



## **Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri** Effects of Heavy Metal Toxicity on Human Health

Gülüzar Özbolat<sup>1</sup>, Abdullah Tuli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### **ABSTRACT**

Heavy metals are the elements that can be toxic even at low concentrations. It is often used as a group name for metals and semimetals (metalloids) that have been associated with contamination and potential toxicity or ecotoxicity. Heavy metals are toxic to human health. Because it cannot be discarded with (kidney, liver intestine, skin, lung) without special support from most of the body's normal excretion routes Therefore, a large part of the heavy metals accumulate in biological organisms. As a result of the accumulation of these metals that are focused within living things, when they have reached the effective dose severe diseases (such as autism neurological, thyroid and infertility) even can cause death. In this review information about the properties and effects of some heavy metals that affects human health have been provided.

**Key words:** Heavy metals, disease, toxic effect.

### **ÖZ**

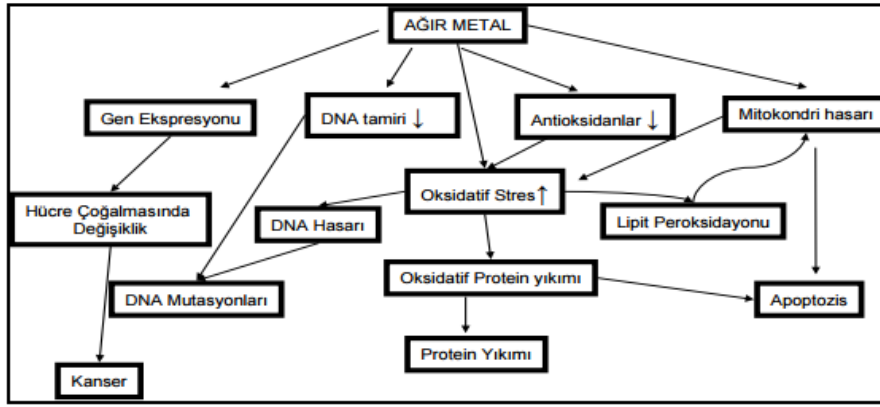
Ağır metaller; düşük derişimlerde bile toksik etki gösterebilen elementlerdir. Genellikle kontaminasyon ve potansiyel toksisite ya da eko- toksisite ile ilişkilendirilen metaller ya da yarı metaller (metalloidler) olarak isimlendirilirler. Ağır metaller organizmaya ağız, solunum ve deri yolu ile alınır ve çoğu özel bir destek olmadan vücudun boşaltım yolları ile (böbrek, karaciğer, barsak, akciğer, deri) atılamazlar. Bu nedenle ağır metallerin büyük bir bölümü, biyolojik organizmalarda birikirler. Birikim sonucu, canlıların bünyesinde yoğunlaşan bu metaller, etkili dozlara ulaştıklarında, ciddi hastalıklara (tiroit, nörolojik, otizm ve kısırlık gibi) hatta ölümlere neden olabilirler. Bu derlemede, insan sağlığını etkileyen bazı ağır metalleri ve bu metallerin özellikleri hakkında bilgi verilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ağır metaller, hastalık, toksik etki.



## Giriş

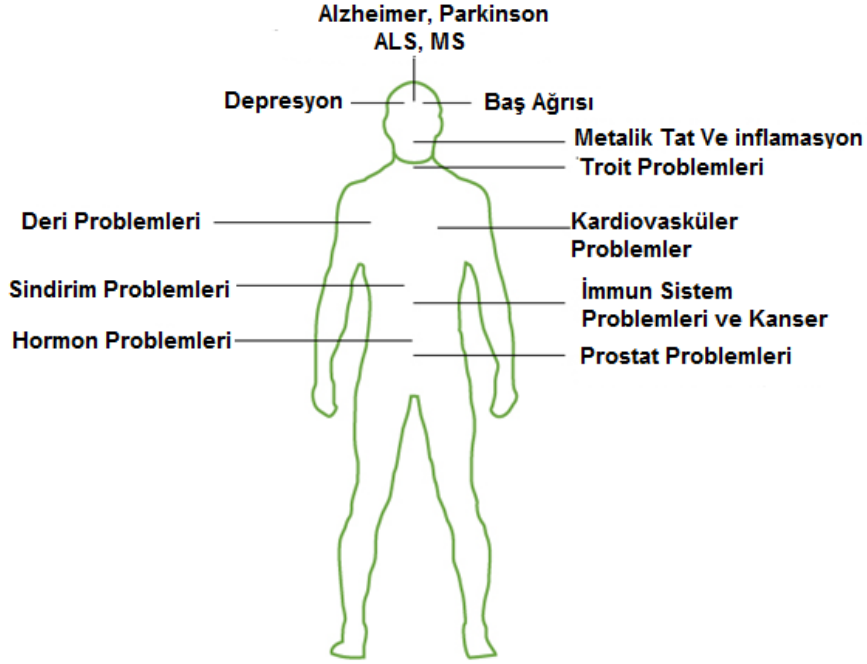
“Ağır metal” terimi son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılan bir terimdir. Genellikle kontaminasyon ve potansiyel toksisite ya da eko-toksisite ile ilişkilendirilen metaller ya da yarı-metaller (metalloidler) olarak tanımlanır. Günümüzde ise ağır metal, yoğunluğuna, atomik ağırlığına, kimyasal özelliklerine ya da toksisitesine bağlı olarak birçok tanımlama yapılmıştır. Gerçekte ağır metal tanımı yoğunluğu  $5\text{g/cm}^3$ 'den daha büyük olan metaller olarak ifade edilir. Tıpta ise ağır metal tanımı, elementlerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın tüm toksik özelliği taşıyan metaller olarak tanımlanır. Altmıştan fazla element ağır metallere örnek olarak verilebilse de en sık rastlanan ve en çok tanınan Civa (Hg), Mangan (Mn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Krom (Sn), Kurşun (Pb), Gümüş (Ag) ve Selenyum (Se)'u ağır metal olarak söyleyebiliriz<sup>1,2,3,4</sup>.



Şekil.1. Ağır metallerin hücre içi etkileri<sup>11</sup>

Ağır metaller biyolojik süreçlere etki derecelerine göre yaşamsal (esansiyel) ve yaşamsal olmayan (non-esansiyel) olarak sınıflandırılırlar. Çoğunlukla enzimatik bir tepkimede ko-faktör olarak rol oynayan, organizma yapısında belirli bir derişimde bulunması gerekli olan vitamin ve hormonların bileşenlerinde bulunanlar yaşamsal olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca belirli bir derişimden (1-10 ppm: part per million/ milyonda bir) sonra toksik olarak etki gösterirler ( Fe, Cu, Zn, Ni ve Se). Buna karşın, yaşamsal olmayan ağır metaller (Hg, Cd ve Pb), başlangıç derişimlerinden itibaren toksik etki göstermekte ve çok düşük derişimlerde bile

psikolojik yapıyı etkileyerek sağlık problemlerine yol açabilmektedirler. Özellikle Hg ve Cd 0,001-0,1 ppm gibi çok düşük derişimlerde bile toksik olabilmektedirler<sup>5,6</sup>.



### Şekil.2. Ağır metallere bağlı semptomlar<sup>10</sup>

Ağır metaller organizmaya; ağız, solunum ve deri yolu ile alınabilmektedir. Organizmaya eser miktarlarda girmeleri bile metabolizmadan dışarı çok yavaş atılmaları olduğu için zamanla organizmada birikerek tehlikeli doza ulaşırlar. Alındıkları yol, birikim yaptıkları dokunun türünü etkilemekle beraber toksik etkilerinin yarattığı etkileri de yönlendirmektedir<sup>7,8</sup>.

Ağır metallerin vücutta oluşturacağı etkiler, ağır metalin derişimine bağlı olmanın yanısıra metal iyonunun yapısına, çözünürlük değerine, kimyasal yapısına, redoks ve kompleks oluşturma yeteneğine, vücuda alınış şekline ve çevrede bulunma sıklığına bağlıdır. Vücutta oluşturdukları toksik etkinin temel nedeni, hücre içi metabolik süreçlerde oluşturdukları bozukluklardır. Söz konusu bu bozukluklar; DNA hasarı, oksidatif stresin artışına bağlı olarak

oksidatif protein yıkımı, mitokondri hasarı ve apoptozisin indüklenmesi (Şekil.1.), otoimmün hastalıklar (ülseratif kolit, crohn hastalığı, romatizma vb.) organik hastalıklar (böbrek hastalığı, alerji, egzama, astım, vb) ve nörolojik bozuklukları sayabiliriz (depresyon, migren, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı)(Şekil 2). Ağır metallerin yarattığı bu sağlık problemlerinin çoğu ileri derecede tanı ve tedavi olanakları gerektiren kronik hastalıklar ya da kanserlerdir. Çoğunda da tedavi imkânları kısıtlı olup sıklıkla ölüm gözlenebilmektedir. En fazla toksik etki gösteren ağır metallerin başında civa, kurşun, kadmiyum ve bakır gelmektedir. Bu derlemede, insan sağlığını etkileyen bu ağır metallerin özellikleri, etkileri ve tespit yöntemleri hakkında bilgi verilmektedir<sup>9,10,11</sup>.

## Toksik Etki Gösteren Ağır Metaller

### Civa (Hg)

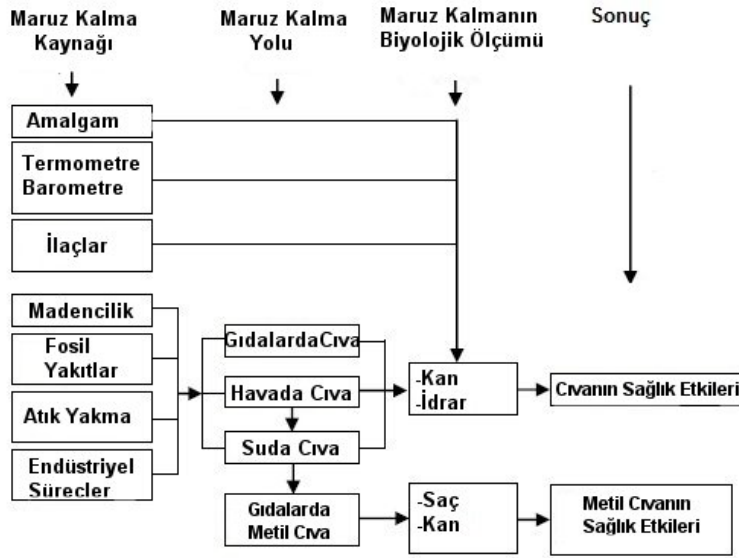
Latince sıvı akışkan gümüş anlamına gelen “hydragyros” sözcüğünden türetilen, element sembolü Hg olan civa, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan bir ağır metaldir. Periyodik cetvelde 2B grubunda olup, atom numarası 80, atom ağırlığı 200,59 g/mol, donma noktası -38,84 °C, kaynama noktası 356,95 °C ve yoğunluğu 13,546 g/cm<sup>3</sup>tür. Suda çözünmez, suya oranla 13,55 kat daha ağır, havaya oranla yedi kat daha yoğundur<sup>13,14</sup>.

Civa, modern teknolojide özellikle plastiklerin üretiminde katalizör olarak, çeşitli ölçü ve kontrol aygıtlarında (barometre, termometre), elektrik ve çimento endüstrisinde, madencilikte, selüloz üretiminde, boya ve kâğıt sanayisinde ve diş tedavilerinde dolgu malzemesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın kullanımı sonucu çevresel kirlenmeye neden olan civa, insanların maruz kalma kaynakları ve yolları farklı olmaktadır. Balık tüketimi (metil civa) veya amalgam dolgular aracılığı gibi farklı maruz kalma kaynağı ve yolu ile vücuda alınan civa, insan sağlığını ciddi boyutlarda etkilemektedir (Şekil 3).<sup>14,15</sup>

Civanın toksitesi kimyasal formuna bağlı olarak değişim gösterir. Civa, metalik ya da elementel, inorganik ve organik olmak üzere 3 formda bulunur. Metalik civa, başka elementlerle bileşik oluşturmamış, elementtir. Sıvı metal halde bulunur, suda çözünmemekle beraber, oda sıcaklığında oldukça toksik miktarlarda buharlaşabilmektedir.

Civa buharı monoatomik yapıda olup lipitte çözünebilir; bu nedenle organizmada % 80 oranında birikim olur. Metalik civa vücuda alındığında kana karışarak beyin dâhil tüm

dokulara kolayca ulaşır ve beyinde birikir. Metalik civa buharı akciğerden hızla emilerek merkezi sinir sistemine dağılarak; aşırı sinirlilik, unutkanlık, güçsüzlük, görme bozuklukları, el, kol, bacaklar ve başta titremeler gibi merkezi sinir sistemi belirtilerinin gelişmesine neden olabilir. Daha ileri aşamalarda böbrek yetmezliği, periferik nöropati ve karaciğer işlev bozukluğu gözlemlenebilir. Cıvayı korunmasız dokunmak bile ciddi zehirlenmelere yol açabilir. Yüksek düzeylerde civa, sinir sistemi, cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistemde işlev bozukluklara neden olabilir<sup>18,19,20</sup>. Öldürücü doz (LD<sub>50</sub>: Lethal Dose) 10-60 mg/kg'dır.



Şekil 3. Civa maruziyet çizelgesi<sup>16</sup>

Cıva; klor, sülfür ve oksijen ile birleştiğinde ise inorganik cıva bileşikleri oluşmaktadır. İnorganik cıva bileşikleri, cıva tuzları olarak adlandırılmaktadır. İnorganik cıva doğada merkürük (divalan) ve merküröz (monovalan) olmak üzere iki çeşit tuz şeklinde bulunur. Bu tuzların en çok bilineni merkürük cıva olup, suda çözünürlüğü daha yüksek olduğu için daha toksiktir. Aynı zamanda son derece koroziv olup, ölümcül gastrointestinal erozyonuna neden olabilir. İnorganik cıva bileşikleri epitel hücreleri, kan hücreleri ve plazma proteinleri ile birleşerek organlarda, salgı bezlerinde ve merkezi sinir sisteminde birikebilir. İnorganik cıva

tuzlarının lipitte çözünürlüğü düşük olduğu için plasenta ve kan beyin bariyerini kolayca geçemezler; ancak nörolojik hasara yol açabilirler. Akut ölümcül oral civa klorür dozu yaklaşık 1-4 gramdır<sup>21,22</sup>.

Organik civa bileşikleri; metil, etil, fenil civa gibi bileşiklerdir. Üç formun da emilim ve salınım değerleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri ve dokulardaki dağılım ve birikim şekilleri farklıdır. Doğada en yaygın bulunan mikroorganizmalar tarafından ve doğal süreçlerde dönüşüme uğrayarak meydana gelen organik civa bileşiği metil civadır. Metil civa, biyolojik dönüşümlerin yanısıra, kimyasal olarak da inorganik civanın metillenmesi sonucunda elde edilmektedir. Metil civanın hücre membranlarından geçerek canlı dokularda birikme kapasitesi vardır. Doğada en çok bulunan organik civa bileşiği metil civa olup, yağda depolanma özelliğine sahip bir nörotoksindir. Lipitte çözünürlük özelliği yüksek değildir ancak proteinlere güçlü sülfhidril bağları ile bağlanarak biyolojik dokularda birikime uğrar ve toksik etkiye sebep olmaktadır. Ayrıca metil civa teratojendir. Plasentayı geçebilir ve anne sütünü etkileyebilir.<sup>18,23,24,25</sup>

Organik civa bileşikleri gastrointestinal yoldan hızla emilir ve vücutta hızla yayılır. Özellikle serebral korteks, beyin, periferik duyu sinirlerinin membranlarında ve böbrekte birikime uğrar. Dolayısıyla duysal yetersizliğe neden olur. Eskiden dezenfektan maddelerde organik civa bileşikleri kullanılırdı. Günümüzde organik civa bileşikleri yerine daha az toksik etkiye sahip maddeler kullanılmamaktadır<sup>26</sup>.

Civa maruziyetinin kesin tanısında, sık kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış olan idrar ve kan düzeylerinde ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle civanın hemoglobine bağlanma özelliğinden dolayı vücuttaki Hg miktarını ölçmede en özgül gösterge, eritrosit Hg konsantrasyonudur. Kan Hg düzeyi hem metil civa hem de hem inorganik Hg miktarını yansıtır. Bir kişinin Hg temasının belirlenmesinde kan ve idrar (24 saatlik) düzeylerindeki değerlerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>27</sup>.

### **Kurşun (Pb)**

Kurşun, periyodik cetvelin 4A grubunun en metalik elementidir. Atom numarası 82 ve atom ağırlığı 207,19 g/mol, özgül ağırlığı 11.34 g/cm<sup>3</sup> olan kurşunun erime noktası 327.4 °C'dir, 500 °C'nin üzerinde duman/tütsü (füme) verir, kaynama noktası 1740 °C'dir. Doğada, kütle numaraları 208, 206, 207 ve 204 olmak üzere 4 izotopu vardır. Doğada en çok bulunan kurşun

bileşikleri; sülfür içeren galena (PbS), karbonat içeren serüsit ( $PbCO_3$ ) ve sülfat içeren anglesittir ( $PbSO_4$ )<sup>27,28,29</sup>.

Biyokimyasal reaksiyonlarda yer almayan bir ağır metal ve nörotoksin olan kurşun insanlar tarafından binlerce yıldır bilinen ve kullanılan bir metaldir. Aynı zamanda endüstriyel olarak yaygın biçimde kullanılan kurşun, organik ve inorganik formda bulunur. İnsan sağlığını tehdit eden en önemli ağır metallere dendir. İnorganik kurşun, atmosferde partiküller halinde bulunurken organik kurşun uçucu olup, çoğunlukla gıda maddeleri ve içme suyuna karışmaktadır. Bu sebeple organik kurşun inorganik kurşuna göre canlı yaşamı daha fazla etkilemektedir. Gerek endüstriyel kullanımdaki yaygınlığı, gerekse de çevresel ögelerdeki yaygınlığı, kurşunu, çevresel ve mesleki yönden önemli bir maruz kalma etkeni haline getirmektedir<sup>30,31</sup>.

Kurşuna maruz kalma çevresel ve endüstriyel yollarla gerçekleşmektedir. İnsanlarda günlük kurşun alımı 20-400 mg arasında değişmektedir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü ile Dünya Sağlık Örgütü'nün işbirliği ile oluşturulan uzmanlar komitesi kurşun için geçici olarak tolare edilebilen haftalık alım miktarını (PTWI: Provisional Tolerable Weekly Intake) 3000 mg olarak belirlemiştir. Ancak, çocuklar için söz konusu bu miktarın yarısını güvenli sınır olarak kabul edilmiştir. Kurşunun majör emilim yolları gastrointestinal kanal ve solunum sistemidir. Gastrointestinal kanaldan emilim yaşla değişir, erişkinlerde ağızdan alınan kurşunun %10'u emilirken, çocuklarda bu oran %40'dır. Bunun yanı sıra kurşun emilimi deri yolu ile de gerçekleşebilir. İnsan vücuduna giren kurşunun %85-90'lık kısmı kanda eritrositlerin zarına bağlanarak, %1'i serbest, geri kalanı ise albümine bağlı olarak taşınır. İnhalasyonla alınan kurşun partiküllerinin %90'ı emilir. Vücuttan atılım hızı çok yavaş olan kurşun kanda 30 gün, kemiklerde 27 yılda atılır. Uzun süreli kurşuna maruziyette kalınması halinde ise vücutta depolanır. Öncelikle yumuşak dokularda ve parankimal organlarda dağılım gösterir. Esas yerleşim yeri kemikler ve dişlerdir. Yetişkinlerde birikmiş olan kurşunun yaklaşık %94'ü diş ve kemiklerde bulunur<sup>32,33</sup>.

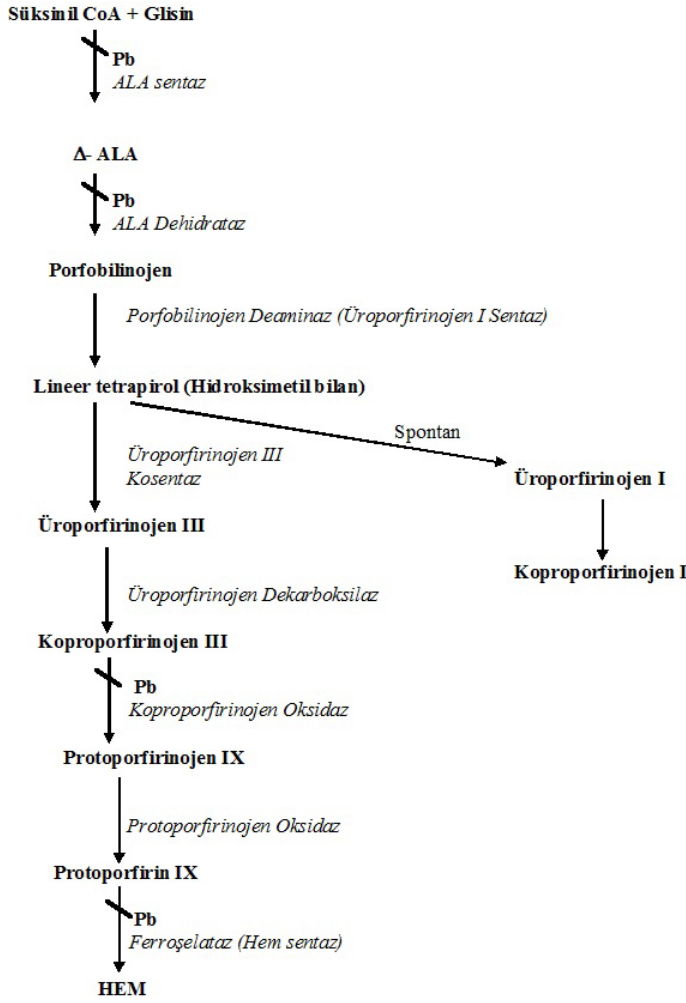
Diğer taraftan kalsiyumla kurşunun iyonik olarak birbirlerine benzemelerinden dolayı kurşun iyonu, kalsiyum iyonu gibi, kalsiyum iyon taşıyıcıları tarafından taşınır. Kurşun, kalsiyum taşınma mekanizması ile yarıştığı için diyetdeki kalsiyum içeriğinin azlığı kurşun emilimini artırır. Yani kurşun ile kalsiyum emilimi ters orantılıdır. Kurşunun kalsiyum ile girdiği yarış, presinaptik reseptörde gerçekleştiğinde asetilkolin salınımını uyaran kalsiyumun etkisi

baskılanır ve “end-plate” potansiyelde azalma ortaya çıkar. Sinir dokusunda mitokondrial solunumun ve normal işlevlerin bozulması, kurşunun membran bağlanma alanları için kalsiyum ile yarışmasının sonucudur. Kurşun divalan katyon olduğu için sülfidril gruplara bağlanma kapasitesi oldukça yüksektir ve oluşturduğu ürünler enzim ve proteinleri inhibe eder. Kurşun aynı zamanda pirimidin 5'-nükleotidaz aktivitesini bozar ve alyuvarlar içindeki pirimidin nükleotidlerini arttırır. Bu durum eritrosit elementlerinin olgunlaşmasını önler, eritrosit sayısını düşürür ve anemi ile sonuçlanır Bu sonuç kurşunun en iyi bilenen toksik etkilerinden biridir. Kanda ve idrarda hem öncüllerinin anormal derişimleri ortaya çıkar. Kurşun, hem biyosentezinin iki anahtar enzimi olan “ALA → porfobilinojen” aşamasını katalizleyen  $\delta$ -aminolevulinik asit dehidrataz enzimi ile protoporfirin IX → hem” aşamasını katalizleyen ferrozelataz enzimini inhibe eder (Şekil 4.)  $\delta$ -aminolevulinik asit dehidrataz enzimi (ALA dehidrataz) inhibisyonu dolaşımdaki ALA düzeyinin artmasına neden olmakta ve merkezi sinir sisteminden Gama Amino Bütirik Asit (GABA) salınımını azaltmaktadır. Tam kandaki Pb düzeyi 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'yi geçtiğinde ALA dehidrataz aktivitesi %50 inhibe olur. Kurşun  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompasını ve eritrositlerin zar yapısını bozarak, eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltmaktadır<sup>34-39</sup>.

Kurşunun insanlarda etkilediği fizyolojik sistemler ve organlar Şekil 5' de görüldüğü gibidir. İster solunum ister sindirim sistemi ile alınan kurşunun vücutta ortaya çıkarttığı etkileşim aynıdır. Kurşun toksisitesindeki ana hedef, hem erişkinlerde hem de çocuklarda sinir sistemidir. Bunun yanısıra hematolojik sistemin, kalp-damar sisteminin ve böbreklerin de kurşuna duyarlı olması, kurşunun toksitesinin değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir<sup>41</sup>.

Kurşun zehirlenmesinde tanı, maruz kalma sonrasında kan kurşun düzeylerinin ölçülmesi ile konulur. Ciddi kurşun zehirlenmelerinde kan düzeyinde kurşun, genellikle 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerinde ölçülür. Kronik maruz kalmada ise kan kurşun düzeyi, 30-70  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında seyredir. Vücutta kurşun birikimi ile iştahsızlık, karın ağrıları, kabızlık gibi gastrointestinal sorunlar; IQ skorlarında azalma, duyu ve motor sinir iletim hızında yavaşlama, saldırgan ve anti sosyal davranışlar, zeka geriliği, hafıza kaybı, öğrenme sorunları gibi nörolojik belirtiler; yüksek tansiyon, hemoglobin biyosentezinde aksama gibi hematolojik anomaliler ortaya çıkmaktadır. Bunlara ek olarak kurşunla teması olanlarda kemik tümörleri, osteoporoz gibi bozukluklar ve birçok renal problemler de görülmektedir. Şiddetli zehirlenmede kolik karın ağrısı görülür. Bu durumda kan kurşun düzeyi, yetişkinler 40-60  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , çocuklarda 40-100  $\mu\text{g}/\text{dL}$  arasındadır.

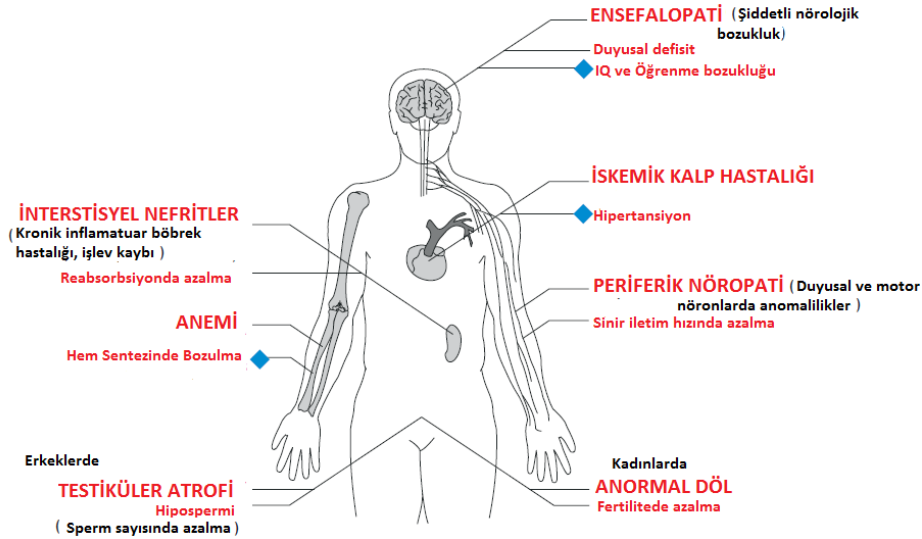




**Şekil.4. Hem sentezi inhibisyon basamakları<sup>40</sup>.**

Böbrekte işlevsel hasar, kurşunun böbrek üzerindeki başlıca etkileridir. Kronik böbrek yetmezliği olan bireyler, daha yüksek kurşun seviyelerine sahiptir. Yaklaşık olarak yetişkinlerde 100 µg/ml çocuklarda ise 80 µg/ml kan kurşun değerlerinde ciddi böbrek hasarlarının olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kurşunun kadın ve erkek üreme sistemine de

etkileri vardır. Kurşun anne kanından plasentaya ve fetüse kolaylıkla geçer kemiklerde birikir ve bu nedenle annenin maruz kalması yıllarca sonra bile yeni doğanın kurşundan etkilenmesine sürdürür. Bu maruz kalma embriyonik organ gelişimi kadar bilişsel gelişimde de geriliğe neden olmaktadır. Erkeklerde kurşuna maruz kalmaya bağlı hiperspermi, teratospermi ve hipogonadizm olabilmektedir. Sperm ve testisler üzerine toksik etki, kan kurşun düzeyi 40-50 µg/dl'de görülmektedir (Şekil 5)<sup>43-49</sup>.




**Şekil 5. Kurşundan etkilenen sistem ve organlar<sup>42</sup>**

Kurşuna maruz kalmayı belirlemek için kullanılan bir dizi yöntem mevcuttur. Kan örneklerinin içerisinde bulunan niceliksel kurşun miktarı en yaygın olarak atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS) kullanılarak yapılmaktadır. Bunun dışında Anodik Sıyırma Voltmetresi (ASV) ve İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) de kullanılmaktadır. Maruz kalma değerlendirmesinde idrar ve saçtaki kurşun seviyesi ölçümü de kullanılabilirse de güvenilir değildir<sup>50,51</sup>.

### **Bakır (Cu)**

Dünyanın birçok yerinde bulunan adını ilk bulunduğu yer olan Kıbrıs'ın Latincesinden (aes cyprium: Kıbrıs cevheri, cyprium ve daha sonra Cuprum) almıştır. Atom numarası 29, atom

ağırlığı 63,57 g/mol, özgül ağırlığı 11,34 g/cm<sup>3</sup> olan bakırın erime noktası 1083 °C iken kaynama noktası 2300 °C'dir<sup>42</sup>. Bakır, çeşitli kaya ve minerallerde bol bulunan esansiyel mikro besin elementlerinden biridir. Hem prokaryot hem de ökaryotlardaki metabolik süreçlerin geniş bir yelpazesi için gereklidir. Oksijen taşıyıcıları (hemosiyanın) ya da redoks katalizörleri (sitokrom oksidaz, nitrat redüktaz) gibi işlevleri olan, bilenen en az 30 tane bakır içeren enzim vardır. Bakır; Cu<sup>0</sup>, Cu<sup>+1</sup> ve Cu<sup>+2</sup> değerlikli üç oksidasyon durumu ile bir geçiş metalidir. Ayrıca 5 g/cm<sup>3</sup>'den daha ağır bir yoğunluğa sahip olmasından dolayı ağır metal olarak sınıflandırılmıştır<sup>52,53</sup>.

KANDA KURŞUN DERİŞİMİ				
	ÇOCUKLARDA	µg/dL	YETİŞKİNLERDE	
µg/dL			µg/dL	
80-120	<b>Böbrek:</b> Atrofi ve interstisyel nefrit		<b>Ölüm</b>	>130
80-100	<b>Sinir Sistemi:</b> Ensefalopati		<b>Sinir Sistemi:</b> Ensefalopati	100-120
60-100	<b>Gastrointestinal:</b> Kolik		<b>Böbrek:</b> Atrofi ve interstisyel nefrit	40-100
20-40	<b>Hematolojik Sistem:</b> Anemi		<b>Gastrointestinal:</b> Kolik	40-60
10>	<b>Sinir Sistemi:</b> Duyusal Defisit, IQ ve Öğrenme bozukluğu		<b>Hematolojik Sistem:</b> Anemi	50
			<b>Üreme Sistemi:</b> Testiküler Atrofi, Hipospermi	40-50
		<b>Sinir Sistemi:</b> Duyusal Defisit, IQ ve Öğrenme bozukluğu	40	
		<b>Kalp ve Damar Sistemi:</b> Hipertansiyon	> 7	

**Şekil 6. Kan kurşun seviyeleri ve kurşuna bağlı sağlık etkileri<sup>42</sup>**

Bakır elektrik ve boya sanayinde, tesisat borularının üretiminde kullanılmaktadır. Bakır tuzları veteriner hekimlikte antelmintik olarak, tarımda fungusit olarak geniş kullanım alanına sahiptir. Bakır, solunan havayla, içilen suyla, yenilen yiyeceklerle ya da bakır içeren bileşiklerin deriye teması yoluyla organizmaya alınabilir<sup>54</sup>.

Bakır vücut işlevleri açısından önemli olmakla beraber özellikle saç, deri esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşenidir. Erişkin insanlarda ortalama 50-120 mg bulunan bakır, aminoasitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki tepkimelerin vazgeçilmez öğesidir. Metalloenzimlerin yapısında bulunan bakır, insan metabolizmasında

biyokatalizör olarak pek çok işleve sahiptir. Sitokrom c oksidaz, dopamin  $\beta$ -hidroksilaz, ürat oksidaz, süperoksit dismutaz, tirozinaz, amin oksidaz ve askorbik asit oksidaz bilinen bakır metalloenzimlerinin başlıcalarıdır. Demirin vücutta düzenli bir şekilde kullanılması için de gereklidir. Bakır olmazsa demir hemoglobine bağlanamaz. Bakır insan vücudunda tüm organ ve dokularda bulunmaktadır. Konsantrasyonları birkaç ppm'den 100 ppm'e kadar değişen miktarlarda bulunabilir. Karaciğerde yüksek derişimlerde bulunur. Ayrıca beyin, kalp, mide, bağırsağın çeşitli kısımlarında yüksek miktarda bulunur. Toksik bir madde olmasının yanı sıra esansiyel bir besin maddesi olan bakır ince bağırsaklardan emilir, emilen bakır serum albüminine ve aminoasitlere gevşek bir şekilde bağlanarak tüm vücuda dağılır. Bakır-albümin bakır-histidin kompleksleri halinde karaciğere gelen bakır, parankim hücrelerinde seruloplazmin sentezinde kullanılır. Memeli plazmasındaki bakırın yaklaşık %90' ı bakır metalloproteini ve seruloplazmin formundadır<sup>45,55,56</sup>.

Bakırla ilgili en ciddi zehirlenmeler oral yolla olmaktadır. Bakır, memelilerin dokularında birikebilen ve dokulardaki derişimi kritik değerlere ulaştığında toksik etkiler gösterebilen bir metaldir. Bu metale maruz kalındığında başta karaciğer ve böbrek olmak üzere, pek çok dokuda patolojik değişiklikler geliştiği bildirilmektedir<sup>54</sup>. Akut bakır zehirlenmesi seyrek olarak gözlenir. Ağız yoluyla alındığında akut zehirlenme insanlarda, LD<sub>50</sub>, (Lethal Dose: Öldürücü Doz) 100 mg/kg'dır, ancak 600 mg/kg'a kadar emilim olduğunda dahi tedavisi mümkündür. Bağırsaktan bakır emiliminde bir hata oluşursa "Menkes Sendromu" ortaya çıkar. Bu hastalıkta, plazmadaki bakır ve bakır oksidaz düzeyi düşüktür. Büyüme yavaşlar, vücut ısısı düşer, saçlar ağarır ve beyinde dejenerasyon meydana gelir. Bakır eksikliği kalp hastalığı riskini azaltır. Bağırsaktan bakır emilimi artarsa "Wilson Hastalığı" görülür. Bakır, beyin ve karaciğerde birikir. Normalde dışkıyla ve çok azı idrar ile atılır<sup>57-59</sup>.

Bakır içeren kapların yemek hazırlanmasında ve servisinde kullanılması "bakır zehirlenmesine" neden olabilir. Bulantı, kusma, midede yanma ve diyare, bakır zehirlenmesinin belirtileridir. Bakır normal bir erişkin insanda 100-150 mg'a kadar bakır bulunur. Bunun %90 kadarı kas, kemik ve karaciğerde depolanmış haldedir. İleri derecede beslenme ve bağırsakta emilme bozukluğu olanlarda bakır eksikliği görülebilir. Bu durumda kansızlık, cilt ve kemik kusurları ve zeka gelişme bozuklukları görülür. Bakırın fazlası ise zehirleyicidir. 15 mg'dan daha fazla elementel bakır yutulması halinde, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, yaygın kas ağrıları gibi belirtiler ortaya çıkar. Zihinsel kusurlar ile koma ve ölüm de görülebilir<sup>60</sup>.

Bakırın insan sağlığı üzerindeki etkilerinden dolayı tespiti oldukça önemlidir. Bu nedenle bakırın kantitatif tayini için yüksek duyarlılık analitik tekniklere ihtiyaç vardır. Bunlar; Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS), İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Salınımı (ICP-AES), İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrofotometresi (ICP-MS) ve voltametrik metotlar kullanılmakta ise de en çok AAS ile yapılmış makaleler yayınlanmıştır<sup>61</sup>.

### **Arsenik (As)**

Arsenik periyodik cetvelin VA grubunda yer alan atom numarası <sup>33</sup>, atom ağırlığı 74.91 g/mol, erime noktası 614°C, kaynama noktası 820°C olan metal ile ametal arasında bir özelliğe sahip elementtir. Arsenik hem metal hem de ametal özelliği taşıdığından kimyasal olarak yarı metal (metalloid) olarak sınıflandırılır<sup>62</sup>.

Arsenik bileşikleri anorganik ve organik olmak üzere sınıflandırılabilirler. Karbon bağı bulunmayan arsenik bileşikleri anorganik arsenikler olarak tanımlanırken, yapısında karbon bağı bulunduran arsenik bileşikleri de organik arsenikler olarak bilinmektedir. İnorganik arsenik türleri arsenat ve arsenit, organik türlerinden bazıları ise metillenmiş türleri olan monometil arsenik asit ve dimetil arsenik asittir. Arsenit, arsenat, monometil arsenik asit (MMA) ve dimetil arsenik asit (DMA) sularda bulunan arsenik türleridir. Arseniğin toksisitesi kimyasal yapısına bağlıdır ve genellikle çözünebilir inorganik arsenik türleri organik arsenik türlerine (MMA ve DMA gibi) göre daha toksiktir. Çünkü organik arsenik normal şartlarda vücuttan kolayca atılır. Bunun yanı sıra arsenobetain ve arsenokolin gibi büyük molekül yapısına sahip arsenik türleri toksik değildir. (Şekil 7) Arsenit arsenattan 60 kat, inorganik arsenik ise organik arsenikten 100 kat daha toksiktir<sup>63-66</sup>.

Arsenik, vücuttaki fonksiyonel gruplar açısından geniş bir yelpazeyi hedefler ve dokuya, doza, maruz kalma süresine ve metabolizmasına bağlı olarak farklı biyolojik etkiler gösterir. Arsenik bileşiklerinin toksisitesinin meydana gelmesinde en önemli mekanizma, organizmada tiyol grubu içeren enzimlerin bloke edilmesidir. Arseniğin yüksek reaktifli trivalan formları, DNA onarım enzimleri ve antioksidan enzimleri gibi birçok enzimlerin (tiyoredoksin redüktaz, glutatyon peroksidaz vs.) sülfidril gruplarına bağlanarak bu enzimlerin inhibisyonu gerçekleştirirler. Düşük dozda bile arsenik oksidatif DNA hasarına ve lipid peroksidasyonu ile sonuçlanan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşmasına sebep olur. Lipoik asitle birleşerek pirüvik asit metabolizmasını inhibe ederler. Bununla birlikte, giderek artan sayıdaki deneysel çalışmalar, arseniğin endokrin bozukluklarına, hücre döngüsü kinetiğinin değişimine,

epigenetik etkilere ve transkripsiyon değişimine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca arsenik fizyolojik olarak iyodin, selenyum ve fosfor antagonisti etkisi de yapar. Ağızdan alınan arsenik 1 mg'dan itibaren insanda toksik belirtilere yol açar. İnsanda toksik dozu 10-50 mg, öldürücü doz (LD<sub>50</sub>: lethal doz) 60-200 mg'dır<sup>68-70</sup>.

Arsenik Türü	Kısaltma	Kimyasal Yapı
<b>Arsenit</b>	As(III)	As(O <sup>-</sup> ) <sub>3</sub>
<b>Arsenat</b>	As(V)	AsO(O <sup>-</sup> ) <sub>3</sub>
<b>Arsenobetain</b>	AB	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> As <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>
<b>Arsenoşeker</b>		
<b>Arsenolipit</b>		c.g. 
<b>Trimetilarseno proponat</b>	TMAP	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> As <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>
<b>Metilarsenat</b>	MA	CH <sub>3</sub> AsO(O <sup>-</sup> ) <sub>2</sub>
<b>Metilarsenit</b>	MA(III)	CH <sub>3</sub> As(O <sup>-</sup> ) <sub>2</sub>
<b>Dimetilarsenat</b>	DMA	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> AsO(O <sup>-</sup> )
<b>Dimetilarsenit</b>	DMA(III)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> AsO <sup>-</sup>
<b>Trimetilarsin oksit</b>	TMAO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> AsO
<b>Tetrametil arsonyum iyonu</b>	TETRA	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> As <sup>+</sup>
<b>Arsenokolin</b>	AC	

**şekil 7. Bazı arsenik türlerinin ismi, kısaltma ve kimyasal yapısı<sup>67</sup>**

Arsenik gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve parenteral yollarla vücuda alınır. İnorganik arseniğin gastrointestinal emilim hızı çok yüksektir. En fazla emilim ince bağırsaktan olur. Solunum yoluyla alınan arsenik %80 sistemik emilimle sonuçlanır. Arseniğin cilt tarafından sistemik emilim çok fazla değildir. Arsenik emildiğinde öncelikle karaciğer, akciğer, böbrek ve kalpte depolanmaktadır. Bu bölgelerden kısa sürede temizlenmesine rağmen keratine olan afinitesi nedeni ile keratinden zengin dokularda (saç, tırnak, deri)

birikir. Daha küçük miktarlarda da kas ve sinir dokusunda birikmektedir. Arsenik alımından iki veya 4 hafta sonra, keratin sülfidril gruplar tarafından bağlanarak tırnak, saç ve ciltte birikmeye başlamaktadır. Tırnaklar günde yaklaşık 0.12 mm büyüdüğünden tek doz arseniğe maruz kalma 100 gün sonra bile tırnaktaki arsenik bulunabilir. Arsenik toksik ve kanserojendir, ancak kadar alındığı (miktarı), nasıl alındığı (solunarak, yenerek veya içilerek, temas sonucu) ve maruz kalınma sıklığı sağlık etkilerini belirler. Kronik zehirlenmelerde ise semptomların başlangıcı 2-8 hafta içinde başlar. Tipik bulgular deri-tırnak değişiklikleri, hiperkeratoz, hiperpigmentasyon, dermatitler, nöropatiler olarak özetlenebilir. Ayrıca sürekli ve yüksek oranda arseniğe maruz kalınması halinde kangren (blackfoot), beyin ve kalp dışında vücudun diğer kısımlarında görülen damar rahatsızlığı (peripheral vascular disorder) ve cilt kanseri ortaya çıkabilmektedir<sup>71-73</sup>.

## Sonuç

Ağır metaller; metalik özellik gösteren, göreceli olarak yüksek yoğunluğa sahip, düşük derişimlerde bile toksik etki gösterebilen elementlerdir. Bu grupta; kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, civa ve çinko olmak üzere 60' tan fazla metal bulunmaktadır. Ağır metalleri diğer toksik maddelerden ayıran en önemli özellik, yer kabuğunda doğal olarak bulunmalarıdır. Yani insanlar tarafından ne oluşturulabilir ne de yok edilebilir. İnsan vücudu için gerekli olmayan bu metaller başta besinler olmak üzere su veya solunum yollarla vücuda alınarak bir "metal yükü" oluşumuna neden olmaktadır. Metal yükü ile canlıların bünyesinde yoğunlaşan bu metaller birçok kronik ve dejeneratif hastalığa neden olmaktadır. Ayrıca bu ağır metaller, proteinlerin fonksiyonel gruplarına bağlanarak birçok biyokimyasal reaksiyonu etkileyebilir, farklı yollardaki enzimatik aktivitelerde rol alabilir, çekirdek metabolizmasına ve ATP sentezine etki edebilirler.

Ağır metallerin zehirli etkileri her metalin özelliğine göre değişmektedir. Ancak genel olarak hepsi birden fazla organ ve sistemi etkilemektedir. Zehirli ağır metaller; sinirlere ve kemiklere zarar vermekte, önemli enzim gruplarının fonksiyonlarını bloke etmekte ve kansere neden olmaktadır. Aynı zamanda; denekler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ağır metallere maruz kalan insanlarda, ruhsal ve nörolojik etkilere bağlı davranış bozuklukları, nörotransmitter üretimi ve bunların fonksiyonunda düzensizlikler ortaya çıkması gözlenmiştir. Örneğin; metalik civa vücuda alındığında kana karışarak beyin dahil tüm dokulara kolayca ulaşır ve beyinde birikir. Metalik civa buharı akciğerden hızla emilerek merkezi sinir sistemine

dağılarak; aşırı sinirlilik, unutkanlık, güçsüzlük, görme bozuklukları, el, kol, bacaklar ve başta titremeler gibi merkezi sinir sistemi belirtilerinin gelişmesine neden olabilir. Hatta son yıllarda yapılan çalışmalarda Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi dejeneratif hastalıkların da önemli sebebi olabileceği anlaşılmaya başlanmıştır. Buna rağmen bu ağır metaller endüstride yoğun biçimde kullanılmakta ve endüstriyel atıklardan canlılara ulaşmaktadır. Bedenin ise ağır metallerle olan bu mücadelesine yardım etmenin tek yolu vücuttan ağır metallerin uzaklaştırılması ve tekrar maruz kalma ihtimalini ortadan kaldırmaktır. Bu durumun imkânsızlığından dolayı maalesef ağır metallerin giderek arttığı bir dünyada yaşamak, yaşlanmak zorundayız.

## Kaynaklar

1. Aslam B, Javed I, Khan HF, Rahman Z. Uptake of heavy metal residues from sewage sludge in the goat and cattle during summer season. *Pak Vet J.* 2011;31:75-7.
2. Duffus JH. Heavy metals: a meaningless term (IUPAC Technical report). *Pure Appl Chem.* 2002;74:793-807.
3. Ağcasulu Ö. Sakarya nehri Çeltikçe çayı'nda yaşayan capoeta tinca'nın dokularında ağır metal birikiminin incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Ankara, Gazi Üniversitesi, 2007.
4. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. *Metallurji Dergisi.* 2009;136:47-53.
5. Jarup, L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003;68:167-82.
6. Bliefert C. *Umweltchemie.* Auflage, Wiley-UCH. 2004.
7. Farooq M, Anwar F, Rashid U, Appraisal of heavy metal contents in different vegetables grown in the vicinity of an industrial area. *Pak J Bot.* 2008;40:2099-106.
8. Jianlong W, Can C. Biosorption of heavy metals by *saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnol Adv.* 2006;24:427-51.
9. Bakar C, Baba A. Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı. 2009;162-85.
10. Heavy metal toxicity symptoms. [http://www.voltahealth.com/Heavy-Metal-Test-Kit-by-Nissen-Medica-\(2-tests\)](http://www.voltahealth.com/Heavy-Metal-Test-Kit-by-Nissen-Medica-(2-tests)). erişim14.01.2016.
11. İstanbulluoğlu H. Piyasada satılan süt ve süt ürünlerinde ağır metal kirliliği (Uzmanlık tezi). Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2011.
12. Kayhan FE, Muşlu MN, Koç ND. Bazı ağır metallerin sucul organizmalar üzerinde yarattığı stres ve biyolojik yanıtlar. *Journal of Fisheries Science.* 2009;3:153-62.
13. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-III. *Metallurji Dergisi.* 2004;138:64-71



14. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med.* 2003;349:1731.
15. Tiritöđlü M, Köprölü H, Soyak A, Alpaslan G. Preklinik öğrencilerinde amalgam dolgu çalışmaları öncesinde ve sonrasında kandaki (eritrosit ve plazmada) civa düzeylerinin atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile incelenmesi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliđi Fakóltesi Dergisi.* 1992;9:81-90.
16. Poulin J, Gibb H. Mercury: Assessing the Environmental Burden of Disease at National and Local Levels. Geneva, WHO, 2008.
17. Oskay A. Civanın diş hekimliğindeki yeri ve toksik etkileri (Bitirme tezi). İzmir, Ege Üniversitesi, 2012.
18. Akcan AB, Dursun O. Civa zehirlenmeleri. *Güncel Pediatri Dergisi.* 2008;6:72-5.
19. Güler E. Civa zehirlenmesi ve mesleki olarak maruz kalma (Bitirme tezi). Kayseri, Erciyes Üniversitesi. 2012.
20. Gupta SK, Kaleekal S, Oeshin S. Emergency Toxicology: Management of Common Poisons. 2th. Ed. India, SK Gupta, 2003.
21. Erkekoğlu P, Kadioğlu E. Civa zehirlenmesi ve tedavisi. *Toksikoloji Bülteni.* 2013;37:6-9.
22. Park J, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *J Prev Med Public Health.* 2012;45:344-52.
23. Harada M. Methyl mercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol.* 1995;25:1-24.
24. Clarkson TW. The toxicology of mercury and its compounds. In *Mercury Pollution: Integration and Synthesis* (Eds. CJ Watrass, JW Huckabee):631-41. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
25. şen AE, Amalgam toksikolojisi ve insan sağlığı üzerine etkileri (Bitirme Tezi). İzmir, Ege Üniversitesi, 2012.
26. B.Önal. Amalgam toksikolojisi, İzmir Diş Hekimleri Odası Dergisi. 1995;6:28-34.
27. Ng DK, Chan CH, Soo MT. Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: metaanalysis. *Pediatr Int.* 2007;49:80-7.
28. Dünder Y, Aslan R. Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri. *The Medical Journal of Kocatepe.* 2005;6:1-5.
29. Türkyılmaz H. Kurşun iyonlarının kesikli adsorpsiyon prosesi ile gideriminin cevap yüzey yöntemiyle optimizasyonu. (Yüksek lisans tezi), Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi, 2011.
30. Gülçin Y, Can G, şahin Ü. Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. 2002;33:197-204.
31. Piomelli S. Childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49:1285-304.
32. Erickson L, Thompson T. A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning. *J Spec Pediatr Nurs.* 2005;10:171-82.

33. Spiro TG, Purvis Roberts KL, Stigliani WM. *Chemistry of the Environment*, 3rd edition. US, University Science Books, 1996.
34. Ayoğlu F. Kurşun maruziyetiç <http://docplayer.biz.tr/5609485-Kursun-maruziyeti-dr-ferruh-ayoglu.html> (erişim tarihi 30.04.2016).
35. Söylemezoğlu T, Kataaltı Z, Yılmaz H, Odabaşı M. Kronik metal zehirlenmesinde kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat tedavisinin kurşun düzeylerine etkisi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2009;38:17-27.
36. Alfvén T, Jarup L, Elinder CG. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ Health Perspect*. 2002;110:699-702.
37. Landis WG, Yu MH. Heavy metals. In: *Introduction to Environmental Toxicology*, Lewis Publishers. 2005:219-33.
38. Ercal N, Gurer H, Aykin N. Toxic metals and oxidative stress, mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem*. 2001;6:529-39.
39. Fujita H, Nishitani C, Ogawa K. Lead, chemical porphyria, and heme as a biological mediator. *Tohoku J Exp Med*. 2002;196:53-64.
40. Çaylak E. Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyol bileşiklerin antioksidan etkisi. *Çocuk Dergisi*. 2010;10:13-23.
41. Malkoç İ. *Meslek Hastalıkları*, 3.Baskı. Erzurum, Atatürk Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi, 2015
42. Lead exposure and human healthy <http://www.chem.unep.ch/pops/pdf/lead/leadexp.pdf> (Erişim tarihi 01.01.2016).
43. Yılmaz H. Ağır Metal Zehirlenmesi ile ilişkili nörolojik vaka örnekleri <http://www.hisam.hacettepe.edu.tr/isvemeslekhastalıklarısemp/11.pdf> (erişim tarihi 01.01.2016)
44. Özmert EN. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-II: çevre. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg*. 2005;48:337-54.
45. Kartal G, Güven A, Kahvecioğlu Ö, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-II. *TMMOB Metalurji Mühendisleri Odası Dergisi*, 2004;137:46-53.
46. Tellez-Rojo MM, Hernandez-Avila M, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Hernandez Cadena L, Mercado A et al. Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;160:668-78.
47. Rothenberg SJ, Khan F, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Reyes S et al. Maternal bone lead contribution to blood lead during and after pregnancy. *Environ Res*. 2000;82:81-90.
48. Sokol RZ, Wang S, Wan YJ, Stanczyk FZ, Gentzschlein E, Chapin RE. Long-term, low-dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat. *Environ Health Perspect*. 2002;110:871-4.
49. Civelek E. Kurşuna maruz akü fabrikası işçilerinde genotoksik hasarın challenge tekniği ile araştırılması (Yüksek lisans tezi). Ankara, Gazi Üniversitesi, 2001.

50. Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1669-74.
51. Parsons PJ. C40-A: Analytical Procedures for the Determination of Lead in Blood and Urine: Approved Guideline. Wayne, PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.
52. Kiaune L, Singhasemanon N. Pesticidal copper (I) oxide: environmental fate and aquatic toxicity. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2011;213:1-26.
53. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis. *Met Ions Biol Med.* 1998;5:164-7.
54. Alkış M. Türk şaraplarında ağır metallerin belirlenmesi (Yüksek lisans tezi) Ankara, Ankara Üniversitesi, 2011.
55. Shorrocks VM. Copper and Human Health. USA, Copper Development Association Press, 1984.
56. Ranjan R, Naresh R, Patra RC, Swarup D. Erythrocyte lipid peroxides and blood zinc and copper concentrations in acute undifferentiated diarrhoea in calves. *Vet Res Commun.* 2006;30:249-54.
57. Kabak YB, Gülbahar MY. Sıçanlarda deneysel bakır zehirlenmesinde karaciğer ve böbrek dokularında apoptozisin belirlenmesi. *Vet Fak Derg.* 2013;60:39-45.
58. Soylak M, Elçi L, Doğan M. Determination of trace amounts of cobalt in natural water samples as 4-(2-thiazolylazo) recorcinol complex after adsorptive preconcentration. *Anal Lett.* 1997;30:623-31.
59. Uyanık F. Bazı iz elementlerin organizmadaki başlıca fonksiyonları ve bağışıklık üzerine etkileri. *Sağlık Bilim Derg.* 2000;9:49-58.
60. Stern B, Solioz D, Krewski P, Aggett TC, Baker S, Crump K et al. Copper and human health: biochemistry, genetics, and strategies for modeling dose-response relationships. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007;10:157-222.
61. Kara H, Çolakoğlu N, Kükner A, Ozan E. Kadmiyum klorürün sıçan böbrek dokusunda oluşturduğu yapısal değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine metallothioneinin etkileri: ışık mikroskopik çalışma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004;24:592-7.
62. Maciel CJD, Miranda GM, de Oliveira DP, de Siqueira MEPB, Silveira JN, Leite EMN et al. Determination of cadmium in human urine by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta.* 2003;491:231-7.
63. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta.* 2002;58:201-35.
64. Barra CM, Cervera ML, de la Guardia M, Santelli RE. Atomic fluorescence determination of inorganic arsenic in soils after microwave-assisted distillation. *Anal Chimica Acta.* 2000;407:155-63.
65. Jain CK, Ali I. Arsenic occurrence, toxicity, and speciation techniques. *Water Res.* 2000;34:4304-12.

66. Jutta Frank M. Determination of arsenic and arsenic species in ombrotrophic peat bogs from Finland (Masters thesis). Finland, Universität Heidelberg, 2005.
67. Petersdottir AHE. Determination of toxic and non-toxic arsenic species in Icelandic fish meal (Masters thesis). Reykjavík, Iceland, University of Iceland, 2010.
68. Dousova B, Machovic V, Kolousek D, Kovanda F, Dornicak. Sorption of As(V) species from aqueous systems. *Water Air Soil Pollut.* 2003;149:251-67.
69. Or B. Diş hekimliğinde arseniğin kullanım alanları ve arsenik zehirlenmeleri (Mezuniyet tezi). İzmir, Ege Üniversitesi, 1996.
70. Aliyev V. Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde arsenik düzeyinin belirlenmesi ve glutatyon transferaz polimorfizminin arsenik düzeyine etkisi (Doktora tezi). Ankara, Ankara Üniversitesi, 2011.
71. Howard H. Heavy metal poisoning In Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Ed. Philadelphia, McGraw-Hill, 2001.
72. Yağmur F, Hancı İH. Arsenik. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2002;11:250-1.
73. Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chen CJ et al. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206:299-308

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Gülizar Özbolat  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Adana, Turkey  
e-mail: guluzarbolat@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 21.02.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 05.06.2016