

METAL ZEHİRLENMELERİ

Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Element nedir?

- Fiziksel ve kimyasal yöntemlerle daha basit maddelere ayrışması mümkün olmayan veya birleşim yoluyla elde edilemeyen saf maddelere element adı verilir.
- Örneğin su bir element değildir. Fakat suyun elektrolizinden elde edilen H ve O₂ birer elementtir.

Elementlerin özellikleri

- Bilinen element sayısı 118 (1-Hidrojen-H'den 118-oganeson-Og veya Uue'a) (Güncelleme IUPAC-2015-Aralık)
- Bütün özellikleri bilinen element sayısı sadece 95
- Doğada mevcut olan element sayısı 94'tür. Diğerleri laboratuvarlarda sentetik olarak elde edilmiştir.
- Doğada olan elementlerin 30 tanesi serbest haldedir. Bunlar aktif olmayan, yani normal şartlarda reaksiyon verme yetenekleri çok az olan maddelerdir. Platin, altın, gümüş, bakır, moleküler azot vs. bunlara örnektir.

Metal nedir

- *Yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, kendine özgü parlaklığı olan, şekillendirmeye yatkın, katyon oluşturma eğilimi yüksek, oksijenle birleşerek çoğunlukla bazik oksitler veren elementlere metal adı verilir. Kendi aralarında;*
- Soy metaller (altın, gümüş, platin gibi)
- Soy olmayan metaller (demir, çinko, alüminyum gibi) şeklinde sınıflandırılabilir. Buharları tek atomlu olup, bileşiklerinde daima (+) değerlikli olurlar.

Yarı metaller veya metaloidler

- İyi metal özelliği göstermeyen metallerdir. Bunlar hem metal, hem de ametal özelliği gösterirler.
- Si, Bor, Antimon, As gibi elementler yarı metallerdir.

Ametaller

- Metal özelliği göstermeyen elementlerdir.
- Sertlik, mekanik uyarlanabilirlik ya da ısı ve elektrik iletkenliği gibi metallere özgü özellikleri göstermezler.
- Ametallere Őekil verilemez. Çünkü katı olanlar kırılgandır ve dövölerek işlenemezler.
- Mattırlar ve ışığı yansıtamazlar. C, N, P, O, gibi.
- Metaller çözeltilerde katyonları (pozitif yüklü iyonları) oluştururken, ametaller anyon (negatif yüklü iyonları) oluşturma eğilimindedir.

Mineral nedir?

- Belirli bir kimyasal bileşime sahip, doğal olarak meydana gelmiş homojen (tek görünümlü) katı maddelerdir.
- Mineral; Cu, Au, Ag, Pt ve elmas gibi element halinde veya sodyum klorür, kalsiyum karbonat gibi bileşik halinde de bulunabilir.
- İnsan tarafından laboratuvarlarda elde edilen bileşikler, doğal olarak meydana gelen bileşikle aynı olsa dahi mineral sayılmaz. Örnek kaya tuzu (NaCl) mineraldir. Ama insanın Na ve Cl'dan laboratuvarında elde ettiği yapay NaCl mineral değildir.

Ağır metal??

- Metalik özellikler gösteren elementlerden oluşan, açık ve tam bir tanımlaması yapılmamış olan grupta bulunan elementlere verilen bir isimdir.
- Bazıları yoğunluk, bazıları atomik sayı ya da atomik ağırlık, bazıları da kimyasal özellikler ya da toksisite üzerine dayanan birçok tanımlama önerilmiştir.
- Ancak tutarlı bir bilimsel temeli olmaması nedeniyle Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) ağır metal teriminin "anlamsız ve yanlış yönlendirici" olduğunu belirtmiştir.
- Bu nedenle birçok yerli veya yabancı kitapta yer alan ve mevzuatta da geçen ağır metal (heavy metal) terimi burada kullanılmayacaktır.

Zehir Olarak Metaller

- Metallerin kullanımı insan uygarlığının ilerlemesi ve gelişmesi için kritik öneme sahiptir.
- Metallerin çoğu doğal olarak oluştuklarından insan ve hayvanların çevresinde oldukça yaygın bir şekilde bulunurlar.
- Ne kadar güvenli kullanılırsa kullanılsınlar insan ve hayvanlara bazı düzeylerde bulaşmaları kaçınılmaz.
- Gerçekte; birçok metal değişik biyolojik sistemler için esansiyel bir öneme sahiptir.
- Bununla birlikte, esansiyel önemleri olsa bile belli bir miktarın üzerinde maruz kalındığında zehirli hale gelirler.

(Kural: Her madde zehirdir.)

Zehir Olarak Metaller

- Tarih öncesi dönemlerden beri kullanılmaları nedeniyle insanlara zehirli oldukları fark edilen en eski zehirlerdir.
- Örn: Kurşunun insanlar tarafından kullanımının, madenlerden veya gümüşün eritilmesinin yan ürünü olarak bolca üretildiği MÖ 2000 yılından çok önce başladığı sanılmaktadır.
- Ayrıca metalleri ekstrakte eden bir işçide görülen karın ağrısının kurşundan kaynaklandığını ilk olarak Hipokrat'ın teşhis ettiği ve bu teşhisin Hipokrat'a büyük şöhret kazandırdığı bilinmektedir.

Zehir Olarak Metaller

- Birçok metalin özelliği belirli miktarlarda yaşam veya sağlık için gerekli olması ama aşırı miktarda alındığında zehirli olmasıdır.
- Cr, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Se, Sr ve Zn gibi metaller memelilerde genellikle hem esansiyel hem de toksik olmalarıyla nitelenirler.
- Metaller ya çevrede yeniden dağılıma uğramaları sırasında veya kimyasal şekillerinde değişiklik oluştuğunda zehirlenmeye neden olabilirler.

Alüminyum

- Çevreye hem doğal hem de antropojenik kaynaklardan salınır.
- Kömürle çalışan tesis ve fırınlardan,
- Çatı kaplamaları ve bina kaplamalarından
- Al tencere, tava ve tabaklardan
- Al veya Al-bazlı bileşiklerden (antasid, analjezik, antidiyareik ve anti-ülseratif ilaçlar ile patlayıcı ve havai fişeklere kadar)
- Doğadaki başlıca kaynağı boksit'tir. (hafif ve gümüş-beyazı renğinde).

Alüminyum

- Bileşikleri arasında en tehlikelisi Al fosfür'dür. [Midenin düşük pH'sında fosfür, fosfin (PH_3) gazına dönüşür.]
- En yaygın bileşiği Al oksit. Diğerleri; Al klorhidrat, Al hidroksit, Al klorür, Al laktat, Al fosfat ve Al nitrat.
- Yüksek reaktifliği nedeniyle Al olarak kalmaz; Na ve F gibi diğer elementlerle ve organik maddelerle kompleks halde bulunur.

Alüminyum

- Oral (%0.01-5) ve inhalasyonla (%1.5-2) zayıf emilir. Sağlam deriden emilmez.
- Biyoyararlanımı kimyasal şekline, partikül boyutuna bağlıdır (örn: Al nitrat Al klorürden 2 kat daha fazla emilir).
- Ayrıca diğer elementlerin bulunması, metal bağlayan maddeler ve yemin içinde bulunan diğer maddelerden etkilenir.
- Beyin, böbrekler, karaciğer ve hematopoietik dokularda birikir.
- Başlıca idrarla ve az da olsa safrayla atılır.

Alüminyum

- Al için hedef organlar; **MSS ve iskelet sistemi**
- **Demans (bilişsel fonksiyonların kaybı)**, ensefalopati ve motor sinir bozukluğu gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açar.

Alüminyum

- Nörotoksik etkisini farklı şekillerde gösterebilir;
- Başlıca hipokampüs, korteks ve amigdala bölgesinde birikir.
- Reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve böylece lipit peroksidasyonla hücresel hasara yol açabilir,
- Ayrıca ATP-sentazı engelleyerek oksidatif fosforilasyonu durdurur ve böylece hücre enerji üretmez.

Alüminyum

Zehirliliği;

- Kimyasal şekline, alınma yolu ve hayvan türüne bağlıdır.
- Akut zehirlilik nadirdir.
- Köpeklerde dermatitis, koriza, burun akıntısı, burun boşluğundaki siyah pigmentin kaybı, agresif ve saldırgan davranışlara neden olur.

Alüminyum

Zehirliliği biriktiği hedef organa bağlıdır;

- 1. Kemik iliğinde hem sentezini etkileyerek **anemiye,**
- 2. Kalp kasında, **miyokard enfarktüsüne,**
- 3. Beyinde **nörotoksisite ve bilişsel bozukluklara,**
- 4. Ayrıca **karaciğer ve böbreklerde fonksiyon bozukluğu ile osteoartritis'e** neden olur.
- **Kansere neden olduğu ispatlanamamıştır.**

Alüminyum

- Tanı laboratuvar analizlerine dayanır (Doku, organ, idrar, feces veya kıllarda)
- Sığır ve koyunların karaciğerindeki 6-11 ppm, böbreklerdeki 4-5 ppm Al,
- Köpek karaciğerindeki 1.2 ppm'den fazla Al toksisiteyi gösterir
- Sığır ve koyunların yemlerindeki 1200 ppm ve daha fazla Al, toksik olarak değerlendirilir.

Alüminyum

- Özel tedavisi yoktur. Destekleyici ve belirtilere yönelik sağaltım yapılır.
- Etkin kömür ve sürgütler verilir.
- Al fosfür zehirlenmesinde, fosfin gazı oluşumu %5'lik sodyum bikarbonatla önlenir.
- Yemdeki silisyumun Al'un emilimi azalttığı ve atılmasını hızlandırdığı bildirilmiştir.
- Kronik durumlarda desferroksaminle şelasyon tedavisi yararlı olmaktadır.

ARSENİK

- Doğada yaygındır. (Metaloid).
- +3 (arsenit) veya +5 (arsenat) değerlikli olarak hem organik hem de inorganik şekilde bulunur.
- Doğada genellikle pentavalan şeklinde bulunur ve toprak mikroorganizmaları onu metilasyona uğratabilir.

Kanatlı endüstrisinde kullanılan organik arsenik bileşikleri

- Roksarson,
- Arsanilik asit,
- Karbarson
- Nitarson

Avrupa Birliği ülkelerinde bunların kullanımı 1998'de tamamen yasaklandı. Türkiye'de ise 2006 yılından itibaren kullanımları yasaktır.

Roksarson

- Büyümeııı artırmak, tavuklarda koksidiyoııı tedavi etmek ve sindirim kanalı infeksiyonlarını korumak için (1940'lı yıllardan itibaren)
- Gözlemler: Tavukların bağıışıklık sistemiyle ilgili genleri düzenlemekte ve ölüm oranlarını antibiyotikle beslenen tavuklardan daha çok düşürmektedir.

Arsanilik asit

- Kanatlı ve domuz yetiştiriciliğinde
- Tavuklarda yarılanma ömrü 36 saattir.
- Ancak domuz ve tavukların karaciğer ve böbreğine dağıldığı, ayrıca metabolik ürünlerinin dışkıda, idrarda ve safrada belirlendiği 1991'de anlaşılmıştır.

Karbarson

- İlk olarak insan ve hayvanlarda amebiazis ve bağırsak kanalı infeksiyonlarının tedavisinde 1932'de kullanıldı.
- Oldukça ciddi yan etkiler ve ölümlere yol açması nedeniyle kullanımı sadece veteriner hekimlikte domuz ve kanatlılarla sınırlandırıldı.
- Sonra kalıntıları nedeniyle ABD'de 2013'te roksarson ve arsanilik asitle birlikte yasaklandı.

Nitarson

- Hindilerde histomoniasis (karabaş) hastalığının ve tavuklarda yuvarlak kurtların tedavisinde antiprotozoal olarak kullanıldı.
- Ancak bunun da kalıntıya neden olması nedeniyle ABD'de 2015 yılının Nisan ayında yasaklanma kararı çıkmış ve 2016 yılından itibaren kullanımı yasaklanmıştır.

Arsenik

- Oldukça düşük dozlarda devamlı verilmesi vücudun tolerans geliştirmesine neden olur.
- Arsenik bileşiklerine duyarlılık açısından türler arasında fark vardır; en duyarlı tür **insan** ve bunu sırayla **köpek**, **sıçan** ve **fareler** takip eder.

Arsenik

Solunum ve deri yoluyla (kısmen) ve ağızdan (Organik olanlar daha iyi emilirler) vücuda girer.

Emildikten sonra tüm vücuda dağılır.

Önce karaciğerde birikir, sonra yavaşça diğer dokulara dağılır.

Dalak, böbrek ve akciğerlerde yüksek miktarlarda birikir.

Düşük dozda sürekli verildiğinde kemik, deri ve saç, toynak ve tırnak gibi keratinli yapılarda birikir.

Arsenik

- Biyotransformasyon;
 - Arsenik bileşikleri toprakta bakterilerle metilasyona uğrarlar,
 - Ama inorganik bileşikler *in vivo* olarak da metilasyona uğrarlar.
 - Böbrekler az miktarda pentavalan arsenik bileşiklerini, daha zehirli trivalan şekle indirgeyebilirler.

Arsenik

- Bir çok türde emilen pentavalan arsenik bileşiklerinin %40-70'i 48 saat içinde idrarla, daha az miktarı ise terle atılır.
- Trivalan şekilleri daha yavaş bir şekilde ve safrayla fecese salgılanarak atılırlar.

Arsenik

Etki şekli

■ Arsenitler (+3)

- Yüksek oksidatif enerjiye ihtiyaç duyan, etkin olarak bölünen hücreler oldukça duyarlıdır.
- Proteinlerin sülfidrilli gruplarıyla (-SH) reaksiyona girerler ve enzimlerin etkin gruplarını bloke ederler.
- Ditiyol grupları içeren ve piruvatın yükseltgenmesinde rol oynayan alfa-keto oksidazları engellerler.
- Piruvik asit oksidaz ve alfa-oksiglutarik asit oksidaz'ın önemli bir yardımcı enzimi olan lipoik asit 'i engellerler. (*Bunlar trikarboksilik asit siklusunda önemli bir rol oynar.*)
- Damar genişlemesine ve kapiller damar hasarına neden olurlar. Böylece arsenik damar zehiri olarak adlandırılır.

Arsenik

- Arsenatlar (+5) biraz farklılık gösterirler.
- Oksidatif fosforilasyon kenetini kırarlar. İnorganik pentavalanlar bu reaksiyonda fosfatın yerine geçerler (Sonuç: Vücut sıcaklığı artar)
- Organik pentavalanların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Vitamin B1 ve B6 ile etkileşime girerek demiyelinizasyon ve ardından aksonal hasara yol açtıkları sanılmaktadır.
- Arsenik insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılmasına rağmen hayvanlarda deneysel olarak kansere neden olmamıştır.

Arsenik

Zehirliliği

- İnorganik arsenik bileşikleri organik arsenik bileşiklerinden 10 kez daha zehirlidir. En zehirlisinden aza doğru zehirlilik sıralaması;
- İnorganik As^{+3} (arsenit) > inorganik As^{+5} (arsenat) > organik As^{+3} > organik As^{+5}
- Ters olarak öteki metal zehirlenmelerinde organikler daha zehirlidir.

Arsenik

Klinik belirti ve lezyonlar

Perakut, akut, subakut ve kronik zehirlenme görülür.

- Perakut zehirlenmelerde hiçbir belirti görülmeyebilir ve hayvan genellikle birkaç dakika ile birkaç saatte ölür.

Arsenik

- Akut olaylarda aşağıdaki belirtiler dikkat çeker.
 - Şiddetli sancı.
 - Tükürük salgısı artışı.
 - Kusma.
 - Susama.
 - Bazen kanlı olabilen sürgün.
 - Nabız sayısında artış ve zayıflama.
 - Bacaklarda felç.
 - Yere uzanma.
 - İlk 1-3 gün içinde ölüm görülür.

Arsenik

- Subakut zehirlenmelerde hayvanlar birkaç gün yaşayabilir; başlıca belirtiler şöyledir.
 - Sancı.
 - Kanlı sürgün ve dışkıda mukoza parçalarının bulunması.
 - İdrar çıkarılmasında önce artış sonra azalma.
 - Susama.
 - Bacaklarda kısmi felç ve soğukluk.
 - İdrarda kan bulunması.
 - Ara sıra çirpınmalar.

Arsenik

- **Kronik arsenik zehirlenmesi daha çok insanlarda görülür, hayvanlarda seyrek olarak karşılaşılır.**
 - **Susama.**
 - **Mukoz zarların tuğla kırmızısı renk alması.**
 - **Nabızda hafif düzensizlik ve zayıflama dikkat çeker.**



Arsenik

Otopsi

- Sindirim kanalı mukozası baştan sona kadar gül kırmızısı renkte, ödemli ve kanamalıdır. Mukoza şişmiş ve kolay soyulabilir durumdadırlar.
- Bağırsak içeriği sulu, kötü kokulu ve kanlıdır; içinde mukozal döküntüleri bulunur.
- Kanatlılarda ön mide ve taşlıkta şiddetli yangı bulunur, taşlıkta boynuzsu epitel altında bulunan kaslardan jelatinli bir eksudatla ayrılır.

Arsenik

Tanı

- Aşağıdaki belirtilerle seyreden bir zehirlenme hekimin aklına öncelikle arseniği getirmelidir.
 - Ani başlayan sancı.
 - Kanlı ve mukoz döküntüleri de içeren sulu sürgün.
 - Otopside kanamalı mide-bağırsak yangısı (Gül-kırmızı renkte)
 - Böbrek, karaciğer ve diğer bazı organ ve dokularda dejenerasyon.

Arsenik

- Talyum dışında, arsenik kadar hızlı seyirli mide-bağırsak hasarı yapan başka bir metal yoktur.
 - Birçok madde sancı ve sürgüne sebep olur; sadece irkiltici bitkiler, klorat, üre ve bazı bağırsak hastalıkları arsenik zehirlenmesindeki hız ve şiddette mide-bağırsak bozukluklarına yol açabilir.
 - Yeteri kadar şiddetli olduğunda, kurşunla zehirlenme belirtileri de arsenikte görülenlere benzer; ama, kurşunla zehirlenmede sinirsel belirtiler de bulunur.

Arsenik

Sağaltım

Maruziyetin ilk 4 saatinde;

- Kusturma – ılık suyla mide yıkaması (%1 sodyum bikarbonat çözeltisi)
- Köpeklerde kalın bağırsağın irrigasyonu
- Tuzlu sürgütler ve irkiltilmiş mide-bağırsak mukozasını korumak için sarıcı-örtücü-koruyucu maddeler (kaolin vb) kullanılır.



Arsenik

Maruziyetin üzerinden 4 saat geçmişse;

(Sadece inorganik As bileşikleriyle zehirlenmede)

- Kullanılacak en güvenilir antidot dimerkaproldür (British Anti-Lewisit=BAL).
 - Yüksek dozlarda kullanılırsa kendisi de zehirli olabilir.
 - İlaç, 2.5-5 mg/kg dozda, Kİ yolla, ilk 2 gün, günde 6 kez; 3. gün 3 kez, iyileşene kadar sonraki 10 gün süreyle günde 2 kez (toplam 13 gün) uygulanır.

Arsenik

- Dimerkaprol sağaltımı ile başlangıçta hastanın durumu kötüleşebilir.
 - Bu durum vücutta depolanmış arseniğin salıverilmesiyle ilgilidir ve biraz daha fazla dimerkaprol verilmesi gerektiğini gösterir.
 - 2-3 günlük uygulamayı takiben hayvanın durumunda yine kötüleşme olursa, dimerkaprolle doz aşımının olabileceği gözden uzak tutulmamalıdır.

Arsenik

- Büyük hayvanlarda yalnız başına BAL yetmeyebilir;
- Tioktik asit (lipoik asit veya alfa-lipoik asit)- 50 mg/kg, KI, günde 3 kez, %20'lik çözelti şeklinde, BAL (3 mg/kg-%10'luk) ile kombine edilebilir.
- Tioktik asit aynı oranda yalnız başına da kullanılabilir.

Arsenik

Arsenikle zehirlenmelerde aşağıdaki maddeler de faydalıdır (subakut ve kronik olgularda)

- Taze hazırlanmış demir-3-hidroksit (ağızdan).
- Sodyum tiyosülfat (at ve sığırlara ağızdan 60-80 mg/kg dozlarda ve %10, Dİ yolla da 30-40 mg/kg miktarlarda %10-20 çözeltileri şeklinde, günde 2-3 kez, iyileşene kadar).



Bakır (Cuprum)

- Bakır, tuzları halinde tarımda ve veteriner hekimlikte geniş şekilde kullanılır.
- Bakır sülfat antelmintik ve sümüklü böceklerle, tarımda bağ ve meyve ağaçlarındaki paraziter mantarlara karşı kullanılır.

Bakır

- Başlıca ince bağırsaklardan emilerek, kanda transkuprein ve albuminle taşınır.
- Karaciğerde lizozomlarda birikir. Buradan safrayla atılır veya vücudun diğer kısımlarındaki hücrelerde kullanılmak üzere seruloplazmine bağlanarak taşınır.
- Cu, vücudun her hücresi için esansiyel bir elementtir: *Sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz, lizil oksidaz ve dopamin beta hidroksilaz* bakıra bağımlıdır.
- Safrayla atılma bakır dengesinin sağlanmasından sorumludur. Safrayla atılmanın hasara uğraması (genetik) durumunda Cu birikim dengesi de bozular.

Bakır

- Bakırın sindirim kanalından emilimi ağızdan alınan molibden (Mo) ve kükürt (S) miktarına bağlıdır.
- Özellikle gevişen hayvanlarda rumenin indirgeyici ortamında aşırı kükürt, sindirim kanalından bakırın emilimini engelleyen bakır sülfür oluşumuna neden olur.
- Ayrıca Mo varlığında tri ve tetratiyomolibdat şekillenmesi de Cu emilimini azaltır. Ve yüksek miktarda Mo, bakırı biyolojik olarak yararlanılamayan şekilde tutarak sistemik etkilere neden olur.
- Zn da Cu'a antagonist olarak etki eder ve bağırsaklardan emilimini azaltır.

Bakır-Etki mekanizması

- Akut zehirlenmelerde sindirim kanalında irritasyon, mukozada erozyonlar, içeriğin ve duvarının mavi-yeşil renge dönmesine neden olur.
- Normalde, hücrelerdeki serbest Cu, metallothionein, glutathion ve bakır şaperon proteini gibi Cu bağlayan proteinler tarafından düşük düzeyde tutulur.
- *Şaperon proteinleri: Proteinlerin kuruluşunda ve uygun olarak katlanmasında görevli olan proteinlerdir.*

Bakır-Etki mekanizması

- Aşırı Cu, bu proteinlerin Cu tutma kapasitesini aşar ve serbest haldeki bakır proteinler ve nükleik asitlere bağlanır.
- Ayrıca serbest Cu, reaktif oksijen ve hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olur. Bunlar zarların lipit peroksidasyonuna yol açar. Sonuçta nükleik asitler ve hücre proteinleri hasara uğrar.

Bakır-Etki mekanizması

- Koyunlardaki kronik zehirlenmeler de yemde Cu artışıyla birlikte koyunların artık bunu safrayla uzaklaştıramamasından kaynaklanır.
- Bakır karaciğerde birikir; bu dönemde herhangi bir klinik belirti görülmez.
- Birikme devam ederse karaciğer doğrudan hasara uğrar.
- Hasar ağır olduğunda karaciğer nekrozu gelişir ve Cu kan dolaşımına geçer.

Bakır-Etki mekanizması

- Ayrıca stres Cu'ın kan dolaşımına geçişini hızlandırır.
- Kandaki Cu artışı transkuproin ve albüminin koruyucu taşıma kapasitesini aşar.
- Kandaki serbest Cu iyonları eritrosit zarlarını oksitleyerek hemolize neden olur.
- Cu, karaciğerden uzaklaşırken böbreklerde birikmeye başlar.

Bakır-Etki mekanizması

- Böbrekler hem Cu'ın birikici etkisinden hem de hemolizi takiben hemoglobinin doğrudan etkisiyle hasara uğrar.
- Sığırlarda da kronik Cu zehirlenmesi görülür ama hemoliz koyunlardakinden daha az sıklıkla görülür.

Bakır

- Köpeklerdeki kronik Cu zehirlenmesi başlıca Bedlington Terrier ırklarında görülür-İnsanlardaki Wilson hastalığına benzer. (Otozomal resesif hastalık)

Bakır

Daha az olarak da;

- Batı Higland Beyaz Terrier,
- Skye terrier ve
- Doberman
- Labrador Retriever
- Keeshond
- American cooker spaniels

Bakır

- Köpeklerdeki kronik Cu zehirlenmesi koyunlardaki gibi klinik belirti göstermeksizin gelişir.
- Cu konsantrasyonu artarken hayvanda nekrozlu ve yangılı kronik bir hepatitis gelişir.
- Koyunlardaki gibi aşırı serbest Cu, karaciğerin bir çok hücresel kısmını (mitokondri zarının lipid peroksidasyonu gibi) hasara uğratar.
- Köpeklerde hemolitik kriz daha az görülür.
- Genellikle 2-6 yaş köpeklerde görülür.

Bakır-Zehirliliği

- Akut zehirlenme için gereken Cu miktarı bir defada 25-50 mg/kg'dır.
- En sık zehirlenme yapan bileşii Cu sülfattır; Toksik doz sığırlarda 200-800 mg/kg, koyunlarda 20-100 mg/kg'dır.
- Etkilenen hayvanlar salivasyon, gastroenterit ve karın ağrısı gösterirler. Hızla dehidrasyon, şok ve ölüm görülür. 24-48 saatten fazla yaşatılabilen hayvanlarda karaciğer ve böbrek hasarı gelişir ve hayvan akut hemolitik krize girer.
- Otopside gastroenterit ve mide-bağırsak kanalı ve içeriğinin mavi-yeşil renge döndüğü görülür.

Bakır-Zehirliliği

- Koyun yemlerinde normal düzeylerde Cu (10-20 ppm) bulunsa bile Mo düzeyi 1 ppm'den düşükse karaciğerde Cu birikir. Normalde Cu:Mo oranı 6:1'dir. Bu oranın üstünde Cu birikimi olur ve 20:1'lik oran koyunlar için çok tehlikelidir.

Bakır-Zehirliliği

- Etkilenen koyunlarda akut hemolitik kriz nedeniyle mukozalar soluklaşır. Ağır olgularda hemoglobüri ve ölüm görülür.
- Otopside sarılık, şişkin karaciğer, büyümüş dalak görülür. Böbrekler kararmıştır.

Bakır

Tanı

Hayvanın durumu normalken aşağıdaki zehirlenme belirtileri öncelikle kronik bakır zehirlenmesini akla getirmelidir.

- Sarılık.
- Karın sancısı.
- Mide-bağırsak yangısına işaret eden belirtiler.
- İdrarda Hb bulunması.



Bakır zehirlenmesi sağaltım

- Geviş getiren hayvanlarda akut Cu zehirlenmesinin tedavisi genellikle başarılı olmaz. (Destek sıvı tedavisi ve Semptomatik)
- Zamanında uygulanması şartıyla, **Penisillamin** (50 mg/kg/gün, PO, 6 gün) veya kalsiyum versenat yararlıdır.
- **Vitamin C** (500 mg/gün/koyun, SC), hemolitik kriz sırasında eritrositlerin oksidatif hasarını azaltır.

Bakır zehirlenmesi sağaltım

- **Amonyum tetratiyomolibdat** (1.7 mg/kg, IV, gün aşıırı, 6 gün), zehirlenmenin tedavisi ve korunmasında etkilidir. Bakırın emilimi ve atılması artırır.
- Koyunlardaki kronik bakır zehirlenmesinde ağızdan 100 mg amonyum molibdat ile 1 g sodyum tiyosülfatın 3 hafta süreyle verilmesi ölümleri azaltır.

Bakır zehirlenmesinde sağaltım

- Kronik olgularda bakır emilimini azaltmak için yemdeki molibdenin 5 ppm'e ve çinkonun 100 ppm'e kadar artırılması yararlı olur. (inko asetat diyete 250 ppm katılabilir)
- Kükürtün rasyona %0.35'ten fazla katılması Cu'n emilmesini azaltır, ama artan kükürt miktarının tiyamin yetmezliğine ve poliensefalomalaziye neden olabileceği göz önüne alınmalıdır.



Bakır zehirlenmesinde sağaltım

- Köpeklere düşük Cu diyeti uygulanır; kabuklu deniz hayvanları, fındık, ceviz, mantar, sakadat, kırmızı et genelde ilk 6-12 ay yasaklanmalı
- Oral şelatör maddeler idrarla atılmayı artırır;
- D-penisillamin veya Trientin hidroklorür 10–15 mg/kg oral, günde 2 defa,
- Karaciğer enzimleri 6 ayda bir kontrol edilir. Diyete Zn ilavesi yapılır (asetat şeklinde 100–200 mg/gün)



Civa

Civayla zehirlenme ve çevre kirlenmesinin nedeni olan kullanım yerleri şöyle sıralanabilir.

- Endüstri.
- Klor alkali fabrikaları.
- Elektrik cihazları (pil, ampul).
- Boyalar (biosit olarak).
- Termometre.
- Kağıtçılık vb.
- Tarımda fungusit.
- Diş hekimliğinde amalgam yapımı.
- Tıpta merhem, antiseptik, işetici vb.

Metilciva Japonya'da ortaya çıkan ve 6000 bin kişinin etkilendiği ve 500'den fazlasında ölümlerle seyreden toplu zehirlenme olayına (Minamata hastalığı diye bilinir) yol açmıştır. (1953)

Civa

- Doğada 3 şekilde bulunur; elementer (metalik) (%80'ni bu şekildedir), inorganik ve organik civa.
- Zehirlenmeye neden olan kaynakları koruyucu ve sabitleştirici olarak kullanılan divalen ve monovalen tuzlar gibi inorganik civa tuzlarıdır.
- Metil civa ve etil civa gibi organik alkil civa bileşikleri fungusit olarak kullanılırlar.
- Fenil civa asetat gibi aril civa bileşikleri ise antipas boyalarında kullanılır.

Civa Toksikokinetik

- Termometrede bulunan elementer civa, yağda çözünebilen civa buharı şeklinde volatilize olur.
- Ağızdan alınan elementer civa ve inorganik civa tuzları sindirim kanalından çok yavaş emilir.
- Organik etil ve metil civa bileşikleri lipofiliktir ve sindirim kanalından kolayca emilir.

Civa Toksikokinetik

- Emilen inorganik civa tuzları alyuvar ve plazmaya taşınır. Böbrek korteksinde birikir ve lizozomlarda lokalize olur.
- Alkil organik civa bileşikleri beyinde birikir.
- Civanın bütün şekilleri plasentayı geçer ve fötüsta birikebilir.
- Elementer civa dokularda katalaz enzimiyle divalan civaya yükseltgenebilir.
- Aril civa bileşikleri hızla inorganik tuzlara metabolize olurlar.
- Alkil civa bileşikleri yavaş bir şekilde divalan civaya metabolize olurlar.
- İnorganik civa başlıca idrarla atılır.
- Organik civa başlıca safra ve dışkı ile atılır.

Civa

Etki Şekli

- İnorganik civa tuzları doğrudan doku nekrozu ve böbrek tubul nekrozuna neden olur.
- Civa iyonu sülfüre kovalent olarak bağlanır ve mikrozom ve mitokondride sülfhidril (-SH) iēeren enzimleri inhibe eder.
- Organik alkil civa bileşikleri esansiyel proteinlerin sentezini engelleyerek hücre dejenerasyonuna ve nekroza neden olurlar. Bunların hedefi beyindir.



Bazı civa bileşiklerinin ağızdan zehirli miktarları.

Hayvan türü	Süblime, g/hayvan	Kalomel, g/hayvan
At	8	12-16
Sığır	8*	8-12
Koyun	4	1-2
Köpek	0.2-0.35	0.4-2

*. Sığırlarda 4-8 g'da ölüm oluşabilir.

Civa

Sağaltım

- Alkil civa bileşikleriyle zehirlenmelerin sağaltımı için etkili bir yöntem yoktur.
- Termometredeki civanın ağızdan alınması sindirim kanalından zayıfça emildiği için tehlikeli değildir.
- Ağızdan akut zehirlenmelerde;
 - Albüminli ve mukuslu maddeler (süt, yumurta akı, jelatin vb), stronsiyum tiyoasetat, kükürt ve kükürtlü bileşikler verilebilir (Bunlar emilmemiş durumdaki civayı çöktürerek emilmesini engellerler)
 - Doymuş sodyum bikarbonat ile mide yıkaması yapılabilir.
 - Emilmemiş civayı sindirim kanalından uzaklaştırmak için sürgütler kullanılır.

Civa

- ◆ Deri yoluyla zehirlenmelerde (civalı merhem veya çözeltilerin uygulanması ile oluşanlar gibi) derinin sabunlu suyla yıkanıp civa artıklarının giderilmesi yararlıdır.



Civa

- ◆ Emilip dolaşıma geçen civa için kimyasal antidot olarak dimerkaprol kullanılabilir.
- ◆ Organik civa bileşikleriyle zehirlenmelerde dimerkaprolün etkisi azdır.
- ◆ Burada D-penisillamin ve dimerkaptosüksinik asit daha etkilidir.
- ◆ Vitamin E ve selenyumun organik civalı bileşiklere karşı koruyucu etkisi vardır.

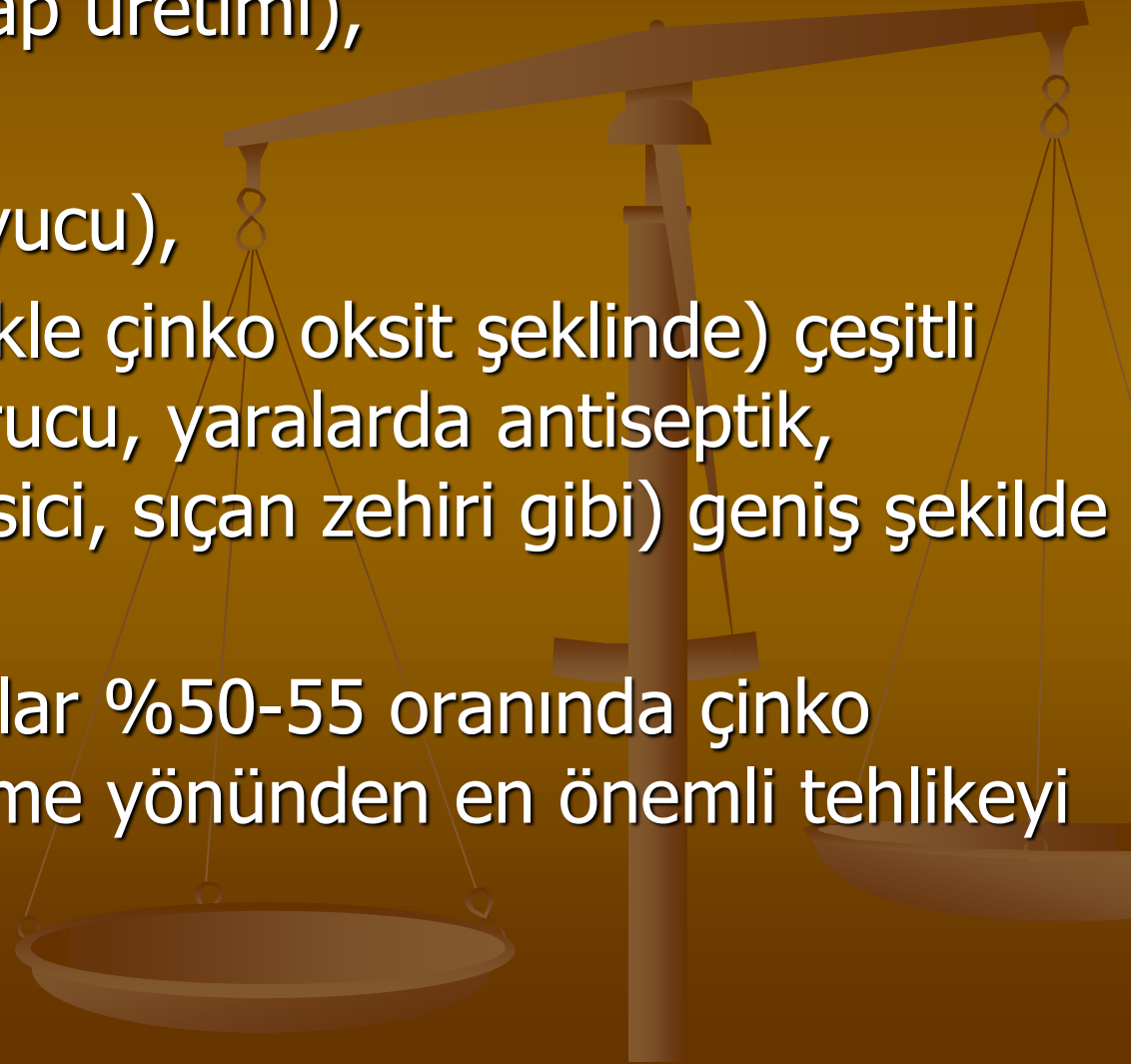
Çinko

Maden yatakları ve toprakta başlıca **çinko sülfür** ve **çinko karbonat** şeklinde rastlanır; hemen tümüyle de kadmiyumla birlikte bulunur.



Çinko

- Sanayii (galvanizli saç, kap, bronz, boya, lastik sanayii, emaye kap üretimi),
- Kağıt üretiminde
- Ormancılık (koruyucu),
- Hekimlikte (özellikle çinko oksit şeklinde) çeşitli amaçlarla (kusturucu, yaralarda antiseptik, kurutucu, kan kesici, sıçan zehiri gibi) geniş şekilde kullanılır.
- Çinko esaslı boyalar %50-55 oranında çinko içerirler; zehirlenme yönünden en önemli tehlikeyi bunlar oluşturur.



Çinko

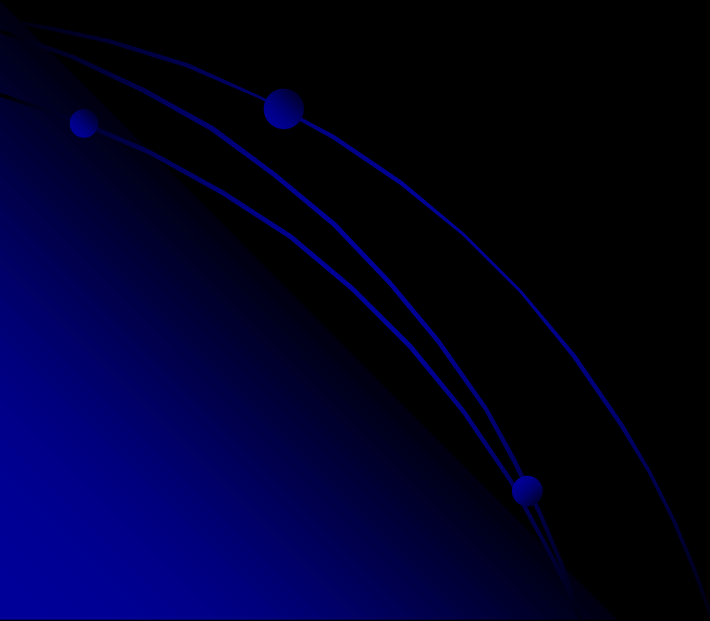
Zehirliliği

- Zehirliliği fazla olan bir madde değildir (çinko tuzlarının oral LD50; 100 mg/kg)
 - Üst güven sınırı sığır yemleri için 500 ppm, koyun yemleri için de 300 ppm'dir.
- 6-8 mg/L miktarda çinko içeren sular sığırlarda konstipasyona sebep olabilir.
- Köpekler için 108 g çinko zehirli olabilir.
- En çok evcil ve yabani kuşlarda önem taşımaktadır.

Çinko

Etki şekli

- Kronik zehirlenmede karşılaşılan hemolitik aneminin sebebi bilinmemektedir.
 - Hb ve alyuvarlarda yükseltgeyici hasar ve böylece alyuvarlarda kolay parçalanma oluşabilir.



Çinko

Sağaltım

- Çinko ile zehirlenmelerde destekleyici tedavi önemlidir.
- Genel uygulamalara (*kusturucu, sürgüt, albüminli maddeler, etkin kömür gibi*) baş vurulabilir.
- Sürekli kusanlarda kusma kesici (metoklopramid)
- H₂-reseptör blokörleri (famotidin)
- Karaciğer ve böbrek hasarı ile dolaşım şokuna karşı parenteral glikoz veya laktatlı ringer sağaltımı faydalıdır.
- CaNa₂-EDTA uygulanabilir.
- Galvanizli su veya süt kaplarının her kullanımdan sonra temizlenmesi ve yıkanması önerilir.



Demir

- Bazı demir bileşikleri veteriner hekimlikte anemilerde kullanılır.
 - Bazıları demir-şeker bileşikleri olup parenteral,
 - Bazıları ise (*iki değerli demir bileşikleri; demir sülfat, demir klorür, demir glutamat, demir laktat, demir fumarat ve demir karbonat ile üç değerli demir bileşikleri; demir sülfat, demir sitrat veya demir amonyum sitrit vb*) ağızdan verilir.

Demir

Toksikokinetik

- Sindirim kanalından zayıf şekilde emilir.
- Emilmesi fizyolojik olarak kontrol edilir ve vücutta bulunan demir miktarına bağlıdır.
- İnce bağırsakların enterositleriyle Fe^{+2} şeklinde emilir ve kanda Fe^{+3} 'e çevrilerek transferin'e bağlanır.
- Fazla miktarda alınınca demirin emilmesini kontrol eden mekanizma hasar görür.
- Dolaşıma geçen demir vücuttan kolay kolay atılmaz.

Demir

Etki şekli

- Karaciğerde bazı yükseltgeyici enzimlerin etkinliğini önleyip metabolik asidoza yol açarak;
- Doğrudan damar genişletici etkisiyle kapillar damarlarda geçirgenlik artışına ve kan basıncında düşmeye sebep olarak,
- Kanın pıhtılaşmasını bozarak zehirlenmeye yol açar.

Demir

- Bu bozukluklar akut dolaşım şokunda görülenleri andırır ve ölümün nedeni yaşamsal önem taşıyan organlardan geçen kan perfüzyonunun yetmezliğidir.
- Enjeksiyonluk demir bileşiklerinin verilmesini takiben mast hücrelerinden histamin salıverilmesine yol açılarak, anafilaktoit nitelikte bir tepkime ortaya çıkabilir.

Demir

Zehirliliği

- Zehirlenmeye tüm hayvanlar duyarlıdır; ama, zehirlenmeler hayvanlarda seyrekir.
- Demir sülfatın köpekte ağızdan zehirleyici miktarı 600 mg/kg'dır.
- Demir karbonatın zehirliliği daha azdır.
- Demir halinde hayvanlarda genellikle >150 mg/kg'ı zehirlenmelere sebep olur.

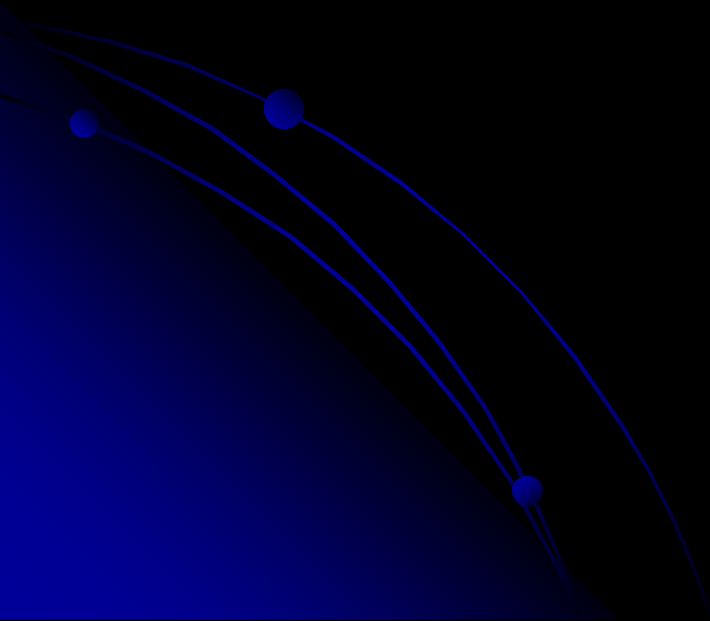
Demir

Sağaltım

- Anaflaktoit tipte olan tepkimelerde adrenalın ve antihistaminik ilaçlar yararlıdır.
- Akut zehirlenmelerde kusabilen hayvanlara kusturucular uygulanır.
- Midedeki demiri çöktürmek için magnezyum oksit kullanılır, % 1'lik sodyum bikarbonat ile mide yıkanması yapılır.
- Sıvı kaybını karşılamak için Dİ yolla glikoz ve tuz çözeltileri verilir.

Demir

- Kimyasal antidot olarak desferroksamin kullanılır (Gebelerde de güvenle kullanılabilir)
- Bu madde midedeki demiri çöktürmek için köpeklere ağızdan 0.5-1.5 g miktarlarda %5 çözelti şeklinde verilir.



Demir

- Desferroksamin demirle zehirlenmelerin sistemik sağaltımında da kullanılır.
 - 10 mg/kg dozda Dİ veya Kİ yolla 2 saat arayla 2 uygulama yapılır; 2'nci dozdan sonra, idrar muayenesini takiben, gerekirse 8 saat arayla uygulama 3 kez tekrarlanır. Bu durumda günlük toplam dozu 80 mg/kg'ı aşmamalıdır.
 - Şiddetli derecede etkilenen hayvanlarda 40 mg/kg dozda Dİ yolla ve 15 mg/kg/saati aşmayan hızda verilir ve uygulama duruma göre 4-12 saat arayla 20 mg/kg dozda tekrarlanabilir.