

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

**AMALGAM DIŞ DOLGUSU YAPILAN TAVŞANLARDA KAN
VE KIL CİVA DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ülkü YEREBASAN

Danışman

Prof. Dr. Kadir SERVİ

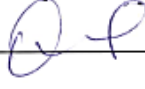
ELAZIĞ-2017

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Gürdal DAĞOĞLU

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Kadir SERVİ



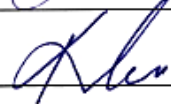
Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Gürdal DAĞOĞLU



Prof. Dr. Kadir SERVİ



Doç. Dr. Fatih SAKİN





ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ülkü Yerebasan".

Ülkü YEREBASAN

01.08.2017

Prof. Dr. Kadir SERVİ
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında benden yardımını esirgemeyen baőta Fırat Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalındaki tüm öğretim üyelerine, araőtırma görevlileri ve danışman hocam Prof. Dr. Kadir SERVİ'YE, ve tez çalıőmamda bana destek olan Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Pedodonti Ana Bilim Dalında görev yapan Yrd. Doç. Osman ATAŐ'A teőekkürü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

KAPAK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Amalgamın İçeriği	4
4.2. Diş hekimliğinde amalgam	4
5. CİVANIN TOKSİKİNETİK ÖZELİKLERİ	6
5.1. Elemental (Metalik) Cıva	6
5.2. İnorganik Cıva	6
5.3. Organik Cıva	7
6. CİVANIN TOKSİK ETKİLERİ	8
6.1. Allerji ve Bağışıklık Sistemine Etkisi	8
6.2. Otizm İle Amalgam Bağlantısı	8
6.3. Alzheimer Hastalığı ve Amalgam Bağlantısı	8
6.4. Renal Sistemle Amalgam Bağlantısı	9
7. CİVA TOKSİSİTESİ	10
7.1. Amalgam Dolgulardaki Cıvanın Vücuda Geçişi	10

8. TOKSİK MİKTAR	11
9. CİVANIN TERATOJENİK ETKİLERİ	12
10. EKOTOKSİSİTE	13
11. CİVA ÖLÇÜMÜ	14
12. CİVA ZEHİRLENMESİ VE TEDAVİSİ	15
12.1. Klinik Bulgular	15
12.1.1. Elemental Cıva Buharının İnhalasyonu	15
12.1.2. İnorganik Cıva Tuzlarının Alımı	15
12.2. Tanı	15
12.3. Tedavi	16
12.3.1. Metalik Cıvanın İnhalasyonu Durumu	16
12.3.2. İnorganik Cıva Tuzlarının Alınması Durumu	16
12.3.3. Organik Cıva Bileşikleri İle Olan Zehirlenmeler	17
13. CİVA HİJYENİ	18
14. MATERYAL VE METOT	19
14.1. Materyal	19
14.1.1. Kullanılan alet ve cihazlar	19
14.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
14.1.3. Araştırmada Kullanılan Deney Hayvanları	19
14.1.4. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	20
15. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
16. TARTIŞMA	24
KAYNAKLAR	29
ÖZGEÇMİŞ	34

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Farklı dolgu işlemlerinin kan cıva düzeyleri üzerine etkisi	20
---	----



KISALTMALAR

- A.H** : Alzheimer Hastalığı
AAS : Atomik Absorbsiyon Spektrometresi
ADA : American Dental Associatian
Ag. : Gümüş
Ag. : Gümüş
Au : Altın
BAL : (Dimerkaprol)
Cu : Bakır
DMPS : (2,3 Dimerkaptopropan Sülfat)
DMSA : (Mezo 2,3 Dimerkaptosüksinid asit)
Hg : Cıva
IgE : Immunglobulin E
İ.Ü : İstanbul Üniversitesi
M.S :Multiple Sklerozis
M.S.S : Merkezi Sinir Sistemi
Se : Selenyum
Sn : Kalay
Zn : Çinko

1. ÖZET

Bu çalışma tavşanlarda ağızdaki amalgam dolgulu dişlerin sayısına bağlı olarak kan ve kıl cıva geçişinin hangi düzeyde olduğunu irdelemek amacıyla yapıldı.

Araştırmada toplam 18 adet Yeni Zellanda erkek tavşan kullanıldı. Bu çalışmada tavşanlar 3 gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu, 2. grup ikili amalgam dolgu yapılan grup ve 3. grup ise dörtlü amalgam dolgu yapılan grup olarak belirlendi. Dolgu yapılan hayvanlardan dolgudan önce, 24 saat, 1. hafta ve 1. ayda kan örnekleri ve dolgudan önce ve 1. ayda kıl örnekleri alındı. Araştırmaya alınan tavşanların kan ve kıl örneklerinde cıva tayini, atomik absorpsiyon spektrofotometresinde hidrür sistemi ile yapıldı. Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 24. saate ikili ve dörtlü amalgam dolgu gruplarında kan cıva düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiki fark tespit edilemedi ($P>0.05$). Bir hafta ve bir ay sonraki kan cıva düzeyleri ise kontrol grubundan önemli derecede yüksek saptandı ($P<0.05$). İkili ve dörtlü amalgam dolgu gruplarında incelenen tüm dönemlerde kan cıva düzeyi gruplar arasında benzer bulundu ($P>0.05$). Kıl örneklerinde cıva tespit edilemedi.

Sonuç olarak, amalgam dolgunun kan cıva düzeyini etkilediği ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Cıva, Amalgam, Tavşan, Kan, Tüy

2. ABSTRACT

THE DETERMINATION OF BLOOD AND HAIR MERCURY LEVEL IN RABBIT WITH AMALGAM FILLING

In this experimental study presented, the number of amalgam filled teeth in the mouth was planned in order to investigate the extent to which the surgeon's teeth had been removed.

A total of 18 male rabbits from New Zeland were used in the study. The rabbits were separated into three groups in this study.. The first group was named as control group, the second group was named as dichotomous filled group, and the third group was named as quadruple amalgam filled group.

Blood samples were collected from filler animals before the filling ,at 24 hour,at the first week and month and also hair samples were taken before the filling and at the first month.

The transfer of mercury, taken by the blood and feather samples of rabbits in the study,was made with the hyride system in the absorption spectrophometer.

The datas, obtained from the study, were evaluated by using the SPSS 21 package program. Compared by the control group at the 24th hour, any statically difference wasn't seen between dichotomous and quadruple amalgam filling groups in terms of blood mercury level. ($P>0.05$). However ,the level of blood mercury, one week and one month later was significantly higher than the control group. ($P<0.05$)

In the all periods, the level of blood mercury was found similiar between dichotomous and quadruple amalgam filling groups ($P>0.05$). Mercury couldn't be detected in hair samples.

As a result ,it was revealed that amalgam filling affects the level of mercury.

Key Word: Mercury, Amalgam, Rabbit, Blood, Feather

3. GİRİŞ

Cıva tabiatta doğal olarak bulunan ve sembolü Hg olan metaldir. Fiziksel ve kimyasal özelliğinden dolayı oda sıcaklığı derecelerinde sıvı halde bulunur. Doğada, elemental, inorganik ve organik cıva olmak üzere 3 farklı formda bulunur. Diş hekimliğinde kullanılan formu sadece elemental cıvadır. Elemental cıva akciğerlerden kolay emilir. Ortamda 10 mg/m³ miktarında bulunması sağlığı olumsuz etkileyebilir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Elemental cıva çeşitli meslek dallarında kullanılmaktadır. Cıva; endüstriyel maddelerin üretiminde katalizör olarak, tarım ilaçlarında fungusit olarak, sodyum klorürden sodyum hidroksit ve klor üretiminde elektrot olarak ayrıca termometre, elektrikli aletlerin üretimi, boya ve kâğıt sanayisinde kullanılmaktadır. Aşılarda kullanılan ve prezervatif özelliği taşıyan Thiomerosal' de organik bir cıva bileşiğidir (8, 9).

Diş hekimliğinde dolgu malzemesi olarak kullanılan amalgam yapısal olarak Gümüş (Ag), Bakır (Cu), Kalay (Sn), Çinko (Zn) ve Cıva (Hg) bileşimden yapılan alaşımdır. Amalgam içerik olarak %42 ve %52 cıvadan oluşmaktadır (8, 10, 11).

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Amalgamın İçeriği

Amalgam; Gümüş (Ag), Çinko (Zn), Kalay (Sn), Bakır (Cu) ve Palladyum (Pd) gibi metallerin Hg ile bileşiminden elde edilen özel bir alaşımdır (11).

Günümüzde 2 çeşit amalgam kullanılmaktadır;

1. Geleneksel Ag amalgamlar (Ag oranı en az %65 olanlar),
2. Yüksek Cu içeren amalgamlar (Cu oranı %9-%20 arasında olanlar).

Amalgam dolgunun içerisinde bulunan kalay; diş boşluğu duvarını zorlayan genleşmeyi, gümüş dolgunun sertlik kazanmasını, çinko ise diş kavitesine yerleştirilecek amalgamın kolay işlenmesini sağlar. Gümüş, bakır, çinko, kalaydan oluşan amalgam tozunun cıvayla karıştırılmasıyla oluşan fiziko kimyasal reaksiyona “amalgamasyon” denir (12, 13).

4.2. Diş hekimliğinde amalgam

İlk amalgam dolgular 7.yy.’ın başlarında Çinliler tarafından cıva ve gümüş içeren pastalar şeklinde kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda Johannes Shocker, yeşil bakır ile cıvayı yüksek ısıda birleştirerek ilk bakır amalgamı bulmuştur ve aynı zamanda “amalgam” terimini ilk kullanan araştırmacıdır (14).

Fransa’da 19. yy.’ın başlarında kalay, kurşun, bizmut ve cıvanın bileşimi ile hazırlanan amalgamlar fazla genleşme sağladığından ağrılara neden olmuştur. Bu gelişmeyi takiben Louis Regnart amalgam içerisindeki cıva miktarını yükseltip erime ısısını düşürerek bugünkü formuna benzer şekle sokmuştur. Düşük sıcaklıkta karıştırılabilecek ilk amalgamlar İngiltere ve Fransa’da 19. yüzyılın ortalarında hazırlanmıştır (12, 15, 16) .

Ancak aynı yüzyılda Amerikan Diş Hekimleri Birliği amalgamın kullanımını yasaklamış olmasına rağmen aradan 13 yıl geçmesiyle birlikte kullanımda sıkça tercih edildiğinden dolayı yasağı kaldırmıştır.

Amalgam dolgu yapılan kliniklerde ortam havasına karışan cıva buharının konsantrasyonunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar 1949 yılında başlamıştır (11).



5. CİVANIN TOKSİKİNETİK ÖZELİKLERİ

5.1. Elemental (Metalik) Cıva

Canlılarda toksisite açısından en tehlikeli cıva bileşiği elemental cıvanın akciğerler yoluyla alınmasıdır. Elemental cıva ağız yolu ile alındığında sindirim kanalından %0,01 oranında emilir, geri kalan kısmı dışkı ile atılır (17).

Solunum yoluyla alınan elemental cıva alveoller tarafından absorbe olur ve karaciğerde biyotransformasyona uğrar. %80 oranında kan dolaşımına giren cıva eritrositlerde okside olur ve böbreklerde birikir. Diğer kısım ise kan beyin engelini aşarak MSS birikir. MSS lipit yönünden zengin olduğundan dolayı dokuya geçen cıvanın elimine edilmesi oldukça zordur. Elemental cıva beyindeki oksidasyondan sonra selenyuma veya sülfidril gruplarına güçlü bir şekilde bağlanır. Elemental cıvanın atılımı, doza bağlı ve bifaziktir. Başlangıçta hızlı daha sonra atılım yavaşlar. Cıvanın canlı organizmada eliminasyon yarı ömrü 30 ile 60 gündür. Özellikle idrar ve dışkı ile atılır (18, 19, 20).

5.2. İnorganik Cıva

Cıva doğada Merkürük ve Merküroz olmak üzere iki formda bulunur. Merkürük cıvanın ($HgCl_2$) suda çözünürlüğü daha yüksek olduğundan özellikle gastrointestinal sistem ve böbrekleri etkiler. İnorganik cıva tuzlarının lipidlerdeki çözünürlüğü düşük olduğu için vücuttaki biyolojik bariyerleri kolay geçemez ancak nörolojik hasara yol açabilir. İnorganik cıva tuzlarının oral yolla LD_{50} 'si 1-4 gramdır. İnorganik cıvaya deri yoluyla maruz kalındığında emilimi yavaş olduğundan dolayı herhangi bir toksik etkisi bulunmamaktadır (12, 17).

5.3. Organik Cıva

Organik cıva; metil, fenil, etil cıva olmak üzere doğada üç formda bulunur

Metil cıva ağız yoluyla alındığında sindirim kanalından iyi emilir. Emilen cıvanın %10'nu beyin dokusuna dağılır ve %5'i ise kan içinde kalır. Eritrositlerdeki konsantrasyonu plazmadakinin 20 katı kadardır. Nötr bir aminoasit ile kan – beyin bariyerine ve plasentaya taşınır ayrıca saçta da birikir. Saçtaki konsantrasyonu kandaki konsantrasyonunun yaklaşık 250 katıdır. Saçın %90'ı sülfidril gruplarından yüksek bir aminoasit içeren keratinden oluşur ve böylece metal ile kolay birleşir. Saç uzun bir süreç boyunca meydana gelen cıvaya maruziyet seviyesini gösterir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilen saç cıva konsantrasyonu 1 mg/kg'dır (21, 22).

Emilen metil cıvanın çok büyük bir kısmı dışkı ile atıldığından zehirlenme olaylarında idrar cıva düzeylerine bakılarak zehirlenmenin tanısını yapmak zordur. Yarılanma ömrü 45-70 gündür (18, 22).

Etil cıva çok hızlı böbrek hasarına neden olur. Yarılanma ömrü 15-20 gündür (18).

6. CIVANIN TOKSİK ETKİLERİ

6.1. Allerji ve Bağışıklık Sistemine Etkisi

Amalgam dolgulara bağlı alerjik reaksiyonlar oluşabilmektedir. Bunlar ağızda ödem, ülserleşme, eritem, vezikül, liken planus gibi bir takım aşırı tepkimeler ve bazı oral lezyonlardır (23, 24). Cıva alerjisi, bir epikutan test olan “Patch testi” ile teşhis edilir. Patch testi çabuk ve etkili bir reaksiyon testidir. Duyarlılığı bulunan hastalarda tüm organizma hassasiyet kazanmış olduğundan bu test ağız dışında yapılmalıdır. Test genellikle %1’lik cıva klorür veya %1’lik Amonyum cıva klorür kullanılarak yapılır (25). Vücuttaki cıva miktarı alerjik hastalıklar, artrit, egzama, MS, otoimmün troidit, romatoid artrit dahil olmak üzere bir takım bağışıklık sistemi hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

6.2. Otizm İle Amalgam Bağlantısı

Prenatal dönemde cıvaya maruziyetinin otizm ve hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır. Ayrıca cıva beyinde dopamin, serotonin, norepinefrine ve asetilkolin seviyelerini azaltarak nörolojik sorunlara yol açabilir (10). Otistik teşhis konan 94 çocukla yapılan bir çalışmada; otistik gruptaki saç cıva düzeyleri 3.63 ppm iken kontrol grubunda 0.47 ppm’dir (33). Çocuklardaki otistik davranışların sebepleri arasında cıva zehirlenmesinin de olduğu düşünülmektedir (34).

6.3. Alzheimer Hastalığı ve Amalgam Bağlantısı

Amalgam dolgulardan salınan cıvanın Alzheimer hastalığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35, 36, 37).

Alzheimer hastalarının beyin dokularında ortalama cıva düzeyinin 20-178 mg/g arasında olduğu bildirilmiştir (38).

6.4. Renal Sistemle Amalgam Bağlantısı

Hayvan deneylerinde, amalgam dolgu nedeniyle böbrek fonksiyonlarının bozulduğu grlmştir. Çocuklarda amalgama maruz kalmayı izleyen 5 yıl içinde mikroalbüminüri saptanmıştır (11). Cıva toksisitesinin klinik sonuçları böbrek fonksiyon bozukluğu ve proteinüridir (38). Maymunlarda radyoaktif cıva içeren amalgam dolgusu yapılmış bir çalışmada hayvanlar 28 gün boyunca takip edilmiş ve cıvanın böbrek, mide-bağırsak kanalı ve çene kemiğine geçtiği tespit edilmiştir (39).



7. CİVA TOKSİSİTESİ

Cıva organizmada üç şekilde zehirli etki oluşturur;

1. Cıva; enzimlerin sülfidril yapılarına bağlanabilir.
2. Proteinlerin tersiyer yapıları değiştiğinde; oluşan proteinler canlı için antijenik hale gelir ve B lenfosit üretiminin artmasına neden olur.
3. Organik cıva bileşikleri lipid yönünden zengin dokularda birikir. Örneğin; MSS ve miyelin tabakasında biriken cıva sinirsel belirtilere neden olur.

Ayrıca nöronlarda protein sentezini inhibe eder. Mitokondri fonksiyonlarını bozar. Nörotransmitter salınmasını inhibe eder (4, 40).

7.1. Amalgam Dolgulardaki Cıvanın Vücuda Geçişi

Amalgamın uygulanması, sökülmesi ve polisajı sırasında ortama belli seviyede cıva buharı yayılmaktadır. Söküm esnasına hastanın plazma cıva konsantrasyon değerlerinin bir miktar yükselmesiyle birlikte kan ve idrar cıva seviyeleri belirgin olarak düşmektedir. Çiğneme, diş fırçalama benzeri fonksiyonel hareketlerle de ortama bir miktar cıva buharı salınabilmektedir. Amalgam dolgu yapılmış diş sayısının fazla olması da vücuda geçen cıva düzeyini yükseltebilmektedir (41).

8. TOKSİK MİKTAR

İnsanlarda cıva türlerinin toksik miktarları,

Metalik cıva buharı : 10 mg / m³

İnorganik cıva tuzları : 0,5-2 gr

Organik cıva bileşikleri: 10-60 mg /kg (42).



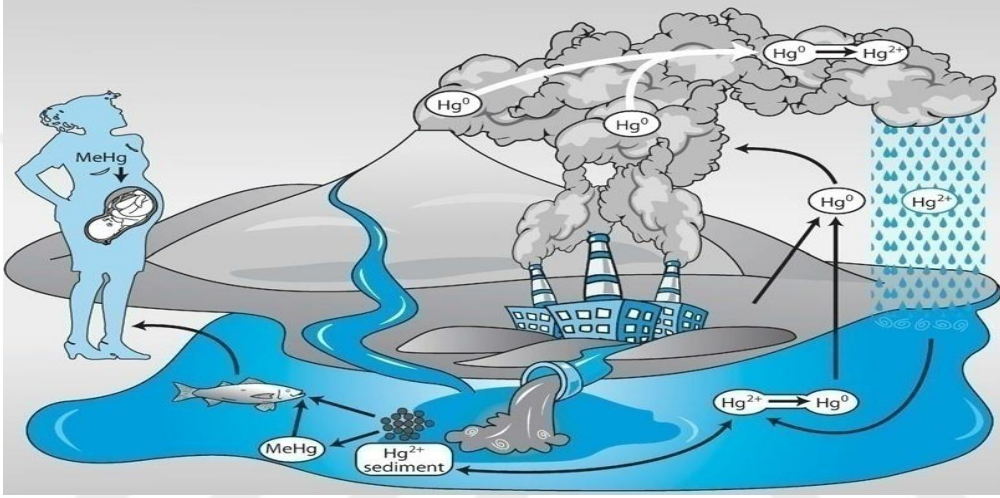
9. CIVANIN TERATOJENİK ETKİLERİ

Amalgam dolgu sayısı ile kan cıva düzeyi arasında doğrusal bir ilişki vardır (43). Hamilelik döneminde yüksek miktarda elemental cıvaya maruz kalan deney hayvanlarında; konjenital anomaliler, mikrosefali, düşük doğum ağırlığı ve düşükler bildirilmiştir. Bununla beraber alınan cıvanın miktarı da önemlidir (44, 45, 46). Yapılan bir çalışmada, hamilelik sırasında uygulanan amalgam dolguların düşük doğum ağırlığına neden olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır (47).



10. EKOTOKSİSİTE

Cıvanın çevre kirliliğine etkisi göz ardı edilmemesi ve doğanın kirlenmesinin tüm canlıları etkileyeceği bildirilmiştir. Altmışlı yıllarda Japonya'da Minamat Körfezi'ne yoğun cıvalı endüstriyel atıkların atılması ve bu körfezden tutulan balıkları tüketen gebelerin bebeklerinde değişik derecelerde sinirsel gelişim bozuklukları gözlemlendiği bildirilmiştir (48).



Şekil 1. Cıvanın Çevreye Taşınması (18).

Benzer bir epidemide 1970'li yıllarda Irak'ta yaşanmıştır (49). Fungusit olarak metil cıva ile ilaçlanmış tohumluk buğdayların ekmek yapımında kullanılmasının gebelerde toksik belirti göstermeden bebeklerde sinirsel yapı bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (50).

11. CİVA ÖLÇÜMÜ

Havadaki cıva miktarı “gümüş amplifikasyon otoradyografi”, dokulardaki cıva miktarı “atomik absorpsiyon spektrofotometrisi” ile ölçülmektedir (51).



12. CİVA ZEHİRLENMESİ VE TEDAVİSİ

12.1. Klinik Bulgular

12.1.1. Elemental Cıva Buharının İnhalasyonu

Yüksek konsantrasyonda akut inhalasyonu sonucunda nonkardiyojenik pulmoner ödem, ciddi kimyasal pnömoni, gingivostomatit meydana gelir. Kronik inhalasyonda tremor, nöropsikiyatrik bozukluk, gingivostomatit ve akrodini görülür. Akrodini sıklıkla çocuklarda görülür. Pembemsi renk değişimi, deride döküntüler, ekstremitelerde ağrı, hipertansiyon, yoğun terleme ve uykusuzlukla karakterizedir (1, 52, 53, 54).

12.1.2. İnorganik Cıva Tuzlarının Alımı

Ani başlangıçlı hemorajik gastroenterit ve karın ağrısı oluşur. Bir kaç gün içinde renal yetmezlik ortaya çıkabilir. Kronik temas MSS toksisitesi yaratabilir (1, 55). Paresteziler, ataksi, işitme kaybı, gastroenterit ve nefrotoksisite de görülen diğer belirtilerdir (1).

12.2. Tanı

Tam kan idrar cıva düzeyleri, cıvaya maruz kalındığını doğrulamada yardımcı olur. Akut temastan kısa süre sonra tam kan düzeyleri, idrar düzeylerinden daha hızlı yükselir.

İdrar cıva düzeyleri kronik temasın, saçtaki cıva düzeyleri ise metil cıvaya kronik maruziyetin göstergesidir (22). Kan, idrar, saç cıva düzeyleri vücuttaki cıva düzeyi hakkında kesin bilgi vermez. Karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemde var olan cıvanın miktarını net bir şekilde göstermek için tek yol organ biyopsisidir. Ancak *in vaziv* bir yöntem olması nedeniyle önerilmez (56). Elektrolitler, biyokimya, göğüs röntgeni ve kan gazlarına bakılır.

12.3. Tedavi

12.3.1. Metalik Cıvanın İnhalasyonu Durumu

Kapalı alanlarda kısa süre içerisinde akut pnömoni ve akciğer ödemi gelişebilir. Eğer gerekirse ilave oksijen verilmeli ve kan gazlarını düzeltmek için havalandırma gerektiği bildirilmiştir (1).

Metalik cıvanın ağız yoluyla alınması gastrointestinal kanalda ağır hasarlar meydana getirebilir. Ağız yoluyla zehirlenmelerde yumurta akı, yağsız süt ve kükürtlü sularla gastrik lavaj yapılarak absorbe olmamış cıva bileşiklerinin çözünmeyen kompleksler şekline getirilmesi sağlanır (57). Metalik cıva ile gerçekleşen akut veya kronik zehirlenmelerde Dimerkaptosüksinid asit veya oral Dimerkaptopropan sülfat tedavisi idrar ile cıva atılımını artırabilir.

Total günlük doz 100 mg / kg'dır. Dört eşit doza bölünerek yemeklerden önce oral yolla bir hafta verilebilir (58, 59).

12.3.2. İnorganik Cıva Tuzlarının Alınması Durumu

İnorganik cıva tuzlarının alınından sonraki birkaç dakika ile birkaç saat arasında İntravenöz DMPS veya intramusküler Dimerkaprol tedavisine başlanması ciddi renal hasarı azaltılabilir. Acil müdahale zorunludur. DMSA'da etkilidir ama gastroenterit ve şok tablosunda absorpsiyonu sınırlı olduğundan DMPS veya BAL tedavisinin ardından kullanılması daha uygundur (1, 60).

BAL ilk iki gün dört saatte bir 3-5 mg/kg İntramusküler daha sonra 12 saatte bir 2 mg/kg kas içine derin olarak verilmelidir. Demir ile toksik bir bileşik oluşturduğundan aynı anda demir replasmanı yapılmalıdır (58).

DMPS Akut zehirlenmelerde 3-5 mg/kg dozunda 4 saatte bir 20 dakika süresince intravenöz verilir (1).

12.3.3. Organik Cıva Bileşikleri İle Olan Zehirlenmeler

Organik cıva bileşikleri ile olan zehirlenmelerde DMSA verilmesinin beyin dahil olmak üzere dokulardaki cıva düzeylerini düşürmede etkili olduğuna dair sınırlı sayıda veri mevcuttur. BAL, diğer dokulardaki cıvanın beyine redistribusyonuna neden olduğu için organik cıva zehirlenmelerinde kullanılmamalıdır. Son zamanlarda succimer daha az yan etkileri nedeniyle penisilaminin yerini almıştır (1, 61, 62).

Selenyumun organik cıva zehirlenmelerinde tedavi edici etkisi vardır (63).



13. CİVA HİJYENİ

Hazırlanmış olan amalgam el ile doğrudan temas etmemelidir.

Hastaya dolgulu dişi 8 saat kullanmaması söylenmelidir.

Personele eğitim verilmelidir.

Çalışanlar iyi havalandırılmış ortamda çalışmalıdır.

Dolgu atıkları kapalı plastik kaplarda saklanmalıdır. Sıcaklık buharlaşmayı artırdığından ortamın ısısına dikkat edilmelidir.

Dolgular çıkartılırken veya ilk yapım aşamasında su spreyi ve aspiratör kullanılmalıdır (13).

Çalışanların kan ve idrarında cıva seviyeleri düzenli olarak ölçülmelidir (64).

Selenyum'un cıvanın toksik etkisine karşı koruyucu bir etkisi olduğunu; bazıları ise amalgam dolgunun sökümü esnasında cıva alımını düşürmek için, hastaya B,C,E vitaminlerin faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (63).

14. MATERYAL VE METOT

14.1. Materyal

14.1.1. Kullanılan alet ve cihazlar

Alet ve/veya Cihazlar	Markası
Mobil Ünit	Dynamic
Amalgamatör	DU-892
Heparinli Tüp	Isolab
Petri Kabı	Isolab
10 ml.lik Yeşil Uçlu Enjektör	Genject
AAS Grafit Fırın Cıva Analizi	Perkin Elmer Analiz 800
Mor Branül	Neotec
	Sigma
HNO ₃	
Cam Deneş Tüpü	Isolab
Süzgeç Kağıdı	

14.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

H₂SO₄→Sülfirik Asit

H₂O₂→ Hidrojen Peroksit

14.1.3. Araştırmada Kullanılan Deneş Hayvanları

Fırat Üniversitesi Deneşel Araştırmalar Biriminden (FÜDAM) temin edildi. Ortalama ağırlıkları 1.660 – 2.150 kg olan 6-8 haftalık 18 adet Yeni Zellenda tavşanı kullanıldı. Tavşanların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen tavşan yemleri kullanıldı.

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (Toplantı tarihi 05.09.2013 karar No: 112) onayı alınarak, çalışma etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Deney süresi 1 ay olarak belirlendi.

DENEY GRUPLARI

Her grupta 6 hayvan olacak şekilde tavşanlar 3 gruba ayrıldı;

1. Grup (Kontrol) : Bu gruptaki 6 deneğe herhangi bir işlem yapılmamıştır.

2. Grup: Bu gruptaki 6 deneğin üst çenesindeki 2 kesici dişinin bukkallerinin alt 1/3' lük kısmına 2 adet amalgam dolgu uygulanmıştır.

3. Grup: Bu gruptaki 6 deneğin alt ve üst çenesindeki 2 kesici dişinin bukkallerinin alt 1/3' lük kısmına 4 adet amalgam dolgu yapılmıştır.

Bu çalışma yaş ortalaması 6-8 hafta olan 18 adet tavşan üzerinde gerçekleştirildi. Deneklerden 12 tanesi deney, 6 tanesi kontrol grubunda kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 1.660 – 2.150 gram olarak ölçüldü. Çalışma boyunca standart bir beslenme uygulandı. Deney grubundaki deneklere Rompun 0,5 mg/kg IM, ve Ketamin 0,8 mg / kg IM verilerek anestezi sağlandı.

Çalışmada kapsül amalgam kullanılmıştır. 1 dozluk kapsüller amalgamatörde karıştırılarak hazırlanmıştır. İşlem yapılan dişlere airatör ile geleneksel prensiplere uygun olarak mesio-distal genişliği 1 mm, oklüzo-gingival genişliği 1 mm ve derinliği 1mm olacak şekilde kaviteler açılmıştır. Hazırlanan amalgam kaviteye yerleştirilip amalgam fulvarıyla şekillendirilmiştir.

14.1.4. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Operasyondan 24 saat önce tüm gruplardan kan ve tüy numuneleri alındı. Dolguların bitirilmesine takiben 24 saat, 1 hafta ve 1 ay sonra kan örnekleri toplandı. kıl numuneleri, operasyondan 24 saat önce ve operasyondan 1 ay sonra toplandı.

Enjektörlerle alınan kanlar heparinli tüplere alındı. Alınan örnekler 3500 rpm'de 10 dk. Süreyle santrifüj edildikten sonra ayrılan serum otomatik pipet yardımıyla alındı. Alınan numuneler cam tüplere konulduktan sonra kodlanarak ölçüm yapılacağı zamana kadar derin dondurucu da -80 C^0 de saklandı.

Tüy örnekleri dolgudan 24 saat önce ve 1 ay sonra tüyle tıraşlanarak toplandı. Kıllar 2 ml sülfirik asit (H_2SO_4) ve 1 ml hidrojen peroksit (H_2O_2) içinde 24 saat bekletildi. Homojen bir karışım haline geldi. Karışım süzgeç kâğıdından geçirilerek cam tüplere alındı. Kodlanıp derin dondurucu da -80 C^0 de saklandı.

Batur ve ark. yaptığı yöntemle deneklerden alınan kan örneklerinde cıva tayini atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile cıva tayini yapılmıştır. Serum örneklerine çözücü eklenerek 8 saat beklenilmiştir. Örneklerin her birine hidroksilamin hidroklorür çözeltisi ilave edilip deiyonize su ile 10 ml'ye tamamlanıp cıva düzeyi tespit edilmiştir.

15. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler normallik analizi ile karşılaştırıldı. Shapiro – Wilk yapıldı. Normallik test varsayımlarını karşılamadığı için grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi ve $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Tablo 1. Farklı dolgu işlemlerinin kan cıva düzeyleri üzerine etkisi (Ortalama \pm Standart hata)

Dolgu (ppm)	Amalgam dolgudan 24 saat sonra ölçüm sonucu (ppm)	Amalgam dolgudan 1 hafta sonra ölçüm sonucu (ppm)	Amalgam dolgudan 1 ay sonra ölçüm sonucu (ppm)
Kontrol grubu	0.000 \pm 0.000	0.000 \pm 0.000 ^b	0.000 \pm 0.000 ^b
İkili dolgu grubu	0.729 \pm 0.461	15.558 \pm 2.244 ^a	3.780 \pm 0.993 ^a
Dörtlü dolgu grubu	3.089 \pm 2.026	17.680 \pm 1.952 ^a	3.103 \pm 0.478 ^a
p: istatistiki önem	0.155	0.003	0.003

*Veriler Ortalama \pm Standart hata şeklinde verildi.

P < 0,005 istatikselsel olarak önemli düşünöldü.

^a,^b : Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arası fark önemlidir.

16. TARTIŞMA

Amalgam, uzun yıllardan beri diş tedavilerinde kullanılan bir diş dolgu malzemesidir. Günümüzde kullanımı geçmiş yıllara nazaran azalsa da; amalgam halen ciddi oranda kullanılan bir materyal olarak karşımıza çıkmaktadır. Amalgamın uzun yıllar ağızda kalması, dayanıklı bir materyal olması, nemli ortamları tolare edebilmesi, klinik kullanımının kolay ve ekonomik olması avantajları arasındadır. Bununla birlikte içeriğinde toksik bir metal olan cıvanın bulunması, insan sağlığına zararlı olduğu konusunda tartışmalara neden olmuştur. Günümüzde yapılan birtakım incelemelerde elde edilen bulgulara bağlı olarak ortaya çıkan genel görüş ise amalgamın insan sağlığı açısından ciddi bir sağlık sorunu oluşturmadığı şeklindedir (8, 11).

Amalgam dolguların insan sağlığı üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmaların amacı, dolgu malzemesinin içerisinde yer alan cıvanın insan vücuduna geçişinin ve vücutta özellikle hayati organlarda birikiminin ölçülmesidir. Yapılan bu çalışmalarda çeşitli yöntemler kullanılarak amalgam dolgulardan vücuda geçebilecek cıva düzeyi saptanmaya çalışılmıştır (64, 65, 66).

Çalışmada, ikili ve dördü amalgam dolgu yapılan tavşanların belirli zaman periyotlarında kan ve tüylerinde cıva geçişi olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

Kontrol grubundaki deneklerin operasyon öncesi ve sonrası cıva miktarları analiz edilmiş ve ölçümlerin yapıldığı farklı tarihlerde kanda cıva miktarları bakımından herhangi bir ilişki olmadığı gözlenmiştir (Tablo 1). Çalışmada deney hayvanı olarak laboratuvar hayvanı kullanılması ve deney süresince standart bir diyet uygulanması nedeniyle kontrol grubunda yer alan tavşanların kan ve tüy örneklerinde

cıvaya rastlanmamıştır. Ancak. Batur ve ark. (11) yaptığı çalışmada daha önce dolgusu olmayan kontrol grubundaki deneklerin kanlarında cıva saptanmıştır. Bu bulgu deneklerin sokak köpeği olması, gıdalarla cıva alabilecekleri ve kan cıva düzeyi için tek yolun amalgam dolgular olmadığını bildiren Dünya Sağlık Örgütü raporuyla benzerlik göstermektedir (67). Kontrol grubunun başlangıçtaki cıva düzeylerinin 3 ay sonunda önemli ölçüde azaldığı, bu azalmanın nedeninin de çalışmamızla paralel olarak standart diyet olduğu düşünülmektedir. Tablo 1 incelendiğinde çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; ikili ve dörtlü amalgam dolgu yapılan gruplardaki kan cıva seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği belirlenmiştir ($P<0.05$).

Batur ve ark. (11), amalgam dolgu varlığının ve dolgulu dişlerin çiğneme fonksiyonlarına girip girmemesi gibi faktörlerin kan, idrar gibi vücut sıvılarına cıva geçişini ne şekilde etkilediğini; ayrıca amalgam dolgulardan kan ve idrara cıva geçişinin olup olmadığını incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda amalgam dolgu sayısının artmasıyla kana cıva geçişinin arttığı ve en yüksek geçişin 1. haftada olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular yapılan çalışmanın sonucunu destekler niteliktedir.

Amalgam dolgunun nörodavranışsal etkilerini değerlendirmek amacıyla 8-10 yaşlarında 507 çocuk ile yapılan bir çalışmada dolgu yapılmasını takiben 7 yıl süresince, her yıl çocukların idrardaki cıva düzeyi değerlendirilmiştir. Amalgam dolgu yapılan gruptaki çocuklarda idrarda cıva konsantrasyonlarının 2 yılda maksimum düzeyde gerilediği gözlemlenmiştir (68). Cıvanın kademeli olarak dokularda birikmeye başladığı tespiti çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Tavşanlardan alınan kan örneklerinde de birinci ay sonunda cıva miktarının düştüğü görülmüştür.

Takahashi ve ark. (69) yaptığı çalışmada da beş adet koyunun her birine 12 tane amalgam dolgu yapılmış ve 16. günde 1 ile 3 kez kan, amniyon sıvısı, dışkı ve idrar örnekleri alınıp dokulardaki cıva konsantrasyonları incelemiştir. Dolgudan 2 gün sonra anne ve fetüsün kanı ile amniyon sıvısında cıva tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada amalgam dolgulardan açığa çıkan cıva buharının, dolgu sayısı ve dolgunun yüzey alanına bağlı olarak anne ve fetüsün organlarına dağıldığı belirlenmiştir (70).

Amalgam dolgu içerisinde yer alan cıvanın vücutta birikiminin ölçümü amacıyla yapılan bir otopsi çalışmasında 12'den fazla amalgam dolgusu olan deneklerin beyinlerindeki cıva düzeyi, dolgusu 3'den az olanlara göre 10 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (38). Çalışmamızda da dörtlü amalgam dolgu yapılan tavşanların kanlarında ikili dolgu yapılanlara göre önemli bir farklılık saptanmamıştır.

Ayrıca cıvanın vücuda geçişi ile ilgili olarak yapılan bazı araştırmalar cıvanın organlarda da hasarlara neden olduğunu göstermesi bakımında önem arz etmektedir. 24 adet rat üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, hayvanlar 45 gün ($1\text{mg}/\text{m}^3$) boyunca cıva buharına maruz bırakılmıştır. Cıva buharı maruziyetinin renal hasara neden olabileceği bildirilmiştir (71).

Hem *in vitro* hem *in vivo* çalışmalarda çeşitli cıva türlerinin birçok fizyolojik sistemde hasar ve işlev bozukluğuna neden olduğu görülmüştür.

Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, 17 ÷lkede 42 diş kliniğinde ölç÷len cıva düzeylerinin güvenli sınırların üzerinde olduğu bildirilmiştir (72).

Çalışmamızda t÷y örnekleri de incelenmiş ancak t÷y örneklerinde cıvaya rastlanmamıştır. Bunun sebebi ise t÷ye cıva geçinin daha uzun zaman gerektirmesidir.

Yapılan bir çalışmada; amalgam dolgu yapılan bireylerin 1. , 3. ve 12. günlerde kan, idrar ve saç örnekleri toplanmış; toplanan örneklerdeki Hg konsantrasyonları yaş, kilo, balık tüketimi ve amalgam dolgu sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Deney grubunun kan ve idrar cıva düzeyleri 6-8 kat daha yüksekken t÷y örneklerinde cıva düşük seviyede ölç÷lmüştür (73).

Diğer taraftan, sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlardan farklı olarak, cıva maruziyeti riskini değerlendirmek ve cıva maruziyeti için diğer risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmaya 1409 dental personel, 462 sağlık personeli katılmıştır. Dental personelin idrar cıva seviyesi 2.75 ug/l iken diğer grubun idrar cıva seviyesi 2.66 ug/l olarak belirlenmiştir. İki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır (74).Yapılan bu tarz çalışmalar başta da belirttiğimiz gibi amalgam dolgunun insan sağlığı üzerindeki etkisi konusunda tartışmalara neden olmaktadır.

Sonuç olarak, her ne kadar amalgamın insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar olsa da bu çalışmadan ve yukarıda sıraladığımız benzer çalışmalardan elde edilen bulgular amalgam dolgu içerisinde yer alan cıvanın vücuda geçişini ispatlar niteliktedir. Cıvanın toksik etkileri ile ilgili çok sayıda yayın bulunmasına ve özellikle cıvanın sinir sistemi üzerine tahribata neden olduğu konusunda düşünceler olmasına rağmen henüz bu konuda geniş pop÷lasyonlu ve kontrol gruplu yeterli çalışma yapılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalardan

hareketle cıvanın zararlarını asgari düzeye indirmek için amalgamın özellikle hamileler, çocuklar ve kronik rahatsızlığı olan bireylerde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Ayrıca amalgam alternatifleri, risk-yarar dengeleri değerlendirilmeli ve amalgam dolgu ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde;

1. Amalgam dolgulardan kana cıva geçişinin olduğu;
2. Dolgu yapımından bir ay sonra kan cıva düzeyinin düştüğü;
3. Kan cıva düzeyinde en fazla artışın dolgu yapımını takip eden birinci haftada olduğu tespit edilmiştir.
4. Tüy örneklerinde ise cıva tespit edilmemiştir. Bunun sebebi keratinize dokulara cıva geçişinin daha uzun süreçte olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Olson K. Poisoning and Drug Overdose 2011: 160-164.
2. Erkekoğlu P. Kadioğlu E. Cıva Zehirlenmesi ve Tedavisi 2013; 6; 37: 6-9.
3. Köprülü H. Gümüş Amalgam Uygulanan Ortamın Havasındaki Cıva Miktarının ve Bu Ortamda alışan Birey İdrarındaki Toplam Cıvanın Atomik Absorbsiyon Spektrometresinden Yararlanarak Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara 1983: 53.
4. Pehlivan M, Pehlivan E,  zler, MA. İnsan Sağlığı  zerine Cıva ve Cıva Bileşiklerinin Etkisi evre Dergisi 1993: 33-35.
5. A. Berglund, L. Pohl S. Olsson, and M. Bergman, "Determination of the Rate of Release of intra Oral Mercury, Vapor from Amalgam," Journal of Dental Research vol. 67 no 9, pp 1988; 1235-1242.
6. F.N. Kudsk, "The influence of Ethyl Alcohol on the Absorption of Mercury Vapour from the lungs in man." Acta Pharma Cologica et Toxicologica , vol. 23.2, pp 1965: 263-274.
7. JB Hursh, TW Clarkson and MG. Cherian "Clearance of Mercury Vapor İnhaled by Human Subjects," Archives of Environmental Health 1976: 302-309.
8. Abraham JE, Svare W, Frank CW. The Effects of Dental Amalgam Restorations on Mercury levels 1984 ; 71-73.
9. Grener ED. Amalgam-Yesterday, Today and Tomorrow Oper Dent 1979; 24-35.
10. Mortazavi G, Haghani M, Rastegarian N, Zarei S, Mortazi SM. Increased Release of Mercury From Dental Amalgam Fillings due to Maternal Exposure to Electromagnetic Fields as a Possible Mechanism for the High Rates of Autism in the offspring: Introducing a Hypothesis 2016 Mart 1; 6(1): 41-6.
11. Batur YB, Haznedaroğlu F, Aroğuz AZ,  zer K. iğneme Fonksiyonuna Giren Amalgam Dolgulu Dişlerden ve Retrograd Amalgam Dolgulardan Kan ve İdrara Cıva Geçişinin İncelenmesi İ.  . Diş Hek. Fak. Dergisi 2012; 43-54.
12. Gürkan, S. İ. Sandallı, P. Bayırlı, GS. Diş Hastalıkları ve Konserve Diş Tedavisi 1972: 146-151.
13.  nsal  . Hijyenik Olmayan Amalgam Dolgularda Objektif Sübjektif Bulguların Karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji ABD, İzmir 2012: 32
14. Oskay A. Cıvanın Diş Hekimliğindeki Yeri ve Toksik Etkileri, Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Halk Sağlığı ABD, İzmir: 2012: 45.

15. Charles AD. The of Dental Amalgam. BullHisDent 1982 .
16. Demaar F. Historically When and by Whom was Silver Amalgam introduced 1972 ;5,23-26.
17. Park, J.D. Zheng W. Human Exposure and Health Effects of in Organical Elemental Mercury 2012, 45(6) ; 344-52.
18. Plumlee K. Clinical Veterinary Toxicology 2004: 210-211.
19. Friberg L, Mottet NIC. Accumulation of Methylmercury and Inorganic Mercury in the Brain.1989; 21:201-206.
20. Dort RC, Sullivan JB. Mercury Medical Toxicology, 2004: 1437-1448.
21. Alhibsch EA. Subclinical Neurotoxicity of Mercury: A Behavioral ,Molecular Mechanism and Therapeutic Perspective 2012; 3: 34-42.
22. Caserett and Doulls Toxicology the Basic Science of Poisons 2008: 947 –948.
23. Lygre GB, Gjerdet NR, GronninsaeterAG, Bjorkman L.Reporting on Adverse Reactions to Dental Materials in Oral Observationational Clinical Fallow up.Community Dent Oral Epidemiol 2003; 31(3): 200-6.
24. Garhammer P, Schmalz G, Hiller KA, Reitinger T, Stolz W, Patients with local Adverse Effects from Dental Alloys; Frequency Complaints, Symptoms, Allergy. Clin Oral Investigate 2001; 5(4): 240-9.
25. Leblebicioğlu, E. Önel B, Türkün M. Cıva Allerjisi Ege Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 1990: 39-40.
26. Bradstreet J, Geier DA, Kortzinel J, Adams. Control Study of Mercury Burden in Children With Autistic Spectrum Disorders 2003: 8(3) : 76-79.
27. Gardner RM, Nyland JF, Silbergeld EK. Differential Immuno Toxic Effects of Inorganic and Organic Mercury Species *in vitro*.2010; 198(2): 182-190.
28. Warren HV. Geology, Trace Elements and Health.1989; 29(8): 923-926.
29. Singh VK. Phenotypic Expression of Auto Immüne Auistic Disorder (AAD): a Majör Subset of Autism.2009; 21(3): 148-161.
30. Schofield P. Dementia Associated With Toxic Causes Endautu Immüne Disease 2005; 17: 129-147.
31. Hybenova M, Hrda , Prochazkova J ,Stejskal V, Sterzl I. The Role of Environmental Factors in Auto Immüne hyroiditis 2010; 31(3): 283-289.
32. Landrigan PJ. What Causes Autism Exploring the Environmental Contribution 2010; 22(2): 219-225.
33. Houston MC. Role of Mercury Toxicity in Hypertension Cardiovascular Diseases and Stroke 2011 Aug;13(8): 621-7.

34. Mutter J, Nauman J, Schneider R, Walach H, Haley B. Mercury and Autism Accelerating Evidence 2005; 26: 439-46.
35. Mutter J, Naumann J, Sadaghianic, Schneider R, Walach H. Alzheimer Disease :Mercury as Pathogenetic factor and Apolipoprotein as a Moderator Neuro Endocrino Lett 2004; 25(5):331-9.
36. Saxe SR, Wekstein NW, Kryscio RJ, Henry RG, Comett CR, Snowdon DA, Grant FT, Schmitt FA, Donegan SJ, Wekstein DR, Ehmann WD, Markesbery WR, Alzheimers Disease Dental Amalgam and Mercury 1999; 130(2): 191.
37. Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA. Apolipoprotein E Genotyping as A potential Biomarker for Mercury Neurotoxicity Alzheimers Disease 2003; 5(3): 189-95.
38. Martı Akgün Ö, Akgün H. Amalgam Dolguların İnsan Dokuları Üzerindeki Etkileri Türk Aile Hek.Derg 2012; 16(2): 83-86.
39. Moralesfuentes I, Reyes Gil R. Mercury and Health in the Dental Practise. Reusaude Publica 2003, 37(2), 266 – 72.
40. Güner U. Toksikoloji 2014; s 106-110.
41. Ekstrand B, Jorkman I, Edlund Ç, Sandorh, Englund G. Toxicological Aspects on the Release and Systemic Uptake of Mercury from Dental Amalgam 1998: 106: 80-8.
42. T.C. Sağlık Bakanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberi 2007; 227-232.
43. Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganik Mercury and Methyl Mercury in Placenta of Swedish Women 2002: 110: 523-526.
44. Eley, BM. The Future of Dental Amalgam: are View of the literature. Part 4:Mercury Exposure Hazards and Risk Assessment 1997, 182(10): 373-81.
45. Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury Concentrations in Urine and Whole Blood Associated with Amalgam Exposure in a US Military Population 1998; 77(3): 461-71.
46. Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Maternal Fetal Distribution of Mercury Released from Dental Amalgam Fillings 1990; 258: 939-45.
47. Hojouel PP, Lydon Rochella M, Bollen AM, Woods JS, Geurtsen W, Aquila MA. Mercury Exposure from Dental Filling Placement During Pregnancy and low Birth Weight risk 2005; 15; 161(8): 734-40.
48. Harada M. Minamata Disease: Methyl Mercury Poisoning in Japan Caused 1995; 25: 1-24.
49. Bakir F, Damlugi SF, Amin- Zaki L. Methyl Mercury Poisoning in Iraq 1973: 181: 230-41.

50. Grandjean P, Weihe P, White RF. Cognitive Deficit in 7 Year Old Children with Prenatal Exposure to Methyl Mercury. *Neurotoxicology* 1997; 6: 417-28.
51. Küçükkesmen Ç, Dental Amalgamın İnsan Organizması Üzerindeki Etkileri S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2007; 14(2), 52-61.
52. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Gold Frank LR. *Gold Franks Toxicologic Emergencies* 2011.
53. Koh C, Kwong KL, Wong SN. Mercury Poisoning: A rare but Treatable Cause of Failure to Thrive and Developmental Regression in an Infant 2009; 15: 61-64.
54. Clarkson TW, Magos L, Myers GI: The Toxicology of Mercury-Current Exposures and Clinical Manifestations 2003, 349: 1731-1737.
55. Türkiye Klinikler Oftalmoloji Dergisi 2013: 172-176.
56. J. Rodway, Macker J.R. Dental Amalgam and Mercury 1991: 54-60.
57. Dökmeçi İ, Dökmeçi H. Toksikoloji Zehirlenmelerinde Tanı ve Tedavi 2005: 471-474.
58. Kocabay G. Toksikomdan Tedaviye 2009: 94.
59. Lewis R. Occupational Exposures to Metals in the Laboratory. *Current Occupational and Environmental Medicine* 2003: 429-459.
60. Brent J, Wallace KL, Burkhart KL, Philips SD, Donovan JW. *Critical Care Toxicology Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. 2005.
61. Graeme KA, Pollack CV. Heavy Metal Toxicity. *Arsenic and Mercury Emerg Med* 1998, 16: 45-56.
62. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. 2009.
63. Ralston N, Raymond L. Dietary Selenium Protective Effects Against Methyl Mercury Toxicity 2010: 112-113.
64. Ahlwist M, Bengtsson C, Frunes B. Number of Amalgam Tooth Fillings in Relation to Subjectively Expressed Symptoms in a Study of Swedish Women, *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 227-31.
65. Axell T, Nilner K, Nilsson B. Clinical Evaluation of Patients Referred with Symptoms Related to Oral Galvanism. *Sweeden* 1983; 7: 169-78.
66. Beggerow J, Zander D, Frezier I, Dunemann I. Long-Term Mercury Excretion in Urine after Removal of Amalgam Fillings. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 209-12.
67. World Health Organisation Criteria 118 Geneva Switzerland 1991.
68. Woods JS, Martin MD, Leroux BG. The Contribution of Dental Amalgam to Mercury Excretion in Children 2007; 115 (10): 1527 – 1531.

69. Takahashi Y, Tsuruta S, Arimoto M. Et Al. Placental Transfer Of Mercury in Pregnant Rats Which Received Dental Amalgam Restorations. *Toxicology Derg* 2003; 185: 23-33. 69-71.
70. Balcı O. Amalgam Toksikoloji Ve Kadın Sağlığı Üzerine Etkileri, Bitirme Tezi,Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları Ve Tedavisi ABD, İzmir 2003.
71. Akgül N, Altunkaynak B, Altunkaynak ME, Deniz ÖG, Ünal D, Akgül HM. Effect of Mercury V apor Inhalation on Ratovary:Stereology and Histopathology *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2016 ;38(3):465-73.
72. Khwaja MA, Abbasi MS, Mehmood F, Jahangir S. Study of High levels indoor Air Mercury Contamination from Mercury Amalgam use in Dentistry 2014; 33(2): 94.
73. Gul N, Khan S, Khan A, Nawab J, Shamshadi I. Quantification of Hg Excretion and Distribution in Biological Samples of Mercury–Dental Amalgam Users and its Correlation with Biological Variables 2016; 23(20): 20580-20590.
74. Sahan M, Sulaiman NS, Tan BS, Yahya NA, Anual ZF, Mahiyuddin WR, Klan MF, Muttalip KA. Mercury in Dental Amalgam:are our Healt Care Workers at Risk 2016 nov;66(11): 1077-1083.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ ilinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Hemşirelik Bölümünü bitirdim.2012 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başladım. 2005 yılından beri Sağlık Bakanlığında çalışmaktayım. Evli ve üç çocuk annesiyim.

