

AKÜ FEMÜBİD 14 (2014) 021202 (9-18)
DOI:10.5578/fmbd.8134

AKU J. Sci. Eng. 14 (2014) 021202 (9-18)

Derleme / Review

VANADYUM

Sabri Çevik

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Afyonkarahisar.
e-posta: scevik@aku.edu.tr

Geliş Tarihi:22.07.2014; Kabul Tarihi:12.08.2014

Özet

Vanadyum, çok farklı yükseltgenme basamağında bulunan, kolay yükseltgenmeyen, korozyona dayanıklı bir geçiş elementidir. Sert ve işlenebilir çelik, seramik, yarı iletken üretimi gibi birçok endüstriyel alanda vanadyum veya bileşikleri kullanılır. Sülfürik asit ve birçok organik bileşiğin üretimi gibi birçok alanda bileşikleri katalizör görevi görür. Canlılarda hücre dışı vücut sıvılarında VO_3^{1-} , hücre içi vücut sıvılarında ise VO^{2+} formunda bulunur. Akciğerlerde çözünebilir vanadyum bileşiklerinin iyi absorbe edilmesine karşın vanadyum tuzları mide ve bağırsakta kolay emilime uğramazlar. Vanadyum muhtemelen temel bir eser element olmasına karşın vanadyum eksikliğinden dolayı herhangi bir hastalık insanlarda tespit edilememiştir. Genel olarak vanadyum bileşiklerinin toksisitesi düşüktür. Vanadyum kanserojen değildir, ancak kanserojen olma olasılığı göz önüne alınmalıdır. Yiyecekler, canlılar için esas vanadyum kaynağıdır. Genellikle vücuttaki vanadyumun fazlasını ortadan kaldırmak için yapılan önlemler gereksizdir çünkü vücutta vanadyum fazla kalmaz. Yani tedaviler destekleyicidir. Askorbik asit ve şelat oluşturucu deferoxamin ve 4,5-dihidroksi-1,3-benzendisülfonik asit bileşikleri vanadyum zehirlenmesine karşı kullanılabilir.

Anahtar kelimeler

Vanadyum; Vanadyum bileşikleri; Vanadyum toksisitesi; Vanadyum tedavisi

VANADIUM

Abstract

Vanadium corrosion and oxidation resistant transition metal exhibits common oxidation states ranging from +2 to +5. Vanadium and vanadium compounds are used in production of nonferrous alloy steel, semiconductors, and photographic developing materials. Many vanadium compounds act as catalyst in many industrial process like production of sulfuric acid and many organic compounds. Foods are main source for humans and animals. VO_3^{1-} ions predominate in extracellular body fluids whereas VO^{2+} ions are the most common intracellular form. Lungs absorb ionic and nonionic vanadium compounds, but the absorption of ionic compounds in gastrointestinal system is poor. Vanadium is presumably an essential trace element, however any disease has not been confirmed due to daily vanadium deficiency. Toxicity of vanadium compounds is low. Vanadium is not carcinogenic, but possibility of carcinogenic phenomenon should be considered. Elimination of excess vanadium from body is unnecessary because half-life of vanadium is low. In other words, treatment is supportive. Ascorbic acid and chelating deferoxamine and 4,5-dihydroxy-1,3-benzenedisulphonic acid compounds can be used against vanadium poisoning.

Keywords

Vanadium; Vanadium compounds; Toxicity of vanadium; Treatment of vanadium poisoning.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Vanadyumun keşfedilmesi 1800'lü yıllara dayanmaktadır. Meksikalı maden bilimci Andrés Manuel del Río tarafından 1801 yılında kahve renkli kurşun cevheri olan vanadinit ($Pb_5(VO_4)_3Cl$) keşfedilmiştir. Ancak o bu mineralin farklı tuzlarının renklerinden etkilenerek erythronium ("kırmızı"

Yunanca) adını vermiştir (Rehder, 1992; Mukherjee *et. al.* 2004). Bu elementin çeşitli oksidasyon basamaklarındaki geçiş sırasında renk değişiklikleri meydana getiren kroma çok benzediğine dikkat çekmiştir. Bir süre sonra "erythronium" ile kromun aslında aynı element oldukları tespit edilmiştir. 1831 yılında İsveçli bilim insanı Nils Gabriel Sefström, vanadyumun

keşfedilmemiş bir element olduğunu ispatlayarak, ona İskandinav güzellik ve bereket tanrıçası Vanadis'in (Freyja olarak da bilinir) adını vermiştir (Mukherjee *et. al.* 2004). Vanadyum bileşikleri 1920'ler ve 1930'larda firengi ve hayvanlardan insana geçen bir parazit türü olan leishmaniasis'in tedavisinde kullanılmıştır (Barceloux, 1999).

Vanadyum, yükseltgenme basamağı 0 ile +5 arasında değişen, kolay yükseltgenmeyen, korozyona dayanıklı ve çelik grisi renkte geçiş metalidir. Doğada metalik halde bulunmaz. 65 farklı mineralin içerisinde vanadyum bileşikleri halinde bulunur. Doğal veya sentetik bileşiklerinde en yaygın yükseltgenme basamakları +2, +3, +4 ve +5'tir (Crans 2004). Sertlik ve alaşım oluşturma kabiliyeti nedeniyle vanadyum makineler ve araçlarda kullanılan sert çelik (ferrovanadin gibi) malzemelerin üretiminde kullanılır (Bauer *et. al.* 2012).

Canlılarda hücre dışı vücut sıvılarında beş değerlikli metavanadat (VO_3^{1-}), hücre içi vücut sıvılarında ise dört değerlikli vanadil (VO^{2+}) halinde bulunur. Yiyecekler çok düşük derişimlerde (<1 ng/g) vanadyum içermesine rağmen, canlılar için önemli bir vanadyum kaynağıdır (Zhang *et. al.* 2013; Goldfine, *et. al.* 1995). Akciğerlerde çözünebilen vanadyum bileşiklerinin iyi absorbe edilmesine karşın vanadyum tuzları mide ve bağırsakta kolay emilime uğramazlar. Vanadyumun insan vücudundan atılışı böbrekler vasıtasıyla gerçekleşir. Biyolojik yarılanma ömürleri 20-40 saattir. Vanadyum muhtemelen temel bir eser element olmasına karşın vanadyum eksikliğinden dolayı herhangi bir hastalık insanlarda tespit edilememiştir (Gummow, B., 2011; (Barceloux, 1999). Vücut geliştirme sporu yapan bireylerin günde 60 µg kadar oksovanadyum sülfatı kilo kontrolü sağlamak amacıyla kullandıkları bilinmektedir. *In vitro* ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vanadatlar ile diğer vanadyum bileşiklerinin glikoz taşıma aktivitesini ve glikoz metabolizmasını arttırdığını göstermiştir (Fine and

Kinsella 1999; Barceloux, 1999; Hodgson, 2013).

Genel olarak vanadyum bileşiklerinin toksisitesi düşüktür. Beş değerlikli vanadyum bileşikleri en çok zehirli olanlardır ve vanadyum bileşiklerinin toksisitesi genellikle yükseltgenme basamağı arttıkça artar (Chaurand *et. al.* 2007). Sistemik toksik etki göstermeyen vanadyum bileşiklerinin toksik etkileri genellikle gözleri ve üst solunum yollarına tahriş etmesi şeklinde ortaya çıkar. Vanadyum içeren bileşiklerin tozuna maruz kalanlarda; rinit, hırıltı, burun akıntısı, öksürük, boğaz ve göğüs ağrısı gibi şikayetlerin ortaya çıktığı bilinmektedir (Sakurai, *et. al.* 2008, Słojewski M., 2011). Yapılan vaka çalışmalarında, vanadyum bileşiklerine maruz kalanlarda astım başlangıcı belirlenmesine karşılık klinik çalışmalar göstermiştir ki vanadyuma maruz kalan işçilerde yaygın astım hastalığı gözlenmemiştir (Kiviluoto, 1980).

Vanadyum eksikliğinden kaynaklanan bir hastalık insanlarda henüz tanımlanmamıştır. İnsan vücudu için gerekli vanadyumun günlük 10-60 µg olduğu ve bunun yiyeceklerden sağlandığı bilinmektedir. Vanadyumun insan vücudunda sodyumu kontrol eden enzimleri düzenlediğine inanılmaktadır (Mukherjee, *et. al.* 2004; Barceloux, 1999; Harland, *et. al.* 1994). Fare ve tavuklarda yapılan çalışmalar vanadyumun büyümeyi hızlandırdığını göstermiştir ve benzer sonuçların insanlar içinde geçerli olduğu tahmin edilmektedir (Cam *et. al.* 1993). Vücudumuz için gerekli bir eser element olarak vanadyumun hızlı boşaltımda, hemostatik düzenlemede ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin şelasyonunu katalizinde aktif rol aldığı düşünülmektedir. Vanadat iyonu Na^+/K^+ ATPaz enzim pompası için güçlü bir inhibitörlerden birisidir. Araştırmalar vanadyumun Na^+ pompasını düzenlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir (Nechay 1984; Candura *et. al.* 1994). Vanadyum bileşiklerine/tozlarına maruz kalındığında derinin, mukoza membranının, solunum yolunun tahriş olması ve dilde yeşilimsi siyah renk değişimi gibi etkileri iyi bilinmektedir. Vanadyum yakıt yağlarının

doğal bir bileşeni olduğundan, özellikle, petrol veya gaz yakıtlı kazanların temizlenmesi sırasında işçiler vanadyumdan zehirlenebilirler. Vanadyum, kükürt dioksitin kükürt trioksite yükseltgenmesini katalizleyerek yağ ısıtmalı kazanların korozyona uğramasına sebep olabilir. İşçilerin yoğun vanadyum(V) oksit dumanına maruz kalması klinik açıdan çok ciddi riskler ortaya çıkarabilir (Barceloux, 1999).

2. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Vanadyum periyodik tablonun VB grubunda bulunan bir geçiş elementidir. Vanadyum(V) oksit su içerisinde çözündüğü zaman çözünürlüğü düşük sarıdan kırmızı-kahverengiye dönük bir kristalize madde oluşturur. En yaygın olarak +3 , +4 ve +5 yükseltgenme basamaklarında bulunur. Metalik vanadyum doğada oluşmaz. En kararlı yükseltgenme basamağı +4'tür ve ticari olarak vanadil (VO^{2+}) tuzları yaygın olarak bulunur. Vanadyum(III) oksit (V_2O_3) kuvvetli indirgen bir maddedir. V_2O_3 asidik ortamda çözünerek yeşil renkli düzgün sekizyüzlü akua kompleks iyonu oluşturur. Metavanadat (VO_3^{1-}) , ortovanadat ($H_2VO_4^{1-}$) , pirovanadate ($V_2O_7^{4-}$) içeren tuzlar yaygındır (Yamaki *et. al.* 1997; Bauer *et. al.* 2012).

pH 3,5'ün altında vanadil (VO^{2+}) olarak bulunmaktadır. Bazik ortamda fosfata benzeyen, ortovanadat (VO_4^{3-}) yapısında, nötr ortamlarda ise $H_2VO_4^{-1}$ yapısında bulunur. Yüksek vanadyum derişimlerinde bir poliooksoanyon olan $V_4O_{12}^{4-}$ küme yapıları oluşturabilir. Bundan başka $V_{10}O_{28}^{6-}$ ve $V_{15}O_{42}^{9-}$ gibi poliooksoanyonları da mevcuttur. Vanadyum başka geçiş metalleriyle beraber fosfat/silikat gibi iyonlarla heteropolioksoanyonik yapılar oluşturduğu bilinmektedir (Yamaki *et. al.* 1997; Bauer *et. al.* 2012). Vücutta fosforilasyon tepkimelerine vanadyumun etkisi vanadyumun fosfora benzerliği ile açıklanabilir. VO_3^{-1} hücrelere taşıma sistemiyle girer ve glutasyon vanadatı vanadile indirger (Nechay 1984). Vanadil proteinlerle ve diğer küçük moleküllerle kompleks

oluşturma bakımından göreceli olarak daha düşük reaktifliğe sahiptir (Barceloux, 1999).

2.1. Doğadaki vanadyum kaynakları, elde edilişleri ve kullanım alanları

Potasyum uranil vanadat ($K_2(UO_2)_2(VO_4)2 \cdot 3H_2O$, karnotit minerali), vanadyum sülfür (patronit minerali, $V^{4+}(S_2^{2-})_2$), roskolit minerali ($K(V^{3+},Al,Mg)2AlSi_3O_{10}(OH)_2$) ve vanadit minerali ($Pb_5(VO_4)_3Cl$) başlıca vanadyum cevherleri olarak sıralanabilir. Vanadyum içeren cevherlerden kalsiyum ile indirgeme, elektroliz, çözücü özütlemesi ve termal bozunma gibi yöntemler kullanılarak metalik vanadyum elde edilebilir. Bu özütlemelerin bazılarında vanadyum zengin alaşımlar da (ferrovanadyum gibi) elde edilebilir. Diğer vanadyum kaynakları ise ham petrol yatakları, demir içeren alaşımların üretiminde ve demir içermeyen element (alüminyum, titan ve uranyum) cevherlerinin özütlenmesinde oluşan cüruflardır. Bu cüruflar iyice ezilerek ve kurutulularak bir sodyum tuzuyla kavruğunda sodyum metavanadat elde edilir. Sodyum metavanadat ile sülfürik asidin karıştırılmasıyla vanadyum(V) oksit çöker (Moskalyka, *et. al.* 2003).

Çelik ve demir dışı alaşımların üretimi, katalizör olarak sülfürik asit üretimi ve plastik oluşumu için naftalinin ftalik anhidrite dönüştürülmesi, yarı iletkenlerin imalatı, fotoğraf basımında, renklendirici maddelerde, sarı pigmentlerde ve seramik üretimi gibi endüstriyel alanlarda vanadyum veya vanadyum bileşikleri kullanılır.

300 °C nin üzerindeki sıcaklıklarda, karbon, azot ve oksijen ile kolaylıkla reaksiyona girdiğinden saf vanadyum endüstriyel amaçlı nadiren tercih edilir. Vanadyumun büyük çoğunluğu ferrovanadyum veya yüksek dirençli karbonlu çeliklerin üretiminde vanadyum karbür olarak kullanılır. Vanadyum bileşiklerinin çeliğe eklenmesi çeliğin sertliğini, işlenebilirliğini (yassılaşılabilmek, genleşebilme, dövülebilme gibi özellikler) ve yorgunluk direncini artırır. Demir içermeyen vanadyum alaşımları

nükleer enerji sektörüyle beraber havacılık ve uzay teknolojisinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Oksitlerin ve vanadatların önemli uygulama alanları kataliz, (özellikle sülfürik asit üretiminde) ham petrolün katma değerli ürünlere dönüştürülmesi, egzoz gazlarının arıtılması ve etanolün oksitlenmesidir (Moskalyka, *et. al.* 2003; Oyama, *et. al.* 1990, Bartholic, 1979).

2.2. Çevreye yayılması

Canlılar genel olarak elektrik ve ısı üretimi sırasında kullanılan petrol, kömür ve ağır yağların yakılmasından oluşan baca gazlarından çıkan vanadyuma maruz kalır. Vanadyum ortalama derişimleri sırasıyla kömür, ham petrol ve karbon fosillerinde 100 µg V/g, 600 µg V/g ve 1500 µg V/g'dir. Doğal gazda çok az miktarda vanadyum bulunur (Meish, *et. al.* 1980). Metalürji sektöründe ferrovanadyum alaşımların cüruflarında vanadyum oksitler bulunur. Antropolojik atmosferik vanadyumun yaklaşık üçte ikisi vanadyum oksitlerdir. Atmosferdeki vanadyumun geriye kalan kısmı karasal toz, deniz aerosolü ve az miktarda da volkanik emisyon olarak ortaya çıkar (Arimoto, *et. al.* 1995).

Vanadyumun hava ve sudaki derişimleri mevsimlere ve coğrafik etmenlere bağlıdır. Bunlar soğuk/sıcak hava, meteorolojik hava akımları, elektrik ve ısı üretimi sırasında petrol ürünleri ve atık yakıt yağların yakılmasının artması/azalması şeklinde sıralanabilir. Örneğin ABD'nin kuzey doğu bölgesinde elektrik ve ısı üretimi için fosil yakıtların aşırı kullanılması sebebiyle havadaki vanadyum derişiminin yüksek olduğu gözlenmiştir. 1973 yılında bu bölgede vanadyum derişiminin ortalama 0.62 µg V/m³ (aralığı 0,15-1,4 µg V/m³), diğer kentsel alanlarda ise ortalama 0,011 µg V/m³ olduğu tespit edilmiştir. Genellikle kırsal alanlardaki vanadyum derişimi kentsel alanlardakinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Barceloux, 1999).

Yer kabuğunda bolluk açısından yirmi birinci sırada bulunan eser elementlerden birisi olan vanadyum

geniş alanlara dağılmış bir şekilde bulunur. Vanadyumun topraktaki miktarı ana kaya türüne bağlıdır. Vanadyum en yüksek derişimde tundra podzol ve killi toprak türlerinde bulunur. Çevredeki vanadyum derişimi artışının sebebi doğal kaynaklardan daha çok antropolojik kaynaklardır. Bu kaynaklardan en önemli iki tanesi tarımda kullanılan süper fosfat gübreler (0,05-2 gV/kg) ve çelik endüstrisinde yan ürün olan bazik cüruflardır (1-2 g V/kg). Ayrıca bazik kayalar nötr ve asidik kayalara göre daha yüksek miktarda vanadyum içerir (Byerrum, *et. al.* 1974).

İçme suyu 1 µg V/L den daha düşük miktarda vanadyum içerdiğinden dolayı insanlar için ciddi bir vanadyum kaynağı değildir. Toprak erozyonu da bir vanadyum kaynağıdır. İçme suyu kaynaklarının çoğunda vanadyum saptanabilir sınırın altındadır. Saptanabilir miktarda olan içme sularında vanadyum derişiminin genellikle 1-6 µg V/L düzeyinde olduğu tespit edilmiştir, ancak zaman zaman bu değerler yaklaşık 20 µg V/L seviyesine kadar çıkabildiği gözlenmiştir. Doğal tatlı sulardaki vanadyum miktarı antropolojik ve endüstriyel kaynaklardan gelen sızıntı ve atık suların etkisiyle coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Örneğin ABD'nin Colorado eyaletindeki nehirlerde, bu bölgedeki doğal vanadyum ilişkili uranyum cevherlerinden dolayı vanadyum derişimi 220 µg V/L değerine çıkabilmektedir. Flor ve arsenik açısından zengin mineral içeriği olan birçok su numunesinde vanadyum derişimi 10 µg V/L'ye kadar ulaşabilmektedir (Byerrum, *et. al.* 1974).

2.3. İnsanlar için vanadyum kaynakları

Çoğu besin düşük derişimde (<1 ng V/g) vanadyum içermesine rağmen, insanların en önemli vanadyum kaynağı yine de besinlerdir. Muhtemelen insanların günlük vanadyum ihtiyacı çok düşüktür (<10 µg V/gün), bu ihtiyaçlarını vanadyumca zengin bazı hazır yiyecekler, karabiber, dereotu, mantar (0,05-2 µg V/g), maydanoz (1,8 µg V/g) ve ıspanak (0,5-0,8 µg V/g) gibi besinlerden sağlarlar. Karasal hayvansal besinlerle karşılaştırıldığında deniz besinleri daha

yüksek derişimlerde vanadyum içerir. İçecekler, taze meyve ve sebzeler, tahıllar, karaciğer, katı ve sıvı yağlar az miktarda vanadyum (<1–10 ng V/g) içerir. Besinlerin işlenmesi vanadyum derişimlerini yükseltme eğilimindedir. Tütün ve tütün dumanında vanadyum yüksek derişimlerde (1-8 µg V/g) bulunur. Latince ismi *Amanita muscaria* olan gelin ya da sinek mantarı (zehirli bir mantar türü) olarak bilinen bitkide diğer bitkilere göre yaklaşık 100 kat daha fazla vanadyum vardır (100 µg V/g) (Nielsen, 1991).

2.4. Doğadaki vanadyum döngüsü

Küresel vanadyum döngüsü doğal ve antropolojik kaynaklardan su, toprak ve havaya salınımını, suda ve havada vanadyum taneciklerinin taşınmasını, ıslak ve kuru olarak depolanmasını ve kompleks oluşumunu içerir. Doğal kaynaklardan suda az çözünen mineral tanecikleri ve antropolojik kaynaklardan basit ya da karmaşık vanadyum oksitlerinin aerosollerini olarak havaya vanadyum yayılır (Byerrum, *et. al.* 1974).

Diğer metal iyonlarıyla karşılaştırıldığında vanadyum, nötral ve alkali topraklarda bir dereceye kadar hareketlidir ancak asidik topraklarda hareketliliği nispeten küçüktür. Cevherlerin işlenmesi sırasında hava ve suya karışabilir ve hatta bazı yüksek yükseltgenme basamağındaki vanadyum bileşiklerinde çökebilir veya organik bileşiklerle kompleks bileşikler oluşturur (Byerrum, *et. al.* 1974; Çevik 2001; Çevik *et. al.* 2007).

Sedimentasyon işlemleriyle karşılaştırıldığında nispeten küçük miktarlarda vanadyum su ile taşınmaktadır. Tatlı sularda oksitleyici koşullar altında vanadyum vanadil iyonları (VO^{2+} , $VO(OH)^{1+}$) şeklinde ve indirgeyici koşullar altında vanadil iyonları (VO_2^{1+}) şeklinde bulunur. Su içerisinde vanadyumun taşınması öncelikle çözünmeden asılı kalan vanadyum bileşiklerinde olurken, bundan daha az miktarda taşıma ise vanadyum bileşiklerinin tam çözünmesiyle gerçekleşir. Sonuç olarak, tatlı sudaki vanadyum kolloidler veya

süspansiyonlar halinde deniz suyuna taşınır. Deniz suyu içindeki çözülmüş vanadyum iyonları hidrate demir oksitler gibi çöktürülmesiyle veya biyokimyasal süreçlerdeki organik maddeler aracılığıyla gerçekleşir. Su bitkileri ve omurgasızlar, karasal bitki ve hayvanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda vanadyum biriktirirler. Veriler sınırlı olmasına rağmen, insan üzerinde yapılan çalışmalar, besin zincirinde vanadyum birikiminin önemsiz miktarda olduğunu göstermektedir (Rehder, 1991).

3. Vanadyumun Organizmalardaki Emilimi ve Atılımı

Vanadyum bileşiklerinin toksisitesi çok farklı faktörlere bağlıdır. Genel olarak ağız yoluyla vücuda giren vanadyum bileşiklerinin toksisitesi düşüktür. Vanadyum bileşikleri solunum yoluyla da vücuda alınabilir ve bunların toksisitesi orta seviyededir. Vanadyum bileşiklerinde yükseltgenme basamağı arttıkça toksisitesi artar, özellikle +5 yükseltgenme basamağındakiler en toksik olanlarıdır. Asidik ortamda vanadyum bileşiklerinin toksisitesi azalma eğilimindedir (Goyer *et. al.* 1996).

Önceleri sodyum metavanadat gibi vanadyum bileşikleri anemi, tüberküloz, diyabet ve frengi hastalıklarının tedavisinde 1-8 mg kullanılmıştır (Goldfine, *et. al.* 1995). Vanadil sülfat (günlük 60 mg'a kadar) vücut geliştirme sporu yapanlar tarafından performans arttırmak için kullanılan bir destek maddesidir. Vücut geliştirme sporu yapan 31 kişiyle yapılan 12 haftalık klinik çalışmada, sporculara 0,5 mg vanadil sülfat/kg gün verilmiş ve herhangi bir hematolojik anormalliğe rastlanmamıştır (Fawcett *et. al.* 1997). Diğer bir çalışmada, 4 hafta boyunca 100 mg $VOSO_4$ /gün ve 2 hafta boyunca 125 mg sodyum vanadat/gün insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalara uygulanmış ve hafif mide ağrıları dışında herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (Boden, *et. al.* 1996). Yine bir başka bir çalışmada, haftalar boyunca kolesterol düşürücü olarak amonyum

vanadil tartarat günlük 50-100 mg dozda verildiğinde yorgunluk hissi verdiği, uyuşukluk yaptığı, karın krampları ve dile yeşil renk verdiği tespit edilmiştir (Dimond, *et. al.* 1963).

1 mg V_2O_5/m^3 havaya 8 saat boyunca maruz bırakılan gönüllü iki kişinin üzerinde yapılan bir çalışmada, bu kişilerin solunum testlerinde ya da göğüs filmlerinde bir anormalliğe rastlanmamasına karşın sekiz gün boyunca öksürdükleri tespit edilmiştir (Kiviluoto *et al.* 1980). Başka bir çalışmada, 0,08 mg V_2O_5/m^3 havaya maruz bırakılan gönüllü kişilerde herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (Nechay 1984). Yine bir çalışmada, ortalama 0,3 mg V_2O_5/m^3 havaya (en fazla 5 mg V_2O_5/m^3 hava) maruz bırakılan 24 işçide boğaz, burun ve göz tahrişi, balgamlı öksürük, rinit ve temiz havayla normal rengine dönmesi uzun zaman alan yeşil renkte dil gibi rahatsızlıklar gözlenmiştir (Barceloux, 1999). Vanadyum bileşikleri düşük dozda solunduğunda nazal tahriş belirtileriyle birlikte burun akıntısına neden olmaktadır. Uzun süreli 5-150 mg V/m^3 gibi yüksek derişimde vanadyum tozu içeren havaya maruz kalınması atrofik rinite ve bronşlarda kalıcı iltihaba sebep olmaktadır (Kiviluoto, *et. al.* 1981).

Klinik olarak damardan tek dozda verilen 10 mg V_2O_5 böbrek irritasyon ve iştahsızlık gibi sınırlı yan etki olsa da güvenli kabul edilmiştir. Göz yaşarması, tansiyon düşüklüğü, bronkospazm, kusma ve geçici solunum durması (apne) günlük tek dozda verilen 20 mg $Na_2V_4O_{11}$ (sodyum tetravanadate) ile ilişkilendirilmiştir (Proescher, *et. al.* 1971).

Vanadyum bileşiklerinin emilimi, çözünürlüğüne ve vücuda nasıl alındığına bağlıdır. Emilme oranları iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, vanadyum bileşikleri akciğerlerden emilir. Bunun aksine amonyum vanadil tartarat gibi vanadyum tuzlarının zararlı olanları mide-bağırsak sisteminden çok düşük oranda emilir ve hayvanlar üzerindeki yapılan deneyler göstermiştir ki emilen vanadyum miktarı %1-2 kadardır. Sindirim sisteminde VO_2^{1+}

içeren vanadyum bileşikleri, VO^{2+} içerenlerden 3 kat daha hızlı emilir. Metalik vanadyumun çözünürlüğü düşük olduğundan deriden emilimi zordur. Mide vanadyum bileşiklerinin çoğunu vanadil (VO^{2+}) formuna çevirir ve onikiparmak bağırsağının bazik ortamında vanadil (VO^{2+}) formunda kalır (Rehder, 1991).

Plazma içine taşındıktan sonra vanadyumun kanda dağılımı oldukça hızlıdır (yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat) ve vanadyum derişimi böbrek, karaciğer ve akciğerde en yüksektir. Kandaki vanadyumun yaklaşık %90'ı albümin ve transferine bağlı olarak plazmada bulunur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, kandaki vanadyum derişiminin ancak %5'i kadarının beyinde bulunduğunu göstermiştir. Vanadyum insan vücudunda yaklaşık 100 μg kadar bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, vanadyumun kemikler ve dişlerde yüksek derişimlerde bulunduğu ve bu dokuların vanadyum için birikim noktaları olduğu gösterilmiştir (Rehder, 1991; Barceloux, 1999).

Ağız yoluyla alınmış vanadyumun büyük bir kısmı dışkı ile atılır. Emilen vanadyum miktarı ise dışkıyla atılanın %10 u dur. Vanadyum tozuna maruz kalan bireylerin idrarlarındaki vanadyum miktarının vanadyum tozuna maruz kalmayan bireylerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (Goyer, 1996). Vanadyum atılımı nispeten hızlıdır ve hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde böbreklerin 1-3 gün içerisinde emilen vanadyumun %40-60'ını vücuttan attığı gözlenmiştir. İdrardaki vanadyumun biyolojik yarı ömrü 20-40 saat civarındadır (Harland, *et. al.* 1994). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vanadyum oksitlerin solunarak vücuda alınmasının ardından vücuttan atılmasının iki fazlı olduğunu ve başlangıç atılım hızının 10-20 saat civarında iken daha uzun bir terminal dönemin 40-50 gün civarında olduğu tespit edilmiştir (Dill, *et. al.* 2004).

Vanadyumun sistemik etkilerinin oksitleyici yeteneğiyle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir

(Barceloux, 1999). Vanadyum oksidatif fosforilasyonu inhibe edebilir fakat bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Harland, *et. al.* 1994). Vanadatlar fosfat içeren enzimlerin (ATP fosfohidrolaz, adenilat kinaz, gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz, ribonükleaz) hücre dışı derişimlerini etkiler. *In vitro* verilere göre, sodyum vanadat muhtemelen K-ATPaz ($K_1 = 880$ nM) enziminin rekabetçi olmayan bir inhibitörüdür. Vanadatlar $50 \mu\text{M}$ derişimde ATPaz'ın daha etkili bir inhibitörüken vanadil çok düşük derişimde (10 nM) etkili bir inhibitördür (Ivancsits, *et. al.*, 2002; Janiszewska, *et. al.*, 1994).

Altmış dört gün boyunca $0,2$ mg sodyum metavanadat/ml içme suyu verilmiş erkek fare herhangi bir tedavi uygulanmayan bir dişi fare ile çiftleştirilmiştir. Bu erkek farenin üreme üzerine (kromozom sayısında azalma gibi) hiçbir olumsuz etki gözlenmemiştir (Llobet, *et. al.* 1993).

Sıçanlarda sodyum vanadat akut zehirlenmesi bağırsak iltihabına, karaciğerde yağlanmayla birlikte hafif karaciğer büyümesine ve böbreklerde hafif parankimal dejenerasyona neden olduğu gözlenmiştir (Barceloux, 1999). Kısa sürede yüksek derişimde V_2O_5 'a (bir saatten az bir sürede 0.693 mg V_2O_5 /L) maruz kalan ratlarda akut laringotrakeit, akciğerde bronkopnömonik değişikliklere ve karaciğerde yağlanmaya neden olduğu gözlenmiştir. Maymunlar akut bir biçimde 5 mg $\text{V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ içeren havaya maruz bırakıldığında, parankimal fonksiyonlarda tespit edilebilir değişiklik yapmaksızın solunum yollarının etkilendiği gözlenmiştir (Barceloux, 1999). Yine farelerde yapılan bir çalışmada, yüksek dozda amonyum metavanadat (20 mg V/kg) verildiğinde lenfoid dokuda nekroz, pulmoner kanama ve akut renal tübüler nekroz oluşmuştur (Wei, *et. al.* 1982).

$5 \mu\text{M}$ derişiminin üzerinde olan vanadyum ortovanat bileşikleri proliferatif hücreler için sitotoksittir. Bu araştırmalar ortovanadatın antineoplastik özelliklere sahip olabileceğini

düşündürmektedir (Cruz, *et. al.* 1995; Stern, *et. al.* 1993).

Hayvanlarda vanadyumun kendine özgü biyokimyasal işlevi tespit edilememiştir. Çünkü insanlarda tanımlanan biyokimyasal fonksiyonlara hayvanlar sahip değildirler. Hayvanlar için, vanadyum tamamen insanlardaki gibi gerekli iz elementlerden birisi olarak kabul edilmez. 1970 li yıllardan itibaren yapılan çalışmalar, vanadyum eksikliğinin vücut iskeletinde yapısal anormalliklere, üreme bozukluğuna ve biyokimyasal değişikliklere sebep olabileceğini iddia etseler de, bu çalışmalardaki bulgular yetersiz ve tutarsız olduğundan bu çalışmalar kabul görmemiştir (Barceloux, 1999).

4. Toksikitesi ve Tedavisi

Vanadyum bileşiklerinin klinik etkilerine bakıldığında, genel olarak sistemik toksisitelerden daha çok lokal olarak gözler ve üst solunum yollarına yaptıkları etkiler dikkat çekicidir. Vanadyumun toz halinde iken belgelenmiş yan etkileri rinit, burun kanaması, öksürük, boğaz ağrısı, üst solunum yolunda tahrişi v.b. rahatsızlıklar olarak sıralanabilir. Bu belirtilerden özellikle öksürük ve rinit, fueloil yakan kazanların temizlenmesi sırasında açığa çıkan V_2O_5 dumanının etkileridir. Belirtiler bir iki gün gecikmeli olarak ortaya çıkabilir ve genellikle iki ile beş gün içerisinde iyileşme gözlenir. Daha uzun süre vanadyuma maruz kalma sonucunda yorgunluk ve sindirim sorunlarıyla beraber solunum güçlüğü, hırıltı ve akut bronşit belirtileri ortaya çıkabilir. Vanadyum akciğerde kalıcı olmadığından ve kolay dışarı atılabildiğinden, kronik bir etkisi rapor edilmemiştir. Vaka sunumları olası uzun süreli vanadyuma maruz kalmayla astım hastalığının oluşabileceğini göstermesine karşın klinik çalışmalar bu verileri desteklememiştir (Barceloux, 1999).

Vanadyuma maruz kalanların dilinde yeşil bir renk

oluşabilir ve ağızda metalik bir tat bırakabilir. Bu renk değişimi maruz kalma süresi ve dozuna göre değişebilir, ancak bir hafta gibi bir sürede kaybolur. Yüksek vanadyum derişimlerinde bile derinin vanadyuma karşı hassaslığı düşüktür (Dimond, *et. al.* 1963).

Vanadyum bileşiklerine maruz kalan işçilerde spesifik olmayan (baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, kulak çınlaması gibi) belirtiler rapor edilmesine rağmen, tıp literatüründe nörolojik belirtiler belirgin olarak ortaya çıkmamıştır. Rapor edilen ilk yayınlarda manik-depresif hastalığının iyileşme sürecinde kandaki vanadyum derişiminin azaldığı ifade edilmektedir. Ancak daha sonraki yayınlarda kandaki vanadyum miktarıyla ile depresyon arasında bir ilişkinin varlığı tespit edilememiştir. Ayrıca vanadyum insan ve hayvan beyinde birikmediği bildirilmektedir (Barceloux, 1999).

Vanadyum eksikliği ya da fazlalığı ile ilgili insanların üremesi üzerine yapılan herhangi çalışma olmamasına rağmen, vanadyumun üreme organlarında birikmediğinden üremeyi etkilemediği düşünülmektedir. Erkek sıçanlar ve dişi sıçanlarda yapılan deneylerde, üreme öncesi, gebelik, emzirme süresince gavaj yoluyla sodyum vanadat verilmiş ve doğurganlık, üreme veya doğumla herhangi bir etki meydana gelmediği gözlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar annenin toksisitesinde de bir değişiklik saptamamıştır (Barceloux, 1999).

Vanadyum sadece zayıf bir mutojen olmasına karşın kromozom yapısını değiştirebilecek (klastojenik) bir element değildir. Hiçbir veri vanadyumun kanserojen olduğunu göstermemektedir ancak vanadyum mitoz ve kromozomal dağılımı engellediği için kanserojen olma olasılığı gözardı edilmemelidir (Leonard, *et. al.* 1994). Çalışmalarda vanadyum pentoksitin sitotoksik olmadığı gösterilmiştir ancak DNA'da hızlı bir şekilde tamir edilebilen hasarlara neden olduğu bilinmektedir. Ne Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ne de Amerikan toksikoloji programı

vanadyumu kanserojen olarak listelememiştir (Barceloux, 1999).

5. Canlı Organizmalardaki Vanadyum Derişimleri ve Bunların Analitik Yollarla Tespiti

1970'lerin ortasından önce, kolorimetrik teknikler kullanarak idrarda ve kandaki vanadyum derişimleri ölçülüyordu. Bu çalışmalarda ölçülen vanadyum derişimleri günümüzdeki derişimlerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek çıkmaktadır (Chen, *et. al.* 2008).

Biyolojik örneklerde, en hassas biçimde nötron aktivasyon analizatörü (NAA) kullanılarak vanadyum düşük ppb değerleri tespit edilebilir. NAA son derece hassas bir teknik olmasına rağmen, yüksek maliyetli olması ve sınırlı sayıda bulunması gibi dezavantajları vardır. Atomik absorpsiyon spektrometreleri biyolojik numunelerde vanadyum ölçmek için yetersiz kalmaktadır, fakat elektrotermal atomik absorpsiyon spektrofotometresi idrarda ve serumda vanadyumu tespit etmek için yeterli hassasiyete sahiptir. Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometresi 10-500 µg V/L'lik derişimleri rahatlıkla ölçülebilir (Chen, *et. al.* 2008). Genellikle biyolojik ve çevresel numuneler asit sindirme kaplarında nitrik asitle çözünebilir forma getirilir. Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometresi veya alevsiz atomik absorpsiyon spektrometresi yöntemleri içme suyu veya atık suların içerisindeki vanadyumu belirlemek için güvenilir cihazlardır. İndüktif olarak eşleşmiş plazma (ICP) atomik emisyon spektroskopisi ve doğru akım plazma atomik emisyon spektroskopisi yöntemleri çok güvenilir vanadyum analizleri yapılabilecek yöntemlerdir (Sabbioni *et. al.* 1996).

Kandaki vanadyum dağılımı üzerinde sınırlı sayıda veri olmasına karşın, plazma ve eritrositlerdeki vanadyum düzeyinin benzer olduğu düşünülmektedir. Plazmada taşınan vanadyumun yaklaşık %90'ını transferrin proteinlerine bağlanır. Vanadyuma maruz kalanların serumundaki

vanadyum derişimleri 1-2 µg/L'den küçüktür. Böbrek yetmezliği hastalığı olan bireylerin serumlarındaki vanadyum derişimi genel nüfusa kıyasla daha yüksek olmasının sebebi diyaliz esnasında yarı geçirgen zardan kana geçen saf sudan kaynaklandığı düşünölmektedir. Kronik hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada vanadyum derişiminin yaklaşık 24 µg V/L ±11 µg V/L olduğu, fakat bu derişim düzeylerinin hiçbir yan etkiye sebep olmadığı ifade edilmiştir. Diyalizin sonrasında vanadyum derişiminin %30 kadar düştüğü gözlenmiştir (Barceloux, 1999).

6. Tedavi Yöntemleri

Solunabilir havadaki vanadyum tozu ve dumanı miktarı ABD Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (PEL-TWA) tarafından 50 µg V₂O₅/m³ hava olarak belirlenmiştir. Akciđer vanadyum toksitesinin başlıca hedef organıdır ve bu nedenle tıbbi tetkikler ve muayeneler dikkatlice yapılmalı, akciğer filmi çekilerek akciğerin durumu dikkatlice gözden geçirilmelidir (Barceloux, 1999).

Genellikle vücuttaki vanadyumun fazlasını ortadan kaldırmak için yapılan önlemler gereksizdir çünkü vücutta vanadyum fazla kalmaz. Yani tedaviler destekleyicidir. Askorbik asit, vanadat iyonunun (VO₂⁺) etkisini yok ettiğinden dolayı vanadyum etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılabileceği ifade edilmektedir (Hansen, et. al. 1982; Jones et. al. 1982). Ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, askorbik asitin vanadyum zehirlenmesine karşı en iyi madde olduğunu göstermesine karşın, bireyler üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalarda deferoksamın ve 4,5-dihidroksi-1,3-benzendi sülfonik asit bileşiklerinin şelat oluşturma kapasitelerinden dolayı daha etkin olduğu ortaya konmuştur (Domingo, et. al. 1986; Gomes et. al. 1988).

Kaynaklar

Arimoto R., Duce, A. Ray, B. J. Ellis, W. G. Cullen, J. D., Merrill, J. T. 1995, Trace elements in the atmosphere, *J.*

- Geophysical Res.: Atmospheres*, **100**, 1199–1213.
- Barceloux, D. G. and Barceloux, D. 1999, Vanadium, *Clin. Toxicol.*, **37**, 265–278.
- Bartholic, 1979, D. B., Preparation of FCC charge from residual fractions, Patent numarası: US4243514 A, USA.
- Bauer, G., Güther, V., Hess, H., Otto, A., Roller, H., Roidl, O., Stattelberger, S., 2012, Vanadium and vanadium compounds, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **38**, 49–69.
- Biswajit Mukherjee, B., Patra, B., Mahapatra, S., Banerjee, P., Tiwari, A., Chatterjee, M., 2004, Vanadium—an element of atypical biological significance, *Toxico. Lett.*, **150**, 135–143.
- Boden, G., Chen X., Ruiz J., van Rossum, G. D. V., Turco, S. 1996, Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Metabolism*, **45**, 1130–1135.
- Byerrum, R. U., Eckardt, R.E., Hopkins, L.L., Libsch, J.F., Rostoker, W., Zenz, C., 1974, Vanadium, National Academy of Sciences, Washington DC, USA.
- Cam M. C., Cros G. H., Serrano J. J., Lazaro R., McNeill J.H., 1993, Long-term effectiveness of oral vanadyl sulphate in streptozotocin-diabetic rates. *Diabetologia*, **36**, 218–224.
- Candura, S. M., Manzo, L., Marraccini, P., Coccini, T., Tonini, M., 1994, Investigation into vanadate-induced potentiation of smooth muscle contractility in the rabbit isolated ileum, *Life Sci.*, **54**, 237–244.
- Cevik, S. 2001, Synthesis and characterization of new vanadium oxide phases incorporating polyoxo ligands. PhD Thesis, Illinois Institute of Technology, Chicago, Illinois.
- Cevik, S., Poyraz, M., Sarı, M. and Büyüküngör, O. 2007, A novel three dimensional organic–inorganic hybrid based porous phase: synthesis and characterization of reduced oxovanadium pyromellitate, [V^{IV}₂O₂(H₂O)₂(C₆H₂(COO)₄)]. *Journal of Chemical Crystallography*, **37**, 497–502.
- Chaurand, P., Rose, J., Briois, V., Olivi, L., Hazemann, J.-L., Proux, O., Domas, J., Bottero, J.-Y., 2007, Environmental impacts of steel slag reused in road construction: A crystallographic and molecular (XANES) approach, *J. Hazard. Mater.*, **139**, 537–542.
- Chen, Z. L. and Owens G., 2008, Trends in speciation analysis of vanadium in environmental samples and biological fluids—A review, *Analytica Chimica Acta*, **607**, 1–14.
- Crans, D. C., Smee, J. J., Gaidamauskas E. Yang, L. 2004, The Chemistry and Biochemistry of Vanadium and the Biological Activities Exerted by Vanadium Compounds, *Chem. Rev.*, **104**, 849–902.
- Cruz, T. F., Morgan A., Min, W., 1995, *In vitro* and *in vivo* antineoplastic effects of orthovanadate, *Mol. Cell. Biochem.* **153**, 161–166.
- Dill, J. A., Lee, K. M., Mellinger, K. H., Bates, D. J., Burka, L. T., Roycroft, J. H., 2004, Lung Deposition and Clearance of Inhaled Vanadium Pentoxide in Chronically Exposed F344 Rats and B6C3F1 Mice, *Toxico. Sci.* **77**, 6–18.

- Dimond E. G., Caravaca J., Benchimol, A. 1963, Vanadium: excretion, toxicity, lipid effect in man. *Am. J. Clin. Nutr.* **12**,49–53.
- Domingo, J. L., Llobet, J. M., Tomas, J. M., Corbella, J., 1986, Influence of chelating agents on the toxicity, distribution and excretion of vanadium in mice, *J. Appl. Toxicol.* **6**, 337–341.
- Fawcett, J. P., Farquhar, S. J., Thou, T., Shand, B. I., 1997, Oral vanadyl sulphate does not affect blood cells, viscosity or biochemistry in humans, *Pharmacol. Toxicol.*, **80**, 202–206.
- Fine, S. A. and Kinsella, K. J., 1999, Compositions and methods for treatment for glucose metabolism disorders, Patent Numarası: US 6852760 B1, Akesis Pharmaceuticals, Inc., USA.
- Goldfine, A. B., Somonson, D.C., Folli F., Patti, M.E., Kany, C. R., 1995, Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus *in vivo* and *in vitro* studies, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **80**, 3311–3320.
- Gomez, M., Domingo, J. L., Llobet, J. M., Paternain, J. L., 1988, Effectiveness of chelation therapy with time after acute vanadium intoxication *J. Appl. Toxicol.* **8**, 439–444.
- Goyer, R. A. and Clarkson, T. W. 1996, Toxic effects of metals. in *The Basic Science of Poisons*, (Ed. Klaassen, C. D.) Chapter 23, McGraw-Hill Health Professions Division, USA.
- Gummow, B., 2011, Vanadium: environmental pollution and health effects, In: *Nriagu, J. O., (ed.) Encyclopedia of Environmental Health*, 628-636.
- Hansen, T. V., Aaseth, J., Alexander, J., 1982, The effect of chelating agents on vanadium distribution in the rat body and on uptake by human erythrocytes, *Arch. Toxicol.* **50**,195–202.
- Harland, B.F., Harden-Williams B. A., 1994 Is vanadium of human nutritional importance yet? *J. Am. Diet. Assoc.*, **94**, 891-894.
- Hodgson, A. B., Baskerville, R., Burke, L. M., Stear, S.J., Castelli, I. M., 2013, A–Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance, *Br J Sports Med.* **47**, 247-248.
- Ivancsits, S., Pilger, A., Diem, E., Schaffer, A., Rüdiger, H. W., 2002, Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, *Mutation Research* **519**, 25–35.
- Janiszewska G., Lachowicz L., Jaskolski D., Gromadzinska E. , 1994, Vanadium inhibition of human parietal lobe ATPases. *Int. J. Biochem.* **26**, 551–553.
- Jones, M. M., Basinger, M. A., 1983, Chelate antidotes for sodium vanadate and vanadyl sulfate intoxication in mice, *J. Toxicol. Environ. Health.* **12**, 749–756.
- Kiviluoto M., 1980, Observations on the lungs of vanadium workers, *Br. J. Ind. Med.*, **37**, 363–366.
- Kiviluoto M., Pyy L., Pakarinen A., 1981, Clinical laboratory results of vanadium exposed workers. *Arch. Environ. Health.* **36**, 109–113.
- Leonard, A., Gerber, G., B., 1994, Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of vanadium compounds *Mut. Res.* **317**, 81–88.
- Llobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, Domingo JL, Corbella J. 1993, Reproductive toxicity evaluation of vanadium in male mice, *Toxicol.* **80**, 199–206.
- Meish H. U. and Bielig H.J. Chemistry and biochemistry of vanadium, *Basic Res. Cardiol.*, **75**, 413–417.
- Moskalyka, R.R. and Alfantazib, 2003, A.M., Processing of vanadium: a review, *Miner. Eng.*, **16**, 793–805.
- Mukherjeea, B., Patraa, B., Mahapatraa, S., Banerjeea, P., Tiwarib, A. Chatterjeea, M. 2004 Vanadium—an element of atypical biological significance, *Toxicol. Lett.*, **150**, 135–143.
- Nechay B. R., Mechanisms of action of vanadium, 1984, *AnnuRev. Pharmacol. Toxicol.*, **24**, 501–524.
- Nielsen F. G. 1991, Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: Current knowledge and speculation, *FASEB J.* **5**, 2661–2667.
- Oyama, S. T. and Somorjai, G. A., 1990, Effect of structure in selective oxide catalysis: oxidation reactions of ethanol and ethane on vanadium oxide, *J. Phys. Chem.*, **94**, 5022–5028.
- Proescher, F., Seil, H. A., Stillians, A. W, 1971, A contribution to the action of vanadium with particular reference to syphilis with a clinical contribution, *Am. J. Syphilis*, **1**, 347–405.
- Rehder, D., 1992, Structure and function of vanadium compounds in living organisms, *Biometals*, **5**, 3-12.
- Rehder, D. 1991, The Bioinorganic Chemistry of Vanadium, *Angew. Chemie Int. Ed. Eng.* **30**, 148–167.
- Sakurai, H., Yoshikawa, Y. and Yasui, H., 2008, Current state for the development of metallopharmaceuticals and anti-diabetic metal complexes, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 2383-2392.
- Słojewski M., 2011, Major and trace elements in lithogenesis, *Cent. European J. Urol.*, **64(2)**, 58–61.
- Stern, A., Yin, X., Tsang, S. S., Davison, A, Moon, J., 1993, Vanadium as a modulator of cellular regulatory cascades and oncogene expression, *Biochem. Cell. Biol.* **71**, 103–112.
- Wei C, Al Bayati MA, Culbertson MR, Rosenblatt LS, Hansen LD. 1982, Acute toxicity of ammonium metavanadate in mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* **10**, 673–687.
- Yamaki, R. T., Paniago, E. B., Carvalho, S., Howarth, O. W. and Kam W., 1997, Interaction of N-hydroxyacetamide with vanadate in aqueous solution, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 4817–4821.
- Zhang, G., Zhao, Y., Liu, F., Ling, J., Lin, J., Zhang, C. 2013, Determination of essential and toxic elements in *Cordyceps kyushuensis* Kawam by inductively coupled plasma mass spectrometry, *J. Pharmaceut. Biomed.*, **72**, 172-176.