

Cıva Maruziyetinin Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerindeki Etkisi: Geleneksel Derleme

Effects of Mercury Exposure on Neurodegenerative Diseases: Traditional Review

Elif DURU¹

ORCID: 0000-0003-0934-9762

Hülya TEZEL YALÇIN²

ORCID: 0000-0002-1843-3424

Deniz Arca ÇAKIR³

ORCID: 0000-0002-6110-1775

Terken BAYDAR²

ORCID: 0000-0002-5497-9600

Pınar ERKEKOĞLU^{2,3*}

ORCID: 0000-0003-4713-7672

¹TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi, Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Corresponding author:

Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: erkekp@yahoo.com, erkekp@

hacettepe.edu.tr

Tel: 0532 515 14 00

Received date : 31.08.2023

Accepted date : 13.02.2024

DOI: 10.52794/hujpharm.1353188

ÖZET

Çevre kirliliği nedeniyle insanlar günlük yaşamlarında cıva da dahil olmak üzere çeşitli ağır metallere maruz kalmaktadır. Cıva doğada yaygın olarak bulunur ve termometrelerde, barometrelerde, diş dolgularında kullanılır. Toksik bir ağır metaldir ve farklı mekanizmalarla toksik etkileri olan üç farklı formda bulunur. Cıva veya maruz kalınması proteinlerin yapısında bozulma, reaktif oksijen türlerinde artma ve enzim inhibisyonu gibi çeşitli toksik etkilere yol açar. Nörodejeneratif bozuklukların, kusurlu protein yıkımı ve agregasyonu, oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu ile ilgili mitokondriyal işlev bozukluğu ve metal toksisitesi nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Cıva ve bileşiklerinin nörodejeneratif hastalıklara neden olduğuna dair çeşitli kanıtlar vardır. Cıva maruziyeti nedeniyle DNA parçalanması ve nöronların bütünlüğünün bozulması gibi toksik etkiler gözlenebilir. Nöronların ciddi şekilde hasar görmesi nöronal kayıplara neden olurken, nöronal kayıplar nörodejeneratif hastalıkların görülmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Bu derlemede, başlıca nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amyotrofik lateral skleroz ve multipl skleroz hastalıklarının cıva maruziyeti ile ilişkili olup olmadığı konusunda yapılan araştırmalar özetlenmiştir. Çalışmalar, cıva maruziyetinin başta Alzheimer hastalığı olmak üzere tüm nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Özetle, cıvanın nörodejenerasyon ve buna bağlı patolojik durumlar ile ilişkili olabileceği ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Cıva, Alzheimer hastalığı, Nörodejeneratif hastalıklar, Nörodejenerasyon

ABSTRACT

Due to environmental pollution, humans are exposed to various heavy metals, including mercury, in their daily lives. Mercury is common in nature and is used in thermometers, barometers, dental fillings. It is a toxic heavy metal and it exists in three different forms which has toxic effects through different mechanisms. Exposure to mercury causes degradation of proteins, increase in reactive oxygen species and enzyme inhibition. Neurodegenerative disorders are suggested to occur due to defective protein degradation and aggregation, mitochondrial dysfunction related to oxidative stress and free radical formation, and metal toxicity. There are various evidences that mercury and compounds cause neurodegenerative diseases. Because of mercury exposure, toxic effects such as DNA fragmentation and deterioration of the integrity of neurons can be observed. Severe damage to neurons results in neuronal loss, while neuronal loss makes it inevitable to observe neurodegenerative diseases. In this review, we summarized the studies about Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, which are the main neurodegenerative diseases linked to mercury exposure. Studies showed that mercury exposure may be associated with all neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease. In summary, it can be stated that mercury may be associated with neurodegeneration and related pathological conditions.

Keywords: Mercury, Alzheimer's disease, Neurodegenerative diseases, Neurodegeneration

1. Giriş

Cıva, M.Ö. 1500’lü yıllarda keşfedilen ve atom numarası 80 olan bir elementtir. İngilizce karşılığı “mercury” veya “quicksilver” olarak kullanılmaktadır. Bu ağır metal, Latince *hydrargyrum* (sulu/sıvı gümüş) sözcüğünden gelen “Hg” sembolü ile gösterilir. Doğada yaygın olarak vardır; gümüş renklidir ve oda sıcaklığında (25°C) sıvı halde bulunur. Kaynama noktası 356,73°C ve erime noktası -38,83°C olan Hg’nin yoğunluğu 13,534 g/cm³’tür. Hg’nin insan sağlığı üzerinde gösterdiği zararlı etkisi hangi formuna ve hangi yol ile maruz kaldığına göre değişir. Hg’nin doğadan insanlara ulaşması Şekil 1’de şematize edilmiştir [1].

Dünya’da bazı toplumlar genel nüfusa göre çok daha fazla miktarda balık ve deniz ürünü tüketmektedir. Sonuç olarak genel popülasyona göre çok daha fazla Hg kirliliğine maruz kalmaktadır [2, 3].

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile 1966 ile 2015 yılları arasında tam kan, kord kanı ve anne sütündeki toplam Hg düzeylerinde önemli bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Tam kan, kord kanı ve anne sütündeki toplam Hg düzeylerine yönelik olarak yapılan çalışmada en yüksek Hg düzeylerinin

Güney Amerika’da olduğu, onu Afrika ve Asya’nın izlediği tespit edilmiştir. En düşük toplam cıva seviyelerinin ise Avrupa veya Kuzey Amerika’dan seçilen biyolojik örneklerde gözlemlendiği belirtilmiştir. Çocuklarda ve yetişkinlerde Hg’ye maruz kalmanın özellikle de nörogelişim ve nörotoksisiteyle kesin tutarlı ilişkileri olduğu tespit edilmiştir. Geçmişteki metil cıva (MeHg) zehirlenmesi olgularını incelendiğinde, sinir sistemi hasarı belirtileri göstermeyen annelerin, ciddi malformasyonlara sahip bebeklerinin olduğu görülmektedir. Bu durum gelişmekte olan bir bebeğin sinir sisteminin, MeHg maruziyetine karşı yetişkin sinir sistemine göre daha savunmasız olabileceğini ifade etmektedir. MeHg’ye maruz kalan ve emziren annelerin bebekleri anne sütü yoluyla Hg’ye maruz kalabildikleri için emziren annelerin de bu konuda dikkatli olması önem taşımaktadır [2, 4].

Maternal maruziyet dışında günlük hayatta birçok endüstriyel faaliyet sonucunda da Hg’ye maruz kalınabilir. Hg kullanılan endüstriyel alanlardan bazıları Şekil 2’de özetlenmiştir [5-7].

2. Cıva Formları

Maruziyet yoluna bağlı olarak Hg’nin insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek organik Hg, inorga-



Şekil 1. Cıvanın doğadan çevreye ve insanlara geçişi [1-4].

nik Hg ve elementer Hg olmak üzere 3 formu bulunmaktadır.

2.1. Organik Cıva

Organik Hg bileşikleri, Hg ile metil, etil veya fenil grubu gibi organik fonksiyonel bir grubun karbon atomu arasındaki kovalent bağ sonucunda oluşur. Genellikle metil cıva (MeHg) ve etil cıva (EtHg) yapıları en sık karşılaşılan ve en tehlikeli Hg formlarıdır [8].

MeHg, insanların ve hayvanların maruz kaldığı en fazla ve en yaygın organik Hg şeklidir. Çevredeki MeHg ağırlıklı olarak toprakta ve suda bulunan mikroorganizmalar tarafından inorganik cıva iyonlarının metillenmesiyle oluşur [9]. MeHg, hücre membranından kolayca geçer. Yapılarındaki sülfidril bağları nedeniyle proteinler ile güçlü bağlar kurarak dokularda birikim gösterir ve bundan kaynaklı olarak da besin zincirinde kalıcıdır [10]. Kan-beyin bariyerini geçebildiği gibi plasentaya ve anne sütüne de geçebilmektedir [11]. Derin su balıklarında, ton balığı ve kılıç balığında yüksek konsantrasyonlarda biriktiği gösterilmiştir. MeHg toksik etkileri anlaşılmadan önce insektisit, antiseptik ve idrar söktürücü olarak kullanılmıştır [8]. MeHg özellikle büyük göllerde, Faroe Adaları'nda ve son zamanlarda Brezilya'daki Amazon ormanlarında belirlenen ve Grönland Eskimolarında saptanan önemli toksikolojik riske sahip bir çevresel kirleticidir [12].

Kontaminasyona uğramış deniz ürünlerinin tüketimiyle MeHg ve EtHg maruziyeti söz konusu olabilir. Organik Hg'ye maruz kalma durumunda en

yüksek oranda merkezi sinir sistemi etkilenir. MeHg, L-sistein amino asidi sayesinde kan-beyin bariyerine taşınır ve mikroglialar ile astrositler tarafından alınır [12]. Astrositlerdeki MeHg, sistein aminoasidinin kullanımının azalmasına neden olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna katkıda bulunur. Aynı zamanda MeHg, araşidonik asit üretimini tetiklemesinden kaynaklı olarak meydana gelen ROS miktarının artması ile nöral toksisiteye neden olabilmektedir. Buna ek olarak MeHg, yapısında tiyol ve sülfidril gruplarını içeren amino asit ve proteinle etkileşerek enzim inhibisyonuna sebep olur ve bunun sonucunda da nörotoksosite görülür [13].

Tiyomersal, 1930'dan bu yana mikrobiyolojik büyümeyi önlemek için prezervatif madde olarak aşılarda ve antiserumlar gibi biyoteknolojik ürünlerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tiyomersal insan vücudunda metabolize olarak EtHg ve tiyosalisilata parçalanır. Tiyomersalin otizm ile ilişkili olabileceğine dair çıkan tartışmalar sonucu artık aşılarda kullanımına son verilmiştir [8].

2.2. İnorganik Cıva (Hg⁺¹/Hg⁺²)

Doğada inorganik Hg'nin merkürük cıva (Hg⁺²) ve merküröz cıva (Hg⁺¹) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Merküröz cıva formundaki cıva klorür (HgCl₂), vücutta çok az emilir. Ancak, vücutta metalik Hg formunun elementer cıva (Hg⁰) ve merkürük cıvaya dönüştüğü düşünülmektedir [14]. Hg tuzları gibi merkürük Hg bileşikleri ise Hg'nin klor, kükürt veya oksijen ile kombinasyonundan kaynaklanır. Merkürük Hg diğer kimyasal elementlerle birleş-



Şekil 2. Cıvanın kullanıldığı endüstriler [2-4].

rek oldukça toksik ve aşındırıcı olan $HgCl_2$, kırmızı rengi nedeniyle boyalarda genellikle pigment olarak kullanılan cıva sülfür ve patlayıcı fünye olarak kullanılan cıva fulminat dahil olmak üzere farklı hallerde bulunabilir [15]. Merkürük Hg plasentada, fetal dokularda ve amniyotik sıvıda birikir; ancak, kan-beyin bariyerini etkin bir şekilde geçemez. Merkürük Hg'nin bir veya daha fazla amino asit taşıyıcı yoluyla taşındığı bildirilmiştir [15, 16]. Ayrıca, beyindeki merkürük Hg birikimin sisteme bağlanması yoluyla gerçekleştiği de gösterilmiştir [14]. Maruz kalınan inorganik Hg tuzları böbrekte birikerek böbrek hasarına neden olur. Bunun yanında, aşırı aşındırıcı etkisiyle gastrointestinal sistemde hasar oluşturur ve kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlara neden olur. Lipit çözünürlüğü düşük olduğundan kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçemez. Ancak, sürekli maruz kalınması durumunda nörolojik hasara neden olur [17].

Çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle $HgCl_2$ daha toksiktir. Elementer Hg, eritrositlerde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından Hg^{+1} ve Hg^{+2} formalarına okside olarak toksisite oluşturur [11]. İnorganik Hg'nin vücutta yarılanma süresi ($t_{1/2}$) yaklaşık 1-2 ay ve maruziyet koşullarına bağlı olarak letal dozu 1-4 gramdır [18].

2.3. Elementer Cıva (Hg^0)

Termometrelerde ve amalgam dolgularda oldukça sık kullanılan sıvı formdaki elementer (metalik) Hg, zayıf bir şekilde emilir ve çok az sağlık riski oluşturur. Hg^0 oda sıcaklığında sıvı halde bulunur ve kolayca atmosfere karışabilir. Buhar formuna geçerse, akciğerler tarafından kolayca emilir ve bu durumda toksisiteye neden olabilir [19]. Buharlaşan Hg'nin solunması durumunda merkezi sinir sistemi etkilenir. Çözünürlük özelliklerinden dolayı, Hg^0 yüksek oranda yayılabilir ve hedef organlara ulaşmak için hücre membranlarının yanı sıra kan-beyin bariyerinden ve plasentadan geçebilir. Kan dolaşımına girdikten sonra Hg, eritrositlerde ve dokularda katalaz ve peroksidaz aracılı oksidasyona uğrar ve emilimini sınırlayan bir süreç olan merküröz Hg ve merkürük Hg'ye dönüşür. Elementer Hg zehirlenmesi belirtileri olarak unutkanlık, görme bozuklukları, aşırı sinirlilik hali, kollarda ve bacaklarda titreme görülebilir. Kronik maruziyette ise karaciğer ve böbrek sorunları ile karşılaşmaktadır. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu düşük olmasına karşın deriden absorpsiyonu yüksektir. Solunan metalik Hg vücuda

girdiğinde kan dolaşımıyla bütün dokulara ulaşabilir. Beyne ulaşan Hg, beyin fazla miktarda lipit içermesinden kaynaklı olarak kolayca atılamaz. Letal dozu 10-60 mg/kg'dır [7, 20].

Maruz kalma yolları birbirinden farklılık gösteren Hg'nin 3 farklı formunun da meydana getirebileceği toksik etkiler ciddi boyutlardadır. Hg'nin bütün formları toksisiteye sebep olabilmektedir. Bu nedenle cıvaya bağlı zehirlenmelerin şiddeti Hg'ye maruz kalma yoluna ve maruz kalınan Hg formuna göre değişkenlik gösterebilmektedir [20].

3. Cıva Nörotoksitesinin Altında Yatan Moleküler Mekanizmalar

Hg'ye maruziyet sonucunda görülebilen toksik etkiler, Hg'nin proteinlerdeki sülfhidril grupları ile etkileşime girmesi sonucunda proteinin fonksiyonunun bozulması, hücre membranında değişiklikler ve enzim inhibisyonu oluşması, protein yapısının bozulması sonucunda proteinlerin immünolojik özellik kazanması ve B lenfositlerin çoğalması, lipofilik yapıdaki alkil Hg komplekslerinin lipidin bol olduğu dokulardaki proteinler ile etkileşime girmesi gibi farklı şekillerde oluşabilir [21, 22]. Proteinler ile etkileşime girme konusunda MeHg ve alkil Hg kompleksleri oldukça tehlikelidir. Proteinlerdeki sistemin aminoasidinde bulunan tiyol grupları (-SH) ile kovalent bağ kurarlar. Alkil Hg kompleksi -SH grubunda bulunan hidrojen (H) atomu ile yer değiştirir, kükürt (S) atomuna cıva bağlanır ve proteinin aktivasyonu durdurulur. Bunun sonucunda hücre membranı görevini yapamayacak hale gelir ve hücre membranından madde alışverişi engellenir. Yapısal bozulmalar sonucunda DNA hasarı görülür. Nöronların hücre bütünlüğü bozulur ve hücreler aktivitelerini gerçekleştiremez [22]. Ayrıca sülfhidril gruplarına bağlanma birçok reseptörü (örneğin; muskarinik, nikotinik ve dopaminerjik) ve hücre içi sinyalizasyonunu etkiler ve nöronlarda kalsiyum kanallarının blokajına yol açar [23]. İnorganik Hg, nöronal hiperpolarizasyon ile ilişkili olan dorsal kök gangliyonundaki gama amino bütirik asit A (GABA-A) reseptörlerindeki, klor kanallarının geçirgenliğini artırma yeteneğine sahiptir [24].

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda MeHg'nin sitotoksitesinin mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK), nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör ve PTEN/protein kinaz B (Akt)/cAMP yanıt elema-

ni bağlayıcı protein (CREB) yolağı ve otofaji gibi farklı yolların aktivasyonu aracılığıyla oluşabileceği gösterilmiştir. MAPK yolağı çeşitli hücre işlevlerinde önemli bir rol oynar ve fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyarılara yanıtı belirler. MAPK ailesi, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar 1/2 (ERK'ler 1/2), c-Jun N-terminal kinazlar (JNK'ler) ve p38 MAPK'ler gibi farklı yollardan oluşur. MeHg'nin bahsedilen 3 MAPK yolağını da etkinleştirdiği gösterilmiştir. Bunların arasında aktive edilmiş p38 MAPK'lerin çeşitli hücre hatlarında ekzojen ve endojen yollar aracılığıyla kaspaz kaskadını aktive ederek, MeHg kaynaklı apoptozda rol oynadığı sonucuna varılmıştır [25].

Gebelik sırasında, Hg'ye maruz kalmak fetüs için önemli bir risk oluşturmada ve kalıcı olabilecek sağlık sorunlarına neden olmaktadır. MeHg özellikle plasenta bariyerini geçer ve fetüste hemoglobine bağlanır [26, 27]. Hücre iskeletindeki temel proteinlerden biri olan tubulinin yapısındaki sülfhidril gruplarına bağlanarak mikrotübüllerin organizasyonunu inhibe eder. Bu da fetal beyinde hücre bölünmesini, farklılaşmasını ve göçünü etkileyerek hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olur. Gebelik sırasında Hg'ye maruz kalan bebeklerin sinir sistemlerinin klaıcı hasar gördüğü; doğumdan sonra ise, çocuklarda anormal beyin ve sinir gelişimi ile büyüme geriliği belirtilerinin görüldüğü rapor edilmiştir [28, 29].

Hg ayrıca oksidatif stresi ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu indüklediği gösterilmiştir; bu da kalsiyum homeostazında değişikliklere ve artmış lipid peroksidasyonuna neden olur [21, 24].

4. Cıva Maruziyeti ile İlgili Genetik ve Epigenetik İncelemeler

Genetik farklılıklar ve Hg toksisitesi ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, MeHg toksisitesini bireysel ve popülasyonların genetik farklılıklarının da etkileyebileceğini göstermektedir. Sitokrom P450 3A7 (CYP3A7) ve sitokrom P450 3A5 (CYP3A5) genlerinde polimorfizme sahip olan bebeklerin prenatal MeHg maruziyeti sonucunda nöropsikolojik gelişimlerinin etkilenebileceği belirlenmiştir [30, 31].

Gundacker ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, hem glutatyon S-transferaz tetra-1 (GSTT1), hem de glutatyon S-transferaz mü 1 (GSTM1) genlerini ekspres etmeyen kişilerde saç Hg düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir [32].

Woods ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, çocukların özellikle de Hg maruziyeti açısından, yetişkinlere kıyasla daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu ifade etmektedir. Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), koproporfirinogen-III oksidaz (CPOX), katekol-O-metil transferaz (KOMT) ve serotonin taşıyıcı bağlantılı promotör bölge (5-HTTLPR) gibi genlere sahip yetişkinlerde Hg maruziyeti sonucunda nörodavranışsal bozukluklar gözlenmediği, ancak bu genotipe sahip çocuklarda, benzer Hg maruziyet seviyelerinde karşılaştırılabilir nörodavranışsal bozukluk gözlenmediği belirtilmiştir. Olumsuz nörodavranışsal etkiler yalnızca gen modifikasyonlarına sahip çocuklar arasında görüldüğünden bu etkilerin altında gen-Hg etkileşimlerin yattığı varsayılmaktadır. Bu kapsamda, Hg'nin dopaminerjik, serotonerjik ve diğer nörolojik süreçleri doğrudan etkilediği ve oluşabilecek nörotoksitenin nörolojik yolların gelişimine aracılık eden veya kolaylaştıran genetik varyantlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [33].

Epigenetik değişiklikler, DNA dizilerini değiştirmeden genlerin nasıl ifade edildiğini kontrol eden kromatin yapısındaki edinilebilir fenotipik varyasyonlardır. Beslenme ve ağır metal toksisitesi gibi çeşitli çevresel faktörler tarafından indüklenebilen bu değişiklikler; DNA metilasyonu, histon proteinlerinin amino terminallerindeki post-translasyonel modifikasyonlar ve kodlamayan RNA'lar (ncRNA) tarafından meydana getirilir [33, 34]. MeHg'ye maruz kalmanın, hipokampus ve *dentat girustaki* BDNF seviyesinde bir azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın nörogenezin azalması, nöroinflamasyon, serotonerjik sistemdeki değişiklikler ve hipokampustaki CREB aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. MeHg ayrıca BDNF geninin kromatin yapısını etkileyerek, BDNF gen ifadesini de değiştirir. MeHg, BDNF promotör bölgesi üzerinde, DNA hipermetilasyonuna, artan histon H3-K27 trimetilasyonuna ve promotör IV'teki H3 asetilasyonunun azalmasına neden olur. Diğer taraftan, MeHg'nin, *dentat girustaki* BDNF mRNA seviyesini de azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [34-36].

5. Cıva Maruziyetinin İzlenmesi

Hg düzeylerinin rutin olarak izlenmesi çevre ve insan sağlığının korunması açısından önemlidir. Atomik absorpsiyon/emisyon spektroskopisi (AAS/AES), atomik floresan spektroskopisi (AFS), elekt-

rokimya, kromatografi, indüktif olarak eşleşmiş plazma-atomik emisyon spektrometrisi (ICP OES), indüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS) gibi cihazlar, farklı ekolojik ve biyolojik örneklerde Hg düzeylerinin izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin çoğu oldukça düşük deteksiyon limitlerine ve seçiciliğe ulaşmıştır. Ancak, Hg ölçümlerinde karmaşık ve pahalı cihazların gerekliliği, karmaşık numune ön işleme prosedürleri ve analiz zorluklarının yanı sıra zaman alıcı işlemler ve cihazların taşınabilir olmaması gibi dezavantajlar bulunmaktadır [37, 38]. Son yıllarda, Hg düzeylerinin örnekleme yerinde ve düşük maliyetli tespitini amaçlayan küçük organik kromoforlar veya floroforlar, konjuge polimerler, oligonükleotidler, DNAzimler veya G-kuadrupeks gibi moleküler temelli çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu problemler Hg düzeylerini ölçmek için alternatif araçlar sağlanmasına rağmen, Hg'nin suda çözünürlüğünün az olması, diğer metal iyonlarına karşı düşük seçicilik ve rutin yöntemlere kıyasla nispeten yüksek tespit limiti gibi birçok dezavantaja sahiptir. Ayrıca, bu yöntemlerin gerçek örneklerle ve özellikle de karmaşık matrislerde uygulanması ile oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır [37]. Bu eksikliklerin üstesinden gelmek için doğrudan cıva analizörleri, nano yapı tabanlı sensörler, kemosensörler ve biyosensörler gibi birçok alternatif yaklaşım geliştirilmiştir. Bu basit yöntemler, Hg²⁺'nin eser miktarlarını kolay taşınabilir cihazlarla ve uygun maliyetli bir şekilde tespitini sağlayabilir. Bu yöntemler arasında doğrudan cıva analizörü ileride en sık tercih edilebilecek cihazlar arasında yer alabilir. Kullanımı kolaydır; numune hazırlama gerektirmediğinden analiz süresi kısadır ve katı, sıvı ve gazlar dahil olmak üzere farklı numuneler için uygun olduğu ifade edilmektedir [38-41].

6. Nörodejeneratif Hastalıklar ve Cıva

Nörodejeneratif bozukluklar, temel olarak insan beynindeki nöronları etkileyen karmaşık ve önemli tıbbi sorunları karakterize eder. Merkezi sinir sistemi bozukluklarına yol açan bu tür durumlar, nöronların ölümü de dahil olmak üzere nöral dokuların ilerleyici kaybıyla sonuçlanır [42]. Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH), amiotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığı ve multipl skleroz (MS) nörodejeneratif hastalıklardan başlıcalarıdır. Yapılan çalışmalar bu nörodejeneratif bozuklukların kusurlu protein yıkımı ve agregasyonu, anormal protein dinamikleri, oksidatif stres ve

ROS oluşumu sonucu mitokondriyal işlev bozukluğu, metal toksisitesi ve pestisitlere maruziyete bağlı olarak ortaya çıktığını göstermektedir [43]. Literatürde cıva maruziyeti sonucunda meydana gelen ROS ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda bitkisel kaynaklardan elde edilen fenolik asit, flavanoid, polifenol, karotenoid ve tokokromanol yapısındaki bileşiklerin yararlı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [44]. Bitkisel kaynaklardan elde edilen berberin, klorojenik asit, kurkumin, galantamin, luteolin, kuersetin, α -tokoferol gibi bileşenlerin dışında selenyum ve etilen diamin tetraasetik asitin (EDTA) de faydalı olabileceği ifade edilmektedir. Ancak, nörodejeneratif hücre ölümü veya nöral dokuda meydana gelen ciddi hasar sonrasında nöronların kendi kendini onaramamaları nedeniyle, nörodejeneratif bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıkların kesin tedavileri bulunmamaktadır [44-46].

6.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı 65 yaş ve üzeri insanların büyük bir çoğunluğunu etkileyen ilerleyici serebral bozulmaya yol açan bir hastalıktır. Beyinde en çok etkilenilen kısımlar entorhinal korteks, hipokampus ve *locus coeruleus* bölgeleridir. AH, oksidatif hasar sonucunda nöral hasarın artması ve hızlanmasıyla gözlemlenen nörodejenerasyon ve inflamatuvar süreçler gibi birçok nedene bağlı olarak meydana gelmektedir. AH'nin en temel belirtileri nöron kaybı, hiperfosforile edilmiş Tau proteininin sarmal filamentlerinden oluşan intranöronal nörofibriller yumakların oluşumu ve amiloid beta (A β) peptidinden oluşan plaklardır. A β plakları mitokondrinin ve proteozomun aktivitesini inhibe eden ve inflamatuvar süreçleri tetikleyen sinaptotoksinlerdir. Aynı zamanda, Tau proteinlerinin fosforilasyonunu düzenleyen yollarla etkileşime girerler [47-49]. Hastalığın erken belirtilerinde bilişsel ve davranışsal bozukluklar görülür; genellikle küçük unutkanlıklar ile başlar ve ilerleyen evrelerde bulunduğu ortama zor uyum sağlama, halüsinasyon, konuşma sorunları, kaygı ve depresyon gibi durumlar gözlemlenir. Belirtilerin şiddetlenmesi ile hasta yakınlarını, yakın geçmişini unutmaya sebebiyle günlük hayatta zorluklar yaşar. Günümüzde AH'nin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni hastalığın hem genetik hem de çevresel faktörlerle tetiklenen bir etiolojisinin olmasından kaynaklanmaktadır. Çevresel faktörlerden inorganik cıvanın, AH'de oldukça etkili olduğu düşünülmektedir [7, 50].

Yapılan bir çalışmada, ölen Alzheimer hastalarının beyinlerindeki ve yaşayan Alzheimer hastalarının kanlarındaki Hg konsantrasyonları incelenmiş ve bu düzeylerin normal düzeylerin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Toksik Hg konsantrasyonu 0,1-1 µM aralığındadır; dental amalgamı olan ölen Alman ve İtalyan hastaların beyinlerindeki ortalama Hg konsantrasyonları değerlendirildiğinde, Alman hastalarda 2,5 µM ve İtalyan hastalarda 1,5 µM olduğu görülmüştür [51, 52]. Hg'nin az miktarlarına bile maruz kalmanın nöronlarda değişiklikler meydana getirebileceği ve Alzheimer hastalarının beyinlerinde bulunan tübülün yapılarında meydana gelebilecek biyokimyasal değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir [53].

Alzheimer hastalarının yaklaşık %40-80'i apolipoprotein E4 (ApoE4) alelini eksprese eder [54]. Buna karşın apolipoprotein E2 (ApoE2) aleline sahip olmak AH'ye yakalanma riskini azaltmaktadır [55]. ApoE2, iki sistein içerirken ApoE4 iki arjinin içerir. Sistein, iki değerli metallerin (cıva, kurşun, bakır vb.) bağlanabileceği sülfidril grubu içermesine karşın, arjininde bu durum gözlemlenmemektedir. Bu nedenle, ApoE2 Hg'yi kolayca bağlayıp detoksifiye edebilirken, ApoE4 bunu gerçekleştiremez. ApoE4 Hg gibi ağır metaller ile etkileşime giremediği ve bağlayamadığı için AH görülme riskini arttırmaktadır [53, 55].

Hg ve AH arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir *in vitro* çalışmada SH-SY5Y hücre hattı kullanılmıştır. Hücre hattına HgCl₂ uygulaması yapılmaması sonucunda Aβ (1-40), Aβ (1-42) salınımının ve fosforile Tau düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışmada, Hg'nin olası toksik etkilerine karşı melatoninin koruyucu özellikte olup olmayacağını değerlendirilmiştir ve 50 µg/L cıvaya 24 saat maruziyetin nöroblastoma hücrelerinde sitotoksisiteyi tetiklediği görülmüştür. Glutasyon düzeyleri ise, Hg konsantrasyonu arttıkça azalmıştır. Hücrelere Hg uygulanması sonucunda Aβ (1-40), Aβ (1-42) salınımının arttığı görülmüştür. Aβ salınımındaki artışının nedeninin, Hg maruziyeti sonucunda amiloid öncü protein (APP) metabolizmasında görev alan kinaz enzimlerinin yapısının hasar görmesinden kaynaklandığı ve Hg'nin oksidatif strese neden olduğu ve Aβ salınımındaki artışı ile dolaylı olarak Tau proteinleri üzerinde etkilerini gösterdiği düşülmüştür. Melatonin uygulanmasının Hg'nin neden olduğu toksik etkiyi önemli ölçüde azalttığı ve oksidatif hasara karşı koruduğu görülmüştür. Sonuç olarak, inorganik

Hg'nin AH'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir [56].

42 erkek C57BL/6Njcl fare üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, içme suyuyla 30 ppm konsantrasyonda MeHg verilen grupta ortalama Hg maruziyetinin 1. günde 1,5 mg/kg olduğu belirlenmiştir. 8 hafta boyunca MeHg'ye maruz kalmanın hipokampüste etkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak, MeHg'nin serebral kortekste Thr-205, Ser-396 ve Ser-422'de Tau fosforilasyonunu arttırdığı belirlenmiştir ve serebral kortekste nekrotik ve apoptotik süreçleri seçici olarak hızlandırdığı, nöropatolojik değişiklikleri indüklediği ve astrosit göçüne yol açtığı gösterilmiştir [57].

6.2. Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik lateral skleroz, beyin ve omurilikte bulunan kasların hareketinden sorumlu sinir hücrelerinin zarara uğraması sonucunda kas kayıpları ve paraliz görülmesi durumudur. ALS teşhisi konulan hastaların yaklaşık ömürleri 2-5 yıldır. ALS hastalığı ailesel ve sporadik olmak üzere ikiye ayrılır. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik nedenler, glutamat eksitotoksitesisi, viral enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar, kurşun, cıva ve alüminyum gibi metal intoksikasyonlarının rol oynadığı ileri sürülmüştür [24].

Ailesel ALS, genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Toplam vakaların yaklaşık %5-10'unu kapsamaktadır. SOD1, mitokondride oksidatif fosforilasyon sonucunda açığa çıkan süperoksit radikallerini indirgemede görev alan bir enzimdir. Ailesel vakalarda SOD1 enzimini kodlayan gendeki mutasyon nedeniyle oksidatif stres artışına bağlı olarak hastalık gelişir. Sporadik ALS, toplam ALS vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturur [58, 59]. ALS hastalığında çevresel faktörlerin rolü hala tam olarak açıklanamamıştır. Cıva, kurşun gibi ağır metaller ile pestisitlere maruz kalmanın ALS'nin gelişmesinde önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir. Bir araştırmada, 3 yıl boyunca kazara cıvaya maruz kalınması sonucunda görülen semptomların ALS hastalarında görülen semptomlar ile benzer olduğu görülmüştür [60]. ALS belirtileri olan titreme, kas güçsüzlüğü, kaslarda seğirme gibi belirtiler cıva maruziyeti sonucunda da meydana gelen belirtilere benzerlik göstermektedir. Oluşturulan bir ALS fare modelinde, mutasyona uğramış SOD1 geninin aşırı eksprese edilmesine bağlı meydana gelen belirtiler ile hayvanların kronik olarak metil cıvaya maruz kalınması durumun-

da meydana gelen belirtiler kıyaslanmış ve ALS'de olduğu gibi MeHg maruziyeti sonucunda da erken başlangıçlı arka bacak zayıflığı gözlemlenmiş ve eğer altta yatan bir genetik polimorfizm varsa MeHg maruziyeti sonucunda ALS başlangıcının hızlanabileceği bildirilmiştir. Ancak, MeHg'ye maruz kalma ve ALS arasında bir neden sonuç ilişkisi gösterilmemiştir [61]. Dişi albino fare kullanılarak yapılan bir çalışmada, 30 µg HgCl₂ uygulaması sonrasında beyin sapı motor çekirdeklerinde, spinal motor nöronlarda ve serebral kortekste Hg biriktiği gözlemlenmiştir [62].

Irak'ta meydana gelen bir Hg kazası sonucunda maruz kalan gebe kadınlar incelenmiş ve bebeklerin beyin otopsipleri sonucunda hücrel süreçlerin inhibisyona uğradığı ve nöral bağlantılarında dengesizlik olduğu gözlemlenmiştir [63]. Ayrıca bu maruziyet sürecinde Hg'ye maruz kalan diğer hastalarda, *Myastenia gravis*'e benzeyen nöromusküler bozukluklar olduğu da bildirilmiştir [64].

Yapılan bir başka çalışmada, balık tüketimine bağlı maruz kalınan Hg ve ALS arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, Michigan Gölü çevresinde oturan ve sıklıkla balık tüketen insanlar değerlendirilmiş ve Hg gibi çevresel kirleticilerin ALS hastalığının meydana gelmesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Bir bireyin ALS hastalarında gözlenen genetik polimorfizme sahip olması halinde, cıva gibi çevresel bir kirleticiye maruz kalmaya bağlı olarak ALS hastalığı geliştirmesinin risk olduğu raporlanmıştır. Ayrıca, balık tüketimi çok olan Amerikan Kızılderilileri, Alaska yerlileri ve eğlence amaçlı balık tutanların kanlarındaki Hg düzeyleri incelenmiş ve kabul edilebilir seviyelerde yüksek çıktığı tespit edilmiştir. Ancak, bu kişilerde Hg düzeyi ve ALS arasında bir ilişki saptanmamıştır [65].

6.3. Parkinson Hastalığı

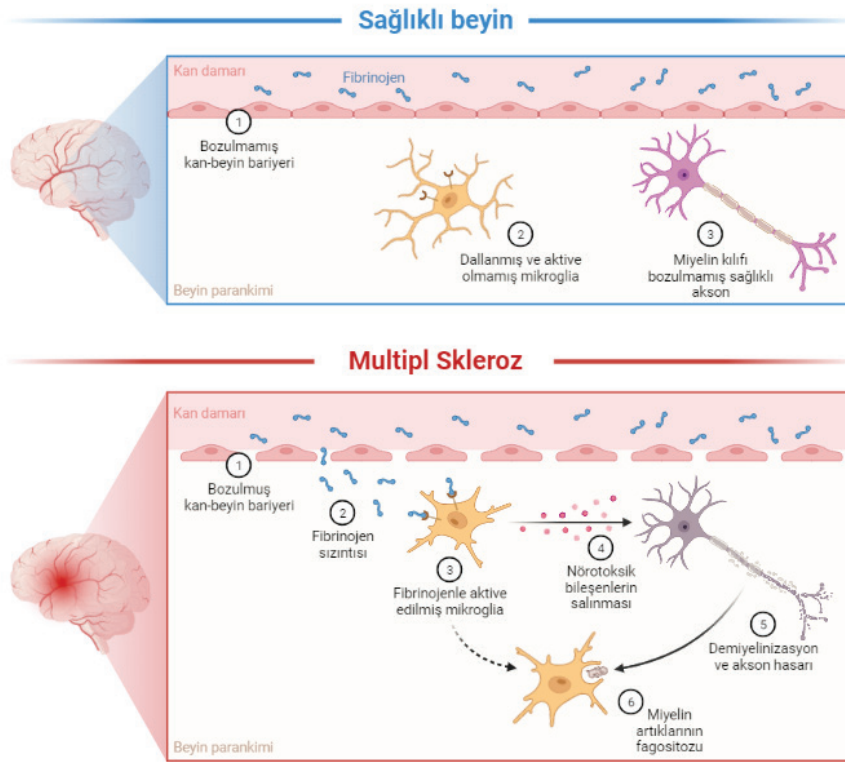
Parkinson hastalarında ortaya çıkan semptomlar motor fonksiyon bozukluğu, tremor, rijidite, akinezi veya depresyon, yorgunluk, anksiyete, uyku bozuklukları ve bilişsel yetersizliktir. PARK1, PARK2, PARK6, PARK7 (DJ-1) ve PARK8 genlerindeki mutasyonlar ile Parkinson hastalığının bazı tiplerinin genetik olduğu kanıtlanmış olsa da PH olgularının %90'ı sporadiktir. Bu nedenle, PH'nin metaller gibi çevresel maruziyetlerle ilişkili olabileceği önerilmiştir [59]. Hg, nörolojik hasara sebebiyet vermesinden kaynaklı olarak PH için etiyolojik bir faktör olarak

görülmektedir. Hg'ye maruz kalma sonucunda ortaya çıkan belirtiler ile Parkinson hastalarının gösterdiği semptomlar incelendiğinde aralarında dopamin reseptörlerinin kaybı, glutamat artışı, *substantia nigra*'da glutatyon artışı ve mitokondrinin fonksiyonunu yerine getirememesi gibi benzerlikler görülmüştür [24]. PARK7 proteini cıvanın bağlanmasında ve bu komplekslerin hücreden atılmasında önemli bir yere sahiptir. Yapılan bir çalışmada, Parkinson hastalarında PARK7 geninde mutasyon saptanmıştır; PARK7'nin ürünü olan proteinin metal iyonları bağlanmasında rolü olduğu bilinmektedir. Gendeki mutasyonlar bu bağlanma kapasitesinde düşümlere neden olabilir ve Parkinson hastalarında Hg toksisitesinin artmasına yol açabilir [22].

6.4. Multiple Skleroz

Multipl skleroz, fokal lenfositik infiltrasyonun miyelin kılıfta ve aksonlarda hasara yol açtığı beyin ve omuriliğin inflamatuvar bir hastalığıdır. Başlangıçta görülen inflamasyon geçicidir ve remiyelinizasyon meydana gelir. Ancak, remiyelinizasyonun kalıcı olmaması nedeniyle, hastalığın erken seyri, genellikle düzelen nörolojik fonksiyon bozukluğu atakları ile karakterize edilir [66]. Zamanla meydana gelen yaygın mikroglial aktivasyon nedeniyle kapsamlı ve kronik nörodejenerasyon ile ilişkili patolojik değişiklikler gözlenir. MS genç yetişkinlerde engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir. Sağlıklı insan beynindeki miyelinizasyonun ve MS hastalarında mikroglial aktivasyon nedeniyle gözlenen demiyelinizasyonun karşılaştırılması Şekil 3'te gösterilmiştir [67].

Multipl skleroz hastalığında genetik ve çevresel faktörler önemli bir rol oynamaktadır. İklim ve yaşanan bölge gibi çevresel faktörlere ek olarak metallere maruz kalmanın da MS'in ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hg'nin olası rolünü anlamak için MS hastalarında Hg gibi metallerin kan veya serum düzeylerinin izlendiği bazı çalışmalar yapılmıştır. Visconti ve ark. (2005)'nin yaptığı bir çalışmada hem MS hem de sağlıklı bireylerde 6 ay boyunca serum Hg konsantrasyonları izlenmiş, oksidatif stres ve antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. MS'li hastalardan alınan örnekler ile kontrol gruplarından alınan örnekler karşılaştırıldığında, MS hastaların Hg düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamış ve Hg ile MS arasında olabilecek ilişkinin yalnızca Hg'ye amalgam gibi kronik maruziyet durumlarında görülebileceği varsayılmıştır [68].



Şekil 3. Sağlıklı beyin ve MS hastalarının beyinlerinin karşılaştırılması [56].

Giacoppo ve ark. (2014)'nin yaptığı bir çalışmada, MS ve ağır metaller arasındaki olası ilişkiyi incelemek amacı ile volkanik emisyonların olduğu bir bölge olan Etna'da yaşayan ve balık ağırlıklı diyetle beslenen MS hastalarının kan Hg düzeyleri ölçülmüştür. Yaş, cinsiyet ve günlük yaşam tarzı göz önünde bulundurulduğunda kontrol grubunun kan Hg seviyesinin $6,11 \pm 4,34 \mu\text{g/L}$ olduğu, MS hastalarında ise bu değer $5,19 \pm 4,48 \mu\text{g/L}$ olduğu belirlenmiştir; ancak, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır [69].

7. Sonuç

Hg, günlük hayatta karşılaşılabileceğimiz çevresel kirlenmelerden birisidir. Doğada organik, inorganik ve elementer Hg olmak üzere üç formu bulunmaktadır. Hg bazı kozmetik ürünlerinde, amalgam diş dolgularında, termometrelerde ve bazı boyalarda yüksek miktarda bulunmaktadır. Aynı zamanda deniz ve okyanuslarda Hg kontaminasyonu olması durumunda, mikroorganizmalar tarafından MeHg formuna dönüştürülmektedir. Bu şekilde besin zincirine ulaşan Hg, sucul canlıların tüketilmesi ile insana ulaşmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklar nöronların deformasyonu sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz hastalıklardır. Birçok etmenle ortaya çıkabilecekleri için ve nöronların rejenerasyon kapasitelerinin düşük olmasından dolayı günümüzde kesin bir tedavi yönteminden bahsetmek mümkün değildir. Hg'ye maruz kalındığında merkezi sinir sistemindeki sinyal iletim yollarının ve buradaki enzimlerin etkilenmesine bağlı olarak nörodejenerasyon görülür. Hg ve nörodejeneratif hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, Hg maruziyetiyle AH arasında bir ilişkinin olabileceği, ALS hastalığında eğer altta yatan genetik polimorfizm varsa hastalığın gelişme riskini arttırabileceği ve Parkinson hastalarında ise ortaya çıkan hastalık belirtilerini şiddetlendirebileceği söylenebilir. Hg maruziyetinin özellikle prenatal etkileri de dikkate alındığında başta gebeler, yenidoğanlar ve çocuklar olmak üzere hassas popülasyonlarda cıva maruziyeti konusunda çok dikkatli olunması gerekir. Hg'ye olası maruziyet durumunda neler yapılması gerektiği veya Hg içeren malzemelerin kullanımına karşı nasıl bir yaklaşım sergilenmesi gerektiği konusunda toplum genelinde farkındalık yaratılmalıdır. Gün geçtikçe artan nöro-

dejeneratif hastalık insidansları dikkate alındığında, başta Hg olmak üzere ağır metallerin nörodejenerasyon üzerindeki etki mekanizmalarının ve maruziyet ile hastalık gelişme riski arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği kapsamlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Temiz enerjiyi teşvik etmek, altın madenciliğinde Hg kullanımını durdurmak, Hg içermeyen altın madenciliği tekniklerini teşvik etmek, Hg içeren ürünler için alternatifler geliştirerek aşamalı olarak Hg kullanımını sona erdirmek gibi önlemler ve uygulamalar Hg'nin neden olabileceği olumsuz sağlık etkilerini önlemek için oldukça önemlidir. Hg'nin hâlâ kullanıldığı endüstrilerde çalışan kişilerin maruz kalmasını önlemek ve daha güvenli çalışma koşulları oluşturmak için, iş sağlığı ve güvenliği uygulamalarının gözden geçirilmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Hg içeren ürünlerin güvenli şekilde taşınması, kullanılması ve imha edilmesi için farklı uygulamalar geliştirilmiştir. Hg'nin insan faaliyetleri nedeniyle çevreye sürekli salınması, gıda zincirinde varlığı ve insanlar üzerinde kanıtlanmış olumsuz etkilerinin endişe verici boyutlara ulaşması nedeniyle 2013 yılında Minamata Cıva Sözleşmesi kabul edilmiştir. Bu sözleşme, ülkelerin havadaki Hg emisyonlarının gözden geçirilmesi ve Hg içeren belirli ürünlerin aşamalı olarak kullanımdan kaldırılması da dahil olmak üzere bir dizi eylemde bulunmaya sözleşmeyi imzalayan ülkeleri zorunlu kılmaktadır. Türkiye, 24 Eylül 2014 tarihinde Minamata Sözleşmesi'ni imzalamış ve 4 Ekim 2022 tarihinde Türkiye'nin bu sözleşmede resmen taraf olduğu Çevre Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı tarafından duyurulmuştur.

Dünya genelinde ABD ve Kanada gibi farklı ülkelerdeki çevre sağlığı ile ilgili kurum ve kuruluşlar tarafından olası Hg maruziyeti ve riskleri ile ilgili internet siteleri gibi halkın kolaylıkla ulaşabileceği açık erişim kaynakları hazırlanmaktadır. Hg hakkında öğrenilenlerin aile içinde, komşularla ve iş arkadaşlarıyla paylaşılması ve bu konuda kişisel olarak ne yapılabileceğinin tartışılması ile halk genelinde bilinçlenmenin sağlanması hedeflenmektedir. Öğrencilerin küçük yaşlarda bu konuda bilinçlenmesi için okullarda Hg maruziyeti ile ilgili bilgiler, olası maruziyet durumunda yapılması gerekenler ve Hg'nin toksik etkilerinden korunmak için uyulması gereken kurallar ve devlet politikalarıyla ilgili eğitimler verilmektedir. DSÖ tarafından da tehlikenin tanımlanması, tehlike karakterizasyonu, maruziyetin değer-

lendirmesi ve risk karakterizasyonu gibi başlıkların detaylı olarak ele alındığı risk değerlendirme raporları ve dokümanlar hazırlanmakta ve resmi internet sitelerinde paylaşılmaktadır. Çevre sağlığı ile ilgili devlet kurum ve kuruluşları tarafından da ülkemizde olası Hg maruziyeti ve insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili internet siteleri, broşürler, kamu spotları gibi farklı yöntemlerle halkı ve endüstriyi bilgilendirme çalışmaları yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Fikir/Kavram – P.E.; Tasarım – E.D., H.T., D.A.Ç., P.E., T.B.; Denetleme/Danışmanlık – P.E., T.B.; Veri Toplama ve/veya İşleme – E.D., H.T., D.A.Ç., P.E.; Analiz ve/veya Yorum – D.A.Ç., P.E., T.B.; Kaynak Taraması – E.D., D.A.Ç., P.E.; Makalenin Yazımı – E.D., H.T., D.A.Ç., P.E.; Eleştirel İnceleme – P.E., T.B.

Kaynaklar

1. PubChem. PubChem Element Summary for AtomicNumber 80, Mercury [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. [cited October 2023]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Mercury>
2. USEPA. How People are Exposed to Mercury [Internet]. The United States Environmental Protection Agency; 2023. [cited October 2023]. Available from: <https://www.epa.gov/mercury/how-people-are-exposed-mercury>.

3. Naija A, Yalcin HC. Evaluation of cadmium and mercury on cardiovascular and neurological systems: Effects on humans and fish. *Toxicol Rep.* 2023;10:498-508. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.04.009>
4. Sharma BM, Sánka O, Kalina J, Scherlinger M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environment international.* 2019;125:300-19. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.016>
5. Tchounwou PB, Ayensu WK, Ninashvili N, Sutton D. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol.* 2003;18(3):149-75. <https://doi.org/10.1002/tox.10116>
6. Yiğit V, Müftügil N. Bazı balık türlerinde saptanan civa miktarları. *Gıda.* 1985;10(1):53-56.
7. Yavuz CI. Environmental mercury exposure and health effects. *Turkish Journal of Public Health.* 2020;18(2):204-17. <https://doi.org/10.20518/tjph.554605>
8. Fernandes Azevedo B, Barros Furieri L, Pecanha FM, Wiggers GA, Frizera Vassallo P, Ronacher Simoes M, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:949048. <https://doi.org/10.1155/2012/949048>
9. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(8):609-62. <https://doi.org/10.1080/10408440600845619>
10. Özbolat G, Abdullah T. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2016;25(4):502-21. <https://doi.org/10.17827/akt.253562>
11. Hacıoğlu C, Kar F, Kanbak G. Chronic mercury exposure: oxidative stress and neurotoxicity. *Biological Diversity and Conservation.* 2017;10(3):58-64.
12. Brookes N, Kristt DA. Inhibition of amino acid transport and protein synthesis by HgCl₂ and methylmercury in astrocytes: selectivity and reversibility. *J Neurochem.* 1989;53(4):1228-37. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07419.x>
13. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1731-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022471>
14. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am J Ind Med.* 2007;50(10):757-64. <https://doi.org/10.1002/ajim.20476>
15. Halbach S, Vogt S, Kohler W, Felgenhauer N, Welzl G, Kremers L, et al. Blood and urine mercury levels in adult amalgam patients of a randomized controlled trial: interaction of Hg species in erythrocytes. *Environ Res.* 2008;107(1):69-78. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.07.005>
16. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.* 1997;19(6):417-28. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00097-4](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00097-4)
17. Park JD, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *J Prev Med Public Health.* 2012;45(6):344-52. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.344>
18. Von Burg R. Inorganic mercury. *J Appl Toxicol.* 1995;15(6):483-93. <https://doi.org/10.1002/jat.2550150610>
19. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med.* 2007;13(2):128-133. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x>
20. Dürer TS. Amalgam Dolgular. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi.* 2017; 11(3):26-31.
21. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergerabi Z, Khazdair MR, Saadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol.* 2021;12:643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
22. Pyatha S, Kim H, Lee D, Kim K. Association between Heavy Metal Exposure and Parkinson's Disease: A Review of the Mechanisms Related to Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(12):2467. <https://doi.org/10.3390/antiox11122467>
23. Fujimura M, Usuki F. Cellular Conditions Responsible for Methylmercury-Mediated Neurotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7218. <https://doi.org/10.3390/ijms23137218>
24. Li B, Xia M, Zorec R, Parpura V, Verkhratsky A. Astrocytes in heavy metal neurotoxicity and neurodegeneration. *Brain Res.* 2021;1752:147234. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147234>
25. Takanezawa Y, Sakai K, Nakamura R, Ohshiro Y, Uraguchi S, Kiyono M. Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinases Attenuates Methylmercury Toxicity in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *Biol Pharm Bull.* 2023;46(9):1203-10. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00014>
26. Kim BM, Choi AL, Ha EH, Pedersen L, Nielsen F, Weihe P, et al. Corrigendum to 'Effect of hemoglobin adjustment on the precision of mercury concentrations in maternal and cord blood' [*Environ. Res.* 132 (2014) 407-412]. *Environ Res.* 2016;147:630. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.015>
27. Heng YY, Asad I, Coleman B, Menard L, Benki-Nugent S, Hussein Were F, et al. Heavy metals and neurodevelopment of children in low and middle-income countries: A systematic review. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265536>

28. Singh AD, Khanna K, Kour J, Dhiman S, Bhardwaj T, Devi K, et al. Critical review on biogeochemical dynamics of mercury (Hg) and its abatement strategies. *Chemosphere*. 2023;319:137917. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.137917>
29. Ponce RA, Kavanagh TJ, Mottet NK, Whittaker SG, Faustman EM. Effects of methyl mercury on the cell cycle of primary rat CNS cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;127(1):83-90. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1142>
30. Llop S, Engstrom K, Ballester F, Franforte E, Alhambow A, Pisa F, et al. Polymorphisms in ABC transporter genes and concentrations of mercury in newborns--evidence from two Mediterranean birth cohorts. *PLoS One*. 2014;9(5):e97172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097172>
31. Yang L, Zhang Y, Wang F, Luo Z, Guo S, Strahle U. Toxicity of mercury: Molecular evidence. *Chemosphere*. 2020;245:125586. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125586>
32. Gundacker C, Wittmann KJ, Kukuckova M, Komarnicki G, Hikkel I, Gencik M. Genetic background of lead and mercury metabolism in a group of medical students in Austria. *Environ Res*. 2009;109(6):786-96. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.05.003>
33. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, Martin MD, Farin FM. Genetic polymorphisms affecting susceptibility to mercury neurotoxicity in children: summary findings from the Casa Pia Children's Amalgam clinical trial. *Neurotoxicology*. 2014;44:288-302. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.010>
34. Ijomone OM, Ijomone OK, Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Olung NF, Aschner M. Epigenetic influence of environmentally neurotoxic metals. *Neurotoxicology*. 2020;81:51-65. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.08.005>
35. Onishchenko N, Karpova N, Sabri F, Castren E, Ceccatelli S. Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *J Neurochem*. 2008;106(3):1378-87. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05484.x>
36. Bose R, Onishchenko N, Edoff K, Janson Lang AM, Ceccatelli S. Inherited effects of low-dose exposure to methylmercury in neural stem cells. *Toxicol Sci*. 2012;130(2):383-90. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs257>
37. Xu X, Li Y-F, Zhao J, Li Y, Lin J, Li B, et al. Nanomaterial-based approaches for the detection and speciation of mercury. *Analyst*. 2015;140(23):7841-53. <https://doi.org/10.1039/c5an01519g>
38. Cheng Z, Wei J, Gu L, Zou L, Wang T, Chen L, et al. DNAzyme-based biosensors for mercury (II) detection: Rational construction, advances and perspectives. *J Hazard Mater*. 2022;431:128606. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.128606>
39. Chen J, Chakravarty P, Davidson GR, Wren DG, Locke MA, Zhou Y, et al. Simultaneous determination of mercury and organic carbon in sediment and soils using a direct mercury analyzer based on thermal decomposition-atomic absorption spectrophotometry. *Anal Chim Acta*. 2015;871:9-17. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.03.011>
40. Giacomino A, Ruo Redda A, Caligiuri R, Inaudi P, Squadrone S, Abete MC, et al. Development of an easy portable procedure for on-site determination of mercury and methylmercury. *Food Chem*. 2021;342:128347. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128347>
41. Windmüller CC, Silva NC, Morais Andrade PH, Mendes LA, Magalhães do Valle C. Use of a direct mercury analyzer® for mercury speciation in different matrices without sample preparation. *Analytical Methods*. 2017;9(14):2159-67. <https://doi.org/10.1039/C6AY03041F>
42. Agrawal M, Biswas A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. *Front Mol Biosci*. 2015;2:54. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00054>
43. Nabi M, Tabassum N. Role of Environmental Toxicants on Neurodegenerative Disorders. *Front Toxicol*. 2022;4:837579. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.837579>
44. Bjorklund G, Antonyak H, Polishchuk A, Semenova Y, Lesiv M, Lysiuk R, Peana M. Effect of methylmercury on fetal neurobehavioral development: an overview of the possible mechanisms of toxicity and the neuroprotective effect of phytochemicals. *Arch Toxicol*. 2022;96(12):3175-99. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03366-3>
45. Li LX, Chu JH, Chen XW, Gao PC, Wang ZY, Liu C, Fan RF. Selenium ameliorates mercuric chloride-induced brain damage through activating BDNF/TrKB/PI3K/AKT and inhibiting NF-kappaB signaling pathways. *J Inorg Biochem*. 2022;229:111716. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111716>
46. Branco V, Carvalho L, Barboza C, Mendes E, Cavaco A, Carvalho C. Selenium and Redox Enzyme Activity in Pregnant Women Exposed to Methylmercury. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(11):2291. <https://doi.org/10.3390/antiox11112291>
47. El-Sewify IM, Radwan A, Elghazawy NH, Fritzsche W, Azazy HME. Optical chemosensors for environmental monitoring of toxic metals related to Alzheimer's disease. *RSC Adv*. 2022;12(50):32744-55. <https://doi.org/10.1039/d2ra05384e>
48. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*. 2004;62(11):1984-9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129697.01779.0a>

49. Elonheimo HM, Andersen HR, Katsonouri A, Tolonen H. Environmental Substances Associated with Alzheimer's Disease-A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):11839. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211839>
50. Sibley R, Mutter J, Moore E, Naumann J, Walach H. A Hypothesis and Evidence That Mercury May be an Etiological Factor in Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24):5152. <https://doi.org/10.3390/ijerph16245152>
51. Drasch G, Schupp I, Riedl G, Günther G. Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992;47:490-6. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79156-7_48
52. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, et al. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006;27(1):42-5. <https://doi.org/10.1097/01.paf.0000201177.62921.c8>
53. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuroendocrinology Letters*. 2004;25(5):331-9.
54. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5644-51. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600549103>
55. Çilingir O, Adapinar BDÖ, Aras BD, Gökalp EE, Özkan S, Arslan S, et al. Türk Popülasyonunda APOE Polimorfizmleri ve Alzheimer Hastalığı Arasındaki İlişki. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42(2):222-30. <https://doi.org/10.20515/otd.553900>
56. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P, et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2000;74(1):231-6. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0740231.x>
57. Fujimura M, Usuki F, Sawada M, Takashima A. Methylmercury induces neuropathological changes with tau hyperphosphorylation mainly through the activation of the c-jun-N-terminal kinase pathway in the cerebral cortex, but not in the hippocampus of the mouse brain. *Neurotoxicology*. 2009;30(6):1000-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.08.001>
58. Hoffman HI, Bradley WG, Chen CY, Pioro EP, Stommel EW, Andrew AS. Amyotrophic Lateral Sclerosis Risk, Family Income, and Fish Consumption Estimates of Mercury and Omega-3 PUFAs in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4528. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094528>
59. Cariccio VL, Sama A, Bramanti P, Mazzon E. Mercury Involvement in Neuronal Damage and in Neurodegenerative Diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2019;187(2):341-56. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1380-4>
60. Schwarz S, Husstedt I, Bertram HP, Kuchelmeister K. Amyotrophic lateral sclerosis after accidental injection of mercury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):698. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.6.698>
61. Johnson FO, Atchison WD. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):761-5. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.07.010>
62. Arvidson B. Inorganic mercury is transported from muscular nerve terminals to spinal and brainstem motoneurons. *Muscle Nerve*. 1992;15(10):1089-94. <https://doi.org/10.1002/mus.880151006>
63. Rustam H, Von Burg R, Amin-Zaki L, El Hassani S. Evidence for a neuromuscular disorder in methylmercury poisoning. *Arch Environ Health*. 1975;30(4):190-5. <https://doi.org/10.1080/00039896.1975.10666674>
64. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*. 1973;181(4096):230-41. <https://doi.org/10.1126/science.181.4096.230>
65. Mahaffey KR, Clickner RP, Bodurov CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environ Health Perspect*. 2004;112(5):562-70. <https://doi.org/10.1289/ehp.6587>
66. Sarihi S, Niknam M, Mahjour S, Hosseini-Bensenjan M, Moazzen F, Soltanabadi S, Akbari H. Toxic heavy metal concentrations in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI J*. 2021;20:1571-84. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3484>
67. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
68. Visconti A, Cotichini R, Cannoni S, Bocca B, Forte G, Ghazaryan A, et al. Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study. *Ann Ist Super Sanita*. 2005;41(2):217-22.
69. Giacoppo S, Galuppo M, Calabrò RS, D'Aleo G, Marra A, Sessa E, et al. Heavy metals and neurodegenerative diseases: an observational study. *Biological trace element research*. 2014;161:151-60. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0094-5>