

METALLERİN TOKSİK ETKİLERİ

25.05.2019
Doç. Dr. Sibel Özden
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

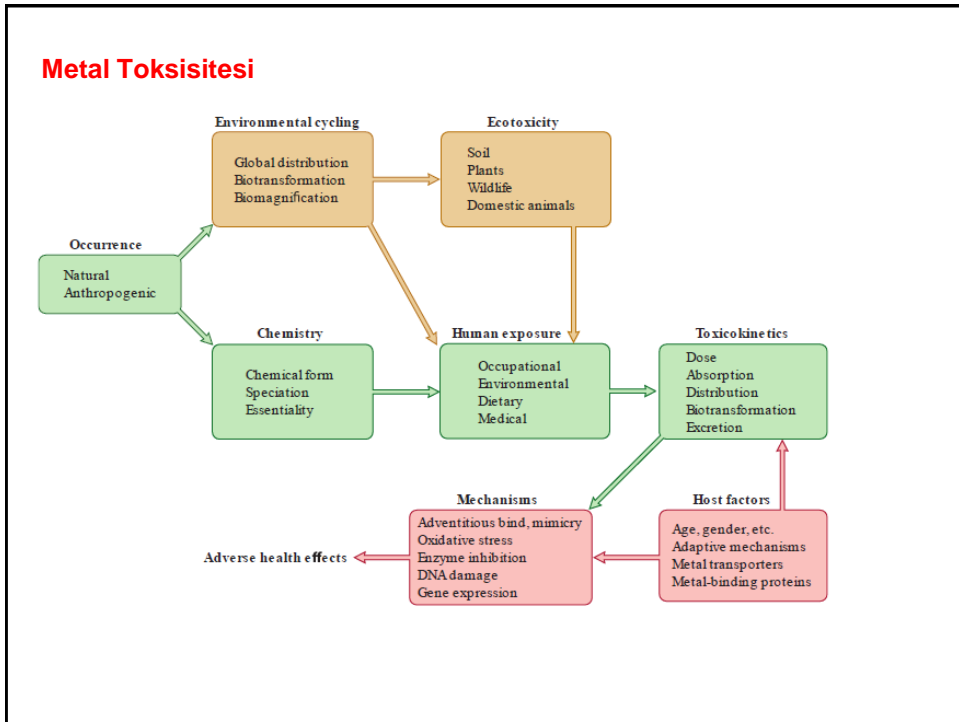
Metal maruziyetinin başlıca sebebi

Hava, su ve toprağın,

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

sonucu kirlenmesi.

Metal Toksisitesi



Metal toksisitesinde rol oynayan başlıca mekanizmalar

- **Protein, amino asid ve enzimlere bağlanma**
(tiyol, amino, histidil, karboksil, imidazol grupları ile reaksiyon)
- **Esansiyel elementlerle yer değiştirme**
(Örn: Pb, Fe ve Zn ile yer değiştirerek "hem" metabolizmasını bozar)
- **Serbest radikal oluşumu**
(Örn: Fenton reaksiyonu)
- **Karsinojenik, teratojenik, mutajenik, alerjik etki**
(Örn: Metil civa, As, Ni, Cr, Cd, Pb, Be...)
- **Oksidasyon**
(Örn: As⁺³, As⁺⁵den daha toksiktir; metalik civanın Hg⁺²ye oksidasyonu)

Biyolojik izlemede başlıca kan, idrar, saç örnekleri ve biyokimyasal Parametreler...

Kan ve idrar - yakın zamandaki maruziyet
akut toksik etki

Saç, tırnak - uzun süreli maruziyet

Biyokimyasal parametrelere örnek:
Pb maruziyetinde δ -ALA ve porfirinlerin tayini

KURŞUN (Pb)

Kullanım alanları

Cam, emaye, akümülatör, seramik, çömlekçilik, boya yapımında

Kurşunlu benzinin kaldırılması ve boya ve su boruları üretiminde kurşunun çıkarılması insanlarda kan-kurşun düzeyinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.

Çocuklarda kurşun maruziyeti önemini korumakta !!!



Günlük yaşamda olası maruziyet sebepleri

Hava

Sebze, meyve ve diğer gıdalar

Su ve alkollü içkiler

Emaye, seramik kap

Konserve kapları

Kozmetikler

Egzoz gazları

Su depoları, su boruları

Pb içeren boyalar ve bu boyalarla boyanmış malzemeler

Mesleki maruziyet durumları

Pb ve çinko madenleri ile dökümhane işçileri

Akümülatör, Pb tuz ve boya fabrikaları işçileri

Emaye eşya, porselen, cam ve seramik fabrikaları işçileri

Vulkanize kauçuk endüstrisi işçileri

Ressamlar

Boyacılar

Marangozlar

Matbaa işçileri

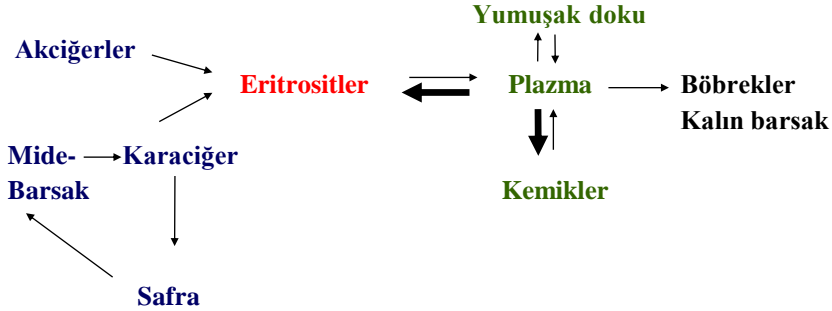
Toksikokinetik

✓ Solunum yolundan emilim kolay (% 50-80)

✓ GI yoldan emilim düşük (% 8-10)

✓ **Çocuklarda GI emilim % 40-50 !**

Pb öncelikle eritrositlere gevşek olarak bağlanır (%95 oranında) !



Pb'un alınışı, dağılımı ve depolanması

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

- ✓ **Ca'a benzer**, Ca gibi depolanır.
- ✓ Ca dengesini değiştiren tüm etkenler kandaki Pb düzeyini değiştirebilir !!!
- ✓ Pb **tekrar mobilize olabilir** ve yıllar sonra zehirlenmeye yol açabilir.
Örn: metabolik asidoz, iyodür, paratiroid hormon, CaNa₂EDTA alımı vs.
- ✓ **Çocuklarda çok daha hızlı mobilize olur.**
- ✓ Kemik dokularında radyolojik incelemelerde Pb tipik çizgiler şeklinde görülür.
(Çizgi genişliği yüklenen Pb miktarı ile orantılıdır)
- ✓ Pb'un tamamen eliminasyonu için en az 2 yıl gerekli.
- ✓ Pb depolarından dolayı kan ve idrardaki konsantrasyon nispeten sabittir.
(Kan-Pb düzeyi önemli bir gösterge)
- ✓ Doz-etki ilişkisinde, doz "kan-Pb düzeyi" ile ifade edilir.

Etkisi

- ✓ Proteinlere bağlanır, enzimleri inhibe eder.
- ✓ Hücre zarına hasar verir, sinirsel iletiyi bozar, hücrenin redoks dengesini, nükleotid metabolizmasını bozar.

SSS ve Düz kaslar;

Ensefalopati
Göz tembelliği
Pb koliği

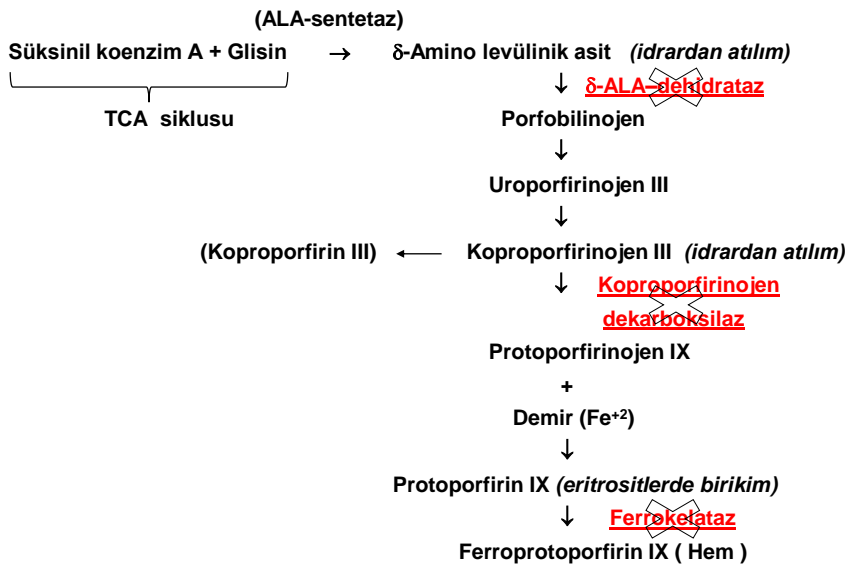
**Motorik sinir sistemi;**

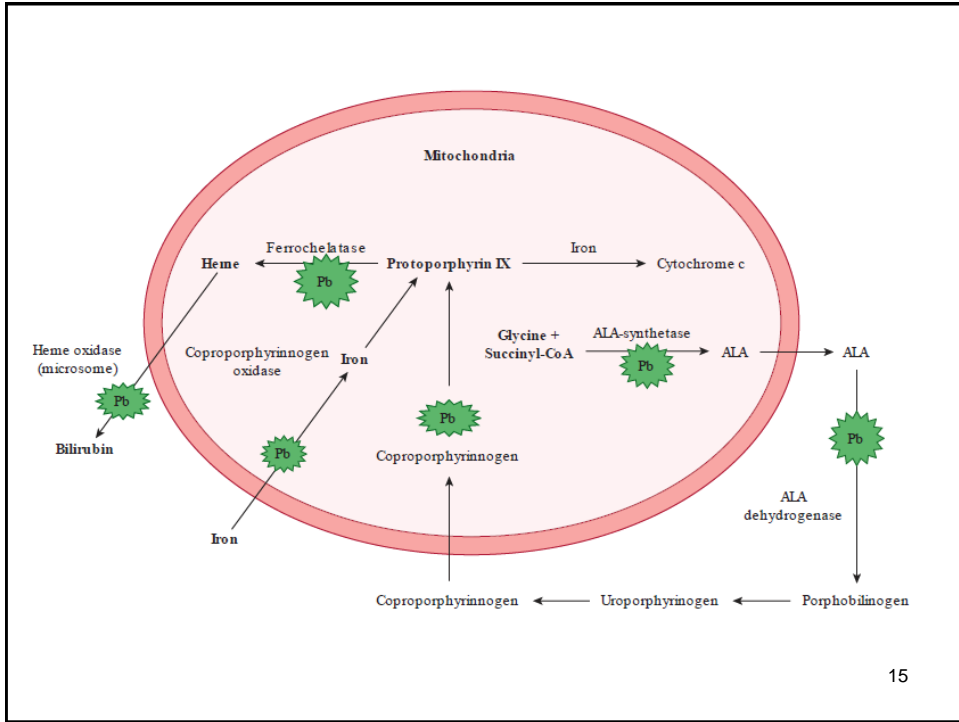
Pb felci
Elin karakteristik felçli görünümü

Hematopoetik sistem;

Hemoglobin sentezinin bozulması
Eritrositlerin parçalanması ve anemi

Proksimal tübülde protein kompleksi yapar, **kurşun nefropatisi** oluşur.

Hemoglobine etki




Akut zehirlenme belirtileri

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

Kronik zehirlenme belirtileri

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

Çocuklar için çok toksik !

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

Teşhis

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

Tedavi

- ✓ Semptomatik ve destekleyici tedavi

- ✓ Antidot tedavisi CaNa_2 EDTA (Ca-disodyum etilen diamin tetraasetik asit)
D-penisilamin
DMSA (Dimerkaptosüksinik asit)

Pb düzeyi düşmez, lezyonlar sabit kalırsa antidot tedavisine ara verilmelidir. Antidotunda **nefrotoksik** etkisi ve **ensefalopati** belirtilerini şiddetlendirebileceği unutulmamalı !

Pb-BAL kompleksi dayanıksız! Sadece akut Pb ensefalopatisinde CaNa_2 EDTA ile birlikte kullanılabilir.

Pb-tetraetil ve metil bileşikleri antidot tedavisine cevap vermez !

CİVA (Hg)

Oda sıcaklığında önemli ölçüde buharlaşır !

**3 kimyasal şekli; metalik Hg
 inorganik Hg bileşikleri
 organik Hg bileşikleri**

Emilim, etki ve atılımda formlar farklılıklar gösterir.

Merküriyalizm - bilinen en eski meslek hastalığı

Kullanım alanları

**Metal madenciliğinden kaynaklanan emisyonlar,
Maden eritilmesi (civa, altın, bakır ve çinko),
Klor-alkali ensüstrisi,
Diş hekimliğinde gümüş ile birlikte diş amalgamı yapımı**

Günlük yaşamda olası maruziyet sebepleri

Gıda yoluyla (özellikle balık, midye gibi su ürünleri)

Meslek zehirlenmeler (endüstride, diş hekimliğinde diş dolgularında kullanılan amalgam)

Kazalar (tıbbi malzemeler, barometrelerden, amalgam diş dolgularının eritilmesi)

Maden yatakları, volkanik aktiviteler, fosil kaynaklı katı ve sıvı yakıtların yakılması

Toksikokinetik

Metalik Hg, oda ısısında sıvıdır. Kolay buharlaşır. Buharı renksiz, kokusuz, fark edilmez

Akciğerlerden %80 emilim.

Gİ sistemden çok az emilim (%0,01).

Eritrositlere ve SSS'ne affinitesi yüksek.

İnorganik Hg tuzları, suda çözünürler.

Lipofilik özellikte, mukozalardan emilirler.

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

Sindirim yolu ile **pankreas** ve **böbrekte** birikir.

Atılım zarar görmediği sürece **böbreklere**dir.

Akut zehirlenmede **böbrek hasarı** görülür.

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

Organik Hg bileşikleri en toksik form.

Çevre ve insan sağlığı için önemli bir zehir.

3 ana formu; aril Hg bileşikleri
 uzun zincirli Hg bileşikleri
 kısa zincirli Hg bileşikleri (**metil-Hg**)

Aril ve uzun zincirli formlar hızlı bir şekilde inorganik formlarına dönüşür.

Metil-civa

Kümülatif zehir !

oldukça stabil !

aşırı lipofilik !

biyolojik yarılanma ömrü uzun !

Besin zincirinde birikir !

GI sistemden % 90-95 emilir

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

SSS'de yüksek oranda bulunur ve akut etkiler gözlenir.

Plasentadan geçer ! Fetus üzerine ciddi toksik !

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

Vücuttan çok yavaş atılır;

inorganik Hg'nın biyolojik yarılanma ömrü ~ 40 gün

metil Hg'nın ~ 70 gün

Etkisi

Proteinlerin tiyol grupları ile çabuk reaksiyon !

Kuvvetli enzim inhibitörü !

Akut zehirlenme belirtileri

- ✓ Ağızda metalik tat
- ✓ Şiddetli gastroenterit (dizanteriye benzer tablo!)
- ✓ Böbreklerde harabiyet ve poliüri, oligüri, ağır vakalarda anüri
- ✓ Kalın barsak epitelinin iltihaplı dejenerasyonu ile şiddetli kolit
- ✓ Boğazda kızarma, şişme veya ağız ve boğazda urlar *stomatitis mercurialis* (tükrüğe geçen Hg'dan dolayı)
- ✓ Diş etlerine koyu renkli Hg çizgileri, aşırı acılı yaralar

Organik Hg bileşikleriyle zehirlenmelerde SSS belirtileri karakteristik!

Huzursuzluk
Psikomotorik uyarılmalar
Tremorlar
Kramplar
Felç

Gİ sistem ve böbrek semptomları çok azdır.



Kronik zehirlenme belirtileri (merkürizizm)**İlk belirtiler:**

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

Sonraları SSS' ne etkisiyle ilgili olan belirtiler:

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

Metalik ve inorganik Hg'a maruziyet - akut zehirlenme belirtileri ön planda

Organik Hg'a maruziyet - kronik zehirlenme belirtileri ön planda

Tedavi

✓Semptomatik ve destekleyici tedavi

✓Antidot tedavisi: D-penisilamin, DMSA, BAL

Ekolojik önemi

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

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

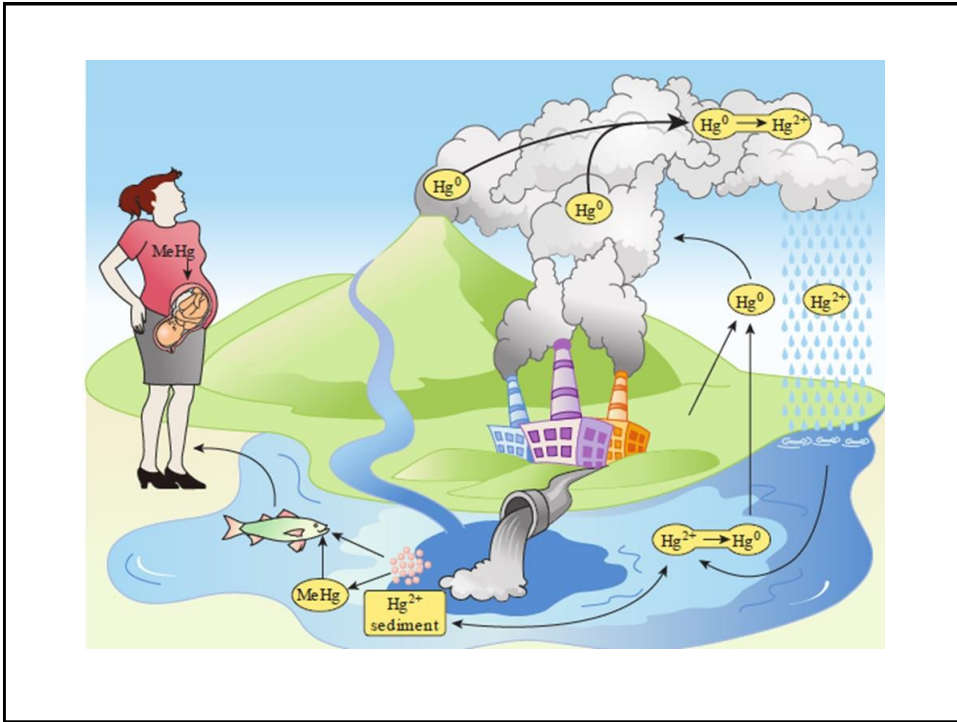
Fabrika artık sularının içerdiği inorganik Hg bileşiklerinin mikroorganizmalar tarafından metillenmesi !

Bu sulardaki balıkların yem olarak kullanılması !

Doğrudan veya tavuklar, büyükbaş vs ile insana geçmesi !

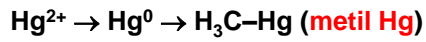
İnsanlarda özellikle fetüs gelişiminde sağlık riski oluşturur !!!

Biokonsantrasyon faktörleri yüksek !



Cıvanın metilasyonu;

balıkların barsak içeriğinde ve dış derilerinde enzimatik veya bakteriyel sentez



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



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

Bioakümülyasyonun en çok etkilediği canlılar suda yaşayanlardır.

Besin zincirinin her bir basamağında bioakümülyasyon katlanarak artar.

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

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

1956.....200 (70 ölüm)
 1960.....1000 (200 ölüm)
 1971.....6530 (459 ölüm)

KADMIYUM (Cd)

Kullanım alanları

- ✓ Metalurji
- ✓ Paslanmaz alaşımların ve metal kaplama yüzeylerinin yapımı
- ✓ Akümülatör ve pil üretimi (şarj edilebilir pillerde Nikel ile birlikte)
- ✓ Plastik sanayinde boya ve stabilizatör olarak
- ✓ Fotoğraf ekipmanları, lazer gibi ürünlerde
- ✓ Boya maddesi ve cila yapımı

Maruziyet sebepleri

- ✓ Evsel ve endüstriyel atıklar
- ✓ Yiyeceklerin kontaminasyonu

* En önemli çevre zehirlerinden biri.

* Besin ve tütünle alım önemli !


Besinlerde en çok midye ve benzeri kabuklu deniz hayvanları ve balıkların böbrek ve karaciğerlerinde birikir. 10 µg/g üstüne çıkabilir.

Bir sigara'da 1-2 µg civarındadır.

Toksikokinetik

- ✓ G.İ. yoldan emilim az (%5)
- ✓ Solunum yoluyla emilim daha fazla (%50)
- ✓ **Metallotiyonine bağlanarak karaciğer ve özellikle de böbrekte birikir.**
- ✓ Başlıca idrar ile atılır. Asidik idrar atılımı hızlandırır.
- ✓ Biyolojik yarılanma ömrü uzundur. Karaciğer 5-10, böbrek 16-33 yıl
- ✓ İdrardaki miktar maruziyet miktarından etkilenir (biyolojik tarama!)

Etkisi

Proteinlerin denatürasyonu, enzimlerle etkileşim  akut zehirlenme belirtileri

Birikim  kronik zehirlenme belirtileri

Akut zehirlenme belirtileri**Oral maruziyet;**

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

Solunum yolu maruziyeti;

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

Kronik zehirlenme belirtileri

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

Kronik zehirlenmelerde hedef organ **böbrektir**.

Böbreklerde harabiyet irreversibldir.

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

1964 - Japonya'da endüstriyel atıklar ile kirlenmiş su ve besinler nedeniyle kitle halinde zehirlenmeler - "*itai-itai*" hastalığı



Teşhis

İdrar veya kanda Cd düzeyi.

Diş etlerinde sarı renk (CdS birikimi).

Pulmoner fonksiyonlarda azalma.

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

Tedavi

✓ Semptomatik ve destekleyici tedavi

✓ Antidot tedavisi

Metallotionine affinitesi nedeniyle Cd ile kelat oluşturmak zordur.

Kelat yapıcılardan en uygunu Ca-trisodyum dietilen triamin penta asetik asit (DTPA) ve CaNa_2EDTA 'dir.

BAL nefrotoksik etkiyi arttıracığı için kullanılmaz.

Düşük protein ve Ca diyeti - Cd maruziyetinin etkisini artırır.

ARSENİK (As)

Element halinde toksik değil, bileşikleri toksik.

As^{+3} , As^{+5} den daha lipofilik ve toksiktir.

As^{+5} bileşikleri organizmada As^{+3} bileşiklerine redüklenirler.

As_2O_3 kriminal zehirlenmelerde çok kullanılmıştır.

Kullanım alanları

- ✓ pestisidlerin üretiminde,
- ✓ bağlarda ve çam ormanlarında,
- ✓ seramik, cam, pestisid, boya, cila, emaye, vernik ve lastik sanayinde,
- ✓ derilerin tabakalanması esnasında,
- ✓ kimyasal savaş maddesi yapımında,
- ✓ termik santraller, endüstri ve evlerde yakılan kömür ve fuel-oiller ile,
- ✓ siyanürle altın elde edilmesinde,
- ✓ kriminal, intihar yada kaza sonucu zehirlenmelerde.

Toksikokinetik

Solunum, deri ve Gİ yolla emilir.

Önce karaciğerde sonra keratince zengin dokularda tiyol gruplarına bağlanarak birikir.

Emziren annelerden süt yoluyla bebeğe geçebilir.

İdrar ile atılır. Atılım oldukça yavaştır.

Etkisi

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

Akut zehirlenme belirtileri

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

Kronik zehirlenme belirtileri

- ✓ İştahsızlık, kilo kaybı, zayıf Gİ belirtiler.
- ✓ *As nezlesi.*
- ✓ Göz kapakları ve eklemlerde şişlikler.
- ✓ Deri hastalıkları;
 - Hiperkeratoz*
 - As melanozu*
- ✓ Tırnaklarda gri-beyaz çizgiler (*Mee's çizgisi*).
- ✓ Saçlarda bölgesel dökülmeler.
- ✓ *As polinöropatisi.*
- ✓ *Gangren.*
- ✓ Sarılıkla başlayıp siroz şeklinde gelişen karaciğer hasarı.
- ✓ *Kronik nefrit.*
- ✓ *Deri, karaciğer ve akciğer kanseri (IARC-1. Grup).*

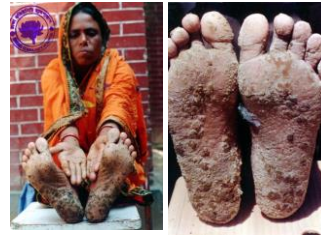
Saç dökülmesi



Hiperkeratoz, gangren



As melanozu



Gangren



As polinöropatisi



Teşhis

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

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

Tüm değerlerin yüksek kalması, zehirin tekrar tekrar alındığını gösterir.

Tedavi

- ✓ Semptomatik ve destekleyici tedavi
- ✓ Antidot tedavisi

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

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

NİKEL (Ni)

Ni tetrakarbonil ($\text{Ni}(\text{CO})_4$) önemli!

Kullanım alanları ve maruziyet sebepleri

Sert ve korozyona dayanıklıdır. Birçok metal alaşımının yapısına girer.

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

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

Sigara dumanı önemli oranda Ni tetrakarbonil içerir.

Toksikokinetik

Solunum yolu ile absorbe olur.

Gİ ve deri yolu ile absorpsiyon yavaştır.

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

Metallotiyonin sentezini indükler.

Atılımı esas olarak idrarla olur.

Toksik etki mekanizmaları ve zehirlenme belirtileri

- Uzun süreli temasta (saat kayışı, yüzük vs) lokal iritasyon, alerjik dermatit (**nikel kaşıntısı**)
- Kaplama sırasında Ni sülfat (NiSO₄)'dan dolayı el, kol ve yüzde kolay geçmeyen yaralar (**nikel tırnığı**)
- Solunum yolu maruziyetinde iritasyon, akut alerji, anafilaktik reaksiyonlar, astım nöbetleri
- Konjuktivit, **Ni pnömokonyozu**, sinüzit, nazal polip, burun sinus boşluğunda **epitel kanseri**

Nikel tetrakarbonil (Ni(CO)₄)

- Petrol, lastik ve kauçuk endüstrisinde katalizatör olarak, saf Ni eldesi sırasında ara ürün olarak oluşur.
- **Solunum yollarına kuvvetli korosif etkili toksik bir gaz**
- Oldukça lipofilik
- Nörolojik etkiler: SSS'ne etkili, delirium ve koma
- Kronik maruziyetlerde akciğer kanseri

Teşhis

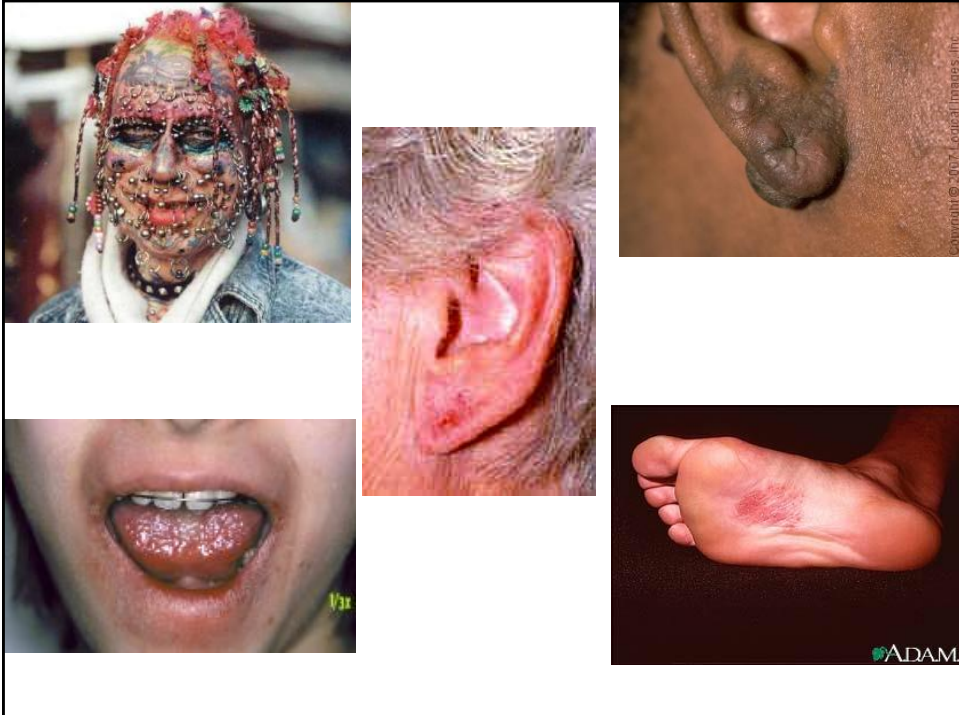
İdrar ve plazmada Ni tayini.

Ni(CO)₄'in metabolizması esnasında oluşan CO'den dolayı COHb konsantrasyonunun teşhisi.

Tedavi

Semptomatik tedavi

Antidot tedavisi : Na-dietilditiyokarbamat (Ditiyokarb) ve BAL



Alüminyum (Al)

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

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

Toksikokinetiği: Vücutta birikim yeri kemiklerdir.

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

Zehirlenme belirtileri

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

En önemli özelliği "**bunama sendromları**".

Dializ ensefalopatisi - bunaması !

Osteomalazi.

Cıvanın ekotoksikolojik açıdan önemini açıklayınız.