

Ağır Metallerin Özellikleri ve Etki Yolları

*Uzm. Dr. Ayper BOĞA**

Metallerin birçoğunun karsinojenik potansiyeli vardır. Metal karsinogenezisinin endojen reaktif oksijen çeşitlerinden oluştuğunu ve çeşitli karsinojenik metal bileşiklerinin hidrojen peroksit varlığında oksidatif DNA hasarına sebep olduğu bulunmuştur. Metaller sadece karsinojen olarak değil, aynı zamanda ko-karsinojen olarak – karsinojenik kimyasalları aktive ederek etki etmektedir. 1970'lerde araştırmacılar biyolojik elementlerle toksik metallerin benzer kimyasal ve fiziksel özellikleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bundan sonra gittikçe artan şekilde bu maddelerin karşılıklı etkileri çalışılmaya başlanmıştır. Karşılıklı etkiler çinko, bakır, demir, selenyum, kalsiyum ile toksik elementler arasındadır¹.

Kanserojen olarak etki gösteren birçok bileşiğin DNA'ya zarar verdiği bilinmektedir. Zarar gören DNA'ya sahip hücreler bölündüğü zaman mutant hücreler üretir. Bazı kimyasal maddeler DNA alt birimlerine bağlanarak özel bileşikler (adduct) oluşturabilirler. Bu oluşan bileşikler DNA onarım mekanizmaları sayesinde uzaklaştırılabilirler. Fakat bazen bu bileşikler kalıcı bir şekilde bağlanabilir ve hücre bölündüğü zaman yanlış translasyona uğrayarak mutant hücrelerin oluşumuna yol açabilir. İnsanlarda metal bileşiklerinin karsinojenik riski Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından değerlendirilmiştir. Somatik hücrelerdeki mutasyonlar ile kansere sebep olan olaylar arasındaki ilişki uzun süreden beri bilinmektedir. Kanserojen maddelerin birçoğunun mutajen, mutajen maddelerin birçoğu da karsinojen olduğu saptanmıştır^{1, 2}. Son yıllarda toksik metallerle esansiyel elementler arasında karşılıklı etkilerin olduğu ortaya atıldıktan sonra birçok

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ADANA

çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda vücuda giren yabancı maddelere karşı vücudun birçok koruyucu mekanizması olduğu bulunmuştur. Bu etkiler kalsiyum düzenlenmesi, metalotioneinler, ısı-şok proteinleri, stresle aktive olan protein kinazlar, monooksijenaz sistemi, glutatyon sistemi ve vitamin E üzerinden gerçekleşmektedir.

Metaller Domingo tarafından 4 gruba ayrılmıştır³:

1. Çevrede geniş oranda bulunan ve en fazla toksisiteye neden olan metaller

Argon (Ar), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb), Cıva (Hg)

2. Esansiyel iz metaller

Krom (Cr), Kobalt (Co), Mangan (Mn), Selenyum (Se), Çinko(Zn)

3. Biyolojik önemi olan diğer metaller

Nikel (Ni), Vanadyum (Va)

4. Farmakoloji ile ilgili metaller

Alüminyum (Al), Kalsiyum (Ca), Lityum (Li).

Bu metallerden *kadmiyum, nikel, kobalt, çinko ve magnezyum'un* vücuda alınma yolları, kullanım alanları ve etki mekanizmaları aşağıda sunulmuştur.

Kadmiyum

Kadmiyum doğada kadmiyum sülfat ve sülfid, kadmiyum oksit, kadmiyum klorür şeklinde ve genelde çinko, bakır ve kurşun madenleriyle birlikte ince partiküller halinde bulunur (10 µmol/L'den az). Atmosferde ana kimyasal tür CdO olmasına rağmen diğer kadmiyum tuzları da bulunabilir⁴⁻⁹.

Vücuda alınma yolları

Fizyolojik olarak non-esansiyel bir metaldir. İnsan ekolojisi açısından kadmiyumun alınma yolları çeşitlidir:

- *Havadan solunumla*: Solunum havasında 0,1-0,5 µg Cd/m³ düzeyinde bulunması halinde akciğerler için önemli tehlike gösterir. Günde 20 sigara içen bir insan 2-4 µg Cd almaktadır. Besinlerle, sigara ve hava yolu ile günde yaklaşık 18-200 µg kadmiyum alındığı hesaplanmıştır⁴⁻⁸.

- *-Bitkiden, hayvandan yiyecekler*: Asitli topraklar (asit yağmurları) besin içeriğindeki kadmiyum derişimini artırır⁹.
- *-Sudan içecekler*: İçme suyundaki sınır değeri 0,006 mg/L' dir⁷.

Kullanım alanları

Otomotiv ve metal endüstrisinde kullanılmaktadır. Kadmiyum özellikle deniz ve alkali ortam korozyonuna karşı mukavemeti nedeniyle demir, çelik, pirinç ve alüminyum kaplamasında kullanılmaktadır. Kadmiyum kaplamaları elektrik, elektronik, otomotiv ve uzay sanayinde çok yaygındır. Kadmiyumun en önemli kullanım alanı *Ni-Cd, Ag-Cd, Hg-Cd pilleridir*. Normal Ni-Cd pilleri günlük hayatta kullanılan elektronik cihazlarda, büyük kapasiteli olanları ise uçak ve gemilerde geniş bir tüketim alanı bulmuştur. Kadmiyumun yoğun olarak kullanıldığı diğeri bir alan da boya endüstrisidir. Kadmiyum bunlardan başka stabilizatör olarak plastik ve sentetik elyaf sanayinde, televizyon tüpleri ve floresan lamba yapımında, nükleer reaktör kontrol sistemlerinde ve alaşımlarda kullanılmaktadır. Pencere profilleri sıkça kadmiyum ile sağlanmaktadır. ***Plastiklerde kadmiyum kullanımı, çevresel nedenlerden dolayı İsveç'te yasaklanmış, İsviçre'de ve Avrupa Birliğinde sınırlandırılmıştır***. Kadmiyumlu toza maruz kalma, aerosol üretilen yerde çalışanlarda, maden cevheri rafinesinde, elektrot kaplama, kaynak ve pigment üretimi, plastik stabilizatör ve batarya yapımında çalışanlarda kadmiyuma bağlı akciğer hastalıkları görüldüğü belirtilmiştir⁸.

Etki mekanizmaları

Kadmiyum'un insanda karsinojen etki yaptığı 1976 yılında gösterilmiş ve 1993 yılında, IARC (International Agency for Cancer Research) tarafından Tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır⁹. Meslek gereği kadmiyum'la karşılaşma prostat, deri, akciğer, özofagus, burun kanserlerine neden olmaktadır. Aslında kadmiyum bileşiklerinin hepsi potansiyel olarak insanda karsinojendir ama belli hedef bölgelerin karsinojeniteye duyarlı olması sıklıkla tür, ırk, yaş ve cinsiyetle ilişkili olmaktadır²⁷.

Kadmiyumla indüklenmiş karsinojenik mekanizmanın kesin işlergesi tam açıklanamamıştır. Kadmiyum, memeli hücrelerinde sitotoksiste, kromozomal anomali ve mutajeniteye neden olmaktadır. Kadmiyumla indüklenmiş karsinojenite, direkt veya indirekt yolla DNA ile bağlantılıdır. Direkt ilişki kadmiyumla DNA arasında kovalent bağlanmayı gerektirirken indirekt ilişki DNA' da oksidatif hasar, hücreler içinde hücresele oksidanlarında artma, ve bu da serbest radikallerde artma meydana getirmektedir. İndirekt ilişkinin, aynı zamanda DNA onarım işlergesi, DNA-protein ve DNA-amino asit çapraz bağı formasyonu aracılığı ile olduğu ileri sürülmektedir^{11, 16-17,28}.

Kadmiyum yumuşak metaldir ve proteinlerde tercihen sülfidril gruplarına ve DNA fosfatlarından çok DNA bazlarına bağlanır. Kadmiyumun hücresele toksisitesi, Cd-DNA bağlanma aracılığı ile sülfidril ihtiva eden proteinlerin inhibisyonuna ve reaktif oksijen çeşitlerinin indüklenmesine neden olur^{11, 16-17,28}.

Ayrıca kadmiyum indirekt olarak antioksidan düzeyini azaltmakta ve intrasellüler hidrojen peroksit artışı görülmektedir. Hidrojen peroksit artışı demir/bakır aracılı redoks reaksiyonlarını kataliz etmekte, oluşan serbest radikaller DNA çapraz bağı yapmakta ve lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir. Kadmiyum' un serbest radikal ürettiği görülmemiş ancak uygulamadan hemen sonra dokularda lipid peroksidasyonu artmıştır¹⁰. Kadmiyum teratojenitesi ve onunla ilgili metallothionein (MT) gen ekspresyonu, gebeliğin ortasındaki fare embriyolarında incelenmiştir. Yazarlara göre; gebeliğin 10. gününde teratojenik dozda kadmiyum uygulaması (50 µmol Cd/kg) MT-mRNA oluşumunu indüklememiştir. Kadmiyum (µmol/L düzeyinde) MT-mRNA'yı çinkodan 10 kat fazla indüklemiştir. MT vücutta çok düşük düzeyde bulunmaktadır. Fakat kadmiyum ve çinko gibi ağır metallerin mikromol düzeyinde MT transkripsiyonu hızla artar. MT'nin ayrıca glukokortikoid hormon ve inflamatuvar ajanları da indüklediği saptanmıştır¹⁹⁻²⁹.

FETAX (Frog Embryo Teratogenesis Assay: Xenopus)'la kadmiyum' un embriyotoksitesine bakılan bir çalışmada kadmiyum' un teratojenik olduğu ve doza bağlı barsak anomalisi, oküler anomali gibi malformasyonlar oluşturduğu gözlenmiştir²⁰.

Kadmiyum'un etkilerini Casalino ve ark.²⁷ şu şekilde özetlemişlerdir:

1. Membran yapı/fonksiyon değişimi,
2. Antioksidan enzimlere karışma,
3. Tiol proteinlerde değişim,
4. Enerji metabolizmasında inhibisyon,
5. DNA yapısında değişim ve
6. Stres genlerinin ekspresyonunun indüklenmesi ve bazı enzimatik aktivite etkilerinde önemli rol oynamasıdır.

Kadmiyum, aynı zamanda transkripsiyon faktörlerinden çinko parmak motifi içinde çinkonun yerini alır. Çünkü kadmiyum fizyolojik koşullar altında redoks aktif değildir²⁷. Fort ve ark. yaptığı bir çalışmada kadmiyuma çeşitli yollarla maruz kalmış memeli testis ve ovaryumunda kadmiyum birikimini araştırırken kontrol grubunda da testis ve ovaryumda birikim olduğu göstermişlerdir²².

Nikel

Gümüşi beyaz renkli sert bir metaldir. Nikel bileşikleri pratik olarak suda çözünmez. Suda çözünebilir tuzları klorür, sülfat ve nitrattır. Nikel biyolojik sistemlerde adenozin trifosfat, amino asit, peptid, protein ve deoksiribonükleik asitle kompleks oluştururlar.

Nikel yer kabuğunda 58-94 mg/kg arasında değişen oranlarda bulunur. Sudaki doğal nikel miktarı çok düşüktür. Amerika' da yapılan çalışmalarda bu miktar 4,8 µg /L olarak belirlenmiştir. Nikel miktarı kayalarda 2-60 mg/kg, çiftlik toprağında 5-500 mg/kg, Kanada ham petrolünde 0,29-76,6 mg/kg, kömürdeki nikel oranı ise 2 g/kg olarak saptanmıştır⁵.

Atmosferdeki nikel oluşum kaynaklarının başlıcasını fuel-oil ve bunun kalıntılarının yakılması, nikel madeninin işlenmesi ve rafine edilmesi, belediye

atık insineratörleri (atıkları yakıp kül haline getiren makine veya alet), kömürün yakılması sonucunda meydana gelen nikel sülfat emisyonu havadaki nikel sülfat emisyonunun %20-80' ini oluşturur. Avrupa' nın bazı ülkelerinde kentlerden uzak alanlarda 0-0,6 ng/m³, kent yakınında 9-50 ng/m³, kentlerde ise 60-300 ng /m³ nikel derişimleri gösterilmiştir ⁵.

Vücuda Alınma yolları

- *Solunum:* Dış ortam havasındaki nikel derişimi 10-20 ng/m³, günlük solunum kapasitesi 20 m³ kabul edilirse, bir insanın günlük olarak aldığı nikel miktarı kırsal bölgede 0,2 µg, kent havasında 0,4 µg olarak hesaplanır. Tütün kullanımı bu miktarı artırır. Günde iki paket sigara içen bir kişinin günde 3-15 µg nikel alması olasıdır ⁵. Solunum yolu ile günlük olarak alınabilecek nikel miktarı 0,05-5 mg limitleri arasında değişim gösterir. Nikel' in akciğerlerden emilimi hızla gerçekleşir ve akciğerlerde biriken partiküller yine buradan absorbe edilir ⁵.
- *İçilen su:* İçilen su da 5 µg nikel varsa bu sudan 2 L tüketen bir kişinin günlük alabileceği nikel miktarı 10 µg' dır ⁵.
- *Beslenme:* Genelde bitkisel besinler, hayvansal besinlerden daha fazla miktarda nikel içerir. Absorbe olan nikel ilk önce kan dolaşımına geçer. Normal şartlarda insan vücut sıvılarındaki nikel miktarı kanda 4,5 µg/kg, idrarda 2,7 µg/kg, akciğerde 7,4 µg/kg, böbrekte 13,6 µg/kg olarak belirlenmiştir. Emilen nikelin bir kısmı da saçta birikir. Fizyolojik stres ve çeşitli hastalıklar, nikel metabolizma kinetiğini etkiler ⁵.

Dünya Sağlık Örgütüne göre çeşitli hayvan ve bitki türlerinin yaşam süreçlerinde önemli bir eser element olan nikelin eksikliği ile oluşacak belirtileri hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. Absorbe olan nikelin atılması en fazla idrarla olur. Bunun yanısıra salya ve ter ile de atılım meydana gelmektedir. Emilmeyen nikel, gastrointestinal sistemden gaita ile atılır. Nikelin biyolojik yarılanma ömrü 17-53 saattir ³⁵.

Havadaki nikel bileşiklerinin solunması sonucunda, solunum savunma

sistemi ile ilgili olarak trakea tahrişi, immünolojik değişim, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünite baskısında azalma gibi anormal fonksiyonlar meydana gelir³⁰.

Deri absorpsiyonu sonucunda allerjik deri hastalıkları ortaya çıkar. Havada bulunan nikel uzun süreli karşılaşmanın insan sağlığına etkileri hakkında güvenilir kanıtlar saptanamamışsa da; nikel işinde çalışanlarda astım, burun ve gırtlak kanserlerine neden olduğu kanıtlanmıştır⁵.

Kullanım alanları

Nikel demir üretiminde, diğer metallerin alaşımlarında, metallerin elektrolizle kaplanmasında katalizör olarak, paranın basılması sırasında, bazı bataryalarda, elektronik aksam pillerinde, propilen ve renkli camların boyanmasında kullanılır⁵.

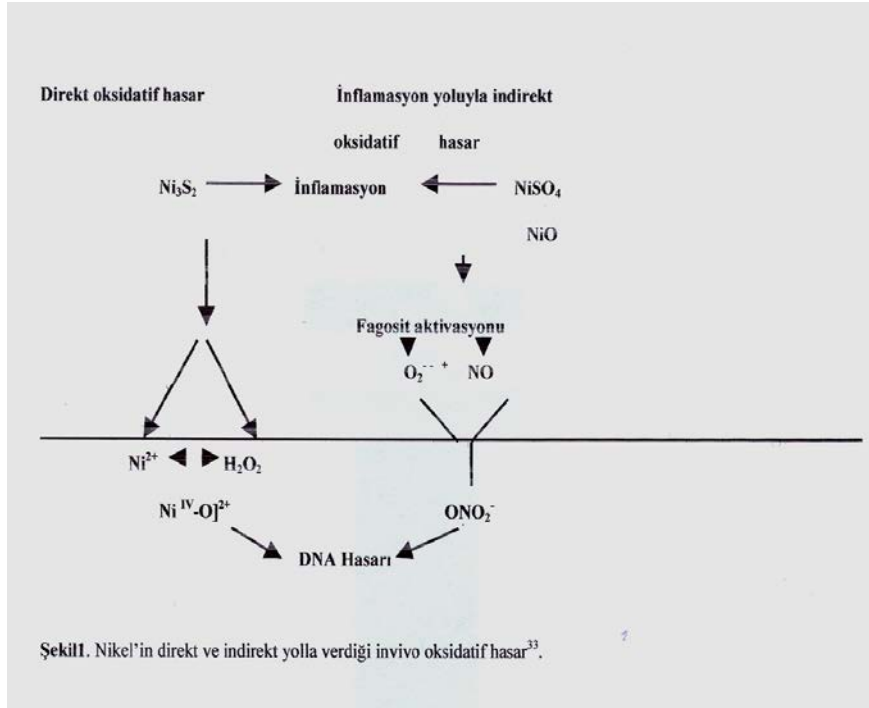
Etki mekanizmaları

Nikel bileşikleri, IARC tarafından Grup 1 insan karsinojenik ajanı olarak değerlendirilmiştir³¹⁻³².

Nikel'in direkt ve indirekt yolla verdiği in vivo hasar *Şekil 1'* de gösterilmiştir.

Nikel'in kanserojen etkisi nedeniyle güvenilirlik limitinin belirtilmesi mümkün değildir. İnsanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda suda eriyebilen nikel bileşiklerinin karaciğer ve burun kanserlerinin oluşumunda önemli olduğu ileri sürülmüştür³⁴.

Kanser hastalıklarında serum nikel derişimi artmaktadır. Nikel bileşikleri, insan ve kemirgenlerde güçlü karsinojen olmasına rağmen, zayıf mutajenik olduğu saptanmıştır. DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu transkripsiyonda aktif ve inaktif bölgelerde genom organizasyonunda önemlidir. Nikel bileşiklerinin DNA hiper-metilasyonuna, histon de-asetilasyonuna ve kromatin kondensasyonuna sebep olduğu belirtilmektedir³¹.



Kobalt

Kobalt 1737 yılında George Brandth tarafından bulunmuştur. Demir, nikel ve diğer metallerle birleştirilerek, "Alnico"adı verilen ve alışılmışın dışında manyetikleme gücüne sahip olan alaşımın eldesinde kullanılmaktadır³⁵.

Vücuda alınma yolları

Canlıların beslenmesinde de önem taşımaktadır. Kobalt B_{12} vitamininin merkez yapı taşıdır. Bu güne kadar bilinen en etkili biyokatalizördür. Günlük kobalt ihtiyacı $5 \mu g$ kadardır. Kobalt eksikliğinde anemi riski artar. Kobalt başlıca karaciğer ve sakatatlar, kırmızı et, istiridye ve balıkta bulunur. Kobalt ancak hayvansal ve mikrobiyolojik teknikle üretilen besinlerle alınabilir³⁵.

Kullanım alanları

Manyetik ve paslanmaz çelik eldesinde, jet türbinlerinde ve gaz türbin jeneratörlerinde kullanılan alaşımların üretiminde de kullanılır. Dayanıklı ve oksitlenmeye karşı dirençli bir metal olması nedeniyle elektrolizle kaplama işleminde ve porselen ve cam sanayilerinde kalıcı ve parlak mavi rengin üretilmesinde kobalt tuzları kullanımı yaygındır. Kanser tedavisinde ⁶⁰Kobalt izotopu kullanılmaktadır³⁵.

Etki mekanizmaları

IARC' nin değerlendirmesine göre kobaltın insan için karsinojen etkisi vardır . Epidemiyolojik çalışmalarda kobalt içeren tozlu ortamda bulunan işçiler arasında akciğer kanseri riski anlamlı şekilde yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Toksikoloji Programı (NTP)' nin raporuna göre kobalt sülfid hayvanlarda kontrollere göre akciğer tümör insidansını önemli ölçüde artırmaktadır. Kobalt ayrıca DNA yarıklanmasında tüm bazları özellikle Guanin yerine Timini, Adenin yerine Sitozini daha fazla indüklemektedir. Kobalt H₂O₂ ile O²⁻ ve OH⁻ 'a kobalt-oksijen kompleksinde olduğu gibi reaksiyon vermektedir. Şelatörlerin varlığında ROS üretimi kolaylaşmaktadır. Son çalışmalarda kobaltın nöronal kültüre edilmiş hücrelerde mitokondriyal DNA hasarına yol açtığı bulunmuştur^{24, 36,37}. Ayrıca yapılan bir çalışmada, luteinizan hormon (LH) ekzositozunun kalsiyum kanal blokleri olarak kullanılan Cd²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺ ve Co²⁺ ile inhibe olduğu ve bu iyonların ekzositozun geç basamaklarında etki ettiği ileri sürülmüştür³⁶.

Çinko

Çinko birçok mineralde bulunur. Çinko filizleri önce karışık oksitler elde etmek üzere kavrulur sonra karbonla indirgenerek çinko ve kadmiyum metalleri karışımı elde edilir. Kadmiyum ve çinko damıtmayla ayrılır²³.

Vücuda alınma yolları

Çinko içme suyu, ıstiridye, kepek, buğday unu, ekmeke, salyangoz, ciğer, böbrek, dana-domuz-kaz eti, lahana, yılan balığı ve yengeçte bulunur⁵. Gebelikte annenin çinko eksikliği şiddetli ise çocukta akrodermatitis

enteropatica (nadir olarak görülen otosomal resesif kalıtsal bir hastalık) görülür. Bu hastalıkta timik atrofi, yüksek frekanslı bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar görülür. Erişkinde çinko eksikliği iskelet olgunlaşmasını geciktirir ve mineralizasyonu bozar. Ayrıca düşük doğum ağırlığı, doğum sonrası büyüme yavaşlığı, letarji, apati, hipoaktivite, hipokromik mikrositik anemi, pubertenin gecikmesi ve hücrel immünite anormallığı gibi fizyolojik fonksiyon bozuklukları yapar⁴¹.

Çinko biyolojisi için en büyük problem çinkonun vücutta depo sisteminin olmayışdır. Bu yüzden çinko alımı ve atımında bir denge olmalıdır. Çinkonun vücutta total içeriği 2-4 g' dır. Fakat plazma derişimi yalnız 12-16 µmol/L' dir. Çinko dominant olarak albumin'e bağlanır⁴¹.

Kullanım alanları

Çinko otomotiv, azotlu gübre, cam, çimento, metal, petrol, plastik-sentetik madde, termik enerji ve çelik endüstrisinde geniş oranda kullanılmaktadır. Bu nedenle atık sular bu nedenle çinko açısından incelenmelidir²³.

Etki mekanizmaları

Gen ekspresyonunda çinko regülasyonu için en önemli mekanizma organogenezis sırasında hücrel farklılaşmadır. Çinko prokaryotlarda ve ökaryotlarda transkripsiyondan sorumlu enzimler ve RNA polimeraz foksyonu için esansiyeldir. Yaklaşık olarak çinko 300' den fazla enzim ve protein için gerekli bir metaldir⁴².

Ökaryotlarda transkripsiyon faktörleri arasında DNA bağlama motif proteini genelde çinko parmaktır ve çinko iyonuna iki imidazol nitrojeni ve iki sistein sülfidril iyonlarını bağlanması yoluyla stabilize edilir. Çinko yokluğunda konformasyonel karışıklık olur ve domenler uzun süre DNA ile bağlı kalmaz. Çünkü Transkripsiyon Faktörleri (TF)' hücre regülasyonunda merkezi bir rol oynar⁴².

Çinko teratojenitesinin işlgesi için olası açıklama DNA sentezinin, aşırı miktarda çinko tarafından inhibisyonudur. Çinko' nun DNA polimeraz ve timidin

kinaz gibi birçok enzimin kofaktörü olması nedeniyle çinko derişimindeki hafif artış, DNA sentezini uyarmaktadır. Çinko'da büyük eksiklik ve fazlalıklar DNA sentezinde inhibisyona neden olur^{31,38, 39-40}.

Çinko immün sistem için esansiyel iz elementtir. Fakat aynı zamanda diğer organ sistemleri için de çok önemlidir. Memelilerde çinko eksikliği deri ve immün sistemde hayli etkilidir. Çinko eksikliği sendromu jeofaji-anemi, hipogonadizm-hepatosplenomegali, deri farklılaşmaları, büyüme ve mental gerilik olarak kendini gösterir. Diğer organ sistemleri için de çok önemlidir. Son yıllarda çinkonun çeşitli hücre sistemlerinde etkisi araştırılmıştır. Ekzojen olarak ilave edilen çinko in vivo ve in vitro kültür sisteminde çeşitli etkilere yol açmıştır⁴¹.

Magnezyum

Adını Manisa yakınlarındaki Magnesia antik şehrinden almaktadır⁴³. Toprakta değişik bileşikler halinde bulunur. Magnezyum çok hafif, havada parlak bir ışıkla yanabilen, beyaz bir madendir. Atom sayısı 12, atom ağırlığı 24,32' dir. Yoğunluğu 1,74 g/cm³ olan, 650°C'de eriyen ve 1200°C'de kaynayan gümüş beyazlığında katı maddedir. Kolayca dövülebilir, fakat çok dayanıklı olmadığı için tel haline getirmek güçtür. Kuru havadan etkilenmez, nemli havada ise oksitlenir⁴⁴.

Yeryüzü kabuğundaki magnezyum'un en fazla bulunduğu yer denizlerdir. Denizlerde magnezyum klorür olarak ortalama % 0,13 oranında bulunan magnezyum'un deniz yüzündeki derişimi iki misline yükselmektedir. Denizlerdeki magnezyum rezervi 1968 yılında dünyanın bilinen doğal manyezit yataklarının 700.000 katıdır. Göller ve yer altı tuz birikintilerinde önemli magnezyum rezervleri vardır⁴⁴.

Vücuda alınma yolları

Magnezyum vücudumuz için hayati önem taşıyan 11 mineralden biridir. Vücudumuzda yaklaşık 20-28 gr olan magnezyumun % 60'ı kemik ve dişlerimizde, %49 'u kaslarımızda bulunur. Geçmiş yıllara göre kişiler bu

minerali daha az olarak almaktadır. Çünkü sert su tüketimi gittikçe azalmaktadır ve insanlar daha çok hazır gıdalarla beslenmektedirler. İnsan vücudundaki magnezyumun % 65'i kemik ve dişlerdedir. Kalan %35 kan, doku ve diğer vücut sıvılarında yer alır. Vücuttaki özellikleri kalsiyuma benzer olup uygun bir beslenmede kalsiyum/magnezyum oranı 2/1 olmalıdır ⁴⁶. Kanda toplam magnezyumun % 1'i bulunmaktadır. Yaşamsal bir mineraldir. Bağırsaklardan çok zor emilir. Günlük gereksinim 300 mg kadardır. Fazla miktarda alınan magnezyum dışkı yumuşamasına neden olabilir. Gebelikte ve emzirme dönemlerinde ihtiyaç artar. 100 mg kadar daha fazla alınmalıdır. Vücuttaki enerji gerekli olan her yerde magnezyum gereklidir. Bitkilerde de klorfide yer alır ve güneşten gelen enerji fotonlarını tutar. Eksikliğinde kabızlık, kaslarda kramplar ve kasılmalar görülebilir ⁴³.

En büyük magnezyum kaynaklarımızdan birisi de içme sularımızdır. Normal olarak sulara 50-150 mg magnezyum olmalıdır. Suların tadını acımsı yaptığından magnezyumlu sular içmede tercih edilmez ve ciddi bir magnezyum kaynağımızı kendimiz uzaklaştırmış oluruz. Yapılan çalışmalarda sularında fazla magnezyum bulunan bölgelerde erkeklerin daha az miyokart infarktüsüne yakalandıkları gösterilmiştir ⁴³.

Çevre kirliliği sonucu asit yağmurları ve gübrelerinde etkisi ile topraktaki magnezyum barsaklardan emilemeyecek tuzlar haline gelmekte ve besinlerle alım azalmaktadır. Yeşil bitkilerde ve ette magnezyum bulunursa da kuruyemiş türlerinde daha çok bulunur ⁴³.

Kullanım alanları

Delanetherie 1795'lerde karbonat, sülfat, nitrat ve klorürlü bir seri magnezyum tuzları için manyezit terimini kullanmıştır ⁴⁴.

A.Brongmart ise aynı terimi magnezyum karbonat ve silikatlar için kullanmış, 1803 yılında "C.F.Ludwing Moravia"da tabii magnezyum ve 1808 yılında "D.L.G. Karsten" magnezyum karbonata "magnezit" adını vermiştir. Magnezitin, metalurjik işlemlerde refrakter olarak kullanımına ait ilk bilgiler

1866-1868 yıllarına aittir. 1890 yılında magnezit, Avrupa'da Bessemer ve açık fırınlarda astar olarak kullanılmaya başlanmıştır⁴⁵.

Etki mekanizmaları

Etkileri ve önemi son 20 yılda daha iyi anlaşılmış bir makro mineraldir. Vücut ağırlığının %0,05'i kadar bir miktarda bulunmasına karşın, vücudumuzda 300'den fazla biyokimyasal reaksiyonda rolü vardır. Magnezyum DNA üretimi, protein ve karbohidrat metabolizmalarına etkili enzimlerin etki yapabilmeleri için gereklidir. ATP molekülünün sitokrom sistemine taşıdığı enerjiyi serbestleştirir. Bu olay hücrelerin enerji üretiminde anahtar bir roldür. Magnezyum azlığı kardiyovasküler kalp hastalığı, yaşlanmada hızlanma ve kanser yapar. Magnezyum hücre siklusu ve apoptozis kontrolünde intrasellüler regülatör gibi davranır⁴⁷.

N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptör kanallarının eksternal magnezyum ile bloke olmasının önemli fizyolojik role sahip olduğuna inanılır. Magnezyum bağlama yerinin orijinal modeli, derin porlu bir kanalın sitoplazmik kısmına yakındır. Bununla beraber bu model çok fazla sorgulanabilir. NMDA reseptör kanalları kuvvetlice negatif yüklüdür. Sunulan model Mg bloğunun geniş oranda voltaja bağlı olduğu ve argiotoxin (ATX)'nin monovalan iyonlarla etkisi ile iyon blokajı olduğu görülmüştür⁴⁸.

Kaynaklar

1. Güven K, Biyokimyasal ve Moleküler Toksikoloji. I.Baskı, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Basımevi,1999.
2. Ames B, Mc Cann J, Yamasaki E, Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/Mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Res* 1975; 31: 347-364.
3. Domingo J. L, Developmental Toxicity of Metal Chelating agents. *Reproductive Toxicology* 1998; 12: 499- 510. 48.
4. Palta A, Kadmiyum. İnternetin renkli kimya web'i 2002; sayfa1-6.

5. Home Personalisation Discussions Search Site Map, Exposure standart cadmium and compounds. Contact HISTORY home >OHS Information >Databases >Exposure Standart 2002; 1-
6. TOX Probe. Cadmium and its compounds. Ten Carcinogens in Toronto, 1993; B- 27- 35.
7. EPA-Air Toxics Website. Cadmium Compounds. EPA Home >Technology Transfer Network >Air Toxics Website> Cadmium compounds 2002.
8. Teckcominco, Cadmium Compounds. Cadmium Metal Material Safety data Sheet 2001; 1-5.
9. IARC, Ninth Report on Carcinogens, Cadmium and Cadmium Compounds, Known to be human carcinogen, First Annual Report on carcinogens as Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens 1998; 1-8.
10. Misra M, Cadmium. Toxicology 1997; 117: 99-109.
11. Hayes R.B, Cadmium. Cancer Causes and Control 1997; 8: 374-380.
12. Jolibois L.S, Burow M E, Swan K F, George W J, Anderson M B, Henson M C, Effects of cadmium on cell viability, trophoblastic development and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells. Reproductive Toxicology 1999; 13: 473.
13. Waalkes P M, Cadmium carcinogenesis in review. Journal of inorganic Biochemistry 2000; 79: 241-244.
14. Hart B.A, Potts R J, Watkin R D, Cadmium Adaptation in the Lung a Double Edged Sword?. Toxicology 2001; 160: 65-70.
15. Brzoska M.M, Jakoniuk J M, Interaction between Cd and Zinc in the organism. Food and Chemical Toxicology 2001; 139: 967-980.
16. Rojas E, Herrera L A, Poirier L A, Ostrosky-Wegman P, Are metals dietary carcinogens? Mutation Research 1999; 443: 157-181.
17. Fang M Z, Kim D Y, Lee H W, Cho M H, Improvement of invitro two-stage transformation assay and determination of the promotional effect of cadmium. Toxicology in Vitro 2001; 15: 225-231.
18. Verougstrate V, Lison D, Hotz P, A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds. Mutation Research 2002; 511: 15-43.

19. Swapan K D, Sudhansu K D, Andrews G K, Cadmium Teratogenicity and its Relationship with Metallothionein Gene Expression in Midgestation Mouse Embryos. *Toxicology* 1990; 64: 89-104.
20. Sunderman F W JR, Plowman C M, Hopfer S M, Embriyotoxicity and Teratogenicity of Cadmium Chloride in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX procedure. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1991; 21 (6): 381-391.
21. O'Brien P, Salacinski H J, Evidence that the Reactions of Cadmium in the Presence of Metallothionein Produce Hydroxyl Radicals. *Arch Toxicol* 1998, 72: 690-700.
22. Fort D.J, Stover E L, Bantle J A, Dumont J N, Finch R A. Evaluation of a Reproductive Toxicity Assay using *Xenopus laevis*: Boric Acid, Cadmium and Ethylene Glycol Monomethyl Ether. *Journal of Applied Toxicology* 2001; 21: 41-52.
23. Küçükoğlu M, Zebra balığının (*Brachydanio rerio*) embriyolojik gelişimi üzerine kadmiyum klorür ve çinko klorür gibi çevre kirleticilerinin etkileri. Master Tezi, Çukurova Üniversitesi 1996, Adana.
24. Plowman M C, Grbac-Ivankovic S M, Hopfer S M, Sunderman W F, Malformations Persist after Metamorphosis of *Xenopus laevis* Tadpoles Exposed to Ni²⁺, Co²⁺, or Cd²⁺ in FETAX Assays. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1994; 14: 135-144.
25. Herkovits J, Perez-Coll C S, Herkovits F D, Cd uptake and Bioaccumulation in *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and environmental safety* 1998; 39: 21-26.
26. Verougstrate V, Lison D, Hotz P, A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds. *Mutation Research* 2002; 511:15-43.
27. Casalino E, Calzaretti G, Sblano C, Landriscina C, Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* 2002; 179: 37-50.
28. Z. Hossain, Huq F, Studies on the interaction between Cd²⁺ ions and DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2002; 90 : 85.
29. Rainbow P.S, Trace Metal Concentrations in Aquatic Invertebrates: Why and so what? *Environmental Pollution*, 2002; 120: 497-507.
30. Fort D J, Stover E L, Bantle J A, Finch R A, Linder G, Dumont J N, King M K, Phase III Interlaboratory Study of FETAX, Part 2: Interlaboratory Validation of an Exogenous Metabolic Activation System for Frog Embryo Teratogenesis Assay-Xenopus (FETAX). *Drug and Chemical Toxicology* 1998; 21(1):1-14.

31. Cangul H, Broday L, Salnikow K, Sutherland J, Peng W, Zhang Q, Poltaratsky V, Yee H, Zoruddo M A, Costa M, Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicology Letters* 2002;127:69-75.
32. Costa M, Sutherland J E, Peng W, Salnikow K, Broday L, Kluz T, Molecular biology of nickel carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2001; 222: 205-211.
33. Kawanishi S, Hiraku Y, Murata M, Oikawa S, The Role of Metals in Site-Specific DNA Damage with Reference to Carcinogenesis. *Free radical Biology & Medicine* 2002; 32 (9): 822-832.
34. TOX Probe. Nickel and its compounds. Ten Carcinogens in Toronto 1993; B- 27-35.
35. Doğan M. Sağlıklı Yaşamın Kimyası. *Popüler Bilim Dergisi* 2002; s: 32-34.
36. Davidson J.S, Franco S E, Millar R P, Stimulation by Mn²⁺ and Inhibition by Cd²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, and Co²⁺ Ions of luteining Hormone Exocytosis at an Intracellular Site. *Endocrinology* 1993; 132(6): 2654-2658.
37. Plowman M C, Peracha H, Hopfer M S, Sunderman F W, Teratogenicity of Cobalt Chloride in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX procedure. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1991; 11: 83-92.
38. *Xenopus care. What is Teratology?* Erişim: [http:// ucs. Byu.edu./teratology/whatis.html](http://ucs.Byu.edu/teratology/whatis.html).
39. Brando-Neto J, Stefan V, Berenice B, Mendonca M D, Bloise W, The essential role of zinc in growth. *Nutricion Research* 1995 ;15 (3): 335-358.
40. Falchuk K H, Zinc Transcription Factors in Cellular Differentiation and Organogenesis. *The journal of TraceElements in Experimental Medicine* 1998; 11: 89-102.
41. Sandstead H H, Zinc: Growth, Development, and Function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 2000; 13:41-49.
42. Falchuk K H, The molecular basis for the role of zinc in developmental Biology. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 188: 41-48.
43. www.diyetce.com/beslenme/vitaminler/magnezyum1.html
44. TE-TA LTD. ŞTİ, Magnezyum, manyezit ve magnezyum bileşikleri. Türkiye sınai kalkınma Bankası yayınları, kimya sektörü araştırması, Yayın no: Kimya 2 1979, Ankara.
45. Kümaş, Kütahya Manyezit İşletmeleri A.Ş, www.kumasref.com/urunler16.htm

46. Çakır R, Magnezyum metalinin Özellikleri. Kimya Okulu 2001.
47. Belle R, Mulner Lorillion, Marot J, Ozon R, A possible role for Mg^{2+} ions in the induction of meiotic maturation of *Xenopus* oocyte. *Cell Differ* 1986; 19: 253-61.
48. Ruppertsberg J P, Eberhard V, Schoepfer K and R, The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Seminars in The Neurosciences* 1994; 6: 87-96.

Yazışma Adresi:

Uzm.Dr.Ayper Boğa
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim dalı
Balcalı/ADANA