Mesleki Zehirlenmeler

Occupational Poisonings

İçten Ezgi İNCE[a],
Leyla İYİLİKÇİ[a]

[a]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, İzmir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Leyla İYİLİKÇİ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, İzmir, TÜRKİYE
leyla.iyilikci@deu.edu.tr

ÖZET Günümüzde hızla artan sanayileşme ve nüfus nedeniyle maruz kalınan kimyasal maddeler ve bunlara bağlı zehirlenmeler çok sıklaşmıştır. Çok çeşitli kimyasallara akut ve kronik maruziyette, multisistemik veya çok spesifik farklı şiddette semptom ve bulgulara rastlanmaktadır. Mesleki zehirlenmelerden korunma sadece maruziyetin azaltılması ile değil, çalışanın; görülebilecek semptomlar açısından eğitilmesi, kişisel koruyucuların kullanılması ve gerekli sıklıkta sağlık kontrolleri ile olur. Birçok kimyasal, akut veya kronik zeminde, hastahaneye yatış zaman zaman da yoğun bakım izlemi gerektirebilecek ciddiyette, klinik değerlendirmesi ve yönetimi zorlu olan ciddi, değişik ve karmaşık semptomlar oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesleki maruziyet; toluen; kurşun; cıva; arsenik; kadmiyum

ABSTRACT Recently due to the rapidly increasing industrialization and population, unwanted chemical exposure and related toxicities are very frequent. Acute and chronic exposure to a wide range of chemicals, cause multisystemic or very specific kind of symptoms and signs which differ in severity. Protection from occupational toxicity can be maintained, not only by reducing exposure, but also by training the employee in terms of symptoms that may be seen, using personal protection and regular health checks. With acute or chronic backgrounds, many chemicals may create severe, varied and complex symptoms that are difficult to evaluate, differentiate and manage, which may sometimes require hospitalization, even intensive care follow up.

Keywords: Occupational exposure; toluene; lead; mercury; arsenic; cadmium

BENZEN, TOLUEN

Basit aromatik hidrokarbonlardır. Ağırlıklı olarak inhalasyon yoluyla alınan toluen; renal tübüler asidoz (normal anyon gapli hiperkloremik asidoz ve hipokalemi), hipokalemik paralizi ve rabdomiyolize, benzen ise hematolojik bozukluklara yol açar.[1-2] Akut etkileri maruziyetten (inhalasyon, sindirim, topikal) kısa süre sonra ortaya çıkar. Gözde, deride, burun ve boğazda irritasyon, baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı ve mide bulantısı, konvülsiyonlar ve koma oluşabilir. Yüksek dozda maruziyeti takiben disritmi, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon sonucu ani ölüm görülebilir. Direk temas sonrası alveolar ve kapiller membranların tahribatı, artmış vasküler permeabilite sonucu akciğer ödeminin gözlendiği "***kimyasal pnömonit***" gelişir. Benzenin kronik etkileri aylarca hatta yıllarca devam eder. Deri kuruluğu (*esquamation*) oluşur. Tekrarlayan dozlarda maruziyet aplastik anemi gibi kan diskrazilerine yol açar. 5-30 yıl süreyle maruziyeti lösemi ve multipl miyeloma neden olur.[4] Spesifik antidotu yoktur.[3] **Tedavide**: Maruziyetten uzaklaştırmak, havayolunu güvence altına almak gerekir, *wheezing* varsa, destek oksijen ve beta agonist tedavisi, solunum yetmezliğinde ventilatör tedavisi gerekir, hipotansiyon agresif intravenöz kristaloid sıvı ile tedavi edilir, Disritmilerde propranolol, esmolol ya da lidokain verilir, gastrik lavaj ve aktif kömürün faydası yoktur, elektrolit imbalansı düzeltilmeli, zehir danışma hattına maruziyet ve tedavi için bilgi verilmelidir. [3]

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
İnce İE, İyilikçi L. Mesleki zehirlenmeler. Karabıyık L, editör. Zehirlenmelerin Yoğun Bakımda Tedavileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.88-93.

KURŞUN (PB)

Ülkemizde kayıt altına alınmış meslek hastalıklarının büyük bir çoğunluğunun sebebidir. Kronik maruziyetin neden olduğu zihinsel gelişim geriliği nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Solunumla alınanın, neredeyse %50'si, sindirimle alınanın %5-10'u absorbe olur. Tetraetil kurşun gibi bazı organik bileşikleri ciltten de emilir. Kanda %99'u eritrositlerdeki heme bağlanır. Fakat bu, vücuttaki kurşunun sadece %2'sidir. Atılımı çok yavaş olduğundan hayat boyu vücutta birikir. Plazmadaki serbest Pb beyin, böbrekler, karaciğer, deri, iskelet kasına dağılır. Genç ve orta yaşlarda daha çok yumuşak dokuda, yaş ilerledikçe, iskelet sisteminde birikir. Vücuttaki Pb yükünün %95'i kemiklerdedir. Kemik matriksinde kalsiyum gibi yer tutar ve birikimi de, çözülmesi de yavaş olur. Plasentayı geçebilir ve fetüste annedeki düzeye erişebilir. Kurşunun toksik etkisinden yumuşak dokuda biriken kısmı sorumlu tutulmaktadır. Hücre içinde sülfhidril gruplarına bağlanır ve hem sentezinden sorumlu enzimlerle etkileşir. Mitokondri membranlarına da bağlanır, protein ve nükleik asit sentezini etkiler. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini bozarak astroglial hücrelerde birikir.[5] Yarı ömrü uzun; 5-10 yıldır. Ancak kandaki kurşunun biyolojik yarı ömrü 30 gündür ve kurşun maruziyetinin göstergesi olarak kullanılır. Sadece; geçmişteki alımı gösterir. Organik kurşun maruziyetinin göstergesi olarak idrar kurşunu kullanılabilir.[6,7] **Akut zehirlenme bulguları:** [7-10] Kan düzeyleri ile etkilerinin şiddeti doğru orantılıdır. Zehirlenme erken tanı alırsa kolik ve anemi gibi etkiler geri dönüşümlü olabilir. <40 µg/dl kan düzeyleri genellikle asemptomatiktir. Ağızda metalik tat, mide bulantısı, karın ağrısı ve kusma, parestezi, eklem ağrısı ve kaslarda güçsüzlük, halsizlik, uyku bozuklukları, azalmış libido, çok yüksek kan düzeyleri (>100 µg/dl) daha çok akut mani, psikoz, hallusinasyonlar (ağızda saç kılı, vücutta böcekler gibi), konvülsiyonlar, deliryum, koreiform hareketler ensefalopati, koma, ölüm gibi nörolojik semptomlara sebep olur. Subakut maruziyet, bazı enzimlerin ve hemin inhibisyonu ile anemiye neden olur. **Kronik zehirlenme bulguları** (plumbizim) Ağır miktarlarda kurşun veya orta ve uzun süreli maruziyetler sonucu santral ve periferik sinir sistemi, böbrekler ve diğer organlarda geri dönüşümsüz zedelenme olur. Kurşun koliği (bulantı, kusma, kabızlık ve kramp), anoreksi, uykusuzluk, dişetlerinde *Bruton* çizgileri, renal fibrozis ve nefron kaybı, azotemi, böbrek yetmezliği görülür.[7-9] Proksimal tübülde birikerek eritropoietin üretimini durdurur. Endoltelial ve vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek kan basıncını artırıyor olabilir.[11] İmmünosüpresif etki ile immünglobulinlerde azalma olur. Yüksek kan ve kemik düzeyleri mortalite ile ilişkilendirilmiştir.[12] Mortalitede artış, DNA ve RNA üzerine etkilerine bağlıdır.[13] DNA metilasyonu bozulur, telomer boyu kısalır. Bu nedenle kanser ve kardiyovasküler hastalık riski artar.[14] Azalmış nörokognitif fonksiyonlar, anksiyete, depresyon, saldırganlık, motor nöropati, duymada azalma, tremor, beyin hacminde azalma, artmış gliozis.[15,16] Kognitif fonksiyon üzerine etkileri ile kemik iliği kurşun düzeyleri daha koreledir.[17] Parkinson hastalığına yakalanma riskini artırır ve parkinsonlular da kognitif fonksiyonların bozulmasına sebep olur.[18,19] Hem sentezinde önemli olan, Delta aminolevülinik asit dehidrataz (ALA-D) aktivitesini ve ferroşelatazı inhibe eder. Demir porfirine bağlanamaz. Bunun sonucunda kanda serbest eritrosit protoporfirin artar, idrarda ALA, çinko protoporfirin (ZPP) ve koproporfirin atılımı artar. Mikrositer anemi olur. Tanıda, metabolitlerin ölçümü kullanılır.[6,10] Eritrosit membranını frajil hale getirir. Hemoliz olur.[10] Muhtemel karsinojendir. **Tanı:** Mesleki maruziyet öyküsü ve laboratuar testleri ile tanı konulur. Kan kurşun düzeyi bakılır. Venöz, mümkünse kapiller kanda kurşun düzeyi en önemli ve güvenilir testtir. Tam kan sayımında hipokrom mikrositer anemi, periferik yaymada eritrositlerde "*stippling*", kan ve idrarda aminolevulinik asit (ALA) tayini yapılır. Provokatif şelasyon; şelasyon tedavisi uygulandıktan sonraki idrar düzeyleri normal kişilerin idrarlarının referans değerleri ile karşılaştırılarak hastanın şelasyon tedavisine ihtiyacına karar verilir. Vücut kurşun yükü hakkında indirek olarak bilgi sahibi olunur.[20] **Tedavi:** Semptom yoksa bile kan düzeylerini düşürmek ve kronik maruziyeti azaltmak tedavinin amacı olmalıdır.[7] Maruziyetin devam etmesi durumunda da tedavi seçenekleri de kan düzeyine göre belirlenmelidir. Kan kurşun düzeyi $\geq^{45}$µg/dl ise, uzun süren maruziyet öyküsü varsa, antidot/şelasyon tedavisine geçilmelidir. Hastanın kurşun maruziyeti devam ediyorsa, şelasyon tedavisi yapılmaz, çünkü kurşun emilimi artabilir. *British anti-Lewisite* (BAL): ensefalopati ve ciddi toksisite görülen hastalarda intramüsküler (i.m.) 75 mg/m^2 (3-4 mg/kg) 2 gün her 4 saatte bir daha sonra 3 gün boyunca 4-6 saatte bir, devamında bir hafta 6 saat aralıkla uygulanır. Kalsiyum disodyum_EDTA: mutat doz 4-8 saatte saatte bir beş gün boyunca intranenöz (i.v.) yolla 1000-1500 mg/m^2/gün. Dimerkaptosüksinik asit(DMSA): 5 gün boyunca günde 3 kere 350 mg/m^2, sonrasında günde 2 kere olmak üzere 14 gün boyunca devam edilir. Doz 10 mg/kg'dır. Ensefalopati ve kusma olmayan durumlarda 5 gün boyunca 8 saatte bir 10 mg/kg ve idame dozu 14 gün boyunca 12 saatte bir 10 mg/kg'dır.

CİVA (HG)

Civanın toksik etkisi kimyasal bileşimine göre değişir. İki değerli civanın hücrelerde proteinlerin sülfidril gruplarına

yüksek afinitede bağlanması, spesifik olmayan hücre hasarı veya hücre ölümüne neden olur. Diğer genel toksisite mekanizmaları; oksidatif stres ile ilişkili genlerde artış, glutatyon düzeylerinde azalma, nöron iltihabında mikrotübüllerin bozulması, mitokondriyal hasar ve hücre içi kalsiyum homeostazının bozulmasıdır.[7]

Elemental civa toksisitesi: Oda havasında buharlaşabildiği için solunum yoluyla maruziyet olur. Gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla veya ciltten iyi emilmez.[21] Çoğu dışkı ile atılır.[22] Hedef santral sinir sistemidir (SSS). Kan ve idrar düzeyi toksisitenin düzeyini değerlendirmede etkilidir. Çoğu durumda hava ve idrar civa düzeyi lineer bir ilişki içindedir.[23] **Akut**: 1000 µg/m^3'ü aşan konsantrasyonlarda inhalasyon ile ciddi ve fatal interstisyel pnömonit olur. 100 ila 1000 µg/m^3 konsantrasyonda buhar solunduğunda; öksürük, dispne, göğüs ağrısı, stomatit, dişeti inflamasyonu, artmış salivasyon, ciddi bulantı-kusma, diyare, sıvı kaybı nedeniyle şok, konjuktivit, dermatiti ve şüpheli mesleki maruziyeti olan işçiler akut civa zehirlenmesi açısından değerlendirilmelidir.[21] **Kronik**: Predominant olarak santral sinir sistemini etkiler. Tremor ve insomnia hafif konsantrasyonda solunduğunda oluşur. Eretizm mercurialis: kişilik değişiklikleri, irritabilite, anksiyete, eksitabilite, korku, patolojik utangaçlık, insomnia, hafıza kaybı, depresyon, halsizlik, zayıflık ve sersemlik.[21,24] Daha çok organik civa tuzları ile görülen nefrotik sendrom, mesleki elemental civa maruziyeti ile de görülebilmektedir. Şüpheli maruziyet öyküsü ile nöropsikiyatrik semptomları, döküntüleri, diaforezi, salivasyonu, diş eti iltihabı olan bir işçi, kronik civa toksisitesi olarak değerlendirilmelidir.[25] **Tanı:** Mesleki maruziyet öyküsü; kan ve 24 saatlik idrarda düzey bakılması ile koyulur. Kan düzeyi akut maruziyette, 24 saatlik idrar kronik maruziyette bakılmalı. **Tedavi:** Maruziyetin sonlandırılması. Test sonuçlarına göre şelasyon kararı verilir.[26] Akut cıva buharı toksisitesi: Solunumsal bulguların ciddiyetine göre destek tedavi, 24 saatlik idrar düzeyi >100 µg/L olan semptomatik hastalar ile şüpheli akut maruziyeti olup kan düzeyi yüksek olan hastalara şelasyon tedavisi uygulanır. Şelasyon tedavisi civanın üriner atılımını artırır.[24] Tiol bazlı şelatörler kullanılır: dimerkaprol BAL, penisillamin, unithiol (2,3 dimerkaptopropan-1-sulfonat, DMPS), *succimer* (dimerkaptosüksinik asit, DMSA).[24] **İnorganik civa tuzları ile toksisite**: Civa tuzlarının okside formlarında inorganik civa bulunur. Oral yolla alınırsa ciddi gastroenterit, şok ve böbrek yetmezliğine yol açar.[27] Maruziyet oral yolla veya cilt ile olur.[26] Akımla kaplama yapılan, kloralkali işlemler gerçekleştiren, ayıraç olarak kullanıldığı, laboratuvarlar da çalışanların maruziyet riski vardır. Civalı oral, topikal ilaçların yanlışlıkla yutulması ile maruziyet olur. Aşılar, antiseptikler, geleneksel çin tıbbı ilaçları, cilt rengini açan kremler ya da saç boyalarında mevcuttur.[28] **Akut**: Ciddi karın ağrısı, hemorajik gastroenterit, ciddi volüm kayıpları, kardiyovasküler kollaps ve şok görülür. Yaşayanlarda tübüler nekroza bağlı akut böbrek hasarı oluşur. **Kronik**: düşük dozlarda kronik maruziyet irritabilite, kolit, diş eti iltihabı, stomatit, artmış salivasyon, nefrotik sendrom, tübüler disfonksiyona neden olur. Vakaların çoğunda civa maruziyetinin sonlandırılması ve şelasyon tedavisi ile nefrotik sendrom sonlanır.[29] Tanıda: Maruziyet öyküsü ve 24 saatlik idrar civa düzeyi daha anlamlıdır. **Tedavide**: Genellikle agresif sıvı tedavisi ve yakın elektrolit takibi gerekir, kronik cıva zehirlenmesi semptomları gösteren, kan ve idrar düzeyleri >100 µg/L olan hastalara şelasyon tedavisi yapılır. Şelasyon tedavisini etkinliği 24 saatlik idrar düzeyleri ile takip edilmelidir. 20 µg/L civarına indirilmesi hedeflenmelidir. Asemptomatik ise kronik renal toksisitenin spesifik bir tedavisi yoktur. Akut maruziyete bağlı renal toksisite için şelasyon tedavisi uygundur. Böbrek yetmezliğinde kullanılacak olan hemodiyalizin başarısı, dağılım hacminin ve proteine bağlanma oranının fazla olması nedeniyle sınırlıdır.[27] **Organik civa toksisitesi**: Oral yolla alınan organik civa partikülleri ciddi nörotoksiktir.[21,22] Metil cıva gibi, alkil cıva molekülleri GİS'ten etkin şekilde emilir. Lipofiliktirler ve bu yolla SSS ve plasentaya geçerler. Böbrek, SSS, karaciğer, saçta birikirler. Organik civa yapıları: bağlı hidrokarbon kısımlardır. Bunlar arasında dimetilciva özellikle zehirlidir.[30] Kontamine balık tüketimi, aşılarda yer alan timerosal ile, kereste ilaçlanması, boyacılıkta maruziyet oluşur.[31] Kan ve idrar civa düzeyinin takibi ile metil civa maruziyetinin tanısı ve ölçümü yapılabilir.[23] **Klinik:** Nörolojik semptomların (ağız etrafında paresteziler, kırıklık, görme alanı defektleri, sağırlık ve ataksi) takip ettiği, akut gastrointestinal ve respiratuar semptomlar görülür. Fetüs etkilenir. **Tanı:** Spesifik maruziyet öyküsü. Tam kanda civa düzeyi, organik civa fekal yolla atıldığından idrar düzeyi pek anlamlı değildir. **Tedavi:** Maruziyetin durdurulması. Spesifik tedavi yok. Nörolojik semptomlar kalıcı, belirgin ve şelasyon yapıcı ajanlarla tedaviye dirençlidir. Şelasyon tedavisinin kullanımı tartışmalıdır. Dimerkaprol civanın beyne mobilizasyonunu artırdığından organik civa ile zehirlenmelerde kullanılmamalıdır.[26]

ARSENİK (AS)

Tatsız ve kokusuz partikülleri inhalasyonla, ağızdan ve hasarlı ciltten alınabilir. Asitleri sağlam ciltten de emilebilir. Plasentadan geçerek fetüste de birikebilir.[32] Trivalan formu vücutta heptavalan forma oksitlenebilir. İnorganik arsenik,

etilasyonla asitlere dönüşür. Eritrositler tarafında diğer dokulara dağılır. Sülfhidril gruplarıyla etkileşerek, hücre metabolizması için yaşamsal olan enzim reaksiyonlarını bozar. Tek doz alım sonrası 30-60 dakikada tüm vücuda dağılmış olur. Eliminasyonu üç fazda gerçekleşir: 1. 2-3 saatte alınan dozun %90'ı redistrübisyon ve renal ekskresyon ile atılır, 2. 3 saat-7 gün, 3. >8 gün.[32] Trivalan arseniğin çoğu metilasyona uğrayarak idrar ile atılır. Hızlı eliminasyonu nedeniyle kan testi değil, idrarda ölçümü akut zehirlenmede işe yarar.[32] Akut toksisitesi kimyasal formuna bağlıdır. İnorgaik As bileşikleri oral alınırsa >100 mg'dan ciddi toksik etki yaratır. Suda eriyen arsenik trioksidin (sodyum arsenit) >200 mg alınırsa letaldir. Akut zehirlenme nadirdir ve genellikle kaza sonucu olur. Ağızdan alındıktan sonraki ½ -4 saat içinde boğazda yanma, ödem, bulantı, yutma güçlüğü, epigastrik ağrı, sulu ishal, dehidratasyon ve şok görülür.up2 Ağız ve dışkıda sarımsak kokusu görülür.[33] QT uzaması, *torsa des pointes*, kardiyak aritmiler olabilir.[34] Bazı vakalarda akut ensefalopati, deliryum, koma ve nöbetler gelişir. ciddiyet ve toksisitenin derecesi arseniğin formu ve dozuna bağlıdır. Akut oral inorganik arsenik dozu günlük 600 µg/ kg (vücut ağırlığına göre hesaplanır) aşıyorsa letaldir.[35] Ölüm olmazsa; hepatit, pansitopeni, eksfoliyatif dermatit, tırnak matriks keratinizasyonunda bozulma ve periferik nörit gelişebilir. Arsenik tozlarının inhalasyonu rinit, öksürük, göğüs ağrısı, dispne, larenjit ve farenjite neden olur.[6] Renal hasar, proteiüri, hematüri, akut tübüler nekroz ve anüriye neden olur.[33] **Kronik ve latent zehirlenme bulguları**:[6] İş ortamında genellikle arsenik içeren buhar inhalasyonu ile olur. Gürültülü bir kliniği olmadığı için tanı koymak zordur. Akut zehirlenme sekeli olarak görülebilir. Cilt: Hiperpigmentasyon (3 -7 yıl sonra), hipopigmentasyon, deskuamasyon, ağız çevresinde herpes benzeri lezyonlar, el ayası ve tabanlarda hiperkeratoz, egzamatöz lezyonlar, makülopapular lezyonlar.[36] Ağızdan alımdan 2-3 hafta sonra tırnaklarda *Mees* hattı, saç dökülmesi, öksürük, dispne, hemoptizi, nazal septum perforasyonu, kronik bronşit, akciğer bazallerinde fibrozis, hepatomegali, nonsirotik portal fibroz, kognitif bozukluk, dezorientasyon, halüsinasyon, ajitasyon, hafıza problemleri ile giden ensefalopati, konvülziyon, tremor, koma, periferik nörit (önce duysal, sonra motor kayıpla giden akson dejenerasyonu, simetrik duysal-motor polinöropati), Normokrom→anemi,→nötropeni, trombositopeni aplastik anemi, eritrositlerde bazofilik çizgilenmeler, disfaji, mukoza erozyonları, karın ağrısı, tübüler ve glomerüler hasar, oligüri, üremi, vazokonstrüksiyon ve *Raynaud* sendromu, akciğer, böbrek, hepatik anjiosarkom, mesane, prostat, cilt kanseri (IARC grup 1).[37,38] Cilt kanseri bazal veya skuamöz hücre tipindedir. ***Bowen*** hastalığı, kromozom aberasyonları, infant mortalitesi, spontan düşükler, erken doğumlar görülebilir.[39,40] **Tanı:** Mesleki maruziyet öyküsü, idrar arsenik düzeyi: akut maruziyeti değerlendirmenin en iyi yoldur. Sonuç "total arsenik" olarak gelir. Son 48 saat içinde deniz ürünü yendiyse, idrar As düzeyi 1000 µg/L'ye kadar yükselebilir.[41] As metabolize olduğu için eski maruziyet hakkında bilgi vermez.[41] İdrar As düzeyi ve kreatinini bakılması sonrası şelasyon tedavisi planlanabilir ve tedavi takibi için 24 saat idrar arsenik düzeyi takip edilir. **Kronik maruziyet**: 24 saatlik idrar As ya da spot As ve kreatinin ölçümü yapılabilir. **Tedavi:** Maruziyetin sonlandırılması, Arsin gazı ortamdan uzaklaştırılmalı, kurtarıcılar gaz maskesi takmalı Akut zehirlenmede: Arsin gazı ve arsenik zehirlenmelerinde tedaviye acil olarak başlanmalıdır, gecikmeler hastanın yaşamını tehdit edebilir. Cilt dekontaminasyonu, saçlar ve vücudun yıkanması.[33] GİS dekontaminasyonun da aktif kömür, kolestiramin işe yaramaz. Mide lavajı yapılmalıdır. As diyare yaptığından, katartikler verilmemelidir. Temel yaşam desteği; devamlı monitorizasyon, sıvı elektrolit dengesi, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), hemodiyaliz ve *exchange* transfüzyon yapılabilir.[42] Güncel tedavi şelasyondur.[32] İki ajan vardır: dimercaprol (*British Anti-Lewisite* [BAL]) ve mezo-2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA, *succimer)*. Üçüncü bir ilaç, unithiol (sodium 2,3-dimerkapto-1-propan sulfonat [DMPS]), ilk tercih değildir. ***FDA*** onayı alamamıştır.[32] Kronik zehirlenmede: kaynağın uzaklaştırılması önemlidir. Kronik maruziyette şelasyon tedavisinin yeri tartışmalıdır.[43] Seçilecek ajan DMSA olmalıdır.[32]

KADMİYUM (CD)

Ağızdan solunumla veya ciltte alınır. Akciğerde depolanma hızı partikül çapıyla ters orantılıdır.[44] Metal bağlayan bir protein olan metallothionine bağlanarak vücutta birikir. Birikimi başlıca karaciğer ve böbreklerde olur. Atılımı yavaştır, yarılanma ömrü 10 yılın üzerindedir. Başlıca idrarla, daha az olarak tükrük, feçes, saç ve tırnaklarla atılır.[6] Yeni oluşmuş Cd-oksit dumanlarının inhalasyonunda birikim maksimumdur.[6] Böbrek, kemik ve akciğerlerde hasar yapar. Böbreklerde detoksifikasyon kapasitesi aşıldığında; serbest kadmiyum tübüler hasar, interstisyel inflamasyon sonuçta fibrozis ve glomerüler hasar oluşturur.[45] 100-300 md/g Cd, böbrek tübüler hücrelerini hasarlar. **Akut zehirlenme bulguları**:[7] Daha nadirdir. Alım yoluna bağlı olarak akciğerler ve GİS'i etkiler. GİS yolla ise bulantı, kusma, salivasyon, diyare, abdominal kramplar olur.[7] Ölüm 24 saat içinde şok ve dehidrasyon sonucu görülür.[7] Metal dumanı ateşi: Kadmiyum oksit dumanına maruzi-

yetten kısa zaman sonra gelişen influenza benzeri bir sendromdur. Burun ve boğazda irritasyon, kuruluk, öksürük, baş ağrısı, halsizlik, titreme, ateş vardır. Genellikle kendiliğinden sonlanır.[6] Akut bronkopnömoni (kimyasal pnömoni): İlk aşaması metal dumanı ateşi gibidir. Birkaç saat sonra akut ÜSYE'na benzeyen semptomlar başlar; burun ve boğazda irritasyon, kuruluk, öksürük, başağrısı, baş dönmesi, halsizlik, ateş, göğüs ağrısı olur. Pulmoner ödem ve solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Akut maruziyetten günler sonra pulmoner ödeme bağlı ölüm görülebilir. Hayatta kalanlarda interstisiyel fibrozis ve amfizem gelişir.[6] **Kronik zehirlenme bulguları**:[7] Böbrekler ve kemik yapılar etkilenir.[45] Çoğu kişi günde 15 µg almaktadır. Ortalama GİS emilimi %5'tir. Nefropati: Klasik olarak fonksiyonel bozulma proksimal tüpleri etkiler ve tübüler tipte proteinüriye neden olur. Tübüler geri emilim kapasitesinde, en küçük değişiklikler, idrar beta 2-mikroglobulin düzeyinde belirgin artışlara neden olur.[45] Proteinüri geri dönüşümsüzdür. Daha ciddi vakalarda interstisyel böbrek hasarı ve böbrek taşları oluşabilir.[45] **Kadmiyumun indüklediği böbrek yetmezliğinin risk faktörleri:** İleri yaş, diyabet , demir eksikliği , osteoporosis ve osteomalazi , Kalsiyum metabolizması ve muhtemel kalsiyum kaybı ile ilişkili kemikte; osteomalazi, osteoporoz, spontan kırıklar, kemik kırıkları, kemik ağrıları; "***İtai İtai***" hastalığı (pirinçten geçiş) olur.[45] Böbrekteki tübüler hücrelerde kadmiyum birikmesi sonucu kalsidiolün kalsitriole aktivasyonunda azalma nedeniyle, sindirim yoluyla kalsiyum emiliminde azalma olmakta kemik mineralizasyonu bozulmakta sonuçta osteoporoz ve osteomalazi meydana gelmektedir. Nazal mukoza ülserleri, diş boynunda sarı renklenme, akciğer kanseri sıklığında artış. Prostat kanseri gelişimi diğer etkileridir. **Tanı:**[7] Geçmiş hastalık ve maruziyet öyküleri, akciğer ve böbrek toksinlerine maruziyet (sigara, silika, asbest, irritan gazlar), sorgulanmalı. Kadmiyuma mesleki maruziyette en önemli biyolojik materyal idrardır. Orta düzeyde artmış protein ekskresyonu, hafif metabolik asidoz, glukozuri, aminoasidüri, fosfatüri olur. **Kan kadmiyum düzeyi:** Son birkaç aydaki Cd maruziyetinin göstergesidir. <0.5 µg/L olmalıdır. İdrar kadmiyum düzeyi: Kümülatif kadmiyum maruziyetini gösterir. Kadmiyum/kreatinin oranına göre dilüsyon ayarlanarak idrar kadmiyumu hesaplanmalıdır.[46] Kesin diagnostik bir sınır olmamakla beraber genellikle >5 nmol Cd/mmol kreatinin anlamlı kabul edilir. Böbrek hasarı yoksa, vücut Cd miktarının aynısıdır. <2 µg/L olmalıdır. **Tedavi:** [7] Spesifik tedavi yoktur.[47] Kronik Cd zehirlenmesinde ditiyokarbamatların etkili olacağı düşünülmektedir. **Antidot tedavisi:** EDTA; normal dozu 500mg Ca^{2+} EDTA'dır, 24 saat içinde iv infüzyon yoluyla 50 mg/kg glutatyon ile kombine, 12 gün uygulanır. Kadmiyuma maruziyetten hemen sonra (yeni metallothiein sentezinden önce) thiol grubu içeren dimerkaprol, penisilamin gibi şelatörlerin verilmesi, idrarda atılımı hızlandırır. Zehirlenme durumunda 4 saat içinde BAL tedavisine başlanmalıdır. Ülkemizde kabul edilen ortam sınır değeri; kadmiyum ve çözünebilen bileşikleri için, 0.2 mg/m^3, Kadmiyum oksit için 0.1 mg/m^3'dür.[6]

KAYNAKLAR

1. Dickson RP, Luks AM. Toluene toxicity as a cause of elevated anion gap metabolic acidosis. Respir Care. 2009;54(8):1115-7.
2. Ford JB, Sutter ME, Owen KP, Albertson TE. Volatile substance misuse: an updated review of toxicity and treatment. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46(1):19-33.
3. Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: a review. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(5):479-89.
4. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon TG, Young RJ, Okun AH, et al. Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. N Engl J Med. 1987;316(17):1044-50.
5. Struzyńska L, Walski M, Gadamski R, Dabrowska-Bouta B, Rafałowska U. Lead-induced abnormalities in blood-brain barrier permeability in experimental chronic toxicity. Mol Chem Neuropathol. 1997;31(3):207-24.
6. Berk M, Ünal NB, Ergun AR, Vidinli N, Kaplan E. Kimyasal etkenlere bağlı hastalıklar. Meslek Hastalıkları ve İş ile İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. Türkiye'de İş Sağlığı ve Güvenliği Koşullarının İyileştirilmesi Projesi; 2020. p.29-127.
7. Şardaş S, Beceren A. Metal zehirlenmeleri. Ulusoy H, editör. Zehirlenmeler Yeni Akıl Notları. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2019. p.653-65.
8. Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, et al. Recommendations for medical management of adult lead exposure. Environ Health Perspect. 2007;115(3):463-71.
9. ATSDR [İnternet]. Toxicological profiles. Erişim linki: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=96&tid=22 (erişim tarihi:15.05.2020)
10. Goldman RH, Weissmann L. A Diagnosis to chew on. N Engl J Med. 2019;381(5):466-73.
11. Ni Z, Hou S, Barton CH, Vaziri ND. Lead exposure raises superoxide and hydrogen peroxide in human endothelial and vascular smooth muscle cells. Kidney Int. 2004;66(6):2329-36.
12. Lanphear BP, Rauch S, Auinger P, Allen RW, Hornung RW. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. Lancet Public Health. 2018;3(4):e177-e84.
13. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: an update. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017;54(7-8):506-28.

14. Wright RO, Schwartz J, Wright RJ, Bollati V, Tarantini L, Park SK, et al. Biomarkers of lead exposure and DNA methylation within retrotransposons. Environ Health Perspect. 2010; 118(6):790-5.
15. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC, et al. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. Neurology. 2006;67(9):1556-62.
16. Eum KD, Korrick SA, Weuve J, Okereke O, Kubzansky LD, Hu H, et al. Relation of cumulative low-level lead exposure to depressive and phobic anxiety symptom scores in middle-age and elderly women. Environ Health Perspect. 2012;120(6):817-23.
17. Khalil N, Morrow LA, Needleman H, Talbott EO, Wilson JW, Cauley JA. Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort. Neuropsychology. 2009;23(1):10-9.
18. Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, Saint-Hilaire MH, Sudarsky L, Simon DK, et al. Association of cumulative lead exposure with Parkinson's disease. Environ Health Perspect. 2010; 118(11):1609-13.
19. Weuve J, Press DZ, Grodstein F, Wright RO, Hu H, Weisskopf MG. Cumulative exposure to lead and cognition in persons with Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(2):176-82.
20. Ruha AM. Recommendations for provoked challenge urine testing. J Med Toxicol. 2013;9(4):318-25.
21. WHO. Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118. Geneva: World Health Organization; 1991.
22. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med. 2003; 349(18):1731-7.
23. Elinder CG, Friberg L, Nordberg GF, et al. Biological Monitoring of Metals. Geneva: World Health Organization; 1994.
24. Bluhm RE, Bobbitt RG, Welch LW, Wood AJ, Bonfiglio JF, Sarzen C, et al. Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers. Part I: history, neuropsychological findings and chelator effects. Hum Exp Toxicol. 1992;11(3):201-10.
25. United States Department of Labor [İnternet]. Occupational safety and health administration. Safety and health topics: mercury. Erişim linki: https://www.osha.gov/SLTC/mercury/index.html (Erişim tarihi eklenmelidir.)
26. Sue Y. Mercury. In: Hoffman RS, Howland M, Lewin NA, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
27. Sauder P, Livardjani F, Jaeger A, Kopferschmitt J, Heimburger R, Waller C, et al. Acute mercury chloride intoxication. Effects of hemodialysis and plasma exchange on mercury kinetic. J Toxicol Clin Toxicol. 1988;26(3-4):189-97.
28. United Nations Environment Programme. Global Mercury Supply, Trade and Demand. Geneva, Switzerland: 2017.
29. Li SJ, Zhang SH, Chen HP, Zeng CH, Zheng CX, Li LS, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(3): 439-44.
30. Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB, Siegler RW, Blayney MB, Hochberg F, et al. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. N Engl J Med. 1998;338(23):1672-6.
31. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 2004;114(3):584-91.
32. Mundy SW. Arsenic. In: Hoffman RS, Lewin NA, Howland MA, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: Mcgraw-Hill Education; 2015. p.1169.
33. Environmental Protection Agency. Arsenical pesticides. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 6th ed. Washington, DC: 2013. p.277.
34. Beckman KJ, Bauman JL, Pimental PA, Garrard C, Hariman RJ. Arsenic-induced torsade de pointes. Crit Care Med. 1991;19(2):290-2.
35. US Environmental Protection Agency [İnternet]. Technology transfer network air toxics. Erişim linki: https://www.epa.gov/haps/health-effects-notebook-hazardous-air-pollutants (erişim tarihi: 15.05.2020)
36. Uede K, Furukawa F. Skin manifestations in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning incident. Br J Dermatol. 2003; 149(4):757-62.
37. Santra A, Das Gupta J, De BK, Roy B, Guha Mazumder DN. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. Indian J Gastroenterol. 1999;18(4):152-5.
38. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. Br Med Bull. 2003;68:167-82.
39. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, et al. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. Am J Epidemiol. 2006;163(12): 1138-48.
40. Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. Environ Health Perspect. 2001;109(6):629-31.
41. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, et al. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. JAMA. 2008;300(8):915-23.
42. Lai MW, Boyer EW, Kleinman ME, Rodig NM, Ewald MB. Acute arsenic poisoning in two siblings. Pediatrics. 2005;116(1):249-57.
43. Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. J Med Toxicol. 2013;9(4):347-54.
44. ATSDR. Toxicological Profile for Cadmium. US Department of Health and Human Services; 2008.
45. Up1 WHO. Cadmium. Environmental Health Criteria. WHO, Geneva, 1992. p.280.
46. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. Scand J Work Environ Health. 1998;24 Suppl 1:1-51.
47. Up11 Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, et al. Cadmium and Health: A toxicological and epidemiologic appraisal, CRC Press, Boca Raton, FL 1986. Vol Vol II: Effects and Response, p.307.