

(Amalgam Dolgularla Gerçekleşen Civa Maruziyeti -Civanın İnsan Sağlığına Olumsuz Etkileri – Yapılan Laboratuvar Deneyleri ve İnsan Çalışmaları – Uluslararası Resmi ve Sivil Kuruluşların Konuya Yaklaşımları

Amalgam, Civa ve İnsan Sağlığı

(Genel Değerlendirme)

Dr. Ömer Hınç YILMAZ, M.D., Ph.D, M.Sc
Dr. Engin TUTKUN, M.D., Ph.D
(S.B. Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi)

A) Amalgam ve Sağlık Riskleri:

Amalgam dolgular, yaklaşık 150 yıldır diş hekimliği alanında yaygın olarak kullanılan restorasyon malzemesi olup; %50 civa, %35 gümüş, %9 kalay, %6 bakır ve eser miktarda çinko içermektedir (EPA, 1999). Bileşimdeki civanın; iyonik ya da elementer formda vücuda geçtiği çok eskilerden beri bilinmektedir (Hanson and Pleva, 1991). Ağızdaki dolgulardan yıpranma ya da aşınma olaylarında (iyonik form), amalgamın içerdiği metalik civanın direk buharlaşmasında, dolguların hazırlanması, yerleştirilmesi ve sökümü sırasında (elementer civa) hastaya ya da diş hekimine maruziyet gerçekleşebilmektedir (Ohmoto ve ark., 2000; Costa ve ark., 2008). Sökülen dişlerin yataklarında kalan dokuda da civanın bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Tablo 1) (Resim 1) (Scholtanus ve ark., 2009)



Figür 1 : Sökümden önce ve sonra diş yatağının görünümü

Authors	Year of publication	Metals in dentine		Analytical methods
		Substantial	Traces	
Massler and Barber	1953	Sn, Zn, Cu, Ag, Hg		Spectrographic analysis
Söremark et al	1968	Sn, Zn, Hg		Thermal neutron activation + γ -ray spectrometric analysis
Wei and Ingram	1969	Sn		Electron microprobe
Mateer and Reitz	1972	Sn	Ag, Hg	Electron microprobe
Kurosaki and Fusayama	1973	Sn, Zn		Electron microprobe
Van der Linden and Van Aken	1973	Sn, Zn		Electron microprobe
Halse	1975	Sn, Zn		Electron microprobe
Hals and Halse	1975	Sn, Zn		Electron microprobe
Harninattisai et al	2007	Sn,	Zn, Cu	Energy dispersive spectroscopy

Tablo 1. Değişik çalışmalarda söküm sonrası amalgam altında dentinde bulunan metaller

Doğrudan dolgudan salınımın gerçekleştiği durumlar; amalgam marjinlerindeki kırıklar, galvanik akımlar, abrazyon ve çiğneme yükü sonucunda oluşan çözünme ve buharlaşma, ayrıca amalgam debrisleri ve korozyon ürünleri şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Dolgunun yapım aşamalarında; amalgamın kaviteye yerleştirilmesi sırasında 6-8 µg, kuru yapılan polisajda 44 µg, ıslak yapılan polisajda 2-4 µg ve su spreyi ve aspiratörle söküm sırasında 15-20 µg civa buharı salınımı olduğu bildirilmiştir (Resim 2) (Özdabak, 2006). Çiğneme sonrasında ağız ve solunum havasındaki civa miktarının, amalgam dolgusu olan bireylerde, olmayanlara göre çok daha fazla olduğunu gösteren eski tarihli bilimsel araştırmalar bulunmaktadır (Svare ve ark, 1981; .



Resim 2.. Amalgam dolgudan salınan civa buharı miktarları ve dolgudan civa salınım mekanizmaları

1989 yılında Danimarka'da yapılan başka bir araştırmada bir amalgam dolgudan; ağız içi faaliyet yokken 36 µg/m³, gıdaların çiğnenmesi sırasında 68 µg/m³, tatlı yiyecekler tüketilirken 70 µg/m³, diş fırçalama sırasında 272 µg/m³, diş temizleme sonrası parlatma yapılırken 504 µg/m³, dolgu sırasındaki ıslak parlatmada 597 µg/m³, dolgu sırasındaki kuru parlatmada ise 4295 µg/m³ civa salındığı belirlenmiştir (Tablo 2) (Malmström C, 1989).

Stimulation of Amalgam Fillings

Type of Stimulation	Mercury Released ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
None	36
Chewing Food	68
Eating Sweets	70
Tooth Brushing	272
Polishing after a Dental Cleaning**	504
Wet Polishing of Filling**	597
Dry Polishing of Filling**	4295

** Stimulation initiated at a dental office.

From Malmström C, Nylander M. Silver amalgam: An unstable material. *Danish Dental Journal*. Tidsskr. f. Tandlaeger. October 1989. Swedish paper translated by Mats Hansson Ph.D., in Bio-Probe Newsletter, Vol 9(1):5-6, Jan.1993.

Tablo 2... Değişik faaliyetler sırasında civa salınım miktarları

Bu çalışmaların yanısıra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); 2003'deki raporunda, amalgam dolgusu olan bireylerde, vücuda absorbe olan civa miktarının 1-27 $\mu\text{g}/\text{gün}$ olduğunu bildirmiştir (Tablo 3) (WHO, 2003).

Concise International Chemical Assessment Document 50

Table 1: Estimated average daily intake (retention) of inorganic mercury.

Medium	Intake (retention) (μg) ^a		Reference
	Mercury vapour	Inorganic mercury compounds	
Atmosphere	0.04–0.2 (0.03–0.16) ^b	0 ^c	IPCS, 1991
Food: Fish	0	0.6 ^d (0.06)	IPCS, 1991
Food: Non-fish	0	3.6 (0.36)	IPCS, 1991
Drinking-water	0	0.05 (0.005)	IPCS, 1991
Dental amalgam	1.2–27 (1–21.6)	0	ATSDR, 1999
Total	1.2–27 (1–22)	4.3 (0.43)	

Tablo 3... Amalgamdan kaynaklanan günlük maruziyet

B) Diş Hekimlerinde Amalgam ve Civa Maruziyeti

Diş hekimlerinde maruziyet de önemli bir sağlık sorunudur ve 1970'lerden beri bu konuda sayısız araştırma yapılmıştır. Ngim ve ark.'ı ortalama 5.5 yıl süreyle düşük doz elementer civa maruz kalan diş hekimlerinde, birçok nörodavranışsal testte performansta bozukluk olduğunu saptamışlardır. Çalışma sırasındaki maruziyet düzeyleri; ortalaması 0.014 mg/m^3 olacak şekilde, $0.0007-0.042$ 0.014 mg/m^3 arasında değişmiştir. Çalışmaya dahil edilen diş hekimlerindeki kan civa düzeyleri ise; ortalaması 9.8 µg/L olacak şekilde $0.6 - 57$ 9.8 µg/L arasında bulunmuştur. Çalışma dahilindeki diş hekimlerinde yapılan sayısı 10'a yaklaşan nörodavranışsal testlerin hepsinde performansları, kontrol grubuna göre çok düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada maruziyeti yüksek olan diş hekimlerinde agresif davranış eğiliminin de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Ngim ve ark., 1992).

Echeverria ve ark.'ı da benzer bir araştırma ile diş hekimleri ve civa maruziyeti ilişkisini incelemişler ve civa maruz kalanlarda zayıf mental konsantrasyon, emosyonel labilite, somatosensoriyal iritasyon bulgularının maruz kalmayan gruptan çok daha fazla olduğunu saptamışlardır (Echeverria ve ark., 1995). 2011 yılında ülkemizde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bir çalışmada; 1'i özel 4'ü kamuya ait 5 diş kliniğinde çalışan diş hekimliği personeli (n=43) ile aynı hastanede çalışan, ancak civa maruz kalmayan hastane personeline (n=43) nöropsikolojik testler (Wescler Memory Scale-Revised ve Verbal Test of Memory Processes) uygulanmış ve sonuç olarak maruziyet grubunda idrar civa düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve nöropsikolojik testlerde bozulma olduğu gösterilmiştir (Aydın ve ark., 2011).

1989'da Nylander ve ark.'ının yaptığı bir çalışmada 8 diş hekimliği personeli ve 27 kontrol otopsisinden hipofiz bezi örnekleri alınmış ve radyokimyasal nötron aktivasyon analizi ile bu örneklerdeki toplam civa yükü belirlenmiştir. Olgularda, hipofiz bezindeki toplam civa konsantrasyonlarının (median=815, range=4.04.-135 µg/kg -kuru ağırlık), kontrol grubuna göre (median=23, range=1.170-6.00 µg/kg) olduğu ve ortalamalar dikkate alındığında diş hekimliği personelindeki hipofiz civa konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yaklaşık 40 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Nylander ve ark., 1989).

Diş hekimlerinde civa maruziyeti ve polimorfizm ilişkisi üzerine de literatürde yayınlar bulunmaktadır. Echeverria ve ark.'ının 2005'te Neurotoxicology ve Teratology dergisinde yayınladıkları makalede 194 erkek ve 233 bayan diş hekiminde; düşük doz civa maruziyeti ile brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polimorfizmi ve bilişsel ve motor fonksiyon ilişkisi araştırılmıştır. Bu fonksiyonların araştırılması için DDs (Digit and Spatial Span_{Backwards} Visual Reproduction, Finger Tapping_{Dominant, Alternate and Alternate Partialled}, Hand Steadiness and Tracking) ve DAs (Digit Span_{Forward}, Visual Reproduction, Pattern Discrimination_{Rate}, Symbol Digit_{Rate}, Trailmaking B, Finger Tapping_{Dominant and Alternate Partialled}, Hand Steadiness) testleri uygulanmış ve civa maruziyetinde sıklıkla çalışılan polimorfizmlerden biri olan BDNF polimorfizminin, diş hekimlerinde bu testlerde oluşan bozuklukla ve skor düşüklükleri ile ilgisi bulunmadığı ortaya konmuştur (Echeverria ve ark., 2005). Ancak aynı araştırmacı; 2010 yılında Journal of Toxicology and Environmental Health dergisinde yayınladığı çalışmasında; Serotonin Transporter Promoter Gene Polymorphism (5-HTTLPR)'lerin insanlarda civa toksisitesi ve buna bağlı nöropsikolojik bozukluklara yatkınlığı artırdığı sonucuna ulaşmıştır (Echeverria ve ark., 2010).

2005'te Environmental Toxicology and Pharmacology dergisinde diş hekimleri ve civa ilişkisi konusunda yapılan başka bir araştırmada; maruz kalan diş hekimlerinde görmede renk diskriminasyonunun kontrol grubuna göre belirgin düzeyde bozulduğu belirlenmiştir (Canto-Pereira ve ark., 2005).

Sikorski ve ark.'ının 1987'de International Archives of Occupational and Environmental Health dergisinde yayınladıkları bir çalışmada ise 81 bayan diş hekimliği personeline (45 diş hekimi ve 36 asistan), saçtaki toplam civa konsantrasyonu ile geçmişlerindeki düşük, ölü doğum vb. üreme işlevi bozuklukları arasında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık belirlenmiş ve diş hekimlerinde civaya maruziyet ile üreme ilişkisi arasındaki negatif korelasyon vurgulanmıştır (Sikorsky ve ark., 1987).

2002'de İngiltere'de diş hekimlerinde yapılan bir araştırmada ise, çalışmaya dahil edilen 180 diş hekiminin hepsinde civa konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre 4 kat daha yüksek olduğu ancak hiçbirinin HSE (Health and Safety Executive Health Guidelines)(25 µg/m³, günde 8, haftada 40 saat) izin verilen maruziyet düzeylerinin üzerine çıkmadığı, çalışmaya katılan diş hekimlerinin çoğunluğunda

böbrek rahatsızlıkları ve hafıza bozuklukları bulunduğu, ancak bu ilişkinin civa düzeyleri ile korelasyon göstermediği şeklinde bir sonuç sunulmuştur. Ancak çalışmanın sonunda bu gruptaki çalışanların mutlaka civa maruziyeti açısından yakın takip ve sağlık gözetimi altında tutulması zorunluluğu ve daha ileri araştırmalar yapılması gerekliliği de kuvvetle vurgulanmıştır (Ritchie ve ark., 2002). Daha yeni tarihli çalışmalarda da amalgam dolgu yapımından ötürü diş hekimlerinin yaşadığı civa maruziyeti ile ilgili verilerin yayınlandığını görmekteyiz. 2012 yılında Yale Üniversitesi'nde Duplinsky ve Cicchetti'nin International Journal of Statistics in Medical Research dergisinde yayınladıkları makalede; ABD'de diş hekimlerinin yaşam süreleri uzun görünmekle birlikte, sağlık durumlarının ve süreç içerisindeki sağlık sorunlarının emsal oluşturan kontrollere göre daha zayıf ve daha bozuk olduğu vurgulanmakta ve makalenin tartışmasında şu cümle dikkat çekmektedir: “ Şu an kesin olarak söylenebilecek tek şey; diş hekimlerinde popülasyona göre çok yüksek olan civa birikiminin, bazı yazarların inandığı gibi, diş hekimlerini sağlıklı yaptığını söylemek mümkün değildir.” Aynı makalede elde edilen, civanın diş hekimlerinin sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine ait sonuçların; geçmişte Liang ve ark.'ı, Meyer-Baron ve ark.'ı, Shapira ve ark.'ı, Uzzell ve ark.'ının elde ettiği sonuçlara paralel olduğu ve bu sonuçlar doğrultusunda diş hekimlerine yapılacak en iyi önermenin; sağlıklarına zarar vermeyecek materyallerle çalışmaları zorunluluğu olması gerektiği bildirilmiştir (Duplinsky ve ark., 2012; Liang ve ark., 1993; Meyer-Baron ve ark., 2002; Meyer-Baron ve ark., 2004; Shapiro ve ark., 1982; Uzzell ve ark., 1986).

C) Bilimsel Gelişmelerin Sahaya Yansımaları

Dolgularda kullanılan amalgamda bulunan civanın insan sağlığı üzerindeki etkileri yıllardır tartışılmış ve bazı çevreler amalgamın yasaklanmaması için ciddi direnç sergilemişlerdir. Bu noktadan bakıldığında geçmişte “amalgam savaşları” gerçekleştiğini söylemek yanlış olmayacaktır. Geçmişe bakıldığında çok güvenilir kaynaklarda bile amalgamın tamamen zararsız, inert bir madde olduğuna dair yayınlara rastlanmaktadır. Ancak son yıllarda bilim insanlarının çoğunluğu, amalgam karşıtı bir tavır içine girmeye başladılarsa da; DSÖ, EPA, AB gibi kurumlar, tehlikeye dikkat çekmekle birlikte net bir tavır sergilemekten uzak durmaktadırlar.

2007'de DSÖ'nün, civaya dikkat çeken deklarasyonunda; öneriler maruziyeti düşür, mümkünse civayı kullanma ve alternatifleri destekle şeklindedir.

2007 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ



PREVENTING DISEASE THROUGH HEALTHY ENVIRONMENTS

EXPOSURE TO MERCURY: A MAJOR PUBLIC HEALTH CONCERN

Mercury is highly toxic to human health, posing a particular threat to the development of the child *in utero* and early in life. It occurs naturally and exists in various forms: *elemental* (or metallic); *inorganic* (e.g. mercuric chloride); and *organic* (e.g., methyl- and ethylmercury). These forms all have different toxicities and implications for health and for measures to prevent exposure.¹ Elemental

2008'de ise Avrupa Komisyonu'nun Sağlık ve Çevresel Riskler Bilim Komitesi, amalgamdaki civanın insan sağlığına tehdit oluşturacak riskler taşımadığını bildirmesinden sonra bilim dünyası buna sert tepki göstererek, Komite'nin yetkinliği konusunda şüphesini bilimsel yayınlara taşımıştır (Mutter, 2011).

Bu çıkışın akabinde, 2011 yılında civa konusunda Avrupa Birliği Konseyi'nde bir gözden geçirme çalışması yapılmış ve bu çalışma neticesinde; çevresel tehditlere yapılan vurgunun yanısıra “**amalgam üzerindeki araştırmaların hızlandırılması**”nı istenmiştir. Konsey'de ayrıca, alternatiflerin geliştirilmesi ve bu konuda bilimsel gelişmelerin desteklenmesi ve hızlandırılması gerekliliğine dikkat çekilmiş ve 2008'deki Bilimsel Komite raporuna atfen bu konudaki bilimsel araştırmaların hızlandırılması ve konu hakkındaki bilgi eksikliğini giderilerek, kati bir sonuca varılması talep edilmiştir (Council Conclusions: Review of the Community Strategy concerning mercury, 3075th Environment Council Meeting, 14-March-2011).

Bilimsel çevrelerde, yapılan araştırmalardaki farklılıklar göz önüne alındığında; hayvan deneylerinin hemen hepsinde civanın zararlı etkilerinin şüpheye mahal bırakmaksızın ortaya konduğu, insan çalışmalarında ise çalışmalar arasında birbiriyle çelişen bulgular olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar; etik nedenlere bağlı kısıtlamalar, otopsi çalışmalarında beyin dokusunun büyük olması nedeniyle farklı bölgelerde farklı yoğunlukta bulguların elde edilmesi, civanın uçucu özelliğinin göz ardı edilerek, otopsi ile ölçüm arasındaki sürenin dikkate alınmamasına bağlamaktadır (Mutter ve ark., 2010).

2008'de Avrupa'daki birçok Sağlık Bakanı'nın, civa bazlı restorasyon malzemelerinin, 6 yaş altında kullanılmasını önlemeye yönelik "Koruma Yasaları"nı çıkarmalarından sonra; yine aynı yılda Norveç başta olmak üzere, İsveç ve Danimarka'nın bunu resmi olarak yasaklaması önemli bir aşamadır. Bu süreci takiben Almanya, Avusturya ve Rusya'da da amalgam kullanımı yasaklanmış ya da sınırlandırılmıştır. Japonya'nın da bunu daha önceden yasakladığı bilinmektedir (AB Parlamenterler Meclisi 12-05-2011 tarihli 12613 sayılı raporu).

WHO ve AB'nin de yöneldiği tutum dikkate alındığında amalgam kullanımının yasaklanmasına yönelik bir sürecin yaşandığı düşünülmektedir. Yasaklanmayan ülkelerde de diş hekimlerinin çoğunun bu dolgu türünü terk etmeye başlaması da dikkat çekicidir.

French dentists move away from mercury fillings

Sweden, Norway, Denmark and Germany have banned or restricted use of the fillings. The European commission may soon call for their phasing out



Open wide ... but should we worry about what our fillings are made of? Photograph: Graham Turner for the Guardian

Should we be worried about our dental fillings? The material commonly used to fill holes in our teeth is half [mercury](#), a toxic substance. Most people in France are living with mercury fillings, probably without even realising it. Doctors and patients are increasingly critical of what are technically known as [dental amalgam fillings](#), [allegedly responsible](#) for certain neurological or auto-immune disorders, such as Alzheimer's disease. Dr Michèle Panetier, a dentist in Paris, stopped using mercury fillings 15 years ago. "As a matter of precaution I would rather not use them for my patients," she says.



Söküm sırasında maruziyet çok yüksek olduğu için hekim kendini maske ile korumak zorunda olup, hasta için de hızlı aspirasyon ve drenaj gereklidir

Bu tartışmalarda en dikkat çekici olan nokta, ağızdan salındığı kabul edilen civanın, salınım miktarının insan sağlığına tehdit oluşturacak düzeyin altında olduğu varsayımının, lehte ya da aleyhte yapılan yorumlarda, hareket noktası olarak alınmasıdır. Halbuki birçok yayında, civa etkilerinin doza bağımlı olmadığı yönünde sonuçlar göze çarparken, sürekli salınımla oluşan kümülatif maruziyet ve polimorfik farklılıkların oluşturduğu etkilenme çeşitliliği dikkate alınmamaktadır.

Bu konudaki en büyük sıkıntı Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi FDA'nın, amalgam dolgunun güvenilirliğini savunması ve bu konudaki bilimsel bulgu ve bildirimlerin yetersiz olduğunu ifade etmesidir. Ancak bu durum amalgam kullanımının birçok ülkede mevzuat olarak doğrudan yasaklanma ya da terk edilmesinin önüne geçememiştir.

D) Amalgam, Civa ve Sağlık Etkileri

D.1. Amalgam, Civa ve Nörotoksisite

Civa, kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçerek, beyin başta olmak üzere tüm santral sinir sisteminde birikir ve aşağıdaki mekanizmalarla beyinde hasar oluşturur;

a) Oksidatif stresi artırmak suretiyle serbet oksijen radikallerinin hasar verici etkisi (Chenve ark., 2010; Wiggers ve ark., 2008),

b) Glutasyon ve tiyol gruplarının kaybı, beyin tübülün hücrelerinin azaltılması ya da durdurulması (Rush ve ark., 2012; Aschner ve ark., 2010)

c) Kalsiyum bağımlı nörotransmitter salınımının inhibisyonu, nitrik oksit sentetaz ve nörotransmitter aminoasitlerinin blokajı yoluyla nörotransmitter sentezinin engellenmesi (de Marco ve ark., 2011; Shamoo ve ark., 1976)

d) Serotonin, tirozin ve triptofanın nörona transportunun engellenmesi (Ono ve ark., 1987; Smith ve ark., 1986)

e) Beyin tübülün hücrelerinin üretiminin durdurulması (Vance ve ark., 1990)

Santral Sinir Sistemi, muhtemelen elementer civa buharı maruziyetine en hassas hedef organdır. Değişik derecelerdeki maruziyetlerde ortak etkiler görülmekle birlikte, süre ve konsantrasyon arttıkça semptomlarda şiddetlenme ya da geri dönüşümsüz hale gelme söz konusu olabilir. Nörobilişsel işlevlerde değişiklik, kişilik değişiklikleri, duysal ve motor işlevlerde bozukluk birçok yayında bildirilmiştir. En göze çarpan semptomlar; tremorlar (başta eller olmak üzere vücudun birçok bölgesinde), emosyonel labilite (irritabilite, sinirlilik, özgüven kaybı), insomnia, hafıza kaybı, nöromusküler değişiklikler (kaslarda zayıflık, müsküler atrofi, sensorial ve motor sinir iletim hızlarında yavaşlama), başağrısı, polinöropati (eldiven-çorap tarzı his kusurları, duyu kaybı, hiperaktif tendon refleksi vb'dir. Bazı uzun süreli maruziyetlerde denge bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, konuşma bozuklukları ve psikomotor yetilerde performans bozuklukları göze çarpabilir.

Düşük dozlarda uzun süreli civa maruziyetinin diğer bir etkisi sinir büyüme faktörlerinin inhibisyonu (NGF) ile oluşturduğu nörodejenerasyondur. Sadece birkaç

mikrogram civa, hücresel işlevleri bozarak sinir hücresinin oluşumunu olumsuz etkileyebilir ve değişen derecelerde sinir sistemi hasarına yol açabilir (Fox ve ark., 2012).

D.2. Amalgam, Civa ve İmmünotoksikoloji

Düşük doz civa maruziyetinin, önce kısa süreli bir immün stimülasyon, sonrasında da, eğer maruziyet devam ediyorsa, immün baskılanma (aglutinin formasyonu, lökosit ve fagosit sayısında azalma, kompleman aktivitesinde baskılanma vb) oluşturduğu bilinmektedir (Trakhtenberg, 1974). Civa, bir hapten gibi davranarak ya da hücresel proteinlerin antijenitesini değiştirerek, başta Tip 2 ve 3 olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları oluşturmak suretiyle, humoral immüniteyi etkileyebilir. Deney hayvanlarında civa bileşiklerinin immünotoksik etkileri, hem otoimmün disfonksiyon, hem de immünsupresyon şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda immün sistem değişikliklerini ortaya koyan birçok bulgu elde edilmiştir:

a) T-lenfosit işlevleri üzerinde hem stimülatör, hem de inhibitör etkinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (Sweet ve ark., 2001)

b) Hücre proliferasyonu ve IL-2'nin baskılandığı gösterilmiştir (Jorissen ve ark., 2012)

c) Civa maruziyeti mast hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IL-6 salınımını artırır (Kempuraj ve ark., 2010)

d) Gardner ve ark.'nın 2010'da yayınladıkları bir çalışmada, civa maruziyeti sonrasında antinükleer antikor (ANA) ve antinükleolar antikor (ANoA) üretiminin, IgG ve IgE düzeylerinin ve pro-inflamatuar sitokinlerden olan IL-1beta, TNF-alfa ve IFN-gama düzeylerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir (Gardner ve ark, 2010). Yine aynı grup, 2009'da yaptıkları başka bir çalışmada, periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde, civa maruziyetinin, antiinflamatuar sitokinlerden olan IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra) ve IL-10 salınımlarında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (Gardner ve ark., 2009). *Norveç'te yapılan ve 2012'de Toxicology Letters dergisinde yayınlanan bir çalışmada, amalgam dolgu sökümü sonrası, proinflamatuar sitokinlerde GM-CSF, IL-8 ve IL-7 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir* (Björkman ve ark., 2012).

e) Gelişimsel civa maruziyeti sonrasında beyin antijenlerine karşı “brain-reactive IgG antikorları”nın geliştiği belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2010)

D.3. Amalgam, Civa ve Kardiyopulmoner Etkiler:

Metalik civa buharına çok yüksek doz maruziyetlerde solunum sistemi semptomları çok ön plandadır. Bu semptomlar, yaşanan maruziyetin derecesine bağlı olarak öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissidir. PA akciğer grafilerinde yaygın infiltratlar ve pnömonitis bulgularına rastlanan olgular olmuştur. Solunum fonksiyonlarında bozulma, hava yolu obstrüksiyonu ve restriksiyonu, azalmış vital kapasite bildirilen olgular mevcuttur. Çok ciddi maruziyetlerde; havayolu obstrüksiyonu, alveoler ve interstisyel pulmoner ödem, lobar pnömoni, fibrozis gibi bulgulara da rastlanmıştır.

Metalik civaya akut ve yüksek dozlarda maruziyet insanlarda kalp atım hızını ve kan basıncını arttırmaktadır. Olgularda kalp atım hızındaki artışın daha çok sinüzal taşikardi şeklinde olduğu gözlenmiştir.

Kronik maruziyette ise özellikle işçilerde yapılan çalışmalar yol göstericidir. İşyerinde düşük doz civaya maruz kalan işçilerde 5 yılın sonunda; palpitasyon insidansında artış ve kardivasküler reflekslerde azalma görülmüştür (Piikivi, 1989). Civa maruziyeti ile hipertansiyon insidansında artış ve sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğunun ilişkilendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (Poreba ve ark., 2012; Lemos ve ark., 2012).

Civanın vasküler endotel hücrelerde oluşturduğu hasarlanma, sarkoplazmik retikulum ve sarkolemma yapı ve fonksiyonlarında bozulma, kontraktik hücrelerde fonksiyon bozukluğu gibi etkiler de civanın kardivasküler toksisitesine eşlik eden faktörlerdir (Houston, 2011). Özellikle yüksek doz maruziyetlerde bu etkiler çok daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Düşük doz uzun süreli maruziyetlerde, civanın önemli bir kardiovasküler hastalık riski oluşturduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (Furieri ve ark., 2011).

D.4. Amalgam, Civa ve Hepatotoksisite

Yüksek doz akut maruziyetlerde; hepatomegali, santral lobüler vakuolizasyon, karaciğer enzimlerinde yükselme, koagülasyon faktörlerinin sentezinde azalma gibi

spesifik olmayan etkiler bildirilmiştir (Jaffe et al., 1983; Rowens et al., 1991). Geçmişte yapılan hayvan deneylerinde 6-11 hafta arası maruziyetlerde; hafif patolojik değişikliklerden, nekroz ve dejenerasyonun ön planda olduğu ciddi nekroz tablosuna kadar değişen etkiler bildirilmiştir. Ancak bu konudaki veriler, civa maruziyeti-hepatotoksisite ilişkisi açısından net bir sonuç ortaya koymaktan uzaktırlar (US Department of Health and Human Services/ATSDR).

D.5. Amalgam, Civa ve Nefrotoksisite

Böbrekler, inalasyonla civa maruziyetinde, toksisite açısından çok duyarlı bir hedef organdır. Bu duyarlılığın en önemli nedeni, maruziyet durumunda civanın en önemli birikim yerlerinden biri olmasındandır. Yüksek doz, akut inhalasyon maruziyetlerinde geçici proteinüri, hematüri ve oligüriden, proksimal tüplerde dejenerasyon ya da nekrozla seyreden akut böbrek yetmezliği tablosuna kadar değişen şekillerde bir nefrotoksisite sergilemesi olasıdır (Bluhm ve ark., 1992; Rowens ve ark., 1992). Geçmişte endüstriyel maruziyet yaşayan işçiler ve kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda; idrar proteinlerinde artış, idrar dansitesinde artış, idrar N-asetil- β -glukozaminidaz seviyelerinde artış, stres proteinleri ve oksidatif hasar göstergelerinde artış gibi bulgular ön plana çıkmaktadırlar.(Boogaard ve ark., 1996; Langworth ve ark., 1992; Stacchiotti ve ark., 2009).

D.6. Amalgam, Civa ve Gelişimsel Toksikoloji

ABD Ulusal Bilimler Akademisi'nin 2000 yılında ve birçok bilimsel çalışmada, çok düşük dozlarda bile olsa, civanın gelişimsel kusurlara yol açtığı bildirilmiştir. DSÖ verilerine göre, binde 1,5-17 çocuğun civaya bağlı bilişsel kusurlar sergilediği bilinmektedir (WHO, Environmental Burden of Disease Series, 2008). Yine DSÖ, 2004 yılında yayınladığı raporda, metilcivanın santral sinir sistemi gelişimi için önemli bir toksisite etkeni olduğunu, çocuklarını erişkinlere göre bu maruziyete daha duyarlı olduğunu, prenatal maruziyetin santral sinir sisteminde ciddi hasarlara neden olduğunu ilan etmiştir (WHO/IPCS, 2004). Geçmişte bakıldığında, bilimsel veriler ışığında DSÖ, 1990 yılında annedeki saç civa düzeyleri 10-20 ppm arasında olduğunda, nörogelişimsel bozukluklar açısından %5'lik bir risk atfederken, düzeyler 70 ppm'in üzerine çıktığında bu riskin %30'lara çıktığını bildirmiştir (WHO, 1990). Pichiero ve ark.'ı, 2002'de yaptıkları bir çalışmada kord kanında "güvenli" düzeyin 29 ppb olduğunu iddia etmişlerse de, günümüzde bilim dünyası, *prenatal maruziyette*

civa için güvenli bir eşik değer verilemeyeceği konusunda hemfikirdir (Pichichero ve ark., 2002).

Bu konuda geçmişte yürütülmüş en göze çarpan çalışmalardan biri, Faroe Adaları'nda Grandjean ve ark.'ının 1997 ve 1998'da yayınladıkları çalışmadır (Grandjean ve ark., 1997; Grandjean ve ark., 1998). Aynı araştırmacı, madencilik faaliyeti nedeniyle civaya maruz kalan Amazon çocukları ile yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır (Grandjean ve ark., 1999). Faroe Adaları'nda balina eti nedeniyle metilcivaya maruz kalan annelerin bebeklerinde nörolojik muayene (motor koordinasyon ve motor performans), nörofizyolojik testler ve 11 testten oluşan kapsamlı bir nörogelişimsel test bataryası uygulanarak takipler gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamlı araştırmada ortaya çıkan sonuç, tüm çocuklarda dikkat ve koordinasyon eksikliği, konuşma bozuklukları, hafıza kusurları, motor yetenek ve koordinasyonda azalma olduğu şeklindedir. Benzer bulgulara pekçok araştırmada ulaşılmıştır.

Bjönberg ve ark.'ı annedeki amalgam sayısı arttıkça kord kanındaki civa miktarının arttığına dair bir çalışma gerçekleştirmişler ve aynı yıl Lindow ve ark.'ı kord kanı yerine bebeklerin saç numuneleriyle yaptıkları bir çalışmada, artan amalgam sayısı, saçtaki civa konsantrasyonlarındaki artış arasında pozitif korelasyonu ortaya koymuşlardır (Bjönberg ve ark., 2003; Lindow ve ark., 2003).

Literatür, prenatal civa maruziyeti ve gelişim kusurlarını ilişkilendiren ay da ilişkisiz bulan yayınlarla doludur ancak deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda doğrudan ilişkinin gösterildiği pek çok bulguya ulaşılmıştır (Fredriksson ve ark., 1992; Danielsson ve ark., 1993; Fredriksson ve ark., 1996; Newland ve ark., 1996).

D.7. Civa, Amalgam ve Otizm

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSD); 3 yaş öncesinde belirlenen ve yaşam boyu devam eden, çocuğun sosyal etkileşimde, sözlü ve sözlü olmayan iletişimde ve çevreye ilgisinde yetersizlik sergilediği bir bozukluktur. İlk olarak 1911 yılında İsveçli psikiyatri uzmanı Eugen Bleuler, şizofrenideki sosyal kopukluğu tanımlamak amacıyla "otizm" terimin kullanmıştır. 1943 yılında Dr. Leo Kanner, takip ettiği 11 çocuk üzerinde hastalığı daha sistematik olarak tanımlamış, 1944 yılında Hans Asperger, almanca olarak "Çocuklukta Otistik Psikopati" kitabını yayınlamıştır. Hastalık,

Amerikan Psikiyatristler Birliği tarafından 1980 yılında resmi olarak kabul edilmiştir (Kanner, 1943; DSM III, 1980). 1994 yılında DSM-IV kriterleriyle hastalığın semptomları, sınırları ve çeşitleri daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Hastalığın prevalansı konusunda ülkemizde net bir bilgi bulunmamaktadır. ABD’de hastalığın prevalansının 1970’lerde 100.000’de 3 iken, 2002’de 10.000’de 66’ya bildirilmektedir. 1991-2001 arasında okul çağı çocuklarında otizmin % 1700 arttığı belirlenmiştir. Günümüzde ABD’de her 110 çocuktan 1’inin otizm tanısı aldığı bilinmektedir (CDC, 2009). Tanı kriterlerinin genişletilmesi ve artan sağlık hizmet sunuculuğu sonucunda tanının kolaylaşması ve yaygınlaşması bu artışta rol oynuyor gibi görünmekle birlikte bunun tek neden olmadığı konusunda bilim çevreleri hemfikirdir (Rice et al., 2007).

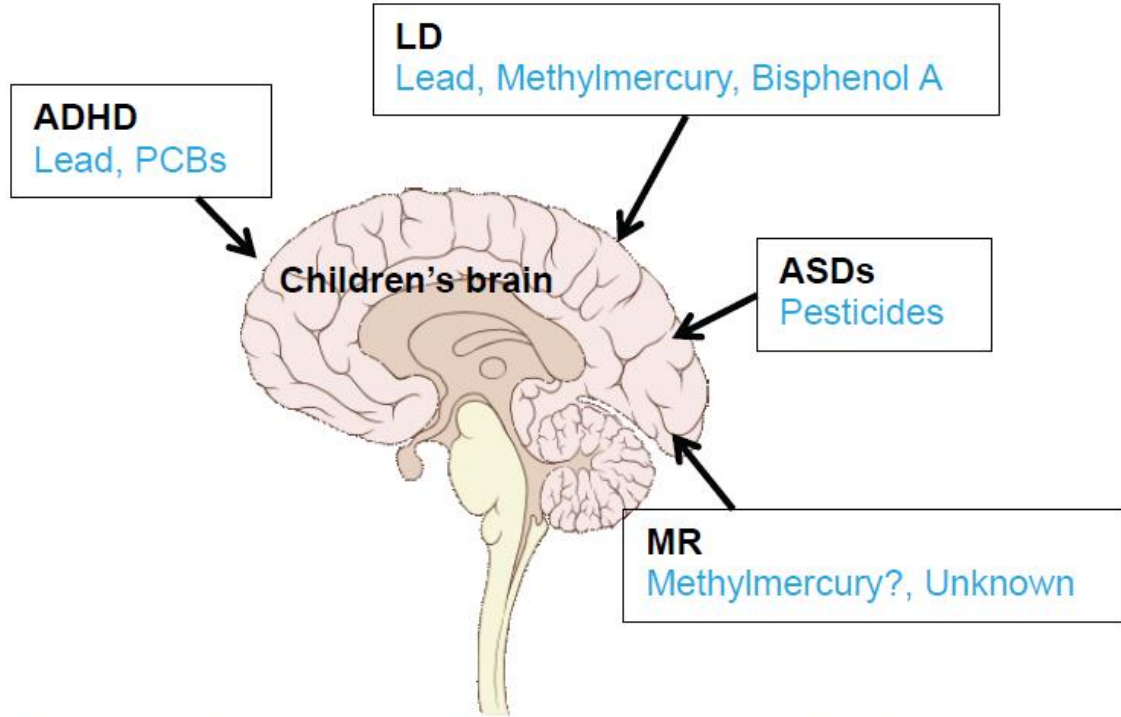


Fig. 1. Relationship between ECSs and neurodevelopmental disorders in children. ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, LD: learning disability, ASDs: autism spectrum disorders, MR: mental retardation.

Amalgam dolgu ve aşı kaynaklı civa ile otizm ilişkisi yıllardır bilim camiasının üzerinde tartıştığı bir konudur. 2010’da DeSoto ve Hitlan tarafından gerçekleştirilen bir metaanalizde, bir ya da birden fazla ağır metal maruziyeti ve otizm arasındaki ilişkiyi inceleyen 58 araştırma makalesinin 43’ünde otizm ve toksik ağır metallere maruziyet arasında istatistiksel olarak anlamlı, kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (DeSoto MC, Hitlan RT, 2010). Bazı yeni tarihli bilimsel araştırmalarda, çocuktaki toksik ağır

metal yükü ne kadar fazla ise, otizm semptomlarının da o kadar şiddetli olduğu ortaya konmuştur (Kern et al., 2011; Elsheshtawy et al., 2011). Benzer durum civa ve otizm ilişkisinde de söz konusudur. Civa maruziyeti sonucunda; merkezi sinir sisteminde otizmle benzerlik sergileyen, aşağıdaki hasarlanmaların olduğu bilimsel araştırmalarca saptanmıştır (Kern et al., 2012);

- Akson yapısında bozulma, polimerasyon ve dejenerasyon (Castoldi et al., 2003)
- Tubuline bağlanmak suretiyle nörit dejenerasyonu (Leong et al., 2001)
- Dorsolateral prefrontal kortekste aksonlarda azalma ve dejenerasyon (Zikopoulos et al., 2010)
- Aksonlarda retraksiyon, büyük aksonlarda oransal azalma (Stankovic et al., 2006)
- Mikroglia aktivasyonu, nöroinflamasyon ve gliozis (Zhang et al., 2011)
- Civaya bağlı oksidatif stres ve lipid peroksidasyon artışı ve glutatyon düzeylerinde değişiklikler (Hoffman et al., 2011)
- Beyinde mitokondrial hasarın belirlenmesi ve buna bağlı fonksiyon kaybı (Stacchiotti et al., 2010; Belyaeva et al., 2011)
- Beyinde kalsiyum dengesinde bozulma (Lohmann et al., 2009)
- GABAerjik ve glutamajik yollar ve fonksiyonlarda bozukluk (Muskus et al., 2005)
- Metilasyon değişiklikleri (Pilsner et al., 2010)
- Vasküler endotelial disfonksiyon ve azalmış kan akımı (Olczak et al., 2010)
- Amiloid prekürsör protein miktarında artış (Mutter et al., 2004)
- Serebellumda Purkinje hücre dejenerasyonu ve kaybı (Whitney et al., 2009)
- Beyinde pro-inflamatuar sitokin düzeylerinde artış (Ashwood et al., 2006)

REFERANSLAR

Aschner M, Onischenko N, Ceccatelli S (2010). Toxicology of alkylmercury compounds. *Met Ions Life Sci.*; 7: 403-434

Ashwood P, Wakefield AJ (2006). Immune activation of peripheral and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Neuroimmunol*, 173; 126-134

Aydın N, Karaođlanođlu S, Yiđit A, Keleş NS, Kirpınar İ, Seven N (2003). Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *International Dental Journal*, 53: 85-91.

Belyaeva EA et al. (2011). In vitro modulation of heavy metal-induced rat liver mitochondria dysfunction: A comparison of copper and mercury with cadmium. *Trace Elem Med Biol*, 25 Suppl 1; S63-73

Bjönberg KA, Vahter M, Petersson-Grawe K, Glynn A et al. (2003). Methylmercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cordblood: influence of fish consumption. *Environ Health Perspect*; 111: 637-641

Björkman L, Brokstad KA, Moen K, Jonsson R (2012). Minor changes in serum levels of cytokines after removal of amalgam restorations. *Toxicology Letters*; 2: 122-125

Boogaard PJ, Houtsma AT, Journee HL et al. (1996). Effects of exposure to elemental mercury on the nervous system and the kidneys of workers producing natural gas. *Arch Environ Health*, 51(2): 108-15

Castoldi AF et al. (2003). Neurotoxic and molecular effects of methylmercury in humans. *Rev Environ Health*, 18; 19-31

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance year 2006. Principal investigators. Prevalance of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006, *MMWR Surveill Summ*. 2009; 58 (10): 1-20

Chen YW, Huang CF et al. (2010). Inorganic mercury causes pancreatic beta-cell death via the oxidative stress-induced apoptotic and necrotic pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 3: 323-331

Canto-Pereira LHM, Lago M, Costa MF, Rodrigues AR (2005). Visual impairment on dentists related to occupational mercury exposure. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19; 517-522

Costa DC, Cossich ES, Regina C, Tavares G (2008). Influence of the temperature, volume and type of solution in the mercury vaporization of dental amalgam residue. *Science of the Total Environment*; 407: 1-6

Danielsson BRG, Fredriksson A, Dahlgren L et al. (1993). Behavioral effects of prenatal metallic mercury inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratology*; 15: 391-396

deMarco KC, Braga GU, Barbosa F (2011). Determination of the effects of eNOS gene polymorphisms (T786C and Glu298Asp) on nitric oxide levels in a methylmercury-exposed population. *J Toxicol Environ Health*, 74(20); 1323-33

DeSoto MC, Hitlan RT (2010). Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence. *Acta Neurobiol Exp*, 70; 165-176

DSM III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 1980, 567 p

Duplinsky TG, Cicchetti DV (2012). The health status of dentists exposed to mercury from silver amalgam tooth restorations. *International Journal of Statistics in Medical Research*, 1; 1-15

Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD, Naleway CA, Woods JS, Bittner AC (1995). Behavioral effects of low-level exposure to elemental mercury among dentists. *Neurotoxicol Teratol.*; 17(2): 161-8

Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman DS, Farin FM, Bittner AC, Li T, Garabedian C (2005). Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicol Teratol.*, 27; 781-796

Echeverria D, Woods JS, Heyer JH, Martin MD, DS Rohlman, Farin FM, Tingting L (2010). The association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and elemental mercury exposure on mood and behavior in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*; 73: 1003-1020

Elsheshtawy E et al. (2011). Study of some biomarkers in hair of children with autism. *Middle East Current Psychiatry*, 18; 6-10

EPA, 1999: Toxicological Profile for Mercury (Update). U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, March, 1999

Fox DA, Grandjean P, de Groot D, Paule MG (2012). Developmental origins of adult diseases and neurotoxicity: epidemiological and experimental studies. *Neurotoxicology*, 33(4): 810-6

Fredriksson A, Dahlgren L, Danielsson B et al. (1992). Behavioral effects of neonatal metallic mercury exposure in rats. *Toxicology*; 74(2-3); 151-160

Fredriksson A, Dencker L, Archer T et al. (1996). Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioral changes in rats. *Neurotoxicol Teratol*; 18(2): 129-134

Furieri LB, Galan M, Avendano MS, Garcia-Redondo AB, Aquado A, Martinez S, Cachoferio V, Bartolome MV, Alonso MJ et al. (2011). Endothelial dysfunction of rat coronary arteries after exposure to low concentrations of mercury is dependent on reactive oxygen species. *Br J Pharmacol*; 162(8): 1819-31

Gardner RM, Nyland JF, Evans SL, Wang SB, Doyle KM, Crainiceanu CM, Silbergeld EK (2009). Mercury induces an unopposed inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Environ Health Perspect*, 117(12): 1932-8

Gardner RM, Nyland JF, Silva IA, Ventura AM, de Souza JM, Silbergeld EK (2010). Mercury exposure, serum antinuclear/antinucleolar antibodies and serum cytokine levels in mining populations in Amazonian Brazil: a cross-sectional study. *Environ Res*, 110(4): 345-54

Gay DD, Cox RD, Reinhardt JW (1979). Chewing releases mercury from fillings. *Lancet*; 2: 985-986

Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol*; 19: 417-428

Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F (1998). Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res. Sect A*; 77: 165-172

Grandjean P, White RF, Nielsen A, Cleary D, de Oliveira Santos EC (1999). Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect*; 107: 587-591

Hanson M, Pleva J (1991). The dental amalgam issue. A review. *Experientia*; 47:9-22

Hoffmann DJ et al. (2011). Oxidative stress response of Forster's terns (*Sterna forsteri*) and Caspian terns (*Hydroprogne caspia*) to mercury and selenium bioaccumulation in liver, kidney and brain. *Environ Toxicol Chem*, 30; 920-929

Houston MC (2011). Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease and stroke. *J Clin Hypertens*; 13(8): 621-7

Jaffe KM, Shurtleff DB, Robertson WO (1983). Survival after acute mercury vapour poisoning-role of intensive supportive care. *Am J Dis Child*; 137: 749-751

Jorissen A, Plum LM, Rink L, Haase H (2012). Impact of lead and mercuric ions on the interleukin-2-dependent proliferation and survival of T cells (*Arch Toxicol*)

Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 2; 217-50

Kempuraj D, Asadi S, Zhang B, Manola A, Hogan J, Peterson E, Theoharides TC (2010). Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells. *J Neuroinflammation*; 11: 7-20

Kern et al. (2011). Toxicity biomarkers in autism spectrum disorder: A blinded study of urinary porphyrins. *Pediatric International*; 53: 147-153

Kern et al. (2012). Evidence of parallels between mercury intoxication and their brain pathology in autism. *Acta Neurobiol Exp*, 72; 113-153

Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG et al. (1992) Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med*; 49(6): 394-401

Larsen ve ark. (1996). Mercury discharge in waste water from dental clinics. *Water, Air and Soil Pollution*; 86: 93-99

Lemos NB, Angeli JK, Faria Tde O, Ribeiro Junior RF, Vassalo DV, Padilha AS, Stefanon I (2012). Low mercury concentration produces vasoconstriction, decreases nitric oxide bioavailability and oxidative stress in rat conductance artery. (in process)

Leong CC et al. (2001). Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport*, 12; 733-737

Liang YX, Sun RK, Chen ZQ, Li LH (1993). Psychological effects of low exposure to mercury vapor: Application of a valuation system. *Environ Res*: 60; 320-27

Lindow SW, Knight R, Batty J, Haswell SJ (2003). Maternal and neonatal hair mercury concentrations: the effect of dental amalgam. *Br J Obstet Gyneacol*; 110: 287-291

Lohmann C (2009). Calcium signalling and the development of specific neuronal connections. *Prog Brain Res*, 175; 443-452

Malmström C, Nylander M (1989). Silver amalgam: An unstable material. *Danish Dental Journal*

Meyer-Baron M, Schaeper M, Seeber A (2002). A meta-analysis for neurobehavioral results due to occupational mercury exposure. *Arch Toxicol*: 76; 127-36

Meyer-Baron M, Schaeper M, van Thriel C, Seeber A (2004). Neurobehavioral test results and exposure to inorganic mercury: In search of dose-response relations. *Arch Toxicol*: 78; 207-11

Mutkus L et al. (2005). Methylmercury alters the in vitro uptake of glutamate in GLAST- and GLT-1-transfected mutant CHO-K1 cells. *Biol Trace Elem Res*, 107; 231-245

Mutter J et al. (2004). Amalgam studies: disregarding basic principles of mercury toxicity. *Int J Hyg Environ Health*, 207; 391-397

Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H (2010). Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's Disease? A systematic review and integrated molecular mechanism. *Journal of Alzheimer's Disease*: 22; 357-374

Mutter J (2011). Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*; 6; 2-17

Newland MC, Warfvinge K, Berlin M. 1996. Behavioral consequences of *in utero* exposure to mercury vapor: alterations in lever-press durations and learning in squirrel monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 139(2):374-386.

Ngim CH, Foo SC, Jeyaratnam J (1992). Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine*; 49(11); 782-790.

Nylander M, Friberg L, Eggleston D, Björkman L (1989). Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. *Swed Dent J.*; 13(6): 235-43

Ohmoto K, Nakajima H, Ferracane JL, Shintani H, Okabe T (2000). Mercury evaporation from amalgams with varied mercury contents. *Dental Materials Journal*; 19(3): 211-220

Olczak M et al. (2010). Lasting neuropathological changes in rat brain after intermittent neonatal administration of thimerosal. *Folia Neuropathol*, 48; 258-269

Ono B, Sakamoto E, Yamaguchi K (1987). *Saccharomyces cerevisiae* strains sensitive to inorganic mercury. III. Tyrosine uptake. *Curr Genet*, 11(5); 399-406

Özdabak HN (2006). Amalgam dolguların plazma ve tükürük civa konsantrasyonları ve bazı antioksidan seviyeleri üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Konservatif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Doktora Tezi.

Pichichero ME, Cernichiari E, Lopriato J, Treanor J (2002). Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. *Lancet*, 360; 1737-1741

Piikivi L, Tolonen U (1989). Cardiovascular reflexes and low long-term exposure to mercury vapour. *Int Arc Occup Environ Health*, 61(6); 391-5

Pilsner JR et al. (2010). Mercury-associated DNA hypomethylation in polar bear brains via LUMInometric Methylation Assay: a sensitive method to study epigenetics in wild life. *Mol Ecol*, 19; 307-314

Poreba R, Skoczynska A, Gac P, Turczyn B, Wojakowska A (2012). Left ventricular dysfunction in workers occupationally exposed to mercury vapour without clinical presentation of cardiac involvement. *Toxicol Appl Pharmacol*; 263(3): 368-73

Rice C et al. (2007). Prevalance of autism spectrum disorders – autism and developmental disabilities monitoring network. *CDC Surv Rep*; 56 (SS01); 12- 28

Ritchie KA, Gilmour WH, MacDonald EB, Burke FJT, McGowan DA, Dale IM, Hammersley R, Hamilton RM, Binnie V, Collington D (2002). Health and neurophysiological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup Environ Med*; 59: 287-293

Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA et al. (1991). Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor: A clinical and histologic perspective. *Chest*; 99(1): 185-190

Rush T, Liu X, Nowakowski AB, Petering DH, Lobner D (2012). Glutathione-mediated neuroprotection against methylmercury toxicity in cortical culture on MRP1. *Neurotoxicology*, 33(3); 476-481

Schlitanus JD, Özcan M, Huysmans DJ (2009). Penetration of amalgam constituents into dentine. *Journal of Dentistry*, 37; 366-373

Shamoo AE, MacLennan DH, Elderfrawi ME (1976). Differential effects of mercurial compounds on excitable tissues. *Chem Biol Interact.*, 12(1); 41-52

Shapiro IM, Cornbiath DR, Sumner AJ et al. (1982). Neurophysiological and neuropsychological function in mercury-exposed dentists. *Lancet*: I; 1147-50

Sikorski R, Juszkievics T, Paszkowski T, Szprengire-Juszkievics T (1987). Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int Arc Occup Environ Health*, 59: 551-557

Smith I, Howells DW, Hyland K (1986). Pteridines and monoamines: relevance to neurologic damage. *Postgrad Med J*, 62(724); 113-23

Stacchiotti A, Morandini F, Bettoni F, Schena I, Lavazza A, Grigolato PG, Apostoli P, Rezzani R, Aleo MF (2009). Stress proteins and oxidative damage in a renal derived cell line exposed to inorganic mercury and lead. *Toxicology*; 264(3): 215-24

Stacchiotti A et al. (2010). Stress proteins in experimental nephrotoxicity: a ten year experience. *Ital J Anat Embryol*, 115; 153-158

Stankovic R (2006). Atrophy of large myelinated motor axons and declining muscle grip strength following mercury vapor inhalation in mice. *Inhal Toxicol*, 18; 57-69

Svare CW, Peterson LC, Boyer DB, Frank CW, Gay DD, Cox RD (1981). The effect of dental amalgams on mercury levels in expired air. *J Dent Res*; 60: 1668-1671

Sweet LI, Zelikoff JT (2001). Toxicology and immunotoxicology of mercury: A comparative review in fish and humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 161-205

Trakhtenberg IM (1974). Chronic effects of mercury on organisms. Washington D.C: US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service, National Institutes of Health, 74-473

U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service/Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1999). Toxicological Profile for Mercury

Uzzell BP, Oler J (1986). Chronic low-level mercury exposure and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*; 8: 581-93

Vance DE DE, Echmann WD, Markesbery WR (1990). A search for longitudinal variations in trace element levels in nails of Alzheimer's disease patients. *Biol Trace Elem Res*; 26-27; 461-70

Whitney ER, Thomas LK, Rosene DL, Bauman ML, Blatt GJ (2009). Density of cerebellar basket and stellate cells in autism: Evidence for a late developmental loss of Purkinje cells. *Journal of Neuroscience Research*; 87: 2245-2254

WHO (1990). Methylmercury: Environmental Health Criteria. Vol 101, World Health Organization, Geneva

WHO (2003). Elemental mercury and inorganic mercury compounds: Human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document 50, Sweden, WHO

WHO (2008). Mercury: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Environmental Burden of Disease Series. Public Health and Environment, Geneva

WHO/IPCS (2004). Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 61. Meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Food Additive Series, No. 52. Geneva: World Health Organization, International Programme on Safety

Wiggers GA, Pecanha FM, Briones AM et al. (2008). Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295(3); 1033-1043

Zhang Y, Gao D, Bolivar VJ, Lawrence DA (2010). Induction of autoimmunity to brain antigens by developmental mercury exposure. *Toxicological Sciences*; 119(2): 270-280

Zhang Y et al. (2011). Induction of autoimmunity to brain antigens by developmental mercury exposure. *Toxicol Sci*, 119; 270-280

Zikopoulos B et al. (2010). Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *Toxicol Sci*, 30; 14595-14609