

Anorganski spojevi: lijekovi i otrovi

Jukić, Nino

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:261806>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Nino Jukić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

ANORGANSKI SPOJEVI: LIJEKOVI I OTROVI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Zagreb, godina 2018.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

27. lipnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2018.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK	6
§ 1. UVOD	7
§ 2. TEŠKI METALI	11
2.1. Olovo	11
2.1.1. <i>Proizvodnja olova</i>	11
2.1.2. <i>Otrovnost olova u okolišu</i>	12
2.1.3. <i>Otrovnost olova u organizmu</i>	13
2.2. Kadmij	14
2.2.1. <i>Otrovnost kadmija u okolišu</i>	14
2.2.2. <i>Otrovnost kadmija u organizmu</i>	14
2.3. Živa	16
2.3.1. <i>Otrovnost žive u okolišu</i>	16
2.3.2. <i>Otrovnost žive u organizmu</i>	18
§ 3. LAKI METALI	19
3.1. Aluminij	19
3.1.1. <i>Otrovnost aluminija u okolišu</i>	19
3.1.2. <i>Otrovnost aluminija u organizmu</i>	21
3.2. Berilij	22
3.2.1. <i>Otrovnost berilija u okolišu</i>	22
3.2.2. <i>Otrovnost berilija u organizmu</i>	23
3.3. Krom	24
3.3.1. <i>Otrovnost kroma u okolišu</i>	25
3.3.2. <i>Otrovnost kroma u organizmu</i>	26
§ 4. KEMOTERAPIJA S METALOORGANSKIM SPOJEVIMA.....	28
4.1. <i>Uvod</i>	28
4.2. <i>Kompleksi cis-PtL₂X₂ kao antitumorski agensi</i>	28
4.2.1. <i>Mehanizam djelovanja cisplatina</i>	29
4.3. <i>Spojevi zlata kao antitumorski agensi</i>	30
§ 5. LITERATURNI IZVORI.....	31

§ Sažetak

Otrovi su tvari prirodnog ili sintetskog podrijetla čiji proizvodi uneseni u organizam ili u dodiru s njim djeluju štetno na ljudsko zdravlje ili na okoliš. Toksikologija je znanstvena disciplina koja se bavi otrovima i njihovim spojevima.

Prema načinu djelovanja otrovi se dijele na: kancerogene (izazivaju rak), mutagene (genske mutacije) i teratogene (oštećenje ploda). Prema stupnju otrovnosti dijele se u tri skupine: vrlo jako otrovi (T+), otrovi i štetne tvari (Xn).

Iako su prirodni otrovi ubojitiji, ljudi češće stradavaju od umjetnih otrova, a neovisno o vrsti otrova čovjek je okružen brojnim tvarima koje konzumiranjem, udisanjem ili upijanjem kroz kožu mogu oštetiti organizam.

Teški metali su sastavni dio Zemljine kore i kao takvi najstariji su toksini poznati ljudima, a koriste se već tisućama godina. Izlaganjem ljudskog tijela hrani, vodi ili zraku, metali stvaraju toksičnost radeći komplekse sa staničnim spojevima koji u sebi sadrže sumpor, kisik ili dušik.

Od početka čovječanstva postoji težnja da se bolesti liječe. Najčešće su se koristile biljke u polupreradenom obliku, mineralne tvari ili životinjski produkti. Na taj način je započeo razvoj lijekova.

Postepeno, s razvojem društva otvarale su se škole u kojima su se podučavale tehnike čuvanja, sakupljanja, priređivanja i primjene lijekova na ljude i životinje. U prošlosti ljekovite tvari su se najčešće uzimale preko probavnih organa i stavljale na oboljelo mjesto, no pronalaženjem raznih pomagala uvedeni su novi načini primjene lijekova.

Kemoterapija je oblik liječenja u kojem se kontrolira ili uništava rast zloćudnih stanica neprekidnom upotrebom lijekova. Donedavno, većina antitumorskih lijekova bili su organski spojevi ili prirodni proizvodi koji su uključivali alkilacijska sredstva, antibiotike, enzime i hormone. Anorganski spojevi koji sadrže metal nisu se pretjerano istraživali budući da se smatralo da je većina metala potencijalno kancerogena.

No, zahvaljujući ključnom događaju iz 1969. godine kada je B. Rosenberg otkrio da kompleksi platine(II), tj. cisplatin pokazuju antitumorska svojstva, došlo je do prekretnice u istraživanju antitumorskih lijekova.

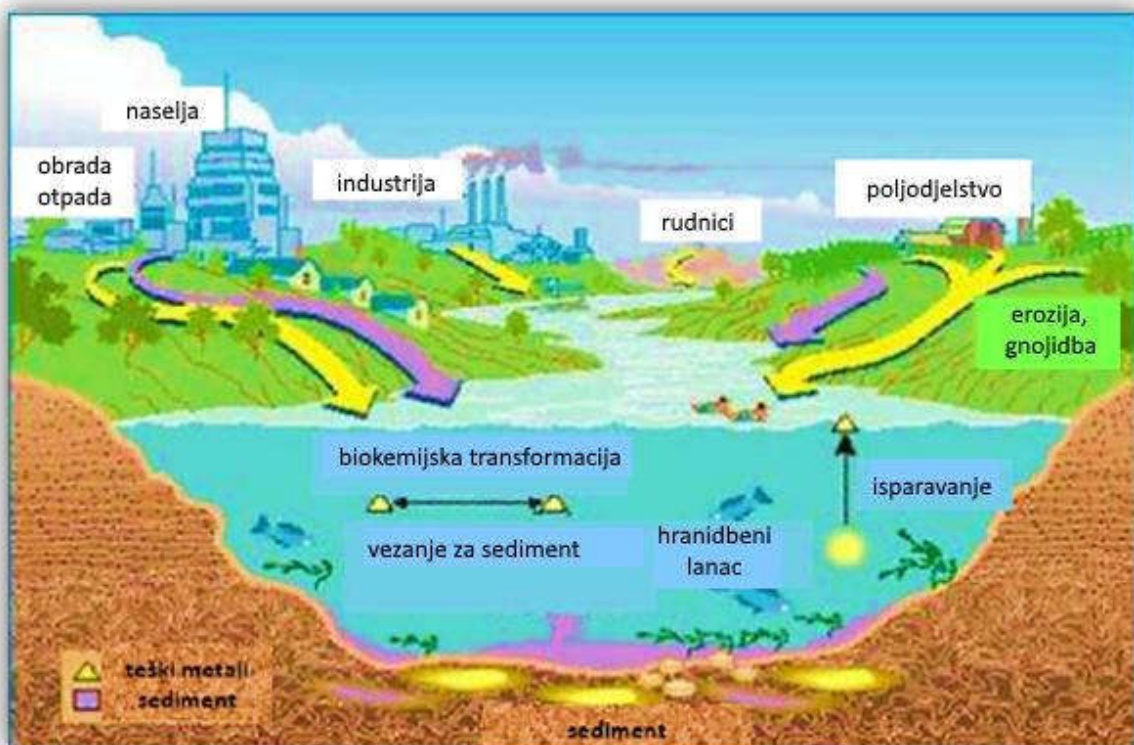
Danas se cisplatin koristi u kliničkom liječenju nekoliko tipova raka i postao je prvi član nove klase antitumorskih lijekova na bazi metala.

§ 1. Uvod

Mnogi anorganski spojevi su našli primjenu u svakodnevnom životu kao lijekovi te su esencijalni za život. Međutim, čak i tvari, esencijalne za život, mogu biti otrovne ako je njihova doza previsoka.^[1]

Iako živi organizmi sadrže esencijalne metale (npr. Fe, Co, Cu, Zn, Mn) koji su potrebni za zdrav i normalan život, povišene koncentracije tih metala mogu dovesti do poremećaja s lakšim ili težim posljedicama. No, nije nužno da koncentracija u organizmu bude visoka jer i relativno niske koncentracije teških metala mogu oštetiti organizam.^[2]

Načini unošenja teških metala u živi organizam su različiti: vodom, zrakom, hranom ili putem tla. Ako teški metali dospiju u tlo ili podzemne vode tijekom nekog vremena prijeđu u netopljivi oblik i završe u sedimentu. Sedimenti predstavljaju opasnost od povećanja koncentracije metala i njihovog ponovnog kruženja zrakom, tlom, vodom i živim organizmima. Mnogi metali i metaloidi dopijevaju u okoliš iz prirodnih i antropogenih izvora (taloženje iz atmosfere zbog posljedice izgaranja fosilnih goriva i sličnih izvora, mineralna gnojiva, ostaci sredstva od herbicida i pesticida, slika 1.)^[2]



Slika 1. Izvori metala u okolišu^[2]

Postoje dvije grupe anorganskih elemenata koje se razlikuju u toksičnosti:

a) elementi niske količine ili bioraznolikosti (npr. netopljivost pri pH 7): antimon (Sb), kositar (Sn), bizmut (Bi), cirkonij (Zr), srebro (Ag)

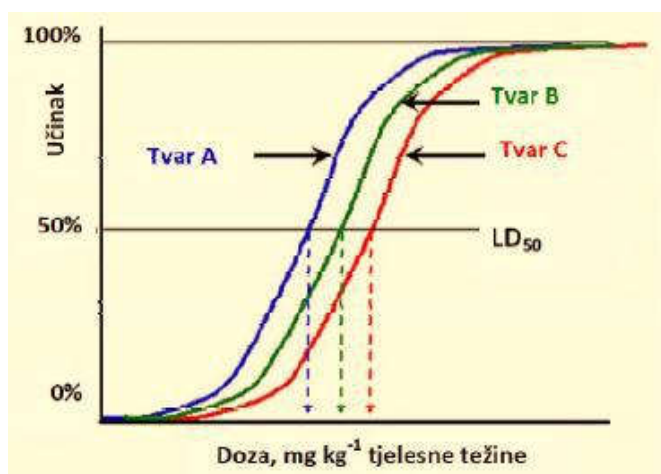
b) elementi kod kojih su dosada pronađeni samo negativni utjecaji na žive organizme: živa (Hg), kadmij (Cd), olovo (Pb), talij (Tl).

Elementi pod b) te titanij i aluminij su netopljivi pri fiziološkim uvjetima, koji uključuju pH 7 i oksidirajuću atmosferu. Bioraznolikost aluminijevog kationa, Al^{3+} se povećala smanjenjem pH u tlu utjecajem čovjeka kroz povijest te Al^{3+} ima sposobnost deaktivirati nukleinske kiseline i proteine stvaranjem čvrste veze s njima. I drugi teški metali imaju sposobnost blokirati aktivnost enzima.

I prije postanka čovjeka organizmi su se također morali boriti s otrovnim metalima kao što su živa ili kadmij koji su nastali pri vulkanskim erupcijama i ostalim prirodnim nepogodama.

Za neke elemente (arsen (As), krom (Cr), živa (Hg) ili olovo (Pb)) tip liganda ili oksidacijsko stanje imaju ključnu ulogu u njihovoj toksičnosti. Primjerice, istraživanjem se došlo do zaključka da su u nekim slučajevima (bio)alkilirani kationi R_nM^+ više toksični od odgovarajućih metala ili hidratiziranih kationa, M^{m+} .^[1]

Toksikologija kao znanost se bavi različitim oblicima djelovanja štetnih tvari na žive organizme ili djelovanjem organizama na tvari koje u njih dospiju. Najvažniji kriterij toksičnosti je doza otrova koja je dovoljna da izazove smrt kod 50 % pokusnih životinja u roku od 24 sata kod jednokratne doze ili višekratnih doza, slika 2.



Slika 2. Prikaz određivanja LD_{50} za tvari različite toksičnosti^[2]

Toksičnost se opisuje pojmom LD₅₀: letalna doza za 50% organizama koji su bili izloženi otrovu. Obično se izražava kao milligram tvari po kilogramu tjelesne težine ispitivanog subjekta (npr. štakor ili kunić).^[2]

Postoje mnoge procjene dozvoljenih količina toksičnosti, npr. u teškim metalnim vrstama pa tako tablica 1. pokazuje maksimalnu dopuštenu količinu nekih metalnih vrsta u krutom otpadu.^[1]

Tablica 1. Dopuštene količine metala u krutom otpadu

metal (ionski oblik)	max. dopuštena količina (mg/kg zrakom osušenog otpada)
cink (Zn ²⁺)	200
bakar (Cu ²⁺)	60
krom (Cr ³⁺)	100
olovo (Pb ²⁺)	100
nikal (Ni ²⁺)	50
arsen (As ³⁺)	10
kadmij (Cd ²⁺)	1,5
živa (Hg ²⁺)	1

* iz njemačkog propisa o otpadnim vodama (Klarschlammverordnung)

Organizmi su tijekom razvoja života uspjeli razviti određene načine kako maknuti neželjene anorganske tvari putem detoksikacije uz minimalan utrošak energije:

- I. Ionske pumpe se mogu riješiti neželjenih tvari (npr. AsO₄³⁻) iz osjetljivih regija stanice ili ih učiniti manje štetnima taloženjem s odgovarajućim ionima (Pb²⁺ + S²⁻ → PbS↓) ili kompleksiranjem.
- AI. Proteini velikih molekulskih masa, primjerice metalotionein, zbog velikog broja cisteinskih ostataka imaju jako izraženo svojstvo vezanja metala,^[3] stoga mogu vezati toksine do određenog kapaciteta te ih onda maknuti ako je njihova doza previsoka.
- BI. Djelovanje enzima temelji se na eliminaciji nestabilnih vrsta u okoliš (SeO₃²⁻ → Me₂Se) ili transformaciji u manje toksične vrste (Hg²⁺ → Hg⁰, As(OH)₃ → HAsO₄²⁻).
- IV. Posebne membrane mogu spriječiti prelazak visoko nabijenih iona u osjetljive regije tijela kao što su fetus, mozak ili jezgra stanice.^[1]

Postoji i terapijska detoksikacija koja je prisutna u akutnim slučajevima trovanja (primjena jednokratnih ili višekratnih doza tvari ili smjese). Ona uključuje kompleksiranje toksičnih metalnih iona kelatnim ligandima koji služe za njihovo uklanjanje iz tijela u slučajevima kao što su izloženost toksičnosti metala u okolišu te metaboličkih bolesti koje uzrokuju prekomjerno nakupljanje toksičnih metala (Wilsonova bolest i talasemija).^[4]

Koji kelatni ligand će se kompleksirati s toksičnim metalnim ionom utječe faktor efikasnosti koji se računa po formuli:

$$\text{EFIKASNOST} = \frac{\text{toks. metal preostao u liječenoj životinji ili organu}}{\text{toks. metal preostao u neliječenoj životinji ili organu}}$$

Kompleksi koji nastanu moraju biti stabilni pri fiziološkim uvjetima (pH) i moraju biti izlučeni s urinom te zbog toga kelatni ligandi koji se koriste za detoksikaciju sadrže dodatne hidrofilne grupe. Primjerice cinkovi, kadmijevi i bakrovi ioni preferiraju N i S donorske ligande, a arsenovi i živini ioni S donorske ligande. Ovakvi kelatni ligandi imaju ograničenu selektivnost i neželjene efekte pa je zbog toga primjena kelatnih ligandada u svrhu lijekova primjenjiva samo u slučaju hitnosti.^[1]

U sljedećim poglavljima bit će objašnjeni utjecaji toksičnosti teških metala i lakih metala, ali i primjena nekih od njih u medicinske svrhe.

§ 2. Teški metali

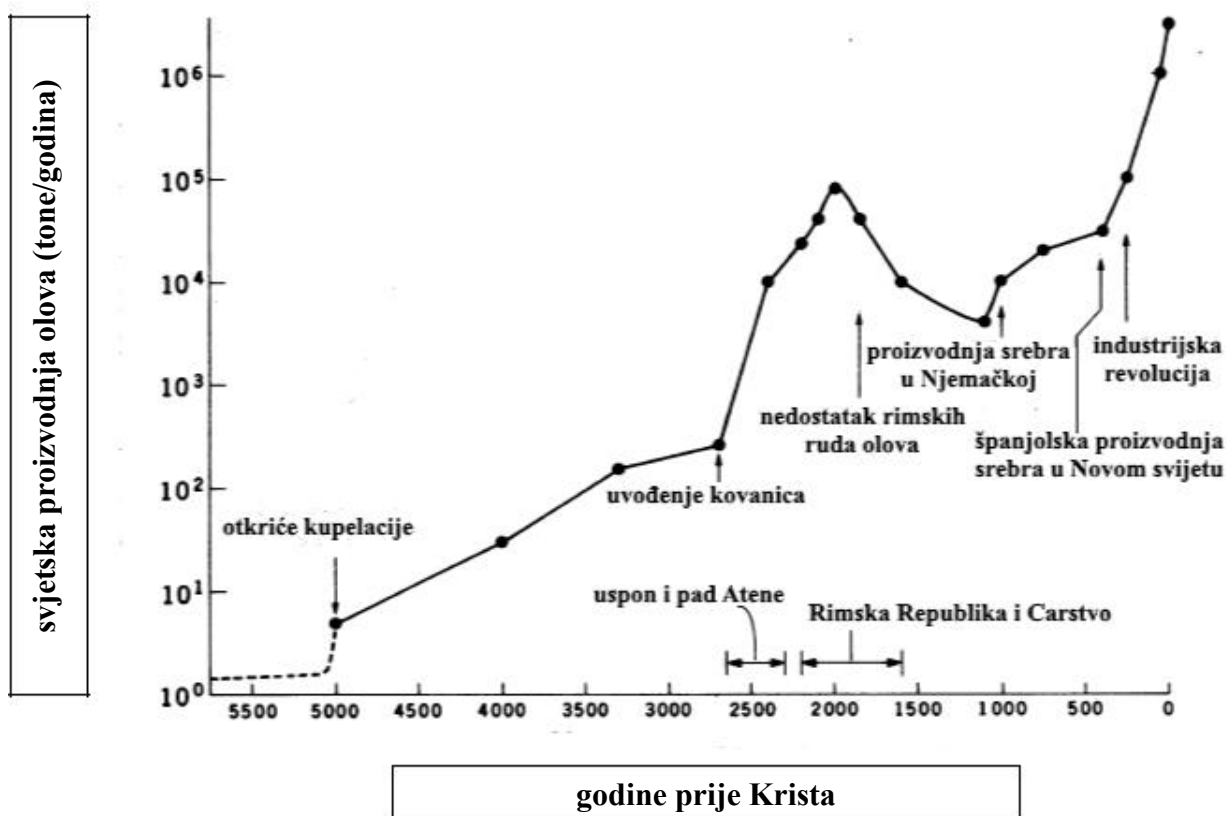
2.1. Olovo

Olovo je element 14. skupine periodnog sustava elemenata. To je srebrnoplav sjajan metal, na svježem prerezu vrlo sjajan, no gubi sjaj na zraku zbog stvaranja zaštitnog sloja oksida i karbonata. U prirodi se pojavljuje u rudama. Dobiva se ekstrakcijom iz galenita, PbS .^[5]

Gledajući kroz povijest olovo je najstariji prepoznat metal i najviše je raširen u okolišu zbog utjecaja čovjeka. U antičkim civilizacijama olovo je prepoznato kao važan metal zbog njegove lake proizvodnje, dostupnosti i otpornosti na koroziju, ali njegova toksičnost nije bila prepoznata.

2.1.1. Proizvodnja olova

Godišnje se proizvede 3 milijuna tona olova diljem svijeta. Graf svjetske proizvodnje olova prikazuje povezanost između rudarenja zlata i srebra te proizvodnje olova (slika 3).



Slika 3. Svjetska proizvodnja olova tijekom 5500 godina^[2]

*kupelacija: proces u kojem se čiste srebro i zlato od olova oksidacijskim topljenjem

Otkrićem “Novog Svijeta” značajno je porasla proizvodnja olova zbog njegove povećane potražnje u printanju i oružju (olovno streljivo). Industrijska proizvodnja dovela je do porasta proizvodnje olova.^[6] Olovo se počelo sve više upotrebljavati u akumulatorima (baterije), legurama, optičkim naočalama, pigmentima (“crveno olovo” $Pb_3O_4 = Pb_2[PbO_4]$, “bijelo olovo” $PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$), u bolnicama za zaštitu od štetnih posljedica rentgenskih zraka te kao aditiv u gorivu (tetraetil olovo, $Pb(C_2H_5)_4$).^[1]

2.1.2. Otrovnost olova u okolišu

Trovanja olovom poznata su još od staroga vijeka, a u novija vremena pronađeno je puno slučajeva trovanja olovom i njegovim spojevima. Posljednjih 50 godina olovo je postalo problem, a to dokazuju i mjerenja sadržaja olova u ledu Grenlanda. Mjerenja su pokazala da je koncentracija olova u ledu Grenlanda početkom industrijske revolucije iznosila 10 pg/g leda, a sada je porasla na 200 pg/g leda. Trovanja olovom najčešće su povezana s radnom sredinom koja je onečišćena olovom zbog nedovoljnih mjera zaštite. U urbanim sredinama okoliš onečišćuju produkti sagorijevanja etil-derivata benzina, dim iz cigarete, otpadne boje koje kao pigment sadrže olovov(II, IV) oksid, Pb_3O_4 .^[2]



Slika 4. Uzorak leda s Grenlanda

(izvor: <https://archaeologynewsnetwork.blogspot.com/2015/09/ice-sample-from-greenland-and-russia.html>)

2.1.3. Otrovnost olova u organizmu

Gledajući kroz povijest, trovanja olovom (“saturnizam”) nisu samo povezana s antičkim Rimom, nego i sa srednjovjekovnim rudarenjem i taljenjem olova u srednjoj Europi. Slika 5 prikazuje srednjovjekovno taljenje olova koje je zahtijevalo upotrebu mliječnih proizvoda, npr. maslac kao sredstvo protiv “saturnizma”.



Slika 5. Srednjovjekovno taljenje olova uz uporabu maslaca^[2]

U novijim vremenima umjesto maslaca uvode se nove mjere detoksikacije koje uključuju kombinaciju 2,3-di-1-propanol (BAL) s Ca(EDTA) te specifični ligandi tihidroksamati.^[2] Jedna od najvećih misterija istraživanja Arktika je gubitak 129 članova posade ekspedicije sir Johna Franklina (1845.-1848. godine). Forenzičkom analizom ljudskih ostataka s ekspedicije pronađena je velika količina olova u tkivima. Forenzičari su pretpostavili da je razlog trovanja oficira i posade jedenje hrane iz konzervi napravljenih od olova jer se izotopi olova ne dijele u biološkom sustavu.^[7] Olovo pokazuje detaljno izotopski sastav ovisno o mjestu gdje se nalazi te na taj način omogućuje detaljnu analizu njegovog porijekla i raspodjele u organizmu. Fiziološko vrijeme zadržavanja olova i njegovih spojeva u organizmu ovisi o položaju u tijelu. U jetri i bubrežima olovo se zadržava oko mjesec dana. Spojevi olova iz organizma se izlučuju urinom, znojem ili kao dijelovi kose i noktiju. Jaka veza između teških metala i sulfida u keratinu služi kao odličan forenzički dokaz trovanja organizma teškim metalom.

Najveća količina olova se skladišti u koštanom tkivu (>90%) zbog slične topljivosti Pb^{2+} i Ca^{2+} iona. Olovo se zbog toga može zadržati u tom tkivu i do 30 godina što na kraju dovodi do osteoporoze.

Vrlo niske koncentracije olova inhibiraju δ -amino levulinsku kiselinu dehidratazu, ALAD koja katalizira važan korak u biosintezi hema te nastupa anemija. To uzrokuje povećanje koncentracije δ -levulinske kiseline, ALA u krvi i urinu što služi kao dokaz trovanja organizma olovom. Olovo uzrokuje i inhibiciju enzima feroketolaza koji katalizira ugradnju željeza u porfirinski prsten te nastaju protoporfirini IX koji se nakupljaju u eritrocitima. Svi ti faktori uzrokuju anemiju. Još neki efekti trovanja olovom su primjerice neplodnost, pobačaji ili mentalna retardacija djece.

2.2. Kadmij

Kadmij je element 2. prijelazne serije periodnog sustava elemenata. To je mekan, srebrnobijel metal koji se može rezati nožem, izvlačiti u žice i kovati u listiće.^[8] Koristi se u proizvodnji Ni-Cd baterija, kao pigment u bojama (CdS ili CdSe), legurama, kao sporedna komponenta kod taljenja cinka te kao najvažnije, upotrebljava se u nuklearnim reaktorima u regulacijskim šipkama koje ulaženjem ili izlaženjem iz jezgre ispravljaju brzinu reakcije u reaktoru.^{[1],[9]}

2.2.1. Otrovnost kadmija u okolišu

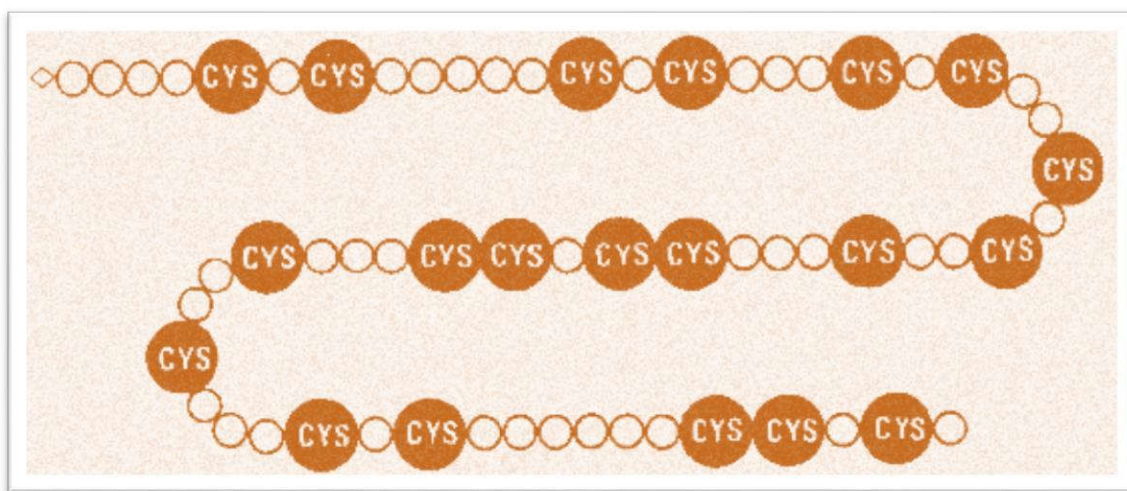
Otrovnost kadmija i njegovih spojeva potvrđena je tek u prvoj polovici prošlog stoljeća. Opasnost od trovanja kadmijem i njegovim spojevima potječe od procesa rafinacije i taljenja cinka i olova, gdje se kadmij nalazi kao sporedna komponenta, a u atmosferu dolazi s plinovima i prašinom. Proizvodnja akumulatora, boja i polimernih materijala također onečišćuju okoliš kadmijem. Neke soli kadmija, npr. kadmijev(II) klorid, $CdCl_2$ pronalaze svoju primjenu kao fungicidi i insekticidi, ali njihova važnost je zanemariva.^[2]

2.2.2. Otrovnost kadmija u organizmu

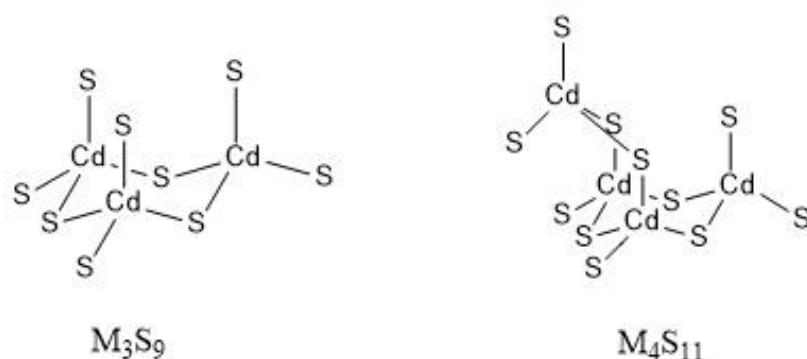
Kadmij se smatra puno otrovnijim metalom od olova. U posebnim slučajevima može zamijeniti cink koordiniran s cisteinima u enzimima ili čak kalcij u koštanom tkivu. Međutim, za razliku od ostalih teških metala i njihovih spojeva ne prolazi tako lako kroz središnji živčani sustav ili fetus jer se u ionskom stanju i pri fiziološkim uvjetima ne može bioalkilirati te stvoriti organske komponente kao što su R_2Cd ili RCd^+ . Kronično trovanje kadmijom uzrokuje krhkost kostiju i bolnu deformaciju čitavog ljudskog kostura jer ostaje u njemu desetljećima. Kadmij se vrlo često unosi u organizam iz sirovina biljnog porijekla uzgojem bilja na onečišćenom tlu (rižina polja),^[2] jedenjem gljiva koje su općenito bogate kadmijem, te

putem hrane koja sadrži jetra i bubrege ubijenih životinja. Ipak, iz još nepoznatih razloga najveći unos kadmija u tijelo događa se putem dima cigarete, a njegova količina u krvi pušača je znatno viša nego kod nepušača.

U ljudskome tijelu kadmij se najviše akumulira u jetri i bubrezima, gdje mali (6 kDa) i čak do 30% proteina bogatih cisteinskim ostacima vežu teški metalni ion Cd^{2+} umjesto Zn^{2+} i Cu^+ . To su multifunkcionalni protein, metalotioneini koji posjeduju tipičan cisteinski slijed u aminokiselinama (slika 6), a njihova glavna uloga je homeostatska kontrola i detoksikacija iona metala u organizmu. Uz jetru i bubrege pronađena je veća količina ovih proteina u tankom crijevu, gušterači i testisima sisavaca. Pronađeno je da se ukupno od sedam metalnih centara, od kojih svaki ima koordinacijski broj četiri, mogu vezati u dva klastera s devet i jedanaest cisteinskih ostataka (slika 7).^[1]



Slika 6. Tipičan raspored cisteina u aminokiselinskom slijedu metalotioneina sisavca (izvor: https://www.researchgate.net/figure/Distribution-of-cysteine-serine-and-basic-amino-acids-in-equine-renal_fig1_22085548)



Slika 7. Struktura klastera M_3S_9 (β) i M_4S_{11} (α) klastera
(strukture klastera izrađene u programu ChemDraw Professional 15.1)

2.3. Živa

Živa je element 3. prijelazne serije periodnog sustava elemenata. To je sjajni, srebrno bijeli metal koji je tekućina pri sobnoj temperaturi te je poznat još od davnih vremena. Još u 6. st. pr. Kr. Egipćani su poznavali postupak dobivanja žive i njenog amalgiranja (otapanje metala u živi, npr. natrijev amalgam, $Na_3Hg_2(s)$). Žive ima u prirodi dvadesetak puta više nego kadmija, a najveće količine žive nalaze se u mineralima cinabaritu (HgS) i levingstonitu, a manje količine u sastavu pijeska, granita, bazalta i mora. Živa ima najveću površinsku napetost. Njom se pune toplomjeri, barometri, baterije, svjetiljke, a koristi se i u amalgamskim plombama u stomatologiji.^[10]

2.3.1. Otrovnost žive u okolišu

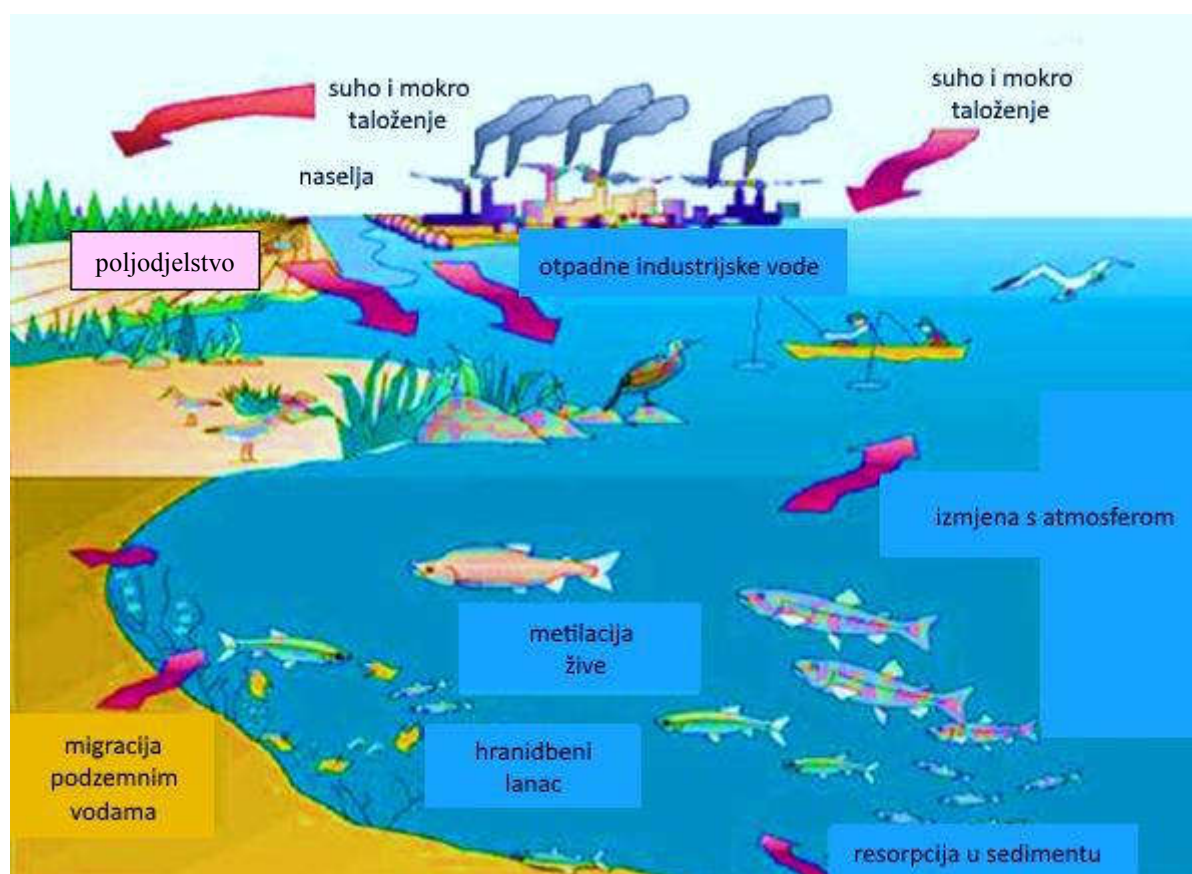
Današnja trovanja elementarnom živom i njezinim solima u okolišu posljedica su izravne emisije iz industrije, dok su trovanja organometalnom živom posljedica primjene pesticida, fungicida na bazi žive.

Elementarna živa pojavljuje se u okolišu iz prirodnih izvora kao što su erozija tla, erupcije vulkana, izvori plinova, vruće vode, vjetrovi i antropogenih izvora (utjecaj čovjeka), a to su ložišta na fosilna goriva, spalionice komunalnog otpada, pogoni elektrolize gdje se primjenjuje živa kao elektroda i ostalo.

Glavni problem onečišćenja okoliša živom je njezino nakupljanje i metaboliziranje u biosferi. To najbolje opisuje slučaj masovnog trovanja organometalnim spojevima žive u zaljevu Minamata Bay u Japanu (između 1948. i 1960. godine). Drugi slučaj trovanja metilživom je u Iraku 1960. te opet zimi 1971./72. kada se pšenica tretirana fungicidima na bazi žive radi sprečavanja gljivičnih infekcija upotrebljavala za prehranu.^[2]

U Hrvatskoj se dogodio slučaj zagađivanja metilživom kod izvornog postupka proizvodnje polivinilklorida, PVC u Kaštel Sućurcu gdje se živa taložila u Kaštelanskom zaljevu.

Najpoznatiji organoživini spojevi koji su se upotrebljavali kod nas kao fungicidi su fenilživin acetat, $C_6H_5HgOCOCH_3$ i fenilživin klorid, C_6H_5HgCl . Na kraju svega, može se zaključiti da je glavni problem žive, kada je riječ o zaštiti okoliša, njezina široka uporaba i to prije svega u industrijskoj proizvodnji.^[11]

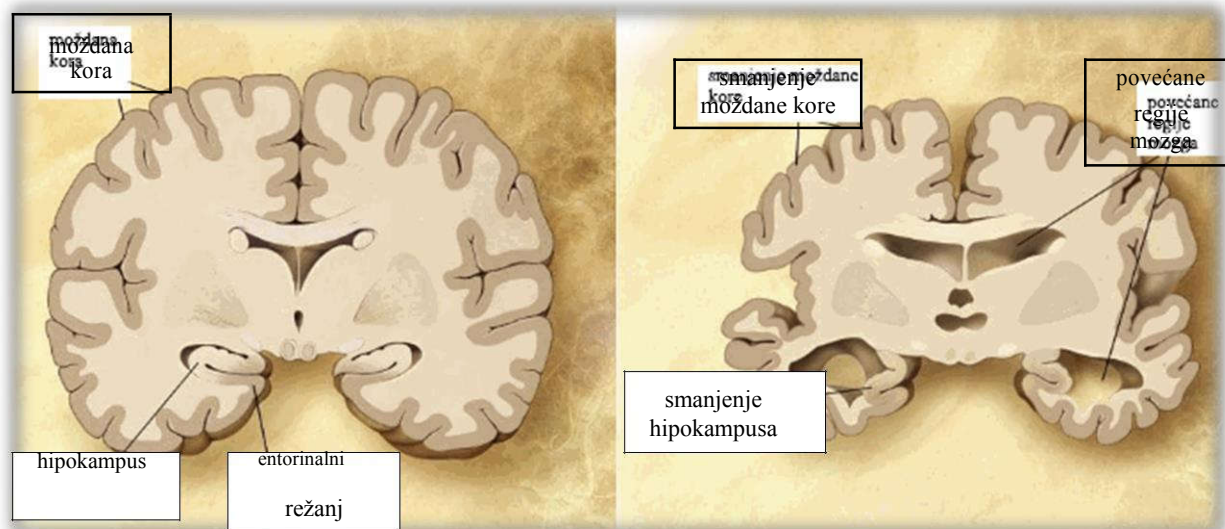


Slika 8. Onečišćenje okoliša živom i njezinim spojevima^[2]

2.3.2. Otrovnost žive u organizmu

Otrovnost žive ovisi o njezinom kemijskom obliku i vrsti izloženosti. Spojevi s oksidacijskim stanjem žive +I su manje otrovni od spojeva s oksidacijskim stanjem žive +II jer su slabije topljivi, npr HgCl_2 i Hg_2Cl_2 . Živa se od davnine spominje kao lijek ili otrov. U Indiji i drevnoj Kini živa i njezini spojevi upotrebljavali su se za liječenje raznih bolesti, dok su se antički liječnici bojali njezine primjene. Prije otkrića antibiotika živa se upotrebljavala u liječenju protiv sifilisa u obliku HgO sirupa.

Neobično je da gutanje tekuće žive za čovjeka ne predstavlja rizik za zdravlje, no s udisanjem živinih para događa se suprotno jer živa lako isparava te se zbog toga živine pare mogu lako apsorbirati u pluća. Živine pare su izrazito otrovne te izazivaju krvarenje zubnog mesa, crne tragove na zubima, a kasnije smetnje u probavi, glavobolje, gubitak pamćenja te na kraju teška oštećenja živčanog sustava kao što je Alzheimerova bolest koja uzrokuje teška oštećenja na mozgu (slika 9).^[11]



Slika 9. Prikaz zdravog mozga i oštećenog mozga osobe s Alzheimerovom bolesti zbog otrovanja živom

(izvor: https://holisticdentalinstitute.com/wp-content/uploads/2016/02/Alzheimers_disease_brain_comparison.jpg)

Apsorpcija elementarne žive preko probavnog sustava je slaba i nisu opisana otrovanja tim putem, ali dobro prolazi kroz tjelesne barijere zbog topljivosti u mastima te se skladišti u bubrezima, jetri, mozgu i srcu. Živa se dobro odlaže u kosi jer se dobro veže na pojedine skupine bjelančevina kose, ali nije dobar pokazatelj otrovanja elementarnom živom.^[2]

§ 3. Laki metali

3.1. Aluminij

Aluminij je element 3. skupine periodnog sustava elemenata. Najčešći je metal na Zemlji i u prirodi se pojavljuje u mnogim spojevima, npr u boksitu, $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ iz kojeg se ekstrahira elektrolizom. To je lagan, čvrst, duktilan i kovak metal te je dobar vodič topline i elektriciteta. U reakciji s kisikom iz zraka stvara se površinski sloj aluminij oksida, Al_2O_3 koji zaustavlja daljnju koroziju metala. Aluminij reagira i s razrijeđenim kiselinama, klorom i alkalijama.^[9] Upotrebljava se u industriji pakiranja (aluminijske folije, limenke), brodogradnji, avioindustriji, prijenosu električne struje (dalekovodi), bojama, lakovima, pirotehnici itd.^[12]

3.1.1. Otrovnost aluminija u okolišu

Aluminij je naširoko prisutan u okolišu i uključen je u “chemtrail”: teorija po kojoj zrakoplovi ostavljaju štetne tragove za sobom koji sadrže kemijske ili biološke tvari. To je jedan od razloga zašto tla postaju zasićena tim metalom do razine toksične za biljke, a za posljedicu biotehnološke korporacije sada rade na razvoju GMO biljaka otpornih na aluminij.^[13]



Slika 10. Četverostruki kondenzacijski tragovi zrakoplova

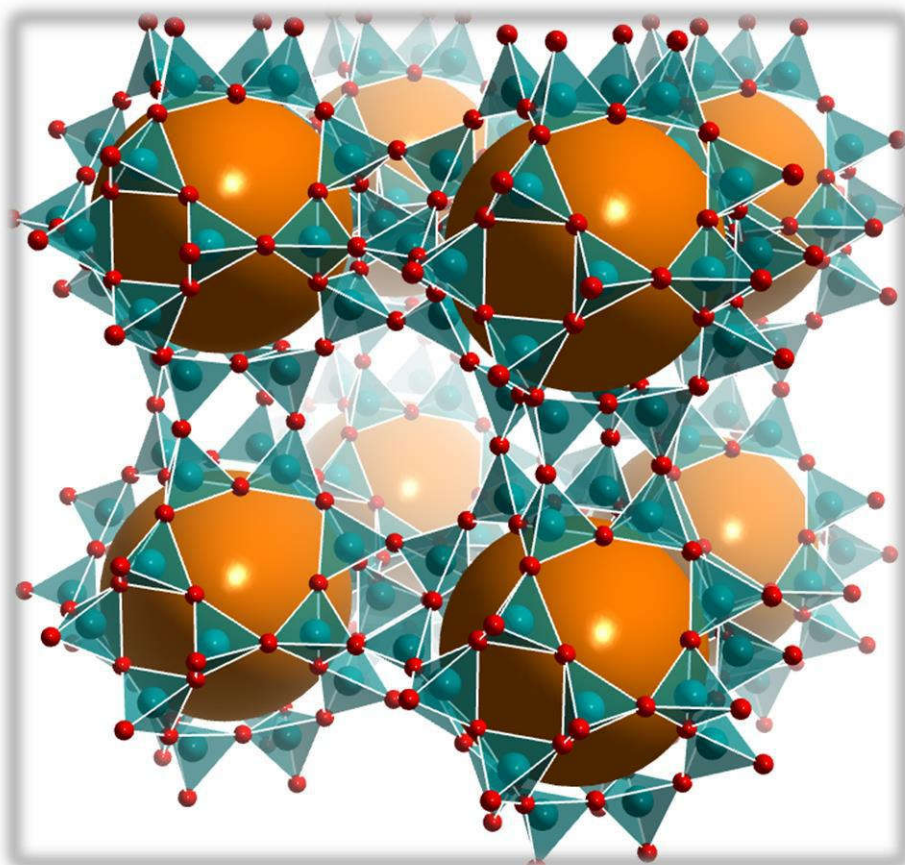
(izvor: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Chemtrail#/media/File:Contrail.fourengeined.arp.jpg>)

Industrijska područja koja su smještena nizvodno sadrže vodu bogatu visokim koncentracijama aluminija što predstavlja opasnost za slatkovodne organizme. Glavni razlog onečišćenja okoliša aluminijem su kisele kiše jer dolazi do otpuštanja Al^{3+} kationa čime se zakiseljavaju tla i slatkovodne vode. Time su pogođeni veliki dijelovi vodenih i kopnenih ekosustava.

U vodenom ekosustavu aluminij djeluje toksično na ribe i beskralježnjake tako što uzrokuje gubitak iona iz krvne plazme i hemolimfe te dolazi do gubitka osmotske ravnoteže.

U ribama anorganske monomerne vrste aluminija smanjuju aktivnost važnih škrghinih enzima potrebnih za unos važnih iona u njihov organizam.^[14]

U današnja vremena sve se više upotrebljavaju zeoliti: prirodni ili sintetički hidratizirani mikroporozni alumosilikati s otvorenom trodimenzionalnom kristalnom strukturom, sačinjenih od aluminijevih, silicijevih i kisikovih atoma u čijim se porama nalaze molekule vode. Struktura zeolita sastoji se od trodimenzionalne mreže $(\text{SiO}_4)^{4-}$ i $(\text{AlO}_4)^{5-}$ tetraedara spojenih kisikovim atomima.



Slika 11. Struktura zeolita (tip A)

(izvor: <https://chemicalstructure.net/portfolio/linde-type-a/>)

Zeoliti se koriste u proizvodnji kemikalija pri niskim reakcijskim temperaturama i nižim tlakovima sa smanjenim troškovima procesa. Koriste se i zbog selektivnosti reakcija čime se štede količine supstrata i reduciraju se otpadni tokovi. Koriste se za filtere u akvarijima, za uklanjanje neugodnih mirisa, u obradi otpadnih voda, kao katalizatori te su poznate još mnoge druge primjene.^[15]

3.1.2. Otrovnost aluminija u organizmu

Dok su se prije pedesetak godina u organizam unosile minimalne količine aluminija iz povrća i posuđa u kojem je ono bilo pripremljeno, danas je prisutan u gotovo svemu što koristimo, pijemo, jedemo. U obliku soli aluminij je prisutan u hrani jer ga biljke crpe iz tla i vode. Prisutan je u preparatima za zaštitu od sunca i dezodoransima, zubnim pastama, žvakaćim gumama, čaju, napitcima od kaka, vinima, pjenušcima i u ostalim procesiranim namirnicima, a izlučuje se putem bubrega. Aluminijev sulfat, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ se dodaje vodi koju pijemo kako bi se povećala njezina čistoća i bistrina.

Zabrinjavajuć je podatak da je aluminij pronađen i u mliječnim proizvodima za bebe. Jedan od najvećih stručnjaka za aluminij prof. Chris Exley i njegov stručni tim proveli su istraživanje 16 najpoznatijih britanskih mliječnih proizvoda za djecu do 1 godine života. Otkrili su da tragovi aluminija premašuju razinu koja je dopuštena u vodi za piće, a u nekim slučajevima bilo ga je 40 puta više nego u majčinu mlijeku. To predstavlja veliku opasnost za djecu od dobi do 6 mjeseci koja vrlo lako apsorbiraju aluminij, ali ga njihov organizam nije sposoban izbacivati van.^[16]



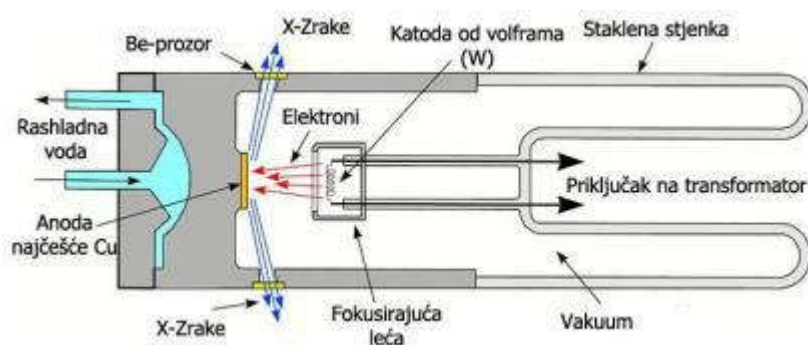
Slika 12. Aluminij se krije i u namirnicama za koje mislimo da su zdrave kao što je čaj (izvor: <https://zivim.hr/ucim/dezici-posudje-hrana-odjeca-sve-to-truje-nas-aluminijem-svaki-dan/>)

Aluminij bi mogao biti jedan od faktora koji uzrokuju razvoj Alzheimerove bolesti zbog nakupljenog aluminosilikata u određenim regijama moždanog tkiva pacijenata oboljelih od te bolesti otkrivenog rentgenskim zračenjem.^[1]

Izloženost većim količinama aluminija može uzrokovati neuromišićne i koštane probleme te čak kontaktni dermatitis zbog uporabe aluminijeskog posuđa, antacida i antiperspiranata. Budući da je aluminij prisutan u hrani i vodi koju koristimo svakodnevno, većina ljudi pati od određenog stupnja trovanja aluminijem.^[16]

3.2. Berilij

Berilij je zemnoalkalijski metal i pripada 2. skupini periodnog sustava elemenata. Divalentan je, u prirodi ga se može naći samo u mineralima. Berilij je čelično sive boje, tvrd i lagan zemnoalkalijski metal. Koristi se za proizvodnju legura s bakrom i niklom te ima odličnu električnu i toplinsku vodljivost. Divalentni berilij pokazuje dijagonalnu sličnost s aluminijem, iako je Be^{2+} topljiviji od Al^{3+} pri pH 6-7. Berilij je osobito važan za kemičare kod difrakcije rentgenskog zračenja na monokristalu, odnosno polikristalu jer se koristi za prozore na klasičnim rentgenskim cijevima (slika 13). Prozirnost za rendgenske zrake povezana je s malom atomskom težinom.^[17]



Slika 13. Shematski prikaz rentgenske cijevi^[18]

3.2.1. Otrovnost berilija u okolišu

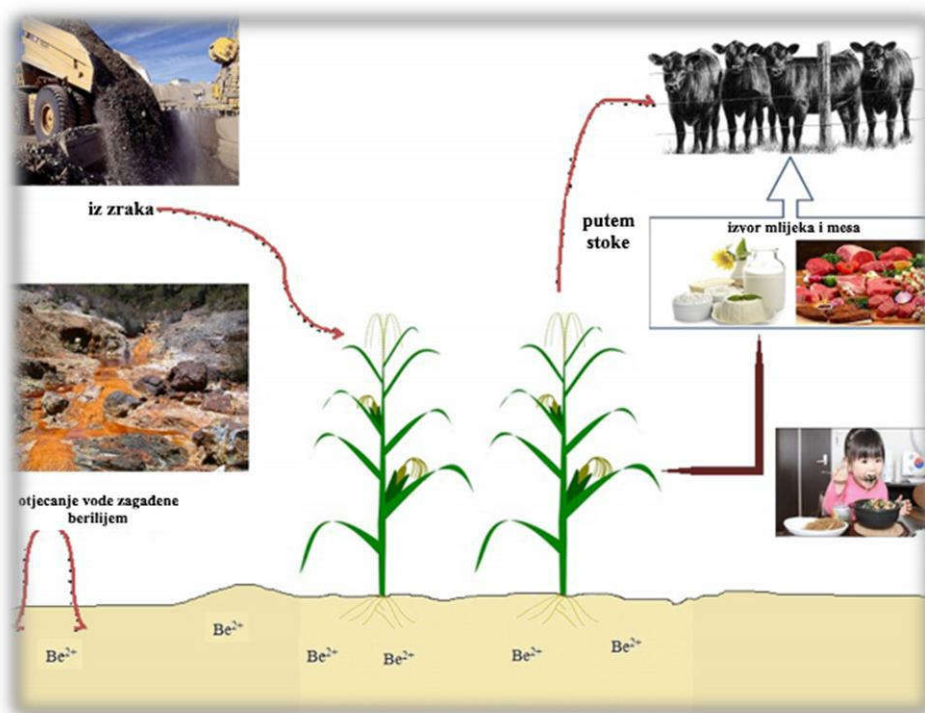
Onečišćenje okoliša berilijem povezano je s razvojem industrije. Berilij služi kao izvor neutrona u atomskim reaktorima. Kada koncentracija ovog elementa dosegne $0,01 \text{ mg/m}^3$ zraka javljaju se tri znaka otrovanja berilijem:

- toksična upala pluća: pojavljuje se čak i nakon nekoliko godina nakon trovanja berilijem
- groznica koja traje 24-48 sati
- berlioza: plućna bolest

Statistika pokazuje da je 10 smrtnih slučajeva na 100 otrovanja berilijem. Berilij pripada neradioaktivnim elementima, ali je njegova uporaba u novija vremena povećana za oko 500%. Berilij je dugi niz godina ispunjavao ulične svjetiljke zajedno s cinkom, no ta se svjetlost pokazala štetnom.^[19]

Berilij se nalazi u zraku, vodi i tlu kao rezultat prirodnih procesa i ljudskih aktivnosti. U okolišu se prirodno javlja u malim količinama, a ljudi ga dodaju kod proizvodnje metala te izgaranja ugljena i ulja. Berilij se nalazi u zraku u obliku sitnih čestica prašine, a u vodu ulazi pod prirodnim utjecajem tla i stijena.

Berilija prirodno ima malo u tlu, ali zbog ljudskih aktivnosti došlo je do povećanja njegovih količina. U vodi berilij reagira s određenim kemikalijama pa postaje netopljiv. To je dobra stvar jer takvi oblici berilija manje mogu štetiti organizmima od oblika topljivih u vodi. Berilij se ne nakuplja u tijelima riba, ali u grahu i kruškama se nalaze visoke razine berilija koje mogu ući u životinje koje ih konzumiraju. Srećom, većina životinja brzo izlučuje berilij kroz urin i izmet.^[20]



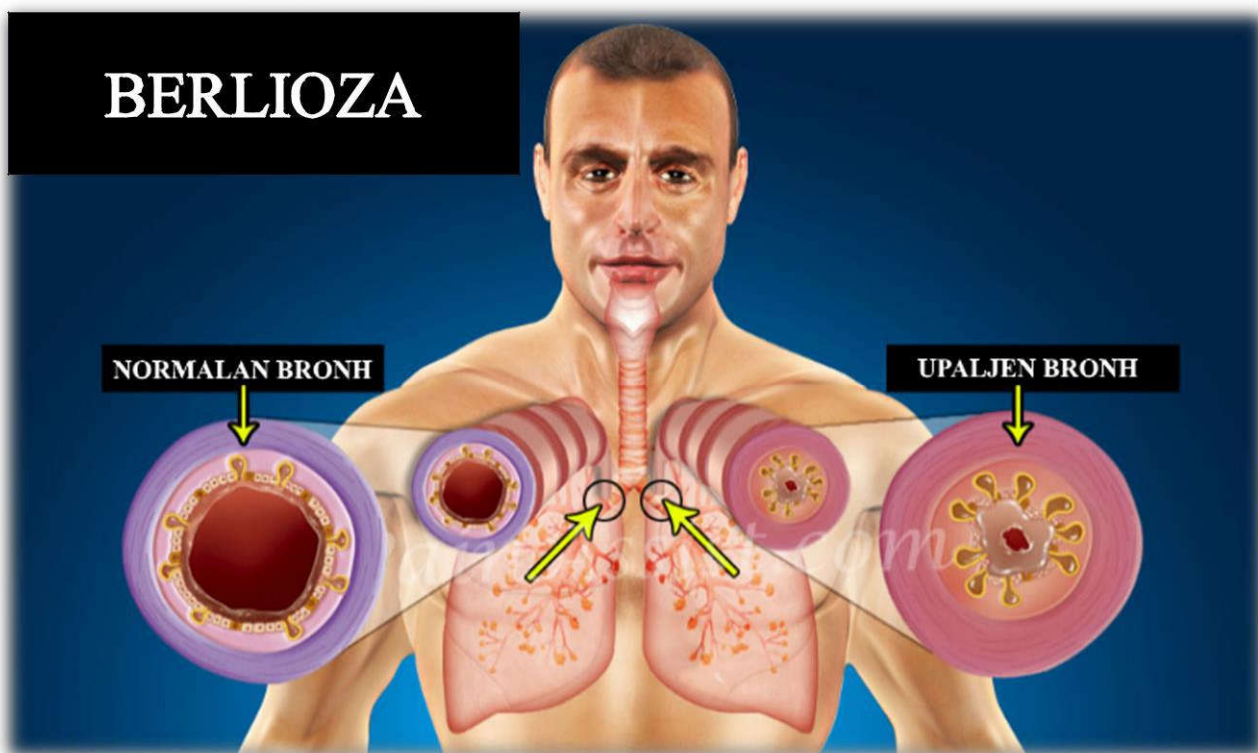
Slika 14. Shematski prikaz puta prijenosa berilija (tlo-biljka-stoka-čovjek)^[21]

3.2.2. Otrovnost berilija u organizmu

Jednom kad se berilij ugradi u tijelo izlučuje se iz organizma vrlo sporo. Količine berilija koje se najviše zadržavaju u tijelu nalaze se u koštanom tkivu koje sadrži fosfat. Kao lakši homolog magnezija, Be^{2+} ion lako dopire do stanične jezgre i izaziva mutacije: mijenjanje DNA i uzrokovanje tumora. Time transkripcija i ekspresija gena postaju jako oštećeni te dolazi do velikih promjena u sintezi DNA ili RNA koja je pri normalnim uvjetima

katalizirana Mg^{2+} ionom. Berilijevi spojevi su alergijski toksini te oštećuju imunološki sustav. Samo osnovne studije govore o mogućem liječenju čovjeka nakon trovanja berilijem.^[1]

Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (engl. International Agency for Research on Cancer-IARC) berilij spada u skupinu 1 kancerogenih spojeva. Berlioza je alergijska i plućna bolest uzrokovana izlaganjem prašine berilija. Prvi put je zabilježena 1933. godine u Europi te 1943. godine u SAD-u. Slučajevi kronične berlioze opisani su u Massachusettsu, 1946. godine, u proizvodnji fluorescentnih svjetiljki.^[17]



Slika 15. Prikaz normalnog i oštećenog bronha kao posljedica trovanja berilijem (izvor: <https://www.epainassist.com/chest-pain/lungs/berylliosis>)

S berilijem i njegovim spojevima treba rukovati vrlo pažljivo jer inače dolazi do oslobađanja prašine koja može izazvati rak pluća. Testiranje berilija radi se prema standardima ASTM D7202 i ASTM D7458. Prema standardu ASTM D7458 za otapanje i fluorescentno otkrivanje berilija koristi se razrijeđena otopina amonijevog difluorida, NH_4HF_2 . Ta metoda je 100 puta osjetljivija od preporučenih količina berilija na radnom mjestu.^[17]

3.3. Krom

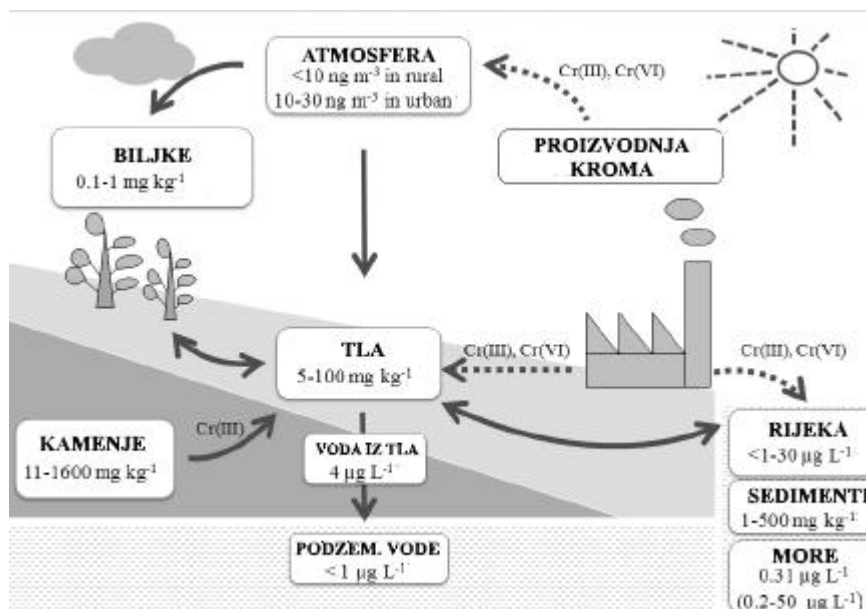
Krom je element 1. prijelazne serije periodnog sustava elemenata. To je tvrd, bijeli metal pronađen u rudi kompleksnog oksida kroma i željeza (kromit, $FeCr_2O_4$). Nije otrovan, ali su

otrovni njegovi spojevi u kojima krom ima oksidacijsko stanje +6, posebice kromna kiselina (H_2CrO_4) i dikromati ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$). Kod čeličnih predmeta služi kao sloj otporan na koroziju te kod nehrđajućeg čelika. Dobro je poznata zaštita željeza kromom pa se postupak kromiranja koristi i za izradu nekih dijelova automobila, upravljača bicikla i pribora za jelo.^[23]

3.3.1. Otrovnost kroma u okolišu

Krom dolazi u okoliš prirodnim procesima i ljudskim aktivnostima. Kromov(III) ion onečišćuje okoliš zbog proizvodnje kože, tekstila i čelika. Kromov(VI) ion, koji dolazi u formi okso vrsta, $\text{Cr}_x\text{O}_n^{2-}$ ($x = 1-4$; $n = 4,7,10$ ili 13) također onečišćuje okoliš tijekom proizvodnje kože, tekstila i drugih industrijskih postupaka kao što je elektrostatsko bojanje.

Onečišćenje vode kromom ograničeno je uglavnom na površinsku vodu i neće previše utjecati na podzemnu vodu jer se krom čvrsto veže na površinu tla i zadržava se u sloju mulja, ako se radi o vodi. Onečišćenje podzemnih voda kromom može se dogoditi zbog njegovog propuštanja iz rudnika ili nepropisnog odlaganja rudarskog alata i industrijske opreme korištene u procesu proizvodnje. Voda zagađena kromom nakupljat će se na škragama riba čime dolazi do respiratornih problema. Kod ostalih životinja dolazi do smanjenja imuniteta, a time i smanjenja otpornosti prema različitim bolestima, zatim može doći do oštećenja kod nerođene djece, neplodnosti i stvaranja tumora.^[24]



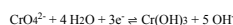
Slika 16. Raspodjela kroma u okolišu^[25]

3.3.2. Otrovnost kroma u organizmu

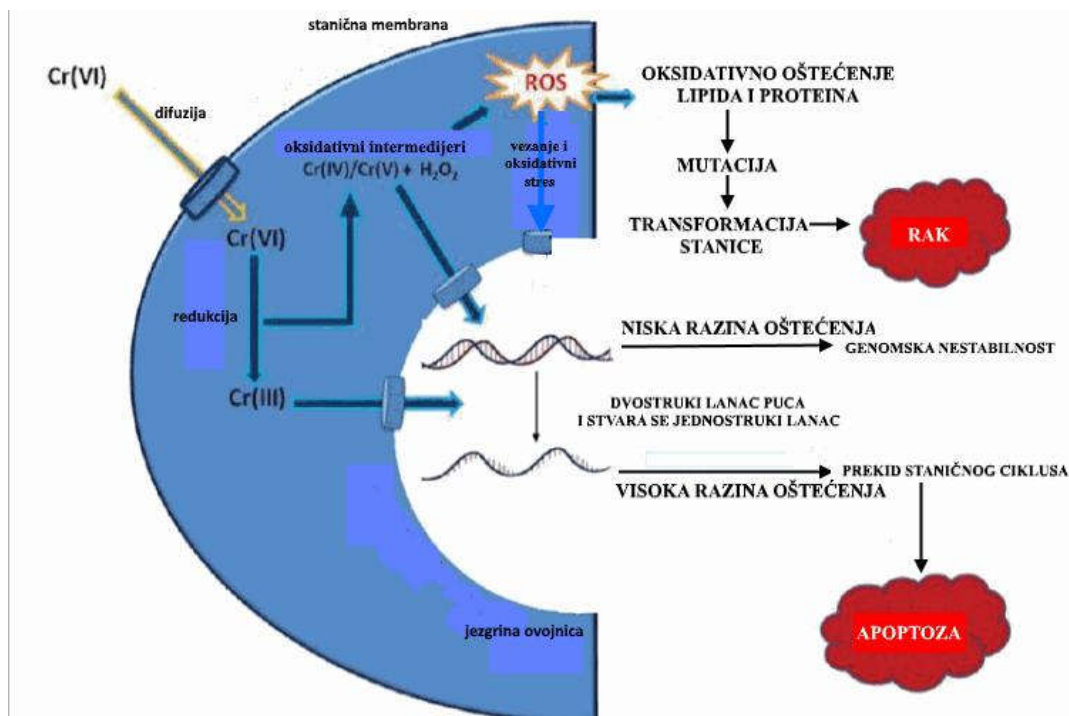
Otrovnost kroma u organizmu povezana je s kromom(VI) dok je krom(III) neotrovan, a što je posljedica činjenice da egzistira kao netopljivi hidroksid pri neutralnom pH i organizmi ga mogu koristiti kao esencijalni element u određenim situacijama. Također kompleksni spojevi kroma(III) su visokospinski i oktaedarske simetrije te se zbog toga odlikuju visokom kinetičkom stabilnošću. Soli kroma(VI) su topljivije od soli kroma(III), ali i znatno toksičnije. Toksičnost kroma(III) je znatno niža od toksičnosti ostalih esencijalnih elemenata poput cinka, magnezija, joda, bakra i selenija.^[26] Zbog svoje strukturne sličnosti s SO_4^{2-} ionom,

CrO_4^{2-} ion lako prelazi granice membrane i dopire do stanične jezgre i oštećuje ju.^[2]

Toksičnost spojeva kroma(VI) temelji se na oksidativnom oštećenju DNA, no detaljan mehanizam još uvijek nije poznat. Pretpostavlja se da do genotoksičnosti dolazi zbog nastajanja kroma(V) kao prijelazne forme, a koja nastaje unutar stanice tijekom redukcije kroma(VI) u krom(III):

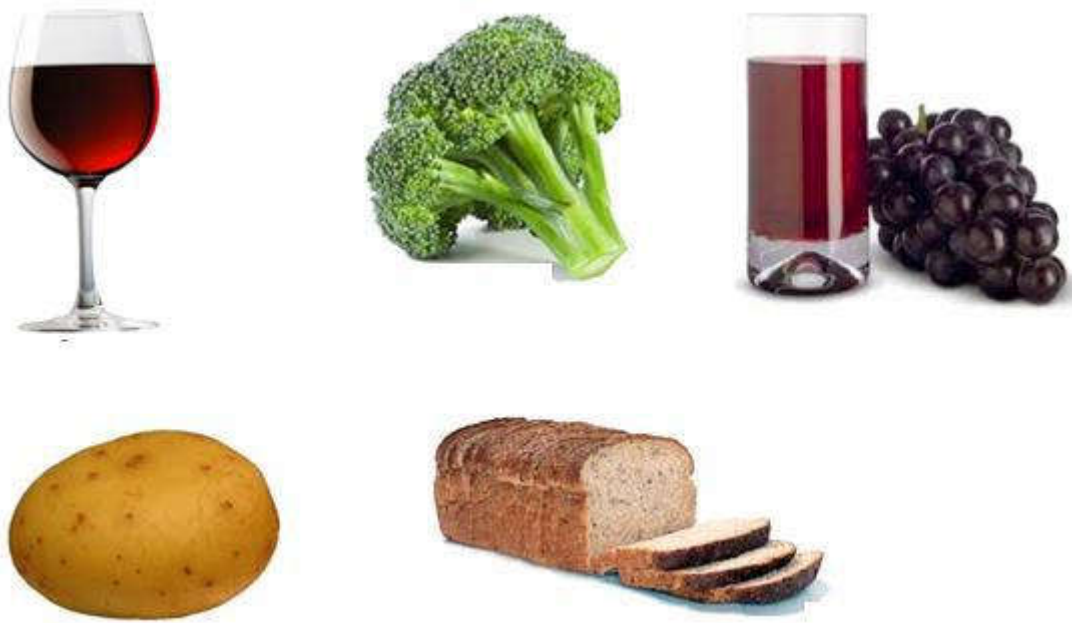


Na slici 17 prikazan je mogući mehanizam unutarstaničnog otrovanja kromom(VI) koje dovodi do prekida staničnog ciklusa.



Slika 17. Shematski prikaz otrovanja Cr^{6+} ionom^[27]

Trovanje kromom karakterizira se promjenama na plućima, jetri i bubrezima. Nakon udisanja kroma dolazi do upalnih promjena na sluznici dišnog sustava. Pod utjecajem spojeva kroma(VI) dolazi do akutne bubrežne nekroze koju karakteriziraju kronične promjene te u konačnici zatajenje bubrega.^[26]



Slika 18. Hrana koja sadrži visoke količine kroma
(izvor: <http://www.nutrientsreview.com/minerals/chromium.html>)

§ 4. Kemoterapija s metaloorganskim spojevima

4.1. Uvod

Istraživanja su pokazala da se spojevi nekih esencijalnih elemenata mogu primijeniti u terapijske svrhe. Kao i kod lijekova koji sadrže samo organske molekule kao aktivne komponente, može se dogoditi da neki spoj nekog kemijskog elementa bude posebno aktivan u obliku metaboličkog produkta ili kao sama primjenjiva tvar.

Uz radioterapijske spojeve s anorganskim izotopima u današnje vrijeme koristi se sve veći broj aktivnih spojeva anorganskih neesencijalnih elemenata. Među njima su spojevi arsena kao što je salvarsan, As_nAr_n (Ar: aril) čije je otkriće predstavljalo prekretnicu u kemoterapiji (P. Ehrlich, 1908. Nobelova nagrada iz područja medicine), neki od antiseptika kao što su živa, srebro ili bor ili bizmutski kompleksni koji su se pokazali učinkoviti u liječenju infektivnog gastritisa.

“Anorganski” lijekovi koji sadrže neesencijalne elemente pokazuju složeniji mehanizam djelovanja od antibiotika koji su se koristili u prošlosti. Sljedeća dva poglavlja bit će posvećena kompleksima platine u liječenju raka te spojevima sa zlatom u liječenju reumatskog artritisa.^[1]

4.2. Kompleksi $cis-PtL_2X_2$ kao antitumorski agensi

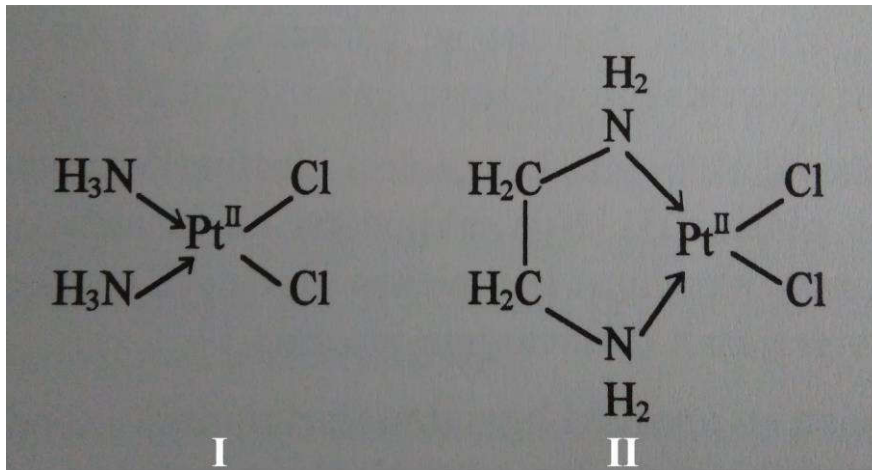
Kompleksi PtL_2H_2 su početni materijal za pripravu drugih kompleksa platine(II). Godine 1969. B. Rosenberg ustanovio je da su $[cis-Pt(en)Cl_2]$ (en-etilendiamin) i $[cis-Pt^{II}(NH_3)_2Cl_2]$ djelotvorni antitumorski agensi. Nakon niza radova na tim kompleksima došlo se do zaključka da biološku aktivnost posjeduje *cis*-izomer. $[PtL_2X_2]$ izgubi oba liganda X te se formira neki važniji biokemijski polimer koji djeluje kao didentatni ligand. Taj ligand je najvjerojatnije dio molekule DNA koji će iz steričkih razloga rađe premostiti *cis*-položaje od *trans*-položaja.

Kvadratni kompleksi platine djeluju uspješno jer se vežu na određenim položajima u proteinu i na taj način stvaraju kompleks s proteinom djelujući poput didentatnih liganada. To je moguće jedino u slučaju kada je kompleks platine *cis*-izomer. Da bi navedeno bilo zadovoljeno, *cis*-izomer $[PtL_2X_2]$ mora:

- 1.) imati u *trans*-položaju prema ligandima X (X = halogenid, karboksilat, sulfat, voda ili hidroksoligand) dva liganda L koji omogućuju laku disocijaciju oba liganda X
- 2.) ligandi L moraju biti čvrsto vezani na platinski centralni atom kako bi kompleks Pt-DNA ostao kinetički stabilan.

Na slici 19 prikazani su najučinkovitiji antitumorski platinski kompleksi: oni sa skupinama NH_3 u *cis*-položaju (I) i kompleksi s etilendiaminskim mostom (II).

U oba kompleksa ligand Cl^- lako odlazi jer je kinetička stabilnost veze Pt-Cl niska te *trans*-efekt etilendiamina i NH_3 skupine je malen pa veza Pt-protein nije znatno oslabljena. Također, etilendiamin je didentatni ligand i čvrsto je vezan na platinski centralni atom.



Slika 19. Struktura [*cis*-Pt^{II}(NH₃)₂Cl₂] (I) i [*cis*-Pt^{II}(en)Cl₂] (II)^[28]

Od svih platinskih kompleksa testiranih *in vivo* cisplatin je dao najbolje rezultate. No i taj kompleks, kao i ostali, uzrokuje određene nuspojave: nepravilan rad bubrega, reverzibilna oštećenja spinalnog trakta te smetnje u probavnom traktu koje se mogu ukloniti tretmanom sa spojevima sumpora, kao što je tiourea, CS(NH₂)₂ ili natrijev dietilditiokarbamat, NaS₂CN(C₂H₅)₂. I kompleksi platine(IV) mogu biti vrlo učinkoviti antitumorski agensi, ali njihova aktivnost je manja od kompleksa platine(II). Klinički testirani kompleksi platine(IV) su: iproplatin, oksoplatin, spiroplatin i karboplatin.^[28]

4.2.1. Mehanizam djelovanja cisplatina

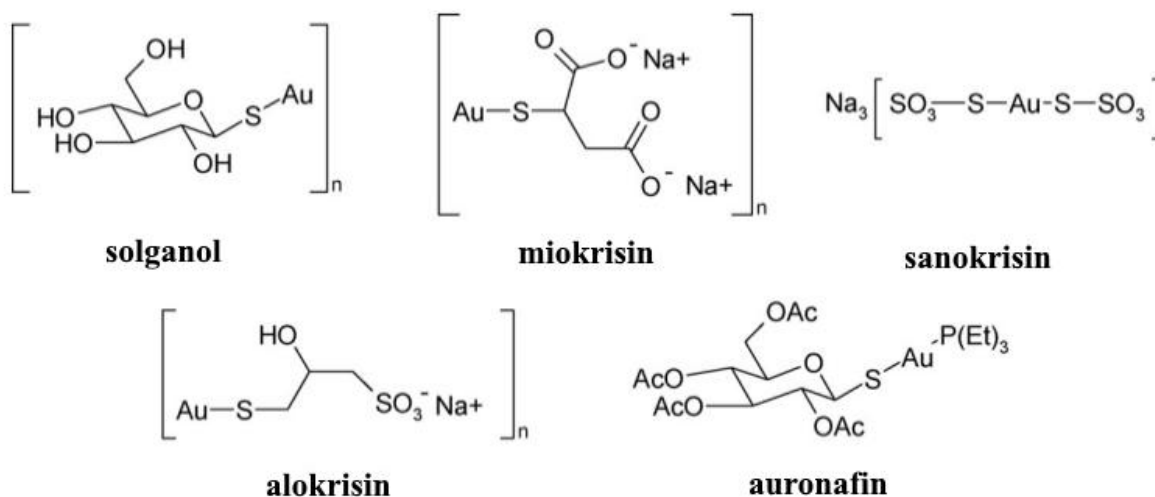
Smatra se prvenstveno da cisplatin djeluje citostatski jer se koordinira s DNA u jezgri stanice. Ovisno o vrsti platinskog kompleksa dolazi do inhibicije DNA i RNA ili do inhibicije sinteze proteina. Cisplatin se unosi injekcijom gdje se veže na plazmu proteina. U organizam se ne može unijeti oralno jer bi se u želucu hidrolizirao.

U stanici je oko 40% platine u obliku *cis*-[Pt^{II}(NH₃)₂Cl(H₂O)]⁺. Zadržavanje platinskog kompleksa najveće je u bubregu, a najmanje u mozgu. Produkti razgradnje izlučuju se putem jetre i bubrega. Strukturne promjene DNA nakon koordiniranja s [Pt(NH₃)₂]⁺ procjenju se mjereći termičku stabilnost. Vezanjem *cis*-[Pt(NH₃)₂]⁺ DNA se destabilizira što rezultira sniženjem tališta, a vezanjem *trans*-[Pt(NH₃)₂]⁺ talište se povećava.

4.3. Spojevi zlata kao antitumorski agensi

Zlato se upotrebljavalo u terapijske svrhe još u drevnim civilizacijama. U 6. st. pr. Kr. prema kineskim receptima zlato se otapalo kao eliksir za vječni život oksidacijskim postupkom koji je uključivao IO_3^- ion i KNO_3 . Redukcija IO_3^- iona s FeSO_4 dala je I^- ion, a zlato se otapalo kao $[\text{AuI}_2]^-$ anion. Zlato se koristilo u liječenju infektivne bolesti lepre. Robert Koch je opazio da AuCN zaustavlja rast bakterija koje uzrokuju tuberkulozu. Međutim, istraživanja su prekinuta zbog velike toksičnosti zlata. Pokazalo se da samo jednovalentno zlato ima terapijsko značenje.^[28] Najvažniji antireumatici koji sadrže zlato

su:^[29]



Zbog određenih smetnji kod terapije spojevima zlata njegova primjena se smanjuje na oko 2/3 pacijenata (alergijske kožne reakcije, bubrežne i probavne smetnje). Postoje različita objašnjenja o antireumatskom djelovanju zlata(I), a svode se na djelovanje superoksidnog iona, O_2^- uz degradaciju proteina djelovanjem slobodnih radikala ili na inhibiciju stvaranja neželjenih antitijela u području kolagena.^[28]

§ 5. Literaturni izvori

- [1] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, J. Wiley, New York, 1991, str. 330-376
- [2] T. Sofilić, Ekotoksikologija, Metalurški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, str. 17-19
- [3] <https://www.imi.hr/hr/2017/23/03/kolokvij-3-travnja/> (datum pristupa 5. svibnja 2018.)
- [4] M. M. Jones, *Newer chelating agents for in vivo toxic metal mobilization*, *Comments Inorg. Chem.*, **13**, str. 91 (1992)
- [5] [https://hr.wikipedia.org/wiki/Olovo_\(element\)](https://hr.wikipedia.org/wiki/Olovo_(element)) (datum pristupa 28. svibnja 2018.)
- [6] R. L. Boeckx, *Lead poisoning in children*, *Anal. Chem.*, **58**, 274A (1986)
- [7] W. Kowal, O.B. Beattie, H. Baadsgaard, P.M. Krahn, *Did solder kill Franklin's men?*, *Nature (London)*, **343**, str. 319 (1990)
- [8] <https://hr.wikipedia.org/wiki/Kadmij> (datum pristupa 3. lipnja 2018.)
- [9] J. Wertheim, C. Oxlade, C. Stockley, *Slikovni rječnik kemije*, Andromeda, Rijeka, 2006, str. 59, 62
- [10] <https://hr.wikipedia.org/wiki/Živa> (datum pristupa 9. lipnja 2018.)
- [11] G. Pavlović, S. Siketić, *Kemijski aspekti ekotoksikologije žive i njezinih spojeva*, 2011, str. 17-28
- [12] <https://hr.wikipedia.org/wiki/Aluminij#Primjena> (datum pristupa 15. lipnja 2018.)
- [13] <http://www.nexus-svjetlost.com/vijesti/zdravlje/item/175-aluminij-iako-uzrokuje-rak-milijuni-ljudi-ga-konzumiraju-nose-na-sebi-ili-unose-u-svoju-djecu-preko-injekcija> (datum pristupa 15. lipnja 2018.)
- [14] <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01734045> (datum pristupa 15. lipnja 2018.)
- [15] Iva Anić, *Zeoliti čudo koje dolazi iz prirode*, 2008, str.1-35
- [16] <https://zivim.hr/ucim/dezici-posudje-hrana-odjeca-sve-to-truje-nas-aluminijem-svaki-dan/> (datum pristupa: 17. lipnja 2018.)
- [17] <https://hr.wikipedia.org/wiki/Berilij> (datum pristupa 17. lipnja 2018.)
- [18] B. Prugovečki, E. Meštrović, *Difrakcija rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku*, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2011, str. 6
- [19] <https://hr.debboovlb.top/?p=2938> (datum pristupa 17. lipnja 2018.)
- [20] <https://www.lenntech.com/periodic/elements/be.htm> (datum pristupa 17. lipnja 2018.)
- [21] A. N. Shah, M. Tanveer, S. Hussain, G. Yang, *Beryllium in the environment: Whether fatal for plant growth?*, 2016, str. 4

- [22] <https://www.epainassist.com/chest-pain/lungs/berylliosis> (datum pristupa 18. lipnja 2018.)
- [23] <https://hr.wikipedia.org/wiki/Krom> (datum pristupa 18. lipnja 2018.)
- [24] https://serc.carleton.edu/NAGTWorkshops/health/case_studies/chromium.html (datum pristupa 18. lipnja 2018.)
- [25] R. Y. Kim, J. K. Sung, J. Y. Lee, B. C. Jang, W. Kim, *Chromium Distribution in Korean Soils: A Review*, 2010, str. 297
- [26] <http://veterina.com.hr/?p=40074> (datum pristupa 18. lipnja 2018.)
- [27] A. P. Das, S. Singh, *Occupational health assessment of chromite toxicity among Indian miners*, 2011, str. 9
- [28] S. Ašperger, *Kemijska kinetika i anorganski reakcijski mehanizmi*, Zagreb, 1999, str. 320-326
- [29] I. Ott, *On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs*, Braunschweig, Germany, 2009, str. 1671