sargent T, Kusubov N. 1983. Kinetics of trace element chromium(III) in the human body. *Am J Physiol* 244(4):445-454.
72. Adachi S, Yoshimura H, Miyayama R, Katayama H, Takemoto K, Kawai H. Effects of chromium compounds on the respiratory system. 2. Difference between water-soluble hexavalent and trivalent compounds. *Sangyo Igaku.* 1983;25(3):149-54.
73. Suzuki Y, Fukuda K. 1990. Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung. *Arch Toxicol* 64:169-176.
74. Hornig D. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 258:103-118.
75. De Flora S, Badolati GS, Serra D, et al. 1987a. Circadian reduction of chromium in the gastric environment. *Mutat Res* 192:169-174.

76. Samitz MH. 1970. Ascorbic acid in the prevention and treatment of toxic effects from chromates. *Acta Derm Venereol* 50:59-64.
77. Sun H, Brocato J, Costa M. Oral Chromium Exposure and Toxicity. *Curr Environ Health Rep*. 2015; 2(3): 295-303.
78. IOM. 2001. Chromium. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc (2000). A Report of the Panel on Micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and uses of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. Washington, DC: Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy Press, 197-223.
79. Iyengar V, Woittiez J. 1988. Trace elements in human clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem* 34(3):474-481.
80. Cavalleri A, Minoia C. 1985. Distribution in serum and erythrocytes and urinary elimination in workers exposed to chromium(VI) and chromium(III). *G Ital Med Lav* 7:35-38.
81. Nielsen FW. 1994. Chromium. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 264-268.
82. Bulbulian R, Pringle DD, Liddy MS. 1996. Chromium picolinate supplementation in male and female swimmers. *Med Sci Sports Exp*. 28S:S111.
83. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA, Milne DB. 1996. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *Am J Clin Nutr*. 63:954-965.
84. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al. 1997. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variable in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 46:1786-1791.
85. Costa M, Klein C. 2006. Response to comments by Post and Stern on article "Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans". (Comment on: 36(2):155-163). *Crit Rev Toxicol* 36(9):779.
86. Costa M. 2003. Potential hazards of hexavalent chromate in our drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 188(1):1-5.
87. Yao H, Guo L, Jiang BH, et al. 2008. Oxidative stress and chromium(VI) carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 27(2):77-88.
88. Levina A, Lay PA. 2005. Mechanistic studies of relevance to the biological activities of chromium. *Coord Chem Rev* 249(3-4):281-298.
89. Crump C, Crump K, Hack E, et al. 2003. Dose-response and risk-assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 23(6):1147-1163.
90. Singh J, Carlisle DL, Pritchard DE, et al. 1998a. Chromium-induced genotoxicity and apoptosis: Relationship to chromium carcinogenesis (review). *Oncol Rep* 5:1307-1318.
91. IARC. Chromium, nickel and welding. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. *Int Agency Res Cancer Lyon*. 1990;49:49-256.
92. Ding N, Zhou N, Zhou M, Ren GM. Respiratory cancers and pollution. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jan;19(1):31-7.
93. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-4.
94. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000). "Toxicological Profile for Chromium." <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.html>.
95. IARC (1990) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, chromium, nickel and welding. International Agency for Research on Cancer, Lyons, France 49, 213-4.
96. Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Rüter L, Strik C, Hallier E, Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86:943-955.
97. Gad SC. 1989. Acute and chronic systemic chromium toxicity. *Sci Total Environ*. 86:149-157.
98. Proctor DM, Suh M, Campleman SL, Thompson CM. Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology*. 2014; 325:160-79.
99. Girardi P, Bressan V, Mabilia T, Merler E. Confirmation of an excess of cancer mortality in a cohort of workers of a chromium thin-layer plating. *Epidemiol Prev*. 2015; 39(2):183-7.
100. Ahn YS, Jeong KS. Epidemiologic characteristics of compensated occupational lung cancers among Korean workers. *J Korean Med Sci*. 2014 Nov;29(11):1473-81.
101. Mancuso, R. F. (1951). "Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II. Clinical and toxicologic aspects." *Industrial Medicine & Surgery* 20(9): 393-407.
102. Mancuso, T. F. (1975). "Consideration of chromium as an industrial carcinogen." In: Hutchinson TC, ed. *Proceedings of the international conference on heavy metals in the environment*. Toronto, Canada: Toronto Institute for Environmental Studies, : pp 343-356.
103. Luippold, R. S., K. A. Mundt, et al. (2003). "Lung cancer mortality among chromate production workers." *Occupational & Environmental Medicine* 60(6): 451-7.
104. Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC. Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med*. 2000; 38(2): 115-26.
105. De Flora S, Bagnasco M, Serra D, Zanacchi P. Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutat Res* 1990;238:99-172.
106. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. Chromium, nickel and welding. Lyon: International Agency for Research on Cancer: distributed for the International Agency for Research on Cancer by the Secretariat of the World Health Organization; 1990. p. 677.
107. Gross, E. and F. Kosch, 1943. Lung cancer in chromate dye industry. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 112: 164-170.
108. Baetjer, A.M., 1950. Pulmonary carcinoma in chromate workers: 1. A review of the literature and the report of cases. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 2: 505-516.
109. Axelsson, G., R. Rylander, et al. (1980). "Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers." *British Journal of Industrial Medicine* 37(2): 121-7.

110. Cole P, Rodu B. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005;43:225–31.
111. Gatto N, Alexander D, Kelsh M. Meta-analysis of occupational exposure to hexavalent chromium and stomach cancer. *Epidemiology*. 2007;18:S33.
112. Gatto NM, Kelsh MA, Mai DH, et al. Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2010; 34: 388–99.
113. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015; 72(2): 151-9.
114. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. Chromium, nickel and welding. Lyon: International Agency for Research on Cancer: distributed for the International Agency for Research on Cancer by the Secretariat of the World Health Organization; 1990. p. 677.
115. Beaumont JJ, Sedman RM, Reynolds SD, Sherman CD, Li LH, Howd RA, Sandy MS, Zeise L, Alexeeff GV. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology*. 2008; 19(1): 12-23.
116. Zhang J, Li X. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou (Chinese language with English abstract). *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* (Chinese Journal of Preventive Medicine). 1987; 21: 262–264.
117. Linos A, Petralias A, Christophi CA, Christoforidou E, Kouroutou P, Stoltidis M, Veloudaki A, Tzala E, Makris KC, Karagas MR. Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece--an ecological study. *Environ Health*. 2011; 10: 50.
118. Bednar CM, Kies C. Inorganic contaminants in drinking water correlated with disease occurrence in Nebraska. *J Am Water Resour Assoc*. 1991; 27:631–635.
119. Borneff J, Engelhardt K, Griem W, Kunte H, Reichert J. Carcinogens in water and soil. XXII. Experiment with 3,4-benzopyrene and potassium chromate in mice drink. *Arch Hyg Bakteriol* 1968;152:45–53.
120. Flegal R, Last J, McConnell E, Schenker M, Witschi H. Scientific review of toxicological and human health issues related to the development of a public health goal for chromium(VI). Report prepared by the Chromate Toxicity Review Committee <http://www.dhs.ca.gov/ps/ddwem/chemicals/chromium6/reviewpanelreport.pdf>; 2001.
121. Davidson T, Kluz T, Burns F, et al. Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196:431–7.
122. Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol Lett* 1998;95:165–72.
122. Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89:207–13.
123. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Dichromate Dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). U.S. Department of Health and Human Services, NTP TR-546, NIH Publication No. 07–5887; 2007. Available at: ntp.niehs.nih.gov/ntpweb/index.cfm?objectid=D16D6C59-F1F6-975E-7D23D1519B8CD7A5#tr500. Accessed July 18, 2007.
124. Sedman RM, Beaumont J, McDonald TA, et al. Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2006;24:155–182.
125. Zhitkovich A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. *Chem Res Toxicol*. 2011; 24(10): 1617-29.
126. Dourson ML. 1994. The chromium reference dose. In: Mertz W, Abernathy CO, Olin SS, eds. *Risk Assessment of Essential Elements*. Washington, DC: ILSI Press; 207–212.
127. Institute of Medicine (IOM). 2001. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC: National Academy Press.
128. European Food Safety Authority (EFSA). 2010. Safety of trivalent chromium as a nutrient added for nutritional purposes to foodstuffs for particular nutritional uses and foods intended for the general population (including food supplements). *EFSA J*. 8(12):1882.
129. Ivankovic S, Preussman R. 1975. Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmetics Toxicol*. 13:347–351.
130. Stout MD, Nyska A, Collins BJ, et al. 2009. Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium(III) picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice for 2 years. *Food Chemical Toxicol*. 47:729–733.
131. National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2010; (556): 1-194.
132. Kirpnick-Sobol Z, Reliene R, Schiestl RH. Carcinogenic Cr(VI) and the nutritional supplement Cr(III) induce DNA deletions in yeast and mice. *Cancer Res*. 2006; 66(7):3480-4.
133. Snow ET, Xu LS. Chromium (III) bound to DNA templates promotes increased polymerase processivity and decreased fidelity during replication in vitro. *Biochemistry* 1991; 30: 11238–45.
134. Costa M, Zhitkovich A, Toniolo P. DNA-protein crosslinks in welders: molecular implications. *Cancer Res* 1993;53:460–3.
135. Cohen, M. D., B. Kargacin, et al. (1993). "Mechanisms of chromium carcinogenicity and toxicity." *Critical Reviews in Toxicology* 23(3): 255-81.
136. Hantson, P., O. Van Caenegem, et al. (2005). "Hexavalent chromium ingestion: biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity." *Clinical Toxicology: The Official Journal of the American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists* 43(2): 111-2.
137. Goulart, M., M. C. Batoreu, et al. (2005). "Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers." *Mutagenesis* 20(5): 311-.
138. Halasova E, Matakova T, Musak L, et al. 2008. Chromosomal damage and polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in workers exposed to chromium. *Neuro Endocrinol Lett* 29(5):658662.

139. Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomaki PL, Sorsa M. 1982. A chromosome study among stainless steel workers. *J Occup Med* 24:762-766.
140. Nagaya T. 1986. No increase in sister-chromatid exchange frequency in lymphocytes of chromium platers. *Mutat Res* 170:129-132.
141. Nagaya T, Ishikawa N, Hata H, et al. 1991. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes from 12 chromium platers: A 5-year follow-up study. *Toxicol Lett* 58:329-335.
142. Hamamy HA, Al-Hakkak ZS, Hussain AF. 1987. Chromosome aberrations in workers in a tannery in Iraq. *Mutat Res* 189:395-399.
143. Gao M, Levy LS, Faux SP, et al. 1994. Use of molecular epidemiological techniques in a pilot study on workers exposed to chromium. *Occup Environ Med* 51:663-668.
144. Gambelunghe A, Piccinini R, Ambrogi M, et al. 2003. Primary DNA damage in chrome-plating workers. *Toxicology* 188:187-195.
145. Zhang M, Chen Z, Chen Q, et al. 2008. Investigating DNA damage in tannery workers occupationally exposed to trivalent chromium using comet assay. *Mutat Res* 654(1):45-51.
146. Werfel U, Langen V, Eickhoff I, et al. 1998. Elevated DNA single-strand breakage frequencies in lymphocytes of welders exposed to chromium and nickel. *Carcinogenesis* 19(3):413-418.
147. Stella M, Montaldi A, Rossi R, et al. 1982. Clastogenic effects of chromium on human lymphocytes in vitro and in vivo. *Mutat Res* 101:151-164.
148. Sarto F, Cominato I, Bianchi V, et al. 1982. Increased incidence of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to chromic acid (CrO₃) in electroplating factories. *Carcinogenesis* 3(9):1011-1016.
149. Balachandar V, Arun M, Mohana Devi S, et al. 2010. Evaluation of the genetic alterations in direct and indirect exposures of hexavalent chromium [Cr(VI)] in leather tanning industry workers North Arcot District, South India. *Int Arch Occup Environ Health* 83(7):791-801.
150. Ha L, Ceryak S, Patierno SR. 2003. Chromium (VI) activates ataxia telangiectasia mutated (ATM) protein. Requirement of ATM for both apoptosis and recovery from terminal growth arrest. *J Biol Chem* 278(20):17885-17894.
151. Ha L, Ceryak S, Patierno SR. 2004. Generation of S phase-dependent DNA double-strand breaks by Cr(VI) exposure: Involvement of ATM in Cr(VI) induction of gamma-H2AX. *Carcinogenesis* 25(11):2265-2274.
152. Holmes AL, Wise SS, Sandwick SJ, et al. 2006. The clastogenic effects of chronic exposure to particulate and Cr(VI) in human lung cells. *Mutat Res* 610(1-2):8-13.
153. Wise SS, Holmes AL, Wise JP. 2006b. Particulate and soluble hexavalent chromium are cytotoxic and genotoxic to human lung epithelial cells. *Mutat Res* 610(1-2):2-7.
154. Benova D, Hadjidekova V, Hristova R, et al. 2002. Cytogenetic effects of hexavalent chromium in Bulgarian chromium platers. *Mutat Res* 514:29-38.
155. Wu F, Wu W, Kuo H, et al. 2001. Effect of genotoxic exposure to chromium among electroplating workers in Taiwan. *Sci Total Environ* 279:21-28.
156. <http://www.iloencyclopaedia.org/part-ix-21851/metals-chemical-properties-and-toxicity/100-63-metals-chemical-properties-and-toxicity/chromium>.
157. Das KK, Dhundasi SA, Das SN. Hexavalent chromium and its effect on health: possible protective role of garlic (*Allium sativum* Linn). *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2011; 22(1-2): 3-10.
158. Parkhurst, H.J., 1925. Dermatitis industrialis in a blueprint worker due to chromium compounds. *Arch. Dermatol. Syphilol.*, 12: 253-256.
159. Fregert, S. and H. Rorsman, 1964. Allergy to trivalent chromium. *Arch. Dermatol.*, 90: 406-411.
160. Gad, S.C., B.J. Dunn, D.W. Dobbs and R.D. Walsh, 1986a. Development and validation of an alternative dermal sensitization test: The mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 84: 93-114.
161. Polak, L. (1983). "Immunology of chromium. In: Chromium: metabolism and toxicity." Burrows, D, ed. Boca Raton, FL: CRC Press.; pp. 51-135.
162. Bruynzeel, D. P., G. Hennipman, et al. (1988). "Irritant contact dermatitis and chrome-passivated metal." *Contact Dermatitis* 19(3): 175-9.
163. MacKie, R. M. (1981). "Clinical dermatology." New York, Toronto: Oxford University Press.
164. Adams, R. M. (1990). "In: Occupational Skin Disease, 2nd ed., Adams, RM, ed." Philadelphia: W.B. Saunders, pp. 26-31.
165. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Chromium Toxicity. www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem...
166. Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Menné T, Thyssen JP. Chromium allergy and dermatitis: prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2015; 73(5): 261-80.
167. Macedo MS, deAvelar Alchorne AO, Costa EB, Montesano FT. Contact allergy in male construction workers in Sao Paulo, Brazil, 2000–2005. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 232–234.
168. Sarma N. Occupation allergic contact dermatitis among construction workers in India. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 137–141.
169. Wang BJ, Wu JD, Sheu SC et al. Occupational hand dermatitis among cement workers in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 775–779.
170. Bregnbak D, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Characteristics of chromium-allergic dermatitis patients prior to regulatory intervention for chromium in leather: a questionnaire study. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 338–347.
171. Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Cellular phone dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 272–273.
172. Kang EK, Lee S, Park JH, Joo KM, Jeong HJ, Chang IS. Determination of hexavalent chromium in cosmetic products by ion chromatography and postcolumn derivatization. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 244–248.
173. Hwang M, Yoon EK, Kim JY et al. Safety assessment of chromium by exposure from cosmetic products. *Arch Pharm Res* 2009; 32: 235–241.
174. Contado C, Pagnoni A. A new strategy for pressed powder eyes shadow analysis: allergenic metal ion content and particle size distribution. *Sci Total Environ* 2012; 432: 173–179.

175. dela Cuadra J, Lachapelle JM. Chromate in Spanish Eau de Javel. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 282–283.
176. Lachapelle JM, Lauwerys R, Tennstedt D et al. Eau de Javel and prevention of chromate allergy in France. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 107–110.
177. Geier J, Lessmann H, Hellweg B et al. Chromated metal products may be hazardous to patients with chromate allergy. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 199–202.
178. Kim IS, Yoo KH, Kim MN et al. The fine scratches of the spectacle frames and the allergic contact dermatitis. *Ann Dermatol* 2013; 25: 152–155.
179. Hald M, Agner T, Blands J, Ravn H, Johansen JD. Allergens associated with severe symptoms of hand eczema and a poor prognosis. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 101–108.
180. Wall LM, Gebauer KA. A follow-up study of occupational skin disease in Western Australia. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 241–243.
181. Fregert S. Occupational dermatitis in a 10-year material. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 96–107.
182. Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, et al. 2000a. Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. *Am J Ind Med* 38:127-131.
183. Environmental Protection Agency (EPA), 1984. Health Assessment Document for Chromium. EPA-600. 8.83-014F. EPA, Washington, DC.
184. Dayan, A. D. and A. J. Paine (2001). "Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: review of the literature from 1985 to 2000." *Human & Experimental Toxicology* 20(9): 43951.
185. Foa, V., L. Riboldi, et al. (1988). "Effects derived from long-term lowlevel chromium exposure in ferro-alloy metallurgy. Study of absorption and renal function in workers." *Science of the Total Environment* 71(3): 389-400.
186. Kuo HW, Lai JS, Lin TI. 1997. Nasal septum lesions and lung function in workers exposed to chromic acid in electroplating factories. *Int Arch Occup Environ Health* 70:272-276.
187. Bovet P, Lob M, Grandjean M. 1977. Spirometric alterations in workers in the chromium electroplating industry. *Int Arch Occup Environ Health* 40:25-32.
188. Lindberg E, Hedenstierna G (1983). "Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function." *Archives of Environmental Health* 38(6): 367-74.
189. Haines AT, Nieboer E. Chromium hypersensitivity. In: Nriagu JO, Nieboer E, eds. *Chromium in the natural and human environments*. New York: John Wiley, 1988: 497-532.
190. Huvinen M, Uitti J, Zitting A, Roto P, Virkola K, Kuikka P, Laippala P, Aitio A. Respiratory health of workers exposed to low levels of chromium in stainless steel production. *Occup Environ Med*. 1996 Nov;53(11):741-7.
191. Huvinen M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P, Laippala P. Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occup Med (Lond)*. 2002 Jun;52(4):203-12.
192. Moller, D. R., S. M. Brooks, et al. (1986). "Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium." *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 77(3): 451-6.
193. Sorahan T, Burges DCL, Waterhouse JAH. 1987. A mortality study of nickel/chromium platers. *Br J Ind Med* 44:250-25.
194. Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, et al. 1982. Effects of haemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 19(3):249-258.
195. Clochesy JM. 1984. Chromium ingestion: A case report. *J Emerg Nurs* 10:281-282.
196. Iseron KV, Banner W, Froede RC, et al. 1983. Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med* 1:143-149.
197. Health effects. www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem...
198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158856/>.
199. World Health Organization (WHO). 1996. Trace Elements in Human Nutrition and Health: A Report of a Re-evaluation of the Role of Trace Elements in Human Health and Nutrition. Geneva. http://whqlibdoc.who.int/publications/1996/9241561734_eng.pdf.
200. Bonde, J. P., J. H. Olsen, et al. (1992). "Adverse pregnancy outcome and childhood malignancy with reference to paternal welding exposure." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 18(3): 169-77.
201. Hjollund, N. H., J. P. Bonde, et al. (1995). "Male-mediated risk of spontaneous abortion with reference to stainless steel welding." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 21(4): 272-6.
202. Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, et al. 2005. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health* 47(5):424-430.
203. Li H, Chen Q, Li S, et al. 2001. Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: Human and animal studies. *Ann Occup Hyg* 45(7):505-511.
204. Das J, Kang MH, Kim E, Kwon DN, Choi YJ, Kim JH. Hexavalent chromium induces apoptosis in male somatic and spermatogonial stem cells via redox imbalance. *Sci Rep*. 2015; 5: 13921.
205. Kirschbaum, B. B., F. M. Sprinkel, et al. (1981). "Proximal tubule brush border alterations during the course of chromate nephropathy." *Toxicology & Applied Pharmacology* 58(1): 19-30.
206. Sharma, B. K., P. C. Singhal, et al. (1978). "Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning." *Postgraduate Medical Journal* 54(632): 414-5..
207. Wedeen RP, Qian LF. Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect*. 1991; 92: 71-4.
208. Lindberg, E. and O. Vesterberg (1983). "Urinary excretion of proteins in chromeplaters, exchromeplaters and referents." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 9(6): 505-10.
209. Franchini, I. and A. Mutti (1988). "Selected toxicological aspects of chromium(VI) compounds." *Science of the Total Environment* 71(3): 379-87.
210. Franchini, I., and Mutti, A. Selected toxicologic aspects of chromium (VI) compounds. *Sci. Total Environ.* 71: 379-387 (1988).

211. Wang T, Jia G, Zhang J, et al. Renal impairment caused by chronic occupational chromate exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84(4):393-401.
212. Verschoor MA, Bragt PC, Herber RFM, et al. 1988. Renal function of chrome-plating workers and welders. *Int Arch Occup Environ Health* 60:67-70.
213. Littorin M, Welinder H, Hultberg B. 1984. Kidney function in stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 53:279-282.
214. Wedeen RP, Haque S, Udasin I, et al. 1996. Absence of tubular proteinuria following environmental exposure to chromium. *Arch Environ Health* 51(4):321-323.
215. Kim HY, Lee SB, Jang BS. 2004. Subchronic inhalation toxicity of soluble hexavalent chromium trioxide in rats. *Arch Toxicol* 78:363-368.
216. Derelanko NJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, et al. 1999. Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci* 52(2):278-288.
217. Lee KP, Ulrich CE, Geil RG, et al. 1989. Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure. *Sci Total Environ* 86:83-108.
218. Foa V, L. Riboldi, et al. (1988). "Effects derived from long-term lowlevel chromium exposure in ferro-alloy metallurgy. Study of absorption and renal function in workers." *Science of the Total Environment* 71(3): 389-400.
219. Bukowski JA, Goldstein MD, Johnson BB (1991) Biological markers in chromium exposure assessment: confounding variables. *Arch Environ Health* 46, 230-6.
220. Gylseth B, Gundersen N, Langard S (1977) Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination. *Scand J Work Environ Health* 3, 28-31.
221. Gianello G, Masci O, Carelli G, Vinci F, Castellino N (1998) Occupational exposure to chromium: an assessment of environmental pollution levels and biological monitoring of exposed workers. *Ind Health* 36, 74-7.
222. Pascale, L. R., S. S. Waldstein, et al. (1952). Chromium intoxication, with special reference to hepatic injury, *Journal of the American Medical Association*. 149(15):1385-9, 1952.
223. Kolaciski, Z., P. Kostrzewski, et al. (1999). "Acute potassium dichromate poisoning: a toxicokinetic case study." *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 37(6): 785-91.
224. Fristedt B, Lindqvist B, Schutz A, et al. 1965. Survival in a case of acute oral chromic acid poisoning with acute renal failure treated by haemodialysis. *Acta Med Scand* 177:153-159.
225. Barešić M, Gornik I, Radonic R, et al. 2009. Survival after severe acute chromic acid poisoning complicated with renal and liver failure. *Intern Med* 48(9):711-715.
226. Michie, C. A., M. Hayhurst, et al. (1991). "Poisoning with a traditional remedy containing potassium dichromate." *Human & Experimental Toxicology* 10(2): 129-31.
227. Meert, K. L., J. Ellis, et al. (1994). "Acute ammonium dichromate poisoning." *Annals of Emergency Medicine* 24(4): 748-50.
228. Stift, A., J. Friedl, et al. (2000). "Successful treatment of a patient suffering from severe acute potassium dichromate poisoning with liver transplantation." *Transplantation* 69(11): 2454-5.
229. Korallus, U., H. Ehrlicher, et al. (1974b). "Trivalent chromium compounds - results of a study in occupational medicine. Part 2. Disease status analysis." *Arb Soz Prev* 9: 76-79. (German).
230. www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7-c3.pdf
231. Lucas JB, Kramkowski RS. 1975. Health hazard evaluation determination report number 74-87-221.
232. Sassi C. 1956. [Occupational pathology in a chromate plant.] *Med Lav* 47(5):314-327. (Italian)).
233. Mancuso, R. F. (1951). "Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II. Clinical and toxicologic aspects." *Industrial Medicine & Surgery* 20(9): 393-407.
234. Kaufman, D. B., W. DiNicola, et al. (1970). "Acute potassium dichromate poisoning. Treated by peritoneal dialysis." *American Journal of Diseases of Children* 119(4): 374-6.
235. Saryan, L. A. and M. Reedy (1988). "Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion." *Journal of Analytical Toxicology* 12(3): 162-4.
236. Sterekhova NP, Zeleneva NI, Solomina SN et al. 1978. [Gastric pathology in the workers of chromium salts industries.] *Gig Trud Prof Zabol* 3:19-23. (Russian).
237. Kaufman DB, DiNicola W, McIntosh R. 1970. Acute potassium dichromate poisoning: Treated by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child* 119:374-376.
238. Loubieres Y, de Lassence A, Bernier M, et al. 1999. Acute, fatal, oral chromic acid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 37(3):333-336.
239. Ellis, E. N., B. H. Brouhard, et al. (1982). "Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning." *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 19(3): 249-58.
240. van Heerden, P. V., I. R. Jenkins, et al. (1994). "Death by tanning--a case of fatal basic chromium sulphate poisoning." *Intensive Care Medicine* 20(2): 145-7.
241. Hay, E., H. Derazon, et al. (2000). "Suicide by ingestion of a CCA wood preservative." *Journal of Emergency Medicine* 19(2): 159-63.
242. Rosenman KD, Stanbury M. Risk of lung cancer among former chromium smelter workers. *Am J Ind Med* 1996; 29:491-500.
243. Soudani N, Troudi A, Bouaziz H, et al. 2011c. Cardioprotective effects of selenium on chromium (VI)induced toxicity in female rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 74(3):513-520.
244. Sharma BK, Singhal PC, Chugh KS. 1978. Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgrad Med J* 54:414-415.
245. Korallus U, Ehrlicher H, Wustefeld E, et al. 1974a. [Trivalent chromium compounds - results of a study in occupational medicine.] *Arb Soz Prev* 9:51-54. (German).
246. Kornhauser C, Wrobel K, Wrobel K, et al. 2002. Possible adverse effect of chromium in occupational exposure of tannery workers. *Ind Health* 40(2):207-213.
247. NTP. 2007. NTP technical report on the toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) administered

- in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. Washington, DC: National Toxicology Program. Toxicity Report Series Number 72. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/TOX72.pdf. October 7, 2008.
248. NTP. 2008. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Washington, DC: National Toxicology Program. NTP TR 546. http://ntp.niehs.nih.gov/files/546_web_FINAL.pdf. August 13, 2008.
249. Thompson CM, Proctor DM, Suh M, et al. 2012. Comparison of the effects of hexavalent chromium in the alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in drinking water: Implications for carcinogenic modes of action. *Toxicol Sci* 125(1):79-90.
250. Thompson CM, Proctor DM, Haws LC, et al. 2011. Investigation of the mode of action underlying the tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to hexavalent chromium. *Toxicol Sci* 123(1):58-70.
251. Kalahasthi R, Rao RHR, Krishna murthy RB, et al. Effect of chromium (VI) exposure on serum amylase activity in chromium plating workers. *Environ Sci Indian* 2007. J 2(1); 1-6.
252. Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, et al. 1986. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium(VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology* 42:219-232.
253. Apel W, Stark D, Stark A, O'Hagan S, Ling J. Cobalt-chromium toxic retinopathy case study. *Doc Ophthalmol*. 2013 Feb;126(1):69-78.
254. Grant, W. M. (1993). "Toxicology of the Eye." 34th ed, Charles C Thomas, Springfield, IL.: pp 398.
255. Mahmoud AA, Karam SH, Abdel-Wahhab MA. Chromium-picolinate induced ocular changes: Protective role of ascorbic acid. *Toxicology*. 2006; 226(2-3): 143-51.
256. Shrivastava R, Upreti RK, Seth PK, Chaturvedi UC. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002; 34(1): 1-7.
257. Borella, P., Manni, S. and Giardino, A. (1990) Cadmium, nickel, chromium and lead accumulate in human lymphocytes and interfere with PHA-induced proliferation. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 4, 87-95.
258. Faleiro, C., Godinho, I., Reus, U. and de Sousa, M. (1996) Cobaltchromium-molybdenum but not titanium-6aluminium-4vanadium alloy discs inhibit human T cell activation in vitro. *Biometals* 9, 321-326.
259. Wang, J.Y., Wicklund, B.H., Gustilo, R.B. and Tsukayama, D.T. (1997) Prosthetic metals impair murine immune response and cytokine release in vivo and in vitro. *J. Orthop. Res.* 15, 688-699.
260. Yucesoy, B., Mirshahidi, S., Yucesoy, C. and Karakaya, A. (1999) In vitro effects of various metals on natural killer cell activity in cultured human lymphocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 21, 599-607.
261. Myslak, M. and Kosmider, K. (1997) Kinetics of cell division in peripheral blood lymphocytes of stainless steel welders. *Med. Pr.* 48, 261-264.
262. Glaser, U., Hochrainer, D., Kloppel, H. and Kuhnen, H. (1985) Low level chromium (VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats. *Arch. Toxicol.* 57, 250-256.
263. Boscolo P, Di Gioacchino M, Bavazzano P, et al. Effects of chromium on lymphocyte subsets and immunoglobulins from normal population and exposed workers. *Life Sci* 1997; 60(16):1319-1325.
264. Mignini F, Tomassoni D, Traini E, et al. Immunological pattern alteration in shoe, hide, and leather industry workers exposed to hexavalent chromium. *Environ Toxicol* 2009; 24(6):594-602.
265. Boscolo, P., Di Gioacchino, M., Sabbioni, E., Di Giacomo, F., Reale, M., Volpe, A.R., Di Sciascio, M.B., Conti, P. and Giuliano, G. (2000) Lymphocyte subpopulations, cytokines and trace elements in asymptomatic atopic women exposed to an urban environment. *Life Sci.* 67, 1119-1126.
266. Katiyar S, Awasthi SK, Srivastava JK. 2009. Effect of chromium on the level of IL-12 and IFN-gamma in occupationally exposed workers. *Sci Total Environ* 407(6):1868-1874.
267. Mignini F, Streccioni V, Baldo M, et al. 2004. Individual susceptibility to hexavalent chromium of workers of shoe, hide, and leather industries. Immunological pattern of HLA-B8,DR3-positive subjects. *Prev Med* 39(4):767-775.
268. Bruynzeel, D.P., Hennipman, G. and Van ketel, W.G. (1988) Irritant contact dermatitis and chromium passivated metal. *Contact Dermatitis* 19, 175-179.
269. Hansen MB, Menne T, Johansen JD. 2006a. Cr(III) and Cr(VI) in leather and elicitation of eczema. *Contact Dermatitis* 54(5):278-282.
270. Hansen MB, Menne T, Johansen JD. 2006b. Cr(III) reactivity and foot dermatitis in Cr(VI) positive patients. *Contact Dermatitis* 54(3):140-144.
271. Athavale P, Shum KW, Chen Y, et al. 2007. Occupational dermatitis related to chromium and cobalt: Experience of dermatologists (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) in the U.K. over an 11year period (1993-2004). *Br J Dermatol* 157(3):518-522.
272. Bock M, Schmidt A, Bruckner T, et al. 2003. Contact dermatitis and allergy: Occupational skin disease in the construction industry. *Br J Dermatol* 149(6):1165-1171.
273. Vasant, C., Balamurugan, K., Rajaram, R. and Ramasami, T. Apoptosis of lymphocytes in the presence of Cr(V) complexes: role in Cr(VI)-induced toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 285, 1354-1360.
274. Lieberman, H. (1941). "Chrome ulcerations of the nose and throat." *New Engl J Med*(225): 132-133.
275. Hathaway, G. J., N. H. Proctor, et al. (1996). *Chemical Hazards of the Workplace*, 4th ed, Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY.
276. Wang TC, Jia G, Zhang J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency and elevated plasma total homocysteine in workers with chronic exposure to chromate. *Occup Environ Med.* 2011; 68(12): 870-5.
277. Moschandreas DJ, Karuchit S, Berry MR, et al. 2002. Exposure apportionment: Ranking food items by their contribution to dietary exposure. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12:233-243.
278. IOM. 2001. Chromium. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron,

- manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc (2000). A Report of the Panel on Micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and uses of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. Washington, DC: Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy Press, 197-223.
279. Sunderman FW, Hopfer SM, Swift T, et al. 1989. Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses. *J Orthop Res* 7:307-315.
280. Takagi Y, Matsuda S, Imai S, et al. 1986. Trace elements in human hair: An international comparison. *Bull Environ Contam Toxicol* 36:793-800.
281. Caglieri A, Goldoni M, Acampa O, et al. 2006. The effect of inhaled chromium on different exhaled breath condensate biomarkers among chrome-plating workers. *Environ Health Perspect* 114(4):542-546.
282. Muttamara S, Leong ST. 2004. Health implication among occupational exposed workers in a chromium alloy factory, Thailand. *J Environ Sci* 16(2):181-186.
283. Li P, Li Y, Zhang J, Yu SF, Wang ZL, Jia G. Establishment of a reference value for chromium in the blood for biological monitoring among occupational chromium workers. *Toxicol Ind Health*. 2015 May 5. pii: 0748233715580227.
284. Chang F, Wang S, Huang Y, et al. 2006. Biomonitoring of chromium for residents of areas with a high density of electroplating factories. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 16(2):138-146.
285. Drew D, Izuchukwu IS, Tucker P. Case Studies in Environmental Medicine: Chromium Toxicity, U.S.D.o.H.a.H. Resources, Editor. 2000, Agency for Toxic Substances And Disease Registry, Division of Toxicology an Environmental Medicine. TURI- Toxics Use Reduction Institute, University of Massachusetts Lowell. updated 23 Sept 2008. Available from: www.turi.org/library/turi_publications/five_chemicals_study/final_report/chapter_6_hexavalent_chromium.
286. Geller, R. (2001). "Chromium." In: *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. Sullivan, JB, Jr. and Krieger, GR, editors. 2nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
287. Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. 1998. Chromium. In: *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Sanders Company, 794-795.
288. Schonwald S. 2004. Chromium. In: Dart RC, ed. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 415-417.
289. Nadig RJ. 1994. Cadmium and other metals and metalloids. In: Goldfrank LR, Weisman RS, Flomenbaum NE, et al., eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 5th ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1063-1069.
290. Leikin JB, Paloucek FP, eds. 2002. In: *Leikin and Paloucek's poisoning and toxicology handbook*. 3rd ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc., 372-379.
291. Korallus U, Harzdorf C, Lewalter J. Experimental bases for ascorbic acid therapy of poisoning by hexavalent chromium compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 53: 247-256, 1984.
292. Chromium Toxicity Treatment and Management. Case Studies in Environmental Medicine 2008; Available from: www.atsdr.cdc.gov/csem/chromium/treatment_management.html).
293. KoBaciski Z, Kostrzewski P, Kruszewska S, Raniewska G, Mielczarska J. Acute potassium dichromate poisoning: a toxicokinetic case study. *J Toxicol Clin Toxicol* 37: 785-791, 1999.
294. Baresic M, Gornik I, Radonic R, Zlopasa O, Gubarev N, Gasparovic V. Survival after severe acute chromic acid poisoning complicated with renal and liver failure. *Intern Med*. 2009;48(9):711-5.
295. Xiang J, Sun Z, Huan JN. Intensive chromic acid burns and acute chromium poisoning with acute renal failure. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(13):2071-3.
296. Schiffel H, Weidmann P, Weiss M, Massry SG. Dialysis treatment of acute chromium intoxication and comparative efficacy of peritoneal versus hemodialysis in chromium removal. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7: 28-35.
297. Kelly WF, Ackrill P, Day JP, et al. 1982. Cutaneous absorption of trivalent chromium: Tissue levels and treatment by exchange transfusion. *Br J Ind Med* 39:397-400.
298. Stift A, Friedl J, Langle F, Berlakovich G, Steininger R, Muhlbacher F. Successful treatment of a patient suffering from severe acute potassium dichromate poisoning with liver transplantation. *Transplantation* 69: 2454-2455, 2000.
299. Reynolds M, Zhitkovich A. 2007. Cellular vitamin C increases chromate toxicity via a death program requiring mismatch repair but not p53. *Carcinogenesis* 28(7):1613-1620.
300. Shi X, Dong Z, Dalal NS, et al. 1994. Chromate-mediated free radical generation from cysteine, penicillamine, hydrogen peroxide, and lipid hydroperoxides. *Biochim Biophys Acta* 1226:65-72.
301. Stearns DM, Courtney KD, Giangrande PH, et al. 1994. Chromium (VI) reduction by ascorbate: Role of reactive intermediates in DNA damage in vitro. *Environ Health Perspect* 102:21-25.
302. Banner W, Koch M, Capin M, et al. 1986. Experimental chelation therapy in chromium, lead, and boron intoxication with N-acetylcysteine and other compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 83:142-147.
303. Sata F, Araki S, Murata K, et al. 1998. Behavior of heavy metals in human urine and blood following calcium disodium ethylenediamine tetraacetate injection: Observations in metal workers. *J Toxicol Environ Health*, A 54(3):167-178.
304. Blankenship LJ, Carlisle DL, Wise JP, et al. 1997. Induction of apoptotic cell death by particulate lead chromate: Differential effects of vitamins C and E on genotoxicity and survival. *Toxicol Appl Pharmacol* 146:270-280.
305. Little MC, Gawkrödger DJ, Macneil S. 1996. Chromium- and nickel-induced cytotoxicity in normal and transformed human keratinocytes: An investigation of pharmacological approaches to the prevention of Cr(VI)-induced cytotoxicity. *Br J Dermatol* 134:199-207.
306. Wise SS, Holmes AL, Ketterer ME, et al. 2004. Chromium is the proximate clastogenic species for lead chromate-induced clastogenicity in human bronchial cells. *Mutat Res* 560:79-89.
307. Sugiyama M. 1991. Effects of vitamins on chromium(VI)-induced damage. *Environ Health Perspect* 92:63-70.

308. Siegel NJ, Gaudio KM, Katz LA, et al. 1984. Beneficial effect of thyroxin on recovery from toxic acute renal failure. *Kidney Int* 25:906-911.

309. Bradberry, S. M. and J. A. Vale (1999). "Therapeutic review: is ascorbic acid of value in chromium poisoning and chromium dermatitis?" *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 37(2): 195-200.

310. Kelly, W. F., P. Ackrill, et al. (1982). "Cutaneous absorption of trivalent chromium: tissue levels and treatment by exchange transfusion." *British Journal of Industrial Medicine* 39(4): 397-400.

311. HSDB (2000). "Hazardous Substances Data Bank." National Library Of Medicine. Bethesda, MD, Thomson Micromedex, CO.

BÖLÜM-6: KURŞUN

İbrahim Koruk^a

6.1. Genel Özellikler

Mavimsi beyaz bir metal olan kurşun (Pb), çok yumuşak, korozyona karşı çok dayanıklı ve zayıf bir iletkenidir. Kurşun, yer kabuğunda az miktarda bulunan doğal olarak oluşan bir metaldir. Nadiren element şeklinde bulunur¹. Yer kabuğunda sıklıkla sülfür bileşiği galen (PbS) ve daha az oranda anglezit (PbSO₄), seruzit (PbCO₃) ve minium (Pb₃O₄) olarak görülür. Kurşun cevheri, cevher hazırlama (ezme, öğütme ve zenginleştirme işlemlerini içeren), eritme, cüruf alma ve arıtma işlemleri ile rafine metale işlenir². 2014 yılında tüm dünyada rafine edilmiş kurşun üretimi 10.6 milyon metrik ton olmuştur. Çin ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 2014 yılında kurşun üretiminin %45'ini gerçekleştirmiştir³.

Bol bir element olmamakla birlikte cevher yataklarına kolayca erişilebilir ve tüm yerkürede bulunur. Korozyona dirençliği, yoğun yapısı ve düşük erime noktası gibi özellikleri sanayide çok kullanılabilir hale getirmiştir. Kurşun 327 °C'de erir, 550 °C'de buharlaşmaya başlar ve 1740 °C'de kaynar^{1,4,5}. İnorganik (metalik) kurşun en çok akümülatör yapımında kullanılır⁶. En önemli organik kurşun bileşikler tetraetil kurşun ve tetrametil kurşundur. Organik olanlar petrol endüstrisi tarafından oktan yükseltici olarak katılmış ancak daha sonra terk edilmiştir⁶. Bunlar suda erimezler, fakat organik çözücülerde ve yağlarda kolay erirler⁷.

Düşük erime noktası, döküm kolaylığı, yüksek yoğunluk, yumuşaklık, dövülebilirlik, düşük mukavemet, imalat kolaylığı, asit direnci, sülfürik asit ile elektrokimyasal reaksiyon ve hava- su- toprakta kimyasal kararlılık göstermesi ticari olarak önemini arttırmıştır.

Kurşun, öncelikle insan faaliyetlerinin bir sonucu olarak çevreye dağılabilmektedir. Havaya salındıktan sonra toprağa çökmeden önce uzun mesafelere taşınmakta, yağmur veya yerçekimi etkisi ile toprağa çökelebilmektedir. Toprağa çökeldikten sonra da genellikle toprak parçacıklarına yapışmakta, buradan da yeraltı suyuna taşınabilmektedir. Ancak, yeraltı suyuna giren kurşun miktarı kurşun formuna ve toprağın yapısına göre de değişiklik göstermektedir. Kurşun bileşiklerinin sudaki çözünürlüğü pH, sertlik, tuzluluk ve organik madde varlığından etkilenmekte, yumuşak, asidik suda en yüksek çözünürlüğe ulaşmaktadır^{1,4}.

ABD'de 2014 yılında kurşun tüketiminin %88'i kurşun-asit batarya endüstrisinde gerçekleşmiştir ve 70'den fazla şirket tarafından kurşun kullanılarak mühimmat, yapı-inşaat malzemeleri, güç ve iletişim kablosu için kaplama, kurşun-asit akümülatör yapımı, seramik yapımı, kimyasal üretimi, cam ve pigment yapımı, inşaat, elektronik bileşenler ve aksesuarlar, metal kaplar ve motorlu taşıtlarda lehim işlemleri gerçekleştirilmiştir³.

^a Prof. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

Sağlıkla ilgili endişeler nedeniyle boyalarda, seramik ürünlerde, boru lehimlerinde kurşun kullanımı önemli ölçüde azaltılmıştır. Otomobil benzinine katkı maddesi olarak kurşun kullanımı pek çok ülkede yasaklanmıştır¹.

6.2. Maruz Kalım

Kurşuna maruz kalma riski, kurşunla ilgili işlerde çalışanlarda ve bu işçilerle aynı evde yaşayan aile üyelerinde yüksektir. Bunun dışında, kurşun boyalı ve kurşunlu su sistemleri olan eski konutlarda yaşayanlar, bu konutlara çok sık ziyaret yapanlar, kurşunlu benzinin yasal olarak kullanıldığı dönemlerdeki yüksek trafikli alanlarda yaşayanlar; kurşunun üretildiği veya atıldığı yerlerin yakınında yaşayanlar da yüksek düzeyde maruz kalma riski altındadır^{1,8}. Bunun dışında tütün kullananlarda, ikinci el sigara dumanına maruz kalanlarda, kurşun içeren oyuncakların ağızdan alınması-yutulması, kurşun içeren şeker ve folklorik ilaçların tüketiminde de önemli düzeyde kurşun maruz kalımı bildirilmektedir^{1,9}.

Toplumda meslek dışı maruz kalma genellikle oral yolla olurken, mesleki maruz kalma genellikle solunum yolu ile olmaktadır. Öte yandan, solunum yolu ile alınan >2.5µm kurşun partikülleri nazofaringeal ve trakeabronşiyal bölgelerde birikmekte, mukosilier aktivite ile yemek borusuna aktarılabilen ve yutulabilmektedir. Ayrıca, organik kurşun bileşiklerinin ciltten emildiği de bildirilmektedir⁴.

ABD nüfusu için 1980'lerden önce, kurşunlu benzin kullanımından kaynaklı kurşun emisyonları genel maruz kalımın ana kaynağı olarak kabul edilmekteydi. Nitekim aerosol kurşun, yüzeylerde ve gıda bitkileri üzerinde biriktikten sonra solunabilir veya yutulabilir hale gelmektedir. Zaman içinde yetişkinlerdeki kurşun maruz kalımı mesleki veya eğlence/hobi amaçlı faaliyetlerle sınırlı olma eğilimine geçmiştir. 2016 yılında kurşuna maruz kaldığı bilinen yetişkinlerin %90.3'ünün meslek kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Bu yetişkinlerin çoğu imalat, inşaat, madencilik ve hizmet sektörlerinde istihdam edilmiştir¹⁰. Ancak, çocuklar için birincil maruz kaynağı kaynağı olarak bozulmuş kurşun bazlı boyalardan ve çeşitli kaynaklardan kurşun bulaşan yüzey tozları hala önemini korumaktadır¹¹. Küçük çocuklar, yüzey tozlarının yutulmasına katkıda bulunan el-ağız aktivitesi nedeniyle kurşun maruz kalımına karşı özellikle savunmasızdırlar¹². Çocukluk Kan Kurşun Surveyans Sistemi'ne (Child Blood Lead Survey - CBLS) göre beş yaşından küçük ve kan kurşun düzeyleri 5–9 µg/dL arasında olan çocukların oranı 2010 yılında yüz binde 448 iken 2014 yılında yüz binde 148 olmuştur. Yıllara göre etkilenim azalmakla birlikte hala yüksek olduğu gözlenmektedir. Kan kurşun düzeyi 10 µg/dL ve üzerinde bulunan çocuklarda azınlık olma, farklı etnik kökenden olma, 1950'lerden önce inşa edilen evlerde ikamet etme, ailesinin düşük gelirli olması gibi bilinen risk faktörleri de daha yaygın görülmektedir¹³. Kurşun, çeşitli yiyecek ve baharatlarda tespit edilmektedir. Toprakta bitkilere alım veya bitki yüzeyleri üzerinde atmosferik birikim yoluyla gıdaya bulaşabilmekte oradan pazara ve mutfaka taşınabilmektedir. Yine, işleme ve mutfak hazırlığı sırasında da bulaşabilmektedir. Kurşunlu benzin yasağı ve 1980'lerde lehimli olmayan gıda kutularının kullanıma sokulması ile diyetdeki kurşun seviyelerinde büyük düşüşler olmuştur. FDA (Food and Drug Administration), bebekler tarafından yaygın olarak tüketilen gıda örneklerinde de önemli düşüşler tespit etmiştir¹⁴.

Kurşun, hava, su ve toprak dahil olmak üzere çok geniş bir alanda birçok farklı kimyasal formda bulunabilmektedir. Kurşunun çevreye taşınması çeşitli süreçlerin bir etkileşimidir. Ancak, burada da en büyük rol atmosferik olaylara bağlanmaktadır. Küresel atmosferik kurşun birikimi 1970'lerde zirve yaptıktan sonra zaman içinde azalmasına rağmen oluşan birikintiler hala çevrededir ve çevre bölmeleri arasında taşınabilmektedir. Kurşun, hava, su ve toprak arasında ayrışma, akış, yağış, tozun kuru birikmesi ve akarsu akışı gibi doğal kimyasal ve fiziksel işlemlerle sürekli olarak aktarılmaktadır. Toprak, kurşun için pasif bir depo değildir. Toprakta ya da yol tozunda biriken kurşun farklı faktörlerle havaya karışıp tekrar hareket edebilmektedir¹⁵. Kurşun seviyeleri Amerika Birleşik Devletleri'nin havasında birkaç on yıldır giderek düşmektedir. EPA'ya (The Environmental Protection Agency) göre, 2000'den bu yana yaklaşık %94'lük bir azalma olmuştur. Azalma, 0.25 µg/m³'lerden 0.05 µg/m³'lere hatta daha da aşağılara düşmüştür¹⁶.

EPA Toksik Salım Envanteri'ne (EPA TRI - Toxic Release Inventory) göre, ABD'de 2015 yılında havaya 4252 tesisten 45 bin 181 kg kurşun ve 3873 tesisten 131 bin 571 kg kurşun bileşiği, suya 8448 kg kurşun ve 280 bin 920 kg kurşun bileşiği, toprağa 5 milyon 601 bin 245 kg kurşun ve 245 milyon 969 bin 190 kg kurşun bileşiği bırakılmıştır. Ayrıca, 33 bin 261 kg ve 162 bin 751 kg kurşun ve kurşun bileşiği yer altına enjekte edilmiştir. Günümüzde, demir-çelik üreticilerini ve eritme işlemlerini içeren ana metal sektörü kurşun emisyonunun çoğundan sorumludur. 2015 yılında yüzeysel su kaynaklarına kurşun salınımı gerçekleştiren sanayi sektörleri sırası ile kimyasal üreticileri (%27), kağıt sanayi (%25), metal sanayi (%18), ulaşım ekipmanı sanayi (%12), fabrikasyon metal sanayi (%7) ve elektrikli araç üreticileri'dir (%3). Kurşun bileşiklerinin yüzeysel su kaynaklarına salınmasına en çok metal madenciliği (%32), kağıt sanayi (%31), elektrikli araç üreticileri (%15), metal sanayi (%9), kimyasal sanayi (%5), fabrikasyon metal sanayi (%4) ve petrol sektörü (%3) neden olmuştur¹⁷.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1978 öncesi yapılan eski evler çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu evlerde kullanılan yoğun kurşun içerikli boyalar duvarlardan dökülerek ya da toz haline gelerek kurşun temasını arttırmaktadır¹⁸. Böyle alanlarda zaman geçirmek ve kurşunla kirlenen toprakla çok sık temas etmek bu metalin alımını kolaylaştırmaktadır. Cincinnati prospektif kurşun çalışmasında, kamu ya da özel düşük ve orta gelirli konutların kurşun konsantrasyon aralıkları boyalı iç duvarlarda 0.1-35 mg/cm², iç ev yüzey tozunda 0.04-39 mg/m² ve 72-16200 µg/g, iç ev tozunda 0.0040-60 mg/m²/30 gün, dış toz kazıntılarında 20-108000 µg/g ve çocukların ellerindeki tozda 1-191 µg olarak belirlenmiştir¹⁹. Yine suyun aşındırıcı etkisi ile bu evlerde ya da eski su dağıtım sistemlerinde kurşun borulardan veya kurşun lehimli bağlantılardan kaynaklı bölgesel olarak su kurşun konsantrasyonları artabilmektedir²⁰.

Yine bazı sağlık bakım ürünleri, saç boyaları ve geleneksel ilaçlarla da kurşun teması bildirilmiştir¹. Yanlış sırlanmış seramik kap ve tabaklar aracılığı ile de gıdalara bulaşabilmektedir. Bir diğer bulaşma yolu ise hobilerdir. Döküm mühimmat yapımı, balıkçılık ağırlıkları ve vitray yapımında kurşun kullanılırken, bazı yarış arabalarında, uçaklarda ve arazi araçlarında da kurşunlu benzin kullanılmaktadır⁴.

ABD'de çevreyi kirleten en önemli kurşun kaynağı olarak kurşunlu yakıtların yanması sonucu ortaya çıkan emisyonlar gösterilmektedir. Bu yakıtlardan kaynaklanan emisyonlar, 1973 yılında kullanımdan kaldırılana ve 1995 yılında yasaklanana kadar devam etmiştir. Özel bir durum olarak, kurşunlu akaryakıtlar NASCAR ulusal otomobil yarışlarında da 2008 yılına kadar kullanılmıştır²¹.

Mesleki olarak, kurşun eritme-madencilik-rafinaj endüstrileri, akü üretim tesisleri, çelik kaynak veya kesme işlemleri, inşaat, radyatör tamiri yapılan atölyelerde ve alevle kurşun lehimi gerektiren diğer endüstrilerde de potansiyel olarak yüksek düzeyde kurşun oluşabilmektedir⁴.

Organik kurşunun solunmasını takiben inorganik olarak biriken kurşunun yaklaşık %95'i emilir. İnorganik kurşunun sindirim sisteminden emilimi ise maruz kalan bireyin fizyolojik durumuna ve kurşun bileşiğinin türüne göre değişiklik gösterir. Örneğin, emilim çocuklarda %40-50 ile yetişkinlerden (%3-10) daha yüksektir. Açken daha fazla emilirken sindirim sisteminde gıda varlığında emilim azalmaktadır. Toprakta emilimi, çözülmüş kurşunun emiliminden daha azdır. Vücuttaki toplam kurşun miktarının çoğunluğu kemiklerde ve dişlerde bulunmaktadır. Bu dağılım yaklaşık olarak yetişkinlerde %94, çocuklarda %73'tür. Kurşun kanda aylarca, kemiklerde ise on yıllarca kalabilmektedir. Maruz kalma yolundan bağımsız olarak da idrar ve dışkı ile atılmaktadır⁴. Kurşun için en yaygın dahili doz ölçümü, kandaki kurşun konsantrasyonudur ($\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak ifade edilir). Bu, esas olarak maruz kalınan birkaç aylık bir geçmişi yansıtır¹. ABD'de kandaki kurşun seviyeleri 1-5 yaş arası çocuklar için $0.76 \mu\text{g}/\text{dL}$, 20 yaş üstü yetişkinler için $0.92 \mu\text{g}/\text{dL}$ olarak bildirilmektedir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) referans kan kurşun düzeyini $5 \mu\text{g}/\text{dL}$ olarak bildirmektedir²².

Kanda kurşun analizi, son maruz kalmayı yansıtmaması açısından kullanılan en yaygın ve doğru yöntemdir. Kemik kurşun düzeyi kümülatif maruz kalımı gösteren bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Vücutta tutulan kurşunun çoğunun kemikte kalması temeline dayanarak uzun süreli maruz kalmayı göstermek için kemikte doğrudan non-invaziv ölçümler kullanılabilir. Bunların yanı sıra, kurşun maruz kalımını değerlendirmek için idrarda ve saçta kurşun ölçümleri de yapılabilmekle birlikte yeterince güvenilir değildir^{1,4}.

ABD'de 2008-2010 yıllarında toplanan örneklerde ortalama hava kurşun seviyesi $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ olarak ölçülmüştür. Toprağın doğal kurşun içeriği tipik olarak 10 ile $30 \mu\text{g}/\text{g}$ arasında ölçülmektedir. Bununla birlikte, toprağın üst katmanlarındaki kurşun seviyeleri, insan faaliyetlerine bağlı olarak atmosferik partiküllerin birikmesi nedeniyle büyük ölçüde değişebilmektedir. Yine yer üstü olaylara ve insan faaliyetlerine bağlı olarak yüzey ve yeraltı sularındaki kurşun seviyeleri değişkenlik gösterebilmektedir. Son ABD yüzey suyu ortalama konsantrasyonlarının $4 \mu\text{g}/\text{L}$ olduğu bildirilmiştir⁴. Çevresel maruz kalım bir ömür boyu insanları etkilemektedir. Çevresel ölçümler, maruz kalma yollarının saptanması açısından dikkate alınmalıdır. Ancak, bireysel kurşun maruz kalım değerlendirmesi, kurşun toksisitesi üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar dikkate alınarak harici maruz kalımlardan (su veya havadaki kurşun konsantrasyonu veya oral alınan doz) ziyade dahili maruz kalımın ölçümüne dayanmaktadır¹.

6.3. Sağlık Etkileri

Kurşunun insanlar üzerindeki toksisitesi 2000 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. İlk epidemiyolojik çalışmalar yüksek mesleki maruz kalımla ilişkili akut toksisiteye odaklanmıştır. Kurşunun sağlığa etkilerini değerlendiren literatür oldukça geniştir. Yetişkinler, çocuklar, bebekler dahil olmak üzere insanlarda geniş bir veri tabanı içermektedir. Ayrıca, kurşunun toksikokinetik mekanizmalarının gösterildiği çok sayıda hayvan çalışmaları da bulunmaktadır.

Son birkaç on yılda, özellikle çocuklarda 10 µg/dL'nin altında kan kurşun düzeyi ile sonuçlanan düşük seviyeli çevresel maruz kalımın dahi olumsuz sağlık etkileri ile ilişkili olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Nörolojik, renal, kardiyovasküler, hematolojik, immünolojik, üreme ve gelişimsel bozukluklar gibi olumsuz etkilerin çok düşük kan kurşun düzeylerinde dahi (≤ 5 µg/dl) meydana geldiği belirtilmektedir¹. Sağlık etkilerinin belirlenmesinde doz, maruz kalma süresi ve maruz kalma yolu belirleyici faktörlerdir. Bu nedenle kurşunla ilgili kesin bir riskli düzey söylemek henüz mümkün değildir⁴. CDC, "çocuklarda güvenli kan kurşun düzeyi tespit edilmedi" diyerek bu noktaya dikkat çekmektedir. Nitekim CDC, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Sürveyansı (NHANES – National Health and Nutrition Examination Surveys) 2007–2009 ve 2009-2010 verilerine dayanarak referans değerini 5 µg/dL olarak belirtmektedir²².

Kurşun, insan vücudundaki hemen her organı ve sistemi etkileyebilen bir yapıdadır. Bu organ etkilenimi kan kurşun seviyesi 10 µg/dL'nin altında gözlenmektedir. Özellikle çocuklar daha fazla etkilenmektedir. Bu etkilenimde temel kaynağın kurşun bazlı boyalar olduğu ileri sürülmektedir. Maruz kalım intrauterin, bebeklik ya da çocukluk döneminde olabilmektedir. Bebekler intrauterin dönemde maternal kurşun yükünden etkilenirken, anne sütü alımıyla kurşun almaya devam etmektedir. Büyüme ile birlikte, çocukluk döneminde el ağız davranışı gibi dezavantajlı bir davranışa bağlı olarak kurşun tozları ile temas artmaktadır. Yine, fizyolojik ve beslenme farklılıkları çocukların yetişkinlere kıyasla gastrointestinal sistemden kurşun emilimi daha fazla olmaktadır¹. Bunun sonucunda nörolojik gelişim, nörodavranışsal bozukluklar, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, büyüme geriliği, gecikmiş cinsel olgunlaşma gibi pek çok sağlık sorunu gözlenebilmektedir⁴.

6.3.a. Akut Toksik Etkiler

Akut kurşun toksisitesi, nöbetler, koma ve ölüme yol açabilen karın ağrısı/kolik, kusma, kabızlık, periferik nöropati, serebral ödem ve ensefalopati semptomları ile karakterize bir tablodur. Ancak, veriler akut toksisiteye yönelik bir doz-yanıt ilişkisi kurmak için yeterli değildir²³.

6.3.b. Nörolojik Etkiler

Kurşunun nörolojik etkileri, bebeklerde ve çocuklarda nörolojik işlevlerde ömür boyu azalmaya neden olabildiği için en büyük endişe kaynağıdır¹. Saptama yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak kandaki farklı konsantrasyonlarda entelektüel işlev bozukluklarının azalarak da olsa devam ettiği gözlenmekle birlikte bu olumsuz etkiler için kesin bir eşik değeri söylemek zordur¹⁸. Sinir sistemi ana hedef yapılardan birisidir. Bilişsel işlev bozuklukları, davranış bozuklukları nöromotor ve nöro-duyusal fonksiyon bozuklukları gözlenebilmektedir.

Çocuklarda büyüme ve gelişme sorunları, her iki cinsiyette de ergenlikte gecikme gözlenmektedir⁴.

Çocuklarda, kurşun kan düzeyi ≤ 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'de; bilişsel işlevin bozuklukları, öğrenimi engelleyecek düzeyde ruh hali ve davranış bozuklukları, dikkat eksikliği, hiperaktivite, otistik davranışlar, ince ve kaba motor becerilerinde azalma, görme ve işitme kaybı gibi motor ve duyuşsal fonksiyon değışikliklerine neden olduğu belirtilmektedir. Kan kurşun düzeyi 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin üzerinde ise yukarıdakilere ek olarak, görsel uyarılmış potansiyeller, periferik nöropati, ensefalopati de eklenmektedir. Bazı çalışmalar çocukluktaki maruz kalımın yetişkinlerdeki sorunların nedeni olabileceğini belirtmektedir¹.

Erişkinlerde de artan kurşun düzeyi ile semptomlar arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Kan düzeyi ≤ 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altındaki maruz kalımda dikkat, hafıza ve öğrenmeyi de içeren bilişsel işlevlerde azalma, tepki süresinde ve yürüme hızında azalma, titreme, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) riskinde artış, anksiyete, depresyon ve şizofreniye benzer duygudurum ve davranış değışiklikleri olmaktadır. Kan kurşun düzeyi 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin üzerinde ise ek olarak beyin hacminde azalma, beyin nörokimyasında değışiklikler, bilişsel işlev azalması, motor ve duyuşsal fonksiyon değışiklikleri, periferik sinir iletim hızında azalma da gözlenebilmektedir¹. Kan kurşun düzeyi ve nörolojik etkileri ile ilgili çalışmalar daha çok olmakla birlikte, kurşun kemik düzeyi ile nörolojik bozukluklar arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır^{4,24,25}.

6.3.c. Böbrek Etkileri

Kan kurşun düzeyi 10–50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ arasında böbrek hasarı ve böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Hatta kan kurşun düzeyi 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altında dahi bu etkilenimin olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Böbrek fonksiyon bozuklukları kendini proteinüri, organik anyon ve glikozun taşınmasının bozulması ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi olarak göstermektedir. Kan kurşun düzeyi 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin üzerinde proksimal tübüler nefropati, glomerüler skleroz, interstisyel fibroz ve tübüler nekroz ile karakterize nefrotoksisiteye neden olurken diğerk yandan bozulan böbrek fonksiyonları vücuttaki kurşun yükünün artmasına neden olmaktadır¹.

6.3.d. Kardiyovasküler Etkiler

Olumsuz kardiyovasküler sistem etkileri genellikle 5-50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ arasındaki kan kurşun düzeylerinde görölmektedir. Kan basıncı üzerindeki etkiler, en fazla çalışılan kardiyovasküler sonuçtur. Kan kurşun düzeyi 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altında dahi sistolik ve diyastolik kan basıncı artışını gösteren kanıtlar vardır¹. Çocuklarda ve gebelerde de kan basıncı artışı olduğundan bahsedilmektedir. Kan kurşun düzeyinin ikiye katlanmasına paralel olarak kan basıncının 0.6-1 mmHg arttığı belirtilmektedir²⁶. Diğerk kardiyovasküler etkiler arasında hipertansiyon, ateroskleroz, kalp iletiminin bozulması bulunmaktadır. Dolayısı ile kardiyovasküler hastalığa bağılı mortalite riski de artmaktadır¹. Düşük seviyeli çevresel kurşun maruz kalımının dahi kardiyovasküler hastalık mortalitesi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir²⁷.

6.3.e. Hematolojik Etkiler

Kurşun'a maruz kalma, delta-aminolevulinik asit dehidrataz (δ -ALAD) enziminin inhibisyonu yoluyla hem sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Bu doza bağılı olarak artan

bir etkidir. Kan kurşun düzeyi 10 µg/dL'nin altında kan hemoglobininde azalma gözlenir ancak; bu etkilenim biyolojik olarak önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır. Kan kurşun düzeyi arttıkça kan hemoglobin düzeyi daha da düşerken, eritrosit membran fragilitesi de artarak eritrosit yıkımını hızlandırır ve aneminin gelişmesine neden olur. Kurşunun eritrosit enzimlerinden pirimidin 5'-nükleotidaz ve eritrosit zarı enzimi Ca/Mg ATPaz aktivitesini azaltarak ve plazma eritropoietin seviyesini düşürerek de etkili olduğunu dile getiren az sayıda çalışma da bulunmaktadır¹.

6.3.f. İmmunolojik Etkiler

Kan kurşun düzeyi 10 µg/dL'nin altında olduğu durumlarda dahi çocukların ve yetişkinlerin bağışıklık sistemlerini bozabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Hayvan modellerinde ve izole bağışıklık hücrelerinde yapılan daha kapsamlı çalışmalarla da tutarlı olarak kurşunun hümmoral ve hücre aracılı bağışıklık sistemlerini bozabileceği, duyarlılık artışı, otoimmünite ve inflamasyona yol açabileceği gösterilmiştir¹⁵.

6.3.g. Erkeklerde Üreme Etkileri

Kan kurşun düzeyinin 10 µg/dL'nin altında olmasının spermelere zarar verdiği (azalmış sperm sayısı, konsantrasyon, motilite ve canlılık ve olgunlaşmamış sperm konsantrasyonu ve morfolojik olarak anormal sperm yüzdesi) gözlenirken, 10 µg/dL'de etkiler daha belirginleşmektedir. Üreme hormonları (testosteron, östradiol, luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH)) üzerinde kurşunun neden olduğu etkiler kesin olarak tespit edilmemiştir. 10 µg/dL'nin üzerindeki seviyelerde ise testislerde fertilitate azalması ve histopatolojik hasar dahil olmak üzere daha ciddi etkilere ait kanıtlar bulunmaktadır¹.

6.3.h. Kadınlarda Üreme Etkileri

Kadınlardaki etkileri gösteren çalışmalar erkeklere göre daha azdır. Kan kurşun düzeyi 10 µg/dL'nin altındaki çalışmalarda serum estradiol, LH ve FSH hormon düzeylerinde değişiklikler, doğurganlıkta azalma, spontan düşüklerde ve erken doğumlarda artış, menopoz yaşının düşmesi gözlenmektedir. Ancak, daha kesin sonuçlar elde etmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹.

6.3.i. Gelişim Bozuklukları

Nörolojik olanlar dışındaki gelişimsel etkilerin anne ya da göbek kordonu kanı kurşun düzeyinin ≤10 µg/dL'nin altında başladığını söylemek mümkündür. Bazı çalışmalar ağırlık, uzunluk, baş çevresi ölçülerinin doğumda beklenenden daha düşük olduğunu, büyüme izleminde ağırlık, boy, baş çevresi, gövde uzunluğu, bacak uzunluğu, kol uzunluğu, vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümlerin düşük seyrettiğini, hem erkek hem de kadın ergenlerde ergenlik sürecinin geciktiğini belirtmektedir. Bu sonuçların dozla ilişkisini söylemek güç olmakla birlikte, doğum ağırlığının dozla birlikte arttığını söylemek mümkündür¹.

6.3.j. Diğer Sağlık Etkileri

Yeterli veri olmamakla birlikte kurşunun başka doku ve organ sistemlerindeki etkileri de bildirilmektedir. Kurşuna maruz kalma ile azalmış akciğer fonksiyonu, artmış bronşiyal hiperaktivite, astım ve obstrüktif akciğer hastalığını tarifleyen belirtiler gözlenmiştir. Kurşuna maruz kalan yetişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalar tiroid fonksiyonu, kortizol seviyeleri, D vitamini düzeyleri ve serum büyüme faktörleri üzerinde olumsuz etkiler

gösterdiği bildirilmektedir. Sonuçlar tutarlı bir etki örüntüsü göstermese de tiroid fonksiyonu üzerindeki etkiler en çok incelenen etkidir. Karaciğer etkilerinin çoğu kan kurşun düzeyi 10 µg/dL'nin üzerinde olan çalışanlarda yapılmıştır. Birçok çalışmada, karaciğer enzimleri plazma seviyelerinde değişim olduğunu belirtmektedir. Ancak, tutarlı bir etki modeli gözlenmemiştir. Artmış safra kesesi duvar kalınlığı kurşun ile ilişkilendirilmiştir. Gastrointestinal kolik, kurşun zehirlenmesinin baskın bir klinik semptomudur. Çalışmalarca 8-100 µg/dL arasında değişen kan kurşun düzeyi ile ilişkili ağrı, bulantı, kusma, ishal ve / veya kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar olduğunu belirtmektedir. Yetişkinlerde maküler dejenerasyon ve katarakt riskinde artış ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Yetişkinlerde ve çocuklarda artmış kemik metabolizması ve kemik kaybı (periodontal kemik kaybı, diş kaybı, periodontal hastalık, diş çürüğü) gibi etkiler gözlenmektedir¹.

Kan kurşun düzeyi 10 µg/dL'de, tüm kanserler ve akciğer kanseri için artan riskten bandedilmektedir. 10 µg/dL'nin üzerine çıktığında özelde solunum yolu, mide, bağırsak, gırtlak ve glioma gibi kanserlerde, genelde ise tüm kanserlerde görülme riskinde artış olduğu vurgulanmaktadır. Sigara içme durumu, ailede kanser öyküsü, diğer kanserojenlere maruz kalma gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle kansere neden olduğu yönündeki iddialar biraz daha kısıtlı kalmaktadır. IARC (International Agency for Research on Cancer) inorganik kurşunun insanlar için muhtemelen kanserojen olduğunu (Grup 2A) ve organik kurşun bileşiklerinin insanlarda kansere neden olup olmayacağını belirlemek için yeterli bilgi olmadığını belirtmektedir^{1,28}.

6.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

Sağlık ve güvenlik uygulamalarını toplum ve mesleki maruz kalanlar olarak ayrı ayrı ele almak gerekir. CDC, ABD'de özellikle 1 ve 2 yaşlarında olanların, 3-6 yaş aralığında olup daha önce hiç test edilmeyen çocukların kurşun yönünden test edilmesini önermektedir. Risklerinin daha yüksek olduğu varsayımı ile yoksullara yönelik kamu yardımı programlarından (Medicaid veya Kadınlar, Bebekler ve Çocuklar İçin Tamamlayıcı Gıda Programı gibi) yararlananlara, 1978'den önce inşa edilmiş bir evde yaşayanlara ya da böyle bir binada yaşayanları sık ziyaret edenlere, kurşun zehirlenmesi olan bir erkek kardeşi, kız kardeşi veya oyun arkadaşı olanlara tarama yapılmasını önermektedir. ABD'de birçok eyalet veya yerel program, kan kurşun seviyeleri 10 µg/dL'ye eşit veya daha yüksek olan çocuklara müdahale etme olanağı sağlamaktadır. Ancak, CDC çocuklarda 10 µg/dL üzerindeki kan kurşun düzeyini bu müdahale için yüksek seviye olarak kabul etmektedir. Kan kurşun düzeyleri 20 µg/dL ve üzerinde olan tüm çocuklar için tıbbi değerlendirme, çevresel araştırma ve müdahale önermektedir. Kandaki kurşun konsantrasyonu 45 µg/dL'den yüksekse, çocuklarda tıbbi tedavi (şelasyon tedavisi) gerekmektedir²⁹. EPA, halkın soluduğu havadaki kurşun konsantrasyonunun 0.15 µg/m³, WHO içme suyu kurşun sınırını 10 µg/L olarak belirtmektedir (Tablo 6.1).

Küçük çocukların korunmasına yardımcı olmak için, CPSC (Consumer Product Safety Commission), normal tüketici kanallarında bulunan çoğu boyadaki kurşun konsantrasyonunun %0.06'dan fazla olmamasını önermektedir. FHSA (The Federal Hazardous Substance Act), çocuk ürünlerinde tehlikeli miktarda kurşun düzeyini yasaklamaktadır. ABD İskan ve Kentsel

Kalkınma Bakanlığı (HUD-The Department of Housing and Urban Development) yaptığı düzenleme ile devlet bütçesinden karşılanmak üzere kamu ve yerli konutlarının kurşun bazı boyalar açısından test edilmesini, konsantrasyonu 1.0 mg/cm² ve üzerinde saptanan kurşunlu boyaların tekrar boyanarak ya da kazınarak çıkarılmasını zorunlu tutmaktadır²⁹. FDA, gıda boyası gibi gıda bileşenlerinde, 0.1-10 ppm arasında kurşun konsantrasyonlarını kabul edilebilir bulmaktadır²⁹.

Çalışanların mutlaka işe alınmadan önce başka sağlık sorunları yönünden işe uygunluğunun değerlendirilmesi gerekir. Anemisi, sinir sistemi ve psikiyatrik bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, kurşun maruz kalım riski olan işlerde çalıştırılmamalıdır⁶.

Kurşun etkileniminin kaynağında kontrol edilmesi işçi sağlığı açısından temel uygulamadır. Önlemlerin amacı ilk olarak kurşun solunmasını önlemek ve ikinci olarak yutulmasını önlemektir. Bu hedeflere en etkili şekilde, kurşun bileşiği yerine daha az toksik bir madde ikame edilerek ulaşılır. Çömlerle kurşun polisilikatların kullanımı buna bir örnektir³⁰.

İşe başlamadan önce kullanılan malzemeler, tesis ve prosesler, kontrol önlemleri gibi çalışanı bilgilendirmeye ve korumaya yönelik eğitimlerin yapılması çok önemlidir. İşin yürütülmesi sürecinde de solunum koruyucu ekipman ve koruyucu giysi temini ve kullanımının sağlanması, yıkanma ya da kıyafet değiştirmeye uygun yer sağlanması, ayrı yeme-içme ve sigara içme alanları oluşturulması, havada kurşun izlenmesi, uygun zamanlarda tıbbi gözetim ve biyolojik testlerin yapılması, kayıtların tutulması gibi temel uygulamaların yürütülmesi gerekir³⁰.

Çalışanlar açısından çalışma ortamında inorganik kurşun ve bileşiklerinin düzeyinin ölçülmesi ve izlenmesi önemlidir⁷. OSHA (Occupational Safety and Health Administration) düzenlemeleri, çalışma ortam havasındaki kurşun konsantrasyonunu 8 saatlik bir iş günü için 50 µg/m³ ile sınırlamaktadır (Tablo 6.1). OSHA düzenlemelerine göre, bir işçinin kan kurşun seviyesi 50 µg/dL veya daha yüksekse o işçinin kurşuna maruz kaldığı çalışma ortamından uzaklaştırılması gerektirmektedir. Yine Tablo 6.1'de OSHA ve NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) tarafından çalışanlar için izin verilen, tavsiye edilen ve ani tehlike oluşturan değerler belirtilmektedir.

Öte yandan, çalışma koşulları düzeltilmeli, kurşun buhar, toz ve dumanları kaynağında giderilmelidir. Kurşunun kendisinden kaçınmak mümkün olmasa bile, tozdan kaçınmak hala mümkündür. Su spreylere, toz oluşumunu önlemek ve havaya karışmasını önlemek için kullanılmaktadır. Kurşun ergitme işleminde, cevher ve hurda bu şekilde işlenebilir ve üzerinde bulunduğu zeminler ıslak tutulabilir. İşlenmiş malzemenin veya zeminlerin kurumasına izin verilirse, bu durumlarda her zaman potansiyel bir toz kaynağından bahsetmek mümkündür. Bazı durumlarda tozun ince değil kaba olmasını sağlamak için düzenlemeler yapılabilmektedir. Kurşun süreçleriyle ilişkili odaların ve tesisin, ıslak bir işlemle veya elektrikli süpürgelerle sürekli temizlik yapılarak temiz tutulması önemlidir. Bu önlemlere rağmen, işçilerin yine de kurşunla karşılaşabilecekleri durumlarda, solunum koruyucu donanım tedarik edilerek kullanmaları sağlanmalıdır³⁰.

Tablo 6.1: Kurşun için bazı rehber ve düzenlemeler

EPA 2016 ³¹ NAAQS	Kurşun	0.15 µg/m ³
WHO 2017 ³² İçme Suyu Kalite Rehberi	Kurşun	0.01 mg/L (10 µg/L)
OSHA 2016 ³³ Tüm endüstri için PEL (8-saatlik TWA)	Kurşun (Element, inorganik, organik)	50 µg /m ³
OSHA 2016 ³⁴ Tüm endüstri için PEL (8-saatlik TWA)	Kurşun tetra etil/Kurşun tetrametil	0.075 mg/m ³
NIOSH 2016b ³⁵ REL (8-saatlik TWA)	Kurşun ve bileşikleri	0.05 mg/m ³
NIOSH 2016c ³⁶ REL (8-saatlik TWA)	Kurşun tetra etil	0.075 mg/m ³
NIOSH 2016b ³⁵ IDLH	Kurşun ve bileşikleri	100 mg/m ³
NIOSH 2016c ³⁶ IDLH	Kurşun tetra etil	40 mg/m ³
ÇSGB PEL (8-saatlik TWA)	İnorganik kurşun ve bileşikleri	0.15 mg/m ³

PEL: Permissible Exposure Limit - İzin verilen maruz kalım sınırı. TWA: Time Weighted Average - Zaman ağırlıklı ortalama. REL: Recommended Exposure Limit - Önerilen maruz kalım sınırı. IDLH: Immediately Dangerous to Life and Health Concentration - Sağlık ve Yaşam için Anında Tehlike Oluşturan Konsantrasyon. NAAQS: National Health and Nutrition Examination Surveys - Ulusal ortam hava kalitesi standardı

Kurşunla karşılaşan işçilere, düzenli olarak yıkanmalarını sağlayacak yerler hazırlanmalı, gerekli durumlar için kişisel koruyucu donanım sağlanmalı ve bu kişisel koruyucular belirli aralıklarla yenilenmelidir. İş ortamının uygunluğuna göre pamuklu tulumlardan çok daha az toz tutan suni ve sentetik elyaftan yapılmış koruyucu giysilerin kullanılması sağlanmalıdır. Kıyafetlerde, kurşun tozunun toplanabileceği kıvrılma, pile yerleri ve ceplerden kaçınılmalıdır³⁰.

Oral alımı kontrol etmek için işyerinde yemek yeme, sigara içme gibi davranışlara izin verilmemelidir. Yemekten önce yıkanma zamanı verilmeli ve kurşun temaslı kıyafetlerin bekletileceği yerler oluşturulmalıdır. Türkiye'de mevzuata uygun olarak kontrol muayenesi yapılmalı ve gerekli testlerle doğrulama yapılmalıdır⁷. Kan kurşun düzeyi yüksek bulunanlar mutlaka ortamdaki kurşunun, haftada 40 saat çalışma süresine göre hesaplanmış, zaman ağırlıklı ortalama konsantrasyonu 0.075 mg/m³ ten fazla ise, çalışanlardan herhangi birinin kanındaki kurşun seviyesi 40 µg Pb/100 ml kandan fazla ise tıbbi gözetim yapılmalıdır³⁷. Ağır olgularda penisillamin, sodyum kalsiyum edetat, dimerkaptopropan veya dimerkaptosüksinikasıyla şelasyon tedavisi yapılabilmektedir⁷. Demir ve kalsiyum eksikliği ve yağlı diyetler, emilimini artırmaktadır. Beslenme içeriği kalsiyum ve demir yönünden zenginleştirilmelidir.

Kaynaklar:

1. ATSDR. Toxicological profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2019.
2. King M RV, Prengaman RD, DeVito SC, Breen J. Lead and lead alloys. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology 2014.
3. USGS. 2014 Mineral Yearbook. Lead [advance release] 2016 [cited 2020 24.02].
4. (ATSDR) AFTSaDR. ToxG uideTMfor Lead May 2019 [cited 2020 26.01]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-13.pdf>.
5. Berk M, Önal B, Güven R. Meslek hastalıkları rehberi. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara. 2011;12:45-7.
6. Bilir N. İş Sağlığı ve Güvenliği. 2 ed: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019.
7. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü. Meslek Hastalıkları ve İş İle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. 2015.
8. EPA. Optimal corrosion control treatment evaluation technical recommendations for primacy agencies and public water systems. U.S. Environmental Protection Agency.EPA816B16003. 2016 [cited 2020 03.03.]. treatment-evaluation-technical-recommendations.
9. Richter PA, Bishop EE, Wang J, Kaufmann R. Trends in tobacco smoke exposure and blood lead levels among youths and adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. Preventing chronic disease. 2013;10:E213-E.
10. Alarcon WA. Elevated blood lead levels among employed adults—United States, 1994–2013. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2016;63.
11. Von Lindern I, Spalinger S, Stifelman ML, Stanek LW, Bartrem C. Estimating children's soil/dust ingestion rates through retrospective analyses of blood lead biomonitoring from the Bunker Hill Superfund Site in Idaho. Environmental health perspectives. 2016;124(9):1462-70.
12. Siciliano SD, James K, Zhang G, Schafer AN, Peak JD. Adhesion and enrichment of metals on human hands from contaminated soil at an Arctic urban brownfield. Environmental science & technology. 2009;43(16):6385-90.
13. CDC April 20. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services 2009.
14. FDA. Total diet study elements results- summary statistics. Market baskets 2006 through 2013. U.S. Food and Drug Administration 2017 [cited 2020 26.02].
15. EPA. Integrated Science Assessment (ISA) For Lead (Final Report, Jul 2013).EPA/600/R-10/075F, 2013. 2013 [cited 2020 07.02.].
16. EPA. Lead trends: National trends in lead levels. U.S. Environmental Protection Agency 2018 [cited 2019 06.02].
17. TRI15. U.S. Environmental Protection Agency, Toxics Release Inventory Data 2017 [cited 2019 24.12].
18. CDC. CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Recommendations in "Low level lead exposure harms children: A renewed call for primary prevention 2012 [cited 2020 31.01].
19. Clark C, Bornschein R, Succop P, Hee SQ, Hammond P, Peace B. Condition and type of housing as an indicator of potential environmental lead exposure and pediatric blood lead levels. Environmental Research. 1985;38(1):46-53.
20. Hanna-Attisha M, LaChance J, Sadler RC, Champney Schnepf A. Elevated Blood Lead Levels in Children Associated With the Flint Drinking Water Crisis: A Spatial Analysis of Risk and Public Health Response. American journal of public health. 2016;106(2):283-90.
21. EPA. Prohibition on gasoline containing lead or lead additives for highway use. Fed Regist 1996; 61(23):3832.
22. CDC. Childhood Lead Poisoning Prevention Program [cited 2020 26.01].
23. Skerfving S Bl. Lead. Specific metals. In: Nordberg GF FB, editor. Handbook of toxicology of metals. II. Fourth ed: Academic Press; 2015. p. 911-67.
24. Campbell TF, Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ. Bone lead levels and language processing performance. Developmental neuropsychology. 2000;18(2):171-86.
25. Wasserman GA F-LP, Liu X. The relationship between blood lead, bone lead and child intelligence. Child Neuropsychol. 2003;9(1):22-34.
26. Nawrot T, Thijs L, Den Hond E, Roels H, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. Journal of human hypertension. 2002;16(2):123-31.
27. Lanphear B, Rauch S, Auinger P, Allen R, Hornung R. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. Lancet Public Health 3, e177–e184. 2018.
28. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 2006.
29. Substances Aft, Registry D. Public Health Statement for Lead. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2007.
30. ILO. Lead 2011 [cited 2020 12.03.].
31. EPA. Review of the National Ambient Air Quality Standards for lead. U.S. Environmental Protection Agency. Fed Regist. 2016;81(201):71906-043.
32. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition incorporating the first addendum. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2017 [cited 2020 03.03]
33. OSHA. Toxic and hazardous substances. Lead - general. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910.1025 2016 [cited 2020 03.03.].
34. OSHA. Toxic and hazardous substances. Air contaminants - general industry. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910.1000 2016 [cited 2020 03.03].
35. NIOSH. Lead. NIOSH pocket guide to chemical hazards. Atlanta, GA: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention 2016 [cited 2020 03.03].
36. NIOSH. Tetraethyl lead. NIOSH pocket guide to chemical hazards. Atlanta, GA: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention 2016c [cited 2020 03.03].
37. Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik, Resmî Gazete Sayısı: 28733 (12.08.2013).

BÖLÜM-7: MANGANEZ

Ferruh N. Ayoğlu^a

7.1. Genel Özellikler

Yer kabuğunda bol miktarda bulunan bir element olan manganez, toprakta, çökeltelerde, kayalarda, suda ve biyolojik materyalde bulunabilir; manganez içeren yüzden fazla mineral vardır ve en önemlileri oksitler, karbonatlar ve silikalardır^{1,2}. Saf manganez gümüş renginde bir metaldir, ancak manganez doğada saf olarak bulunmaz². Manganez sekiz ayrı oksidasyon seviyesinde bulunabilir ve bunlardan en önemlileri +2, +3 ve +7 değerlikli olanlarıdır¹. Moleküler ağırlığı 54.94, erime noktası 1244 °C, kaynama noktası 1962 °C, dansitesi 20 °C ısıda 7.20'dir³. Manganez değişik organometalik bileşikler şeklinde de bulunabilir; bu anlamda önemli formlarından birisi genellikle "MMT" olarak adlandırılan metilsiklopentadienil manganez trikarbonil'dir ($\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{Mn}(\text{CO})_3$)¹.

Manganezin ticari olarak en önemli kaynağı, çökeltelerde pirolusit gibi doğal olarak bulunabilen ve en kararlı oksit türevi olan manganez dioksittir (MnO_2)¹⁻³. Manganezin diğer iki depozit türü olan sıklıkla rodokrosit (MnCO_3) şeklindeki karbonat birikimleri ve tabaka şeklindeki birikimler de bu anlamda önemli olabilir¹. Çökelti birikimler genellikle yüzeysel yöntemlerle toplanabilirse de kimi durumlarda yeraltı madenciliği ve derin madencilik gerekebilir¹.

Manganez, temel olarak çelik üretiminde sertliğin, katılığın ve dayanıklılığın artırılması amacıyla kullanılır; karbon-çelik, paslanmaz çelik, yüksek ısılı çelik, takım çeliği, çürümez demir ve süper alaşımlar bu kapsamdadır². Ferromanganez %80'in üzerinde manganez metali içeren bir demir alaşımıdır ve büyük miktarda çelik üretimi için esansiyel niteliktedir⁴. Bunun dışında, inorganik manganez bileşikleri kuru pil, cam, seramik, kibrit, boya maddesi ve havai fişek üretimi ile deri tabaklanmasında da kullanılır^{1,2}. Gübre olarak kullanımının yanında, kimyasal endüstrisinde ve potasyum permanganat üretiminde de kullanım alanı bulunan manganez, kaynak çubuklarında elektrot kaplama için kullanıldığı gibi, kaya kırıcılarda ve demiryolu makaslarında da kullanılır¹. Manganez karbonil, elektronik endüstrisinde saf manganez kaynağı olarak kullanılır⁴. Manganez moru olarak bilinen inorganik pigment kozmetiklerde kullanılır². Farklı manganez tuzlarının kurutucu olarak bezir yağında ve cam ve kumaşların ağartılmasında da kullanım alanı vardır¹. Küçük miktarda manganez mangofodipir trisodyum adıyla farmasötik bir madde olarak MR görüntüleme işlemlerinde lezyon tanımlamayı

^a Prof.Dr., Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

güçlendirmek için kullanılır². Bitki koruyucu olarak üretilen bazı fungusit türleri ditiokarbamatları, ditiokarbamik asitin sülfür türlerini ve metalik dimetilditiokarbamatları içerebilir; sonuncusu mancozeb (çinko iyonu ve manganez etilen bisditiokarbamatın koordinasyon ürünü), maneb (manganez etilen bisditiokarbamat) ve zinep (çinko etilen bisditiokarbamat) içerir; bunların tümü de etkili fungusitlerdir ve üzüm, şeker pancarı ve süs bitkileri gibi farklı ürünlerde kullanılır⁵.

Manganezin organometalik bileşikleri akaryakıt katkısı, duman azaltıcı ve vuruntu önleyici olarak kullanılır; kurşunsuz benzin ve jet yakıtında kullanımı yaygındır^{1,2,4}. Bunlardan birisi olan MMT'nin kullanımı karbon monoksit salınımını azaltmakla birlikte, katalitik konvertörlerden kaynaklanan hidrokarbon emisyonunu arttırdığı gerekçesiyle EPA (The Environmental Protection Agency) önerisiyle ABD'nde yasaklanmış, daha sonra 1995 yılında bir Federal Mahkeme kararıyla kullanımına izin verilmiştir; Kanada'da 1976 yılından beri kurşunsuz benzin için katkı maddesi olarak kullanılmaktadır^{3,6}. Davis ve arkadaşları⁷ tarafından 1998 yılında yapılan değerlendirmede ABD'nde tüm kurşunsuz benzinlerin 0.031 g/galon MMT içermesi halinde kentsel alanlarda yaşayanların önemli bir kısmında maruz kalımın, EPA tarafından yapılan risk değerlendirmelerinde 1994 yılında manganez inhalasyonu için belirlenen değer olan 0.05 µg/m³ referans konsantrasyon değerini aşabileceğini belirtilmiştir. Manganezin +7 değerlikli bileşiklerinden birisi olan potasyum permanganat ticari olarak fotoğrafçılıkta, kimyasal endüstrisinde ve farmakolojik ajan olarak kullanılır³. Farklı kullanım alanlarına sahip olan organik ve inorganik manganez bileşiklerinin kullanımına yönelik bir tablo aşağıda paylaşılmıştır.

Tablo-7.1: Manganez Bileşenlerinin Endüstriyel Kullanım Alanları (Barceloux'un³ çalışmasından uyarlanarak hazırlanmıştır).

Bileşik:	Kullanım:
Manganez klorit	-Kuru pil üretimi -Hayvan gıdasında eser element desteği -Organik bileşiklerin klorlanması kataliz maddesi olarak -Manganez bileşiklerinin öncülü olarak
Manganez dioksit	-Cam üretimi -Isı yükseltici -Kuru pil üretimi
Manganez sülfat	-Seramik üretimi -Fungusit üretimi -Besin desteği
Potasyum permanganat	-Dezenfektan -Metal yüzey temizliği -Ağartıcı -Çiçek ve meyve koruyucu
Organik bileşik	-Kurşunlu benzinde vuruntu önleyici -Akaryakıt katkısı -Duman baskılayıcı -Fungusit üretimi

7.2. Maruz Kalım

Ağır metaller ve eser elementler için iki ana maruz kalım yolu mesleksi ve çevresel maruz kalımlardır. Başka bir ifade ile bireylerin ağır metaller ve eser elementler ile karşılaştığı iki temel alan çalışma ve yaşam alanlarıdır. Riskli iş kolları ile bu işyerlerinde benimsenmesi gereken sağlık ve güvenlik uygulamalarına yönelik bilgi birikimi, çalışma yaşamına yönelik zorunluluklar içeren mevzuat düzenlemeleri gibi nedenlerle mesleksi maruz kalım görece daha ön planda algılanabilmekle beraber, mesleksi maruz kalım ile karşılaştırıldığında genellikle daha düşük miktarlarda ancak daha uzun süreli bir etkileşimin söz konusu olduğu ve insanı intrauterin dönemden başlayarak yaşamın her evresinde sarmalayan çevresel maruz kalım, deyim yerindeyse “sessiz bir tehlike” olarak varlığını devam ettirmektedir ve giderek daha fazla ilgi odağı olmaya başlamıştır. Sanayileşmenin engel tanımadan, hatta çoğu zaman engelle karşılaşmadan sürüp giden, üretim süreçleri ve atıkları ile doğal alanları ve yaşam alanlarını baskılayan yaygınlaşma öyküsü, plansız ve kontrolsüz kentleşmenin tipik bir sonucu olarak sanayi ve yerleşim bölgelerinin temas edecek kadar komşu hale gelmesi, giderek artan motorlu taşıt trafiği gibi etkileşimler çevresel maruz kalımın artarak devam edeceği ve giderek ağırlık kazanan bir sağlık sorunu olduğunun açık göstergeleridir. Yaşam alanlarına yönelik ortam ölçümlerinin ve genel popülasyona yönelik maruz kalım düzeyi değerlendirmelerinin neredeyse tümüyle konuya ilgi duyan bilim insanlarının araştırmalarıyla sınırlı olarak gerçekleştirilmesi, bu tür araştırmaların görece yüksek maliyeti ve teknolojik olanak gereksinimi, kamu tarafından aralıklı değerlendirme izlemlerinin uygulanmaması da çevresel maruz kalımın sessiz tehlike olarak devam etmesine neden olmaktadır.

Maruz kalım değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da sağlık etkisinin, başka bir ifade ile maruz kalmaya bağlı sonucun, maruz kalım miktarı, maruz kalım süresi ve maruz kalım yolu değişkenlerinin bütüncül bir sonucu olduğudur. Bu anlamda, özellikle de mesleksi maruz kalımlarda, manganiz tozunun biriktiği alanın büyüklüğü ya da havalandırmanın bulunup bulunmadığı gibi özellikleri, partiküllerin büyüklüğü, çözünürlük hızı ve kompozisyonu maruz kalım sonucu ortaya çıkacak etkileşimde rol oynayan değişkenlerdendir. Değişik manganiz bileşiklerine bağlı toksisite, bileşikte bulunan manganiz iyonunun tipine ve oksidasyon seviyesine göre değişir ve bileşikte bulunan düşük oksidasyon seviyesindeki manganiz görece daha toksik etkiye sahiptir¹. Çevresel ve/veya mesleksi maruz kalım sonucu manganizin vücuda alınımındaki üç temel yol inhalasyonla alım, sindirim sistemi aracılığıyla alım ve deri temasıdır. Manganizin inhalasyon yolu ile alınması genellikle mesleksi maruz kalım açısından önem taşırken, sindirim sistemi aracılığıyla alınması genellikle genel popülasyon için önemlidir^{1,2}. Manganizin deriden emilimi ihmal edilebilir düzeyde kabul edilir¹.

Yerkabuğunda bulunan manganiz doğal olaylar ya da antropojenik etkinlikler sonucu atmosfere karışabilir, çevresel ögelere ulaşabilir, besin zincirinin alt parçalarında biyolojik olarak birikebilir². Doğal bir element olduğu dikkate alındığında, çevresel ögelerin, bu anlamda yeraltı sularının ve içme sularının da, düşük miktarda manganiz içermesi beklenen bir

durumdur². Diğer elementlerde olduğu gibi, manganez çevresel ögelerde çözünmez, form değiştirir veya partiküllere bağlanır; manganez içeren yakıt katkıları güneş ışığına maruz kaldığında hızla niteliğini yitirerek manganez salınmasına neden olur².

Hava, su, toprak ve gıdalar çevresel olarak manganeze maruz kalma yönünden dört önemli kaynak olarak ön plana çıkmaktadır. EPA, havadaki manganez konsantrasyonunu noktasal bir kirleticinin bulunmadığı kentsel ve kırsal alanlarda 0.01-0.07 µg/m³, endüstriyel kaynaklara yakın bölgelerde 0.22-0.30 µg/m³ olarak bildirmektedir ve atmosferik manganezin yaklaşık olarak %20'si fosil yakıt tüketimine %80'i endüstriyel emisyonlara bağlıdır³. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) havada bulunan ortalama manganez konsantrasyonunu kentsel alanlarda 0.04 µg/m³, kırsal alanlarda <0.01 µg/m³ olarak belirtmektedir ve demir-çelik üretim tesislerine, enerji santrallerine ve kok kömürü emisyonlarına önemli maruz kalım kaynakları olarak dikkat çekmektedir². Zayed ve arkadaşlarının⁸ Kanada'da yaptıkları çalışmada taksi sürücülerinin ve araç tamircilerinin evlerindeki havada sırasıyla 0.011 µg/m³ ve 0.007 µg/m³ olarak tespit edilen manganez miktarı, çalışma ortamında taksi sürücüleri için 0.024 µg/m³, araç tamircilerinde 0.25 µg/m³ olarak tespit edilmiştir. Akaryakıt katkı maddeleri de havadaki manganezin kaynağı olabilir⁹. Ortalama manganez konsantrasyonu tatlı sularda 1-200 µg/L, deniz suyunda yaklaşık 2 µg/L olarak tespit edilmiştir; atık sularıyla temas eden kuyu sularında konsantrasyon 2000µg/L düzeyine ulaşabilir³. ATSDR tarafından deniz suyu için verilen değer 0.4-10 µg/L iken, içme suyu için verilen ortanca değer 10 ng/L'dir². ABD'nde yüzeysel sular için belirlenen ortanca değer 16 µg/L'dir¹⁰. EPA tarafından içme suyu için belirtilen limit değer 50 µg/L'dir³. Ülkemizde TS266 İçme Suyu Standartları kapsamında manganez için önerilen değer 20 µg/L, izin verilen en yüksek değer 50 µg/L'dir; 17/02/2005 tarih ve 25730 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik'te belirtilen değer de 50 µg/L'dir. Toprakla kapatılmış çöp alanları ve madencilik faaliyetleri yeraltı suları için manganez kirliliğine yol açan kaynaklardır¹¹. Manganez hemen bütün toprak türlerinde bulunur. ATSDR'nin toprak için bildirdiği ortalama manganez konsantrasyonu 330 mg/kg'dır². Barceloux'nun³, Saric^a ile Schroder ve arkadaşlarının^b çalışmalarından aktarımıyla topraktaki konsantrasyon 40-900 mg/kg arasında değişebilir ve madencilik faaliyetlerine bağlı olarak 7000 mg/kg'ı aşabilir³. Ferraz ve arkadaşları¹², maneb gibi manganez içeren organik pestisitlerin de manganeze bağlı sağlık sorunlarına yol açabileceğini belirtmektedir. Manganez maruz kalımına yol açabilecek diğer bir etkileşim de manganezin tıbbi amaçlı kullanımı olabilir; erişkinlerde 1 mg/gün, çocuklarda 40 µg/kg/gün parenteral manganez içeren uzun süreli TPN (Total Parenteral Nutrisyon) uygulamalarını takiben raporlanmış toksisite olguları bulunmaktadır⁹.

Genel popülasyon yönünden değerlendirildiğinde maruz kalım daha çok kontamine gıda ve su tüketimi, kontamine havanın solunması ile kontamine su, toprak ve havanın deri ile

^aSaric M. Manganese. (In) Handbook on the Toxicology of Metals, Vol II. (Eds) Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Elsevier Science Publishing Co., Amsterdam, 1986:354-386.

^bSchroder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. J Air Pollut Control Assoc, 1987;37:1267-1285.

teması sonucu ortaya çıkabilirken, “temel maruz kalım kaynağı”, yüksek miktarda manganez içeren tahıl, kuruyemiş, baklagil ve meyve tüketimidir ve katı vejeteryan diyet uygulanması bu anlamda etkin rol oynayabilir². Sindirim sistemi aracılığıyla alınan manganezin emilim hızı diyetle bulunan manganez ve demir seviyesi, manganez bileşiğinin türü, demir eksikliği ve yaşa bağlı olarak değişebilir, ancak sindirim sistemi aracılığıyla alıma bağlı intoksikasyon riski inhalasyonla alım kadar yüksek değildir¹. Demir eksikliği durumunda sindirim sistemi ile alınan manganezin emilimi artar⁴.

Gıdalardaki manganez içeriği kontaminasyonun yoğunluğuna bağlı olarak değişim gösterir. Diyetle manganez alımı 2-6 mg/gün seviyesindedir ve bu değer vejeteryan diyet uygulanmasında 11 mg düzeyine çıkabilir³. En yüksek manganez içeriğine kuruyemişlerde (18-46 mg/kg), tahıllarda (0.4-40 mg/kg), baklagillerde (2.2-6.7 mg/kg), meyvelerde (0.2-10 mg/kg) ve sebzelerde (0.4-6.6 mg/kg) rastlanırken, kümes hayvanları, kırmızı et ve rafine gıdalarda 0.2-0.5 mg/kg gibi görece düşük miktarlarda bulunur³. Yoğun çay tüketimi de bu anlamda dikkat edilmesi gereken bir olgudur. ABD’nde Tıp Enstitüsü tarafından önerilen günlük manganez alım düzeyleri aşağıda tablo olarak sunulmuştur¹⁰. Tıp Enstitüsü tarafından vurgulanan bir diğer olgu da 0-6 aylık bebeklerin ortalama 0.78 L/gün anne sütü aldığı ve anne sütündeki ortalama manganez miktarının 0.0035 mg/L olduğudur, ancak anne sütündeki manganez konsantrasyonuna yönelik farklı değerler de bulunmaktadır; ATSDR tarafından bildirilen değer 0.003-0.01 mg/L iken EPA tarafından bildirilen değer 0.007-0.015 mg/L’dir¹⁰.

Tablo-7.2: Günlük Olarak Alınması Gereken Manganez Miktarı (mg/gün).

Yaş:	Erkek	Kadın
0-6 ay	0.003	0.003
7-12 ay	0.6	0.6
1-3 yaş	1.2	1.2
4-8 yaş	1.5	1.5
9-13 yaş	1.9	1.6
14-18 yaş	2.2	1.6
>18 yaş	2.3	1.8
Gebe		2.0
Emzikli		2.6

Mesleki maruz kalım öncelikle manganez tozlarının ya da buharının inhalasyonu sonucu ortaya çıkar; manganez cevherinin çıkartılması ve işlenmesi, manganez alaşımları, demir-çelik, kuru pil, kaynak elektrotu, cila, seramik fayans ve seramik tuğla üretimi maruz kalımın en sık bildirildiği alanlardır^{1,2}. Nordberg¹, cevherin çıkartılmasının halen en önemli maruz kalım alanı olduğunu ve bunu ferromanganez endüstrisinin izlediğini vurgulamaktadır. Manganez dioksit ve diğer manganez bileşikleri metal tasfiye ve döküm işlerinde uçucu yan ürün olarak da ortaya çıkabilir¹. Yüksek seviyede manganez dioksit tozu konsantrasyonlarının ortaya çıktığı diğer iki iş delme ve ateşleme işleridir; bu anlamda en tehlikelisi yüksek hızlı

delme/sondajlama işleridir¹. MMT içeren yakıtların üretiminde çalışan işçilerin yüksek düzeyde toksik sıvı materyalle deri ya da solunum sistemi aracılığıyla temas edebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Manganezin alüminyum kap, fungusid ve gübre üretiminde kullanıldığı da dikkate alınmalıdır⁹. Elektronik endüstrisi işçileri ve demir-çelik işçileri de önemli risk gruplarıdır. Manganeze maruz kalma yönünden riskli oldukları sıkça vurgulanan gruplardan birisi de kaynak işçileridir. Zheng ve arkadaşlarının¹⁴ Çin'de Beijing metropoliten alanındaki işyerlerinde çalışan 3200 kaynakçının izlendiği çalışmalarında, 1990-1996 arasında yıllık manganez izlemi yapılan 421 işyerinden %20'sinde havadaki manganez düzeyini 0,42-3,05 mg/m³ olarak tespit etmişlerdir ve çalışmada bu değerlerin 0,2 mg/m³ olan Çin'deki ulusal standart limitin 2-15 kat üzerinde olduğu belirtilmektedir; araştırmada bulunan en yüksek

Dikkat edilmesi gereken işler/NIOSH

- Kaynak işlemleri,
- Ferromanganez dökümü,
- Manganez cevherinin paketlenmesi,
- Kuru pil fabrikalarında karıştırma ve presleme işlemleri,
- Manganez içeren cevher materyalin öğütülmesi,
- Manganez içeren çelik alaşımla yapılan kaynak, onarım ve üretim faaliyetleri,
- Cevher çıkartma işleri,
- Manganez içerikli çelik üretimi,
- Seramik ve cam üretiminde renklendirme işlemleri,
- Boya ve cila üretimi,
- Gübre üretimi ve uygulamaları,
- Manganez içerikli sabun ve ahşap koruyucu üretimi,
- Kibrit, havai fişek ve yanıcı madde üretimi,
- Tuğla üretiminde karıştırma ve kurutma işleri,
- Hopkalit, manganez asetat ve naftenat gibi oksidasyon katalizörlerinin üretimi ve kullanımı

seviye ise 25,7 mg/m³ düzeyindedir. Kaynakçıların yanı sıra, madencilerin, döküm işçilerinin ve kuru pil fabrikası işçilerinin önde gelen riskli gruplar olduğu ve manganez maruz kalımına bağlı nörotoksik etkiliminin bu işçilerde belirgin sağlık sorunu oluşturduğu çok sayıda çalışma ile vurgulanmıştır¹⁵⁻²⁵. Kaynak işlemleri, ferromanganez dökümü, manganez cevherinin paketlenmesi, kuru pil fabrikalarında karıştırma ve presleme işlemleri, manganez içeren cevher materyalin öğütülmesi, manganez içeren çelik alaşımla yapılan kaynak, onarım ve üretim faaliyetleri, cevher çıkartma işleri, manganez içerikli çelik üretimi, seramik ve cam üretiminde renklendirme işlemleri, boya ve cila üretimi, gübre üretimi ve uygulamaları, manganez içerikli sabun ve ahşap koruyucu üretimi, kibrit, havai fişek ve yanıcı madde üretimi, tuğla üretiminde karıştırma ve kurutma işleri, hopkalit, manganez asetat ve naftenat gibi oksidasyon katalizörlerinin üretimi ve kullanımı NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) tarafından manganez maruz kalımı

yönünden önlem alınmasını gerektiren yaygın uygulamalar olarak bildirilmektedir²⁶.

7.3. Sağlık Etkileri

Çevresel ve mesleki manganez maruz kalımı nörotoksik etkinin ön planda olduğu sağlık sorunlarına yol açmakla birlikte manganez biyolojik dokularda esansiyel olarak da bulunan bir metaldir ve aminoasit, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını da içeren

farklı fizyolojik süreçlerde işlevsel rol oynamaktadır²⁷. Bunun dışında manganez, immün sistem işlevleri, hücre enerjisinin düzenlenmesi, kemik ve bağ doku gelişimi ve kan pıhtılaşmasında esansiyel rol oynadığı²⁸ gibi, nörotransmitter sentezi ve metabolizmasında da rol oynar²⁹ ve süperoksit dismutaz da dahil farklı enzimler için kofaktör işleve sahiptir³⁰. Manganezin esansiyel niteliği dikkate alındığında, günlük olarak küçük miktarda manganez alınması bu anlamda olumlu etkiye sahiptir². Manganez eksikliği ise sık görülmeyen bir durumdur.

Manganezin vücuda girişi solunum sistemi, sindirim sistemi ya da deri aracılığıyla gerçekleşir ve deriden emilim ihmal edilebilecek düzeyde kabul edilir. Herhangi bir yolla alınarak kana emilen manganez hızla kandan elimine edilir ve büyük oranda karaciğere dağılır, kandan temizlenme ve karaciğere alınma kinetiğinin benzerliği nedeniyle bu iki manganez havuzu kısa sürede eşitlenir ve artan miktarda manganez böbrekler, ince barsak, endokrin bezler ve kemik gibi diğer dokulara dağılabilir; kanda proteine bağlı bulunan manganez dokuda mitokondriye ulaşır^{1,2}. Nordberg¹, yüksek konsantrasyondaki manganezin retina, konjonktiva ve derinin koyu renkli bölgelerinde pigmentasyon yaparak birikebileceğini ve koyu renkli saçların birikime açık olduğunu belirtmektedir. Organik manganez bileşiği olan MMT'nin vücutta dağılımı da inorganik manganez maruz kalımı sonrasında yaşananlarla benzerdir¹. Daha önce de değinildiği gibi, genel popülasyonda manganezin sindirim sistemi aracılığıyla alınması görece ön planda iken, mesleki maruz kalımda inhalasyonla alım etkin/baskın rol oynar. Sindirim sistemi ile alınan manganezin emilim miktarı değişkendir ve genellikle %3-5 düzeyindedir; emilim diyetdeki kalsiyum içeriği ve serum demir düzeyinden etkilenir^{2,3}. Inhalasyon yolu ile alınan partiküllere bağlı manganezin emilimi partikül büyüklüğü ile yakından ilgilidir ve alt solunum yollarına ve alveollere ulaşamayacak büyüklükteki partiküller burun mukozasında tutulur. Bununla birlikte, burun mukozasında tutulan partiküllere bağlı manganez olfaktör ve trigeminal sinirler aracılığıyla doğrudan beyne taşınabilir². Manganezin beyin dokusunda birikimi, maruz kalıma bağlı nörotoksik etkilenim yönünden önemli işleve sahiptir ve ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak ele alınacaktır.

Nordberg¹, vücut ağırlığı 70 kg olan bir erkekteki tahmini manganez yükünün 10-20 mg olduğunu, manganezin yarılanma ömrünün 36-41 gün arasında değiştiğini, ancak beyinde biriken manganez için yarılanma süresinin daha uzun olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte manganezin yarılanma ömrüne yönelik net bir tanımlama yapmak zordur ve farklı araştırmalarda farklı sürelerle dikkat çekilmektedir. Örneğin, Barceloux³, Mahoney ve Small'un^a çalışmasına atıfla manganezin kandaki yarılanma ömrünün sağlıklı madencilerde saptanan 12 günden, sağlıklı gönüllülerde saptanan 40 güne kadar değiştiğini belirtmektedir. Crossgrove ve Zheng⁹, vücuda giren ya da kana enjekte edilen manganezin hızla diğer dokulara dağıldığını ve manganezin kana enjekte edilmesini takiben yarılanma ömrüne ilişkin çalışmaların 13-43 günden 24-74 güne kadar değişen farklı sonuçlar içerdiğini belirtmektedir.

^aMahoney JP, Small WJ. Studies on manganese: III. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. J Clin Invest, 1968;47:643-653.

Manganez atılımının ana yolu safra akımıdır dolayısıyla vücuttan uzaklaştırılması dışı aracılığıyla olur^{1,2}. Günlük alımın sadece %0.1-1.3'lük kısmı idrarla atılır, 6-88 yaş bireyler için ATSDR tarafından bildirilen ortalama idrar manganez düzeyi 1.19 µg/L'dir^{1,2}. Dolayısıyla, manganezin vücuttaki homeostatik kontrolünün ve görece daha az olarak da dokulardaki manganez düzeyinin ana düzenleyicisi safra salgısıdır^{1,2}. Safra akımının atılda oynadığı role bağlı olarak karaciğer hastalığı varlığında atılım gecikebilir ya da artabilir ve kan manganez düzeyinde de artışlar gözlenebilir³¹. Organik bileşik olan MMT maruz kalımı sonrası manganez atılımı ise bileşiğin böbreklerdeki biyolojik dönüşümünün bir sonucu olarak büyük oranda idrarla olur¹.

Manganez maruz kalımına bağlı sağlık etkileri akut ve kronik etkiler şeklinde iki ana grup halinde ele alınabilir. Loranger ve arkadaşları⁴ akut etkileri manganez dioksit tozunun inhalasyonuna bağlı olarak maruz kalımdan birkaç saat sonra başlayıp yaklaşık bir gün içerisinde kendisini sınırlandıran grip benzeri bir tablo ile seyreden "metal dumanı ateşi", çeşitli manganez tuzlarının toz ve dumanına maruz kalım dozuyla ilişkili öksürük, bronşit, SFT bozulması gibi irritasyon bulguları olan "kimyasal pnömoni" ile "cilt ve mukoza irritasyonu" olarak gruplandırmaktadır. Lewis⁴, maruz kalıma bağlı akut etkiyi ateş, ürperme ve dispne ile tanımlanan "metal dumanı ateşi", kronik etkiyi ise "Parkinsonizm"^a, "davranış değişimi ve psikoz" ile "pnömoni" olarak tanımlamaktadır. Deri ya da solunum sistemi aracılığıyla MMT maruz kalımı ciltte hafif yanma, baş ağrısı, ağızda metalik tat, bulantı, ishal, dispne ve göğüs ağrısına yol açabilir; hayvan deneyine dayalı çalışmalarda akut yüksek doz MMT maruz kalımının kimyasal pnömoni ile karaciğer ve böbrek toksisitesine yol açabileceği belirtilmektedir⁴. Akut etkileşim kapsamında ele alınabilecek olgulardan birisi de potasyum permanganat maruz kalımıdır. Potasyum permanganatın 1/5000'den yoğun solüsyonları korozif etkiye sahiptir; en toksik etkileşim topikal bileşiklerin sindirim sisteminden alınmasıdır, ölüm genellikle epiglotta ödem ile dolaşım yetmezliğine bağlıdır ve erişkinlerde katı potasyum permanganat için en düşük letal doz yaklaşık 10 g'dır³. Kronik manganez maruz kalımına bağlı sağlık etkileri sıklıkla "manganizm" olarak da adlandırılır ve özellikle de sinir sistemi ve akciğer etkilenimi ile dikkat çeker; manganizm ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak ele alınacaktır. Bunun dışında, kronik manganez etkileniminin libido kaybı, erken doğum ve düşük riskine de yol açabileceği bildirilmektedir³².

Manganezin insanlarda kansere yol açtığına dair kanıt bulunmamaktadır ve inorganik manganezin hayvanlarda kanser oluştuğunu destekleyen kanıtlar da sınırlıdır². IARC (International Agency for Research on Cancer) listesinde bulunmayan manganez, EPA tarafından "Grup-D kimyasal (insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılmayan)" olarak sınıflandırılmaktadır². İnorganik manganez maruz kalımına yönelik olarak ATSDR tarafından bildirilen en düşük risk seviyesi havayolu ile kronik maruz kalım için 0.0003 mg/m³'dür ve havayolu ile akut ve orta vadeli maruz kalım ya da oral alım için akut, orta vadeli ve kronik

^a "Parkinsonizm" terimi çalışmada, literatürdeki "Parkinson Disease" ve "Parkinson Like Syndrome" terimlerini karşılamak üzere kullanılmıştır. Metinde kullanılacak "Parkinson Hastalığı" terimi ise "Idiopathic Parkinson's Disease" teriminin karşılığıdır.

maruz kalım değeri belirtilmemiştir; MMT için de bildirilmiş en düşük risk seviyesi bulunmamaktadır. Burada sözü edilen en düşük risk düzeyi (MRD) bireyin belirli bir etkene, belirli bir yoldan, belirli bir süre maruz kaldığında istenmeyen sağlık etkilerine yol açmayan günlük maruz kalım miktarını tanımlar. Tanımda yer alan istenmeyen sağlık etkisi kanserojen etkiyi kapsamamaktadır, başka bir ifade ile kanserojen olmayan etkiyi tanımlamaktadır. Tanımlamada geçen süre akut (1-14 gün), orta vadeli (15-364 gün) ve kronik (≥ 365 gün) olarak gruplandırılır. Örneğin inorganik mangan için ifade edilen havayolu ile kronik maruz kalımda MRD değerinin 0.0003 mg/m^3 olması, bireyin 365 gün ve üzerinde süreyle inhalasyon yoluyla günde 0.0003 mg/m^3 inorganik mangan maruz kalmasının istenmeyen bir sağlık etkisine (kanserojen etki hariç) yol açmayacağı şeklinde yorumlanır.

EPA-IRIS (The Environmental Protection Agency-Integrated Risk Information System), oral yolla kronik maruz kalım için referans dozu^a merkezi sinir sistemi etkilenimine yönelik olarak 0.014 mg/kg/gün olarak belirtmektedir, bildirilen NOEL^b değeri de 0.14 mg/kg/gün şeklindedir; kronik inhalasyon maruz kalımı için referans konsantrasyon sinir sistemi etkilenimine yönelik olarak 0.00005 mg/m^3 olarak belirtilirken, LOEL^c değeri 0.05 mg/m^3 şeklindedir³³. Underwood³⁴, sağlıklı bir erişkinin karaciğerinde 6-8 ppm mangan bulunabileceğini, serumdaki manganezin β_1 -globuline bağlandığını, kişilerin diyetinde bulunan çok sayıda besin ögesinin farklı düzeyde mangan içerebileceğini, inek sütündeki mangan miktarının anne sütünden çok yüksek olduğunu ve anne sütündeki mangan miktarının $15 \mu\text{g/L}$ olduğunu, en yüksek mangan miktarı kuru yemişler, tahıllar ve sebzelerde bulunurken, en düşük miktarın ise et, balık ve süt ürünlerinde bulunduğunu, çayın da mangan yönünden zengin olduğunu belirtmektedir.

Mangan erişkinlerde olduğu gibi, çocuklar için de hem esansiyel, hem de nörotoksik özelliكتedir. Zota ve arkadaşlarının³⁵ termde doğum yapan 470 anne ve bebekte gerçekleştirdikleri çalışmada anne ve göbek kordonu kanı mangan düzeyi ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemiş, mangan konsantrasyonu anne kanında $2.4 \mu\text{g/dL}$, göbek kordonunda $4,2 \mu\text{g/dL}$ olarak bulunmuş, kordon kanı mangan düzeyi ile doğum ağırlığı arasında bir ilişki olmadığı, anne kanı ile doğum ağırlığı arasında ise “ters U” şeklinde bir ilişki olduğu saptanmış, çalışmada bulunan umbilikal kord mangan seviyesinin anne kanındaki seviyeden yüksek olmasının diğer çalışmalarla³⁶⁻³⁸ benzer olduğu ifade edilmiştir. Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde artmış gastrointestinal emilim ve azalmış eliminasyon

^a “Kronik oral maruz kalım referans doz” değeri, hücre ölümü gibi belirgin toksik etki oluşmaması için aşılması gereken eşik değerdir. Birimi “ mg/kg/gün ” olarak gösterilen bu değer, genel popülasyon için yaşam boyunca tehlikeli bir etki riskinin olmadığı tahmin edilen oral alım miktarıdır.

^b No Observed Adverse Effect Level (Yan Etki GörülmeYen Doz): Genellikle “ mg/kg ” ile gösterilen, deney hayvanlarına verildiğinde herhangi bir yan etki oluşturmayan miktarı tanımlar. Deney hayvanlarında yan etki oluşturmayan bu dozun %1’inin insanlar için de zararsız olduğu yaklaşımdan hareketle NOEL için “ mg/kg ” olarak verilen değer “güvenlik faktörü” olarak adlandırılan 100’e bölünmesi sonucu ADI (Acceptable Daily Intake, Alınmasına İzin Verilen Günlük Miktar) değerine ulaşılır. EPA-IRIS, adı geçen kaynaktan, farklı araştırmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak kronik oral mangan maruz kalımında merkezi sinir sistemi etkilenimi için diyetle alınabilecek mangan miktarının 10 mg/gün olduğunu ifade etmektedir.

^cLowest Observed Adverse Effect Level: Yan Etki Görülen En Düşük Doz.

mekanizması nedeniyle manganez maruz kalımına duyarlılık yüksek olduğu da farklı araştırmalarda vurgulanmıştır³⁹⁻⁴⁰. Bununla birlikte, ATSDR², çocukların erişkinlerden daha duyarlı oluşunun kesinlik içermediğini belirtmektedir.

Manganezin kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilme özelliği, bazı mamaların sahip olduğu manganez içeriği ile bebek ve çocukların görece duyarlı konumu ve çocuklarda ortaya çıkan nörolojik değişimler nedeniyle bu yaş gruplarındaki maruz kalım ilgi çeken konular arasındadır. Çocuklarda maruz kalımın başlıca nedenleri diyetle alımdır; bebek mamaları, su ve TPN uygulamaları bu anlamda rol oynayabilir. Bazı bebek mamalarında anne sütünden çok daha yüksek manganez bulunabilir ancak mamada bulunan manganezin emilimi anne sütündeki manganezden yaklaşık 10 kat daha azdır^{1,3}. Manganezin sindirim sistemi aracılığıyla alınması özellikle çocuklarda öne çıkan neden olarak vurgulanmakla birlikte, solunum yolu aracılığıyla maruz kalma da önemli bir etkilenim yaratmaktadır⁴². Wasserman ve arkadaşlarının⁴³ Bangladeş’de kuyu sularındaki manganez artışının çocuklarda bilişsel yetileri olumsuz etkilediğini belirttiği çalışmaları, Kim ve arkadaşlarının⁴⁴ Kore’de azalmış IQ seviyesi ile artmış kan manganez seviyesinin ilişkisini, Takser ve arkadaşlarının⁴⁵ Fransa’da kord kanındaki manganez seviyesi ile dikkat ve non-verbal hafıza arasındaki olumsuz etkileşimi vurgulayan çalışmaları çocuklarda manganez maruz kalımına bağlı etkilinime yönelik örnekler olarak verilebilir. Kadmiyum, kurşun, manganez gibi metaller plasentada bulunan ve sağlıklı gebelik, plasental işlevler ve fetal gelişim için gerekli olan serotonin sistemini olumsuz etkileyebilir⁴⁶.

Menezes-Filho ve arkadaşları⁴², çalışmalarında solunum sistemi aracılığıyla maruz kalmaya dikkat çekerken, Roels ve arkadaşlarının^a 2012, Riojas-Rodriguez ve arkadaşlarının^b 2010 ve Torres-Agustin ve arkadaşlarının^c 2013 yılında yayınlanan çalışmalarına atıf yaparak kız çocuklarının erkek çocuklardan daha fazla etkilenebildiğine de vurgu yapmaktadır. Plazma prolaktin seviyesi dopaminerjik işlevlerin dolaylı bir göstergesidir ve erişkinlerde manganez maruz kalımına bağlı olarak değişim gösterir; Takser ve arkadaşları⁴⁷, 87 gebe ile gerçekleştirdikleri çalışmada maternal kan ve kord kanında manganez düzeylerini ölçümlemişler ve her iki ölçüm arasında anlamlı ve pozitif korelasyon olduğunu, bu bulgunun intrauterin manganez birikiminin yenidoğandaki gelişimsel parametreleri etkileyebilecek prolaktin düzeyinde değişim yaptığını desteklediğini belirtmişlerdir. Mora ve arkadaşları⁴⁸, Costa Rica’da havadan manganez içerikli fungusit uygulaması yapılan bir muz üretim alanı yakınında yaşayan 380 anne ve bebek ile gerçekleştirdikleri çalışmada, gebeliğin farklı

^a Roels HA, Bowler RM, Kim Y, Claus-Henn B, Mergler D, Hoet P, Gocheva VV, Bellinger DC, Wright RO, Harris MG, Chang Y, Bouchard MF, Riojas-Rodriguez H, Menezes-Filho JA, Téllez-Rojo MM. Manganese exposure and cognitive disorders in children: A growing concern for manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 2012;33(4):872-880.

^b Riojas-Rodriguez H, Solis-Vivanco R, Schillman A, Montes S, Rodriguez S, Rios C, Rodriguez-Agudelo Y. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environmental Health Perspective*, 2010;118:1465-1470.

^c Torres-Agustin R, Rodriguez-Agudelo Y, Schillman A, Solis-Vivanco R, Montes S, Riojas-Rodriguez H, Cortez-Lugo M, Rios C. Effect of environmental manganese exposure on verbal learning and memory in Mexican children. *Environmental Research*, 2013;121:39-44.

zamanlarında anne kanında ve saçında tespit edilen manganez konsantrasyonu ile gebelik süresi ve miadında doğan bebeklerdeki fetal gelişme arasındaki ilişkiyi incelemişler ve maternal kandaki manganez konsantrasyonu ile baş veya göğüs çevresi gibi doğumsal bulgular arasında linear veya nonlinear bir ilişki olmadığını saptamışlardır.

Yüksek doz manganeze maruz kalmanın çocuklarda neden olduğu nörolojik etkilenim erişkinlerle benzerdir ve çok yüksek miktarlarda manganeze maruz kalan çocuklarda davranış değişikliği, hafıza güçlüğü ve öğrenme güçlüğüne içeren nöro-davranışsal etkiler gözlenir². Aylar veya yıllar süren yüksek miktarda maruz kalım yaşayan çocuklarda bilişsel bozukluk, hafıza azlığı, dikkat eksikliği, hiperaktivite gibi semptomlardan bir veya birkaçının izlenmesi olasıdır². ATSDR, manganez işçileri ile yapılan çalışmalarda çocuklarında doğumsal defektlerde ve düşük doğum ağırlığında artış saptanmadığını, içme suyu aracılığıyla yüksek miktarda manganez maruz kalımı yaşanan bir grupta yapılan bir çalışmada 1 yaş altı çocuklarda beklenmedik düzeyde yüksek ölüm hızları bulunduğunu ancak sonuçların yeterince açık olmadığını belirtmektedir². Menezes-Filho ve arkadaşlarının⁴⁹ ferromanganez fabrikası yakınında yaşayan 6-12 yaş 83 çocuk ve bakıcılarında yaptıkları çalışmada çocuklarda tespit edilen yüksek saç manganez düzeyinin bilişsel işlevlerde, özellikle de konuşmayla ilgili olarak azalmaya yol açtığı, bakıcıların IQ seviyesi ile manganez seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğu ve bu durumun çocukların bilişsel işlevlerini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebileceği belirtilmiştir; bu çalışmada ayrıca saç manganez seviyelerinin diğer çalışmalardan oldukça yüksek bulunduğu, olguların %78'inde Bouchard ve arkadaşlarının^a çalışmasında belirlenen 3 µg/g "cut-off" seviyesinin üzerinde olduğu ve Brezilya'da genel popülasyon için bulunmuş 0.25-1.15 3 µg/g'lık ortalama seviyeden 6 kat daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

7.3.a. Kronik Manganez Zehirlenmesi (Manganizm)

Manganez tozlarına inhalasyonla maruz kalım sıklıkla akciğerlerde inflamatuvar bir yanıtı neden olur ve bu durum öksürük, bronşit gibi bulguların yanı sıra akciğer işlevlerinde az da olsa azalmaya yol açar². Lewis⁴, manganez dioksitin akciğer makrofajlarının işlevini inhibe edici etkisinin bu etkileşimden sorumlu olabileceğini belirtmektedir. Temel olarak inhalasyonla mesleki maruz kalım bulunanlarda gözlenen bu etkilenim, ferromanganez fabrikalarına, madencilik faaliyetlerine yakın yaşayan kişilerde veya egzoz gazına maruz kalanlarda da izlenebilir². Manganez pnömokonyozu olarak da adlandırılabilen kronik manganez zehirlenmesinin akciğer tutulumlu formu, maruz kalım alanındaki yüksek silika içeriğinin bir sonucudur; manganez tetikleyici bir rol oynamadıkça pnömoni ve maruz kalım arasındaki ilişkiye yönelik tartışmalı bir durum vardır¹. Epidemik özellikleri ve ağırlığı nedeniyle hastalık atipik viral pnömoni olabilir; bu manganez pnömoni antibiyotiklere iyi yanıt verir¹. Hobbesland ve arkadaşları⁵⁰, demir alaşım tesislerinde en az 6 ay süreyle çalışmış 14730 erkek işçi ile

^aBouchard M, Laforest F, Vandelaer D, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. Environmental Health Perspective, 2007;15(1):122-127.

yaptıkları çalışmalarında malign olmayan solunum sistemi hastalığına bağlı ölümlerde artış olmadığını, en az 3 yıl süreyle ferrosilikon/slikon-metal kazan işinde çalışanlarda ise bronşit, amfizem ve astıma bağlı ölümlerin anlamlı biçimde yüksek olduğunu belirtmektedir.

Kronik manganez maruz kalımının üreme sistemi üzerine etkileri dikkate alındığında, impotans ve libido kaybı klinik olarak manganizm tanısı almış erkek işçilerde yaygın görülebilen semptomlardır ve 1-19 yıl süreyle ortalama 0.97 mg/m³ manganez tozuna maruz kalmış erkek işçilerde fertilitate bozukluğu geliştiği saptanmıştır; belirgin doz-yanıt etkileşimi saptanmamış olmakla birlikte, erkek işçilerde cinsel işlev bozukluğunun maruz kalımın erken habercisi olabileceği belirtilmektedir². Manganez toksisitesinin üretken çağ kadınlarda doğrudan bir etkiye sahip olduğu gözlenmemiştir².

Çoğu zaman manganizm terimi ile vurgulanan ve/veya algılanan kronik manganez maruz kalımı sonucu ortaya çıkan sinir sistemi tutulumudur. Barceloux³, manganizmin ilk kez 1837 yılında Couper^a tarafından manganez cevherinin öğütülmesi esnasında manganez dioksit soluyan bir pirolusit işçisinde tanımlandığını, bunu 1900'lerin başlarında pirolusitle çalışan işçilerde, 1940'lar ve 1950'lerde ise Şilili maden işçilerinde saptanan olguların izlediğini belirtmektedir.

Manganez maruz kalımına bağlı nörotoksik etkinin ortaya çıkışı manganezin kan-beyin bariyerini geçebilme özelliği ile yakından ilintilidir. Aschner ve arkadaşları⁵¹, manganizmi yüksek miktarda manganeze maruz kalma sonrasında ortaya çıkan, beyin dokusunda manganez seviyesinin yüksekliği ile seyreden ve birikimin özellikle kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, substantia nigra ve subtalamik çekirdekte gözlendiği bir tablo olarak tanımlamaktadır. Manganezin globus pallidus dışında kaudat nukleus ve putameni de içeren diğer bazal ganglionlarda da biriktiği Pal ve arkadaşları⁵² tarafından da belirtilmiştir. Guilarte ve arkadaşları⁵³ da manganizmde frontal beyaz cevherde manganez birikimi olduğunu, bu birikim ve NAA/Cr (N-acetylaspartate/creatine) oranındaki eş zamanlı düşmenin nöron dejenerasyonunun göstergesi olduğunu hayvan deneyleri ile gösterildiğini vurgulamaktadır. Zheng ve arkadaşları⁵⁴, hayvan deneylerine dayanan çalışmalarda manganezin beyin dokusundaki dağılımının 0.3-0.7 µg/g doku düzeylerinde sırasıyla substantia nigra, striatum, hipokampus ve frontal kortekste gerçekleştiğini gösterdiğini belirtmektedir. Takeda ve arkadaşları⁵⁵, kan dolaşımına radyoaktif manganez enjeksiyonunu takiben bir saat içerisinde koroid pleksusta manganez yoğunlaşması olduğunu, üçüncü günde hipokampus'da birikim olduğunu saptamıştır. Diğer bir önerme de maruz kalıma bağlı sürekli sinir hücresi uyarımının glutamat metabolizmasındaki manganeze bağlı değişimden kaynaklanabileceğidir⁵⁶. Toksik etkiyle ilgili belirtilenlerden biri de manganezin demir, çinko, bakır ve alüminyum gibi diğer eser elementlerle olan etkileşimidir. Crossgrove ve Zheng⁹ manganezin beyin dokusuna geçişinin üç yolla gerçekleştiğine dikkat çekmektedir: 1) Kan-beyin bariyerinde bulunan

^aCouper J. On the effects of blackoxide of manganese when inhaled into the lungs. Br Ann Med Pharmacol, 1837; 1: 41-42.

kapiller endotelial hücreler, 2) kan-serebrospinal sıvı bariyerindeki koroid pleksus ve 3) daha çok inhalasyonla maruz kalma yönünden vurgulanan olfaktör sinir aracılığıyla doğrudan beyne ulaşım. Manganezin kan-beyin bariyerini geçiş mekanizmasına yönelik farklı çalışmalar da bulunmaktadır. Diffüzyon⁵⁷, aktif transport⁵⁷⁻⁵⁹, DMT-1 (divalent metal transport-1) aracılığıyla taşınma^{60,61}, ZIP8 ve transferine bağlı taşınma⁵⁹ bu anlamda vurgulanan geçiş mekanizmalarıdır.

Sinir sisteminin tutulduğu manganizm olgularında üç aşama gözlenir. Erken tanı, maruz kalımı ortadan kaldırarak hastalığın ilerleyişinin engellenmesi yönünden önemli olmakla birlikte, hastalığın ilk aşamasında tanı zorluklar içerir. Semptomlar kayıtsızlık, ilgisizlik, uykululuk, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi ve kuvvetsizliği içerir; semptomlar değişik derecelerde olabileceği gibi, birlikte veya tek tek bulunabilirler. Semptomların varlığı hastalığın başladığının göstergesidir. Roels ve arkadaşları⁶², inorganik manganiz maruz kalımı bulunan 141 erkek işçi ve 104 kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 20 yıldan az bir süreyle TWA (Time Weighted Average) değeri 1 mg/m³ olan manganiz tozuna maruz kalmanın intoksikasyonun erken bulgularının ortaya çıkmasına neden olabileceğini belirtmektedir. Aynı çalışmada, maruz kalımı bulunan grupta soğuk havalarda öksürük, egzersizle dispne ve akut bronşit ataklarının anlamlı derecede sık olduğu, solunum fonksiyonları açısından hafif değişiklik olduğu ancak bu değişimlerin kan ya da idrar manganiz seviyesi ve maruz kalma süresi ile ilintili olmadığı ve manganezin santral sinir sistemindeki olumsuz etkilerinin erken tanısında psikomotor testlerin standart nörolojik muayeneden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Özellikle bulguların sinsi ve belirsiz olabildiği erken dönem olgularda psikomotor değerlendirmenin standart nörolojik değerlendirmeden daha değerli olabileceği başka çalışmalarla da desteklenmektedir^{63,64}.

İkinci aşama objektif semptomların ortaya çıktığı aşamadır. Önce ses/konuşma monotonlaşır ve alçalarak fısıltıya dönüşür; konuşma yavaş ve düzensizdir, kekeleme eşlik edebilir^{1,2}. Yüz kaslarındaki artmış tonüse bağlı olabilecek sabitleşmiş ve neşeli veya sersem ve boş bakışlı yüz ifadesi vardır¹. Hastalar aniden keskin bir biçimde gülebilir ya da daha nadiren ağlayabilirler, yetilerin bozulmasına karşın sürekli bir mutluluk/neşelilik halinde olabilirler¹. El kol hareketleri yavaş ve sakardır; ayaklar normaldir, ancak kollarda dalgalanma hareketi olabilir, hastalar koşamaz ve geriye doğru güçlkle yürüyebilir, bazen geriye doğru yürüme eğilimi olabilir¹. Hızlı değişen hareketleri gerçekleştirememeye hali gelişebilir, ancak klinik tablonun netleştiği olgularda patellar reflekslerde artma dışında nörolojik muayenede değişim gözlenmez¹. Lewis⁴, sinir sistemi tutulumunun ilk belirtilerinin halsizlik, baş ağrısı, apati ve davranış dengesizlikleri gibi “bulanık” belirtiler olduğunu ve kolay uyarılabilirlik, gevezelik ve cinsel uyarılma ile seyreden dönemin ise “manganiz psikoza” olarak adlandırıldığını belirtmektedir.

Birkaç ay içerisinde hastaların durumu belirgin bir biçimde bozulur ve değişik rahatsızlıklar, özellikle de ayakların tutulumu, kararlı bir biçimde ortaya çıkmaya başlar; bu

aşamadaki en erken ve en açık bulgu, ayaklarda yavaş, kasılmış ve sarsak bir tabloyla karakteristik sabit ya da değişken derecede kas sertliğidir; hastalar tüm vücut ağırlıklarını metatarsal kemikleri üzerine verirler ve sıklıkla horoz yürüyüşü (cock-walk) veya tavuk ayağı (hen'sgait) olarak adlandırılan bir hareket ortaya çıkar¹. Hastaların geriye doğru yürüyüşü tümüyle olanaksızlaşır ve denemeleri halinde düşebilirler; iki ayak üzerinde dururken denge güçlükle korunabilir¹. Ekstremitelerde distonik hareketlerin ve karakteristik bir bulgu olan horoz yürüyüşünün ağır olgularda sıklıkla görülmesi farklı araştırmalar tarafından da vurgulanmıştır^{21,65-67}. Kişi acı çeker ve sadece yavaş bir biçimde dönebilir; yaygın da olabilen, sıklıkla alt ekstremitelerde gözlenen titreme olabilir¹. Tendon reflekları artar, nadiren normaldir¹. Bazı durumlarda ani terleme, solgunluk ya da kızarıklık ile seyreden vazomotor bozukluklar vardır; ekstremitelerde siyanoz olabilir¹. Zoni ve arkadaşları⁶⁸, düşük seviyede ancak uzun süreli maruz kalıma bağlı manganizm tablosunda el-göz koordinasyonunda zayıflama, ardışık hareketleri yapamama, ellerde tremor, postural instabilite, uzamış reaksiyon zamanı, hafıza kaybı ve bilişsel düşüklük gibi bulgular ortaya çıkabileceğini belirtmektedir. Hipermiyotoni, alt ekstremitelerde miyalji, tedavi edilmeyen olgularda baş dönmesi, miyasteni, kol ve bacaklarda uyuşma, ağır olgularda dudak köşelerinde ve dilde tremor, konuşma bozukluğu, üst ekstremitelerde kavrama ve yazma sırasında ortaya çıkan güçlü titremeler ve burun ucunu parmakla gösterememe, yazma becerisinde bozulmanın yanı sıra daire çizmede bozulma ve yazı yazma esnasında harflerin giderek küçülmesi de manganizmde gözlenen bulgular arasındadır⁵¹. Duyusal işlevler bozulmadan korunur, hastaların zihni yavaş çalışabilir; yazı giderek bozulur, bazı kelimeler anlamsızlaşır¹. Williamson ve arkadaşları⁶⁹ ise nörotoksik etkilenimin emosyonel değişimler ve duygu durumunda değişim ile birlikte olabileceğini vurgulamaktadır. Bazı araştırmacılar kronik manganiz zehirlenmesinde corpus striatum, serebral korteks, hipokampus ve korpora quadrigeminada yaygın lezyonlar olduğunu belirtirken, bazı araştırmacılar ise frontal lobdaki lezyonların semptomları açıklamakta bazal ganglion lezyonlarından daha iyi olduğunu ifade etmektedir; lezyonlar hemen daima bilateraldir ve nadiren simetriklerdir¹.

Manganizm ile ilgili olarak üzerinde durulması gereken olgulardan birisi de kronik manganiz maruz kalımına bağlı nörotoksik etkilenimin ortaya çıkarttığı tablonun Parkinsonizm tablosu ile olan benzerliğidir. Bununla birlikte, Parkinsonizm ve Parkinson hastalığı tablolarını ayırt edecek açık klinik standartların yetersizliği, vücuttaki manganiz yükünün maruz kalımla ilişkisini yorumlamayı sağlayacak güvenilir bir biyolojik göstergenin bulunmaması ve tedavi için önerilebilecek başarılı bir stratejinin bulunmaması nedeniyle olgunun tartışılması zorluklar içermektedir⁵¹. Manganizm hastalarında gözlenen tremor, rijidite, bradikinezi ve postür bozukluğu gibi semptomların Parkinson hastalığı ile benzerlik gösterdiğini vurgulayan çalışmalar⁷⁰⁻⁷³ olduğu gibi, manganizmde ortaya çıkan lezyonların Parkinson hastalığı ile farklılık gösterdiğini, manganizmde öncelikle etkilenen beyin bölgelerinin globus pallidus ve bazal ganglionların striatumu iken Parkinson hastalığında öncelikli etkilenimin temel olarak substantia nigra olduğunu ve lezyonlardaki bölgesel farklılıkların manganizm ve Parkinson hastalığına bağlı klinik tabloların açıklanmasında kullanılabileceğini ifade eden

çalışmalar^{71,72,74-77} da vardır. Manganizm ve Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında başvurulabilen manganizm hastalarının L-dopa tedavisine verdiği yetersiz yanıt da beyin dokusundaki farklı lezyonları yansıtan bir durum olarak değerlendirilebilir⁵¹. Parkinson hastalığı sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalıklardan birisidir ve tipik patoloji nigrostriatal dopamin nöronlarının kaybıdır. Manganizm ve Parkinson hastalığı ilişkisinde üzerinde durulan konulardan birisi de kronik manganez maruz kalımının Parkinson hastalığı için risk oluşturup oluşturmadığıdır. Kronik mesleki manganez maruz kalımının Parkinsonizm gelişme riskini arttıran bir etkiye sahip olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır⁷⁸⁻⁸¹. Racette ve arkadaşlarının⁸⁰ 1423 kaynak işçisi ile gerçekleştirdikleri çalışmada Parkinsonizm değerlendirmesinde sıkça kullanılan Parkinson Değerlendirme Ölçeği^a ile yapılan tıbbi değerlendirmede 40-69 yaş aktif kaynak işçilerinde Parkinsonizm sıklığı %0.98-1.3 olarak saptanmış ve bu sıklığın aynı yaş grubundaki normal popülasyondan yüksek olduğu, kaynakçılarda gözlenen semptomların L-dopa tedavisine yanıtının Parkinson hastalığı olanlardan dikkate değer farklılık göstermediği belirtilmiştir. Bununla birlikte, Fored ve arkadaşlarının⁸² kaynak işçilerinde yaptığı çalışmada, kaynakçılık ile Parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Araştırmalar arasında gözlenen farklılık olasılıkla manganez nörotoksitesinin seviyesini belirleyebilecek kabul edilebilir bir biyolojik göstergenin bulunmamasından kaynaklanmaktadır⁵¹ ve bu durum manganizm tanısında işçinin çalışma öyküsünü daha da değerli hale getirmektedir, ancak aktif çalışan işçilerde manganizm tanısına ulaşmanın görece daha kolay olduğu, maruz kalımdan, özellikle de uzun zaman önce uzaklaşmış işçilerde tanının zorlaştığını unutmamak gerekir.

Hastalık tablosunun olası olduğunca erken dönemde tespit edilmesi ve hastalığa yol açan etkileşimin/maruz kalımın sonlandırılması, meslek hastalıkları ile mücadelenin temel uygulamalarından birisidir. Bununla birlikte, Nordberg¹, kronik bir durum olan manganez zehirlenmesinin erken evrede tanımlanması ve maruz kalımın engellenmesi halinde tabloda gerileme olabileceğini ancak sinir sistemi hasarının gerileme eğilimi göstermeyeceğini ve eklemlerde hasarlanma gelişebileceğini, semptomlarda gerileme olsa bile ayak tutulumunun süreceğini, hastaların uzun süre yaşayabileceğini ve ölümün başka nedenlere bağlı olacağını belirtmektedir. Ashner ve arkadaşları⁵¹ da, maruz kalım sonlandığında hastaların kan, idrar ve saç manganez düzeylerinin birkaç ay içerisinde normale dönebileceğini, bazı semptomların gerileyebileceği ya da sabit kalabileceği, bununla birlikte ekstrapiramidal hasara bağlı semptomların kalıcı olduğunu vurgulamaktadır. Maruz kalımın sonlanmasını takiben hastalık tablosunun seyrine yönelik çalışmalardan birisi, manganez alaşımları üreten bir fabrikada çalışan 71 işçinin fabrikanın kapanmasını takiben 14 yıl süreyle izlendiği, işçilerce ifade edilen semptomların kümülatif maruz kalım indeksi^b (KMI) ile ilişkisinin değerlendirildiği ve işçilerin kontrollerle de karşılaştırıldığı Bouchard ve arkadaşlarına⁸³ ait çalışmadır. Çalışmada, semptomlar “hafıza ve konsantrasyon”, “yorgunluk”, “uykululuk”, “otonom sinir sistemi semptomları”, “hareket kontrolü”, “kas-iskelet ağrısı”, “kas zayıflığı”, “denge” ve “duyma”

^a UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

^b Cumulative Exposure Index.

olarak 9 kategoride gruplanmış, başlangıç değerlendirmelerinde KMI'de artışın tüm kategorilerde semptom sıklığında artma ile birlikte olduğu, izlemlerde ise KMI artışının hafıza ve konsantrasyon, yorgunluk, hareket kontrolü, denge ve duyma kategorilerindeki semptomların sıklığı ile birlikte olduğu gözlenmiştir. KMI düşük, orta ve yüksek olarak üç gruba ayrıldığında 1990'da fabrikanın kapanmasından kısa bir süre önce hafıza ve konsantrasyon kategorisindeki semptom sıklığı her üç grupta da kontrollerden yüksek iken, 14 yıl sonra sadece yüksek KMI grubunda yüksek saptanmıştır. Yorgunluk 1990'da KMI artışıyla birlikte artma gösterirken 2004'de belirgin bir artış yoktur. Uykululuk kategorisinde 1990 ve 2004'de farklılık bulunmamaktadır. Otonom sinir sistemi semptomları 1990'da KMI'ne göre artma gösterirken, 2004'de farklılık yoktur. Hareket kontrolü kategorisinde KMI artışı semptom sıklığında belirgin artışla birlikte iken 2004'de sadece yüksek KMI grubunda yükseklik vardır. Kas-iskelet ağrısı işçilerde kontrollerden daha yüksektir ancak KMI ile ilişki/birliktelik yoktur. Kas güçsüzlüğü kategorisinde semptom sıklığı 1990'da KMI artışıyla birlikte iken 2004'de farklılık yoktur. Denge sorunları hem 1990 hem 2004'de sadece yüksek KMI grubunda kontrollerden daha yüksektir. İşitme sorunlarının sıklık artışı ile KMI artışı arasındaki ilişki 1990 ve 2004'de gözlenirken, sadece yüksek KMI grubunda kontrollerden anlamlı olarak yüksektir. Yazarlara göre bu çalışmada, gerek maruz kalımın bulunduğu dönemde, gerekse de maruz kalımın kesilmesinden 14 yıl sonra bazı semptomların gelişim işçilerinde, aynı bölgede yaşayan, benzer yaş, eğitim ve alkol tüketimine sahip mavi yakalı işçilerden oluşan kontrollerden daha sık olduğu saptanmıştır.

Herhangi bir zararlı etkene maruz kalımın tanımlanabilmesi, bireyin kişisel ve çalışma yaşamı öyküsünün, var olan klinik bulguların, laboratuvar değerlendirmelerinin, gerekiyorsa ayırıcı tanıya yönelik uygulama sonuçlarının ayrıntılı ve bütüncül bir biçimde değerlendirilmesini gerektirir. Manganez maruz kalımının tanısında hastanın kişisel ve çalışma yaşamı öyküsü önemli ve özellikli bir yere sahiptir. Özellikle hastalığın başlangıç aşamasında gözlenen semptomların subjektif nitelikte olması nedeniyle erken tanıyı sağlamak zordur ve bireye ait öykünün tanıyanlardan ve çalışma arkadaşlarından teyit edilmesi gerekebilirken, hastalığın ikinci ve üçüncü aşamalarında mesleki öykü ve objektif semptomlar tanıyı görece kolaylaştırır ve laboratuvar sonuçları da tanıyı destekler¹. Çalışma yaşamına yönelik öykünün ya da bireyin temas halinde olduğu çevresel öğelerin dikkatle irdelenmesi, maruz kalım tanısında yaşamsal öneme sahip olmakla birlikte, maruz kalıma yönelik bir "biyolojik gösterge"nin olup olmadığı da hem tanısal açıdan hem de maruz kalım sürecinin izlenebilmesi açısından önemlidir ve böyle bir göstergenin varlığı iş sağlığı ve güvenliği çalışmalarında da önemli rol oynar. İşçilerin aralıklı sağlık izlemlerinde kullanılabilecek biyolojik bir gösterge, maruz kalımın erken dönemde tanımlanabilmesi ve engellenmesi yönünden oldukça önemlidir. Kronik manganez maruz kalımının ilk aşamasının asemptomatik olduğu ve bunun klinik tanıyı olumsuz etkilediği dikkate alındığında, biyolojik gösterge varlığı daha da önem kazanmaktadır. Manganeze maruz kalmaya bağlı intoksikasyon semptomlarının nöronal yapılardaki hasarlanma sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir tabloyu yansıttığı ve Parkinsonizm bulguları ile benzerlik gösterdiği dikkate alındığında, manganez maruz kalımını doğrulayacak

bir biyolojik göstergenin varlığına gereksinimi daha da arttırmaktadır. Aslında aynı önemlilik genel popülasyonun izlenmesi açısından da benzer biçimde önemlidir. Aralıklarla yapılacak genel popülasyon çalışmalarında izlenebilecek artma ya da azalma eğilimleri toplumsal ölçekli değerlendirmelere olanak sağlayacağı gibi, toplum sağlığını tehdit edebilecek durumların erken dönemde saptanmasına ve önlem alınmasına da olanak sağlayacaktır. Biyolojik bir sistemde gerçekleşen etkileşimin göstergesi olarak tanımlanan biyolojik göstergeler, maruz kalımın, etkinin ya da konağın duyarlılığının göstergesi olarak gruplandırılabilir; biyolojik gösterge olarak kabul edilebilecek öge, etkenin kendisi, biyolojik ortamda dönüştüğü bir biçimi ya da neden olduğu bir olay sonucu ortaya çıkan bir madde olabilir. Manganez maruz kalımını değerlendirmekte kullanılacak uygun bir biyolojik gösterge için üç temel özelliğin ön planda olması beklenebilir: 1) Maruz kalıma bağlı değişimler biyolojik materyalde niceliksel olarak ölçümlenebilmeli, 2) maruz kalım ve kontrol gruplarından elde edilecek çıktılar arasında belirgin farklılıklar bulunmalı ve 3) manganeeze maruz kalanları maruz kalım bulunmayan bireylerden ayırabilecek bir eşik/sınır ya da “cut-off” değeri olmalıdır⁸⁴. Burada manganez maruz kalımına yönelik biyolojik gösterge için vurgulanan özellikler aslında bütün zararlı maddeler için de genellenebilir. Belirlenen biyolojik göstergenin varlığının ve/veya düzeyinin analiz edileceği biyolojik numunenin seçimi, etkenin vücuda alınmasından atılmasına kadar geçen metabolik süreçler dikkate alınarak yapılmalıdır.

Bu anlamda öncelikle akla gelebilecek yaklaşımlardan birisi, tam kan, serum, beyin-omurilik sıvısı veya idrar gibi vücut sıvılarındaki ya da tırnak veya saç gibi biyolojik dokulardaki manganez konsantrasyonunun maruz kalım göstergesi olarak kullanılmasıdır. Tam kan, plazma ya da serum gibi kan komponentlerinde manganez düzeyinin ölçülmesi bu bağlamda ele alınması gereken yöntemlerdir. Bununla birlikte, kan komponentlerindeki manganez konsantrasyonunun biyolojik gösterge olarak kullanılmasının tartışmalı bir durum olduğuna dikkat çeken araştırmacılar vardır. Crossgrove ve Zheng⁹, manganez maruz kalımını değerlendirmeye yönelik açık bir biyolojik gösterge olmadığını ve kan manganez konsantrasyonunun gösterge olarak kullanılmasının tartışmalı bir konu olduğunu, bazı araştırmacıların madencilik ve endüstriyel çevreden kaynaklanan uzun süreli maruz kalma durumunda kan manganez düzeyinin kararlı bir seyir izlediğini ve bu nedenle de vücut yükünü yansıtabileceğini vurgularken, özellikle hayvan deneylerine dayanan çalışmaları temel alan diğer araştırmacıların ise manganezin kan dolaşımındaki kısa yarılanma ömrü ve hızlı eliminasyonuna bağlı olarak iyi bir gösterge olmayacağını vurguladıklarını, manganezin kan ve dokudaki yarılanma ömründe gözlenen farklılığın ve daha çok dokuda birikiyor olmasının kan manganez düzeyinin vücut yükünü değerlendirmede daha az değerli olmasına yol açtığını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, Crossgrove ve Zheng⁹, özellikle madencilikte yapılan çalışmalarda, kan manganez düzeyinin yüksek olarak tespit edildiğine ancak çalışma süresi ile kan manganez düzeyi arasında bir ilişki gözlenmediğine dikkat çekerek, kan manganez düzeyinin kaynakçılarda son dönem maruz kalımı değerlendirmede yararlı olacağını ancak geçmiş maruz kalımları yansıtmayacağını belirtmektedirler. Kandaki manganezin intrasellüler dağılımı ve görece kısa yarılanma ömrünün kan manganez düzeyinin biyolojik gösterge olarak

kullanımını zorlaştırdığı Ashner ve arkadaşları⁵¹ tarafından da vurgulanmakla birlikte, bireyde saptanan belirgin biçimde yüksek kan manganez düzeyinin son dönem maruz kalımın önemli bir göstergesi olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. Maruz kalımın değerlendirilmesinde düşünülebilecek diğer bir gösterge serum manganez düzeyidir. Lu ve arkadaşları⁸⁵, kaynakçılarda yapılan çalışmalarda serum manganez ve demir düzeylerinin kontrollerden anlamlı şekilde yüksek olduğunu, ancak serum manganez düzeyi ile çalışma süresi arasında belirgin korelasyon tanımlanamadığını saptamışlardır. Ashner ve arkadaşları⁵¹, kan manganez düzeyinin beslenme ve diğer çevresel etkilere ya da manganezin tıbbi amaçlı kullanımına bağlı olarak değişebileceği dikkate alındığında, serum manganez düzeyinin işçiler ve kontroller gibi gruplar arası karşılaştırmalarda görece daha iyi bir gösterge olabileceğini ifade etmektedir.

Manganeze maruz kalımın izlenmesi için araştırılan bir diğer biyolojik gösterge eritrositteki manganez içeriğidir. Jiang ve arkadaşlarının⁸⁶ döküm/tasfiye işçileriyle yaptığı bir çalışmada eritrositteki manganez miktarı yönünden maruz kalım yaşayanlarda kontrollerden anlamlı bir farklılık gözlenmemiş, ancak eritrositteki manganez miktarının MR görüntüleme ile elde edilen pallidal indeks ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiş, eritrosit manganez düzeyinin merkezi sinir sisteminde manganez birikiminin göstergesi olabileceği ve manganez maruz kalımına bağlı nörolojik etkilenimin erken tanısında kullanılabilmesi düşünülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, 122 güç dağıtım ve ofis işçisi, 95 demir içerikli alaşım döküm/tasfiye işçisi ve maruz kalım bulunmayan 106 kontrolde, tükürük, plazma, eritrosit, idrar ve saç manganez düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı biçimde yüksek, plazma ve eritrosit demir düzeyinin ise kontrollerden anlamlı biçimde düşük olduğu, havadaki manganez düzeyinin plazma ve eritrositteki manganez/demir oranı ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmış, manganez/eritrosit oranının maruz kalım yaşayan işçileri diğerlerinden ayırmak için biyolojik gösterge olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır⁸⁷.

Ülkemizde Çalışma Bakanlığı tarafından hazırlanan meslek hastalıkları rehberinde tam kan manganez düzeyinin >10 mg/L olmasının serum manganez düzeyinin >1.3 mg/L olmasının maruz kalım göstergesi olacağı, beyin-omurilik sıvısında manganez varlığı ve albümin artışı, hemogramda lökopeni, lenfositoz, hemoglobin artışı ve hafif polistemi olabileceğini belirtilmektedir³². Aynı rehberde, normal manganez düzeyi tam kan örneklerinde 8.0-18.7 mg/L, serum örneklerinde 0.3-1.3 mg/L olarak sunulmaktadır. ARUP^a, ICP-MS^b ile yapılacak tam kan analizlerinde referans aralığın 4.2-16.5 µg/L olduğunu, tam kan manganez düzeyinin son dönem akut maruz kalımın tanımlanmasında iyi bir yöntem olduğunu, uzun dönem düşük doz maruz kalım değerlendirilmesinde önerilmediğini, maruz kalan ve kalmayan bireylerin ayrılmasında çok iddialı olmayan bir gösterge olduğunu belirtmektedir⁸⁸. ARUP, ICP-MS ile

^a ARUP Laboratories. ABD’nde UTAH Üniversitesi Patoloji Bölümüne bağlı bir kuruluştur, ulusal referans laboratuvarı niteliğindedir.

^bInductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry. Biyolojik ve biyolojik olmayan numunelerde ağır metal ve eser element miktarının tespit edilmesinde kullanılan bir yöntem.

yapılacak serum analizleri içinse referans aralığın 0-2 µg/L olduğunu, tam kanda olduğu gibi son dönem akut maruz kalımın tanımlanmasında iyi bir yöntem olduğunu, vücuttaki manganez yükünün değerlendirilmesinde önerilmediğini, maruz kalan ve kalmayan bireylerin ayrılmasında çok iddialı olmayan bir gösterge olduğunu belirtmektedir⁸⁸. Manganez maruz kalımında tanısal testler genellikle kan ve idrarda artmış manganez seviyesi, CaNa₂EDTA ile şelasyona olumlu yanıtı dayandırılmakla birlikte, bu analizlerin yüksek derecede seçici ve duyarlı olmadıkları ve laboratuvar bulgularının çoğu zaman normal olabileceği unutulmamalıdır. Analiz sonucunda elde edilen değerlerin biyolojik numunenin türüne olduğu kadar, analiz yöntemine, örneğin atomik absorpsiyon ya da ICP-MS ile değerlendirme yapılmasına bağlı olarak değişebileceği de dikkate alınmalıdır. Hematolojik değişimler farklılık gösterebilir; Lewis⁴ tümüyle normal olabileceği gibi lökosit ve eritrosit miktarında hafif düşme, karaciğer enzimlerinde artış ve beyin-omurilik sıvısında protein artışı gözlenebileceğini belirtirken, Nordberg¹ lökopeni, lenfositoz, lökosit formülünde değişim, hemoglobin artışı ve hafif polistemi gözlenebileceğine, beyin-omurilik sıvısında albümin seviyesinin yükseldiğine ve sıklıkla 400-550 veya >750 µg gibi dikkat çekici değerlere ulaşabildiğine dikkat çekmektedir. Zheng ve arkadaşları⁸⁴, hayvan deneylerinde elde edilen sonuçların manganez alımını takip eden dönemde tam kan manganez düzeyinin anlamlı biçimde yükseldiğini desteklemekle birlikte, insanlarla yapılan çalışmaların görece tartışmalı olduğunu belirtirken, kan komponentlerinde manganez konsantrasyonunun maruz kalımın biyolojik göstergesi olarak ele alındığı kaynakçılarda, demir içerikli alaşım döküm ve tasfiyesinde çalışan işçilerde, manganez dioksit ve kuru pil üretimi işçilerinde gerçekleştirilen çalışmalar^{86,89-95} olduğunu ve bu çalışmaların kan manganez konsantrasyonunun grup düzeyinde maruz kalımın kabul edilebilir bir göstergesi olduğunu, son dönemdeki aktif maruz kalımı yansıttığını ve kişisel düzeyde, maruz kalan işçileri kontrollerden ayırmakta güçlü olmadığını desteklediğini vurgulamaktadır. Manganesin intrasellüler dağılımı, kan manganezi ile hedef doku ya da organdaki, özellikle de beyindeki manganez konsantrasyonları arasındaki uyumsuzluğun altında yatan neden olabilir⁸⁴.

Manganez düzeyinin izlenmesinde kullanılması değerlendirilen diğer biyolojik numuneler tükürük, idrar, saç, tırnak ve dışkıdır. Tükürük, biyolojik numune olarak kolaylıkla ulaşılabilen bir numunedir ve yöntem invazif olmayan bir kurguya sahiptir, ancak miktar geniş değişimler gösterebilir⁸⁴. İdrar da benzer biçimde, görece kolay ulaşılabilen ve invazif girişim gerektirmeyen bir numunedir. Ancak, manganezin asıl atılım yolu dışkıdır ve idrarla atılan kısım küçük bir bölümü oluşturur. Nordberg¹, dışkıda 60 mg/kg veya üzerinde manganez konsantrasyonu saptanmasının mesleki maruz kalımın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini önermekte ve saçtaki manganez konsantrasyonunun normalde 4 mg/kg'dan düşük olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte, dışkı toplanması ve bu materyalde manganez konsantrasyonu takibi pratik anlamda kolay değildir. Zheng ve arkadaşları⁸⁴, bazı çalışmalarda idrar manganez düzeyinde hafif veya anlamsız artış saptandığını ve bazı araştırmacıların idrar manganez düzeyinin biyolojik gösterge olarak kullanılabileceğini önerdiklerini belirtmektedir. Manganeze maruz kalanlarda idrarda 17-ketosteroid atılımında

azalma vardır ve bu adrenal işlevlerin etkilendiğinin göstergesi olabilir¹. İdrarda manganez seviyesinin yükselmesinin ya da manganez için şelasyon yapıcı olan EDTA uygulaması sonrasında idrar manganezinde artış saptanmasının vücuttaki manganez yükünün artışı lehine yorumlanabileceği, idrarda saptanan seviyenin toksisite derecesi ile korelasyon göstermediğini belirtmektedir^{4,51}. ARUP, ICP-MS yöntemiyle yapılacak idrar analizlerinde referans seviyenin 0.0-2.0 µg/L olduğunu ancak manganeze maruz kalmanın saptanmasındaki etkisinin sınırlı olduğunu belirtmektedir⁸⁸. Nordberg¹, maruz kalım bulunmayan kişilerde ortalama idrar manganez düzeyinin genellikle 1-8 mg/L seviyesinde olduğunu, ancak 21 mg/L'yi aşan değerler de bildirildiğini belirtmektedir. Manganeze bağlı nörotoksisitenin değerlendirilmesinde demir metabolizmasını değerlendirilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır⁹⁶⁻¹⁰⁰. Kaynak işçilerinde serum demir ve transferrin konsantrasyonları yüksek iken, serum transferrin reseptör düzeyleri kontrollerde düşüktür ve ilgi çekici bir biçimde serum manganez seviyesi artarken serum transferin düzeyi düşmektedir; bu bulgular kaynak dumanına maruz kalan işçilerde serum demir dengesinin ve demir metabolizması ile ilgili proteinlerin etkilendiğini destekler niteliktedir.

Manganez maruz kalımına bağlı nörotoksisitenin değerlendirilmesine yönelik önermelerden birisi de MRI ile yapılan görüntülemelerdir. Globus pallidusda manganez birikimine ait bulgular mesleksi maruz kalımı bulunan işçilerde^{18,101-104}, uzun süreli TPN uygulanan hastalarda¹⁰⁵⁻¹¹² ve karaciğer yetmezliği olgularında¹¹³⁻¹¹⁸ değişik araştırmalarda gözlemlenmiştir. Çalışma Bakanlığı rehberinde EEG'de düşük amplitüd, zayıf ritimler olduğu, nöro-psikiyatrik testlerde unutkanlık ile reaksiyon zamanında ve motor koordinasyonda bozulma olduğu, BT ve MR görüntülemelerde ise etkilenen alanlarda manganez birikimi, globus pallidus, kaudat nukleus ve putamende anormallikler olduğu belirtilmektedir³². Criswell ve arkadaşlarının¹¹⁹, asemptomatik kaynak işçilerinde mesleksi olarak manganeze maruz kalmanın nigrostriatal nöronlarda hasarlanma ile birlikte olup olmadığını değerlendirmek için [¹⁸F]FDOPA ile PET görüntülemesi yaptıkları çalışmada, manganez maruz kalımı bulunan aktif, asemptomatik kaynak işçilerinde azalmış FDOPA tutulumu olmasının nigrostriatal dopamin sisteminin işlevsizliğini gösterdiğini ve kaudat nukleus etkileniminin/küçülmesinin manganez toksisitesinin erken bulgularından olabileceğini belirtmektedirler. Nöro-psikolojik testler ve motor beceri testleri de tanısal süreçte kullanılabilir, ancak Mergler ve arkadaşları¹²⁰ manganez maruz kalımının değerlendirilmesinde motor beceriye yönelik testlerin entelektüel işlevlerin değerlendirilmesinden daha etkin olduğunu vurgulamaktadır.

7.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

Mesleksi maruz kalım yönünden düşünüldüğünde temel korunma manganez tozlarının ve buharının/dumanının baskılanmasına/kontrolüne dayanır; madencilik faaliyetlerinde ıslak delme uygulanması, çalışma sırasında ve vardiya değişimlerinde güçlü bir havalandırma sağlanması, özel durumlarda kısa süreli maruz kalımın önlenmesi için maske

gibi havayolu koruyucu malzeme kullanılması önerilir¹. Yüksek seviyede kişisel hijyen sağlanması, yeterli sanitasyon önlemlerinin alınması, çalışma bitiminde yıkanma ve giysi değiştirme olanakları sağlanması, çalışma alanında yemek yenmemesi ve sigara içilmemesi, içme suyu ve gıdaların kontaminasyonunun önlenmesi, çalışanların beslenme alışkanlıklarının ek bir maruz kalım kaynağı olarak değerlendirilmesi de önerilenler arasındadır¹. Psikolojik ve nörolojik bozukluğu olan kişilerin manganeze maruz kalmış olabilecek işlerde çalışmaları sakıncalıdır; beslenme yetersizliği anemi gelişmesi için zemin hazırlayıcı olabileceğinden ve manganeze duyarlılık artacağından bu kişiler dikkatle gözlem altında tutulmalı, anemisi olanlar bu süreç boyunca manganeze maruz kalmaktan korunmalıdır ve sigara içimi ya da KOAH varlığı gibi durumlarda hasarlanmış akciğerin manganezin potansiyel akut etkilerine daha duyarlı olabileceklerine dikkat edilmelidir¹.

İşe giriş muayeneleri ve çalışanların aralıklı tıbbi değerlendirmesi özellikle mesleki manganez maruz kalımına yönelik sağlık ve güvenlik uygulamalarının önemli bir bölümünü oluşturur. Çalışanlar, aralıklı tıbbi değerlendirmeler esnasında manganez etkileniminin erken evrelerinde gözlenebilecek semptomlar yönünden özenle izlenmeli nörolojik ve psikomotor değişimler klinik olarak değerlendirilmeli, sübjektif semptomların ve normal olmayan davranışların sağlık etkileniminin erken göstergeleri olabileceği unutulmamalıdır¹. NIOSH tarafından işe giriş muayeneleri kapsamında yapılan önermeler şu şekildedir²⁶:

- Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene: İşe giriş sırasında alınacak ayrıntılı anamnez ve gerçekleştirecek fizik muayene riskli kişilerin maruz kalımdan korunmasını sağlayacağı gibi, çalışanların aralıklı tıbbi değerlendirmesi için de temel oluşturur. Alkolizm öyküsü bulunanlar, psikiyatrik, nörolojik veya solunumsal hastalığı bulunanlar ve karaciğer yetmezliği olanlar maruz kalım riskinden korunmalıdır. Solunum sistemi ve hemopoetik sistem değerlendirmesi ile böbrek işlevlerinin kontrolü gerçekleştirilmelidir.
- Akciğerlerin radyolojik değerlendirmesi.
- Solunum fonksiyon testlerinde FVC ve FEV₁ değerlendirmesi.
- Kırmızı küre sayımı, beyaz küre sayımı, hemoglobin ve hematokrit değerlerini kapsayacak biçimde tam kan sayımı.
- Ayrıntılı idrar analizi.

Manganez maruz kalımının değerlendirilmesinde kullanılacak biyolojik bir göstergenin varlığına yönelik tartışmalar, mesleki maruz kalımın değerlendirilmesinde çalışma ortamı havasında bulunan manganez miktarının izlenmesini önemli hale getirmekte ve ön plana taşımaktadır. Hava örnekleri işçilerin solunum havası düzeyinden alınacak 15 dakikalık örneklemeleri kapsmalı, her bir çalışma vardiyası en az 3 örnekleme ile değerlendirilmeli ve tespit edilen en yüksek değer işçilerin maruz kalma düzeyi olarak değerlendirilmelidir²⁶. İşçilerin solunum havasında bulunabilecek manganez konsantrasyonuna yönelik farklı sınır değerleri önerilmektedir. Ülkemizde Çalışma Bakanlığı tarafından hazırlanan rehberde kabul edilebilir ortam sınır değeri 5 mg/m³'tür. NIOSH

tarafından manganez için bildirilen mesleksi maruz kalım sınırları NIOSH REL^a için 1 mg/m³ (TWA^b) ve 3 mg/m³ (STEL^c), NIOSH IDLH^d için 500 mg/m³ şeklindeyken, yine NIOSH tarafından OSHA^e PEL^f için 5 mg/m³ (ceiling^g), ACGIH^h TLVⁱ için 0.02 mg/m³ (TWA) şeklindedir¹²¹.

Çevresel olarak manganeze maruz kalmanın önlenmesi ve kontrol altına alınmasında genel popülasyona, özellikle de riskli gruplara yönelik izlemeler önemli rol oynayacaktır. Çevresel öğelerde manganez yoğunlaşmasına yol açabilecek doğal ve antropojenik kaynakların ve bu kaynaklarla temas etmesi olası grupların belirlenmesi ve aralıklı değerlendirmelerle izlenmesi çevresel maruz kalımın kontrol altına alınmasına yönelik temel stratejiler olarak benimsenmelidir.

Manganeze maruz kalmaya bağlı sağlık etkileniminde kesinlik kazanmış bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Tedavinin olmazsa olmaz ilk adımı kişinin maruz kalımdan uzaklaştırılmasıdır. Crossgrove ve Zheng⁹, L-dopa tedavisinin klinik semptomların gelişmesinde sınırlı bir etkiye sahip olduğunu, kaybedilen dopaminin yerine koyulmasının başlangıçta ekstrapiramidal semptomları düzeltmekle beraber etkisinin zamanla azaldığını, EDTA ile şelasyon uygulamalarının kan manganez konsantrasyonlarında azalma sağlayabileceğini ve bunun özellikle akut durumlarda istenen bir durum olabileceğini belirtmektedir. L-dopa tedavisi ağır ekstrapiramidal bulguların kontrol altına alınması ve azaltılması amacıyla sıklıkla başvurulan yöntemler arasındadır ve kayıp dopaminin yerine koyulmasının ekstrapiramidal semptomları etkilediğini destekleyen çalışmalar¹²²⁻¹²⁴ bulunmaktadır; L-dopa tedavisine yönelik tercihlerin bir diğer nedeni de manganizm ve Parkinson hastalığının ayırıcı tanısını yapabilme eğilimidir. Ağır olgularda vücut manganez yükünün azaltılması için önerilen uygulama EDTA ile şelasyon tedavisidir ve bu tedavi başlangıç aşamasındaki olgularda da önerilebilir; akut zehirlenme olgularında semptomlarda belirgin azalma sağlamamakla birlikte

^a Recommended Exposure Limit (Önerilen Maruz Kalım Sınırı): NIOSH tarafından kullanılan bu değer, herhangi bir etkenin işyeri havası için önerilen sınır değerini yansıtır.

^b Time-Weighted Average (Zaman Ağırlıklı Ortalama): Günde 8, haftada 40 saatlik çalışma süresi boyunca uzun süreli ve tekrarlanabilen maruz kalımlarda çalışanların sağlığını bozmayacak zaman ağırlıklı ortalama konsantrasyon değerini yansıtır.

^c Short Term Exposure Limit (Kısa Süreli Maruz Kalım Sınırı): çalışma gününün herhangi bir anında aşılmaması gereken 15 dakikalık zaman ağırlıklı ortalama maruz kalım sınırını yansıtır. Bu değere maruz kalmanın 15 dakikadan uzun olmaması, çalışma günü içerisinde 4 defadan fazla tekrarlanmaması ve ardışık maruz kalımlar arasında en az 60 dakika bulunması önerilir.

^d Immediately Dangerous to Life and Health Concentration (Sağlık ve Yaşam için Anında Tehlike Oluşturan Konsantrasyon): Herhangi bir kimyasal maddenin yaşam ve sağlık yönünden ani tehlike oluşturabilecek miktarı.

^e Occupational Safety and Health Administration.

^f Permissible Exposure Limit (İzin Verilebilir Maruz Kalım Sınırı): OSHA tarafından "TWA" ve/veya "ceiling" olarak verilen değer, günde 8, haftada 40 saat üzerinden gerçekleşen çalışmada sağlığı olumsuz etkilemeyeceği kabul edilen maruz kalım sınırını yansıtır.

^g Tavan değeri: Çalışma gününün herhangi bir anında aşılmaması gereken değeri yansıtır.

^h The American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ⁱ Threshold Limit Value (Eşik Sınır Değeri): Günde 8, haftada 40 saatlik çalışma süresi boyunca çalışanların sağlığını olumsuz etkilemeyeceği öngörülen miktarı yansıtır.

kan manganez seviyesinde düşme sağlayan bu strateji, sınırlı etkisine karşın uygulanabilir bir seçenek niteliğindedir⁵¹.

Maruz kalımın tedavisinde değinilen bir diğer seçenek de tüberküloz tedavisinde kullanılan antibakteriyel bir ilaç olan PAS (Para-aminosalicylic acid) uygulamasıdır. İlaç yapısal olarak metal şelasyonuna uygun özellikler içermesine karşın klinik olarak bu amaçla düşünülmüş değildir ve PAS'ın manganizm tedavisindeki etki mekanizması tümüyle açık değildir. Bununla birlikte intravenöz PAS uygulaması sonrasında semptomların tümünde olmasa da önemli bir kısmında belirgin gerileme ortaya çıktığı ve hastalık seyrinin görece sabitleşmesini sağladığı Jiang ve arkadaşları¹²⁵ tarafından da desteklenmiştir.

Kaynaklar:

- 1- Nordberg G. Manganese. (In) *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 4th Ed. (Ed) Stellman JM. International Labour Office, Geneva, 1998.
- 2- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Manganese*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, USA.
- 3- Barceloux DG. Manganese. *Clinical Toxicology*, 1999;37(2):293-307.
- 4- Lewis R. Metals. (In) *Occupational Medicine*. (Ed) LaDou J. Appleton & Lange, USA, 1990:310-311.
- 5- Cope WG, Leidy RB, Hodgson E. Classes of Toxicants: Use Classes. (In) *A Textbook of Modern Toxicology*, 3rd Ed. (Ed) Hodgson E. John Wiley & Sons. Inc., New Jersey, 2004:49-74.
- 6- Loranger S, Bibeau MC, Zayed J. Manganese in drinking water and its contribution to human exposure. *Rev Epidemiol Saante Publique*, 1994;42(4):315-321.
- 7- Davis JM, Jarabek AM, Mage DT, Graham JA. The EPA health risk assessment of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT). *Risk Anal*, 1998;18(1):57-70.
- 8- Zayed J, Gérin M, Loranger S, Sierra P, Bégin D, Kennedy G. Occupational and environmental exposure of garage workers and taxi drivers to airborne manganese arising from the use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in unleaded gasoline. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1994;55(1):53-58.
- 9- Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR in Biomedicine*, 2004;17:544-553.
- 10- EPA. *Drinking Water Health Advisory for Manganese*. EPA-822-R-04-003 January, 2004.
- 11- National Research Council. *Environmental Epidemiology, Volume 1, Public Health and Hazardous Wastes*. Committee on Environmental Epidemiology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Research Council, National Academy Press, Washington DC, 1991:112.
- 12- Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology*, 1988;38(4):550-553.
- 13- Davis JM. Inhalation health risk of manganese: an EPA perspective. *Neurotoxicology*, 1999;20(2-3):511-518.
- 14- Wang D, Zhou W, Wang S, Zheng W. Occupational exposure to manganese in welders and associated neurodegenerative diseases in China. *Toxicologist*, 1998;42(1-5):24.
- 15- Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Nakagawa S, Drezgic M, Roels HA. Manganese exposure: neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders. *Neurotoxicology*, 2006;27:315-326.
- 16- Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, Singh H, Gupta VP. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol*, 1981;18:407-416.
- 17- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol*, 1989;46:1104-1106.
- 18- Jiang YM, Mo XA, Du FQ, Fu X, Zhu XY, Gao HY, Xie JL, Liao FL, Pira E, Zheng W. Effective treatment of manganese induced occupational parkinsonism with PAS-Na: a case of 17-year followup study. *J Occup Environ Med*, 2006;48:644-649.
- 19- Myers JE, Thompson ML, Ramushu S, Young T, Jeebhay MF, London L, Esswein E, Renton K, Spies A, Boule A, Naik I, Iregren A, Rees DJ. The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology*, 2003;24:885-894.
- 20- Ono K, Komai K, Yamada M. Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *J Neurol Sci*, 2002;199:93-96.
- 21- Couper J. On the effects of black oxide of manganese when inhaled to the lungs. *Br Ann Med Pharm Vital Stat Gen Sci*, 1837;1:41-42.
- 22- Keen CL, Lönnerdal B. Toxicity of essential and beneficial metal ions. Manganese. (In) *Handbook of Metal Ligand Interactions in Biological Fluids*. (Ed) Berthou G. Marcel Dekker Inc., New York, 1995:683-688.
- 23- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol*, 1989;46(10):1104-1106.
- 24- Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, Singh H, Gupta VP. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol*, 1981;18(4):407-416.
- 25- Ono K, Komai K, Yamada M. Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *J Neurol Sci*, 2002;199(1-2):93-96.
- 26- NIOSH. *Occupational Health Guideline for Manganese*. www.cdc.gov/niosh/docs/81-123/pdfs/0379.pdf (erişim tarihi:15.01/2016).
- 27- Erikson KM, Syversen T, Aschner JL, Aschner M. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2005;19:415-421.
- 28- Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*, 2003;43:475-480.
- 29- Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Tran TT, Beard JL, Crinella FM, Lönnerdal B. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, sow formula or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol Teratol*, 2005;27:615-627.
- 30- Hurley LS, Keen CL. Manganese. (In) *Trace Elements in Human Health and Animal Nutrition*. (Eds) Underwood E, Mertz W. Academic Press, New York, 1987:185-225.
- 31- Ballatori N. Molecular mechanism of hepatic metal transport. (In) *Molecular Biology and Toxicology of Metals*. (Eds) Zalups RK, Koropatnick J. Taylor & Francis, New York, 2000:346-381.
- 32- T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. *Manganez (Mn) ve Bileşiklerine Bağlı Hastalıklar*. (In) *Meslek Hastalıkları ve İş İle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi*. Türkiye'de İşyerlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Koşullarının İyileştirilmesi Projesi, EuropeAid/127926/D/SER/TR: 47-50.
- 33- EPA-IRIS. *Manganese. Integrated Risk Information System Chemical Assessment Summary*. www2.epa.gov/iris (erişim tarihi 20/11/2015).

- 34- Underwood EJ. Manganese. (In) Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press, USA, 1977:170-195.
- 35- Zota AR, Ettinger AS, Bouchard M, Amarasiwardena CJ, Schwartz J, Hu H, Wright RO. Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology*, 2009;20(3):367-373.
- 36- Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J, Rothman KJ, Gillman MW, Fischer P. Birth weight and cognitive function in young adult life: historical cohort study. *Br Med J*, 1997;315:401-403.
- 37- Takser L, Lafond J, Bouchard M, St-Amour G, Mergler D. Manganese level during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population. *Environ Res*, 2004;95:119-125.
- 38- Vige m, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghmiri Z, Araki S. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol*, 2008;25:219-223.
- 39- Dorner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adopted cow's milk formulas. *Br J Nutr*, 1989;61:559-572.
- 40- Miller ST, Cotzias GC, Evert HA. Control of tissue manganese: initial absence and sudden emergence of excretion in the neonatal mouse. *Am J Physiol*, 1975;229:1080-1084.
- 41- Hatano S, Nishi Y, Usui T. Erythrocyte manganese concentration in healthy Japanese children, adults, and the elderly, and in cord blood. *Am J Clin Nutr*, 1983;37:457-460.
- 42- Menezes-Filho JA, Carvalho-Vivas CF, Viana GFS, Ferreria JRD, Nunes LS, Mergler D, Abreu N. Elevated manganese exposure and school-aged children's behavior: A gender-stratified analysis. *NeuroToxicology*, 2014;45:293-300.
- 43- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, Kline J, vanGeen A, Slavkovich V, Lolacono NJ, Cheng Z, Zheng Y, Graziano JH. Water manganese exposure and children's intellectual function in Arahazar, Bangladesh. *Environmental Health Perspective*, 2006;114(1):124-129.
- 44- Kim Y, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, Bhang SY, Cho SC. Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *NeuroToxicology*, 2009;30:564-571.
- 45- Takser L, Mergler D, Hellier G, Sahuquillo J, Huel G. Manganese monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *NeuroToxicology*, 2003;24:667-674.
- 46- Fraser M, Viau M, Lafonf J, Mergler D, Surette C, Vaillancourt C. Effects of cadmium, lead and manganese on the serotonin system in human placenta. *Placenta*, 2014;35(9):A112.
- 47- Takser L, Mergler D, Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels. *Neurotoxicology and Teratology*, 2004;26:811-815.
- 48- Mora AM, Joode BW, Mergler D, Cordoba L, Cano C, Quesada R, Smith DR, Menezes-Filho JA, Eskenazi B. Maternal blood and hair manganese concentrations, fetal growth, and length of gestation in the ISA cohort in Costa Rica. *Environmental Research*, 2015;136:47-56.
- 49- Menezes-Filho JA, Novaes CO, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in school-age children and their mothers. *Environmental Research*, 2011;111:156-163.
- 50- Hobbesland A, Kjuus H, Thelle DS. Mortality from nonmalignant respiratory diseases among male workers in Norwegian ferroalloy plants. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 1997;23(5):342-350.
- 51- Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007;221:131-147.
- 52- Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology*, 1999; 20: 227-238.
- 53- Guilarte TR, McGlothlan JL, Degaonkar M, Cjen MK, Barker PB, Syversen T, Schneider JS. Evidence for cortical dysfunction and widespread manganese accumulation in the nonhuman primate brain following chronic manganese exposure: a 1H-MRS and MRI study. *Toxicol Sci*, 2006;)4: 351-358.
- 54- Zheng W, Ren S, Graziano JH. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity. *Brain Res*, 1998;799(2):334-342.
- 55- Takeda A, Akiyama T, Sawashita J, Okada S. Brain uptake of trace metals, zinc and manganese, in rats. *Brain Res*, 1994;640:341-344.
- 56- Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*, 2003;43:475-480.
- 57- Rabin O, Hegedus L, Bourre JM, Smith QR. Rapid brain uptake of manganese (II) across the blood-brain barrier. *J Neurochem*, 1993;61:509-517.
- 58- Murphy VA, Wadhvani KC, Smith QR, Rapoport SI. Saturable transport of manganese (II) across the rat blood-brain barrier. *J Neurochem*, 1991;57:948-954.
- 59- Achner M, Gannon M. Manganese (Mn) transport across the blood-brain barrier: saturable and transferrin dependent transport mechanism. *Brain Res Bull*, 1994;33:345-349.
- 60- Erikson K, Shihabi ZK, Aschner J, Aschner M. Manganese accumulates in iron-deficient rat brain regions in a heterogeneous fashion and is associated with neurochemical alterations. *Biol Trace Elem Res*, 2002;87:143-156.
- 61- Garrick M, Dolan K, Horbinski C, Ghio A, Higgins D, Porubcin M, Moore E, Hainsworth L, Umbreit J, Conrad M, Feng L, Lis A, Roth J, Singleton S, Garrick L. DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. *BioMetals*, 2003;16:41-54.
- 62- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanesco D. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effect on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med*, 1987;11:307-327.
- 63- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanesco D. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Indus Med*, 1987;11:307-327.
- 64- Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992;49:25-34.
- 65- Lee JW. Manganese intoxication. *Arch Neurol*, 2000;57(4):597-599.

- 66- Mena L, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. *Neurology*, 1967;17(2):128-136.
- 67- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology*, 1994;44(9):1583-1586.
- 68- Zoni S, Albini E, Lucchini R. Neuropsychological testing for the assessment of manganese neurotoxicity: a review and proposal. *Am J Ind Med*, 2007;50:812-830.
- 69- Williamson A. Using self-report measures in neurobehavioural toxicology: can they be trusted? *Neurotoxicology*, 2007;28:227-234.
- 70- Barbeau A, Inoué N, Cloutier T. Role of manganese in dystonia. *Adv Neurol*, 1976;14:339-352.
- 71- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology*, 1994;44:1583-1586.
- 72- Inoue N, Makita Y. Neurological aspects in human exposures to manganese. (In) *Toxicology of Metals*. (Ed) Chang LW. CRC Press, Boca Raton, 1996:415-421.
- 73- Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology*, 1967;17:128-136.
- 74- Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology*, 2006;27:340-346.
- 75- Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, Hewitt KA, Vingerhoets F, Snow BJ, Beal MF, Calne DB, Perl DP. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology*, 1996;46:492-498.
- 76- Yamada M, Ohno S, Okayasu I, Okeda R, Hatakeyama S, Watanabe H, Ushio K, Tsukagoshi H. Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol*, 1986;70:273-278.
- 77- Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*, 2003;60:74-77.
- 78- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 1997;48:650-658.
- 79- Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology*, 2001;56:8-13.
- 80- Racette BA, Tabbal SD, Jennings D, Good L, Perlmutter JS, Evanoff B. Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders. *Neurology*. 2005;64:230-235.
- 81- Racette BA, Antenor JA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Videen TO, Kotagal V, Perlmutter JS. [18F]-FDOPA PET and clinical features in parkinsonism due to manganism. *Mov Dis*, 2005;20:492-496.
- 82- Fored CM, Fryzek JP, Brandt L, Nise G, Sjogren B, McLaughlin JK, Blot WJ, Ekblom A. Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders. *Occup Environ Med*, 2006;63:135-140.
- 83- Bouchard M, Mergler D, Baldwin ME, Panisset M. Manganese cumulative exposure symptoms: A follow-up study of alloy workers. *Neurotoxicology*, 2008; 29: 577-583.
- 84- Zheng W, Fu SX, Dydak U, Cowan DM. Biomarkers of manganese intoxication. *Neurotoxicology*, 2011;32:1-8.
- 85- Lu L, Zhang LL, Li GJ, Guo W, Liang WN, Zheng W. Serum concentrations of manganese and iron as the potential biomarkers for manganese exposure in welders. *Neurotoxicology*, 2005;26:257-265.
- 86- Jiang YM, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo X, Lu J, Fu X, Li W, Long Q, Huang J, Pira E. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: Search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology*, 2007;28(1):126-135.
- 87- Cowan DM, Fan Q, Zou Y, Chen J, Aschner M, Rosenthal FS, Zheng W. Manganese exposure among smelting workers: blood manganese-iron ratio as a novel tool for manganese exposure assessment. *Biomarkers*, 2009;14(1):3-16.
- 88- ARUP Laboratories. www.aruplab.com (erişim tarihi 20/11/2015).
- 89- Li GJ, Zhang LL, Lu L, Wu P, Zheng W. Occupational exposure to welding fume among welders: alteration of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2004;46(3):241-248.
- 90- Lu L, Zhang LL, Li GJ, Guo W, Liang W, Zheng W. Alteration of serum concentrations of manganese, iron, ferritin, and transferrin receptor following exposure to welding fumes among career welders. *Neurotoxicology*, 2005;26(2):257-265.
- 91- Myers JE, Thompson ML, Naik I, Theodorou P, Esswein E, Tasseli H, Daya A, Renton K, Spies A, Paicker J, Young T, Jeebhay MF, Ramushu S, London L, Rees DJ. The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *Neurotoxicology*, 2003;24(6):875-883.
- 92- Ellingsen DG, Haug E, Ulvik RJ, Thomassen Y. Iron status in manganese alloy production workers. *J Appl Toxicol*, 2003;23(4):239-247.
- 93- Park RM, Bowler RM, Eggerth DE, Dimond E, Spencer KJ, Smith D, Gwiazda R. Issues in neurological risk assessment for occupational exposures: The Bay Bridge welders. *Neurotoxicology*, 2006;27(3):373-384.
- 94- Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese dioxide dust. *British Journal of Industrial Medicine*, 1992;49(1):25-34.
- 95- Li GJ, Zhao QQ, Zheng W. Alteration at translation but not transcriptional level of transferrin receptor expression following manganese exposure at the blood-CSF barrier in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005;205:188-200.
- 96- Chua AC, Morgan EH. Effects of iron deficiency and iron overload on manganese uptake and deposition in the brain and other organs of the rat. *Biol Trace Elem Res*, 1996;55:39-54.
- 97- Li GJ, Zhang LL, Lu L, Wu P, Zheng W. Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J Occup Environ Med*, 2004;46:241-248.

- 98- Malecki EA, Devenyi AG, Beard JI, Connor JR. Existing and emerging mechanisms for transport of iron and manganese to the brain. *J Neurosci Res*, 1999;56:113-122.
- 99- Zheng W, Zhao Q. Iron overload following manganese exposure in cultured neuronal, but not neuroglial cells. *Brain Res*, 2001;897:175-179.
- 100- Zheng W, Zhao Q, Slavkovich V, Aschner M, Graziano JH. Alteration of iron homeostasis following chronic exposure to manganese in rats. *Brain Res*, 1999;833:125-132.
- 101- Dietz MC, Ihrig A, Wrazidlo W, Bader M, Jansen O, Triebig G. Results of magnetic resonance imaging in long-term manganese dioxide exposed workers. *Environ Res*, 2001;85:37-40.
- 102- Kim Y, Kim J, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY. Idiopathic parkinsonism with superimposed manganese exposure: utility of positron emission tomography. *Neurotoxicology*, 1999;20:249-252.
- 103- Lucchini R, Albini E, Placidi D, Gasparotti R, Pigozzi MG, Montani G. Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure. *Neurotoxicology*, 2000;21:769-775.
- 104- Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med*, 1993;50:510-513.
- 105- Alves G, Thiebot J, Tracqui A, Delangre T, Guedon C, Lerebours E. Neurologic disorders due to brain manganese deposition in a jaundiced patient receiving long-term parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 1997;21:41-45.
- 106- Dickerson RN. Manganese intoxication and parenteral nutrition. *Nutrition*, 2001;17:689-693.
- 107- Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet*, 1992;339:426.
- 108- Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet*, 1996;347:1218-1221.
- 109- Fredstrom S, Rogosheske J, Gupta P, Burns LJ. Extrapyrarnidal symptoms in a BMT recipient with hyperintense basal ganglia and elevated manganese. *Bone Marrow Transplant*, 1995;15:989-992.
- 110- Iwase K, Kondoh H, Higaki J, Tanaka Y, Yoshikawa M, Hori S. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted magnetic resonance images following postoperative parenteral nutrition in a pancreatoduodenectomized patient. *Dig Surg*, 2000;17:190-193.
- 111- Nagatomo S, Umehara F, Hanada K, Nobuhara Y, Takenaga S, Arimura K, Osame M. Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci*, 1999;162:102-105.
- 112- Quaghebeur G, Taylor WJ, Kingsley DP, Fell JM, Reynolds AP, Milla PJ. MRI in children receiving total parenteral nutrition. *Neuroradiology* 1996;38:680-683.
- 113- Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 1995;10:259-267.
- 114- Chetri K, Choudhuri G. Role of trace elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol*, 2003;22(Suppl.2):S28-S30.
- 115- Hauser RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez C, Olanow CW. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Ann Neurol*, 1994;36:871-875.
- 116- Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999;222:99-112.
- 117- McKinney AM, Filice RW, Teksam M, Casey S, Truwit C, Clark HB. Diffusion abnormalities of the globi pallidi in manganese neurotoxicity. *Neuroradiology*, 2004;46:291-295.
- 118- Spahr L, Burkhard PR, Grotzsch H, Hadengue A. Clinical significance of basal ganglia alterations at brain MRI and 1H MRS in cirrhosis and role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2002;17:399-413.
- 119- Criswell SR, Perimutter JS, Videen TO, Moerlein SM, Flores HP, Birke AM, Racette BA. Reduced uptake of [¹⁸F]FDOPA PET in asymptomatic welders with occupational manganese exposure. *Neurology*, 2011;76(15):1296-1301.
- 120- Mergler D, Huel G, Bowler A, Iregren S, Belanger M, Baldwin R, Tardif A, Smargiassi A, Martin L. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research*, 1994;64(2):151-180.
- 121- NIOSH. Welding and manganese: Potential neurologic effects. www.cdc.gov/niosh/topics/welding/ (erişim tarihi:15.01/2016).
- 122- Lee JW. Manganese Intoxication. *Arch Neurol*, 2000;57:597-599.
- 123- Mena I, Court J, Fuenzalida S, Papavasiliou PS, Cotzias GC. Modification of chronic manganese poisoning. Treatment with L-dopa or 5-OH tryptophane. *N Engl J Med*, 1970;28:2.5-10.
- 124- Rosenstock HA, Simons DG, Meyer JS. Chronic manganese. Neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *JAMA*, 1971;217:1354-1358.
- 125- Jiang YM, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo XA. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology*, 2007;28:126-135.

BÖLÜM-8: NİKEL

Mehmet Uyar^a

8.1. Genel Özellikler

Nikel, diğer metallere göre daha yeni keşfedilen bir element olup İsveçli Kimyacı Baron Axel Fredrik Cronstedt tarafından 1751 yılında bulunmuştur. Modern anlamda ilk üretimi Norveç'te 1848'te yapılmış, endüstride kullanımı ise 1889 yılında paslanmaz çelik üretimi ile başlamıştır. Yer kabuğunda en çok bulunan 25 elementten biridir¹. Ancak doğada saf olarak bulunmaz, demir, kobalt gibi diğer elementlerle bileşik olarak oksitler, sülfidler ve silikatlar halinde bulunur. Dünyanın çekirdeğinde demir, oksijen, silis ve magnezyumdan sonra en çok bulunan elementtir². Çekirdeğin %6'sı nikelden oluşmaktadır³.

Nikel, demir ve kobaltdan sonra gelen periyodik cetvelin VIII. grubundaki bir geçiş metalidir. Elementer nikelin atom numarası 28, atom kütlesi 58,69, yoğunluğu 8,91 g/cm³, ergime sıcaklığı 1.455 °C, kaynama sıcaklığı 2.913 °C dir. Nikel; ağır, parlak, gümüş-beyazı renginde, dövülebilir, manyetik bir metaldir. Doğadaki en önemli nikel mineralleri; nikelin (NiAs), kloantit (NiAs₂), pentlandit [(FeNi)S], millerit (NiS), anaberjit [(Ni)₃(AsO₄)₂₈H₂O] ve garniyerit [(NiMg)₃Si₂O₅(OH)₄] dir².

Nikel, ana mineralleri limonit ve garniyerit olan lateritik yataklar ve ana minerali pentlandit olan sülfidik yataklar olmak üzere iki tür maden yatağından elde edilir⁴. Jeolojik dönemler boyunca tropik ve/veya subtropik iklim koşulları altında, aşırı yağış ve sıcaklık değişimlerine maruz kalan mağmatik kökenli kayaların doğal ayrışmasını tanımlayan bir jeolojik sürecin neticesinde ortaya çıkan kayalar "lateritik kayalar" olarak tanımlanır. Lateritleşme, madencilik teknolojisi açısından irdelendiğinde, yerinde doğal bir özütleme (liç) sürecidir. İçeriklerinde genelde, %0,1-0,3 nikel ve kobalt türü metaller bulunan ultramafik kökenli ana kayaların atmosferik ve hidrosferik olaylarla ayrışması sonucu lateritleşmesiyle, %1-3 tenörlü "lateritik nikel cevher yatakları" oluşur. Dünya nikel rezervinin yaklaşık %60'ı lateritik yataklarda, %40'ı ise sülfidik yataklarda bulunur. Nikel cevheri, sülfidik yataklarda genellikle yeraltı madenciliği, lateritik yataklarda ise açık ocak madenciliği ile çıkarılmaktadır². Madencilikte nikelin işletilebilir limit tenörü; lateritik yataklar için %1, sülfidik yataklar için %0,2 dir. Kobalt/Nikel oranının 1/30 olması durumunda aynı yataktan kobalt üretimi de yapılabilir.

^a Doç.Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

Fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı nikelin kullanım alanı çok geniştir. Sertlik, mukavemet ve korozyon direncini arttırmak için metallere eklenir. Kimyasal olarak nikel, özellikle alkalilerden kaynaklanan korozyona karşı dayanıklıdır, hem çözücü, hem de çözünen alaşımlar yapmaya eğilimlidir ve katalitik davranış gösterir. Oda sıcaklığında ferromanyetiktir ve hem ısı hem de elektrik için iyi bir iletkenidir. Fiziksel olarak da önemli bazı nitelikler taşır. Yumuşaktır, dolayısıyla, tel ve levha haline getirilebilir. Yüksek sıcaklıklarda direncini, sıfırın altındaki sıcaklıklarda ise sünebilme özelliğini ve tokluğunu korur. Soğuk ve sıcak olarak kolaylıkla işlenebilir. Bu nedenle, kaynak edilebilir ve tornadan geçirilebilir.

Endüstriyel olarak nikelin %85'i diğer metallerle alaşımı sağlanarak ve bu yolla farklı fiziksel ve mekanik özellikler kazandırılarak tüketilmektedir². Bakırla olan alaşımı 19. yüzyıldan itibaren madeni para yapımında kullanılmıştır. Nikelin tüketiminin %58-66'sı paslanmaz çelik yapımıdır⁵. Paslanmaz çelik ürünleri otomotiv, elektronik, kimyasal süreçler, gıda, içecek vb pek çok alanda kullanılmaktadır. Günümüzde nikel; ulaştırma, havacılık, denizcilik ve inşaat sektörlerinde, mimari uygulamalar, tıbbi cihazlar ve madeni para yapımı gibi yaklaşık 300 bin çeşit üründe kullanılmaktadır. Metal ürünlerinde kullanılan nikelin çoğu (örneğin, paslanmaz çelik, nikel levha, çeşitli alaşımlar) geri dönüştürülür.

8.2. Maruz Kalım

Nikel ve bileşikleri yer kabuğunda doğal olarak bulunur ve atmosfere salınması volkanik toz ve püskürmeler gibi doğal salınımların yanı sıra insanların doğayı etkileyen aktivitelerinden kaynaklanır. Atmosfere her yıl tozlar, volkanik püskürtüler ve bitki örtüsü gibi doğal kaynaklardan 8,5 milyon kg nikel yayıldığı tahmin edilmektedir⁶. Endüstriyel atıklar ve fosil yakıt kullanımı antropojenik emisyonların %62'sinden sorumludur, bunu nikel metal arıtımı, çöp yakma, çelik üretimi, diğer nikel alaşımı üretimi ve kömür yanması takip etmektedir⁷.

Nikel, alaşım elde etmek için nikel cevherlerinin hazırlanması ve işlenmesi sırasında veya enerji santralleri ve çöp yakma fırınlarından çevreye salınabilir. Enerji santrallerinden havaya salınan nikel tozlara yapışır. Havanın temizlenmesi, nikelin bağlandığı tozların küçüklüğüne bağlı olarak bir aya kadar uzayabilir⁸. Nikel ayrıca endüstriyel atık sularla da çevreye salınabilir. Çevreye salınan nikelin çoğu demir veya manganez içeren partiküllerle kuvvetli bir şekilde yapışır. Bu partiküller asidik koşullarda çok mobildir. Yeraltı sularına sızabilir. Nikelin balıklarda birikimi gösterilememiştir.

İnsan, nikel ile solunum, sindirim ve deri yoluyla maruz kalabilir. Mesleki etkilenme ile ilgili yapılan çalışmalarda ve hayvan deneylerinde toksisitenin etkilediği başlıca hedef organların solunumla maruz kalım sonrası solunum yolları ve bağışıklık sistemi, sindirim ve cilt teması sonrası üreme sistemi olduğu görülmektedir.

Toplum; ortam havası, su ve yiyeceklerden düşük düzeylerde nikel ile maruz kalır. Maruz kalım ayrıca sigara dumanından da kaynaklanır. Toplumun çoğu nikel gıda yoluyla alır. ABD'de diyetle ortalama günlük nikel alımı 69-162 µg'dir⁹. Bu değerler Avrupa'daki çalışmalarla

aynıdır. İçme suyundan ve havadan solunumla ortalama günlük nikel alımı sırasıyla yaklaşık 8 ve 0.04 µg'dir.

En yüksek düzeyde maruz kalış nikel rafinerilerinin yakınında oturanlarda olur. Diğer potansiyel maruz kalma kaynakları kontamine intravenöz sıvılar, diyaliz ve nikelin protezlerden sızması ve korozyonudur.

Nikele mesleki maruz kalım, cilt teması veya nikel içeren aerosol, toz ve dumanın solunması ile ortaya çıkabilir. Nikel tuzları ve alaşımlarda kullanılan nikel çözeltileri cilt temasına sebep olur. Nikel içeren tozların yutulması sindirim yoluyla maruz kalıma sebep olur. Nikele maruz kalma potansiyeli en fazla olan iş kolları; sıhhi tesisat, ısıtma, klima, preslenmiş ve üfleli cam, çelik, kaplama ve parlatma, uçak, gemi yapımı, demiryolu, kontrol ve ölçüm cihazları ve onarım hizmetleridir¹⁰. Ortam havasındaki nikel düzeyini en fazla arttıran işlemler, öğütme, kaynak ve taşıma tozlarını içeren işlemlerdir. Paslanmaz çelik bileşenlerin kaynaklanması veya öğütülmesi içinde çalışan 20 kişinin katıldığı bir araştırmada, işyeri atmosferinde 0.340-10.129 mg/m³ nikel konsantrasyonları ölçülmüştür¹¹. Atık alanlarından nikel maruz kalma hakkında bilgi bulunmamaktadır. En olası maruz kalma yolu, kirli içme suyu tüketimi, tozun solunması, banyo / duş suyu, toprak veya toz ile cilt teması ve nikel ile kirlenmiş toprağın yutulmasıdır.

Atmosfere nikel salınımı esas olarak aerosol formundadır. Enerji santrallerinden atmosfere salınan parçacıklar, dökümhanelerden çıkanlardan daha küçük olma eğilimindedir¹². Atmosfere yayılan nikel formu kaynağa bağlıdır. Kompleks nikel oksitler ve nikel sülfat yanma, yakma, eritme ve rafine etme işlemleri ile ilişkilidir. Nikel ortam hava konsantrasyonları 7-12 ng/m³ arasında değişir. Havaya nikel salınan kaynak yakınlarında ortam hava konsantrasyonları 150 ng/m³'e kadar yükselebilir. Kentsel alanlarda havadaki nikel seviyelerinin kırsal kesime göre daha yüksek olması beklenmektedir. Kapalı ortam havasındaki nikel konsantrasyonları genellikle 10 ng/m³'tür. Kirlenmemiş tatlı su ve deniz suyu genellikle yaklaşık 0.300 µg/L nikel içerir¹³. İçme suyunda nikel konsantrasyonları genellikle 0.55-25 µg/L arasında değişir ve ortalama 2-4.3 µg/L arasındadır. Toplum nikel alaşımlarında ve madeni para ve mücevher gibi nikel kaplama malzemelerle nikel maruz kalmaktadır¹³. Mücevher ve gümüşten yapılmış diğer eşyalar oksidasyonu azaltmak için nikel içerebilir veya bunlarla kaplanır. Beyaz altın %10-15 nikel içerir ve bazı altın kaplamalı nesnelere nikel astarı olabilir. Nikel katalizörleri ile hidrojene edilmiş sabunlarda, katı yağlarda ve sıvı yağlarda nikel bulunabilir¹⁴.

Yetişkin bir insan vücudunda ortalama 10 mg nikel bulunur. Sağlıklı yetişkinlerde nikel serum düzeyi 0.2 µg/L ve idrarda 1-3 µg/L'dir. En yüksek nikel konsantrasyonları nikel eritme ve rafineri işçilerinin akciğerlerinde bulunmuştur¹⁵. İnsanlarda nikelin gerekliliği ve günlük diyet önerileri belirlenmemiştir.

8.2.a Asgari Risk Seviyeleri (MRD, Minimal Risk Düzeyi)

Nikelin, insanlar için minimum risk oluşturan maruz kalım düzeyleri (MRD) çeşitli hayvan deneyleri ile tahmin edilmiştir. MRD, bir insanın belirli bir maddeye sağlık riski oluşturmaksızın maruz kalabileceği günlük dozdur. MRD'ler, belirli bir maddenin hedef organ üzerindeki etkilerine ait yeterli ve güvenilir veri olduğunda belirlenir, sadece kanserojen olmayan sağlık etkilerine dayanır ve inhaler ve oral temas yollarında akut, orta ve kronik maruz kalma süreleri için elde edilebilir. Cilt teması söz konusu olduğunda MRD belirlemek için uygun bir yöntem yoktur. Nikelin solunum yolu etkileri için NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) değerleri belirlenmemiştir. NOAEL, bir maddenin yan etki gözlemlenmeyen düzeyidir. Akut akciğer inflamasyonu için NOAEL ve LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) değerleri sıçanlarda sırasıyla 3.9 ve 7.9 mg/m³ olarak bulunmuştur.

Nikelin akut toksisitesi, nikel sülfat¹⁶, nikel klorür¹⁷, nikel subülfür¹⁸ ve nikel oksit¹⁹ için hayvan deneyleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda gözlenen etkiler arasında akciğerlerdeki enflamatuar değişiklikler, nazal koku alma epitelinin atrofisi, bronşiyal ve mediastinal lenf bezlerinde hiperplazi, bağışıklık sisteminde bozulma bulunmuştur. Ulusal Toksikoloji Programı tarafından yapılan çalışmalarda (OSHA - National Toxicology Program 1996b, 1996c), 0.7 mg Ni/m³ nikel sülfat ve 0.44 mg Ni/m³ nikel subülfür konsantrasyonlarında kronik akciğer inflamasyonu ve atrofi, nazal epitelde atrofi gözlenmiştir²⁰. Nikel sülfat 0.7 mg/m³, nikel subülfür 3.65 mg/m³'te, akciğer inflamasyonuna ek olarak solunum sıkıntısı eşlik etmiştir. Farelerde kronik akciğer inflamasyonu için LOAEL'ler, nikel sülfat ve nikel subülfür için sırasıyla 0.7 ve 1.83 mg/m³ bulunmuştur. Nikel oksit, diğer iki nikel bileşiğinden daha az toksik bulunmuştur. Hayvan deneylerinde nikel sülfat, NTP tarafından test edilen üç nikel bileşiğinin içinde solunum yolu için en toksik olanı gibi görünmektedir.

8.3 Sağlık Etkileri

Nikelin sağlık etkileri maruz kalma yolu (solunum, sindirim, cilt) ve maruz kalma süresine göre (akut, orta derece ve kronik) değişmektedir. Nikele maruz kalma sonucu ortaya çıkan sağlık etkilerinden en tutarlı olarak raporlanmış olanları solunum sistemi etkileri, kontakt dermatit ve kanserdir.

8.3.a Solunum Yollarına Etkileri

Nikel ve bileşiklerinin solunum yoluna etkilerini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu kohort çalımlarıdır. Solunum sistemi ile ilgili etkiler doğada bulunan konstrasyondan çok daha yüksek konsantrasyona sahip nikel bileşiklerine maruz kalmış insanlarda ve hayvanlarda gözlenmiştir. Solunum yoluyla nikele maruz kalmış insan ve hayvanlarda hem kanseröz hem de kanseröz olmayan etkileri gözlenmiştir. Kronik bronşit, amfizem, pulmoner fibroz ve bozulmuş solunum fonksiyon testleri hem nikel ile çalışan kaynak ustalarında hem de dökümhane işçilerinde gözlenmiştir^{21,22}. Bu araştırmalarda çalışanların uranyum, demir, kurşun ve krom gibi diğer toksik metallere de aynı anda maruz kalması sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Çalışma ortamında kişisel koruyucu donanım kullanmadan metal ark işlemi ile nikel püskürten bir kişide erişkin solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) bağlı ölüm bildirilmiştir²³. Nikele 90 dakika boyunca 382 mg/m³ dozunda maruz kalan bu kişinin yapılan otopsisinde; akciğerlerinde alveolar duvar hasarı, alveolar boşluklarda ödem ve böbreklerde belirgin tübüler nekroz saptanmıştır.

Solunum yoluyla nikele kronik maruz kalımına ait veriler mesleki maruz kalım araştırmalarıyla sınırlıdır. Genel olarak, çalışmalar maruz kalan işçilerde akciğer ve burun kanserlerinden ölümlerin daha yüksek olduğunu bildirmektedir. İki araştırma ayrıca kanser dışı solunum yolu hastalıklarından ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir^{24,25}. Ancak çalışanlar diğer metallere (arsenik, uranyum, demir, kurşun, krom) de maruz kaldıklarından, nikelin tek etken madde olduğu sonucuna varılamamıştır. Bununla birlikte mesleki olarak nikel bileşiklerine maruz kalan kişilerde solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan mortalitenin artmadığını bildiren araştırmalar da vardır²⁶⁻³⁰.

Dökümhane çalışanları arasında nikele maruz kalmasına bakılmaksızın kanser dışı solunum sistemi hastalığından ölümlerin önemli ölçüde fazla olduğu bulunmuştur²⁴. Rafineri çalışanları veya nikel alaşımlarına maruz kalan çalışanlarla yapılan diğer araştırmalar sonucunda solunum hastalığından ölümlerde artış bulunamamıştır^{26,27,31-35}. Kaynakçılarla yapılan iki araştırma da kanser dışı solunum yolu hastalığından ölüm riskinde önemli artışlar bulamamıştır^{36,37}.

Yüksek nikel ve krom seviyelerine maruz kalan paslanmaz çelik kaynakçılarında vital kapasite (VC) ve FEV değerlerinde azalma gözlenmiştir³⁸. Kaynakçılar sigara içme durumuna göre iki gruba ayrıldığında, sadece zorunlu ekspiratuvar hacim (FEV 75-85) referans grupta önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Sigara içme durumunun gözlenen etkilere katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada aynı zamanda hem sigara içen hem de sigara içmeyen gruplarda kronik bronşit prevalansı topluma göre daha yüksek bulunmuştur. Nikele 100 mg/m³ dozunda maruz kalan nikel sinter tesisi çalışanlarının göğüs radyografilerinin incelenmesi, akciğerlerde inflamatuvar veya fibrojenik yanıtı gösterecek küçük düzensiz opasitelerde bir artış ortaya koymamıştır³⁹.

Başka bir çalışmada, kümülatif nikel maruz kalımı olmayan nikel rafineri çalışanları arasında yaş ve sigara içme durumu kontrol edildikten sonra orta derecede pulmoner fibroz riski artmıştır⁴⁰. Az sayıda kişide nikele maruz kalmanın sebep olduğu mesleksi astım bildirilmiştir⁴¹⁻⁴³. Vaka sayısının az olması ve diğer duyarlılığı arttırıcı metallere olası maruz kalım bu çalışmaların yorumlanmasını sınırlamaktadır.

Solunum yolu toksisitesi nikel bileşiğinin çözünürlüğü ile ilişkili görünmektedir. Çözünür olan nikel sülfat en zehirli, çözünür olmayan nikel oksit en az zehirli olandır. Pulmoner toksisite akciğerdeki nikel yüküyle değil maruz kalımın konsantrasyonu ile ilişkilidir. Çözünebilir nikelin daha yüksek toksisiteye sahip olmasının sebebinin hücre zarından geçebilen ve sitoplazmik proteinlerle etkileşebilen serbest nikel iyonlarının daha yüksek konsantrasyonda olması kabul edilmiştir. Buna karşın çözünmeyen nikel bileşikleri fagosite edilir ve daha düşük miktarlarda

serbest nikel iyonu sitoplazmik proteinlerle etkileşime geçebilir. Pulmoner etkilere ek olarak, burun olfaktor epitelinde atrofi nikel sülfat veya nikel subsülfite maruz bırakılmış farelerde görülmüş; burunla ilgili etkiler nikel oksite maruz kalma sonucu gözlenmemiştir¹⁹. Nazal lezyonlar tipik olarak akciğer etkilerinden daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenmiştir. Özellikle nikelin koku alma sistemi üzerindeki etkilerini incelemek üzere tasarlanmış bir çalışmada, fareler 16 gün boyunca 0.635 mg/m³/saat nikel sülfata maruz bırakılmıştır¹⁶. Maruz kalan sıçanların koku alma epitelindeki histolojik değişiklikler, bipolar duyu reseptör hücrelerinin sayısında hafif bir azalma, sustentacular hücrelerin kaybı, nazal epitel atrofi olarak tespit edilmiştir.

Maruz kalım sona erdikten sonraki aylarda hayvanları izleyen çalışmaların^{44,45} sonuçları, nikel maruz kalma sona erdikten sonra akciğer hasarının kolayca geri döndürülemeyeceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalarda, nikel sülfat ve nikel oksite maruz kalan farelerde altı aylık maruz kalım sonunda ve maruz kalımın sonlandırılmasından dört ay sonra alveolit, haftada beş gün, günde altı saat nikel maruz kalan farelerde interstisyel pnömoni bildirilmiştir. Nikel maruz kalımının sona ermesinden 12 ve 20 ay sonra, bronş epitelinde skuamöz metaplazi, bronşiyal hiperplazi ve kronik bronşit gözlenmiştir.

8.3.b Böbrek Etkileri

Yüksek konsantrasyonda nikel 90 dakikalık bir maruz kalımdan 13 gün sonra ARDS'den ölen bir erkeğin böbreklerinde belirgin tübüler nekroz gözlenmiştir²³. Maruz kalımdan birkaç gün sonra, idrarda nikel konsantrasyonunun 700 µg/L olduğu saptanmıştır. Normal idrarda nikel konsantrasyonu <0.1–13.3 µg/L'dir. Nikel rafinerisi çalışanlarında, idrardaki artmış nikel seviyeleri ile artmış idrar β2-mikroglobulin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur⁴⁶. Üriner nikel düzeyleri 100 µg/L'yi aşan çalışanlarda üriner β2-mikroglobulin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir; idrar nikel düzeyleri 100 µg/L'nin altında olan işçilerin idrarında β2-mikroglobulin düzeyleri anlamlı olarak değişmemiştir.

8.3.c İmmunolojik Etkiler

Nikele maruz kalan insanlarda ve hayvanlarda bir takım immünolojik ve lenforetiküler etkiler bildirilmiştir. Nikele maruz kalan 38 üretim işçisinde (bileşik belirtilmemiştir), immünoglobulin G (IgG), IgA ve IgM seviyelerinde önemli artışlar ve IgE seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmiştir⁴⁷. Hücre sel bağışıklıkta (α1-antitripsin, α2-makroglobulin, seruloplazmin dahil) yer alabilecek diğer serum proteinlerinde önemli artışlar gözlenmiştir. İmmünoglobulin ve serum proteinlerindeki artış, bağışıklık sisteminin nikel maruz kalmakla uyarıldığını düşündürmektedir. Kobalta maruz kalan işçilerde benzer ancak daha az belirgin etkiler gözlenmiştir. Kobalta maruz kalmakla indüklenen astımı olan sekiz hastada nikel ve kobalt duyarlılığı arasındaki ilişki, nikel-reaktif IgE antikorlarının gözlendiği bulgularıyla desteklenmektedir⁴³.

Birçok çalışma alveoler makrofaj fonksiyonlarını incelemiştir. Düzeyi belirtilmemiş nikel klorür konsantrasyonuna iki saat boyunca maruz kalan sıçanlarda¹⁷ veya nikel oksite 0.47

mg/m³ dozunda maruz kalan farelerde makrofaj fagositik aktivitesinde önemli bir azalma gözlenmiştir⁴⁸. Hayvanlarda doğuştan (veya spesifik olmayan) ve kazanılmış bağışıklıkta değişiklikler gözlenmiştir. Oral yoldan nikel sülfat verilen farelerde timik atrofi ve dalak atrofi gözlenmiştir⁴⁹.

8.3.d Üreme Sistemine Etkileri

Rusya'nın Kuzey Kutbu bölgesinde nikel hidrometalurji arıtma tesisinde çalışan 356 kadınla aynı bölgede yaşayan 342 kadının spontan düşük oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada spontan düşük oranı arıtma tesisinde çalışan kadınlarda %15,9 olarak, bölgede yaşayan kadınlarda %8,5 olarak bulunmuştur⁵⁰.

Nikel bileşiklerine maruz kalmanın üreme sistemi üzerine olası etkileri henüz kesin olarak tespit edilmemiştir. Nikel sülfata ve nikel subülfide maruz bırakılan farelerde testis dejenerasyonu gözlenmiştir¹⁹. Hayvanlarla yapılan birkaç çalışma nikel sülfat, nikel klorür ve nikel nitrat oral maruz kalımın erkek üreme sisteminde olumsuz etkilere yol açtığını gözlemiştir. Gözlenen etkiler; epididimis ve testislerde histolojik değişiklikler, sperm konsantrasyonunda ve motilitesinde düşüş anomalileridir^{19,20}.

8.3.e Kanser

İnsan ve hayvanlara ait veriler solunum yoluyla nikel bileşiklerine maruz kalmanın akciğer kanserine yol açabileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Nikel subsülfür ve nikel oksite solunum yoluyla maruz kalmanın karsinojenik etkileri olduğu gözlenmiş; diğer karsinojenik maddelerin yokluğunda nikel sülfatın solunum yoluyla maruz kalım sonrası karsinojenik etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir. Kanserojen etkiye suda çözünmeyen ve akciğerlerde biriken nikel bileşiklerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Çok sayıda epidemiyolojik araştırma nikelin kanserojen potansiyelini değerlendirmiştir. Epidemiyolojik araştırmalarda nikel rafineri tesisleri, nikel madenciligi ve ergitme tesisleri, nikel alaşımlı üretim tesisleri, paslanmaz çelik üretim tesisleri, nikel-kadmiyum pil üretim tesisleri veya paslanmaz çelik kaynakçıları gibi nikel ile ilgili işlerde çalışan 100.000'den fazla işçinin incelendiği tahmin edilmektedir⁵¹. Üç nikel rafineri tesisinde çalışanlar arasında 100 sinonazal kanser vakası ve 259 akciğer kanseri vakasının incelendiği bir çalışmada⁵² histopatolojik tanımlar incelenmiştir. Primer sinonazal kanserlerde ilk üç sırada yassı epitel hücreli karsinomlar (%48), anaplastik karsinomlar (%39) ve adenokarsinomlar (%6) bulunmuştur. Akciğer kanserlerinde ise öncelikle skuamöz hücreli karsinomlar (%67) ilk sırada yer alırken anaplastik, küçük hücreli ve yulaf hücreli karsinomları (%15) ve adenokarsinomların (%8) da görüldüğü belirtilmektedir. Sinonazal ve akciğer kanseri türlerinin genel popülasyona benzer oranda görüldüğü saptanmıştır. ABD'de yüksek nikel alaşımlı üretim işçileri arasında yapılan iki çalışma ABD toplumu ile karşılaştırıldığında akciğer kanseri risklerinin önemli artışlar gösterdiğini bildirmişlerdir^{31,53}. Bununla birlikte, yerel toplum karşılaştırma grubu olarak kullanıldığında, akciğer kanseri riskindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nikel işçileri birkaç nikel türüne maruz kaldığından, belirli bir nikel türünün kanserojen potansiyelini değerlendirmek zordur. Nikel işçilerinde solunum yolları dışındaki bölgelerde

bazı kanser risklerinde önemli artış olduğu belirtilmektedir. Pankreas kanseri ile ilgili mesleki maruz kalım çalışmalarının meta-analizi sonucunda nikel maruz kalma ile pankreas kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur⁵⁴.

ABD Sağlık Bakanlığı, metalik nikelin ve nikel bileşiklerinin insanlar için kanserojen olduğunu bildirmiştir⁵⁵. Benzer şekilde IARC (International Agency for Research on Cancer), metalik nikeli grup 2B, nikel bileşiklerini grup 1 kanserojen olarak sınıflandırmıştır⁵⁶.

8.3.f Cilt Etkileri

Nikele maruz kalmanın sağlığa olumsuz etkilerinden en yaygın olarak rapor edilmiş olanı kontakt dermatittir. Kontakt dermatit genel nüfusta ve çalışanlarda havadaki nikel partikülleri ve sıvı nikel solüsyonuna dermal yolla maruz kalınması veya takı eşyası ya da prostetik cihazlar gibi nikel içeren metallere uzun süreli temas sonucu nikel karşı gösterilen allerjik reaksiyonun sonucudur. Nikel sülfat ile yama testi uygulanan yaklaşık 75.000 kişinin %15.5'inde kontakt dermatit bulunmuştur⁵⁷. Daha küçük ölçekli araştırmalarda da benzer bir sıklık bildirilmektedir^{58,59}. Araştırmalar, nikel sülfat olarak verilen tek bir oral nikel dozunun, nikel duyarlı bireylerde dermatitte alevlenmeye neden olabileceğini göstermektedir⁶⁰⁻⁶².

Nikele duyarlılık genel nüfusun yüzde 10'u ile 20'sinde görülen bir tür gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Nikele duyarlılık genç kadınlarda daha yaygındır⁵⁷. Bu artmış duyarlılık kulak veya vücudun başka yerlerindeki piercinglerin daha yüksek oranda kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Belirli bireylerde nikel karşı hassasiyet geliştirmeye yatkın hale getiren bir genetik yatkınlık faktörü olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Nikel kontakt dermatiti olan bireylerde atopik veya kontakt dermatit geçmişi olmayan bireylere göre human lökosit antijen (HLA)-DRw6 antijeninde kayda değer artış olduğu bulunmuştur⁶³.

Nikel duyarlılığı genellikle nikel ile düşük dozda uzun süreli temas veya yüksek dozda nikel maruz kalma sonucu meydana gelir. Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak ortaya çıkan dermatit, genellikle metal objenin altında oluşmaktadır. Sürekli maruz kalma durumunda, sensitizasyonun olduğu alan başka bölgelere örneğin ellere doğru yayılabilir. Nikel içeren nikel kaplama madeni paralar ve kapı kolları ile olan daha kısa süreli temas nikel sensitizasyonuna yol açmaz.

8.3.g Gastrointestinal Etkiler

Gastrointestinal sistem belirtileri, bir iş vardiyasında nikel sülfat, nikel klorür ve borik asit ile kontamine bir çeşmeden su içen işçiler ile yapılan bir çalışmada bildirilmiştir⁶⁴. Otuz beş işçiden 20'sinde semptomlar görülmüş ve 10'u hastaneye kaldırılmıştır. En çok görülen semptomlar bulantı (15 işçi), karın ağrısı (14 işçi), ishal (4 işçi) ve kusma (3 işçi) saptanmıştır. Yapılan araştırmalar, tek doz uygulamada çözünür nikel bileşiklerinin daha az çözünür nikel bileşiklerinden daha toksik olduğunu göstermektedir.

8.3.h Toksikokinetik

Nikelin DNA'ya zarar verebileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Nikel rafineri işçilerinin lenfositlerinde kromozom kırıkları veya kromozom anormallikleri bildirilmiştir⁶⁵. Solunumla maruz kalımın ardından, nikelin yaklaşık %20-35'i kan dolaşımına geçer⁶⁶. Kan

dolaşımına emilim nikel bileşiğinin çözünürlüğüne bağlıdır. Yiyeceklerle birlikte verildiğinde sadece %1'i emilmiştir. Doğrudan cilde uygulanan nikel, kan dolaşımına geçmez, ciltte birikir. Mesleki olarak maruz kalmayan bireylerden alınan otopsi verileri, en yüksek nikel konsantrasyonlarının deride, adrenal bezlerde ve bağırsaklarda bulunduğunu göstermektedir. Hamilelik sırasında maruz kalınan nikel hipofiz bezinde birikebilir. Nikelin plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Nikel anne sütüne geçerek yavruların maruz kalmasına neden olabilir. Nikel serumda albümin, L-histidin ve α 2-makroglobuline bağlanır. Maruz kalma yolundan bağımsız olarak, kan dolaşımına geçen nikel idrarla atılır. Gastrointestinal sistemden emilmeyen nikel dışkıya atılır.

8.4 Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

8.4.a İzlem ve Ölçüm

İzleme verileri öncelikle mesleki ortamlardan elde edilebilir. İdrar, dışkı, serum, saç ve burun mukozasından nikel tayini, nikel bileşiklerine maruz kalımı göstermek için kullanılmaktadır. Maruz kalış yolu, nikel kaynağı ve maruz kalma süresi biliniyorsa idrar ve serum nikel seviyeleri maruz kalım seviyeleri hakkında bilgi sağlayabilir⁶⁷. Serum ve idrardaki normal ortalama nikel konsantrasyonları sırasıyla 0.2 ve 1-3 μ g/L'dir⁶⁸.

8.4.b Emiliminin Azaltılması

Akut solunum maruz kalışından sonra nikel emilimini azaltmak için genel öneriler arasında hastanın temiz havaya taşınması ve solunumun takibi yer almaktadır⁶⁹.

Metalik nikelin oral toksisitesi düşük olduğundan, nikel kaynaklı gastrointestinal tahrişin bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek ciddi kusma ve ishalli vakalarda sıvı ve elektrolit replasmanı gerekir⁶⁴. EDTA verilmesi oral yoldan alınan nikelin biyoyararlanımını azaltır. Birkaç bağlayıcı maddenin (örneğin, TETA, Siklam, EDTA) vücudun nikel yükünü azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Diyaliz gibi diğer yöntemlerin vücut yükünü azaltmada daha etkili olup olmadığı bilinmemektedir. TETA ve Siklam gibi lipofilik bağlayıcı maddeler, EDTA, CDTA ve DTPA gibi hidrofilik maddelerden daha etkilidir. Midenin dolu olması da nikelin gastrointestinal emilimini azaltır. Su veya süt içilmesi midede kostik nikel bileşiklerinin seyreltilmesine yardımcı olur.

Cilt ve gözlerin nikel maruz kalması durumunda, cilt veya gözler su ile iyice yıkanmalıdır. Nikel duyarlı kişilerde dermal emilimi azaltmak için şelatlayıcı ajanlar ve bariyer kremler topikal olarak kullanılabilir. Propilen glikol, vazelin ve lanolinin nikelin dermal emilimini azalttığı gösterilmiştir. Nikel sülfat ve nikel klorüre oral maruz kalımdan sonra serum yarılama ömrü ortalama 60 saat olarak ölçülmüştür.

Kaynaklar:

- 1- M. Cempel, G. Nikel. Nickel: A Review of Its Sources and Environmental Toxicology, Polish J. of Environ. Stud, 2006;15(3)375-382.
- 2- Nikel raporu, TMMOB maden mühendisleri odası, Ankara 2012.
- 3- Duke JM, Nickel in rocks and ores. In: Nriagu JO, ed. Nickel in the environment. New York,1980: John Wiley and Sons, Inc., 27-50.
- 4- Mudd, G. M., 2010; Global trends and environmental issues in nickel mining: Sulfides versus laterites”, Ore Geology Reviews,2010; 38, 9–26.
- 5- <https://www.usgs.gov/centers/nmic/nickel-statistics-and-information> Son erişim: 23.02.2020.
- 6- Bennett BG. Environmental nickel pathways in man. In: Sunderman FW Jr, ed. Nickel in the human environment. Proceedings of a joint symposium. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984; 487-495.
- 7- Schmidt JA, Andren AW. The atmospheric chemistry of nickel. In: Nriagu JO, ed. Nickel in the environment. New York,1980: John Wiley and Sons, Inc., 93-135.
- 8- Schroeder WH, Dobson M, Kane DM. 1987. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: A review. Air Pollut Control Assoc, 1987; (11):1267-1287.
- 9- O'Rourke MK, Van De Water PK, Jin S, et al. 1999. Evaluations of primary metals from NHEXAS Arizona: distributions and preliminary exposures. J Expo Anal Environ Epidemiol 1999; 9:435-445.
- 10- NIOSH. 1990. National Occupational Exposure Survey (NOES). Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, 1990.
- 11- Borska L, Fiala Z, Smejkalova J. Health risk of occupational exposure in welding processes. I. Genotoxic risk. Acta Medica 2003; 46(1):25-29.
- 12- Cahill TA. Monitoring of atmospheric particles and ozone in Sequoia National Park: 1985-1987. Sacramento, CA: California State Air Resources Board. 1989: PB90157512.
- 13- Barceloux DG. Nickel. Clin Toxicol, 1999; 37(2):239-258.
- 14- Sunderman FW Jr. Sources of exposure and biological effects of nickel. In: O'Neill IK, Schuller P, Fishbein L, eds. Environmental carcinogens selected methods of analysis. Volume 8: Some metals: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn. IARC scientific publication no. 71. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1986: 79-92.
- 15- Andersen I, Svenes K. X-ray diffraction spectrometric analysis of nickel refinery aerosols, process materials and particulates isolated from worker lung tissues. J Environ Monit 2003; 5(2):202-205.
- 16- Evans JE, Miller ML, Andringa A, et al. Behavioral, histological, and neurochemical effects of nickel(II) on the rat olfactory system. Toxicol Appl Pharmacol, 1995: 130:209-220.
- 17- Adkins B Jr, Richards JH, Gardner DE. Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. Environ Res. 1979: 20:33-42.
- 18- Benson JM, Barr EB, Bechtold WE, et al. Fate of inhaled nickel oxide and nickel subsulfide in F344/N rats. Inhal Toxicol 1994 ;6:167-183.
- 19- NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 1996: NTPTRS No. 451.
- 20- NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 1996: NTP-TRS No. 453.
- 21- Berge SR, Skyberg K. Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway. J Environ Monit 2003; 5(4):681-688.
- 22- Muir DCF, Julian J, Jadon N, et al. Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. Br J Ind Med 1993; 50:428-431.
- 23- Rendall REG, Phillips JI, Renton KA. Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. Ann Occup Hyg, 1994; 38(6):921-930.
- 24- Cornell RG, Landis JR. Mortality patterns among nickel/chromium alloy foundry workers. In: Sunderman FW, Jr, Aitio A, Berlin A, eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984; 87-93.
- 25- Polednak AP. Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides. Arch Environ Health, 1981; 36:235-242.
- 26- Cox JE, Doll R, Scott WA, et al. Mortality of nickel workers: Experience of men working with metallic nickel. Br J Ind Med,1981; 38:235-239.
- 27- Cragle DL, Hollis DR, Newport TH, et al. A retrospective cohort study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984;57-64.
- 28- Enterline PE, Marsh GM. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy plant in West Virginia. J Natl Cancer Inst, 1982; 68:925-933.
- 29- Redmond CK. Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys: In: Sunderman

- FW Jr, Aitio A, Berlin A, eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984;73-86.
- 30- Shannon HS, Walsh C, Jadon N, et al. Mortality of 11,500 nickel workers -- extended follow up and relationship to environmental conditions. *Toxicol Ind Health*, 1991; 7:277-294.
- 31- Arena VC, Sussman NB, Redmond CK, et al. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med*, 1998; 40(10):907-916.
- 32- Egedahl R, Carpenter M, Lundell D. Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95) *Occup Environ Med*, 2001; 58(11):711-715.
- 33- Enterline PE, Marsh GM. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst*, 1982; 68:925-933.
- 34- Redmond CK. Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys: In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984; 73-86.
- 35- Roberts RS, Julian JA, Swezey D, et al. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. I: Methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol Ind Health*, 1989; 5(6):957-974.
- 36- Moulin JJ, Clavel T, Roy D, et al. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000; 73(3):171-80.
- 37- Polednak AP. Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides. *Arch Environ Health*, 1981; 36:235-242.
- 38- Kilburn KH, Warshaw R, Boylen CT, et al. Cross-shift and chronic effects of stainless-steel welding related to internal dosimetry of chromium and nickel. *Am J Ind Med*, 1990; 17:607-615.
- 39- Muir DCF, Julian J, Jadon N, et al. Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med*, 1993; 50:428-431.
- 40- Berge SR, Skyberg K. Radiographic evidence of pulmonary fibrosis and possible etiologic factors at a nickel refinery in Norway. *J Environ Monit*, 2003; 5(4):681-688.
- 41- Dolovich J, Evans SL, Nieboer E. Occupational asthma from nickel sensitivity: I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *Br J Ind Med*, 1984; 41:51-55.
- 42- Novey HS, Habib M, Wells ID. Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol*, 1983; 72:407-412.
- 43- Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, et al. Hard metal asthma - cross immunological and respiratory activity between cobalt and nickel. *Thorax*, 1990; 45:267-271.
- 44- Benson JM, Chang I-Y, Cheng YS. Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F1 mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fundam Appl Toxicol*, 1995; 28:232-244.
- 45- Horie A, Tanaka I, Haratake J, et al. Electron microscopy of pulmonary lesions including carcinoma, induced by inhalation exposure of rats to nickel oxide aerosol. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. Progress in nickel toxicology. Proceedings of the 3rd International Congress on Nickel Metabolism and Toxicology. Oxford, UK: Blackwell, 1985; 41-44.
- 46- Sunderman FW Jr, Horak E. Biochemical indices of nephrotoxicity, exemplified by studies of nickel nephropathy. In: Brown SS, Davies DS, eds. Organ-directed toxicity: Chemical indices and mechanisms. London, UK: Pergamon Press, 1981; 52-64.
- 47- Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, et al. Human exposure to nickel and cobalt: Biological monitoring and immunobiological response. *Environ Res*, 1986; 40:399-410.
- 48- Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, et al. The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam Appl Toxicol*, 1990; 15:476-487.
- 49- Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, et al. Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J Toxicol Environ Health*, 1988; 24:356-372.
- 50- Chashschin VP, Artunina GP, Norseth T. Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ*, 1994; 148:287-291.
- 51- Seilkop SK, Oller AR. Respiratory cancer risks associated with low-level nickel exposure: An integrated assessment based on animal, epidemiological, and mechanistic data. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2003; 37:173-190.
- 52- Sunderman FW Jr. Carcinogenicity of metal alloys in orthopedic prostheses: Clinical and experimental studies. *Fundam Appl Toxicol*, 1989; 13:205-216.
- 53- Redmond CK. Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys: In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984; 73-86.
- 54- Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahblom A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2000; 57(5):316-324.
- 55- Erişim; <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10/html>. Son erişim 10.03.2020
- 56- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lists of IARC evaluations. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2010;(58);50.
- 57- Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, et al. Risk factors for contact allergy to nickel - results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis*, 2003; 48(1):33-38.

- 58- Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis*, 2002; 46(1):17-23.
- 59- Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, et al. Patch test reactions in children, adults and the elderly. A comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996; 34(5):316319.
- 60- Burrows D, Creswell S, Merrett JD. Nickel, hands, and hip prosthesis. *Br J Dermatol*, 1981; 105:437-444.
- 61- Gawkrödger DJ, Cook SW, Fell GS, et al. Nickel dermatitis: The reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol*. 1986; 115:33-38.
- 62- Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge doses and intensity and time of previous patch test reactions. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44(4):616-623.
- 63- Kapsenberg ML, Van der Pouw-Kraan T, Stiekeme FE. Direct and indirect nickel-specific stimulation of T lymphocytes from patients with allergic contact dermatitis to nickel. *Eur J Immunol*, 1988; 18:977-982.
- 64- Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, et al. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med*, 1988; 14:257-266.
- 65- Waksvik H, Boysen M. Cytogenic analysis of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat Res*, 1982; 103:185-190.
- 66- Sunderman FW Jr, Oskarsson A. Nickel. In: Merian E, ed. *Metals and their compounds in the environment*. New York, NY: VCH Verlagsgesellschaft, 1991; 1101-1126.
- 67- Sunderman FW Jr. Biological monitoring of nickel in humans. *Scand J Work Environ Health*, 1993; 19(Suppl 1):34-38.
- 68- Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RFM. Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: Evaluation according to the TRACY protocol. *Sci Tot Environ*, 1994; 148:243-251.
- 69- HSDB. Environmental standards and regulations. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, Bethesda, 2003; MD.

BÖLÜM-9: VANADYUM

S. Erhan Deveci^a

İlk olarak 1801 yılında İspanyol mineralog Andres Manuel del Rio tarafından bulunan vanadyum (V) kroma benzetilmiş ve 1830 yılında İsveçli kimyacı Nils Gabriel Sefström tarafından demir madeninden analiz edilen örneklerden yeniden keşfedilmiştir. İngiliz kimyacı Sir Henry Enfield Roscoe 1867’de vanadyum triklorid (VCl₃) ile hidrojen gazını (H₂) birleştirerek vanadyumu izole etmiştir. Günümüzde vanadyum, vanadyum triklorid üretmek için karbon ve klorin varlığında ezilmiş cevherin ısıtılmasıyla, başlıca vanadinit (Pb₅(VO)₃Cl) ve karnotit (K₂(UO₂)₂VO₄·1-3H₂O) minerallerinden elde edilir¹.

Düşük konsantrasyonlarda doğal olarak bulunan vanadyum birçok organizma için gerekli bir metaldir. Ancak insanlar için gerekliliği ve önemi tam olarak belirlenememiştir². Vanadyum yaşayan organizmalar için eser elementtir³. Vanadyumun ümit vadeden antidiyabetik etkileri nedeniyle potansiyel terapötik etkileri araştırılmaktadır^{4,5}. Önemli eser element olmasının yanında yüksek konsantrasyonlarda toksik etki gösterebilir⁶. Vanadyumun yaygın kullanımı ve çevreye yayılımı metalin çeşitli ekosistemlerde ve gıda zincirinde artmış miktarlarda bulunmasına yol açar. İnsanlar ve diğer yaşayan organizmalar bu metal ile sürekli temas halindedir⁷. Vanadyum NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) ve EPA (The Environmental Protection Agency) tarafından tehlikeli maddeler listesinde yer almaktadır⁸.

9.1. Genel Özellikler

Vanadyum doğal olarak oluşan, çinko ve nikel gibi yerkabuğunda yaygın olarak dağılmış şekilde, ortalama 100 mg/kg (100 ppm) konsantrasyonda bulunan bir elementtir. Vanadyum yaklaşık 65 farklı mineralde bulunur. Vanadyum bulunduğu forma bağlı olarak gri-beyaz metal veya açık gri veya beyaz cilalı toz şeklinde olabilir, genellikle kristal şeklindedir. Saf vanadyum parlak beyaz, yumuşak ve biçimlendirilebilir bir metaldir⁹.

Vanadyum periyodik cetvelin VB grubunda yer alır. Atom numarası 23, atom ağırlığı 50.9415, özgül ağırlığı 6,0 g/cm³ tür. 1910 °C’de erir ve yaklaşık 3000 °C’de kaynar. Elektron düzeni (Ar) 3d³4s² şeklinde olup, farklı oksidasyon durumlarında bulunabilir (1, 0, +2, +3, +4 ve +5). En yaygın ticari formu vanadyum pentoksit (V₂O₅) olup +5 oksidasyon durumundadır¹⁰.

^a Prof.Dr., Emekli Öğretim Üyesi.

İnsan ve hayvanlarda temel eser elementlerden biri olarak kabul edilen ve bir geçiş elementi olan vanadyum biyolojik sistemlerde daha çok vanadat (+5) ve vanadil (+4) formunda bulunmaktadır¹¹. Yaklaşık %90'ı proteinlere özellikle transferrine baęlıdır¹². Pentavalan vanadyum kimyasal olarak oldukça stabildir ve en toksik formdur¹³.

Vanadyum geçiş metalleri grubunda yer alır. Çok sayıda inorganik bileşikler (vanadil sülfat, sodyum metavanadat, sodyum orthovanadat, vanadyum pentoksit) ve ek olarak organik bileşikler ile komplekslerden (BMOV, BEOV, METVAN) oluşan formları mevcuttur¹⁴. Saf vanadyum kokusuzdur, genellikle oksijen, sodyum, sülfür veya klorid gibi diğer elementlerle kombine şekilde bulunur.

9.1.a Canlılarda Vanadyum

Vanadyum insan ve hayvanlarda temel eser elementlerden biri olarak kabul edilir. Bir geçiş elementi olan vanadyum birçok valans durumlarında (-3,-1,0,+1+5) bulunabilir. Biyolojik sistemlerde vanadyum daha çok vanadat (+5) ve vanadil (+4) formunda bulunmaktadır. Yaklaşık %90'ı proteinlere (zellikle transferrine) baęlıdır¹². Vanadyum gıdalarda düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen (<1 ng/g), populasyonun büyük bir kısmı için gıdalar temel alım kaynağıdır. Ortalama bir diyet ile günlük vanadyum alımı 10–160 µg'dır. Mantar, deniz gıdaları, karabiber, maydanoz, rezene tohumu, hububat ve ıspanakta 0.05-1.8 µg/gr oranında vanadyum bulunur¹⁵. Düşük stabilitesi nedeniyle vanadat iyonları mide gibi asidik ortamda bu mikroelementin ortalama absorpsiyonu sadece %1-10'dur¹⁶⁻¹⁸. İdrarda biyolojik yarılanma ömrü 20-40 saat olup hızla böbrekler yoluyla uzaklařtırılmaktadır¹¹. Vanadyum bileşikleri solunumsal veya gastrointestinal yolla dolaşım sistemine girdikten sonra transferrin ile veya daha az oranda albümin veya plazmanın düşük moleküler komponentleri (sitrat, laktat veya fosfatlar) ile tařınır¹⁹. Daha sonra vanadyum bileşikleri çoğunluğu böbrekte ve daha az oranda da dalak, kemikler ve karaciğerde toplanır²⁰. İnsan vücudunda 100 µg vanadyum bulunur. Eşdeğer miktarda vanadyum vücuttan atılır ve çevreden absorbe edilir²¹. Rat gibi çeşitli memelilerde vanadyum gerekli bir mikroelementtir. Fakat insanlarda temel ihtiyaç olarak besinlerle alınımının gerekli olmadığı saptanmıştır^{21,22}.

9.2 Maruz Kalım

Doğal olarak toprak, hava ve suda bulunmakta olan vanadyum ve vanadyum bileşikleri ayrıca yerkabuğunda, kayalarda, bazı demir cevherlerinde ve ham petrol yataklarında bulunabilir. Yer kabuğunda %0,017 oranında bulunmaktadır. Bir vanadyum minerali olan "decloizite" e Anadolu'da ilk kez Yozgat-Yerköy'de rastlanmıřtır²³. Vanadyum çoğunlukla diğer metallerle "alaşım" olarak adlandırılan özel metal karışımları şeklinde kombine olarak bulunur²⁴. İnsan yapımı formu olan "vanadyum oksit" (oksijene bağlı vanadyum) oğunlukla elik yapımında kullanılır, sarı-turuncu toz veya koyu gri veya sarı kristaller şeklinde olabilir.

Doğada çeşitli minerallerde, kömür ve petrolde karışmış halde bulunan vanadyum yerkabuğundaki elementler arasında bolluk bakımından 22. sırada gelir. Karnotit, vanadinit ve

roskoelit ticari bakımdan önemli vanadyum cevherleridir (Peru'nun Mina Ragra bölgesindeki kömür yataklarında bulunan ve önemli bir vanadyum minerali olan patronit çökelleri ise hemen hemen tükenmiştir). Vanadyumlu magnetit minerali de ticari değer taşıyan bir cevherdir. Öte yandan Venezuela ve Meksika'nın belirli bölgelerinden çıkartılan petrol yakıldığında, kazanlardan ve bacalardan çıkan gazda önemli ölçüde vanadyum bulunur. En geniş vanadyum kaynakları Güney Afrika ve Rusya'dadır. Dünyadaki vanadyum cevheri üretimi her yıl için yaklaşık 45.000 tondur²⁵.

Gıdalarda düşük konsantrasyonlarda vanadyum bulunmasına karşın (<1 ng/g), genel popülasyonun büyük bir kısmı için gıdalar temel alım kaynağıdır. Günlük alınımı 10-60 g arasında değişebilir. İdrarda biyolojik yarılanma ömrü 20-40 saat olup hızla böbrekler yoluyla uzaklaştırılmaktadır. Bazı deliller vanadyumun temel besin maddesi olduğunu desteklemektedir. Ancak vanadyumun insanlardaki fonksiyonel rolü bilinmemektedir. Vanadyum eksikliği olan keçilerde düşük oranlarının arttığı ve süt üretiminin azaldığı gözlenmiştir. Vanadyum insülini taklit eder, hücre proliferasyonu ve differansiasyonunu stimüle eder²⁶. Streptozotoksin ile oluşturulan deneysel hayvanı diyabet modellerinde vanadyumun kan glukoz düzeylerini normale döndürdüğü ve insülin sensitivitesini düzelttiği gösterilmiştir^{27,28}. İçme suyu da günlük vanadyum alınımına daha az miktarda katkıda bulunur. Genellikle kişi başı günlük alınan miktar litre başına çok az miktardadır. Ancak volkanik bölgelerdeki su kaynakları gibi (vanadyumdan zengin kayalardan süzülen) bazı su kaynaklarında önemli ölçüde (>100 µg/L) yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu saptanmıştır²⁹. İtalya'da sağlık konseyi (SCH; The Superior Council of Health) içme suyundaki vanadyum için sınır değeri 50 µg/L olarak belirlemiştir³⁰. Sonraki süreçte İtalya Sağlık Bakanlığı, yaşam boyu içme suyundaki sodyum metavanadat alan ratlardaki kronik toksisite çalışmalarına dayanarak yeni parametrik değeri 140 µg/L olarak belirlemiştir^{31,32}. Yaklaşık 60 kg civarında, günlük su alımı iki litre olan bir bireyde en düşük istenmeyen etki düzeyi (LOAEL; Lowest Observed Adverse Effect Level) 1.5 mg/kg olarak belirlenmiştir³³.

Atmosferik vanadyumun doğal kaynakları kıtasal toz, deniz aerosolleri ve volkanik emisyonlardır²⁶. Doğal kaynaklı salınım kötü hava koşullarına bağlı olarak kayalardan ve toprak erozyonlarından suya ve toprağa salınır. Vanadyumun çevreye salınımının başlıca sebebi özellikle yağ rafinerileri, vanadyumdan zengin petrol ve kömür kullanan santraller olmak üzere endüstriyel kaynaklardır. Vanadyumun insan kaynaklı olarak atmosfere salınımının doğal kaynaklı salınımdan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Vanadyum yüksek düzeyde çözünebilir olduğundan sulama vanadyumun çevreye yayılımında en önemli yoldur²⁵. Toprakta bulunan vanadyum bitkilerde birikebilir^{34,35}. Su depoları, nehirler, göller ve denizlerde vanadyum ile kontaminasyon görülebilir.

Vanadyum çevrede yok olmaz, formu değişebilir veya havada ve suda partikül şeklinde ayrılabilir. Havadaki partiküller çevreye çökebilir veya yağmur ile uzaklaşabilir. Yağ yakıtı santrallerden yayılan küçük partiküller havada uzun süre kalabilir ve yüksek olasılıkla salındığı alandan çok uzaklara taşınabilir.

Her yıl yaklaşık 60 bin ton civarında atmosfere yayıldığı tahmin edilen vanadyum kaynağının çoğunluğu fosil yakıtların yakılması ile insan kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadır³⁶. Bu yüksek vanadyum konsantrasyonu hem ham petrol (3–260 µg/g) hem de antrasit (14–56 µg/g) nedeniyle oluşmaktadır. Çevresel vanadyum maruz kalımının başlıca kaynağı fosil yakıt kullanımınıdır. Böylece inhalasyon yoluyla ince aerodinamik orana sahip (PM_{2.5}; ≤2.5µm çapında) partikül madde (PM) alınır. Vanadyum başlıca çözünemeyen oksitler şeklinde bulunsa da çözünebilir formları da (vanadatlar) bu formda bulunabilir. Yapılan analizlerde bölgeye, şehre göre havadaki vanadyum içeriği farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar sadece trafik düzeyinden değil o bölgedeki imalat endüstrisinin türü, okyanusa yakınlık gibi faktörlerden de etkilenir³⁷⁻³⁹. Meksika’da yaşayan kişilerde yapılan otopsi çalışmasında akciğer dokusundaki vanadyum konsantrasyonlarının 1960’lardaki (1.04 + 0.05 mg/gm) değerlere göre 1990’larda (1.36 + 0.08 mg/gm) anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır⁴⁰. Bu sonuç solunan havadaki vanadyum düzeylerinin arttığını ve sağlık için potansiyel bir tehlike oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle vanadyumla ilişkili kronik hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır⁴¹.

Doğal kaynaklı olarak vanadyum ile atmosferik kirlenme nispeten düşüktür ve yıllık birkaç ton olduğu tahmin edilmektedir. Büyük şehirlerde çok miktarda (20-300 ng/m³) vanadyumun atmosfere emisyonu söz konusudur. Örneğin New York ve diğer büyük kentsel yerleşimlerde değerlerin 10 mg/m³’e ulaştığı gözlenmiştir^{22,36}. Antropojenik değişimlere sahip olmayan topraklardaki vanadyum konsantrasyonları çok düşük miktarlardadır ve çoğu volkanik kayalardan kaynaklanır^{34,42}. Endüstriyel aktiviteler vanadyum düzeylerinin anlamlı düzeyde artmasına yol açar, Katalonya’da ham petrol rafinerisi çevresindeki topraklarda bu düzey 19.3 µg/g’ye ulaşmaktadır³⁴. Normalde insan kanında doğal olarak 1 nM konsantrasyonunda bulunan vanadyum bileşikleri endüstrileşmiş yerleşim merkezlerindeki insan kaynaklı vanadyum kirliliği nedeniyle daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir^{34,43-46}. Tayvan’da bol miktarda vanadyum içeren yağ ve kömür tüketimi ile toplumdaki bireylerde kan vanadyum düzeyleri 10 nM ve mesleksel olarak vanadyum içeren tozlara maruz kalan işçilerde ise 4 µM olarak saptanmıştır^{43,47}.

Vanadyuma çevresel ve mesleksel maruz kalım son yıllarda önemli ölçüde dikkate alınmaktadır. İyi bilinen mesleksel maruz kalımlar, vanadyum cevherlerinin işlenmesi ve rafine edilmesi sırasında, vanadyum içeren ürünlerin üretimi, vanadyum içeriği zengin yakıtların yanması ve kimya endüstrisindeki çeşitli süreçler sırasında oluşmaktadır^{48,49}. İngiltere’de yağ yakan fırın ve kazan temizleyicilerinde maruz kalımın başlıca kaynağı kazanlarda kalan atıklardaki vanadyum pentoksit formudur. İngiltere’de bu işte çalışan yaklaşık 1000 işçinin kazanları temizleme zamanlarının %20’den az olmasına rağmen ölçülebilir vanadyum maruz kalımı (toplam solunabilir fraksiyon) yaklaşık 20 mg/m³ (görev sırasında) olarak belirlenmiştir. Islak temizleme metodları kullanıldığında daha düşük değerler saptanmıştır. Solunum koruyucu ekipman kazanların temizlenmesi sırasında genellikle çok yıpranmış durumdadır¹⁰. Bitkilerin kimyasal üretiminde katalizörlerin taşınması sırasında ve seramik endüstrisinde vanadyum içeren pigmentlerin üretimi sırasında da mesleksel vanadyum maruz kalımı olabilir.

Solunan havadaki günlük vanadyum konsantrasyonu için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) standardı 1 mg/m³'dür. Mesleki maruz kalım için de "en düşük adverse etki" konsantrasyonu akut maruz kalım için 60 mg/m³ iken kronik maruz kalım için 20 mg/m³ olarak bildirilmiştir⁵⁰. Genel olarak insanlar vanadyuma çevresel havanın solunumu ile maruz kalır. Solunan havadaki vanadyum konsantrasyonları dünyanın çeşitli bölgelerinde 1.4-40 ng/m³ arasında bildirilmiştir⁵¹. Kış mevsimi sırasında ısınma için yüksek vanadyum içeren fuel oil yakıtların kullanımının artmasıyla solunan havadaki konsantrasyonların 2000 ng/m³'e yükseldiği bildirilmiştir. İşyeri havasındaki vanadyum konsantrasyonları (0.01–60 mg/m³) çevre havasından daha yüksektir⁵⁰.

Özellikle tozlarında vanadyum oksitleri bulunan kazan temizleme işlemleri sırasında yüksek oranda maruz kalım olabilir. Enerji istasyonlarındaki kazanların temizlenmesi işi de vanadyum bileşikleriyle mesleki maruz kalımın diğer bir sebebidir⁵². Vanadyum paslanmaz çelik üretiminde önemli bir katkı maddesidir. Çelik yüzeylerinin titanyum kaplanması işleminde de, bağlayıcı element olarak kullanılır. Vanadyum pentoksit bileşiği ise seramik yapımında katalizör ve boya sabitleyici olarak kullanılır. Ayrıca, süper iletken mıknatısların yapımında, çok dayanıklı ve uzun ömürlü alaşımların eldesinde de kullanımı vardır. Vanadil sülfat ve sodyum metavanadat ise besin takviyesinde kullanılır.

Vanadyum maruz kalımının diğer çevresel kaynakları ise, metalurjik üretim sırasında ortaya çıkan yanma ürünlerinin (PM) inhalasyonu, vanadyumdan zengin petrolden (Venezuela, Meksika, Irak, İran ve Kuveyt) elde edilen benzinin yanması ile oluşan ürünlerin inhalasyonu ile oluşur^{7,48,53}. Vanadyumun çevresel ve mesleki maruz kalım kaynakları Tablo 9.1'de gösterilmiştir.

Tablo 9.1: Çeşitli mesleki ve çevresel vanadyum maruz kalım kaynakları⁵⁴.

Mesleki	Çevresel
Maden işletmeciliği	Havada asılı duran partiküller
Jet motorları	Sigara içimi
Vanadyumun işlenmesi	Volkanik etkilenim
Zirai ilaçlar ve gübre	Deniz tuzu spreyi
Otomobil ön camı UV üretimi	Savaş/terörizm
Diğer	Orman yangınları
Vücut geliştiriciler (gıda ..)	
Protezler	

9.3. Sağlık Etkileri

Vanadyum bileşiklerinin toksisitesi genellikle, ancak beş değerli bileşikler oldukça toksiktir. Vanadyum bileşiklerine bağlı toksik etkileneimin önemli bir bölümü sistemik etkiden çok üst solunum yolları ve gözlerin lokal irritasyonu şeklindedir. Vanadyum tozları ile temas edilmesi üst solunum yolları irritasyonu, nazal hemoraji, konjunktivit, öksürük ve göğüs arısı gibi sonuçlar yaratabilir. Sindirilen vanadyumun çoğu midede VO_2^+ olarak taşınarak bu formda duodenuma geçer. Temel depolanma yeri kemik olmakla birlikte, intraperitoneal enjeksiyonlarda böbrek ve karaciğerde de depolandığı gösterilmiştir^{12,55}.

Vanadyuma maruz kalmada bu maddenin zararlı olup olmayacağını birçok faktör belirlemektedir. Maruz kalım dozu, süresi ve temasın şekli, ayrıca yaş, cinsiyet, diyet, yaşam biçimi ve sağlık durumu da önemlidir. İnsanlarda vanadyum maruz kalımı öncelikle oral ve inhalasyon yoluyla olmaktadır²⁶.

Vanadyum komponentlerine maruz kalmak çok ciddi bir tehlike oluşturmaz. Vanadyum peroksit tozuna maruz kalan işçilerde şiddetli göz, burun ve boğaz irritasyonu gözlenir. İnsanların vanadyumu alması başlıca gıda maddeleri ile örneğin karabuğday, soya fasülyesi, ayçiçek yağı, zeytinyağı, elma ve yumurta ile olur. Alınan vanadyum miktarı çok yüksek olduğunda insan sağlığı üzerine birçok olumsuz etkiye sahiptir. Başlıca maruz kalım yolları gıdalar, hava, su ve toprak olarak gruplanabilir.

Gıdalar: Birçok gıda maddesi doğal olarak düşük konsantrasyonlarda vanadyum içermektedir. Deniz ürünleri kara hayvanlarının etlerinden daha yüksek oranlarda vanadyum içerir. Gıdalarla günlük vanadyum alınımı 0.01-0.02 mg arasında değişir. Musluk suyu ile yaklaşık 0.001 mg/L vanadyum alınmaktadır. Günde yaklaşık iki litre su tüketimi olması farzedildiğinde erişkin bir kişi su ile günde 0.002 mg vanadyum alır²⁶. Almanya ve Meksika'da diyetle alım oranı kadınlar için 10-20 µg V/gün ve erkeklerde 20->35 µg V/gün olarak saptanmıştır^{56,57}. Önemli miktarda vanadyum alımı su ve yiyeceklerle olmaktadır. Bazı gıda türlerinde vanadyum konsantrasyonu örneğin karabiberde yaklaşık 431 mg V/kg, dereotunda 987 mg V/kg olarak saptanmıştır. Vanadyumun bu gıdalarla veya su ile alımı sonucunda doğal olarak toksik olup olmadığı veya eksojen aktivitelerin (örneğin vanadyumla kontamine yağmur veya su yüzeylerine damlayan aerolize partiküller) günlük alımı etkileyip etkilemediği konusu henüz açık değildir.

Vanadyum ayrıca çeşitli gıda takviyesi ve multivitaminlerde 0.0004-12.5 mg oranında bulunmaktadır. Gıdalarla alınan vanadyum komponentleri vanadyum pentoksit, sodyum metavanadat, sodyum ortovanadat, vanadil sülfat ve amonyum metavanadattır. Bis (Maltolado) Oksivanadyum veya vanadil asetil asetonat gibi organik antropojenik vanadyum bileşikleri diyabet ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır²⁶. Bazı vanadyum tuzları insülin benzeri etkilere sahiptir ve bu nedenle tip 2 diyabetik hastalarda destekleyici olarak kullanımı önerilmektedir^{58,59}. Ancak sağlıklı bireylerde faydaları saptanmamıştır⁶⁰. İnsülin benzeri etkilerinden dolayı vücut geliştiriciler için besin takviyesi olarak eklenmişlerdir. Ancak vanadyum kullanımının kas büyümesinde etkili olduğuna dair kanıt mevcut değildir⁶¹.

Hava: Nefes ile çoğu kişi az miktarda vanadyum alabilir. Birçok kişi inhalasyon ile havadaki vanadyuma maruz kalabilir. Özellikle enerji üretimi için fuel oil kullanan yağ santrallerinden büyük oranda havaya karışan vanadyuma maruz kalım inhalasyon yoluyla olabilmektedir. Sigara ile de yüksek miktarda vanadyuma maruz kalınabilir. Bir adet sigaradan 0.0004 mg vanadyum salınabilmektedir²⁶.

Su ve toprak: Coğrafi bölgeye bağlı olarak yüzey sularında yaklaşık 0.04-220 µg/L vanadyum konsantrasyonu bulunabilir.

Sonuçta inhalasyon ve ağız yoluyla gıda, su alımı ile vanadyum maruz kalımı olabilmektedir. Deri yoluyla emilim tam olarak tanımlanmamıştır. Varsa bile çok az miktarda olduğu tahmin edilmektedir. Deri yoluyla maruz kalımı takiben deri irritasyonu veya duyarlılığı olacağı beklenebilir. Aşırı vanadyum pentoksit maruz kalımı ile nadiren deri yeşile boyanabilir. Bu durumda sınırlı olarak deriden az miktarda absorpsiyon olabilir. Ancak dermal maruz kalım ile sistemik toksisite arasında bağlantı olup olmadığını gösteren veriler mevcut değildir¹⁰.

İnsan vücudunda küçük miktarlarda vanadyum bulunmaktadır. Vücuttaki vanadyum miktarı kan, idrar ve saç telinden ölçülebilir. Kan ve idrardaki vanadyum miktarı kişinin ne kadar vanadyuma maruz kaldığını belirleyebilir. Kan ve idrar vanadyum miktarları mesleki vanadyum maruz kalımının belirlenmesinde önemli bir göstergedir²⁶. İdrarda vanadyum ölçümü endüstriyel aktivitelerde mesleki vanadyum maruz kalımının değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak bildirilmiştir⁶². Ancak saç telleri çevresel ve mesleki maruz kalımın belirlenmesi için iyi bir gösterge değildir. Çeşitli mesleki maruz kalım çalışmaları ile vanadyumun inhalasyonla alımından sonra absorbe olduğu gösterilmiştir. Çalışma ortamında <1ppm vanadyuma maruz kalan işçilerde idrar vanadyum düzeylerinin arttığı saptanmıştır^{63,64}. Mesleki maruz kalım ile diğer vanadyum maruz kalımları olan olgular karşılaştırıldığında mesleki maruz kalımı olanlarda serum vanadyum pentoksit düzeyleri daha yüksek bulunmuştur⁶⁵. Çözünbilir vanadyum bileşikleri (V₂O₅) akciğerden absorpsiyonu iyi olmakla birlikte vanadyum tuzlarının gastrointestinal absorpsiyonu zayıftır. Vanadyum bileşiklerinin sindirimden sonra absorpsiyon oranı solübilitesine ve kimyasal yapısına bağlıdır. Genel olarak gastrointestinal sistemden absorpsiyonu azdır ve başlıca feçesle atılır. Absorbe olduktan sonra kan ile hızla çeşitli dokularda transport edilir. Başlangıçta böbrek, karaciğer ve akciğerlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca kaslar ve kemiklerde uzun süre depo edilir. Pentavalan vanadyum başlıca ekstraselüler sıvıda bulunurken teravalan formu intraselüler kompartmandadır⁶⁶. Vanadyum böbreklerden hızlı bir şekilde atılır. İdrarda biyolojik yarı ömrü 20-40 saattir⁵⁵.

Toksikolojik ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre birçok devlet kurumu vanadyum kullanan ve/veya üreten endüstrilerde işçiler için net bir maruz kalım üst sınırı belirlemiştir. The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Occupational Safety and Health Administration (OSHA), The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), NIOSH vanadyum metali ve bileşenleri açısından mesleki maruz kalım sınırını belirlemişlerdir. ACGIH (2008) V₂O₅ toz veya dumanı açısından haftada 40 saat,

her 8 saatlik shift için maksimum izin verilebilir maruz kalım düzeyini 0.05 mg V/m³ olarak belirlemişken, NIOSH'a (2012) göre kabul edilebilir limit haftada 40 saat süresince her 10 saatlik shift için 0.05 mg V/m³ olarak belirtilmiş ve konsantrasyon ≥ 35 mg/m³ ise hayatı tehdit edici düzey olarak belirlenmiştir. OSHA (2012) tarafından belirlenen endüstriyel limit biraz daha yüksektir; V₂O₅ tozu için 0.5 mg/m³, dumanı için 0.1 mg/m³. Ferrovanadyum tozu için izin verilebilir maruz kalım sınırı; haftada 40 saat süresince, 10 saat/gün için 1 mg/m³ olarak verilmiştir. ATSDR (2009)'a göre tahmini minimum risk düzeyi (tahmini günlük maruz kalım) akut inhalasyon için 0.0008 mg/m³ ve kronik inhalasyon için 0.0001 mg/m³'tür. Akut oral maruz kalım için düzey 0.01 mg V/m³ ve kronik oral maruz kalım için düzey 0.009 mg/kg/gün'dür⁶⁷.

9.3.a Vanadyum Bileşikleriyle Oluşan Toksikite

Vanadyum farklı oksidasyon durumlarında farklı biyolojik etkilere sahiptir. Etkilerinin çoğu bir elektron azalması sırasında (V5'den V4'e geçerken) oluşan reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna, ardından DNA hasarı, enzim inhibisyonu, değişmiş sinyal transdüksiyonu ve gen ekspresyonuna bağlıdır⁶⁸.

Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından vanadyum ve tuzları terapötik amaçlı olarak diyet takviyesi şeklinde diyabetli olgularda, vücut gelişimi için çalışanlarda ve atletlerde günde yaklaşık 60 mg olarak önerilmektedir^{69,70}. Ratlar üzerinde yapılan toksikolojik çalışmalar terapötik dozlarda vanadyumun toksik etkiye sahip olmadığını göstermiştir^{18,71}. Diğer yandan yüksek konsantrasyonlarda vanadyum oksidatif fosforilasyonu içeren çeşitli enzimlerin inhibisyonunda toksik etkilere sahiptir¹⁶. Deneysel hayvan çalışmalarında vanadyumun toksik etkisinin vanadyum bileşiklerinin türüne, dozuna, maruz kalma türü ve zamanına ve vanadyum iyonlarının oksidasyon derecesine bağlı olduğu saptanmıştır (Tablo 9.2)⁷²⁻⁷⁵. Kemirgenlerde oral olarak vanadyum bileşiklerine (sodyum ve amonyum metavanadat, sodyum ortovanadat, vanadil sülfat) maruz kalım böbrek, dalak ve akciğerde toksik etkilere yol açar. Ratlarda kan basıncında artma, rat ve farelerde üretimsel ve gelişimsel toksisite izlenir. İnsanlarda gıdalarla yüksek konsantrasyonlarda vanadyuma maruz kalış ile hafif toksik etkiler (gastrointestinal rahatsızlık) rapor edilmiştir⁷⁶. İnsanlarda vanadyum ile ilgili akut veya kronik zehirlenme, solunum ve sindirim sistemini etkiler ve kalp çarpıntısı, tükenme, depresyon, el ve ayaklarda titreme ve karakteristik olarak yeşil dil gözlenir^{16,77}.

Vanadyumun akut sistemik toksisitesi, hücrelerde oksidatif metabolizmanın bozulması ve enzim zincirlerinin supresyonu sonucunda solunumsal sürecin inhibisyonuna yol açar⁷⁸.

Vanadyum bileşiklerine maruz kalmak immunotoksikite ile sonuçlanır. Bu birçok hayvan ve insan çalışmasında gösterilmiştir. Örneğin, vanadyum hava kirliliğinin yüksek bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi Çek çocuklarda gösterilmiştir⁷⁹. V₂O₅ tozlarına mesleki maruz kalım solunum yollarında inflamasyonla ilişkili rinit, bronşit, pnömoni ve astım gibi durumlarla bağlantılı bulunmuştur⁸⁰.

Tablo 9.2: Vanadyum bileşiklerinin toksik etkileri¹⁵.

Lokalizasyon	Vanadyum Bileşikleri	Toksik etkiler
Solunum sistemi	Dekavanadad, Vanadil sülfat	Solunum sisteminde dejeneratif değişiklikler
Sindirim sistemi	Dekavanadad, Vanadil sülfat, Sodyum metavanadat, Bis(2-ethyl-3-hydroxy-4pyronato)oxovanadium (IV) (BEOV), Sodium metavanadate	GİS semptomları (diyare, kusma), dehidratasyon, kilo kaybı, intestinal inflamasyon, karakteristik yeşil dil
KVS	Dekavanadad	Kalp hastalıkları
Kan	Vanadyun klorid, Vanadil sülfat, Meta-ve ortovanadat	Hemapoetik disfonksiyon, kırmızı kan hücrelerinde (RBC) anlamlı düzeyde azalma, eritrosit membranında peroksidatif değişiklikler, hemoliz ve RBC hücrelerin ömründe azalma
Beyin	Metavanadat, Ortovanadat, Vanadil sülfat	ROS üretiminin stimülasyonunda Na ⁺ -K ⁺ -ATPaz akonitaz aktivitesinde inhibitör etki ile apoptozis
Karaciğer	Vanadil sülfat, Vanadil sülfat hidrat, Bis(2ethyl-3-hydroxy-4pyronato) oksovanadyum (IV) (BEOV),	Hepatotoksisite, konjesyon, fonksiyon bozulması
Böbrek	Vanadil sülfat hidrat	Nefrotoksisite, renal tubullerde dejenerasyon
Genler	Sodyum ortovanadat, Bis(2-ethyl-3-hydroxy-4pyronato) oksovanadyum (IV) (BEOV), Vanadil sülfat, Vanadyum pentoksit, Vanadil sülfat hidrat	Genotoksisite, kromozomal bozukluklar, DNA zincir kırılmaları, guanozin hidrosilasyonu sonucunda serbest radikal üretimi, teratojenite (sadece in vitro)
Mitokondriyal fonksiyon	Vanadil asetilasetonat, Sodyum metavanadate, Amonyum vanadat, Vanadil sülfat hidrat	Oksidatif metabolizmada bozulma, solunumsal zincir enzimlerinde supresyon, mitokondride oksidatif stres indüksiyonu, lipid peroksidasyonu
Genel iyilik hali	Dekavanadat	Tükenme, depresyon, ellerde ve ayaklarda titreme

Akut olarak 0.6 mg/m³ vanadyuma ve vanadyum pentoksit tozlarına maruz kalanlarda öksürük, wheezing ve boğaz ağrısı gibi hava yolu irritasyon bulguları bildirilmiştir. Bu etkiler maruz kalış sona erdikten sonra günler ve haftalar boyunca devam edebilir ve genellikle akciğer fonksiyonlarında bozulma izlenmez. Vanadyum pentoksit en az bir gün olmak üzere akut maruz kalan ve ≥6 yıl omak üzere kronik maruz kalan işçilerde öksürük, wheezing, göğüs ağrısı, burun akıntısı ve boğaz ağrısı gibi hafif solunum sistemi bulguları tanımlanmıştır⁸¹⁻⁸⁴. Bir çalışmada kronik vanadyum maruz kalımı ile nazal mukozada nötrofil artışı izlenmiştir⁸⁵. Çok şiddetli bir patoloji rapor edilmemiştir. Semptomlar maruz kalımın kesilmesini takiben günler ve haftalar içerisinde sonlanır, geri dönüşümlüdür. Çoğu olguda akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri normaldir. Vanadyumun kronik etkileri daha az araştırılmıştır. Persistan solunum semptomu olan 40 vanadyum pentoksit işçisinin 12'sinde bronşiyal aşırı duyarlılık saptanmıştır⁸³.

DeneySEL hayvan çalışmaları inhalasyon yoluyla vanadyuma maruz kalımda solunum yollarının çok duyarlı hedef organ olduğunu desteklemiştir. Vanadyuma maruz kalan rat ve farelerde alveolar/bronşiyolar hiperplazi, inflamasyon ve fibrozis gibi çeşitli akciğer lezyonları

gözlenmiştir⁸⁶⁻⁸⁸. Vanadyum pentoksit ve hava kirliliği içerisindeki diğer vanadyum bileşenleri çeşitli inflamatuvar reaksiyonlara neden olur. Vanadyum pentoksit içeren toza maruz kalış akciğerlerde inflamatuvar reaksiyonlara neden olur^{89,90}. Akciğerlerdeki lezyonların şiddeti vanadyum konsantrasyonu ve süresi ile ilişkilidir. 0.56 mg/m³ vanadyuma akut maruz kalım ve 0.28 mg/m³ kronik maruz kalım ile akciğer etkileri oluşmaktadır. Uzun süreli maruz kalma durumunda larinksde inflamasyon, hiperplazi ve nazal goblet hücrelerinde hiperplazi izlenir. Bu histolojik değişiklikler akciğer fonksiyonlarında restriktif bozulma ile sonuçlanır. ≥4.5 mg vanadyum/m³ vanadyum pentoksit maruz kalımı ile solunumsal distres olduğu gözlenmiştir²⁶. İşyerinde vanadyum içeren partiküllere maruz kalan insan çalışmalarında ise obstrüktif akciğer hastalığının bir göstergesi olarak semptom ortaya çıktığı ve fonksiyonel bozulma olduğu bildirilmiştir^{52,83,91-93}.

Organik vanadyum bileşikler deneysel hayvanlarda oldukça güvenli bulunmuştur^{18,71}. Vanadyumun akut toksisitesi renal tubullerde hafif dejenerasyona, karaciğerde konjesyon, karaciğerde yağlı hücre infiltrasyonu ile birlikte hepatositlerde nekroz ve vakualizasyon ve intestinal inflamasyona neden olabilir¹⁸. Yüksek dozda vanadyum bileşiklerine maruz kalmak, kardiyovasküler sistem üzerinde toksik etkilere, karaciğer fonksiyon bozukluklarına ve diyare ve kusma gibi gastrointestinal semptomlara, azalmış sıvı ve gıda alınımına, dehidratasyon ve kilo kaybına neden olabilir^{18,71,72,94-97}. Kronik olarak vanadyum pentoksit maruz kalan işçilerde kan basıncı değerlerinin ve elektrokardiyogramlarının normal olduğu bildirilmiştir^{98,99}.

Vanadyumun toksik etkisi başlıca mitokondrial fonksiyon üzerinedir¹⁵. Vanadyum bileşikler mitokondride oksidatif stres oluşturur ve bu da protein tirozin fosforilasyonuna yol açar. Sonuçta rat karaciğerinde sitokrom-C salınımı ile hücre apoptozisinin başladığı gösterilmiştir¹⁰⁰. Toksik etki vanadyumun solüsyonlardaki bileşenlerine bağlıdır. Hayvan çalışmalarında dekavanadatın monometrik vanadata göre mitokondriyal depolarizasyon ve mitokondriyal oksijen tüketiminin inhibisyonu için daha potent olduğu saptanmıştır⁷⁵. Vanadat toksisitesi, biri H₂O₂ üretimi ile bağlantılı diğeri bağımsız olmak üzere iki ayrı yolak ile gelişmektedir¹⁰¹.

İn-vitro çalışmalarda, yüksek dozlarda vanadyumun hematopoez değişikliklerini başlattığı, nefrotoksik, teratojenik ve hepatotoksik aktiviteye sahip olduğu, lipid peroksidasyonunun indüksiyonu ve solunum sisteminde dejeneratif değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir^{71,73,102}. Vanadyum bileşiklerinin insanlar üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda vanadyum klorid, vanadil sülfat, meta-ortovanadatın (her bir bileşen için 9.2 mg/kg vanadyum) kırmızı kan hücrelerinin (RBC) sayısını anlamlı düzeyde azalttığı, fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu ve eritrosit membranında peroksidatif değişiklikleri indüklediği ve sonuçta hemoliz ve RBC hücre surveyini azalttığı saptanmıştır¹⁰³⁻¹⁰⁵. Hematolojik sistem toksisitesi oral veya inhalasyon şeklinde maruz kalım ile oluşabilmektedir. İnhalasyon ile vanadyum pentoksit maruz bırakılan ratlarda mikrositik eritrosit (hematokrit, hemoglobin ve ortalama hücre volümünün azalması, retikülositoz ve çekirdekli eritrositlerde artma) gözlenmiştir¹⁰⁶. Amonyum metavanadat maruz kalımı ile

ratlarda hematolojik parametrelerde zaman ve doz bağımlı olarak değişiklikler izlenmiştir. Bu etkiler bifazik, 72 saat içerisinde artış ve hemoglobin değerinde 7-28 gün içerisinde azalma şeklinde ortaya çıkar, beyaz küre hücrelerinde ve lenfosit sayısında da anlamlı azalma saptanmıştır¹⁰⁷.

Vanadyum bileşiklerinin toksisitesi iyon oksidasyonu ile artar, +5 oksidasyon durumu daha fazla toksiktir¹⁶. Bazı çalışmalar ile vanadyum komponentlerinin özellikle +4 ve +5 oksidasyon durumlarında genotoksik etkileri ispatlanmıştır ve sonuçta kromozomal aberasyonlar, DNA zincir kırıkları ve serbest radikal oluşumu nedeniyle guanozin hidrosilasyonu ortaya çıkar^{16,95,108-110}. Ancak tüm bu etkilerin in-vitro olarak gözlenmekte olduğu yazarlar tarafından vurgulanmıştır⁷³.

Kronik olarak vanadyuma maruz kalan bireylerde oluşturulan çalışmalarda kan morfolojisi, enzim aktiviteleri ve diğer biyokimyasal parametrelerde değişiklik izlenmemiştir. Bu belki de vanadyumun ve türevlerinin kandan dokulara hızlı transportuna bağlı olabilir^{69,73,95}.

Vanadyum toksisitesine hassas olan diğer bir sistem ise gastrointestinal sistemdir. Oral maruz kalım ile ortaya çıkar. İnsülin bağımlı olmayan diyabet veya iskemik kalp hastalığı olan olgularda bolus sodyum metavanadat, vanadil sülfat, amonyum vanadil tartrat veya diamonyum vanado-tartrat tedavisi ile diyare ve bulantı gibi gastrointestinal irritasyon semptomları olduğu gözlenmiştir¹⁵. Gastrointestinal etkiler ≥ 14 mg vanadyumun sindirimini takiben oluşur. Oral 7.8 mg vanadyum içeren kapsüllerin alımı ve sindiriminden sonra gastrointestinal etkiler gözlenmemiştir. Tekrarlayan maruz kalışlar ile gastrointestinal etkiler sadece bir iki hafta içerisinde oluşmakta, daha sonra bu etkilere tolerans gelişmektedir. Farelerde amonyum metavanadatin oral uygulanmasıyla ince bağırsaklarda hücrelipid metabolizmasının bozulduğu ve bunun sonucunda lipid akümüasyonu ve mukozal epitelyal hücre nekrozu ile diyare geliştiği gösterilmiştir¹¹¹. Bir çalışmada kronik vanadyum tozlarına inhalasyon yoluyla maruz kalan işçilerde bulantı ve kusma bildirilmiş ancak bu semptomların diğer maruz kalınan maddelere de bağlı olabileceği ifade edilmiştir⁸¹.

Vanadyumun insanlar üzerindeki biyolojik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda işçilerde birçok semptom ile ortaya çıkabilen akut zehirlenmelerin olduğu saptanmıştır. Fakat insanda üreme ve gelişimsel etkileri konusunda çok fazla bilgi mevcut değildir. Ancak rat ve farelerde yapılan hayvan deneyleri vanadyumun plasentadan geçebileceğini ve fetal membranlardan daha çok fetusun kendisinde birikebileceğini göstermiştir. Gebe kadınların vanadyuma maruz kalması fetal ölümlerle veya fetus gelişimde bozulmayla sonuçlanabileceği düşünülebilir¹¹². Vanadyuma maruz kalan işçiler üzerindeki genotoksik etkilere ait veriler, vanadyumun kanser gelişim riskinde artma, DNA instabilitesi, genetik sendrom riskinde artma, fetal malformasyonlar ve kanser oluşumda etkili olabileceğini göstermiştir. İnsanlarda inhalasyon yoluyla mesleki veya gıdalarla oral vanadyum maruz kalımı ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda DNA hasarı değerlendirilmiştir¹¹³. İnsanlar üzerinde yapılan ve mesleki olarak vanadyuma maruz kalan (yüksek kan ve idrar vanadyum konsantrasyonu) kişilerde in vivo DNA hasarı saptanmamıştır^{49,69}. Ancak lenfositlerde mikronukleuslu hücrelerin

ve nekrotik hücrelerin sayısında artma saptanmış ve mesleksi maruz kalımın kronik dejeneratif hastalıkların gelişiminde etkili olabileceği ve koruyucu önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmıştır⁴⁹.

İnsan, hayvan ve in-vitro çalışmalar ağır metallerin nispeten düşük konsantrasyonlarda da erkeklerdeki üreme sağlığına birçok etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Ağır metaller, hipotalamik-pituitar-gonadal aksı veya direkt olarak spermatogenezi etkileyerek erkek üreme sisteminde olumsuz etkilere yol açabilmektedir¹¹⁴. Deneysel hayvan çalışmaları ile vanadyumun sperm sayısında ve motilitesinde azalma, morfolojik bozukluklarında artma ve serum testosteron, LH ve FSH hormon düzeylerinde değişiklikler izlendiği saptanmıştır¹¹⁵⁻¹¹⁷. Metaller hormonal veya genotoksik yolağı etkileyerek spermatogenezi, hormon üretimini ve hücre siklusunu etkileyebilir. Yüksek dozlarda vanadyum uterusdaki gelişmekte olan fetusu etkileyebilir fakat bu etki başlıca maternal toksisite nedeniyle oluşur. Vanadyum tuzlarının fetusa transferi azdır. Fetal malformasyonlar sadece çok yüksek dozlarda oluşur¹¹⁸. Deneysel hayvan çalışmaları vanadyum bileşiklerinin üreme üzerine olan toksisitesinin maruz kalım türü, doz, süre, cinsiyet ve tür ile bağlantılı olduğunu göstermiştir¹¹².

Yirminci yüzyılın ortalarında vanadyum bileşiklerinin apoptozisin düzenlenmesinde, kanser hücrelerinin proliferasyon ve transformasyonunun düzenlenmesinde olası etkilere sahip olduğu görüşü üzerine yoğunlaşmıştır. Vanadyum, doz ve vanadyum bileşeninin tipine bağlı olarak hem pro hem de anti-tümör aktiviteye sahiptir^{72,96,119}. Tümör hücrelerinin proliferasyonunu düşük konsantrasyonlarda stimüle ederken yüksek konsantrasyonlarda inhibe edebilir^{71,96}. Vanadyum tuzlarının oksidasyonu karsinogenezde önemli rol oynar^{72,120}. In-vitro çalışmalarda lenfoma, T-hücreli lösemi, eritrolösemi, bazofilik lösemi, karaciğer kanser hücreleri, over kanseri, testis kanseri, nazofarengeal tümör, farenks ve kemik tümörü ve nöroblastomada sodyum metavanadat (+4), vanadil sülfatın (+4) güçlü anti-tümör aktiviteleri gösterilmiştir^{14,72,96}. Diğer yandan, vanadyum bileşikleri serbest radikallerin hücre içi üretimini artırarak DNA zincir kırıklarına ve kromozomal aberrasyonlara neden olup pro-tümör aktivite göstermektedir¹²¹. Vanadyum üretiminde çalışan ve V₂O₅ maruz kalımı olan 52 işçide yapılan bir çalışmada, V₂O₅'in DNA oksidasyonuna yol açarak DNA onarımını etkilediği ve DNA instabilitesi ile ilişkili olarak bu işçilerde kanser riskinin artabileceği saptanmıştır¹²². Ulusal Toksikoloji Program çalışmasında B6C3F1 farelerde V₂O₅'in sürekli inhalasyonu ile (24 ay, 1-4 mg/m³) alveolar/bronşiyal tümör insidansında yaklaşık %50 oranında artış olduğu saptanmıştır¹²³. Farklı fare soylarının çalışıldığı bir diğer deneysel araştırmada da farelerde vanadyum maruz kalımı ile akciğer kanseri gelişimi saptanmıştır¹²⁴. IARC (International Agency For Research on Cancer) vanadyum pentoksidi grup 2B (insanlar için olası karsinojenik) olarak sınıflamışken, HHS (Department of Health and Human Services) ve EPA vanadyumu karsinojenik olarak sınıflamamıştır.

Çeşitli deneysel çalışmalarda vanadyumun santral sinir sistemi üzerine nörotoksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. V₂O₅'e maruz kalan farelerde kan-beyin bariyerinde bozulma ve hipokampal nöronlarda morfolojik değişiklikler sonucunda hafıza bozuklukları

izlenmiştir^{125,126}. Ayrıca laktasyon sırasında vanadata maruz kalan yenidoğan ratlarda beyinde myelin kayıpları olduğu bildirilmiştir¹²⁷.

ATSDR tarafından orta düzeyde maruz kalış süresi için oral minimal risk düzeyi (MRD; minimal risk düzeyi) 10 µg vanadyum/kg/gün olarak belirlenmiştir. İnsanlarda vanadil sülfata maruz kalanlarda hematolojik ve kan basıncı etkileri için NOAEL (no observed adverse effect level) 12 hafta olarak belirlenmiştir¹²⁸.

9.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

9.4.a Vanadyumun Toksik Etkilerinin Azaltılması

Vanadyum naruziyetinin tedavisi halen deneysel ve ispatlanmamış durumdadır. Bu nedenle bahsedilen tedavi önerileri vanadyuma maruz kalışın tedavisinde bir kılavuz olarak kabul edilmemelidir. Spesifik bir maruz kalma durumunda zahirlenme kontrol merkezleri ve medikal toksikolojist ile medikal tedavi açısından iletişime geçilmesi uygundur²⁶.

9.4.b Maruz Kalımı Takiben Pik Absorbsiyonun Azaltılması

Vanadyum ve/veya bileşiklerine inhalasyon veya oral yolla maruz kalım sonrasında absorpsiyonun azaltılması için bilinen herhangi bir tedavi yaklaşımı yoktur. Eğer deri yoluyla maruz kalış söz konusu ise kontamine olan alanın sabunlu su ile yıkanması, eğer göze temas olduysa bol miktarda salin veya su ile yıkanması önerilir¹²⁹.

9.4.c Zararlı Etkilerinin Azaltılması

Birçok çalışmada çeşitli şelasyon yapıcı ajanların etkinliği değerlendirilmiştir. Rodentlerde askorbik asid, tiron (sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3-disulfonate), deferoxamin mesilat, 2-mercaptosuccinic, deferiprone veya deferrioxamine'nin intramuskuler enjeksiyon şeklinde verilmesinin vanadyumun üriner atılımını anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir¹³⁰⁻¹³³. İn-vitro olarak insan bronş epitel hücrelerinin vanadil sülfat maruz kalımından önce ferrik amonyum sülfat ile tedavisi oksidan üretiminin azalması ile sonuçlanmıştır¹³⁴. Aerosol olarak 15 dakika amonyum metavanadata (5mg/m³/h) maruz kalan ratlarda dört saat sonra bronşiyal rezistansın arttığı, proinflamatuvar alveolar makrofajlarda aktivasyon olduğu ve oksidatif stresin arttığı saptanmıştır. Bu ratlarda inhaler pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) tedavisi ile bronşiyal rezistansda azalma, inflamatuvar sitokin salınımında azalma ve antioksidan durumda düzelme izlenmiştir. PACAP tedavisi, vanadat ile oluşan havayolu aşırı duyarlılığını hem bronkodilatör aktivite hemde metalin proinflamatuvar ve oksidan aktivitelerini önleyerek sağlamıştır¹³⁵. Farelerde yapılan bir çalışmada, vanadyum maruz kalımı ile oluşan lipid peroksidasyonu, demyelinizasyon ve oligodendrisid depleasyonu etkisine karşı, eritropoetin perinatal beyin gelişimi ve maturasyonunda koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır¹³⁶.

G-hesperidin ile tedavinin vanadyuma maruz kalma ile oluşan fonksiyonel ve yapısal sperm değişiklikleriyle sonuçlanan rat testislerindeki oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olduğu ve bioflavonoidlerin olası antioksidan etkilerinin olabileceği ifade edilmiştir¹³⁷. Farelerde etilen diamin tetraasetat (EDTA), 2-merkaptosüksinik veya tiron uygulanması böbrekteki vanadyum düzeylerini anlamlı düzeyde azaltmıştır¹³⁰. Yüksek düzeyde diyetle vanadyuma maruz bırakılan buzağılarda kalsiyum-disodyum EDTA tedavisi vanadyumun üriner atılımını artırmıştır¹³⁸. Bazı çalışmalarda şelatör ajan olan dimerkaprolün (BAL) vanadyum zehirlenmesinde diğer metallere göre daha az etkili olduğu saptanmıştır¹³⁹. Diğer çalışmalarda da DMPS (sodium salt of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid), MiADMSA (monoisoamyl ester of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid) ve DMSA (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid)'nın vanadyum detoksifikasyonu için olası etkili bir ajan olduğu ifade edilmiştir¹⁴⁰⁻¹⁴².

Askorbik asid ve EDTA'nın intraperitoneal enjeksiyonu fare ve ratlarda vanadyum ile oluşan morbiditeyi azaltmıştır^{143,144}. Benzer şekilde intraperitoneal D-penisilamin tiron ve deferoksamin mesilat tedavisi ile farelerde mortalite azalmıştır¹⁴³. Gebe farelerde intraperitoneal Na-metavanadat maruz kalımından gelişimsel toksisitenin değerlendirildiği çalışmada tiron uygulaması ile vanadyum ile oluşan abortus, erken doğum, fetal ölümler ve ossifikasyonda azalma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görülmüştür¹⁴⁵.

9.4.d İşyeri Ortamı ve Vanadyum

NIOSH (1994) ve OSHA (1991) işyerlerindeki vanadyum ve vanadyum bileşiklerinin konsantrasyonlarının ölçümü için iki metod tanımlamışlardır. Çok yaygın olarak kullanılmamakla birlikte bu ölçümlerle işyerindeki alt limit yaklaşık olarak 500 litre hava örneği için 0.005 mg/m³ olarak tanımlanmıştır¹⁰. ATSDR ve NIOSH düzenlemelerinde toksik maddeler için "aşılmaması gereken" düzeyler şeklinde kurallar belirlenmiştir. Bu sınırları toksik maddenin hava, su, toprak veya gıdalardaki kritik sınırları belirler. Bu kritik sınırlar ise genellikle deneysel hayvan çalışmaları temel alınarak insanlar için belirlenir. Organizasyonlar arasında bazen farklı maruz kalış zamanları (8 saatlik iş günü veya günde 24 saat), farklı hayvan çalışmaları veya diğer faktörler nedeniyle bu "aşılmaması gereken" düzeyler açısından farklılıklar olabilir. OSHA iş günü süresince solunabilir vanadyum pentoksit tozu için yasal üst sınır 0.5 mg/m³ olarak belirtmiştir. Bu sınır vanadyum pentoksit dumanı için 0.1 mg/m³ olarak bildirilmiştir¹⁴⁶. NIOSH havayoluyla vanadyum tozlarına maruz kalım limitini 0.05 mg/m³ olarak belirtmiştir⁸.

İdrarla atılan vanadyumun yarılanma ömrü 15-40 saattir¹⁴⁷. İş haftası süresinde vardiya öncesi ve vardiya sonrası idrar vanadyum düzeylerinin ölçülmesi günlük absorpsiyon ve akümülyasyon dozunun belirlenmesini sağlayacaktır¹⁴⁸. Kan vanadyum düzeylerinin ölçülmesi de işyeri maruz kalımının belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat idrar ölçümlerine göre bir üstünlük sağlamamıştır.

Vanadyuma maruz kalımın azaltılması için yapılacaklar şu şekilde belirtilmektedir⁸:

- Kimyasal salınımın olduğu alanda, etrafının çevrelenmesi veya lokal emme (exhaust-egzos tip havalandırma) şeklinde havalandırmanın sağlanması veya sağlanamıyorsa maske kullanılması.
- Koruyucu iş kıyafetlerinin giyilmesi.
- Her iş vardiyasının sonunda ve/veya vanadyum maruz kalım varlığında baştanbaşa yıkanılması.
- Vanadyuma maruz kalma riski olan işçilere maruz kalış şekli ve tehlikeler açısından sürekli eğitimin sağlanması.
- Vanadyum ile kontamine giysilerin derhal değiştirilmesi.
- Göz veya deri ile kontaminasyon şüphesi varlığında yıkama için gerekli ortamın işyerinde bulunması.
- Vanadyumun işleme, taşınma ve depolanması sırasında elle temas gerekiyorsa yeme, içme, sigara içme gibi eylemlerden önce ellerin yıkanması.

İşlemin izole şekilde yapılması ve/veya emme ventilasyonun sağlanması maruz kalmayı azaltmada en etkili yoldur. Maske kullanılması veya koruyucu ekipmanın kullanılması daha az etkili olmasına rağmen bazen gerekli olabilir. Eğer mümkünse vanadyumun transferi otomatik olarak sac kaplar veya taşıyıcılar ile yapılmalıdır. Her zaman kaynağa yönelik uygulanan işyeri önlemleri kişisel önlemlerden daha etkilidir. İşyerinde koruyucu eldiven, giysi ve göz korunması için gözlük gibi koruyucu materyal sürekli kullanıma hazır ve temiz olmalıdır.

Yüksek vanadyum konsantrasyonu ($>0.5 \text{ mg/m}^3$) varlığında maruz kalma riski yüksek ise NIOSH partikül filtrasyon etkisi daha yüksek olan yüz maskesi kullanılmasını önermektedir. Eğer ortamdaki vanadyum konsantrasyonu $>1.5 \text{ mg/m}^3$ ise tam yüz maskesi ile "Supplied-air respirators"lerin kullanımı önerilmektedir. Ortamdaki vanadyum konsantrasyonu $>35 \text{ mg/m}^3$ ise ciddi biçimde yaşamı tehdit eden maruz kalma riski söz konusudur.

Kaynaklar:

1. The Element Vanadium.
<http://education.jlab.org/itselemental/ele023.html>.
2. Rydzynski K, Pakulska D. 2012. Vanadium, niobium, and tantalum. In: *Patty's Toxicology* (Bingham E, Cohns B, eds.). New York: John Wiley & Sons, pp. 511–564.
3. Nielsen, FH; Uthus, EO, III. The essentiality and metabolism of vanadium. III. In *Vanadium in Biological Systems: Physiology and Biochemistry*; Chasteen, N. D., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Boston, 1990; pp 51–62.
4. Levina A, Lay PA. Metal-based anti-diabetic drugs: advances and challenges. *Dalton Trans.* 2011; 40(44): 11675-86.
5. Goldfine AB, Patti ME, Zuberi L, Goldstein BJ, LeBlanc R, Landaker EJ, Jiang ZY, Willsky GR, Kahn CR. Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies. *Metabolism.* 2000; 49(3): 400-10
6. Crans DC, Woll KA, Prusinskas K, Johnson MD, Norkus E. Metal speciation in health and medicine represented by iron and vanadium. *Inorg Chem.* 2013 Nov 4;52(21):12262-75.
7. Rodriguez-Mercado JJ, Altamirano-Lozano MA. 2006. Vanadium: pollution, metabolism and genotoxicity. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 22: 173–189.
8. nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/.../3762.p...
9. Department of Health and Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. www.atsdr.cdc.gov/
10. Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds. World Health Organization Geneva, 2001. www.who.int/ipcs/publications/.../cicad29.pdf.
11. Taş S, Dirican M. Diyabet ve Vanadyum. *T Klin J Med Sci* 2003, 23:162-165.
12. Nechay BR. Mechanism of action of vanadium. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 501-2.
13. World Health Organization. Vanadium. Environmental health criteria 81. Geneva: WHO; 1988.
14. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(2):195-200.
15. Gruzewska K, Michno A, Pawelczyk T, Bielarczyk H. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(5): 603-11.
16. Urban J, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Wanad zagrożenia i nadzieje. *Medycyna Praktyczna* 2001; 52: 125-133.
17. Mukherjee B, Patra B, Mahapatra S, Banerjee P, Tiwari A, Chatterjee M. Vanadium - an element of atypical biological significance. *Toxicol Lett* 2004; 150: 135-143.
18. [No authors listed]. Vanadium/Vanadyl sulphate. *Alternative Med Rev* 2009; 14: 177-180.
19. Kiss T, Kiss E, Garribba E, Sakurai H. Speciation of insulinmimetic VO(IV)-containing drugs in blood serum. *J Inorg Biochem* 2000 80: 65–73.
20. Hansen TV, Aaseth J, Alexander J (1982) The effect of chelating agents on vanadium distribution in the rat body and on uptake by human erythrocytes. *Arch Toxicol* 50: 195–202.
21. Kordowiak AM, Holko P (2009) Pochodne wanadu jako związki o istotnym znaczeniu biologicznym. Część I. Działanie przeciwcukrzycowe. *Post Biol Kom* 36: 361–376 (in Polish).
22. Lin TS, Chang CL, Shen FM (2004) Whole blood vanadium in Taiwanese college students. *Bull Environ Contam Toxicol* 73: 781–786.
23. Sezerer Kuru, G., Çiftçi E., Sakitaş A., 2011, 65. Türkiye Jeoloji Kurultayı Abstract kitabı, Ankara.
24. www.atsdr.cdc.gov/.
25. <http://www.lenntech.com/periodic/elements/v.htm>
26. www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp58.pdf
27. Missaoui S, Ben Rhouma K, Yacoubi MT, Sakly M, Tebourbi O. Vanadyl sulfate treatment stimulates proliferation and regeneration of beta cells in pancreatic islets. *J Diabetes Res.* 2014; 2014: 540242.
28. Ahmed El-Shazly S, Ahmed MM, Ibrahim ZS, Refat MS. Synthesis, characterization, and efficacy evaluation of a new anti-diabetic vanadyl(II) thiamine hydrochloride complex in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015; 28(2): 227-39.
29. Wright MT, Belitz K. Factors controlling the regional distribution of vanadium in groundwater. *Ground Water* 2010;48:515-25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-6584.2009.00666.x>.
30. Italia. Ministero della Sanità. Consiglio Superiore di Sanità. Sessione XLIII, Sezione III. Seduta del 18 gennaio 1995 su DPR. 236/88. Caratteristiche di qualità delle acque destinate al consumo umano. Eventuale fissazione della CMA al parametro 54-vanadio. *Gazzetta Ufficiale (Suppl. Ord.)* n.52, 3 marzo 2001.
31. Italia. Ministero della Salute. Decreto 22 dicembre 2011. Attuazione della direttiva 98/83/CE, relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano. Modifica del valore parametrico per il Vanadio. (11A16893). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 4, 5 gennaio 2012.
32. Boscolo P, Carmignani M, Volpe AR, Felaco M, Del Rosso G, Porcelli G, Giuliano G. Renal toxicity and arterial hypertension in rats chronically exposed to vanadate. *Occup Environ Med* 1994;51:500-3.
33. Crebelli R, Leopardi P. Long-term risks of metal contaminants in drinking water: a critical appraisal of guideline values for arsenic and vanadium. *Ann Ist Super Sanità* 2012; Vol. 48, no. 4: 354-361.
34. Nadal M, Schuhmacher M, Domingo JL. Metal pollution of soils and vegetation in an area with petrochemical industry. *Sci Total Environ* 2004; 321: 59–69.
35. Marcano L, Carruyo I, Fernandez Y, Montiel X, Torrealba Z. Determination of vanadium accumulation in onion root cells (*Allium cepa* L) and its correlation with toxicity. *Biocell* 2006; 30: 259-67.
36. Aragon AM, Altamirano-Lozano M. Sperm and testicular modifications induced by subchronic treatments with vanadium (IV) in CD-1 mice. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 145–151.

37. Moreno, T., Querol, X., Alastuey, A., et al. 2010. Variations in vanadium, nickel and lanthanoid element concentrations in urban air. *Sci. Total Environ.* 408:4569–4579.
38. Pandolfi, M., Gonzalez-Castanedo, Y., Alastuey, A., et al. 2011. Source apportionment of PM10 and PM2.5 at multiple sites in the Strait of Gibraltar by PMF: impact of shipping emissions. *Environ. Sci. Pollution Res.* 18:260–269.
39. Prophete, C., Maciejczyk, P., Salnikow, K., et al. 2006. Effects of PM-associated metals on alveolar macrophage phosphorylated ERK-1 and -2 and iNOS expression during ongoing alteration in iron homeostasis. *J. Toxicol. Environ. Health* 69:935–951.
40. Fortoul TI, Quan-Torres A, Sa´ nchez I, Bizarro P, Mendoza ML, Osorio LS, Espejel-Maya G, AvilaCasado MDC, Avila-Costa MR, Colin-Barenque L, Villanueva DN, Olaiz-Fernandez G. 2002. Vanadium in ambient air: Concentrations in lung tissue from autopsies of Mexico City residents in the 1960s and 1990s. *Arch Environ Health.* 57:446–449.
41. Zhang Z, Chau PY, Lai HK, Wong CM. A review of effects of particulate matter-associated nickel and vanadium species on cardiovascular and respiratory systems. *Int J Environ Health Res.* 2009; 19(3): 175-85.
42. Połedniok J, Buhl F. Speciation of vanadium in soil. *Talanta* 2003; 59: 1–8.
43. Kucera, J.; Byrne, A.R.; Mravcová, A.; Lener, J. Vanadium levels in hair and blood of normal and exposed persons. *Sci. Total Environ.* 1992, 115, 191–205.
44. Pourang, N.; Nikouyan, A.; Dennis, J.H. Trace element concentrations in fish, surficial sediments and water from northern part of the Persian Gulf. *Environ. Monit. Assess.* 2005, 109, 293–316.
45. Moreno, T.; Querol, X.; Alastuey, A.; de la Rosa, J. Sánchez de la Campa, A.M.; Minguillón, M.; Pandolfi, M.; González-Castanedo, Y.; Monfort, E.; Gibbons, W. Variations in vanadium, nickel and lanthanoid element concentrations in urban air. *Sci. Total Environ.* 2010, 408, 4569–4579.
46. Guzmán-Morales, J.; Morton-Bermea, O.; Hernández-Álvarez, E.; Rodríguez-Salazar, M.T.; García-Arreola, M.E.; Tapia-Cruz, V. Assessment of atmospheric metal pollution in the urban area of Mexico City, using *Ficus benjamina* as biomonitor. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2011, 86, 495–500.
47. Lin, T.S.; Chang, C.L.; Shen, F.M. Whole blood vanadium in Taiwanese college students. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2004, 73, 781–786.
48. Barceloux, D. G. Vanadium. *J. Toxicol. Clin.* 1999; 37:265–278.
49. Ehrlich, V. A., Nersesyan, A. K., Hoelzl, C., et al. Inhalative exposure to vanadium pentoxide causes DNA damage in workers: results of a multiple end- point study. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116: 1689–1693.
50. WHO [World Health Organization]. 2000. Air quality guidelines. 2nd ed. WHO regional publications. Regional office for Europe, Copenhagen, Denmark. p. 162–172.
51. David AF, Carlos JR, Braulio DJ. 2006. Concentrations of Ni and V, other heavy metals, arsenic, elemental and organic carbon in atmospheric fine particles (PM2.5) from Puerto Rico. *Toxicol Indus Health.* 22:87–89.
52. Woodin MA, Liu Y, Neuberg D, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. 2000. Acute respiratory symptoms in workers exposed to vanadium-rich fuel-oil ash. *Am J Ind Med.* 37:353–363.
53. Fortoul, T. I., Rodríguez-Lara, V., Gonzalez-Villalva, A., et al. Vanadium inhalation in a mouse model for the understanding or air-suspended particle systemic repercussion. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 951043.
54. Fortoul TI, Rojas-Lemus M, Rodríguez-Lara V, Gonzalez-Villalva A, Ustarroz-Cano M, Cano-Gutierrez G, Gonzalez-Rendon SE, Montaña LF, Altamirano-Lozano M. Overview of environmental and occupational vanadium exposure and associated health outcomes: an article based on a presentation at the 8th International Symposium on Vanadium Chemistry, Biological Chemistry, and Toxicology, Washington DC, August 15-18, 2012. *J Immunotoxicol.* 2014; 11(1): 13-8.
55. Barceloux DG. Vanadium. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 1999;37(2) 265-78.
56. Anke, M. 2004. Vanadium- an element both essential and toxic to plants animals and humans? *An R Acad Nac Farm.* 70:961–999.
57. European Food Safety Authority (EFSA). 2004. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Vanadium. *EFSA J.* 33:1–22.
58. Barrio, D. A., and Etcheverry, S. B. 2010. Potential use of vanadium compounds in therapeutics. *Curr. Med. Chem.* 17:3632–3642.
59. Crans D. C. 2000. Chemistry and insulin-like properties of vanadium (IV) and vanadium(V) compounds. *J. Inorg. Biochem.* 80:123–131.
60. Williams, M. H. 2005. Dietary supplements and sports performance: minerals. *J. Intl. Soc. Sports Nutr.* 2:43–49.
61. Kreider, R. B. 1999. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise. *Sports Med.* 27:97–100.
62. Angerer J, Schaller K-H, eds. (1994) Analyses of hazardous substances in biological materials. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Weinheim, VCH.
63. Gylseth B, Leira HL, Steinnes E, et al. 1979. Vanadium in the blood and urine of workers in a ferroalloy plant. *Scand J Work Environ Health* 5:188-194.
64. NIOSH. 1983. Health hazard evaluation report HETA 80-096-1359, Eureka Company, Bloomington, IL. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health. PB85163574.
65. Kiviluoto M, Pyy L, Pakarinen A. 1981b. Serum and urinary vanadium of workers processing vanadium pentoxide. *Int Arch Occup Environ Health* 48:251-256.
66. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: WHO; 1996.
67. Fortoul TI, Rojas-Lemus M, Rodríguez-Lara V, Gonzalez-Villalva A, Ustarroz-Cano M, Cano-Gutierrez G, Gonzalez-Rendon SE, Montaña LF, Altamirano-Lozano M. Overview of environmental and occupational vanadium exposure and associated health outcomes: an article based on a presentation at the 8th International Symposium on Vanadium Chemistry, Biological Chemistry, and Toxicology, Washington DC, August 15-18, 2012. *J Immunotoxicol.* 2014; 11(1): 13-8.
68. Beyersmann D, Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 2008;82:493-512.

69. Ivancsits S, Pilger A, Diem E, Schaffer A, Rudiger HW. Vanadate induces DNA strand breaks in cultured human fibroblasts at doses relevant to occupational exposure. *Mutat Res* 2002; 519: 25-35.
70. Bhuiyan S, Shibuya M, Shioda N. Cytoprotective effect of bis(1-oxy-2-pyridinethiolato)oxovanadium (IV) on myocardial ischemia/reperfusion injury elicits inhibition of Fas ligand and Bim expression and elevation of FLIP expression. *Eur J Pharmacol* 2007; 571: 180-188.
71. Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulino-mimetic and antidiabetic effects of vanadium compounds. *Diabetes Med* 2005; 22: 2-13.
72. Evangelou MA. Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 249-265.
73. Villani P, Cordelli E, Leopardi P, et al. Evaluation of genotoxicity of oral exposure to tetravalent vanadium in vivo. *Toxicol Lett* 2007; 170: 11-18.
74. Tang H, Sun Y, Xiu Q, Lu H, Han H. Cyclooxygenase-2 induction requires activation of nuclear factor of activated T cells in Beas-2B cells after vanadium exposure and plays an anti-apoptotic role. *Arch Biochem Biophys* 2007; 468: 92-99.
75. Soares SS, Gutierrez-Merino C, Aureliano M. Decavanadate induces mitochondrial membrane depolarization and inhibits oxygen consumption. *J Inorg Biochem* 2007; 101: 789-796.
76. European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of vanadium. *EFSA J* 2004;33:1-22.
77. Todaro A, Bronzato R, Buratti M, Colombi A. Acute exposure to vanadium-containing dusts: the health effects and biological monitoring in a group of workers employed in boiler maintenance. *Med Lav*. 1991; 82(2): 142-7.
78. Boulassel B, Sadeg N, Roussel O, Perrin M, Belhadj-Tahar H. Fatal poisoning by vanadium. *Forensic Sci Int* 2011; 206: 79-81.
79. IARC, International Agency for Research on Cancer. (2006). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Vol. 86.
80. WHO. (2000). Vanadium. In: WHO air quality guidelines for Europe. European Series. 2nd ed. World Health Organization, WHO Regional Publications, Vol. 91.
81. Levy BS, Hoffman L, Gottsegan S. 1984. Boilermakers' bronchitis. *J Occup Med* 26:567-570.
82. Musk AW, Tees JG. 1982. Asthma caused by occupational exposure to vanadium compounds. *Med J Aust* 1:183-184.
83. Irsigler GB, Visser PJ, Spangenberg PA. 1999. Asthma and chemical bronchitis in vanadium plant workers. *Am J Ind Med* 35(4):366-374.
84. Lewis CE. 1959. The biological effects of vanadium. II. The signs and symptoms of occupational vanadium exposure. *AMA Arch Ind Health* 19:497-503.
85. Kiviluoto M. 1980. Observations on the lungs of vanadium workers. *Br J Ind Med* 37:363-366.
86. Walters DM, White KM, Patel U, Davis MJ, Veluci-Marlow RM, Bhupanapadu Sunkesula SR, Bonner JC, Martin JR, Gladwell W, Kleeberger SR. Genetic susceptibility to interstitial pulmonary fibrosis in mice induced by vanadium pentoxide (V₂O₅). *FASEB J*. 2014; 28(3): 1098-112.
87. NTP toxicology and carcinogenesis studies of vanadium pentoxide (CAS No. 1314-62-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation). National Toxicology Program. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2002 Dec; (507):1-343.
88. Bonner JC, Rice AB, Moomaw CR, Morgan DL. Airway fibrosis in rats induced by vanadium pentoxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000 Jan; 278(1):L209-16.
89. Ingram JL, Antao-Menezes A, Turpin EA, Wallace DG, Mangum JB, Pluta LJ, Thomas RS, Bonner JC (2007) Genomic analysis of human lung fibroblasts exposed to vanadium pentoxide to identify candidate genes for occupational bronchitis. *Respir Res* 8: 34.
90. Rondini EA, Walters DM, Bauer AK (2010) Vanadium pentoxide induces pulmonary inflammation and tumor promotion in a straindependent manner. *Part Fibre Toxicol* 7: 9.
91. Hauser R, Elreedy S, Hoppin JA, Christiani DC. Airway obstruction in boilermakers exposed to fuel oil ash. A prospective investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1478-1484.
92. Lees RE. Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash. *Br J Ind Med* 1980; 37: 253-256.
93. Sjoberg SG. Vanadium bronchitis from cleaning oil-fired boilers. *AMA Arch Ind Health* 1955; 11: 505-512.
94. Afkhami-Ardekani M, Karimi M, Mohammadi SM, Nourani F, Soheilikhah S. Comparison of the effects of sodium metavanadate and zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in patients with type 2 diabetes. *Iran J Diabetes Obes* 2009; 1: 22-29.
95. Thompson K.H, Lichter J, LeBel C, Scaife MC, McNeill JH, Orvig C. Vanadium treatment of type 2 diabetes - a view to the future. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 554-558.
96. Desoize B. Metals and metal compounds in cancer treatment. *Anticancer Res* 2004; 24: 1529-1544.
97. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med* 2008; 101: 351-358.
98. Vintinner FJ, Vallenar R, Carlin CE, et al. 1955. Study of the health of workers employed in mining and processing of vanadium ore. *AMA Arch Ind Health* 12:635-642.
99. Sjöberg SG. 1950. Vanadium pentoxide dust: A clinical and experimental investigation on its effect after inhalation. Stockholm: Esselte AB, 6-188.
100. Zhao P, Yang X. Vanadium compounds modulate PPARγ activity primarily by increasing PPARγ protein levels in mouse insulinoma NIT-1 cells. *Metallomics* 2013; 5: 836-43.
101. Capella MA, Capella LS, Valente RC. Vanadate-induced cell death is dissociated from H₂O₂ generation. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23: 413-420.
102. Aureliano M, Gandara RM. Decavanadate effects in biological systems. *J Inorg Biochem* 2005; 99: 979-985.
103. Suwalsky M, Fierro P, Villena F, et al. Human erythrocytes and neuroblastoma cells are in vitro affected by sodium orthovanadate. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1818: 2260-2270.
104. Suwalsky M, Fierro P, Villena F, et al. Effects of sodium metavanadate on in vitro neuroblastoma and red blood cells. *Arch Biochem Biophys* 2013; 535: 248-256.

105. Hogan GR. Comparative erythropoietic effects of three vanadium compounds. *Sci Total Environ* 2000; 256: 185-189.
106. National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of vanadium pentoxide (CAS No. 1314-62-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2002 Dec;(507):1-343
107. Obianime AW, Gogo-Abite M, Roberts II. The effects of ammonium metavanadate on biochemical, hormonal, haematological and histopathological parameters of the female Wistar rats. *Niger J Physiol Sci* 2009; 24(2): 187-94.
108. Takada Y, Hashimoto M, Kasahara J. Cytoprotective effect of sodium orthovanadate on ischemia/reperfusion-induced injury in the rat heart involves Akt activation and inhibition of fodrin breakdown and apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 1249-1255.
109. Thompson KH, McNeil JH. Effect of vanadyl sulfate feeding on susceptibility to peroxidative change in diabetic rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 80: 187-200.
110. Montiel-Davalos A, Gonzalez-Villava A, Rodriguez-Lara V, Montano LF, Fortoul TI, Lopez-Marure R. Vanadium pentoxide induces activation and death of endothelial cells. *JAppl Toxicol* 2012; 32: 26-33.
111. Imura H, Shimada A, Naota M, Morita T, Togawa M, Hasegawa T, Seko Y. Vanadium toxicity in mice: possible impairment of lipid metabolism and mucosal epithelial cell necrosis in the small intestine. *Toxicol Pathol* 2013; 41(6): 842-56.
112. Altamirano-Lozano MA, Alvarez-Barrera L, Mateos-Nava RA, Fortoul TI, Rodriguez-Mercado JJ. Potential for genotoxic and reprotoxic effects of vanadium compounds due to occupational and environmental exposures: an article based on a presentation at the 8th International Symposium on Vanadium Chemistry, Biological Chemistry, and Toxicology, Washington DC, August 15-18, 2012. *J Immunotoxicol* 2014; 11(1): 19-27.
113. IARC (International Agency for Research on Cancer). 2006. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in Hard-Metals and Cobalt Sulphate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide, and Vanadium Pentoxide. Vol. 86. Lyon, France: IARC.
114. Mendiola, J., Moreno, J. M., Roca, M., et al. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ. Health* 2011; 10: 6.
115. Chandra, K. A., Ghosh, R., Chatterjee, A., and Sarkar, M. Amelioration of vanadium-induced testicular toxicity and adrenocortical hyperactivity by Vitamin E acetate in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2007; 306:189–200.
116. Altamirano-Lozano, M., Alvarez-Barrera, L., Basurto-Alcántara, F., Valverde, M., and Rojas, E. Reprotoxic and genotoxic studies of vanadium pentoxide in male mice. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 1996; 16:7–17.
117. Jain, G. C., Pareek, H., Shama, S., et al. 2007. Reproductive toxicity of vanadyl sulfate in male rats. *J. Health Sci.* 53:137–141.
118. Le´onard, A., and Gerber, G. B. 1998. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of vanadium. In: *Vanadium in the Environment. Part 2* (Nriagu, J. O., ed.). New York: John Wiley & Sons, pp. 39–54.
119. Dabros W, Adamczyk A, Ciurkot K, Kordowiak AM. Vanadium compounds affect growth and morphology of human rhabdomyosarcoma cell line. *Pol J Pathol* 2011; 4: 262-268.
120. Holko P, Ligeza J, Kisieleska J, Kordowiak AM, Klein A. The effect of vanadyl sulphate (VOSO₄) on autocrine growth of human epithelial cancer cell lines. *Pol J Pathol* 2008; 59: 3-8.
121. Rodriguez-Mercado JJ, Roldan-Reyes E, Altamirano-Lozano M. Genotoxic effects of vanadium (IV) in human peripheral blood cells. *Toxicol Lett* 2003; 144: 359-369.
122. Ehrlich VA, Nersesyan AK, Atefie K, Hoelzl C, Ferk F, Bichler J, Valic E, Schaffer A, Schulte-Hermann R, Fenech M, Wagner KH, Knasmüller S. Inhalative exposure to vanadium pentoxide causes DNA damage in workers: results of a multiple end point study. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(12): 1689-93.
123. Ress NB, Chou BJ, Renne RA, Dill JA, Miller RA, Roycroft JH, Hailey JR, Haseman JK, Bucher JR: Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2003, 74:287-296.
124. Rondini EA, Walters DM, Bauer AK. Vanadium pentoxide induces pulmonary inflammation and tumor promotion in a strain-dependent manner. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 12; 7: 9.
125. Avila-Costa MR, Coli ´n-Barenque L, Zepeda-Rodri ´guez A, et al. (2005). Ependymal epithelium disruption after vanadium pentoxide inhalation, a mice experimental model. *Neurosci Lett* 381:21–5.
126. Avila-Costa MR, Fortoul TI, Nin ´o-Cabrera G, et al. (2006). Hippocampal cell alterations induced by the inhalation of vanadium pentoxide (V2O5) promote memory deterioration. *NeuroToxicology* 27:1007–12.
127. Soazo M, Garcia GB. (2007). Vanadium exposure through lactation produces behavioral alterations and CNS myelin deficit in neonatal rats. *Neurotoxicol Teratol* 29:503–10.
128. Agency for Chemicals and Disease Registry. Toxicological profile for vanadium and compounds. Atlanta, GA: ATSDR, Department of Health and Human Services; 1992.
129. Stutz DR, Janusz SJ. 1988. Hazardous materials injuries: A handbook for pre-hospital care. 2nd ed. Beltsville, MD: Bradford Communications Corporation, 406-407.
130. Domingo JL, Gomez M, Llobet JM, et al. 1990. Chelating agents in the treatment of acute vanadyl sulphate intoxication in mice. *Toxicology* 62(2):203-211.
131. Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, et al. 1991. Effectiveness of some chelating agents on distribution and excretion of vanadium in rats after prolonged oral administration. *J Appl Toxicol* 11(3):195-198.
132. Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, et al. 1988. Effectiveness of chelation therapy with time after acute vanadium intoxication. *J Appl Toxicol* 8: 439-444.
133. Tubafard S, Fatemi SJ, Saljooghi AS, et al. 2010. Removal of vanadium by combining desferrioxamine and deferiprone chelators in rats. *Med Chem Res* 19(8):854-863.
134. Ghio AJ, Stonehuerner J, Soukup JM, Dailey LA, Kesic MJ, Cohen MD. Iron diminishes the in vitro biological effect of vanadium. *J Inorg Biochem.* 2015; 147: 126-33.
135. Tlili M, Rouatbi S, Sriha B, Ben Rhouma K, Sakly M, Vaudry D, Wurtz O, Tebourbi O. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Reverses Ammonium Metavanadate-Induced

- Airway Hyperresponsiveness in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:787561.
136. Mustapha O, Oke B, Offen N, Sirén AL, Olopade J. Neurobehavioral and cytotoxic effects of vanadium during oligodendrocyte maturation: a protective role for erythropoietin. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014; 38(1): 98-111.
137. Vijaya Bharathi B, Jaya Prakash G, Krishna KM, Ravi Krishna CH, Sivanarayana T, Madan K, Rama Raju GA, Annapurna A. Protective effect of alpha glucosyl hesperidin (G-hesperidin) on chronic vanadium induced testicular toxicity and sperm nuclear DNA damage in male Sprague Dawley rats. *Andrologia*. 2015; 47(5): 568-78.
138. Gummow B, Botha CJ, Williams MC. 2006. Chronic vanadium poisoning in calves and its treatment with calcium disodium ethylenediaminetetraacetate. *Vet Res Commun* 30(7):807-822.
139. Lusky LM, Braun HA, Laug EP. 1949. The effect of BAL on experimental lead, tungsten, vanadium, uranium, copper and copper-arsenic poisoning. *J Ind Hyg Toxicol* 31: 301-305.
140. Williams PA, Baran EJ. Vanadium detoxification: on the interaction of oxovanadium(IV) and other vanadium species with 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate. *J Inorg Biochem*. 2008; 102(5-6): 1195-8.
141. Williams PA, Zinczuk J, Baran EJ. On the interaction of vanadium species with the monoisoamyl ester of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid. *Biol Trace Elem Res*. 2010 May;134(2):220-5.
142. Williams PA, Baran EJ. On the interaction of vanadium species with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid. *Biol Trace Elem Res*. 2006;109(2): 189-94.
143. Jones MM, Basinger MA. 1983. Chelate antidotes for sodium vanadate and vanadyl sulfate intoxication in mice. *J Toxicol Environ Health* 12:749-756.
144. Mitchell WG, Floyd EP. 1954. Ascorbic acid and ethylene diamine tetraacetate as antidotes in experimental vanadium poisoning. *Proc Soc Exp Biol Med* 85:206-208.
145. Domingo JL, Bosque MA, Luna M, Corbella J. Prevention by Tiron (sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3-disulfonate) of vanadate-induced developmental toxicity in mice. *Teratology*. 1993 Aug;48(2):133-8.
146. www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp58-c1-b.pdf
147. Sabbioni E, Moroni M (1983) A study on vanadium in workers from oil-powered fire plants. Luxembourg, Commission of European Communities (EU Report 005-EN).
148. Kawai T, Seiji K, Watanabe T, Nakatsuka H, Ikeda M (1989) Urinary vanadium as a biological indicator of exposure to vanadium. *International archives of occupational and environmental health*, 61:283–287.