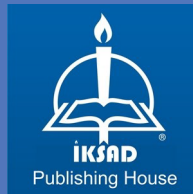
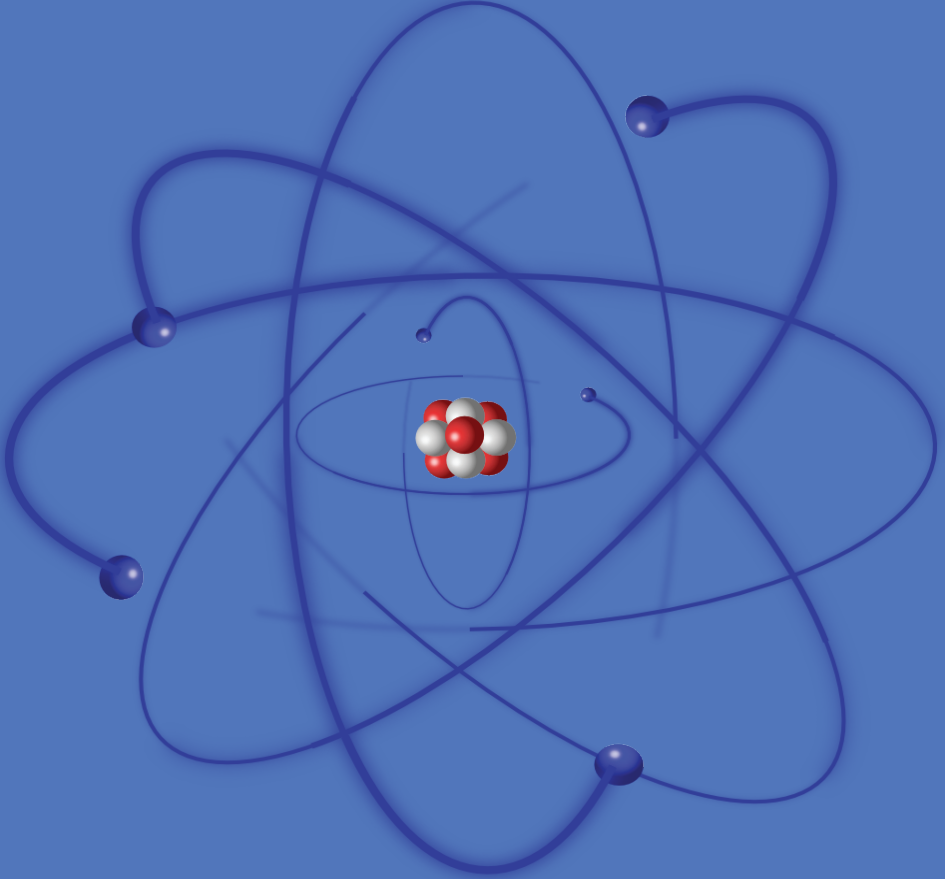


SAĞLIKTA AĞIR METALLER VE ESER ELEMENTLER

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN



SAĞLIKTA AĞIR METALLER VE ESER ELEMENTLER

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

YAZARLAR

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Prof. Dr. Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇCİ

Prof. Dr. Bahar BİLGİN SÖKMEN

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER

Doç. Dr. Duygu BALPETEK KÜLCÜ

Doç. Dr. Oğuz Ayhan KİREÇCİ

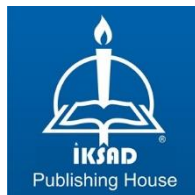
Doç. Dr. Semih YAŞAR

Doç. Dr. Ümit ŞENGÜL

Dr. Öğr. Üyesi Dilara BAŞAT DERELİ

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil ŞAHİN

Öğr. Gör. Dr. Elif APAYDIN



Copyright © 2023 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©
ISBN: 978-625-367-529-5
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2023
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN ÖNSÖZ

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ
Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN.....1

BÖLÜM 1 ALÜMİNYUM

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ.....3

BÖLÜM 2 ARSENİK

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil ŞAHİN.....21

BÖLÜM 3 BAKIR

Prof. Dr. Bahar BİLGİN SÖKMEN.....49

BÖLÜM 4 BOR

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN.....69

BÖLÜM 5 ÇİNKO

Doç. Dr. Ümit ŞENGÜL.....91

BÖLÜM 6 DEMİR

Prof. Dr. Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇCİ.....115

BÖLÜM 7 FLOR

Doç. Dr. Semih YAŞAR.....129

BÖLÜM 8 KADMİYUM

Dr. Öğr. Üyesi Dilara BAŞAT DERELİ.....153

BÖLÜM 9
KOBALT

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM.....181

BÖLÜM 10
KROM

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER.....213

BÖLÜM 11
KURŞUN

Doç. Dr. Duygu BALPETEK KÜLCÜ.....241

BÖLÜM 12
MANGAN

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM.....261

BÖLÜM 13
NİKEL

Öğr. Gör. Dr. Elif APAYDIN.....277

BÖLÜM 14
SELENYUM

Doç. Dr. Oğuz Ayhan KİREÇCİ.....293

ÖNSÖZ

Çağımızda sağlık alanında yapılan araştırmalar insan vücudunu etkileyen farklı etkenlerin karmaşıklığını bizlere sunmaktadır. Bu etkenler arasında bulunan *ağır metaller ve eser elementler* sağlık uzmanları, araştırmacılar ve bilim insanları için büyük bir ilgi konusu haline gelmiştir.

Bu kitap, ağır metal ve eser elementlerin insan ve çevre sağlığı üzerindeki olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya koymak için yazılmıştır. Bu amaçla alüminyum, arsenik, bakır, bor, çinko, demir, flor, kadmiyum, kobalt, mangan, krom, kurşun, nikel ve selenyum elementleri geniş bir perspektiften ele alınarak sağlık üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Bu eser, sağlık profesyonelleri, araştırmacılar, öğrenciler ve genel okuyucular için bir kaynak olarak tasarlanmıştır. Ağır metaller ve eser elementlerin sağlıkla ilişkili konularda farkındalığı artırmak, bu alanda daha fazla araştırma ve bilgi paylaşımına katkıda bulunmak amacıyla yazılmıştır.

Bu kitapta, her ağır metal ve eser element her bir bölüm içerisinde tek başına değerlendirilerek yazılmıştır. Ayrıca, doğal kaynaklar, endüstriyel faaliyetler ve insan etkileşiminden kaynaklanan yaygın maruziyet incelenerek, elementlerin vücuda giriş yolları, biyolojik birikimi ve metabolizmaya potansiyel etkilerini aydınlatmak için bilimsel bir yaklaşım benimsenmiştir.

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ
Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

BÖLÜM 1

ALÜMİNYUM

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431476>

¹ Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Giresun, Türkiye.
aysegul.cebi@giresun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3804-7966

1. GİRİŞ

Alüminyum yerkabuğunda en çok bulunan metal ve üçüncü en bol bulunan elementtir. Yerkabuğunun dinamik, sürekli değişen ve gelişen doğasına rağmen, litosferde alüminyumun geri dönüşümü esasen tamamlanmıştır. Alüminyum Çağı'nın ortaya çıkışının üzerinden yaklaşık bir asırdan fazla zaman geçmesi sürecinde alüminyum metalini endüstriyel ölçekte cevherlerinden ayırma yeteneği, alüminyumu büyük ölçüde dekoratif bir metal olmaktan çıkarıp 21. yüzyılın en yaygın kullanılan metali haline getirdi (Exley, 2013). Bu nedenle çelikten sonra en önemli ikinci metalik malzeme haline gelmiştir. 2017 yılında dünya çapında yaklaşık 64 milyon ton alüminyum üretildi (IAI, 2018). Oksijen, flor, silikon ve diğer bileşenlerle kombinasyon halinde Al^{3+} olarak bulunur ve metalik element halinde değildir. Hem doğal süreçlerle hem de antropojenik kaynaklardan çevreye salınır. Çoğu besinde doğal olarak farklı miktarlarda bulunur ve gıda ürünlerindeki konsantrasyonları coğrafi bölgeye göre değişebilir. Gıda ürünlerinin işlenmesinde, paketlenmesinde ve depolanmasında alüminyum ve alüminyum bileşiklerinin kullanılması ve içme suyunun artırılmasında topaklaştırıcı olarak kullanılmaktadır (WHO, 1997).

2.1. Biyokimyasal özellikleri

2.1.1. Alüminyumun vücuttan emilimi ve dağılımı

Alüminyumun gastrointestinal emiliminin mekanizması karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (WHO, 1997). Alüminyumun emilme derecesi bağırsak lümeninde, kanda ve interstisyel sıvıda bulunan farklı formlarının miktarına bağlı olarak değişir. Alüminyum türleri emilmeden önce bağırsakta değişikliğe uğrayabilir. Emilim aynı zamanda kompleks oluşturan sitrat ve laktat gibi ligandlardan ve demir silikon gibi rakip iyonlardan etkilenebilir. Alüminyum bileşikleri genellikle oral alımdan sonra maksimum yaklaşık %1 oranında emilir, bu oran onun zayıf emildiğini göstermektedir (BfR, 2014). Emilim, sindirilen alüminyum bileşiğinin miktarına ayrıca pH değeri, kalsiyum veya demir gibi diğer maddelerin varlığına bağlı olarak değişebilir. İçme suyundan emilim yaklaşık %0,3 ile biraz daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (SCHEER, 2017).

Alüminyum bileşiklerinin özellikle insanda deri yoluyla alımına ilişkin çok fazla çalışma yoktur. Alım ve idrarla atılım, nadir izotop ^{26}Al kullanılarak bir kadın ve bir erkek üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada takip edildi. İzotop, alüminyum klorohidrat (ACH) formunda her kişinin bir koltuk altına uygulandı ve atılım 53 gün boyunca izlendi. Emilen alüminyumun %85'inin ortalama renal atılım oranına ilişkin ölçümlere ve bilgilere dayanarak (Priest ve ark., 1995) ortalama %0,014'lük bir emilim oranı hesapladılar (Flarend ve ark., 2001). Bir in vitro çalışmada sağlam cilt boyunca "deodorant sprey", "roll-on" ve "stick" formülasyonları için sırasıyla %1,6, %0,6 ve %2,0 ortalama penetrasyon oranları gösterilmiştir (Pineau ve ark., 2012),

Emilim sonrasında alüminyum tüm dokulara dağılır. Birikim hemen hemen tüm dokularda, özellikle kemik ve kaslarda, böbrekte ve aynı zamanda beyinde de gerçekleşmektedir. Akciğerlerdeki alüminyum varlığı öncelikle alüminyum bileşiklerinin solunması ve orada birikmesinden kaynaklanır (Tietz ve ark., 2019). Oral olarak emilmeyen alüminyum, dışkı yoluyla atılır. Buna karşılık, emilen alüminyum, ilk aşamada yaklaşık 1 günlük yarılanma ömrüyle esas olarak idrar yoluyla atılır. Daha uzun bir süre boyunca alüminyum alımından sonra yarı ömür 50 yıla kadar çıkar; bu da vücutta çeşitli alüminyum birikintilerine neden olur (JECFA, 2012).

2.1.2. Genotoksisite ve karsinojenite

Mevcut araştırmalara göre alüminyumun genotoksik ve kanserojen olduğuna ait bir kanıt bulunamamıştır (COT, 2013; EFSA, 2008). Bununla birlikte, özellikle alüminyum içeren terlemeyi önleyicilerin kullanımı ile meme kanseri gelişimi arasındaki olası ilişki hakkında devam eden bir tartışma vardır (Tietz ve ark., 2019). Hayvan çalışmalarında, 850 mg/kg canlı ağırlık/gün'e kadar yüksek dozlarda bile hiçbir kanserojen etki gözlenmedi (Oneda ve ark., 1994). Epidemiyolojik bir vaka çalışması, terlemeyi önleyici kullanımı ile meme kanseri görülme sıklığı arasında bir bağlantı kuramadı (Mirick ve ark., 2002). Buna ilaveten, Fransız bir uzman araştırma grubu 2008 yılında alüminyum içeren terlemeyi önleyicilerin meme kanseri gelişimi için bir risk faktörü olmadığına dair çalışma yayınladı (Namer ve ark., 2008). Yapılan bazı çalışmalarda hastalıklı dokuda alüminyum birikiminin kanser

gelişiminin nedeni olmaktan çok sonucu olabileceğini öne sürmektedir (Mirick ve ark., 2002; Ogoshi ve ark., 1994).

2.1.3. Nörotoksosite

Alüminyum kan-beyin bariyerini geçebildiğinden beyne ulaşabilir ve beyinde birikebilir (BfR, 2014). 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün üzerindeki dozlarda, hayvan deneylerinde beyinde patolojik lezyonlar olmasa bile davranış bozuklukları gibi nörotoksik etkiler gözlemlenmiştir. Ayrıca periferik fonksiyon bozuklukları da gözlemlendi (Martinez ve ark., 2018). İnsanlarda yüksek, toksikolojik olarak anlamlı serum alüminyum seviyeleri ensefalopatiye yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, diyaliz hastalarına parenteral olarak uygulanan sudaki yüksek alüminyum konsantrasyonlarında ya da alüminyum hidroksitin terapötik alımının bir sonucu olarak vücuda alınan alüminyum ensefalopatiye neden olmuştur (Tiets ve ark., 2019).

Alüminyumun nörotoksik etkileri sıklıkla beyinde patolojik amiloid birikintilerinin birikmesiyle karakterize edilen bir hastalık olan Alzheimer hastalığı ile ilişkilendiriliyordu (İnan Eroğlu ve Ayaz, 2018). Bu birikintilerin, yaşla birlikte artan bir olay olan, sinir hücrelerinin veya hücre zarlarının tahrip edilmesi sonucu zar proteinlerinin dönüşümünden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, mevcut verilerdeki tutarsızlıklardan dolayı, içme suyundaki alüminyum seviyelerini Alzheimer hastalığıyla ilişkilendiremediler.

Alzheimer hastalarının hasarlı beyin bölgelerinde gözlemlenen yüksek alüminyum seviyeleri için, alüminyum birikimlerinin hastalığın nedeni mi yoksa daha doğrusu semptomu mu olduğu açıklanamadı (Lukiw ve ark., 2019; Mold ve ark., 2019). Ayrıca Alzheimer hastalığındaki nöropatolojik değişiklikler, diyaliz ensefalopatisinden şikayetçi olan hastalardakilerden önemli ölçüde farklıdır. Bu nedenle alüminyum ile Alzheimer hastalığı arasındaki nedensel ilişki araştırılmaya devam etmektedir (JECFA, 2012).

Doğrudan bir bağlantının varlığı gösterilememiş olsa da, alüminyum Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Beyin hücreleri üzerindeki alüminyum toksisitesinin kesin mekanizması bilinmemektedir, ancak redoks değişiklikleri yapamayan bu basit üç değerlikli kationun oksidatif olayları

şiddetlendirebileceğini ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu aktive edebileceğini ve alüminyum depolanmasını Alzheimer hastalığının patogeneziyle bağlayabileceğini gösteren birkaç kanıt vardır (Dey ve Singh, 2022). Alüminyumun rolü, demirin neden olduğu oksidatif olayları güçlendirerek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırma yeteneği ile ilişkili olabilir. Dahası alüminyumun interlökinlerin ve diğer inflamatuvar sitokinlerin sentezini veya salınımını indükleyerek inflamatuvar olayları güçlendirdiğine dair yayınlar bulunmaktadır (Campbell, 2002; Dey ve Singh, 2022). Alüminyumun Alzheimer hastalığının patogeneziyle oynadığı role ilişkin tartışmalar onlarca yıldır sürüyor ancak alüminyumun sağlık açısından bir tehlike oluşturup oluşturmadığı ve Alzheimer hastalığının gelişiminde önemli bir patogenetik rol oynayıp oynamadığı sorusu hala bir tartışma konusu olmaya devam ediyor. Alüminyuma aşırı maruz kalma ve Alzheimer hastalığı sürecinin özel mekanizması ile ilgili olarak, alüminyum yalnızca üç değerlikli formda mevcut olmasına ve redoks açısından inert olmasına rağmen, bu metal iyonunun oksidatif olayların desteklenmesinde bakır iyonları gibi geçiş metalleriyle etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bu sinerjistik etkileşim, bakırın neden olduğu reaktif oksijen türlerinin üretimini, oksidatif hücre stresini ve hücre ölümünü artırarak Alzheimer hastalığının çok faktörlü etiolojisine yeni bir bakış açısı getirmektedir (Dey ve Singh, 2022). Ayrıca, alüminyum iyonlarının nörotoksisitede oynadığı önemli bir rol, son zamanlarda bakır iyonlarıyla hücre altı düzeyde etkileşime girme yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu hipoteze göre, her ikisi de içme suyunda eser miktarda bulunan alüminyum ve bakır arasındaki etkileşim, Alzheimer hastalarının beyinlerinde bildirilen nöroinflamasyona katılarak yaşlanan beyinde inflamatuvar bir yanıtı başlatabilir ve yayabilir. Bunun sonucunda nörodejenerasyonu teşvik edebilir ve demansın ilerlemesini artırabilir (Campbell, 2006; Dey ve Singh, 2022).

2.1.4. Gelişimsel Toksikite

Tölere edilebilir haftalık alımın türetilmesi için EFSA 2008 yılında gelişimsel toksisiteyi en kritik son nokta olarak değerlendirdi. (Golub ve Germann, 2001). Swiss Webster fareleri ile yapılan bir çalışmada fareler gelişimleri boyunca (gebe kalmadan 35 günlük yaşa kadar) 7 (kontrol), 100, 500 veya 1000 µg alüminyum (Al)/g içeren gıdalar ile beslenmiş ve yetişkin

olduklarında davranışsal olarak test edilmişlerdir. Bazal diyet, genç kadınların genellikle tükettiği fosfat, kalsiyum, demir, magnezyum ve çinkonun önerilen diyet miktarlarının aynı yüzdesini içeriyordu. Bu "gerçekçi" beslenme koşulları, test sırasında 1000 µg alüminyum alan grupta %12-15 büyüme geriliğine yol açmıştır. Dişiler 3 aylıkken bilişsel bir görevde (Morris su labirenti), erkekler ise 5 aylıkken motor test bataryasında değerlendirilmiştir. 1000 µg Al alan dişiler (n=16) Morris labirentini öğrenmede kontrol grubuna göre daha yavaştı. Motor testinde, 1000 µg Al alan erkeklerin (n=20) arka bacak kavrama gücü kontrollere göre önemli ölçüde daha düşüktü. Veriler, normal ancak optimal olmayan beslenme koşulları altında gelişimsel Al maruziyetinin yetişkinlikte büyüme ve beyin fonksiyonu üzerinde hafif derecede ancak uzun vadeli etkilere yol açabileceğini göstermektedir.

Açıklanan etkiler için gözlemlenen en düşük olumsuz etki seviyeleri (LOAEL), 50-500 mg/kg vücut ağırlığı/gün aralığında iken tölere edilebilir haftalık alım miktarı başlangıç değerleri olarak EFSA (2008) tarafından sırasıyla 50 mg/kg canlı ağırlık/gün ve 10 mg/kg canlı ağırlık/gün'lük en düşük LOAEL ve NOAEL kullanılmıştır.

3. Alüminyum maruziyeti

3.1. Gıdalarda alüminyum

Alüminyumun hem çevrede hem de gıda maddelerinde yaygın olarak bulunması, bu metal iyonuna maruz kalmayı neredeyse kaçınılmaz hale getirmektedir (Hewitt ve ark., 1990). Gıdadaki alüminyum konsantrasyonu, hem orijinal içeriğe hem de gıdanın saklama veya pişirme sırasında temas ettiği malzemeye etkileşimine bağlı olarak son derece değişkendir. Örneğin, alüminyum kutulardaki çeşitli içeceklerin alüminyum içeriği, aynı türdeki şişelerdeki içeceklerle karşılaştırıldığında beş ila yedi kat daha fazladır (Duggan ve ark., 1992). Çoğu bitkisel besin, normalde < 25 µg/g kuru ağırlık olmak üzere düşük bir alüminyum içeriğine sahiptir. Spektrumun en uç noktalarında, 0,2 ila 1,1 µg/g arasında çok düşük alüminyum seviyeleri gösteren domatesler ve 500-1000 µg/g arasında değişen çok yüksek alüminyum konsantrasyonları gösteren mercanköşk ve kekik bitkileri bulunmaktadır. Soya bazlı süt formülleri bebeklere potansiyel olarak yüksek bir alüminyum kaynağı sağlamaktadır (Burrell ve ark., 2010).

Çay gibi bitkiler, eski yapraklarında alüminyum biriktirir ve bu, ağırlıkça %3'e kadar alüminyum içerebilir, bu da çay demlerindeki yüksek alüminyum konsantrasyonlarını açıklamaktadır. Kahve çekirdeklerinde de yüksek alüminyum konsantrasyonu tespit edilmiştir (Crisponi ve ark., 2013). Son zamanlarda, farklı içecek hazırlama yöntemlerinin kahve infüzyonlarındaki alüminyum içeriğini önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir: alüminyumda hazırlanan bir kahve içeceği ile paslanmaz çelik moka kaplarında hazırlanan bir kahve içeceği arasındaki fark vardır (Frankova ve ark., 2009). Bazı gıdalarda alüminyum miktarları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Hayvansal kaynaklı gıdalardaki alüminyum konsantrasyonu düşüktür, normalde 1 µg/g'nin altındadır. Fakat İsviçre peynirinde daha yüksek değerler (ortalama 19 µg/g) rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada süt, süt tozu ve peynirdeki alüminyum konsantrasyonları izin verilen sınırların ötesinde olduğu ve sağlık açısından tehlike oluşturduğu gösterilmiştir. Araştırmacılara göre alüminyum konsantrasyon, sütün alüminyum kaplarda saklanmasına ve süt ürünlerinin alüminyum folyoda paketlenip paketlenmemesine bağlıdır. Bu bulgular ışığında tüm süt kutularının paslanmaz çelikten yapılması gerektiğini ve işlenmiş peynirin alüminyum folyo kullanımından kaçınılması gerektiğini ve işlenmiş peynirin alüminyum folyo kullanımından kaçınılması gerektiğini ile ilgili öneri ortaya atılmıştır (Al-Ashmawy, 2011). Deniz ürünlerindeki alüminyum içeriğiyle ilgili olarak, nehirlerdeki ve denizlerdeki alüminyum içeriğindeki artış, araştırmacıları tatlı su organizmalarında metalin birikimi ve toksisitesi üzerine çalışmaya teşvik etmiştir. Kerevitlerin son zamanlarda kirlenmiş sudan alüminyum biriktirdiği ve depoladığı gösterilmiştir (Woodburn ve ark., 2011).

İnsanların gıda veya ilaçlar yoluyla alüminyuma maruz kalması tartışılırken gastrointestinal absorpsiyonun biyoyararlılığı da dikkate alınmalıdır. Örneğin, çay demlerine süt eklenmesi, serbest alüminyumu çözünmeyen fosfata dönüştürerek emilimini bloke ederken bunun tersine çay infüzyonlarına limon suyunun eklenmesi, Al^{III}-sitrata komplekslerinin oluşumunu destekleyerek alüminyumun bağırsak bariyeri yoluyla kana emilimini artıracaktır. Birlikte ele alındığında bu veriler, gıdadaki alüminyumun risk değerlendirmesini belirlerken, yalnızca yutulan metal miktarının değil, aynı zamanda gıdanın diğer bileşenlerinin de hesaba

katılması gerektiğini ve bunun da alüminyumun içeriğinde belirgin farklılıklara yol açabileceğini göstermektedir (Aspenström ve ark., 2009).

Alüminyum seviyelerinin çok yüksek olduğu gıdalar fazla sayıda değildir. Genellikle doğal kaynakların günde yalnızca 2 – 5 mg civarında katkıda bulunduğu ve çay içmeyenler için muhtemelen daha da az olduğu kabul edilir. Gıda katkı maddeleri alüminyuma maruz kalmada önemli bir rol oynar; günde 5 – 100 mg eklenir; en yüksek miktar alüminyum kabartma tozu ürünlerinde ve peynir için kullanılan alüminyum içeren emülgatörlerde bulunur (Crisponi ve ark., 2013).

Gıda Katkı Maddeleri Ortak FAO/WHO Uzman Komitesi (JECFA) 2011 yılında Roma'da diyetle alınan alüminyumun güvenliği konusunda bilimsel bir görüş bildirdi. JECFA raporunda alüminyum için tolere edilebilir haftalık alım miktarı belirlendi ve haftada vücut ağırlığının kg başına 2 mg alüminyuma karşılık geldiği rapor edildi.

JECFA raporuna göre doğal kaynaklar, su tüketimi, gıdayla temas eden malzemeler ve gıda katkı maddeleri de dahil olmak üzere genel ortalama diyet maruziyetine katkıya ilişkin tahminlerin 10 – 140 mg aralığında olduğunu kaydetti. Yetişkin popülasyonlarda /hafta (60 kg vücut ağırlığı varsayılarak, alüminyum olarak haftada 0,2 – 2,3 mg/kg canlı ağırlık olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca çocukların vücut ağırlığı bazında ifade edildiğinde genellikle yetişkinlere göre daha yüksek gıda alımına sahip olduklarını ve bu nedenle vücut ağırlığının kilogramı başına alüminyuma en yüksek potansiyel maruziyete sahip oldukları söylenebilir. Bu sonuçlar, birçok ülkede önemli sayıda insanın, özellikle de çocukların, yüksek oranda alüminyuma maruz kaldıklarını göstermektedir (FAO/WHO, 2006).

İnsanlarda günlük alüminyum alımının bir başka kaynağı da, insanlarda aşırı alüminyum yükünün belirlenmesinde içme suyundan daha önemli bir rol oynadığı iddia edilen diş macunlarıdır. Çeşitli alüminyum tuzları su arıtımında pıhtılaştırıcı olarak büyük ölçüde kullanıldığından, genellikle belediye suyunda bulunmaktadır. Bu arıtma işlemi, tanımlanmış pH koşullarında bir alüminyum tuzunun eklenmesinden ve bunun sonucunda hidroksit topaklaştırma, çökeltme ve filtrelemeden oluşur. Toz ve bakteri gibi mevcut katı parçacıkları çevreleyen jelatinimsi $Al(OH)_3$ 'ün yavaş çökmesi, suyu

arındırır ve berraklaştırır. Bu arıtılmış su, doymuş bir alüminyum hidroksit çözeltisidir (Crisponi ve ark., 2011).

Tablo 1. Gıdalarda alüminyum miktarları

Doğal kaynaklar	2 – 5 mg/gün
Çay yaprakları	%0,1 – %1
Alüminyum mokadan kahve	0,8 – 1,2 mg/fincan
İçme suyu	0,07 mg/l
Alüminyum kutulardaki içecekler	0,04 – 1,0 mg/l
Pişmiş ıspanak	25 mg/kg
İşlenmemiş gıda	0,1 – 7 mg/kg
Gıda katkı maddeleri	10 – 20 mg/gün
Alüminyum kaplarda pişirilen yiyecekler	0,2 – 125 mg/kg
Soya bazlı bebek sütü formleri	6 – 11 mg/kg

(Crisponi ve ark., 2012)

3.2. İlaçlarda alüminyum

Çok sayıda antiasit içinde bulunan alüminyum hidroksit, batı ülkelerinde genellikle iatrojenik alüminyum toksisitesinin en yaygın nedeni olarak kabul edilir. Normal bir antiasit terapötik rejimi günde 5 g alüminyum hidroksit içerir. Bu miktar normalde yiyeceklerle alınan miktardan birkaç yüz kat daha yüksek bir dozajdır (Tablo 2). Özellikle oral sitrat ile ilişkili olduğunda alüminyum hidroksit uygulamasının, klinik olarak hızlı ilerleyen ensefalopati gelişimi ile karakterize edilen akut alüminyum intoksikasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum belirgin konfüzyon, miyoklonik nöbetler, koma ve nadir vakalarda ölümle kendini gösterir (Kirschbaum ve Schoolwerth, 1989). Böbrek yetmezliğinden etkilenen ve fosfat bağlayıcı olarak alüminyum hidroksit alan ve daha sonra miyoklonik nöbetle birlikte ensefalopati gelişen çocuklarda alüminyum depolanması ve toksisitesi rapor edilmiştir (Griswold ve ark., 1983). Çeşitli çalışmalar, alüminyum hidroksit tedavisi altında kronik böbrek yetmezliğinden etkilenen çocuklarda, serum albüminin $> 100 \mu\text{g/l}$ ve kemik alüminyum konsantrasyonunun artmasıyla ortaya çıkan alüminyum depolanması geliştirdiğini göstermiştir. Uzun süreli

intravenöz beslenmeye tabi tutulan erken doğmuş bebeklerin, alüminyum zehirlenmesi, zihinsel gelişim indeksi < 85 ile çocuklukta klinik olarak ortaya çıkan nörotoksisite geliştirme ve bunu takip eden eğitim sorunları riski altında olduğu bulunmuştur (Crisponi ve ark., 2013).

Tablo 2. İlaç ve kozmetik ürünlerde alüminyum miktarları

Antiasitler	35 – 200 mg/doz
Tamponlu aspirin	9 – 50 mg/doz
İshal önleyici ilaçlar	36 – 1450 mg/doz
Terlemeyi önleyiciler	50 – 75 mg (günlük maruz kalma)
Aşılar	0,15 – 0,85 mg/doz

(Crisponi ve ark., 2012)

3.3. Aşılarda alüminyum

Çocukluk çağı aşılarında kullanılan alüminyumun bağışıklık sisteminin olgunlaşması üzerindeki olası olumsuz etkilerine ilişkin bazı endişeler dile getirilmiştir. Aslında alüminyum, DtaP, Pediatric (DtaP, hepatit B, çocuk felci kombinasyonu), Pentacel (DtaP, HIB, çocuk felci kombinasyonu), hepatit A, hepatit B, Haemophilus influenza B (HIB) dahil olmak üzere birçok çocukluk çağı aşısında ve insan papilloma virüsü (HPV) ve pnömokok aşılarında yardımcı madde olarak kullanılmaktadır.

Alüminyum, bazı aşılarda gerekli bir yardımcı madde olmasının yanı sıra, mide yanması veya üst mide kanalı iltihabında (antiasitler) mide asidini nötralize etmek için bazı ilaçların ana bileşenidir. "Paul Ehrlich Enstitüsü" (PEI), Almanya'da yaşamın ilk 2 yılında önerilen tüm alüminyum içeren aşılarından (2-5,8 mg kas içi) kümülatif alüminyum alımının aynı dönem için Avrupa veya WHO limitlerine (TWI/PTWI) göre tolere edilebilir gıda alımına dayanarak hesaplandığında sistemik maruz kalma aralığında olduğunu tahmin etmektedir (PEI 2015). Aşılardaki alüminyum miktarı tablo 2' de gösterilmiştir (Crisponi ve ark., 2012).

3.4. Kozmetik ürünlerde alüminyum

Rujlar, alüminyum içeren veya alüminyum tuzunun çökeltilmesiyle üretilen renk pigmentleri içerebilir. Yapılan bir çalışmada 32 rujdaki

alüminyum içeriği analiz edilmiş; maksimum içerik 27.000 mg Al/kg ve ortalama değer ise 4431 mg/kg olarak tespit edilmiştir (Liu ve ark.,2013). Rujlar için maruziyet değerlendirmesi için yalnızca oral yol geçerlidir. Dermal alımın ihmal edilebilir düzeyde olması beklenmektedir. Sistemik maruziyetin hesaplanmasında, dudaklara uygulanan miktarın tamamının yutulduğu varsayımının ihtiyatlı olduğu kabul edilir ve olası bir dermal maruziyeti kapsamaktadır. SCCS (2018) kılavuzuna göre günde yaklaşık 0,057 g ruj sürülmektedir.

Diş macununda, 1500 ppm konsantrasyonuna kadar (florür içeriğine göre %0,15) alüminyum florürün kullanımına Avrupa Kozmetik Yönetmeliği'ne (Yönetmelik (EC) No1223/2009) göre izin verilmektedir, ancak fiili kullanıma ilişkin veriler azdır. Bununla birlikte ürünlerin büyük çoğunluğunun alüminyum florür yerine sodyum florür içerdiği görülmektedir. Bu nedenle, yalnızca aşındırıcı olarak alüminyum oksit veya hidroksit içerebilen "beyazlatıcı" diş macunlarının kullanımıyla ilgili bir alüminyum alımı beklenebilir. Norveç Gıda Güvenliği Otoritesi'nin önceki enstitüsü tarafından yapılan bir araştırmaya göre, alüminyum içeriğinin ortalama değeri %4,5'tir (VKM 2013). On beş diş macunu örneğindeki alüminyum içeriğinin tespit edildiği bir araştırmada sonuçlar büyük bir çeşitlilik göstermiştir. Ortalama %0,9 içerik ve medyan değer %0,02 olarak rapor edildi. Bulunan en yüksek içerik %3,9 oldu. Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesine göre günde yaklaşık 2,75 g diş macunu kullanılıyor ve bunun yaklaşık 138 mg'ı (%5) yutuluyor (SCCS, 2018). Bir yetişkin için %0,02 alüminyum içeriği, haftada 0,003 mg Al/kg vücut ağırlığı maruziyetine yol açacaktır (AGES, 2017).

Çeşitli güneş koruyucu ürünlerde alüminyum içeriğinin araştırıldığı bir çalışmada en yüksek alüminyum içeriğinin %0,1'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (Nicholson ve Exley 2007). Avusturya Sağlık ve Gıda Güvenliği Dairesi 2017 yılında 14 güneş kremi örneğini inceleyip rapor yayınladı. Beş numunedeki alüminyum içeriği ölçülen limit değer (LOQ) altında tespit edildi. Geriye kalan numunelerin ortalama içeriği %0,1, maksimum içerik ise %0,8'di. Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi'ne göre yılda 25 gün boyunca günlük 18 g güneş koruyucu uygulaması yapıldığı varsayılmaktadır. Ortalama %0,1'lik alüminyum içeriği için, yetişkinler için 0,02 mg Al/kg vücut ağırlığı/hafta eşdeğerinde bir maruziyet ortaya çıkmaktadır. Ölçülen en

yüksek alüminyum içeriğine (%0,8) sahip güneş kremi için maruz kalma eşdeğeri 0,16 mg Al/kg vücut ağırlığı/haftadır. Vücut yüzey alanının vücut ağırlığına oranı tüm yaş gruplarında sabit değildir. 1, 5 ve 10 yaşındaki çocuklarda bu oran yetişkinlere göre 1,6, 1,5 ve 1,3 kat daha fazladır. Böylece bu yaş grupları için sırasıyla 0,26, 0,24 ve 0,21 mg Al/kg vücut ağırlığı/haftalık maksimum maruz kalma değerleri hesaplanmaktadır (SCCS, 2018).

4. Sonuç

Dünyada en bol bulunan elementlerden olan alüminyumun insanların ksenobiyotiklere ve kirletici maddelere maruz kalmasında önemli bir bileşeni temsil ettiği söylenebilir. Mutfak araç gereçlerinden tutun kullandığımız kozmetik ürünler, diş macunu ve güneş kremi gibi hayatımızı kolaylaştıran materyallerde, topraktan yetişen sebze meyve gibi tarım ürünlerinde, sağlık sektöründe bulunan ilaçlar ve aşılar da dahi bulunması sürekli maruziyetimizi gözler önüne sermektedir. Ayrıca, yaşlılarda nörodejeneratif hastalıkların artışı durdurma umuduyla, alüminyumla ilgili insan patolojilerini azaltmak için gıda üreticilerinin yenidoğan ürünlerine özellikle dikkat ederek, her gıda ürününde bulunan alüminyum seviyesini etiketlerde belirtmesi gerekmektedir.

5. Kaynaklar

- AGES (2017). Aluminium in Lebensmitteln und anderen verbrauchernahen Produkten 2010–2017. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Wien, Österreich. <https://www.ages.at/wissen-aktuell/publikationen/aluminium-inlebensmitteln-und-anderen-verbrauchernahen-produkten-2010-2017/>. Accessed 24 Oct 2019
- Al-Ashmawy M. A. (2011). Prevalence and public health significance of aluminum residues in milk and some dairy products. *Journal of food science*, 76(3): 73–76. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02064.x>
- Aspenström-Fagerlund, B., Sundström, B., Tallkvist, J., Ilbäck, N. G., & Glynn, A. W. (2009). Fatty acids increase paracellular absorption of aluminium across Caco-2 cell monolayers. *Chemico-Biological Interactions*, 181(2): 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.016>
- BfR (2014). Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei—Stellungnahme Nr. 007/2014 des BfR vom 26. Februar 2014. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/aluminiumhaltige-antitranspirantien-tragen-zur-aufnahme-von-aluminiumbei.pdf>.
- Burrell, S. A., & Exley, C. (2010). There is (still) too much aluminium in infant formulas. *BMC Pediatrics*, 10: 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-63>
- Campbell A. (2002). The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 17 Suppl 2, 17–20. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_2.17
- Campbell A. (2006). The role of aluminum and copper on neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 10(2-3): 165–172. <https://doi.org/10.3233/jad-2006-102-304>
- COT (2013). Statement on the potential risks from aluminium in the infant diet. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the

- environment(COT).<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/statealuminium.pdf>.
- Crisponi, G., Fanni, D., Gerosa, C., Nemolato, S., Nurchi, V. M., Crespo-Alonso, M., Lachowicz, J. I., & Faa, G. (2013). The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. *Biomolecular Concepts*, 4(1): 77–87. <https://doi.org/10.1515/bmc-2012-0045>
- Crisponi, G., Nurchi, V., Faa G, & Remelli, M. (2011). Human diseases related to aluminium overload. *Monatshefte für Chemie*, 142: 331 – 40.
- Dey, M., & Singh, R. K. (2022). Neurotoxic effects of aluminium exposure as a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Pharmacological Reports*, PR, 74(3): 439–450. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00353-4>
- Duggan, J. M., Dickeson, J. E., Tynan, P. F., Houghton, A., & Flynn, J. E. (1992). Aluminium beverage cans as a dietary source of aluminium. *The Medical Journal of Australia*, 156(9), 604–605. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb121455.x>
- EFSA (2008). Safety of aluminium from dietary intake—scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials (AFC). *EFSA Journal*, 6(7):754. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.754>
- Exley C. (2013). Human exposure to aluminium. *Environmental Science. Processes & Impacts*, 15(10), 1807–1816. <https://doi.org/10.1039/c3em00374d>
- Flarend R, Bin T, Elmore D, & Hem SL (2001). A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food and Chemical Toxicology*, 39(2):163–168. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00118-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00118-6)
- Franková, A., Drábek, O., Havlík, J., Száková, J., & Vanek, A. (2009). The effect of beverage preparation method on aluminium content in coffee infusions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(11): 1480–1485. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.06.012>
- Golub MS, & Germann SL (2001). Long-term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth

- and behavior of Swiss Webster mice. *Neurotoxicol Teratol*, 23(4): 365–372. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(01\)00144-1](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(01)00144-1)
- Griswold, W. R., Reznik, V., Mendoza, S. A., Trauner, D., & Alfrey, A. C. (1983). Accumulation of aluminum in a nondialyzed uremic child receiving aluminum hydroxide. *Pediatrics*, 71(1): 56–58.
- Hewitt, C. D., Savory, J., & Wills, M. R. (1990). Aspects of aluminum toxicity. *Clinics in Laboratory Medicine*, 10(2): 403–422.
- IAI (2018). Primary aluminium production in 2018, world aluminium the website of the International Aluminium Institute. In: <http://www.world-aluminium.org/statistics/#map>.
- Inan-Eroglu E, & Ayaz A (2018). Is aluminum exposure a risk factor for neurological disorders? *Journal of Research in Medical Sciences*, 23:51. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_921_17
- JECFA (2012). Safety evaluation of certain food additives and contaminants prepared by the Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, CH, series 65. World Health Organization, Geneva
- Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission (2006). Report of the Twenty-Ninth Session of the Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. Geneva, July 3 – 7, 2006. Rome: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Kirschbaum, B. B., & Schoolwerth, A. C. (1989). Acute aluminum toxicity associated with oral citrate and aluminum-containing antacids. *The American Journal of The Medical Sciences*, 297(1): 9–11. <https://doi.org/10.1097/00000441-198901000-00003>
- Liu, S., Hammond, S. K., & Rojas-Cheatham, A. (2013). Concentrations and potential health risks of metals in lip products. *Environmental Health Perspectives*, 121(6): 705–710. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205518>
- Lukiw WJ, Kruck TPA, Percy, M. E., Pogue, A. I., Alexandrov, P. N., Walsh, W. J., Sharfman, N. M., Jaber, V. R., Zhao, Y., Li, W., Bergeron, C., Culicchia, F., Fang, Z., & McLachlan, D. R. C. (2019). Aluminum in neurological disease—a 36 year multicenter study. *Journal of Alzheimers Disease & Parkinsonism*, 8(6):457. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000457>

- Martinez CS, Vera G, & Ocio JAU et al (2018). Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes peripheral dysfunction in rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 181:169–176. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011>
- Mirick, D.K., Davis, S., & Thomas, D.B. (2002). Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(20):1578–1580. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1578>
- Mold, M., Cottle, J., King, A., & Exley, C. (2019). Intracellular aluminium in inflammatory and glial cells in cerebral amyloid angiopathy a case report. *International Journal of Environmental Research and Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081459>
- Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M (2008). The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer. *Bulletin du Cancer*, 95(9):871–880. <https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0679>
- PEI (2015). Sicherheitsbewertung von Aluminium in Impfstoffen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Informationen aus BfArM und PEI (3):7. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2015/3-2015.pdf?_blob=publicationFile&v=10.
- Pineau A, Guillard O, Favreau, F., Marraud, A., & Fauconneau, B. (2012). In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz™ diffusion cell. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 110:21–26. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.02.013>
- Priest N, Newton D, Day J, Talbot R, & Warner A (1995). Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates. *Human Experimental Toxicology*, 14(3):287–293. <https://doi.org/10.1177/096032719501400309>
- SCHEER (2017). Final opinion on tolerable intake of aluminium with regards to adapting the migration limits for aluminium in toys. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. <https://doi.org/10.2875/264211>
- SCCS (2018). The notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 10th. revision. SCCS/1602/18. Scientific Committee on Consumer

- Safety. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf. Accessed 12 Sept 2019
- Tietz, T., Lenzner, A., Kolbaum, A. E., Zellmer, S., Riebeling, C., Gürtler, R., Jung, C., Kappenstein, O., Tentschert, J., Giulbudagian, M., Merkel, S., Pirow, R., Lindtner, O., Tralau, T., Schäfer, B., Laux, P., Greiner, M., Lampen, A., Luch, A., Wittkowski, R., & Hensel, A. (2019). Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. *Archives of toxicology*, 93(12), 3503–3521. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02599-z>
- WHO (1997). *Aluminium* (Environmental Health Criteria 194). Geneva: International Programme on Chemical Safety (IPCS) (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm>).
- Woodburn, K., Walton, R., McCrohan, C., & White, K. (2011). Accumulation and toxicity of aluminium-contaminated food in the freshwater crayfish, *Pacifastacus leniusculus*. *Aquatic Toxicology* (Amsterdam, Netherlands), 105(3-4), 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.08.008>

BÖLÜM 2

ARSENİK

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil ŞAHİN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431486>

¹ Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü. Bitlis, Türkiye. ihsahin@beu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7667-9310

1. GİRİŞ

Doğada hem organik hem de inorganik formlarda bulunan bir metalloid olan arsenik, periyodik tabloda antimon, nitrojen, fosfor, ve bizmutla birlikte 5A grubunda bulunan, atom kütlesi 74.9 ve atom numarası 33 olan bir elementtir (Henke, 2009). Doğada çok farklı formlarda bulunan arsenik, birçok mineralde, genellikle kükürt ve metallerle bir arada veya saf bir element kristali olarak üç değerlikli (As^{3+}) ve beş değerlikli arsenik (As^{5+}) formunda bulunur (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Arsenik>). Yerküremizde çoğunluğu çekirdekte ve yerkabuğunun kil ve sülfür bakımından zengin kısımlarında yoğunlaşmış bir element olan arsenik, kaya ayrışması ve jeotermal aktivite gibi doğa olayları sonucu meydana gelen rekasiyonlar gibi doğal süreçlerle veya petrol rafinerisi, deri tabaklanması, pestisit ve herbisitlerin tarımsal kullanımı gibi antropojenik faaliyetlerle çevreye salınmaktadır (Shakoor ve ark., 2015).

İnsanlar tarafından Arsenolit (As_2O_3), Realgar (As_4S_4) ve Orpiment (As_2S_3) gibi arsenik bileşiklerinin kullanımı antik çağlara dayanmaktadır. Tarih boyunca tıbbi amaçla farklı ilaçların yapımında, mumyalama sıvılarında, cam malzemelerin yapımında, pestisitler, herbisitlerin üretiminde ve deri imalathanelerinde tüy dökücü olarak farklı arsenik bileşikleri kullanılmıştır. Ayrıca, arsenolit (As_2O_3) ve diğer bazı arsenik bileşiklerinin toksik doğasının keşfedilmesi, özellikle bu bileşiklerin tatsız ve kokusuz olması ve aynı zamanda küçük miktarlarda öldürücü bir etkiye sahip olması, bu tür kimyasalların eski zamanlardan beri kimyasal savaş ajanı, cinayet veya intihar amaçlı olarak yaygın şekilde kullanım alanı bulmasını sağlamıştır (Henke, 2009). Tarihsel olarak arsenik, cinayet silahı olarak yaygın kullanımından dolayı “zehirlerin kralı” olarak biliniyordu. Özellikle hükümdarlara ve soylulara suikast düzenlemek için yaygın olarak kullanılan bir “kral zehri” olmasıyla ünlüydü (El-Ghiaty ve El-Kadi, 2021).

Yerkabuğunun her yerine geniş ölçüde dağılmış ağır bir metal olan arsenik bileşiklerinin insan ve hayvan habitatlarının doğal veya antropojenik faaliyetler sonucunda arsenik bileşikler ile kontaminasyonu ve bunun sonucunda birçok yaşamsal formun toksik arsenik bileşiklerine maruz kalması, bu popülasyonlarda kardiovasküler patolojiler, farklı kanser türleri,

hipertansiyon ve diğer birçok hastalığın toplumdaki insidansında ciddi artışlara neden olduğu farklı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Medda ve ark., 2021). On dokuzuncu yüzyılda başlayıp yirminci yüzyılda da devam eden süreçte metal madenciliği ve işlenmesi, fosil yakıtların yakılması ve arsenik bazlı endüstriyel atıkların emisyonu gibi insan faaliyetleri sonucunda büyük miktarlarda arseniğin çevreye girmesi nedeniyle sağlık personeli, çevreciler ve diğer araştırma grupları, arseniğin insan sağlığı ve çevre üzerindeki potansiyel etkileri konusunda giderek daha fazla endişe duymaya başlamalarına neden olmuştur.

Arseniğin biyokimyasal etkileri ve karsinogeneze ilişkin araştırmalar son 20 yılda büyük bir ilerleme kaydetmiştir. Arsenik bileşiklerinin insan da dâhil olmak üzere çeşitli yaşam formları üzerindeki etkisini belirlemek için farklı araştırma grupları tarafından geliştirilen deneysel yöntemler, bu tür kimyasalların olumsuz etkilerine dair bilgi birikimimize önemli katkılar sağlamıştır. Özellikle arsenik bileşiklerinin canlı sistemler üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla farklı deneysel hayvan protokollerinin geliştirilmesi, arseniğin kanserojen etkisi ve metillenmiş üç değerlikli arseniklerin büyük bir biyolojik güce sahip olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (Wanibuchi ve ark., 2004).

Teknolojik araçların gün geçtikçe daha hızlı bir şekilde geliştirilmesi ve özellikle proteomik ve genomik araştırma araçlarının bu alanda kullanımını, arseniğin biyolojik sistemler üzerindeki etkisine dair anlayışımıza önemli katkıda bulunmuştur. Ayrıca bu kapsamlı biyolojik araçların, arsenik araştırmalarında gelecekte önemli bir rol oynayabileceği, özellikle de arseniğin hücrel makromoleküller, biyokimya ve kanserojen süreç üzerindeki birçok etkisinin nedensel doğasını daha iyi anlamamız için nereye bakmamız gerektiği konusunda bize çok ihtiyaç duyduğumuz bilgileri sağlayabilir ve arseniklerin çok fazla biyolojik etkiye neden olduğu yönündeki yaygın yorumlama sorunun çözümüne katkıda bulunabilir (Sun, 2011).

2.Arsenik bileşiklerinin metabolizması ve toksisitesi

Arseniğin biyolojik mekanizmalar üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkilerinin, kimyasal özelliklerinin ve doğal ortamlardaki davranışının bilimsel temellerinin anlaşılması, insan ve çevre sağlığına yönelik risklerin

tahmin edilmesinde ve bunun yanı sıra arsenikle kirlenmiş sahaların iyileştirilmesi ve arsenik içeren atıkların arıtılması ile ilgili efektif ve ekonomik teknolojilerin seçilmesinde kritik bir öneme sahiptir.

Arsenik bileşiklerinin toksik etkisi eski çağlardan beri insanlar tarafından bilinmekte olmasına rağmen, arseniğin kanser gelişimindeki etkisinin belirlenmesi ile ilgili yazımsal kanıtlar, John Paris'in 1800'lü yılların başında Cornwall ve Galler'de bakır eritme işinde çalışan erkekler arasında yüksek oranda skrotal cilt kanseri görüldüğünü fark ettiği zamanlara kadar uzanıyor. Maden işletme tesislerinin yakınlarında bulunan çiftliklerdeki hayvanlarda da bazı benzer durumların görüldüğünün fark edilmesi İngiliz hekimin, bu bulguların ardındaki nedenin metallere ilişkili arsenik dumanına maruz kalma olduğunu ileri sürmesine neden olmuştur (El-Ghiaty ve El-Kadi, 2021).

3.Arsenik bileşiklerinin emilim ve dokulardaki birikimi

Arsenik veya arsenik bileşikleri solunum yoluyla, besin ya da sularla yutulurken, deriye nüfuz ederek ya da mukozal membranlara temas ederek absorbe edilir. Toksikolojik etkisi, arsenik bileşiğinin fizikokimyasal özelliklerine, maruziyetin türüne ve zamanına, etkilenen biyolojik türe bağlı olarak değişmektedir. Arsenik içeren besin maddelerinin tüketiminden sonra bu besinlerde bulunan arsenik'in inorganik formlarının yaklaşık %70-90'ı gastrointestinal sistem tarafından kolayca absorbe edilir. Emilim +3 ve +5 değerlikli inorganik arsenic (iAs) ağırlıklı olarak karaciğer olmak üzere kan dolaşımı yoluyla böbrekler, akciğerler ve mesaneye ve ikincil olarak kas ve sinir dokusuna dağılır. Emilim ve dağılım fazı sırasında, inorganik arseniğin en büyük birikimi karaciğerde meydana gelir. Daha sonra atılımı esas olarak idrar yoluyla gerçekleşir (Watanabe ve Hirano, 2013).

As'in toksisitesi türlere bağlı olmakla birlikte, inorganik formların (arsenit, arsenat) daha toksik olduğu düşünülmektedir. Karaciğer, böbrekler, kalp ve akciğerler As'in başlıca depoları olarak kabul edilmekte, beyin ve kas dokularında çok az birikim olmaktadır (Ismail ve Roberts, 1992; Kreppel ve ark., 1990). Bu birikim diyabet, hepatotoksisite, kanser ve nefrotoksisite gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Sattar ve ark., 2016; Ismail ve Roberts, 1992; Kreppel ve ark., 1990).

As'in hücreler tarafından assimilasyonu, fosfat taşıma sistemi, akuaporinler (AQP) ve heksoz permeaz taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bir arsenik bileşiğinin absorpsiyon aralığı pKa değerine bağlıdır. Örneğin, 5 değerlikli dimetilarsenat (DMAV) ve 5 değerlikli inorganik arsenic (iAsV)'in pH 5.5'teki emilimi, pH 7.2'daki emiliminden çok daha fazladır, çünkü DMAV pH 7.2'de anyonik formda ve pH 5.5'te non-iyonik formdadır. Bundan dolayı negatif yüklü arsenik bileşikler azalmış hücrel absorpsiyon ve toksisiteye sahiptir. Kimyasal yapı ve ortam şartları kadar olmasa da bağırsak mikrobiyotasının metabolizması da arsenik bileşiklerinin sistemik dağılımına biyoyararlanımına ve toksisitesine etki ettiği varsayılmaktadır (Liu, 2004; Shankar ve ark., 2014). Benzer şekilde, inorganik arsenik ve metabolitlerinin dağılımı, etkilediği organa özgü olup bu organın dokularında bulunan proteinlerin türüne ve maruz kalma derecesine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, üç değerlikli arsenik bileşikler, keratin proteinlerinin sülfhidril gruplarına bağlandığı için, bu arsenik bileşiklerine maruziyetten sonra saç, deri ve tırnaklarda yüksek konsantrasyonda arsenik birikimi meydana gelmektedir (Watanabe ve Hirano, 2013; Lin ve ark., 2002).

4.Arsenik bileşiklerinin biyotransformasyonu ve karsinojenik mekanizmaları

İnsan sağlığı üzerinde ciddi etkileri olan inorganik arsenik bileşiklerinin canlılar tarafından gerçekleştirilen metabolizmaları ve toksik etkileri ile ilgili olarak son yıllarda artan şekilde bir bilgi birikimine sahip olmamıza rağmen, canlılardaki 200 den fazla enzimi etkilemesi nedeniyle bu bileşiklerin metabolik süreçlerine ve canlılar üzerindeki toksisitesine dair sınırlı bir bilgi birikimine sahibiz. Mikroorganizmalar da dâhil olmak üzere memeliler, bitkiler ve birçok yaşamsal formda inorganik arsenik metabolizması ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmesine rağmen As metabolizmasının kesin mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, üç değerlikli ve beş değerlikli arseniklerin indirgenmesi ve oksidasyon metilasyonunun As metabolizmasının ana metabolik yolları olduğu düşünülmektedir (Palma-Lara ve ark., 2020; Sattar ve ark., 2016).

Memelilerde arsenik metabolizmasının gerçekleştiği yer karaciğerdir. Karaciğerde gerçekleşen metabolik süreçlerin ilkinde farklı biyokimyasal

davranışlara ve toksisiteye sahip beş değerlikli arsenik bileşiklerinin monometilarsenik asit (MMA), dimetilarsenik asit (DMA) ve trimetilarsenik asit (TMA) gibi üç değerlikli formlara dönüştüren metilasyon reaksiyonları ve ikincisi AsIII ve AsV'yi birbirine dönüştüren oksidasyon/redüksiyon reaksiyonları olmak üzere iki farklı yolla gerçekleşmektedir (Campbell ve Nordstrom, 2014). Arsenik'in toksisitesi maruz kalınan arsenik bileşiğinin türüne bağlı olmakla birlikte, organik formlarına oranla arsenit, arsenat gibi inorganik formlarının daha toksik olduğu düşünülmektedir. Karaciğer, akciğerler, böbrekler ve kalp As'in başlıca depolandığı dokular olarak kabul edilmekte, beyin ve kas dokularında birikiminin daha az olduğuna inanılmaktadır. Bu birikim hepatotoksisite, kanser, diyabet, ve nefrotoksisite gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Ismail ve Roberts 1992; Kreppel ve ark., 1990). Ayrıca metilasyon reaksiyonlarının bir detoksifikasyon mekanizmasından ziyade, arseniğin toksik ve karsinojenik potansiyelini aktive edebileceği öne sürülmüştür. Çünkü farklı araştırmacılara tarafından gerçekleştirilen hayvan modellerinde, mono/dimetillenmiş arsenik bileşiklerinin gen transkripsiyonunu etkileyebildiği ve metillenmemiş bileşiklere oranla daha güçlü enzim inhibitörleri ve sitotoksinler olduğu gösterilmiştir (Stýblo ve ark., 2002; Martinez ve ark., 2011). Ayrıca arsenik biyotransformasyon yolları, metil grubu dönürü olarak S-adenozilmetiyonin (SAM) kullandığından, arsenik metil grupları gerektiren bir dizi hücrenel sürece dâhil olabilir. Bu durum da epigenetik mekanizmaların değişiminin arsenik kaynaklı karsinoogeneizde rol oynayabileceği fikrine yol açmıştır (Thomas, ve ark., 2001; Simeonova ve Luster, 2000).

5. Arsenik bileşiklerine maruziyet kaynakları

5.1. Su tüketimi yoluyla maruziyet

Dünya çapında tahminen 200 milyon insan, içme suyunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tavsiye ettiği 10 µg /L sınırının üzerinde Arsenik'e maruz kalmaktadır. Bu bireylerin çoğunluğu her ne kadar Güney Asya ülkelerinde yaşıyor olsa da, yeryüzün farklı birçok coğrafyasında bulunan popülasyonlar da içme suyu kaynaklı arsenik'e maruz kalmaktadır. Her ne kadar yeraltı sularında ve içme suyunda Arsenik, inorganik formda bulunursa da, kimyasal analizlerde genellikle toplam Arsenik olarak belirlenir. Batı

Bengal ve Bangladeş gibi ülkelerdeki yeraltı sularında bulunan arsenik seviyesi, bu ülkelerde yaşayan insanlarda sıklıkla önemli derecede arsenik zehirlenmelerine yol açmaktadır. Bu ülkelerde yaşayan 50 milyondan fazla insanın günlük hayatta tükettiği içme sularındaki arsenik seviyesi DSÖ'nün sağlıklı içme suları için belirlemiş olduğu seviyenin çok üzerinde olan 50 µg /L düzeyindedir. Çin, Kamboçya, Tayvan ve Vietnam ülkeleri ile Güneydoğu Asya'nın bazı bölgeleri jeolojik kayaç yapıları nedeniyle yüksek oranda Arsenik içeren yeraltı sularına sahiptir (Smith ve ark., 1998).

Yüksek arsenik oranına sahip olan güneydoğu Asya ülkeleri dışında, içme sularında ciddi oranda arsenik içeren ülkelerin çoğunluğu Güney Amerika ülkeleri olup yeraltı içme sularında bulunan arsenik konsantrasyonunun 10 µg /L'yi aştığı ve bu As kirliliğinin çoğunun Orta Rio Grande Havzasında yoğunlaştığı tahmin edilmektedir (Bexfield ve Plummer, 2003.;Nurchi ve ark., 2020). Yapılan araştırmalarda Amerika'nın güneybatı eyaletlerinden Arizona'daki kuyu sularındaki arsenik konsantrasyonunun 10-210 µg /L aralığında olduğu rapor edilmiştir(Foust ve ark., 2004). Güney Amerika ülkelerinden Peru'da yeraltı ve yüzey sularında madencilik faaliyetleri nedeniyle yüksek oranda arsenik bulundurdıkları rapor edilmiştir(George ve ark., 2014). Arjantin'in kuzeyindeki bölgelerde içme sularındaki arsenik konsntrasyonlarının 200 µg /L gibi yüksek bir seviyeye ulaştığı ve bu durumun And Dağlarının jeolojik yapısı ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Concha ve ark.,1998).

Güneydoğu Asya ülkeleri ile Güney Amerika ülkelerine benzer bir durum Avrupa'nın bazı ülkelerinde de söz konusu olup, özellikle Hırvatistan Macaristan, Romanya ve Sırbistan gibi ülkelerdeki içme sularındaki arsenik seviyesinin DSÖ'nün tavsiye ettiği 10 µg /L oranından on kat daha fazla olduğu ve Sırbistan'ın kuzeyindeki bölgelerde bu oranın 300 µg /L'nin üzerindeki seviyelere ulaştığı tespit edilmiştir(Stanisavljev ve ark., 2013). Bu durum Sırbistan'ın ve komşu ülkelerin (Macaristan, Romanya, Hırvatistan) jeolojik yapısıyla ilişkilendirilmektedir. Sırbistan'ın Kuzey bölgesinin, doğal olarak oluşan yüksek Arsenik içerdiği bilinen Pannonian Havzasına (Macaristan, Romanya, Hırvatistan ve Sırbistan) ait jeolojik özellikleri ile açıklanabilir. İçme suyu kaynaklı arsenik maruziyetine kalan Avrupa'daki en büyük alan olan bu bölgelerde yaşayan yaklaşık 500.000 insanın, içme

sularında tavsiye edilen konsantrasyonlardan daha fazla oranda arsenik içeren suları tükettiği tahmin edilmektedir (Rowland ve ark., 2011).

5.2. Besinler yoluyla maruziyet

İçme suyu veya mesleki maruziyet yoluyla Arsenik bileşiklerine maruz kalmayan bireyler için Arsenik'in en önemli kaynağı antropojenik süreçlerin (örn. madencilik faaliyetleri vb.) yakınında yetişen gıda ürünlerinin tüketilmesi yoluyla gerçekleşmektedir (Pétursdóttir ve ark., 2014). Toprak kökenli gıdalar arasında, pirinç gibi bazı tahıllar bazen 0,4 mg/kg kuru ağırlık kadar yüksek Arsenik konsantrasyonlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (Ma ve ark., 2014). Birçok Güneydoğu Asya ülkesinde pirinçte yüksek inorganik arsenik konsantrasyonları tespit edilmiştir. Pirinç, Asya'da önemli miktarlarda tüketilen temel bir üründür ve bu da pirinç tüketimi yoluyla inorganik arsenik alımını önemli bir risk faktörü haline getirmekte ve bu durum da tüketiciler için inorganik arsenik alımı riskini artırmaktadır (Lai ve ark., 2022). Arsenik içeren sularla sulanan veya Arsenik bakımından zengin topraklarda yetişen pirinç ve diğer bitkilerdeki ana Arsenik türü inorganik arseniktir (Khanam ve ark., 2020).

Pirince ek olarak, deniz ürünleri, deniz yosunu ve deniz canlılarının yağlarının tüketimi de inorganik arsenik alımına önemli katkıda bulunmaktadır. Bu durum insanların besin maddeleri tüketimi yoluyla inorganik arsenik'e maruz kalmalarına ve potansiyel sağlık risklerine neden olmaktadır. Orta derecede balık ve deniz ürünleri alımından oluşan bir diyetin sağlık üzerindeki yararlı etkileri iyi bilinmektedir. Ancak balık ve deniz ürünleri aynı zamanda toksik arsenik bileşikleri dâhil, sağlığımız üzerinde ciddi etkileri olan ağır metallerde içerebilir. Bu durum son yıllarda bu tür ürünlerin tüketiminde risk-fayda analizinin yapılmasına yol açmıştır (Molin ve ark., 2015).

Esas olarak inorganik Arsenik içeren karasal organizmaların aksine, deniz organizmalarındaki Arsenik'in çoğu organoarseniktir. Özellikle, deniz besin zincirinin üst kısmındaki organizmalarda en yaygın arsenik bileşiği arsenobetain'dir Bununla birlikte, deniz alglerinde arsenoşekerler en önemli arsenikler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durumun kabuklu deniz hayvanlarında da yaygın olduğu tespit edilmiştir (Edmonds ve Francesconi

1977; Xue ve ark., 2017). Deniz yosunlarında fosfat yerine sentezlenen arsenolipidler, deniz organizmalarının lipid fazında meydana gelmekte ve morina karaciğeri yağı ve ton balığı da dâhil olmak üzere çeşitli deniz ürünlerinde bulunmaktadır. Deniz organizmalarında arsenobetain daha yaygın bir arsenik bileşiği iken, tatlı su organizmaları arsenik bileşiği olarak daha düşük konsantrasyonlarda arsenobetain içermektedir (Glabonjat ve ark., 2018).

5.3. Mesleki maruziyet

Arsenik bileşiklerine mesleki maruziyet bir diğer önemli maruziyet kaynağıdır. Bazı vakalardaki mesleki maruziyet, özellikle inorganik Arsenik kullanan endüstrilerde veya diğer toksik arsenik bileşiklerini kullanan işçilerde arsenik zehirlenmesine bile yol açabildiği görülmüştür. Arsenik zehirlenmelerinin en fazla görüldüğü mesleki durumlar arasında bağ ilaçlama, ahşap koruma, cam üretimi, demir dışı metal alaşımlar ve elektronik yarı iletkenlerin üretimi yer almaktadır. Endüstriyel Arsenik veya bakır işleme tesislerinde çalışan işçiler ve bu çevrede bulunan yerleşim yerlerinde ikamet eden kişiler arasında hem mesleki hem de çevresel maruziyete bağlı olarak akciğer kanser riskinin artmış olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Román ve ark., 2018; Pershagen, 1985; De Gregori ve ark., 2003).

Poreba ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Kadmiyum, Kurşun ve Arsenik bileşiklerine mesleki maruziyeti olan bireylerle yaptıkları çalışmalarında, bu kişilerin kan analizi sonucunda kronik böbrek yetmezliği ve kardivasküler hastalıklar açısından prognostik önemi olan Cystatin C'nin kontrol grubuna oranla, deney grubunda anlamlı derecede yüksek bulunduğunu tespit etmişlerdir (Poreba ve ark., 2011). Szymańska-Chabowska ve arkadaşlarının metal dökümhanelerinde çalışan işçiler üzerine yaptıkları çalışmalarında, çalışma grubunun kontrol grubuna oranla idrarlarında anlamlı düzeyde arsenik ve serumlarında yüksek oranda neoplastik belirteçler olduğunu tespit etmişlerdir (Szymańska-Chabowska, ve ark., 2004).

6.1. Arsenik bileşiklerinin insan sağlığı üzerine etkileri

Zehirlerin kralı olan arsenik, muhtemelen insanlık tarihini diğer tüm elementlerden veya toksik bileşiklerden daha fazla etkilemiştir. İnsanların bu esrarengiz elementle çalıştıkları ve yaşadıkları binlerce yıl boyunca, on binlerce insan bu element yüzünden ölmüş ve milyonlarca insan da bu element yüzünden hastalanmıştır. Bugün, As hala günlük hayatımızın bir parçası olmaya devam etmektedir ve milyonlarca insan kronik olarak gıdalarından, havadan, sudan ve topraktan sağlığımız üzerindeki etkileri bilinmeyen yüksek dozda As'e maruz kalmaktadır. Bu nedenle, insanlığın ilerleme tarihi boyunca Arsenik tuhaf ve korkutucu bir unsur olarak görülmüştür (Nriagu ve ark., 2007).

Arsenik bileşiklerinin kanserojen rolü ilk olarak 100 yıl önce Hutchinson'un (1887) arseniklerle tedavi edilen hastalarda olağandışı sayıda deri tümörü geliştiği gözleminde belirtilmiştir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), arsenikle ilgili 1980 yılında yaptığı bir incelemede, inorganik arsenik bileşiklerinin insanlarda deri ve akciğer (inhalasyon yoluyla) kanserojeni olduğunu belirlemiştir.

Arsenik bileşiklerinin karsinojenik etkileri ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile hayvan deneyleri sonucunda özellikle inorganik arsenik bileşiklerinin canlı dokular üzerinde kanserojen etkilere sahip olduğu ortaya çıkarılmış olduğundan Arsenik bileşiklerinin, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC= International Agency for Research on Cancer) tarafından insanlar için sınıf I kanserojen olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur. Geçmiş yıllarda yapılan hayvan deneyleri modellerindeki standartizasyon eksiliği nedeniyle farklı çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasındaki tutarsızlık, arsenikle ilişkili karsinojenitenin altında yatan etki şeklinin/yöntemlerinin tam olarak aydınlatılmasını engellemekteydi. Fakat günümüzde bu amaçla doku kültürlerinin kullanılması ve diagnostik tekniklerdeki gelişmeler, bu sorunun çözümüne katkı sağladığı gibi arsenik bileşiklerinin, deri, mesane, böbrek, karaciğer, prostat ve akciğer dâhil çeşitli iç kanser türlerinin arsenik maruziyetiyle ilişkilendirilmesine olanak sağlamıştır (Marshall ve ark., 2007; Chen ve Wang 1990; Ferreccio ve ark., 2000). Arsenik bileşiklerinin gastrointestinal sistem yoluyla alımında ortaya

çıkan en yaygın neoplazm şekli cilt kanseri iken, solunum yoluyla arsenik bileşiklerine maruziyetin en ölümcül şeklinin akciğer kanseri olduğu anlaşılmıştır (Mead, 2005; Smith ve ark., 1992). Arsenik bileşiklerinin bu olumsuz etkilerinin rağmen bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalar, İlginç bir şekilde, arsenik trioksit gibi bazı bileşiklerin çeşitli kanser türleri için kemoterapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermiş hatta akut promiyelositik lösemili (APL) hastalarda olumlu yanıtlar alındığına dair bilimsel veriler elde edilmiştir(Mathews ve ark., 2010; Wang ve Chen 2008; Medda ve ark., 2021).

6.2. Yaygın arsenik kaynaklı maligniteler

6.2.1. Deri kanseri

Arsenik, akut toksik etkilerine ek olarak, DNA onarımının ve diğer mekanizmaların inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülen gizli kanserojen niteliklere de sahiptir (Gilbert-Diamond ve ark., 2013; Karen ve ark., 2013). Hutchinson'un (1887) arseniklerle tedavi edilen hastalarda olağandışı sayıda deri tümörü geliştiği gözlemlenmesinden sonraki yıllarda, arsenik ile cilt kanserleri arasında ilişki birçok araştırmacı tarafından irdelenmiştir (Cooper, ve ark., 2014; Martinez ve ark., 2011; Zaldivar ve ark., 1981). Bu korelasyonla ilgili İlk çıkarımlar, eskiden çeşitli cilt ve hematolojik hastalıklar için kullanılan Fowler solüsyonu (%1 potasyum arsenit) ile tedaviyi takiben cilt kanseri vakalarının sıklığının arttığı gözlemlenmesiyle yapılmıştır (Cuzick ve ark., 1982). Arseniğin neden olduğu cilt lezyonları, özellikle hiperpigmentasyon ve hiperkeratotik papülleri içerir. Avuç içlerinde ve ayak tabanlarında ortaya çıkabilir ve maruziyetten aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabildiği gözlemlenmiştir (Naujokas ve ark., 2013).

Arsenik'e kronik olarak maruz kalan kişilerin çoğunda bu bening huylu cilt lezyonları gelişmezse de ancak yine de bu bireyler derin dokular ve kutanöz maligniteler açısından risk altındadır. Deri anormallikleri, kronik inorganik arsenik zehirlenmesinin iyi bilinen erken belirtileridir. Melanoz, erken evre bir cilt lezyonu olarak kabul edilirken, keratoz, arseniğe bağlı cilt kanserinin ortaya çıkmasından önceki en sık görülen bulgudur. Bu lezyonlar kronik olarak arsenik'e maruz kalan popülasyonlarda yaygın olarak bulunur ve arsenikozun tanısal bir kriteri olarak kabul edilir. Premalign deri lezyonları

arsenik toksisitesinin nispeten erken belirtileridir ve genellikle arsenik kaynaklı bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SqCC) tümörlerinin öncüleri olarak kabul edilirler (Melkonian ve ark., 2011). Uzun gecikme süresine sahip olabilen arsenikle ilişkili derin doku kanserlerin aksine, bu premalign cilt lezyonları, arsenik maruziyetinin daha kısa periyotlarında ortaya çıkabilir (Anderson ve ark., 2002). Ayrıca, arseniğe maruz kalan her bireyde görülmediğinden, arsenikle ilişkili bu deri lezyonlarına karşı bazı genetik duyarlılıklar olduğu öne sürülmüştür (Rossman, 2004; Bachleitner-Hofmann ve ark., 2002).

Uzun süreli arseniğe maruz kalan bireylerde Bowen hastalığı (intraepitelyal karsinom veya in situ karsinom), bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SqCC), en sık görülen malignitelerdir. Ayrıca arseniğe maruz kalanlarda nadir görülen ve oldukça agresif bir kutanöz neoplazm olan Merkel cell karsinom'unda düşük sıklıkta da olsa geliştiği gözlemlenmiştir (Wong ve Wang 2010; Boonchai ve ark., 2000; Wong ve ark., 1998). Arsenikle ilişkili in situ skuamöz hücreli karsinom (SCC) de novo olarak ya da Bowen hastalığından gelişirken, arsenikle ilişkili bazal hücreli karsinom (BCC), UV ışığı gibi diğer deri karsinojenlerinden kaynaklanan vakaların aksine, genellikle birden fazla odakta ve vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinde gelişir. Arsenikle ilişkili Bowen hastalığı arsenik maruziyetinden 10 yıl sonra ortaya çıkabilirken, diğer cilt kanseri türleri 20 veya 30 yıllık bir gecikme süresine sahip olabildiği gözlemlenmiştir (Yoshida 2004; Borgoño ve ark., 1977).

Karsinojenik süreci doğrudan etkilemenin yanı sıra, arsenik toksisitesinin diğer çevresel karsinojenler tarafından da güçlendirilebileceği gösterilmiştir. Örneğin, sigara içme öyküsü olan ve yüksek gübre kullanımı olan ortamlarda kronik olarak arsenik'e maruz kalan bireyler, aynı düzeyde arsenik'e maruz kalmış olsalar dahi bu risk faktörlerine sahip olmayan bireylere göre, cilt kanseri gelişimine eğilimli cilt lezyonlarına daha duyarlı olabilirler (Melkonian ve ark., 2011). Arsenik, UV ışığı ile sinerjik bir etki tarzında bir ko-karsinojen olarak hareket edebildiği ve hiperkeratoz gelişimine yol açabildiği gözlemlenmiştir (Rossman 2004; Dechaudhuri ve ark., 2008). Ayrıca, erkeklerde deri lezyonları riski açısından yüksek arsenik seviyeleri

(100 µg/L'nin üzerinde) ve tütün içimi arasında aynı etki şekli gözlenmiştir (Chen ve ark., 2006).

6.2.2. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bildirdiğine göre, dünyada en sık görülen kanserdir ve kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir (WHO, n.d.) Sigara, akciğer kanseri vakalarının çoğunluğundan sorumlu olsa da, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %25'i nin hayatı boyunca sigara içmediği tespit edilmiştir. Akciğer kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde çevresel, mesleki ve genetik faktörler de dâhil olmak üzere diğer potansiyel nedenlerin rolü halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ve ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından Tayvan, Şili ve Bangladeş'te yürütülen çalışmalardan elde edilen tutarlı epidemiyolojik kanıtlara göre arsenik, insanlarda akciğer kanserojeni olarak sınıflandırılmıştır(IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2010). Ayrıca Birleşik devletler Ulusal Araştırma Konseyi (NRC, ABD) 1999 yılında geniş epidemiyoloji çalışmalarına dayanarak, içme suyunda arsenik alımının diğer malign neoplazi türlerinin yanı sıra akciğer kanserine neden olduğunu gösteren yeterli kanıt olduğu sonucuna varmıştır (NRC National Research, 1999).

Arsenik'in en önemli kaynağı içme suları olup dünya çapında yaklaşık 160 milyon insanın yer altı sularından doğal olarak yüksek düzeyde arseniğe maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Akciğer kanserine neden olan kanıtların çoğu sularında yüksek konsantrasyonlarda arsenik içeren Güney Amerika ve Asya ülkelerinden elde edilmiştir. Bu ülkelerden elde edilen verilere göre Hem kadın hem de erkekler açısından, sudaki arsenik konsantrasyonu ile akciğer kanseri ve diğer malignitelerin insidansı arasında önemli bir doz-yanıt ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. (Wu ve ark., 1989). Akciğer kanseri ve yutulan arsenik arasındaki ilişki, Fowler solüsyonu ile tedavi edilen psoriasis hastalarında bu metalloidin terapötik uygulamasını takiben keşfedilmiştir (Sommers ve Mc Manus, 1953; Robson ve Jelliffe 1963). İçme suyunda yüksek konsantrasyonlarda arseniğe maruz kalan bireyler ile akciğer kanseri

riskinde artış arasında tutarlı, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir(Celik ve ark., 2008; Gibb ve ark., 2011).

Artan kanıtlar nedeniyle, NRC çalışması 2001 yılında yeniden değerlendirilerek, arsenik bileşiklerinin insanlarda kanserojen etkilerinin önemli olduğu ve akciğer kanserinin, düzenleyici karar alma süreçlerinde, arsenik risk değerlendirmesinin odak noktası olmaya devam etmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. İlginç bir şekilde, arsenik ile ilişkili akciğer kanseri riskindeki artış kanser alt tipine özgü gibi görünmektedir(Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, Commission on Life Sciences, Division on Earth and Life Studies, 1999).

Örneğin, büyük ölçüde sigara içimi ile ilişkili olan SqCC'nin görülme sıklığının dünya çapında azaldığı ancak Kuzey Şili'de, kronik olarak arsenik'e maruz kalan, hiç sigara içmeyenlerde yüksek oranda SqCC görüldüğü tespit edilmiştir (Ferrecio ve ark., 2000;Smith ve ark., 1998). Bilindiği üzere Bangladeş, içme amaçlı kullanılan yeraltı sularının doğal olarak oluşan inorganik arsenik ile kirlenmesi nedeniyle tarihte bir nüfusun en büyük kitlesel arsenik zehirlenmesini temsil etmektedir (Smith ve ark., 2000). Bangladeş'in kırsal bölgelerinde, kuyulardan alınan içme suyundaki arsenik kontaminasyonunun erkeklerde akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuş ve arsenik konsantrasyonlarının 100 µg/L'nin üzerinde olduğu bölgelerde akciğer SqCC baskın histolojik alt tip olduğu tespit edilmiştir (Mostafa ve ark., 2008). Su kaynaklarındaki arsenik konsantrasyonlarının >100 µg/L olduğu, hatta 2000 µg/L'ye kadar ulaştığı Arjantin'in orta bölgelerinde içme suyundaki arsenik ile akciğer kanseri arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur (Hopenhayn-Rich, 1998). İçme suyunda artan arsenik konsantrasyonu ile akciğer kanseri insidansı arasında bir korelasyon da Kuzey Şili'de keşfedilmiştir (Ferrecio ve ark., 2000). Bu bölgede, akciğer kanseri mortalitesi yüksek seviyeli maruziyetin başlamasından on yıl sonra artmıştır (Marshall ve ark., 2007). Düşük konsantrasyonlarda arsenikle kirlenmiş suya kronik maruziyet, artan kanser insidansı ve mortalite ile aynı güçlü ilişkileri göstermemektedir. Örneğin, Danimarka'da yapılan bir çalışmada içme suyundaki düşük arsenik konsantrasyonlarına (0,05-25,3 µg/L) maruz kalma ile melanom veya akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Baastrup ve ark., 2008). Benzer şekilde, Belçika'da yapılan bir başka çalışmada, nispeten düşük

arsenik konsantrasyonları (20-50 µg/L) içeren içme suyuna maruz kalma ile akciğer kanseri mortalitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Palma-Lara ve ark., 2020).

7. Sonuç

Arsenik bileşikleri ile ilgili uzun yıllardır yapılan farklı bilimsel çalışmalara sonucu elde edilen veriler, doğal kaynakların gerek antropojenik gerekse doğal yollarla arsenik bileşikleri ile kontaminasyonu, dünyanın farklı coğrafyalarında yaşayan insanların ciddi sağlık problemleri ile karşı karşıya kalmalarına neden olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, düşük dozda dahi arsenik maruziyetinin insanlarda birçok biyokimyasal ve sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Solunum, deri teması, besinlerle alım gibi farklı yollarla arsenik bileşiklerine maruziyet, akciğer, cilt, mesane, karaciğer, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve hematopoetik sistem dâhil olmak üzere çeşitli organ ve dokularımızda önemli derecede sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Arsenik bileşiklerine maruziyet hem endüstriyel hem de doğal kaynaklardan çevresel olarak meydana gelmektedir. Solunum arseniğe maruz kalmanın başlıca mesleki yolu iken, kontamine suların tüketilmesi, arseniğe maruziyetin önemli küresel yoludur. Günümüzde yaklaşık olarak 200 milyon insan bu yolla kronik olarak arsenik bileşiklerine maruz kalmaktadır.

Tüketim amacıyla kullanılan suların arsenik bileşikleri ile kontaminasyonu, farklı ülkelerdeki yaşayan insan popülasyonları için ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Arsenikle ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgi birikimi; arsenik bileşiklerine maruziyetin sona ermesinden yıllar sonra bile bu tür bileşiklerin kanser gibi ciddi malformasyonlara neden olabileceğini göstermiştir. Antropojenik faaliyetler sonucu içme sularının arsenik bileşikleri ile kirlenmesinin azaltılmasına yönelik önlemler alınmasına rağmen, yeraltı ve yerüstü sularının arsenik bileşikleriyle jeolojik yapıdan kaynaklanan doğal kontaminasyonu, içme sularındaki arsenik konsantrasyonunun sürekli izlenmesi ve insan sağlığı üzerindeki etkilerinin erken belirtilerinin sürekli takibini gerektirmektedir. Farklı araştırmacılar tarafından ortaya konulan bilimsel verilere göre; arsenik bileşiklerine maruziyetin, DNA metilasyonunda değişikliklere neden olduğu,

Oksidatif stresi indüklediği, gen transkripsiyonunu etkileyebildiği ve vücudumuzdaki 200 den fazla enzimi etkileyerek metabolik disregülasyona yol açarak, canlı dokular üzerinde; dermatolojik, kardiyovasküler, üreme ve Ggelişimsel bozukluklar, nörolojik, solunum sistemi, hepatotoksik ve ciddi hematolojik etkilere neden olmaktadır. Bu malignitelerin arsenik toksisitesi bağlamında anlaşılması, arsenik kaynaklı karsinojenite için güçlü biyobelirteçler sağlayabilir ve arsenik kaynaklı malignitelerde hedefe yönelik tedaviler veya önleyici kemoterapötiklerle tersine çevrilebilecek erken adımların atılmasını sağlayabilir.

8. Kaynaklar

- Anderson, Kenneth C., Lawrence H. Boise, Robert Louie, & Samuel Waxman. (2002). Arsenic Trioxide in multiple myeloma. *The Cancer Journal*, 8 (1): 12–25. <https://doi.org/10.1097/00130404-200201000-00003>.
- Baastrup, Rikke, Mette Sørensen, Thomas Balstrøm, Kirsten Frederiksen, Carsten Langtofte Larsen, Anne Tjønneland, Kim Overvad, & Ole Raaschou-Nielsen. (2008). Arsenic in Drinking-Water and Risk for Cancer in Denmark. *Environmental Health Perspectives*, 116 (2): 231–37. <https://doi.org/10.1289/ehp.10623>.
- Bachleitner-Hofmann, T., M. Kees, & H. Gisslinger. (2002). Arsenic Trioxide: Acute Promyelocytic Leukemia and Beyond. *Leukemia & Lymphoma*, 43 (8): 1535–40. <https://doi.org/10.1080/1042819021000002857>.
- Bexfield, Laura M., & L. Niel Plummer.(2003). Occurrence of Arsenic in Ground Water of the Middle Rio Grande Basin, Central New Mexico. In *Arsenic in Ground Water*, 295–327. Boston: Kluwer Academic Publishers. https://doi.org/10.1007/0-306-47956-7_11.
- Boonchai, Waranya, Adele Green, Jack Ng, Anthony Dicker, & Georgia Chenevix-Trench. (2000). Basal Cell Carcinoma in Chronic Arsenicism Occurring in Queensland, Australia, after Ingestion of an Asthma Medication. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43 (4): 664–69. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107939>.
- Borgoño, J M, P Vicent, H Venturino, & A Infante. (1977). Arsenic in the Drinking Water of the City of Antofagasta: Epidemiological and Clinical Study before and after the Installation of a Treatment Plant. *Environmental Health Perspectives* 19 (August): 103–5. <https://doi.org/10.1289/ehp.19-1637404>.
- Campbell, K. M., and D. K. Nordstrom. (2014.) Arsenic Speciation & Sorption in Natural Environments. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 79 (1): 185–216. <https://doi.org/10.2138/rmg.2014.79.3>.
- Celik, Ismail, Lisa Gallicchio, Kristina Boyd, Tram K. Lam, Genevieve Matanoski, Xuguang Tao, & Meredith Shiels.(2008).Arsenic in Drinking Water and Lung Cancer: A Systematic Review.

- Environmental Research*, 108 (1): 48–55.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.04.001>.
- Chen, C. J., & Wang, C. J. (1990). Ecological Correlation between Arsenic Level in Well Water and Age-Adjusted Mortality from Malignant Neoplasms. *Cancer Research* 50 (17): 5470–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2386951>.
- Chen, Y, Joseph H. Graziano, Faruque Parvez, Iftikhar Hussain, Hassina Momotaj, Alexander van Geen, Geoffrey R. Howe, & Habibul Ahsan. (2006). Modification of Risk of Arsenic-Induced Skin Lesions by Sunlight Exposure, Smoking, and Occupational Exposures in Bangladesh. *Epidemiology* 17 (4): 459–67.
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000220554.50837.7f>.
- Concha, G, Nermell, B., & Vahter, M. V. (1998). Metabolism of Inorganic Arsenic in Children with Chronic High Arsenic Exposure in Northern Argentina. *Environmental Health Perspectives* 106 (6): 355–59.
<https://doi.org/10.1289/ehp.98106355>.
- Cooper, K.L., J.W. Yager, & L.G. Hudson. (2014). Melanocytes and Keratinocytes Have Distinct and Shared Responses to Ultraviolet Radiation and Arsenic. *Toxicology Letters* 224 (3): 407–15.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.010>.
- Cooper, Karen L., Brenee S. King, Monica M. Sandoval, Ke Jian Liu, & Laurie G. Hudson. (2013). Reduction of Arsenite-Enhanced Ultraviolet Radiation-Induced DNA Damage by Supplemental Zinc. *Toxicology and Applied Pharmacology* 269 (2): 81–88.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.03.008>.
- Cuzick, J, S Evans, M Gillman, & D A Price Evans. (1982). Medicinal Arsenic and Internal Malignancies. *British Journal of Cancer* 45 (6): 904–11. <https://doi.org/10.1038/bjc.1982.143>.
- Dechaudhuri, S, M Kundu, M Banerjee, J Das, P Majumdar, S Basu, S Roychoudhury, K Singh, & A Giri. (2008). Arsenic-Induced Health Effects and Genetic Damage in Keratotic Individuals: Involvement of P53 Arginine Variant and Chromosomal Aberrations in Arsenic Susceptibility. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 659 (1–2): 118–25. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.11.008>.

- Edmonds, John S., & Kevin A. Francesconi. (1977). Methylated Arsenic from Marine Fauna. *Nature* 265 (5593): 436–436. <https://doi.org/10.1038/265436a0>.
- El-Ghiaty, Mahmoud A, & Ayman O S El-Kadi. (2021). Arsenic: Various Species with Different Effects on Cytochrome P450 Regulation in Humans. *EXCLI Journal* 20: 1184–1242. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3890>.
- Ferreccio, Catterina, Claudia González, Vivian Milosavljevic, Guillermo Marshall, Ana Maria Sancha, & Allan H. Smith. (2000). Lung Cancer and Arsenic Concentrations in Drinking Water in Chile. *Epidemiology* 11 (6): 673–79. <https://doi.org/10.1097/00001648-200011000-00010>.
- Foust, R.D, P Mohapatra, A.-M Compton-O'Brien, & J Reifel. (2004). Groundwater Arsenic in the Verde Valley in Central Arizona, USA. *Applied Geochemistry* 19 (2): 251–55. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2003.09.011>.
- George, Christine Marie, Laura Sima, M Helena Jahuiria Arias, Jana Mihalic, Lilia Z Cabrera, David Danz, William Checkley, & Robert H Gilman. (2014). Arsenic Exposure in Drinking Water: An Unrecognized Health Threat in Peru. *Bulletin of the World Health Organization* 92 (8): 565–72. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.128496>.
- Gibb, Herman, Cary Haver, David Gaylor, Santhini Ramasamy, Janice S. Lee, Danelle Lobdell, Timothy Wade, Chao Chen, Paul White, & Reeder Sams. (2011). Utility of Recent Studies to Assess the National Research Council 2001 Estimates of Cancer Risk from Ingested Arsenic. *Environmental Health Perspectives* 119 (3): 284–90. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002427>.
- Gilbert-Diamond, Diane, Zhigang Li, Ann E. Perry, Steven K. Spencer, A. Jay Gandolfi, & Margaret R. Karagas. (2013). A Population-Based Case–Control Study of Urinary Arsenic Species and Squamous Cell Carcinoma in New Hampshire, USA. *Environmental Health Perspectives* 121 (10): 1154–60. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206178>.
- Glabonjat, Ronald A., Josef Ehgartner, Elliott G. Duncan, Georg Raber, Kenneth B. Jensen, Frank Krikowa, William A. Maher, & Kevin A. Francesconi. (2018). “Arsenolipid Biosynthesis by the Unicellular Alga *Dunaliella Tertiolecta* Is Influenced by As/P Ratio in Culture

- Experiments.” *Metallomics* 10 (1): 145–53.
<https://doi.org/10.1039/C7MT00249A>.
- Gregori, Ida De, Edwar Fuentes, Mariela Rojas, Hugo Pinochet, & Martine Potin-Gautier. (2003). Monitoring of Copper, Arsenic ve Antimony Levels in Agricultural Soils Impacted and Non-Impacted by Mining Activities, from Three Regions in Chile *Journal of Environmental Monitoring* 5 (2): 287–95. <https://doi.org/10.1039/b211469k>.
- Henke, Kevin R. (2009). Arsenic : Environmental Chemistry, Health Threats, and Waste Treatment. In , edited by Kevin R. Henke, firs editi, 277–95. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex,: John Wiley & Sons Ltd.
- Hopenhayn-Rich, C. (1998). Lung and Kidney Cancer Mortality Associated with Arsenic in Drinking Water in Cordoba, Argentina. *International Journal of Epidemiology* 27 (4): 561–69.
<https://doi.org/10.1093/ije/27.4.561>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2010). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 94: v–vii, 1–412.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21141240>.
- ismail, A., & R.D. Roberts. (1992). *Arsenic in Small, Mammals. Environmental Technology*. Vol. 13.
<https://doi.org/10.1080/09593339209385247>.
- Khanam, Rubina, Anjani Kumar, A.K. Nayak, Md. Shahid, Rahul Tripathi, S. Vijayakumar,& Debarati Bhaduri. (2020). Metal(Loid)s (As, Hg, Se, Pb and Cd) in Paddy Soil: Bioavailability and Potential Risk to Human Health. *Science of The Total Environment* 699 (January): 134330.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134330>.
- Kreppel, Helmut, Franz -Xaver Reichl, Ladislaus Szinicz, Burckhard Fichtl, & Wolfgang Forth. (1990). Efficacy of Various Dithiol Compounds in Acute As₂O₃ Poisoning in Mice. *Archives of Toxicology* 64 (5): 387–92. <https://doi.org/10.1007/BF01973461>.
- Lai, Yu-Cheng, Yi-Chen Tsai, Yu-Ning Shin, Ya-Chun Chou, Ying-Ru Shen, Nu-Ching Lin, Shu-Han Chang, Ya-Min Kao, Su-Hsiang Tseng, &

- Der-Yuan Wang. (2022). Inorganic Arsenic Speciation Analysis in Food Using HPLC/ICP-MS: Method Development and Validation.” *Journal of Food and Drug Analysis* 30 (4): 644–53. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3432>.
- Lin, Shan, Qing Shi, F. Brent Nix, Miroslav Styblo, Melinda A. Beck, Karen M. Herbin-Davis, Larry L. Hall, Josef B. Simeonsson, & David J. Thomas.(2002). A Novel S-Adenosyl-L-Methionine:Arсенic(III) Methyltransferase from Rat Liver Cytosol. *Journal of Biological Chemistry* 277 (13): 10795–803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110246200>.
- Liu, W-J. (2004). Do Iron Plaque and Genotypes Affect Arsenate Uptake & Translocation by Rice Seedlings (*Oryza Sativa* L.) Grown in Solution Culture? *Journal of Experimental Botany* 55 (403): 1707–13. <https://doi.org/10.1093/jxb/erh205>.
- Ma, Rui, Jianlin Shen, Jinshui Wu, Zhong Tang, Qirong Shen, & Fang-Jie Zhao. (2014). Impact of Agronomic Practices on Arsenic Accumulation and Speciation in Rice Grain. *Environmental Pollution* 194 (November): 217–23. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.08.004>.
- Marshall, G., C. Ferreccio, Y. Yuan, M. N. Bates, C. Steinmaus, S. Selvin, J. Liaw, & A. H. Smith. (2007). Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to Arsenic in Drinking Water.” *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 99 (12): 920–28. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm004>.
- Martinez, Victor D., Emily A. Vucic, Daiana D. Becker-Santos, Lionel Gil, & Wan L. Lam. (2011). Arsenic Exposure and the Induction of Human Cancers.” *Journal of Toxicology* 2011: 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/431287>.
- Mathews, Vikram, Biju George, Ezhilarasi Chendamarai, Kavitha M. Lakshmi, Salamun Desire, Poonkuzhali Balasubramanian, & Auro Viswabandya, . (2010). Single-Agent Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up Data. *Journal of Clinical Oncology* 28 (24): 3866–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.5031>.

- Mead, M. Nathaniel. (2005). Arsenic: In Search of an Antidote to a Global Poison. *Environmental Health Perspectives* 113 (6). <https://doi.org/10.1289/ehp.113-a378>.
- Medda, Nandita, Subrata Kumar De, & Smarajit Maiti. (2021). Different Mechanisms of Arsenic Related Signaling in Cellular Proliferation, Apoptosis and Neo-Plastic Transformation. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 208 (January): 111752. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111752>.
- Melkonian, S., M. Argos, B. L. Pierce, Y. Chen, T. Islam, A. Ahmed, & E. H. Syed, . (2011). A Prospective Study of the Synergistic Effects of Arsenic Exposure and Smoking, Sun Exposure, Fertilizer Use, and Pesticide Use on Risk of Premalignant Skin Lesions in Bangladeshi Men. *American Journal of Epidemiology* 173 (2): 183–91. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq357>.
- Molin, Marianne, Stine Marie Ulven, Helle Margrete Meltzer, & Jan Alexander. (2015). Arsenic in the Human Food Chain, Biotransformation and Toxicology – Review Focusing on Seafood Arsenic. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 31 (July): 249–59. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.01.010>.
- Mostafa, M G, J C McDonald, & N M Cherry. (2008). Lung Cancer and Exposure to Arsenic in Rural Bangladesh. *Occupational and Environmental Medicine* 65 (11): 765–68. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.037895>.
- Naujokas, Marisa F., Beth Anderson, Habibul Ahsan, H. Vasken Aposhian, Joseph H. Graziano, Claudia Thompson, & William A. Suk. (2013). The Broad Scope of Health Effects from Chronic Arsenic Exposure: Update on a Worldwide Public Health Problem. *Environmental Health Perspectives* 121 (3): 295–302. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205875>.
- NRC (National Research. (1999). Arsenic in Drinking Water. National Academy Press. 1999.
- Nriagu, J, P Bbhattacharia, A Mukherjee, J Bundschuh, R Zevenhoven, & R Loeppert. (2007). Arsenic in Soil and Groundwater: An Overview. In *Arsenic in Soil and Groundwater Environment - Biogeochemical Interactions, Health Effects and Remediation*, 3–60. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0927-5215\(06\)09001-1](https://doi.org/10.1016/S0927-5215(06)09001-1).

- Nurchi, Valeria M., Aleksandra Buha Djordjevic, Guido Crisponi, Jan Alexander, Geir Bjørklund, & Jan Aaseth. (2020). Arsenic Toxicity: Molecular Targets and Therapeutic Agents. *Biomolecules* 10 (2): 235. <https://doi.org/10.3390/biom10020235>.
- Palma-Lara, I., M. Martínez-Castillo, J.C. Quintana-Pérez, M.G. Arellano-Mendoza, F. Tamay-Cach, O.L. Valenzuela-Limón, E.A. García-Montalvo, & A. Hernández-Zavala. (2020). Arsenic Exposure: A Public Health Problem Leading to Several Cancers.” *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 110 (February): 104539. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104539>.
- Pershagen, Göran. (1985). Lung Cancer Mortality Among Men Living Near An Arsenic-Emitting Smelter *American Journal of Epidemiology* 122 (4): 684–94. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114147>.
- Pétursdóttir, Ásta H., Helga Gunnlaugsdóttir, Eva M. Krupp, & Jörg Feldmann. (2014). Inorganic Arsenic in Seafood: Does the Extraction Method Matter? *Food Chemistry* 150 (May): 353–59. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.005>.
- Poręba, Rafał, Paweł Gać, Małgorzata Poręba, Jolanta Antonowicz-Juchniewicz, & Ryszard Andrzejak. (2011). Relation between Occupational Exposure to Lead, Cadmium, Arsenic and Concentration of Cystatin C. *Toxicology* 283 (2–3): 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.02.008>.
- Robson, A. O., & A. M. Jelliffe. (1963). Medicinal Arsenic Poisoning and Lung Cancer. *BMJ* 2 (5351): 207–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5351.207>.
- Román, María Dolores, Camila Niclis, Laura Rosana Aballay, María Josefina Lantieri, María Del Pilar Díaz, & Sonia Edith Muñoz. (2018). Do Exposure to Arsenic, Occupation and Diet Have Synergistic Effects on Prostate Cancer Risk? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP* 19 (6): 1495–1501. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1495>.
- Rossmann, T. (2004). Evidence That Arsenite Acts as a Cocarcinogen in Skin Cancer. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198 (3): 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.10.016>.

- Rowland, Helen A.L., Enoma O. Omoregie, Romain Millot, Cristina Jimenez, Jasmin Mertens, Calin Baci, Stephan J. Hug, & Michael Berg. 2011. Geochemistry and Arsenic Behaviour in Groundwater Resources of the Pannonian Basin (Hungary and Romania). *Applied Geochemistry* 26 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2010.10.006>.
- Sattar, Adeel, Shuyu Xie, Mian Abdul Hafeez, Xu Wang, Hafiz Iftikhar Hussain, Zahid Iqbal, Yuanhu Pan, Mujahid Iqbal, Muhammad Abubakr Shabbir, & Zonghui Yuan. (2016). Metabolism and Toxicity of Arsenicals in Mammals.” *Environmental Toxicology and Pharmacology* 48 (December): 214–24. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.020>.
- Shakoor, Muhammad, Nabeel Niazi, Irshad Bibi, Mohammad Rahman, Ravi Naidu, Zhaomin Dong, Muhammad Shahid, & Muhammad Arshad. (2015). Unraveling Health Risk and Speciation of Arsenic from Groundwater in Rural Areas of Punjab, Pakistan. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12 (10): 12371–90. <https://doi.org/10.3390/ijerph121012371>.
- Shankar, Shiv, Uma Shanker, & Shikha. (2014). Arsenic Contamination of Groundwater: A Review of Sources, Prevalence, Health Risks, and Strategies for Mitigation. *The Scientific World Journal* 2014: 1–18. <https://doi.org/10.1155/2014/304524>.
- Simeonova, P P, & M I Luster. (2000). Mechanisms of Arsenic Carcinogenicity: Genetic or Epigenetic Mechanisms? *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology : Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 19 (3): 281–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10983894>.
- Smith, A. H., M. Goycolea, R. Haque, & M. L. Biggs. (1998). Marked Increase in Bladder and Lung Cancer Mortality in a Region of Northern Chile Due to Arsenic in Drinking Water.” *American Journal of Epidemiology* 147 (7): 660–69. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009507>.
- Smith, A H, C Hopenhayn-Rich, M N Bates, H M Goeden, I Hertz-Picciotto, H M Duggan, R Wood, M J Kosnett, & M T Smith. (1992). Cancer Risks from Arsenic in Drinking Water. *Environmental Health Perspectives* 97 (July): 259–67. <https://doi.org/10.1289/ehp.9297259>.

- Smith, A H, E O Lingas, & M Rahman. (2000). Contamination of Drinking-Water by Arsenic in Bangladesh: A Public Health Emergency. *Bulletin of the World Health Organization* 78 (9): 1093–1103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019458>.
- Sommers, Sheldon C., & Richard G. McManus. (1953). Multiple Arsenical Cancers of Skin and Internal Organs. *Cancer* 6 (2): 347–59. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195303\)6:2<347::AID-CNCR2820060219>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195303)6:2<347::AID-CNCR2820060219>3.0.CO;2-L).
- Stanisavljev, B., Z. Bulat, A. Buha, & V. Matović. (2013). Arsenic in Drinking Water in Northern Region of Serbia. Edited by Nicola Pirrone. *E3S Web of Conferences* 1 (April): 24006. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/20130124006>.
- Stýblo, Miroslav, Zuzana Drobná, Ilona Jaspers, Shan Lin, & David J Thomas. (2002). The Role of Biomethylation in Toxicity and Carcinogenicity of Arsenic: A Research Update. *Environmental Health Perspectives* 110 (suppl 5): 767–71. <https://doi.org/10.1289/ehp.110-1241242>.
- Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, Commission on Life Sciences, Division on Earth and Life Studies, National Research Council. (1999). *Arsenic in Drinking Water-2001 Update*. Washington, DC, USA. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=qzNvAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&ots=a2ZxfsSKOY&sig=GdKP3lpv1oQfIXUi5OqgUaO1bx0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
- Sun., Hongzhe. (2011). *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. First Edit. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex,: John Wiley & Sons Ltd.
- Szymańska-Chabowska, Anna, Jolanta Antonowicz-Juchniewicz, and Ryszard Andrzejak. (2004). Plasma Concentration of Selected Neoplastic Markers in Persons Occupationally Exposed to Arsenic and Heavy Metals. *Medycyna Pracy* 55 (4): 313–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15620040>.
- Thomas, David J., Miroslav Styblo, & Shan Lin. (2001). The Cellular Metabolism and Systemic Toxicity of Arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology* 176 (2): 127–44. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9258>.

- Wang, Zhen-Yi, and Zhu Chen. (2008). Acute Promyelocytic Leukemia: From Highly Fatal to Highly Curable. *Blood* 111 (5): 2505–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-102798>.
- Wanibuchi, Hideki, Elsayed I Salim, Anna Kinoshita, Jun Shen, Min Wei, Keiichirou Morimura, Kaoru Yoshida, Koichi Kuroda, Ginji Endo, & Shoji Fukushima. (2004). Understanding Arsenic Carcinogenicity by the Use of Animal Models. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198 (3): 366–76. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.10.032>.
- Watanabe, Takayuki, and Seishiro Hirano. (2013). Metabolism of Arsenic and Its Toxicological Relevance. *Archives of Toxicology* 87 (6): 969–79. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0904-5>.
- WHO. n.d.(2016) Cancer Fact Sheet.”
- Wong, Hannah H., & Jun Wang. (2010). Merkel Cell Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 134 (11): 1711–16. <https://doi.org/10.5858/2009-0165-RSR2.1>.
- Wong, Sai Siong, Kong Chong Tan, & Chee Leok Goh. (1998). Cutaneous Manifestations of Chronic Arsenicism: Review of Seventeen Cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 38 (2): 179–85. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70596-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70596-1).
- Wu, Meei-Maan, Tsung-Li Kuo, Yi-Han Hwang, & Chien-Jen Chen. (1989). Doseresponse Relation between Arsenic Concentration in Well Water and Mortality from Cancers and Vascular Diseases. *American Journal of Epidemiology* 130 (6): 1123–32. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115439>.
- Xue, Xi-Mei, Jun Ye, Georg Raber, Kevin A. Francesconi, Gang Li, Hong Gao, Yu Yan, Christopher Rensing, & Yong-Guan Zhu. (2017). Arsenic Methyltransferase Is Involved in Arsenosugar Biosynthesis by Providing DMA. *Environmental Science & Technology* 51 (3): 1224–30. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04952>.
- Yoshida, T. (2004). Chronic Health Effects in People Exposed to Arsenic via the Drinking Water: Dose?Response Relationships in Review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198 (3): 243–52. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.10.022>.
- Zaldivar, Robert, Luis Prunis, and Gauri L. Ghai. (1981). Arsenic Dose in Patients with Cutaneous Carcinomata and Hepatic Haemangio-

Endothelioma after Environmental and Occupational Exposure.
Archives of Toxicology 47 (2): 145–54.
<https://doi.org/10.1007/BF00332356>.

BÖLÜM 3

BAKIR

Prof. Dr. Bahar BİLGİN SÖKMEN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431490>

¹ Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye. Orcid ID: 0000-0003-3904-8178
E-mail: bahar.sokmen@giresun.edu.tr

1. GİRİŞ

Bakır, 1B geçiş grubu elementlerinden manyetik özelliği olmayan, yüksek elektrik iletkenliğine sahip oldukça ağır bir metaldir. Yoğunluğu 8,93 g/cm³, atom numarası 29, erime noktası 1083°C, kaynama noktası 2595°C'tir. Bakır, yumuşak bir metal olması sayesinde kolaylıkla şekil verilebilen; sarı, koyu kırmızı veya kahverengi renkli bir metaldir. Özellikle elektrik ve ısı iletkenliği, kinetik özellikler ve korozyon özellikleri; kristal kafes yapısı ile doğrudan ilişkilidir. Kuru havada ve oda sıcaklığında, bakırın etrafında ince bir bakır oksit tabakası oluşur. Isıtılması halinde, oluşan bakır oksit tabakasını, bakır(II) oksit tabakası takip eder. Oluşan bu tabakalar metali korur ve aşınmasını önler (Fabian ve ark., 1997).

Bakır, hücredeki birçok önemli biyolojik süreçte rolü olan enzimlerin katalitik aktivitesi, demir ve lipid metabolizmasının yanı sıra bağ dokusunun çapraz bağlanması ve transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonunun korunmasında önemli rolü olan önemli bir eser elementtir. Bakır insanlar, hayvanlar ve bitkiler için temel bir besin maddesi olmasına rağmen aşırı miktarda alındığında veya uzun süre maruz kalındığında, toksik reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize etme potansiyeli nedeniyle apoptoz, kuproptoz, ferroptoz, paraptosis ve piroptoz gibi programlanmış hücre ölümünü indükleyerek hücrelere zarar verebileceğinden; insan sağlığı açısından risk oluşturabilir ve sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Dolayısıyla bakırın alımı, dağıtımı, kullanımı ve eliminasyonu sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (Chen ve ark., 2020).

Vücuttaki bakır dengesini etkileyen faktörlerden en önemlisi beslenme şeklidir. İlginçtir ki fazla miktarda çinko tüketildiğinde bağırsaklardan vücuda daha az bakır girmektedir. Bu etki, bakırın aşırı yüklenmesi ile karakterize edilen bir hastalık olan Wilson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Malavolta ve ark., 2015). Aksine, bakır eksikliği çok nadir olarak bağırsak hastalıklarının bariz olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak bu genellikle anemi ve kemik hasarı gibi daha kapsamlı eksiklik semptomlarına yol açmaktadır (Besold ve ark., 2016). Bakır rutin bir biyokimyasal parametre değildir, çünkü kanda bakırın yüksek seviyede olması tek başına anlamlı değildir. Diyabet, enfeksiyonlar veya kanser gibi çeşitli hastalıklarda bakır

yüksek seviyelerde bulunabilir; ancak hastalığın veya tedavinin seyri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir (Bost ve ark., 2016).

Günlük bakır gereksinimi, yaklaşık 2-5 mg olup bunun %50'si gastrointestinal sistemden (mide-bağırsaktan) emilmekte; kalanı ise safra ve böbrek yoluyla atılmaktadır. Besinsel yoldan günlük bakır alımı yaklaşık 1-1,6 mg'dır. Yetişkin bir insan vücudunda bulunan ortalama bakır miktarı 50-120 mg'dır (Özbolat ve Tuli, 2016).

Bakır, genellikle besinler aracılığıyla alınır ancak çoğu besinler az miktarda bakır içermektedir. Besinlerde bulunan bakır içeriğini ve miktarını, toprak ve suların yerel koşulları da etkilemektedir. Yapraklı sebzeler, kuruyemişler, kabuklu deniz ürünleri, et ve bazı baklagiller başlıca bakır kaynaklarıdır (Tablo 1). Dengeli bir beslenme, vücudun ihtiyaç duyduğu bakırı sağlamak için önemlidir (Chaignon, 2003).

Tablo 1. Bazı gıdalardaki bakır miktarları

Gıdalar		Bakır (mg/Kg)
Süt ve süt ürünleri	Süt (Sade)	0,1-088
	Taze peynir	0,03
	İşlenmiş peynir	0,025
Et ve sakatat	Karaciğer (Sığır eti)	157
	Böbrek (Sığır eti)	2,1-4,3
	Kas eti (Sığır eti)	0,1-1,8
	Kas eti (Domuz eti)	0,1-9,1
Tahıl ürünleri	Mısır ürünleri	0,6-16,6
	Buğday ekmeği	2,9

	Tam tahıllı buğday ekmeği	3,4
	Tam tahıllı makarna	0,08-0,52
Sebzeler	Patates	0,48-16,0
	Havuç	0,37-0,62
	Brokoli	0,68-0,87
	Bezelye	1,9-2,4
	Marul	0,1-2,9
	Domates	0,1-3,4
	Lahana	0,1-7,7
Deniz ürünleri	İstiridyeler	0,3-16,0
	Tuna	0,1-1,2
	Somon	0,5-0,8
	Karides	2,0-2,9
	Pisi balđı	0,1-2,5
Meyveler	Elma	0,1-2,3
	Muz	0,7-3,0
	Portakal	0,8-0,9

(Bost, 2016).

Bakır, oksidatif metabolizmaya sahip tüm organizmalar için vazgeçilmez bir elementtir. Bakır, demir ve çinkodan sonra insan karaciğerinde en bol bulunan üçüncü esansiyel geçiş metalidir (Lewinska-Preis ve ark., 2011). Bazı bileşiklerde bakır, Cu^{3+} ve Cu^{4+} halinde bulunsa da; bakır biyokimyasına büyük ölçüde Cu^+ ve Cu^{+2} hali hakimdir. Çünkü bu

iyonlar, hem organik hem de inorganik ligandlarla çok sayıda kompleks oluşturur. Yumuşak bakır iyonları (Cu^+), kükürt ligandları veya doymamış azot donörleri gibi polarize olabilen elektron bulutlarına sahip ligandları tercih etmektedir. Bu tür ligandlar genellikle doğrusal, üçgen veya tetrahedral koordinasyon ile 2 ile 4 arasında koordinasyon sayılarına sahipken, sert bakır iyonları (Cu^{+2}), azot ve oksijen ligandları ile sp^3 hibritleşmesini tercih etmektedir (Rubino ve Franz, 2012).

Çeşitli enzimlerin kofaktörü ve/veya yapısal bileşeni olarak bakır, birçok fizyolojik yolda yer almaktadır. Ayrıca, bakır anjiyogenez, hipoksiye yanıt ve nöromodülasyon gibi önemli fizyolojik süreçlerle de ilişkilidir. Son yıllarda bakırın insan sağlığındaki önemi giderek daha fazla kabul görmeye başlamış ve birkaç nadir durumda etkilenen minör bir elementten, birçok önemli nörolojik hastalığın patolojisinde hayati öneme sahip olabilecek bir elemente dönüşmüştür. Bu tanınma, muhtemelen bakır homeostazının moleküler temelini anlaşılmadaki hızlı ilerlemelerin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır (Chen ve ark., 2022).

Vücuttaki bakır, çok hassas bir şekilde dengelenmiştir, çünkü bir yandan küçük miktarlardaki Cu birçok fizyolojik sürecin devamı için gerekli olmakla beraber, diğer yandan bakırın fazlası çok zararlı olabilir. Bakır, solunum zincirinde kofaktör olarak görev yapar ve buna bağlı olarak elektronların oksijene transferinde kullanılır. Ayrıca oksidatif denge için önemli bir kofaktördür (Husain ve Mahmood, 2019).

İnsan vücudundaki bakır esas olarak karaciğerde; yanısıra kemiklerde ve kaslarda da bulunur. İhtiyaç halinde depolardan fazla bakır karaciğer tarafından safraya salınarak kana geçer. Bakırın büyük bir kısmı bağırsaklar tarafından, daha küçük kısmı ise idrar yoluyla vücuttan atılır. Kandaki bakırın normal değeri, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak 74 ila 131 $\mu g/dL$ arasındadır. Yetişkinlerde 24 saatlik idrardaki değerlerin 60 μg 'ın altında olduğu durumlarda idrar değeri de referans görevi görebilir (Bost ve ark., 2016). Serumdaki mikro besinler arasında Cu da özel bir öneme sahiptir ve sistemik immün aktiviteyle ilişkilidir (Malavolta ve ark., 2015).

Bu bölümde, bakırın hücresel süreçlerdeki rolleri ve enzim fonksiyonları üzerindeki kritik rolünü, hücresel bakır alımı, depolanması,

bakır eksikliği veya aşırı bakır yüklenmesi ile karakterize edilen veya nörodejeneratif bozukluklarla bağlantılı olan bakır homeostatisi konuları üzerinde durulmaktadır.

2.Bakırın enzimler üzerindeki etkisi

Enzimler, hücreler içerisinde kimyasal reaksiyonları hızlandıran proteinlerdir. Bakır, Cu^{+2} formunda enzimlerin aktif bölgelerinde elektron transfer reaksiyonlarını, redoks süreçlerini ve substrat bağlanmasının düzenlenmesini kolaylaştırarak koenzim görevi yapmaktadır.

Biyolojik sistemlerde bakır, enzimatik fonksiyonlara katkıda bulunarak insan vücudu içerisinde birçok fizyolojik sürecin sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bakırın öneminin başlıca nedeni, bakırın çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar için vazgeçilmez bir madde olarak birçok enzimin koenzimi olarak görev yapmasıdır. Ayrıca bakır, çeşitli indirgenme-yükseltgenme tepkimelerinde görev alan, birçok metabolik aktivitede yer alan redoks aktif bir metaldir. Süperoksit dismutaz 1 (SOD1), dopamin-monooksijenaz, lizil oksidaz, tirozinaz, sitokrom c oksidaz vb gibi çeşitli kuproenzimlerin aktif merkezinde görev yapmaktadır (Adalı ve ark. 2019).

2.1. Bakır bağımlı enzimler

Sitokrom c Oksidaz: Hem-bakır grubu içeren oksidazlar ailesinden olan bu enzim, mitokondriyal iç membrana gömülü olup burada mitokondriyal elektron taşıma zincirinde bakır yapısına entegre eder. Aerobik solunumun son aşamasında, elektronların indirgenmiş sitokrom c'den dioksijene aktarılmasını katalize ederek ATP üretimi ve hücrel enerji için hayati olan bir süreci destekler (Popovic ve ark., 2010).

Süperoksit Dismutaz (SOD): Temel antioksidan enzimlerden biri olan SOD, zararlı serbest radikalleri etkisiz hale getirerek süperoksit radikallerini moleküler oksijene ve hidrojen perokside dönüştürür. Bazı SOD formları, aktif merkezlerinde bakır içerir ve katalitik fonksiyonlarına katkıda bulunur (Halliwell, 1996).

Tirozinaz: Melanin pigmentlerinin üretiminde rol alan tirozinaz, pigment oluşumunda kritik adımlar olan tirozinin L-DOPA'ya hidroksilasyonunu ve ardından L-DOPA'nın dopakinon oksidasyonunu

kataliz etmek için bakır iyonlarına bağımlıdır. Tirozinazın önemli işlevlerinden biri, melanin ve dopamin biyosentezinde hız sınırlayıcı adım olan L-tirozinin L-3,4-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) hidroksilasyonunu ve ardından DOPA kinona oksidasyonunu katalize etmesidir. TGN'den melanozomlara taşınma sırasında tirozinaz bakırını kaybeder ve aktivitesini sürdürmek için melanozomlar içinde yeniden yüklenmesi gerekir (Olivares ve Solano, 2009).

Lizil Oksidaz (LOX): Bu enzim, kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasında temel olup bağ dokularına dayanıklılık ve esneklik kazandırır. Bakır, bu enzimin fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Diyet bakır durumu da LOX aktivitesini etkiler, ancak LOX proteininin doku seviyelerini değiştirmez (Rucker ve ark., 1998).

Bakır/Çinko Süperoksit Dismutaz: Her yerde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) ailesinin üyeleri, süperoksidi katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından daha sonra bertaraf edilmek üzere dioksijen ve hidrojen perokside dönüştürür. Süperoksit, solunumda meydana gelen dioksijenin indirgenmesi sırasında ve katekolaminlerin yanı sıra metabolitlerinin otoksidasyonu sırasında üretilir. Aşırı miktarda süperoksit, hücrel bileşenlere zarar verebilecek yüksek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açabilir (Halliwell, 1996).

Dopamin-β-monoksijenaz (DβM): Dopamin-β-monoksijenaz (DβM) ve peptidilglisin α-amidating monooxygenase (PAM) sadece hayvanlarda bulunan küçük bir bakır protein sınıfına aittir. DβM, dopaminin norepinefrine oksidatif hidroksilasyonunu katalize eder ve böylece bu katekolaminlerin metabolizmasında önemli bir rol oynar (Klinman, 2006).

Seruloplazmin: Seruloplazmin (Cp), multikopper oksidaz ailesine ait olup ferrokسيدaz aktivitesine sahip ve demir homeostazında kritik rolü olan bir proteindir. Cp'nin sentezi, gebelik, inflamasyon, enfeksiyon sırasında ve diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda artmaktadır (Hellman, J. D. Gitlin).

3. Bakır metabolizması

Bakır homeostazisi, bağırsak veya doku hücresi emilimi, kan dolaşımı ve doku hücresi tarafından emilimi, kullanımı, atılımı ve depolanması dahil olmak üzere birçok boyutta düzenlenmektedir.

3.1. Bakır alımı ve emilimi

Besinle alınan bakırın emilim oranını, besinin türü, besindeki bakır miktarı, yaş, cinsiyet ve oral kontraseptifler dahil olmak üzere çeşitli parametreler etkilemektedir. Çünkü tüm bu parametreler, emilim oranının değişmesine neden olabilmektedir. Bağırsaklardan emildikten sonra bakırın %75'i portal yolla karaciğere gelir ve geri kalanı esas olarak albümine bağlı olarak periferik dolaşıma dahil olmaktadır. Karaciğere gelen bakırın %20'si gastrointestinal sisteme yeniden atılır ve %80'i ihraç edilir periferik serüloplazmine bağlanır. Farklı gastrointestinal sıvılardaki bakır konsantrasyonuna dayanarak, Safra yoluyla günde yaklaşık 2,5 mg bakır atılmaktadır (Linder ve ark., 1998; Harvey ve ark., 2005).

Günlük diyet ile vücuda alınan bakır elementi, ince bağırsak epitel hücreleri tarafından emilerek hepatik portal vene ve dolayısıyla karaciğere girer. Hepatositlere gelen bakırın izlediği 3 ana yol mevcuttur (Cabrera ve ark. 2008): 1- Endojen Cu-bağımlı proteinlerin yapısına katılır, 2- Kan içine salgılanması için seruloplazmin yapısına katılır, 3- Vücuttan elimine edilir. Eliminasyon, karaciğer tarafından safra salgısı ile sağlanmaktadır (Nevitt ve ark. 2012). Bu 3 ana yol sayesinde günlük diyetle alınan bakırın dengesi sağlanmaktadır. Ancak hepatositlerde bulunan bakır pompasının (ATP7B) işlevsiz olması, karaciğerde yüksek miktarlarda bakır birikimine yol açmakta ve takiben beyin de dahil olmak üzere diğer dokularda da bakır birikimi gerçekleşmektedir (Guindi, 2019). Hücrel homeostazda kritik birçok biyokimyasal reaksiyon için yardımcı faktör olarak kullanılan bakır elementi, yüksek konsantrasyonlarda canlı için toksik özellik göstermektedir. Bu toksik etkileri, enzimin aktif bölgesine bağlanma ve enzimi inhibe etme, demir-sülfür kümelerininin stabilizasyonu bozma, reaktif oksijen türlerinde artışı sağlama gibi yollardan yapmaktadır (Barnham ve Bush, 2008).

3.2. Bakır sekestrasyonu ve depolama

Bakırın sitozolde birikmesi, bakır aracılı oksidatif hasar ve bakırın temel biyomoleküllere bağlanması riskini doğurur. Ancak fizyolojik koşullar altında hücre içindeki serbest bakır konsantrasyonunun 10^{-18} M civarında olduğu hesaplanmıştır ki bu da hücre başına birden az serbest bakır iyonu anlamına gelmektedir (Rae ve ark., 1999). Bu tür düşük serbest bakır konsantrasyonları, bakırın metallothioneinlere (MT) ve glutatyon (GSH) gibi düşük moleküler kütleli ligandlara bağlanmasıyla korunur. MT'ler ve GSH aynı zamanda fazla bakırın hücre içinde tutulması ve depolanmasında rol oynayan başlıca molekülleri temsil eder. Ek olarak, mitokondrinin hücrel bakır tamponlama kapasitesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Cobine ve ark., 2004).

3.3. Bakır kullanımı

Bakır iyonları hücreye girdiğinde bakır şaperonlar, farklı hücrel işlemlere aracılık etmek için bakırı sitoplazma, mitokondri, golgi aygıtı ve çekirdek dahil olmak üzere farklı hücre bölmelerine taşır. Sitoplazmada, CCS (süperoksit dismutaz için bakır şaperon), bakırın SOD1 (süperoksit) gibi spesifik proteinlere iletilmesinde işlev gören bir bakır şaperondur (Wong ve ark., 1999).

4. Bakır eksikliği ve etkileri

Bakır eksikliği, sadece yetersiz ve çok kötü beslenmede görülmele birlikte normal beslenme ile yeterli bakır alınmaktadır. Yeni doğan bebekler karaciğerlerinde metaloenzim şeklinde bakır depolanmış olarak doğar. Anne sütü yerine inek sütü ile beslenmede, askorbin asit molibden alındığında bakır eksikliği görülebilir. Kandaki bakır düzeyi 0,9 mg/L'yi geçmemelidir.

Bakır eksikliği, besinsel yada genetik olabilir. Besinsel veya genetik bakır eksikliği, önemli metabolik anormalliklere, nöronların anormal arborizasyonuna, hipomiyelinasyona, nöbetlere hatta ölüme neden olabilmektedir (McGee ve ark., 2013).

4.1. Besinsel bakır eksikliği

İnsanlarda birden fazla mekanizma aracılığıyla ortaya çıkabilen yetersiz bakır alımı veya emilimi anemiye, gelişim ve büyüme bozukluklarına, iskelet anomalilerine ve bağışıklık fonksiyonlarının bozulması gibi klinik sonuçlara yol açabilmektedir (Halfdanarson ve ark., 2008). Bakır eksikliği, düşük hepatik bakır depolarıyla doğan prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, yeterli bakır takviyesi olmadan total parenteral beslenme alan bireylerde], yetersiz beslenen bebeklerde ve malabsorpsiyon sendromu olan kişilerde olmak üzere birden fazla mekanizma aracılığıyla ortaya çıkabilir (Pfeiffer, 2007). Diyetteki düşük bakır alımları marjinal bakır eksikliğine neden olabilir ve tipik bir Batı diyeti tüketen nüfusun önemli bir kısmının yetersiz bakır alımına sahip olduğu tahmin edilmektedir. İnsanlarda bakır eksikliğini klinik belirtileri çok sayıdadır (O'Donnell ve Simmons, 2011). Edinilmiş bakır eksikliğini erken ve yaygın belirtileri anemi, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi hematolojik belirtilerdir. Bakır eksikliği olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve genç çocuklarda osteoporoz, kemik kırıkları ve kemik malformasyonu gibi kemik anormallikleri sıklıkla gözlenmiştir olup edinilmiş bakır eksikliği nörolojik semptomlarla ortaya çıkabilir (Halfdanarson ve ark., 2008).

4.2. Genetik bakır eksikliği

Bakır eksikliği, bakıra bağlı enzimlerin aktivitelerindeki azalmaya bağlanabilir. Bu nedenle, deri ve saçta hipopigmentasyon tirozinaz aktivitesinin azalması ve kemik ve bağ dokusu anormalliklerinden kaynaklanan saç dökülmesi esas olarak LOX aktivitesinin azalmasından kaynaklanmaktadır (Kodama ve ark., 2011).

Şiddetli bakır eksikliği, Menkes Hastalığı ve oksipital boynuz sendromunun ayırt edici özelliğidir; her ikisi de bakır taşıyan ATPaz, ATP7A'daki genetik kusurlardan kaynaklanır (Kaler, 2011). Edinilmiş bakır eksikliği ve Menkes hastalığının klinik semptomlarının birçoğu bakıra bağlı enzimlerin aktivitelerindeki azalmaya bağlanabilir.

5. Aşırı bakır alımı

Eksikliğinin yanı sıra bakır düzeylerindeki artış, depresyon, psikotik atak, distoni, titreme ve uyku anormallikleri dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklara neden olmaktadır (Czlonkowska ve ark., 2018).

Akut bakır toksisitesi, yanlılıkla veya intihar niyetiyle yüksek dozda bakır alan bireyler için tanımlanmıştır. Bakırın 1 grama kadar olan dozları için gastrointestinal semptomlar baskındır. Daha yüksek dozlarda bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal, hemolitik anemi, gastrointestinal kanama, karaciğer ve böbrek yetmezliği ile ölüm meydana gelebilir (Franchitto ve ark., 2008).

5.1. Genetik bakır fazlalığı

Bakırın aşırısı sağlığa zararlı, tiksintili bir tat, kusma, çok aşırısında ishal kanlı idrar, koma hali ve ölüme kadar gider. Diyetten ya da diğer kaynaklardan elde edilen aşırı miktarda bakır mide bulantısı, kusma, ishal, aşırı terleme ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

Karaciğer üzerinde baskın etkileri olan kronik bakır toksisitesi, otozomal resesif bir hastalık olarak adlandırılan Wilson hastalığının yanı sıra, olası genetik aşırı yüklenme bozuklukları, Hint çocukluk sirozu ve idiyopatik kronik toksikozun bir özelliğidir. Sonuç olarak bakır karaciğerde o kadar yüksek seviyelerde birikir ki hepatositler ölür ve merkezi sinir sisteminde biriken bakır serbest bırakarak nörolojik anormalliklere neden olmaktadır. Bakır şelasyonu ya da çinko ile bakırın bağırsaktan alımının engellenmesi yoluyla fazla bakırın vücuttan atılması için önlem alınmadığı sürece hastalık ölümcüldür (Scheinberg ve Sternlieb, 1996).

6. Nöropatoloji

Bakır homeostazının bozulması, hem Menkes Hastalığı hem de Wilson hastalığında olduğu gibi nörodejenerasyonlara ve şiddetli besinsel bakır eksikliği motor nöropatilerine yol açabilir. Bakır homeostazındaki değişiklikler prion hastalıkları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı veya Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir, ancak bakırın bu önemli nörolojik hastalıklardaki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır (Choo ve ark., 2013).

7. Bakır ve bağışıklık sistemi

Bakırın belirli bir seviyedeki varlığı, bağışıklık yeterliliğinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Aksine, bakır eksikliği humoral ve hücrel bağışıklık fonksiyonunun azalmasına yol açmaktadır (Kelley ve ark., 1995). Bu nedenle plazma bakır seviyelerinin zenginleştirilmesi, insanlarda hem doğuştan hem de edinsel bağışıklığı güçlendirebilir. Bu bağlamda bakır, antiviral aktiviteye sahip, COVID-19'a karşı önleyici ve tedavi edici olarak hizmet edebilecek bir eser element olarak tartışılmaktadır (Raha ve ark., 2020). Bakır aynı zamanda mikrobiyal patojenler için de gerekli bir mineraldir ve vücut, bakırın kullanılabilirliğini sınırlayarak patojenlerin büyümesini engelleyebilmektedir. Bağışıklık sistemi açısından bakıldığında, insan vücudunun Cu alımı iyi dengelenmelidir, zira küçük miktarlar optimal bağışıklık fonksiyonu için yeterliyken, çok fazlası aynı zamanda zararlı işlevlere sahip olabilir (Besold ve ark., 2016).

8. Bakır seviyelerinin düzenlenmesi

Bakır, tüm biyolojik organizmalar için gerekli olan önemli bir eser elementtir ve vücutta seviyeleri kontrol edilmektedir. Bakır mineralinin eksikliği ve fazlalığı önemli sağlık sorunlarına neden olabilir. Hücreler, bakır konsantrasyonlarını düzenlemek ve böylece bakır seviyesindeki dengesizliğin hücreye vereceği zararı önlemek için mekanizmalar geliştirmiştir. Bu dengeyi bozmak, bakır eksikliği veya aşırı yüklenmesine ve her ikisinin de ciddi sağlık sonuçlarına yol açabilmektedir (Chen ve ark., 2022).

Elektron taşıma zincirinde sitokrom C oksidaz, antioksidan SOD (süperoksit dismutaz), lipoliz reaksiyonlarında fosfodiesteraz, demir emilimi için ferroksidaz, dopaminden norepinefrin sentezi için dopamin beta-hidroksilaz ve doku yenilenmesi ve gençleşmesi için lizil oksidaz (LOX) enzimleri bakır tarafından aktive edilmektedir. Bu nedenle, bakır eksikliği, biyolojik sistemlerin işlev bozukluğuna yol açabilir ve kardiyovasküler hastalık, anemi ve osteoporoz gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir (Xuea ve ark., 2023).

Bakır homeostazisinin bozulması, bakırın aşırı yüklenmesine neden olabilir ve bu da insan sağlığını tehlikeye atabilir. Spesifik olarak Wilson hastalığı, bakırın karaciğerde, beyinde ve diğer hayati organlarda biriktiği

nadir bir genetik hastalıktır. Alzheimer hastalığı olan hastaların senil plaklarında yüksek düzeyde bakır bulunmuştur ve bakır dishomeostazisi, nörodejeneratif hastalığın patogeneğinde rol oynayabilir. Kronik bakır toksikozu, karaciğerde bakırın kademeli olarak birikmesiyle karakterize edilir ve bu, karaciğer dejenerasyonuna, hasarına, siroza ve hatta potansiyel olarak ölüme yol açabilir. Ayrıca insanlarda çeşitli kanserlerde yüksek serum bakır düzeyleri gözlemlenmiştir ve bu düzeyler meme, akciğer, karaciğer, kolorektal, prostat, ağız veya tiroid kanseri riskini arttırabilmektedir. Klinik öncesi çalışmalar, hafif derecede yüksek bakır seviyelerinin, *in vitro* ve *in vivo* olarak tümörün başlatılmasını ve ilerlemesini desteklediğini göstermiştir (Ejaz ve ark., 2020).

Hüresel bakır homeostazı, vücut içerisinde transport proteinleri (örneğin, seruloplazmin) ve hüresel alım mekanizmaları gibi karmaşık sistemler aracılığıyla sıkı bir şekilde düzenlenmektedir.

9. Sonuç

Bakır ile enzimler arasındaki karmaşık etkileşim, bu iz elementin fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesindeki önemini gösterir. Enzimatik reaksiyonlarda bir koenzim olarak temel bir rol oynamasına rağmen, bakırın dengeli seviyelerde tutulması, eksiklik ve aşırı miktarlara bağlı sağlık sorunlarının önlenmesi için hayati önem taşır. Bakırın enzimatik sistemlerdeki nüanslı rolünün anlaşılması, potansiyel terapötik müdahaleler ve gelişmiş sağlık sonuçları için gelecek araştırmalarda önemli bir alan oluşturur.

10. Kaynaklar

- Adalı, A., Yirün, A., Kocer Gumusel, B. & Erkekoğlu, P. (2019). The possible effects of chemical agents on the development of Alzheimer's disease. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 8(3), 214-224. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2019-65605>
- Barnham, K. J. & Bush, A. I. (2008). Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases, *Current Opinion in Chemical Biology*, 12, 222-228. doi: 10.1016/j.cbpa.2008.02.019.
- Besold, A.N., Culbertson, E.M. & Culotta, V.C. (2016). The Yin and Yang of copper during infection. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 21, 137-144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00775-016-1335-1>
- Bost, M., Houdart, S., Oberli, M., Kalonji, E., Huneau, J.F. & Margaritis, I. (2016). Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *Journal of Trace Elements Medicine Biology*, 35, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.02.006>
- Cabrera, A., Alonzo, E., Sauble, E., Chu, Y. L., Nguyen, D., Linder, M. C., Sato, D. S. & Mason, A. Z. (2008). Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of ⁶⁵Cu, in the mouse, *Biometals*, 21(5), 525-43. doi: 10.1007/s10534-008-9139-6.
- Chaignon, V., Sanchez-Neira, I., Herrmann, P., Jaillard, B. & Hinsinger, P. (2003). Copper bioavailability and extractability as related to chemical properties of contaminated soils from a vine-growing area. *Environmental Pollution*, 123(2), 229-238. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(02\)00374-3](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(02)00374-3)
- Chen, J., Jiang, Y., Shi, H., Peng, Y., Fan, X. & Li, C. (2020). The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 472(10):1415–1429. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02412-2>
- Chen, .L, Min, J. & Wang, F. (2022). Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 378. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01229-y>.

- Choo, X.Y., Alukaidey, L., White, A.R., Grubman, A. (2013). Neuroinflammation and copper in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 145345. doi: 10.1155/2013/145345.
- Cobine, P. A., Ojeda, L. D., Rigby, K. M. & Winge, D. R. (2004). Yeast contain a non-proteinaceous pool of copper in the mitochondrial matrix, *Journal of Biological Chemistry*, 279(14), 14447-14455. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312693200>
- Członkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., Ferenci, P., Lutsenko, S., Medici, V., Rybakowski, J. K., Weiss, K. H. & Schilsky, M. L. (2018). Wilson disease, *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>.
- Ejaz, H. W., Wang, W. & Lan, M. (2020). Copper toxicity links to pathogenesis of Alzheimer's Disease and therapeutics approach, *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 7660. <https://doi.org/10.3390/ijms21207660>
- Fabian, H., Richardson, H.W., Habashi, F. & Besold, R. (1997). Copper, in *Handbook of Extractive Metallurgy II*. Ed. F. Habashi, Wiley VCH, Weinheim, Germany. pp. 491–580.
- Franchitto, N., Gandia-Mailly, P., Georges, B., Galinier, A., Telmon, N., Ducasse, J. L. & Rouge, D. (2008). Acute copper sulphate poisoning: a case report and literature review, *Resuscitation*, 78, 92-96. [10.1016/j.resuscitation.2008.02.017](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.02.017)
- Guindi, M. (2019). Wilson disease, *Seminars in Diagnostic Pathology*, 36(6), 415-422. doi.org/10.1053/j.semmp.2019.07.008.
- Halfdanarson, T. R., Kumar, N., Li, C. Y., Phyllyk, R. L. & Hogan, W. J. (2008). Hematological manifestations of copper deficiency, *European Journal of Haematology*, 80, 523-531. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01050.x>
- Hara, T., Takeda, T. A., Takagishi, T., Fukue, K., Kambe, T. & Fukada, T. (2017). Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis, *The journal of Physiological Science*, 67(2), 283-301. doi: 10.1007/s12576-017-0521-4.
- Harvey, L. J., Dainty, J. R., Hollands, W. J., Hoogewerff, J. A., Davies, I. M. & Fairweather-Tait, S. J. (2005) Use of mathematical modeling to study

- copper metabolism in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(4), 807–813. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.4.807>
- Husain, N. & Mahmood, R. (2019). Copper(II) generates ROS and RNS, impairs antioxidant system and damages membrane and DNA in human blood cells. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 20654–20668. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05345-1>
- Hellman, N. E. & Gitlin, J. D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function, *Annual review of nutrition*. 22: 439-458. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457>.
- Halliwell, B. (1996). Antioxidants in human health and disease. *Annual review of nutrition*, 16:33-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.16.070196.000341>
- Kaler, S. G. (2011). ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends, *Nature reviews. Neurology*, 7:15-29. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.180>
- Kelley, D.S., Daudu, P.A., Taylor, P.C., Mackey, B.E. & Turnlund, J.R. (1995). Effects of low-copper diets on human immune response. *The American journal of clinical nutrition*, 62(2): 412-416. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.2.412>
- Klinman, J. P. (2006). The copper-enzyme family of dopamine beta-monooxygenase and peptidylglycine alpha-hydroxylating monooxygenase: resolving the chemical pathway for substrate hydroxylation. *Journal of Biological Chemistry*, 281(6): 3013-3016. doi: 10.1074/jbc.R500011200.
- Kodama, H., Fujisawa, C. & Bhadhprasit, W. (2011). Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders – Focus on neurologic aspects, *Brain & Development*, 33: 243-251. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.10.021>
- Lewinska-Preis, L., Jablonska, M., Fabianska, M.J. & Kita, A. (2011). Bioelements and mineral matter in human livers from the highly industrialized region of the Upper Silesia Coal Basin (Poland), *Environmental Geochemistry and Health*, 33: 595–611. <https://doi.org/10.1007/s10653-011-9373-7>

- Linder, M.C., Wooten, L., Cerveza, P., Cotton, S., Shulze, R. & Lomeli, N. (1998). Copper Transport. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5): 965–971. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.965S>
- Malavolta, M., Piacenza, F., Basso, A., Giacconi, R., Costarelli, L. & Mocchegiani, E. (2015). Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mechanisms of Ageing and Development*. 151:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.01.004>
- McGee, T. P., Houston, C. M. & Brickley S. G. (2013). Copper block of extrasynaptic GABAA receptors in the mature cerebellum and striatum, *Journal of Neuroscience*, 33: 13431-13435. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1908-13.2013>
- Nargund, S., Qiu, J. & Goudar, C. T. (2015). Elucidating the role of copper in CHO cell energy metabolism using (13) C metabolic flux analysis. *Biotechnology Progress*, 31(5): 1179-86. doi: 10.1002/btpr.2131.
- Nevitt, T., Ohrvik, H. & Thiele, D. J. (2012). Charting the travels of copper in eukaryotes from yeast to mammals. *Biochim Biophys Acta*, 1823, 1580–1593. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.02.011.
- O'Donnell, K. B. & Simmons, M.. (2011). Early-onset copper deficiency following roux-en-Y gastric bypass, *Nutrition in Clinical Practice*, 26(1), 66-69. <https://doi.org/10.1177/0884533610392921>
- Olivares, C. & Solano, F. (2009). New insights into the active site structure and catalytic mechanism of tyrosinase and its related proteins, *Pigment Cell & Melanoma Research*, 22: 750-760. <https://doi.org/10.1111/j. 55-148X.2009.00636.x>
- Özbolat, G. & Tuli, 17 A. (2016). Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502-521. <https://doi.org/10.17827/aktd.253562>
- Popovic, D. M., Leontyev, I. V. & D. G. Beech, A. A.(2010). Stuchebrukhov, Similarity of cytochrome c oxidases in different organisms, *Proteins*,78, 2691-2698. <https://doi.org/10.1002/prot.22783>
- Pfeiffer, R. F. (2007), Wilson's Disease, *Seminars in Neurology* 27, 123-132. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971173>
- Rae, T. D., Schmidt, P. J., Pufahl, R. A., Culotta, V. C. & O'Halloran, T. V. (1999). Metallochaperones, an intracellular shuttle service for metal ions, *Science*, 284, 805-808. <https://doi.org/10.1074/jbc.R000006200>

- Raha, S., Mallick, R., Basak, S. & Duttaroy, A.K. (2020). Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Medical Hypotheses*, 142: 109814. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109814>
- Rubino, J.T. & Franz, K.J. (2012). Coordination chemistry of copper proteins: how nature handles a toxic cargo for essential function, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 107(1):129-143. [.https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.024).
- Rucker, R. B., Kosonen, T., Clegg, M. S., Mitchell, A. E., Rucker, B. R., Uriu-Hare, J. Y. & Keen, C. L. (1998). Copper, lysyl oxidase, and extracellular matrix protein cross-linking, *The American journal of Clinical Nutrition*, 67:996-1002. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.996S>.
- Scheinberg, I.H. & Sternlieb I. (1996). Wilson disease and idiopathic copper toxicosis, *American Journal of Clinical Nutrition*, 63(5), 842-845 <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.5.842S>.
- Wong, P. C., Waggoner, D., Subramaniam, J. R., Tessarollo, L., Bartnikas, T. B., Culotta, V. C., Price, D. L., Rothstein, J.& Gitlin, J. D. (1999). Copper chaperone for superoxide dismutase is essential to activate mammalian Cu/Zn superoxide dismutase, *PNAS*, 97: 2886-2891. <https://doi.org/10.1073/pnas.040461197>
- Xue, Q., Kang, R., Klionsky, D. J., Tang, D., Liu, J. & Chen, X. (2023). Copper metabolism in cell death and autophagy, *Autophagy*, 19(8): 2175-2195. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2200554>

BÖLÜM 4

BOR

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431498>

¹ Bitlis Eren.Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Bitlis, Türkiye.
celikezen@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5489-7384

1. GİRİŞ

Bor (B) Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne göre, periyodik tablonun 13. grubunda bulunan metalik ve ametalik özelliklere sahip, asit ve baz oluşturabilen kimyasal bir elementtir (Nejad ve Etesami, 2020). B yeryüzünde yaygın bulunan ve doğal olarak meydana gelen bir elementtir. Çevrede, borat adı verilen oksijenli bileşikler halinde bulunur (Argust, 1998; Türkez ve ark., 2012). Üst kıtada ortalama toplam bor 17 mg/kg olarak rapor edilmişken, dünyada ortalama B miktarı 42 mg/kg olarak bildirilmiş ve elde edilen verilere göre B miktarı genellikle 9 ila 85 mg/kg arasında değişiklik göstermektedir (Rudnick ve Gao, 2003; Kabata-Pendias, 2010). Topraktaki suda çözünebilen B miktarı ise 0,5-5 mg/kg'dır (Bolan ve ark., 2023). Bitkiler için temel bir element olan B bitki kökleri vasıtasıyla topraktan borik asit olarak emilir (Brdar-Jokanovi'c, 2020).

Litosfer ve hidrosferde de bulunan B elementi hem antropojenik hem de doğal kaynak yolları ile sucul ve karasal ortamlara girmektedir. En yaygın doğal B kaynakları volkanik patlamalar borosilikat mineralleri, deniz suyu, yeraltı su kaynakları ve jeotermal kaynaklardır (Aytıp ve ark., 2023; Bolan ve ark., 2023; Helvacı, 2017). B, fiberglas, porselen, kozmetik, borosilikat cam, tekstil, deri, deterjan, böcek ilaçları ve gübre sanayinde yaygın olarak kullanıldığından, atık sular, sulama suyu ve gübreler B'nin başlıca antropojenik kaynakları olarak sayılabilir (Brdar-Jokanovi'c 2020 ve Bolan ve ark., 2023).

Elementel B oksijene karşı yüksek afinite gösterdiğinden yeryüzünde serbest halde bulunmaz. Tabiatta 150'den fazla mineral elementel B içerir. Bunlardan önemli olan bazıları aşağıdaki gibidir (Kistler ve Helvacı, 1994).

Tinkal (Boraks)

Boraks, B sanayisinde diğer B bileşiklerine oranla çok daha önemlidir. Çevrede renksiz ve saydam olarak bulunabildiği gibi içeriğine göre pembe, gri veya sarımsı renkte olabilir. B₂O₃ içeriği % 36.6 dır (Yiğitbaşıoğlu, 2004).

Kolemenait

B bileşikleri arasında doğada en yaygın olarak bulunanıdır. Termal kaynakların etkisiyle oluştuğu bilinmektedir (Yiğitbaşıoğlu, 2004).

Üleksit

Tabiatta masif, yumru, lifsi yapılarda bulunabilmektedir. Beyaz renklidir. B_2O_3 içeriği % 43'tür (Yiğitbaşıoğlu, 2004).

2. Bor bileşiklerinin bazı kullanım alanları

Oldukça farklı sanayi dallarında kullanılan B'nin kullanım alanları her geçen gün artmaktadır. B'nin doğrudan mineral olarak tüketilen miktarı %10 civarındayken büyük bir kısmı ise B ürünleri elde etmek için kullanılır (Yiğitbaşıoğlu, 2004).

Hem hafif hem de gerilme kuvvetine karşı dirençli olduğundan plastik, elyaf, lastik, kağıt, üretiminde kullanıldığı gibi roket yakıtlarında, nükleer enerji santrallerinde kullanılır. Camı çizilmeye karşı koruduğu ve yüksek sıcaklıklara karşı dayanıklılığını arttırdığı için üstün nitelikli cam üretiminde B kullanılmaktadır (Garrett,1998). B ayrıca fiberglas yalıtımı, porselen emaye ve metal alaşımları gibi birçok endüstriyel alanda da kullanılmaktadır (Uluişik ve ark., 2018).

Nükleer santrallerde B içeren çelik alaşımlar yanında borkarbür ve Ti-B alaşımları kullanılmaktadır. Paslanmaz özellikteki borlu çelik alaşımlar nötronların absorbe edilmesinde kullanılmaktadır. Reaktörlerin soğutma havuzları ile nükleer atıkların depolanmasında çevreye olan zararlı etkilerini minimize etmek için kolemanit kullanılır (Garrett,1998).

Termal depo pilleri, bilgisayar endüstrisi, otomotiv ve uçak sanayisinde de yine B yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında, sodyumborhidrat sulardan ağır metallerin temizlenmesinde kullanılırken, disodyumoktaborat tetrahidrat antimikrobiyal etkisi sebebiyle ahşap koruyucu olarak kullanılmaktadır (DPT, 2001).

Havacılık alanında üretilen araçların büyük bölümünde B içeren kompozit malzemeler kullanılmaktadır. Bu malzemeler Ti ile kıyaslandığında F-14, F-15 ve B-1 uçaklarının 91 kg daha hafif üretilmesine olanak sağlamışken uzay mekiklerinde 137 kg'lık bir ağırlık tasarrufuna neden olmuştur. Diğer taraftan Rus uzay ve uçak sanayisinde de B yüksek oranda kullanılmaktadır (Garrett,1998).

BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) özellikle beyin kanseri tedavisinde sağlıklı hücelere zararının az olması nedeniyle tercih edilmektedir. (DPT,2001).

Borik asit ve B'nin sodyum tuzları (disodyum ve tetraborat boraks) bakterisit, deterjan ve sabun gibi temizlik ve antiseptik maddeleri, yangın geciktiricileri ve gübre olarak kullanılmaktadır (Uluşık ve ark., 2018).

3. Bor'un sağlık üzerine etkileri

B, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1980 yılında iz element olarak kabul edilmiş olup, epidemiyolojik kanıtların yetersizliği nedeniyle esansiyel element olarak kabul edilememiş olsa da 1996'da muhtemel esansiyel element olarak kabul edilmiştir (Devirian ve Volpe, 2003; WHO, 1996). B'nin düşük konsantrasyonlarda insanlar için besleyici olduğu bildirilmiştir (Gregory ve Kelly, 1997; WHO, 1996). Daha sonra yapılan araştırmalar B elementinin insan ve hayvanlar için elzem olduğu gibi makromineral metabolizması, endokrin fonksiyon (kalsitonin, östrojen, insulin, troid hormonları üzerine etkisi), Vit D metabolizması, görme olayı, kemik metabolizması ve immun sistem üzerine etkisi olduğunu göstermiştir (Rainey ve ark., 1999; Hegsted ve ark., 1991; Nielsen, 2000). B hücre zarı ve enzimler üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Ayrıca diyabet, kalp hastalıkları ve osteoporozu da etkilemektedir (Nielsen ve Stoecker, 2009). B minerali Ca ve kemik metabolizmasında da rol oynadığı gibi prostat kanserine karşı etkili olduğu bulunmuştur (Benderdour ve ark., 1998; Cui ve ark., 2004). B'nin hayati biyolojik özellikleri enerji metabolizmasında etkili en az 26 farklı enzim üzerinde etkili olmasından kaynaklanır (Hunt, 2003; Bakken ve Hunt, 2003).

Organoboron kompleksleri (B-N veya B-O bağları içeren) de biyolojik süreçlerde önemlidir. Bu moleküller canlı dokularında meydana gelir. Bu bileşikler bitki kökenli olup sebze, meyve ve kuruyemişlerde bulunurlar. Genellikle narenciye, çilek ve ananas gibi meyveler zengin B kaynaklarıdır. Bunun yanında, kabuklu yemişler, yapraklı bitkiler ve kuru meyveler olağan üstü B kaynaklarıdır (Khaliq ve Juming, 2018).

Borik asit organik moleküllerin OH gruplarıyla esterleşir ve genellikle biyolojik süreç için gerekli birkaç şeker ile kompleks oluşturur. Bu şekerlerden biri deadenozinin bir parçası olan ribozdur (Khaliq ve Juming, 2018).

B'nin çeşitli faydalı özellikleri adenezine atak yapan biyomolekülleri engelleyerek ortaya çıkar. Adenozin fosfatlar ve hayvan hücrelerindeki S adenozilmetiyonin (SAM-e) B'ye bağlanan temel biyomoleküllerdir (Loenen, 2006; Nielsen, 2019).

Günlük alınan B düzeyi, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Yaş arttıkça B alımı da artış göstermektedir ve erkekler bayarlardan daha fazla B alır. Çocuklarda günlük alım miktarı 0-2 yaş aralığında 548 µg, kız çocuklarında 14-16 yaş grubunda 594 µg, erkek çocuklarda 853 µg, bayanlarda 25-30 yaşlar için 690 µg iken erkeklerde 890 µg, 60-65 yaş grubu erkeklerde 754 µg kadınlarda ise 883 µg olarak belirlenmiştir (Mecham ve Hunt, 1998; Rainey ve Nyquist, 1998). Tüm yaş gruplarında günlük tüketilen meyveler ve sebzeler ile sert kabuklu yemişler günlük B ihtiyacının yarısını karşılamaktadır. Bebeklik dönemlerinde ise B ihtiyacının karşılanmasında B katkılı mamalar (ortalama %54) en iyi seçenektir (Anderson ve ark., 1994).

B elementi için WHO tarafından erişkinler için belirlenen günlük alım dozu 0,4 mg/kg'dır. Fakat Avrupa Birliği günlük alım dozunu 10 mg/kg olarak kabul etmektedir (WHO, 1998; EFSA, 2004). ABD İlaç, Besin ve Beslenme komitesi ise erişkinlerde tolere edilebilir maksimum seviyenin 20 mg/gün olduğu kabul etmiştir (Trumbo ve ark., 2001). Beslenme ve içme suyu yoluyla alınan B miktarının, coğrafi koşullar ve beslenme özellikleri göz önüne alındığında dahi 1-7 mg arasında olduğu ifade edilmektedir (Karadağ ve Türközü, 2014).

3.1. Bor toksisitesi

Borik asitin insanlarda ki öldürücü dozları oral yol ile alındığında 640 mg/kg, enjeksiyon ile alındığında 29 mg/kg deri yoluyla mazuziyette ise 8600 mg/kg'dır. Ölüme sebep olan doz yetişkinlerde 15-20 g/gün, çocuklarda 3-6 g/gün'dür (EPA, 2004; EFSA, 2004). İnsanlarda B'un 500 mg'dan fazla alındığı durumlarda bulantı ve kusma, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı, kaslarda

kasılma, deride kızarıklık, halsizlik, merkezi sinir sistemi bozuklukları, salgı bezlerinde fonksiyon bozuklukları meydana gelmektedir (Hunt, 1996; WHO, 1998; EPA, 2004; EFSA, 2004).

3.2. Bor metabolizması

B mineralinin uygun bir radyoizotopu olmaması B metabolizmasının açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Fakat elde edilen bilgiler borik asit, sodyum borat ve elementel borun seri bir şekilde absorbe edildiğini ve büyük miktarında idrar yoluyla atıldığı saptanmıştır. Vücuda diyet ile alınan elementel borun çoğu borik asit olarak damarlardan geçer ve bütün vücuda dağılır. Borik asit, birçok bor kompleksinin hidrolizi ile meydana gelir. Borik asit gastrointestinal sistemin pH'ını etkiler. B absorbe edildikten sonra, taşınır ve idrarla atılır. Taşınması boyunca, borik asit cis-hidroksil grupları içeren biyolojik maddelerle etkileşime girer (Gezmen-Karadağ ve Türközü, 2014; Vanderpool ve ark., 1994; Nielsen, 1997). Borik asitin hücreye alınmasının Na bağımlı borat taşıyıcı 1 vasıtasıyla ve pasif difüzyon ile gerçekleştiği tahmin edilmektedir (Murray, 1998; Park ve ark., 2005). Bunun yanında, B komplekslerinde B-O bağına kırmak için yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duyulduğundan bor komplekslerinin metabolize edilmeden atıldığı ifade edilmiştir (Murray, 1998). Bazı çalışmalar diyetle alınan B'nin yaklaşık olarak %84-85'inin idrar ile atıldığını gösterirken (Sutherland ve ark., 1999; Naghi ve Samman, 1997), bir başka araştırma ise metabolizmaya alım yolundan bağımsız olarak B'nin ilk 24 saat içinde %90'dan fazlasının atıldığını göstermiştir (Murray, 1998).

3.3. Bor ve embriyonik gelişim

B'nin embriyonik gelişim üzerine etkilerini tespit etmek için yapılan bir çalışmada Fort ve ark. (1999) B eksikliğinin *Xenopus laevis*'te yüksek düzeyde nekrotik yumurta ve anormal bağırsak gelişimine sebep olduğunu ortaya koyarak B'nin embriyonik gelişim ve çoğalma açısından önemli olduğunu ortaya koymuşlardır. Çiftleşmiş zebra balıklarında (*Danio rerio*) büyümenin ilk aşamalarında, B düzeyleri kritik düzeyde önem arz eder (Rowe ve Eckhert, 1999). B'nin embriyo HEX, NANOG ve OCT-3/4 genlerinin mRNA ekspresyonu ve fetal gelişim üzerine de etkili olduğu ve B'nin mRNA ekspresyonu, erken embriyonik genlerin ve protein seviyelerini incelenmiş ve

B elementinin fetal gelişim için gerekli olduğu kanaatine varılmıştır (İnce ve ark., 2018).

3.4. Bor ve artrit

1980'li yıllardan günümüze kadar B'nin artriti önleyebileceği veya ortadan kaldıracabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar B elementinin artritik durumları indükleyen madde enjeksiyonlarında inflamatuvar cevabı engelleyebildiği belirlenmiştir (Hunt ve Idso, 1999; Hunt, 2003).

Özellikle meyve ve sebzelerde bulunan ve doğal bir B kompleksi kalsiyum fruktoboratin hafif, orta ve şiddetli osteo artriti hafiflettiği belirlenmiştir (Milkovic ve ark., 2009).

3.5. Bor ve kemik

Farklı stres koşullarından bağımsız olarak B eksikliğinin kemik büyümesine zarar verdiği gösterilmiştir (Hunt ve ark., 1994). Daha sonra yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda bu kanıtları destekler niteliktedir. Farelerde dokuz hafta süreyle B yetersizliği, alveolar kemik oluşumunu bozmuştur (Gorustovich ve ark., 2008). B takviyesi uygulanan (3 mg/gün 10-20 gün) ortopedik olarak genişletilmiş sütür uygulanan tavşanlarda hem dental kemik oluşumunu desteklemiş hem de kemiklerin mineral yoğunluğunu artırmıştır (Uysal ve ark., 2009).

Kemik doku mühendisliği ile *in situ* kemik doku rejenerasyonunda kullanılan biyoaktif camlar B katkısı yapılarak modifiye edildiklerinde kemik oluşumunu artırmıştır. Kemik dokusu mühendisliği ve *in situ* kemik dokusu rejenerasyonu için kullanılan biyoaktif camlarla yapılan son çalışmalar, borun kemik oluşumu için faydalı olduğuna dair destekleyici kanıtlar sunmaktadır. Biyoaktif camlar bor içerecek şekilde modifiye edildiğinde kemik oluşumu artmaktadır (Gorustovich ve ark., 2006; Xie ve ark., 2009; Wu ve ark., 2011). Meydana gelen bu artışın yara ve doku mühendisliği açısından önemli olan anjiyogenez üzerindeki bir etkiden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür zira borosilikat biyoaktif cam bildircin embriyolarında anjiyogenezini artırmıştır (Durand ve ark., 2012).

Farelerde yüksek miktarlarda B ile beslenme sonucunda, femoral kırılma gücü ve kaval kemiğinin sıkıştırma gücü artmıştır (Hakki ve ark., 2010).

B mineralinin insanlarda kemik gelişimi ve kemik sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar ise sınırlıdır. Menopoz sonrası kadınlarda 3 mg/gün bor alınması östrojen etkisini artırmış ve buna bağlı olarak ta osteoporozu karşı olumlu etki göstermiştir (Nielsen ve ark., 1987; Kuru ve Yarat, 2017). Gerekli düzeyde B alımı, trabeküler kemik mikro yapısı ile kortikal kemik direncini destekler (Nielsen ve Stoecker, 2009).

3.6. Bor, merkezi sinir sistemi ve beyin

Beyin mineral seviyeleri B eksikliğinden etkilenmektedir (Yeşilbaş, 2008). Yetersiz B alımları kısa dönem hafıza kayıpları, dikkat eksiklikleri ile alginın bozulmasına sebep olur ve beyinde elektriksel aktiviteyi azaltır (Nielsen, 2000). Kontrollü diyetlerinde, yaklaşık 63 gün süreyle yaklaşık 0,25 mg B/2000 kcal sağlayan beslenme programdan sonra yaşlı erkek ve kadınlara B (3 mg/gün) verilmiş ve elektroensefalogramları (EEG) değişmiştir. B takviyesi alan grupta psikomotor becerilerde, dikkat düzeyinde ve kısa süreli hafızada gelişme görülmüştür (Penland, 1995; Penland 1998). B verilen ratların (3,0 mg/kg diyet), B eksikliği olan ratlara (0,1 mg/kg diyet) göre daha fazla hareketli olduğu bulunmuştur. Spontan aktivite değerlendirmesi yapıldığında, B eksikliği, yatay hareketlerin sayısında, mesafe ve sürede, ön girişler, kenar mesafesi ve dikey kırılmalar ile sıçramalarda azalmaya neden olmuştur (Nielsen ve Penland, 2006).

3.7. Bor ve immün sistem

Yapılan araştırmalar yeteri kadar alınan B'nin immün sistemi destekleyici bir etkisi olduğunu ve inflamatuvar dengenin sağlanmasında rol olarak enfeksiyon riskini düşürebileceğini göstermektedir (Nielsen, 2000). Çiftlik hayvanlarının diyetlerine B eklenmesi interferon-gama (IFN-) ve tümör nekroz faktörü (TNF-) seviyelerini artırmıştır (Bhasker ve ark., 2016). B takviyesi, fizyolojik talebin arttığı durumlarda periparturient süt ineklerinde metabolik bozuklukları serum Ca seviyelerini artırarak önler (Kabu ve ark., 2014). Farklı organizmaların bünyesinde B takviyesi yapılması T hücreleri ve

doğal öldürücü (NK) hücrelerin artması ile belirgin immun-stimulan etki yaratmıştır (Khaliq ve Juming 2018). B'nin devekuşunun bağışıklık sistemi dokularında da önemli bir fonksiyona sahip olduğu bilinmektedir (Xiao ve ark., 2015). Devekuşunun içme suyuna 80 mg/L borik asit eklenmesinin, Foxn1 ekspresyonunu uyararak timüsün büyüme ve gelişmesini desteklemiştir (Xiao ve ark., 2015). Farklı bir araştırma ise ratlarda düşük konsantrasyonlarda alınan B supplemetinin IL-2 ekspresyonunu ile CD4+/CD8+ hücre oranını önemli düzeyde desteklemiştir (Jin ve ark., 2017).

Postmenapozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada B takviyesi verilen grupta B supplementi almayan gruba göre beyaz kan hücreleri ile polimorf nükleer lökosit seviyeleri artış gösterirken lenfosit düzeyleri düşük bulunmuştur (Nielsen ve Penland, 1999). Farklı bir çalışmada ise 3mg/gün ve 0.25mg/gün B takviyesi içeren diyetlerden sonra yüksek konsantrasyonda B alan gruptaki deneklerin beyaz kan hücreleri diğer gruba göre daha fazla bulunmuştur (Naghii, 1999).

3.8. Bor ve diğer mineraller

B, Ca, Mg ve P'nin emilimini artırarak atılımını minimize eder. B ve Ca arasındaki sinerji her iki mineralin benzer sistemler üzerine etkili olmasıyla alakalıdır. B, Ca metabolizmasında hayati bir ortak gibidir ve osteoporoz insidansında çok önemli fonksiyonlara sahiptir (Miggiano ve Gagliardi, 2005). Buna ek olarak, B, Ca ve Mg düzeylerini artırarak kireçlenmenin önüne geçer (Hunt, 1994). Dahası, B'nin bu özelliklerinden faydalanmak için süt ineklerinde karaciğer yağlanması, hipokalsemi ve hipomagnezeminin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Kabu ve Civelek, 2012). Kuzuların diyetlerine B eklenmesi ile Ca eksikliğinden kaynaklanan metabolik bozukluk ve problemler iyileştirilmiştir (Bhasker ve ark., 2017). Ayrıca ratların K'dan kıt diyetlerine B takviyesi yapıldığında vücut yağının korunmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Hunt, 1994). Diyetle 30 ve 60 ppm B alınmasının Ca ve P eksikliği olan diyetlerle beslenen piliçlerde ağırlık artışını destekler (Bozkurt ve ark., 2012).

Bu bilgilerin ışığında B mineralinin Ca, Mg ve P gibi minerallerin metabolizmasının desteklenmesinde önemli bir role sahip olduğu düşünülebilir.

3.9. Bor ve hormon aktivitesi

B'nin östrojen, progesteron, tiroid ve insülin hormonlarının üzerine pozitif etkiye sahiptir. Farklı çalışmalar B elementinin hormon regülasyonunda etkili olduğunu göstermektedir (Armstrong ve Spears, 2001). Adiposit hücrelerince salgılanan ve vücudun yağ miktarını merkezi sinir sistemine aktaran leptin hormonudur (Bartha ve ark., 2005; Zieba ve Amstalden, 2005). Ratlar üzerine yapılan bir çalışmada yüzme egzersizi ve ovariectominin leptin konsantrasyonunda düşüşe laktat seviyelerinde ise artışa sebep olduğu fakat 2mg/kg/gün B uygulamasının egzersizin neden olduğu laktat miktarını düşürdüğü gösterilmiştir (Yazıcı ve ark., 2008). Borik asitin T3 salınımını artırırken, T4 üzerine herhangi bir etkisi olmadığı yapılan diğer bir çalışma ile ortaya konmuştur (Küçük Kurt ve ark., 2013). İnsülin üzerine yapılan çalışmalarda ise B takviyesinin insülin ile eş zamanlı olarak leptin salınımını da azalttığı bulunmuştur (Küçük Kurt ve ark., 2013). Ayrıca diyetle alınan 0,2 veya 2 mg B/kg takviyelerin Mg ve Vit D'den bağımsız olarak insülin seviyesini düşürmüştür (Bakken ve Hunt, 2003).

Steroid hormonlar üzerine B etkisi incelendiğinde B katkısının hormon seviyelerinde artışa sebep olduğu gözlenmektedir. Ovariectomize ratların diyetlerine 5mg/kg B eklendiğinde 17-östradiol takviyesinin kemikler üzerindeki etkisini önemli miktarda artırmıştır (Hu ve ark., 2014). Kurbağalarda B eksikliği ile indüklenmiş eksik oosit olgunlaşması, progesteron takviyesi ile uyarılamamıştır. Progesteron, B eklenmiş olan diyetle beslenen dişi oositlerinde germinal vezikül parçalanmasını tetiklemiştir (Fort ve ark., 1999).

3.10. Bor ve üreme sistemi

B'nin seks steroid hormon mekanizmasının hidrosilasyon basamağı üzerinde etkilidir ve kadın ile erkeklerde hormon düzeylerini artırmaktadır. B'nin seks steroid hormon mekanizmasının hidrosilasyon basamağında etki göstererek erkeklerde ve kadınlarda hormon düzeylerinde bir artışa sebep olmuştur (Kuru ve Yarat, 2017; Naghii ve ark., 2011). Menopozlu kadınların yedi hafta 3 mg/kg sodyum borat takviyesi verilerek hormon düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada testosteron ve 17-betaöstradiol düzeylerinin önemli artış gösterdiği saptanmıştır (Nielsen ve ark., 1987). B'nin sperm kalitesi

üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar olduğu gibi ilginç olarak B'nin doğacak çocuğun cinsiyeti üzerine muhtemel etki potansiyeli de araştırılmıştır. B maruziyetinin X:Y oranını etkilediği tespit edilmiştir (Robbins ve ark., 2008). Çin'de yapılan bir araştırmada B sanayisinde çalışan fakat farklı maruziyet düzeylerine sahip olan 146 işçinin B maruziyetleri hesaplanmış, kan düzeyleri belirlenerek sperm miktarları analiz edilmiş ve X:Y oranlarında düşme olduğu görülmüştür (Robins ve ark., 2008; Hamlacı ve ark., 2017). Bu sonuçlar da önceki araştırmalarda iddia edilen B maruziyetinde kız bebek doğumundaki artışa paraleldir (Saylı ve ark., 1998).

3.11. Bor ve antioksidan özellikleri

B'nin metabolizmadaki farklı dokuların yaşam döngüsündeki biyolojik rolünü anlamak için birçok araştırma yapılmıştır. B'nin insan ve hayvan sağlığını olumlu olarak etkileyen bir çok özelliğe sahip olduğu böylece kanıtlanmıştır. B'nin farklı dokularda meydana gelen enflamasyon ve oksidatif stres modülasyonundaki rolü bilinmekte sonuç olarak ta kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların şiddetini etkilemektedir (Nielsen, 2009).

Birçok araştırma B'nin antioksidan özelliğini göstermiştir. B antioksidan etkisini metabolizmanın glutatyon düzeylerini artırarak ve reaktif oksijen türlerini inhibe ederek gösterir (Ince ve ark., 2014). Bunun yanında, düşük dozlarda uygulanan B bileşikleri antioksidan enzim seviyelerini artırmıştır (Turkez ve ark., 2007). B 6-fosfolukonat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek lökositlerdeki serbest oksijen radikallerini azaltır (Kurtoğlu ve ark., 2018). B'nin fizyolojik özellikleri antioksidan özellikleri geliştirmek için SOD izoenziminin mRNA ekspresyon seviyelerini düzenleyebilir. Borun potansiyel fizyolojik özelliği, antioksidan ve immün fonksiyonları geliştirmek için biyokimyasal ve moleküler seviyelerde her iki SOD izoenziminin mRNA ekspresyon seviyelerini düzenleyebilir ve artırabilir (Bhasker ve ark., 2017). Lityummetaborat dihidrat kompleksi, potasyum tetraborat ve sodyumborata insan kan kültürlerinde, düşük dozlarda total antioksidan kapasiteyi artırmıştır (Çelikezen ve ark., 2016; Çelikezen ve ark., 2014; Çelikezen ve ark., 2015).

3.12. Bor ve antimikrobiyal özellikleri

Bakteriler tarafından sentezlenen Boromycin, Aplasmomycin ve Tartrolone B ihtiva eden antibiyotiklerdir. Boromycin'in HIV-1 replikasyonu ile DNA, RNA ve protein sentezini güçlü bir biçimde inhibe etme yeteneğine sahiptir. Boromycin'in HIV'e karşı bu önemli etkisi sebebiyle B'nin gelecekte AIDS tedavisinde önemli bir yeri olacaktır (Hutter ve ark., 1967; Kohno ve ark., 1996; Pache ve Zahner; 1969). Antimikrobiyal özelliğe sahip borik asitin kinolin esterlerinden AN0128, atopik dermatitis tedavisinde kullanılmaktadır (Baker ve ark., 2006). Organo bor bileşiklerinin oral yolla alındığında ilaç direncine sahip *Candida albicans* ve *Candida glabrata* ya karşı etki göstermiştir. (Larsen ve ark., 2018). Ayrıca, ammonyum borat, lityum metaborat dihidrat, ve potasyum tetraboratın antimikrobiyal etkileri yakın zamanda yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (Çelikezen ve Şahin, 2023)

4. Sonuç

B şüphesiz bitki, insan ve hayvan sağlığı için önemli bir iz elementtir. B kimyasal yapısının kazandırdığı avantaj ile metabolizmanın sağlıklı bir şekilde devam etmesine çok yönlü katkılar sağlamaktadır. Fakat B'nin insanlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sınırlı olması B kullanımı önündeki en önemli engellerden biridir. B'nin düşük dozlarda faydalı olduğu hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bunun yanında, yakın zamanda yapılan çalışmalar literatürdeki önceki verileri desteklemektedir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler B'nin etkili dozlarda kullanımı için rehberlik edebilir. Ancak, diyet alanında henüz araştırılması gereken bir çok husus bulunmaktadır. B metabolizmasında etkili mekanizmaların ortaya çıkarılması için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. Kaynaklar

- Anderson, D.L., Cunningham, W.C., & Lindstrom, T.R. (1994). Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, CL, and NaCl in foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 7: 59-82.
- Argust, P. (1998). Distribution of boron in the environment. *Biological Trace Element Research*, 66:131–143.
- Armstrong, T.A., & Spears, J.W. (2001). Effects of dietary boron on growth performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows. *Journal of Animal Science*, 79: 3120-3127
- Aytop, H., Ates, Ö, Dengiz, O., Yılmaz, C.H., & Demir, Ö.F., (2023). Environmental, ecological and health risks of boron in agricultural soils of Amik Plain under Mediterranean conditions. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*, 37(6): 2069–2081.
- Baker, S.J., Akama, T., Zhang, Y.K., Sauro, V., Pandit, C., Singh, R., Kully, M., Khan, J., Plattner, J.J., Benkovic, S.J., Lee, V., & Maples, K.R. Identification of a novel boron-containing antibacterial agent (AN0128) with anti-inflammatory activity, for the potential treatment of cutaneous diseases. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 1;16(23): 5963-5967.
- Bakken, N.A., & Hunt, C.D. (2003). Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *Journal of Nutrition*, 133: 3577–3583.
- Bartha T., Sayed-Ahmed, A., & Rudas P. (2005). Expression of leptin and its receptors in various tissues of ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*, 29: 193-202.
- Benderdour, M., Bui-Van, T., Dicko, A., & Belleville, F. (1998). In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 12(1): 2-7.
- Bhasker, T.V., Gowda N.K.S., Pal D.T., Bhat S.K., Krishnamoorthy, P., Mondal, S., & Verma A.K. (2017). Influence of boron supplementation on performance, immunity and antioxidant status of lambs fed diets with or without adequate level of calcium. *PLoS One*, 12(11), e0187203

- Bhasker, V.T., Gowda, N.K.S., Mondal S., Krishnamoorthy, P., Pal, D.T., Mor, A., Karthik Bhat, S., & Pattanaik, A.K. (2016). Boron influences immune and antioxidant responses by modulating hepatic superoxide dismutase activity under calcium deficit abiotic stress in Wistar rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 36:73-79
- Bolan, S., Wijesekara, H., Amarasiri, D., Zhang, T., Rag'alyi, P., Brdar-Jokanovi'c, M., R'ek'asi, M., Lin, J.Y., Padhye, L.P., Zhao, H., Wang, L., Rinklebe, J., Wang, H., Siddique, K.H.M., Kirkham, M.B., & Bolan, N.(2023). Boron contamination and its risk management in terrestrial and aquatic environmental settings. *Science of The Total Environment*, 164744.
- Bozkurt, M., Kuçukyılmaz, K., Çatlı, A.U., Çınar M., Çabuk, & M., E. Bintaş. (2012). Effects of boron supplementation to diets deficient in calcium and phosphorus on performance with some serum, bone and fecal characteristics of broiler chickens. *Asian-Australasian Journal of Animal Science*, 25:248-255.
- Brdar-Jokanovi'c, M. (2020). Boron toxicity and deficiency in agricultural plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1424.
- Cui, Y., Winton, M.I., Zhang, Z.F., Rainey, C., Marshall, J., De Kernion, J.B., & Eckhert C.D. (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncology Reports*, 11(4): 887-892.
- Çelikezen, F.Ç., Turkez, H., Togar, B., & Izgi, M.S. (2014). DNA damaging and biochemical effects of potassium tetraborate. *EXCLI Journal*, 30(13):446-50.
- Çelikezen, F.Ç., Turkez, H., & Aydın E. (2015). The antioxidant and genotoxic activities of Na₂B₄O₇·10H₂O in vitro. *Fresenius Environmental Bulletin*, 24:947-953.
- Çelikezen, F.Ç., Toğar, B., Özgeriş, F.B., İzgi M.S., & Türkez, H. (2016). Cytogenetic and oxidative alterations after exposure of cultured human whole blood cells to lithium metaborate dehydrate. *Cytotechnology* 68: 821–827.
- Çelikezen, F.Ç., & Şahin, İ.H. (2023). Investigation of antimicrobial effects of some boron compounds. *Bitlis Eren University Journal of Science*, 12(3): 591-595.

- Devirian, A.T., & Volpe, L.S. (2003). The physiological effect of dietary boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(2): 219-231.
- Devlet Planlama Teşkilatı (DPT). (2001). Madencilik özel ihtisas komisyonu raporu, Devlet Planlama Teşkilatı, Ankara.
- Durand, L.A.H., Vargas, G.E., Romero, M., Mesones, R.V., Lopez, M.P., Boccaccini A.R., & et al. (2012). Angiogenic potential of borosilicate bioactive glass ionic dissolution products. In: COLAOB – The 6th Latin American congress of artificial organs and biomaterials.
- European Food Safety Authority (EFSA).(2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (sodium borate and boric acid). *The EFSA Journal*. 80:1-22.
- Fort, D.J., Stover, E.L., Strong, P.L., Murray, F.J., & Keen, C.L. (1999). Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in *Xenopus laevis*. *Journal of Nutrition*, 129: 2055–2060.
- Garrett, D. (1998). Borates: Handbook of deposits, processing, properties and use. San Diego Academic Press.
- Gezmen-Karadağ, M., & Türközü, D. (2014). Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2): 770-85.
- Gorustovich, A.A., López, J.M.P., Guglielmotti, M.B., & Cabrini, R.L. (2006). Biological performance of boron-modified bioactive glass particles implanted in rat tibia bonemarrow. *Biomedical Materials*, 1:100–1005.
- Gorustovich, A.A., Steimetz, T., Nielsen, F.H., & Guglielmotti, M.B. (2008). A histomorphometric study of alveolar bone modeling and remodeling in mice fed a boron-deficient diet. *Archives of Oral Biology*, 53:677–82.
- Gregory, S., & Kelly, N.D. (1997). Boron: A review of its nutritional interactions and therapeutic uses. *Alternative Medicine Review*, 2: 48-56.
- Hakki, S.S., Bozkurt, B.S., & Hakki, E. (2010). Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24:243–50.

- Hamlacı, Y., Yılmaz, B., & Özerdoğan, N. (2017). The impact of working life on men's reproductive health. *Androloji Bülteni*, 19(1):16-22.
- Hegsted, M., Keenan, M.J., Siver, F., & Wozniak, P. (1991). Effect of boron on vitamin d deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 28:243-255.
- Helvacı, C. (2017). Borate deposits: an overview and future forecast with regard to mineral deposits. *Journal of Boron*, 2:59–70.
- Hu, Q., Shenghe, Li., Enmei, Q., Zhongtao, T., Erhui, J., Guangming, J., & Youfang, G. (2014). Effects of boron on structure and antioxidative activities of spleen in rats. *Biological Trace Element Research*, 158: 73-80.
- Hunt, C.D. (1994). The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. *Environmental Health Perspectives*, 102:35-43.
- Hunt, C.D. (1996). Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 9: 185-213.
- Hunt, C.D. (2003) Dietary boron: an overview of the evidence for its roles in immune function. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 16: 291–306.
- Hunt, C.D., & Idso, J.P. (1999). Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 12:221–233.
- Hunt, C.D., Herbel, J.L., & Idso, J.P. (1994). Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutriture on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 9:171–81.
- Hutter R., Keller-Schierlein, W., Kneusel F., Prelog V., Rodgers, G.C. Jr., Suter, P., Vogel G., Voser W., & H. Zahner. (1967). Zahner Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, *Helvetica Chimica Acta*, 50:1533-1539.
- Ince, S., Erdogan, M., Demirel, H.H., Ağca, Y., Dal, G., & Uguz, C. (2018). Boron enhances early embryonic gene expressions and improves fetal

- development of rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50:34-46.
- Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H.H., Acaroz, D.A., Akbel, E., & Cigerci I.H. (2014). Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere*, 108: 197-204.
- Jin, E., Li, S., Ren, M., Hu, Q., Gu, Y., & Li, K. (2017). Boron affects immune function through modulation of splenic T lymphocyte subsets, cytokine secretion, and lymphocyte proliferation and apoptosis in rats. *Biological Trace Element Research*, 178: 261-275.
- Kabata-Pendias, A. (2010). Trace Elements of Soils and Plants, fourth ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, 28–534.
- Kabu, M., Civelek T., & Birdane, F.M. (2014). Effects of boron, propylene glycol and methionine administration on some hematological parameters in dairy cattle during periparturient period. *Veterinarski Arhiv*, 84:19-29.
- Kabu, M., & Civelek, T. (2012). Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Revue De Medecine Veterinaire*, 84: 19-29
- Karadağ, M., & Türközü, D. (2014). Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3: 770-785.
- Khaliq, H., Juming, Z., & Ke-Mei P. (2018). The physiological role of boron on health. *Biological Trace Element Research*, 1–21.
- Kistler, R.B., & Helvacı, C. (1994). Boron and Borates. Industrial Minerals and Rocks, 6 th Edition, Society of Mining, Metallurgy and Exploration Inc.
- Kohno, J., Kawahata, T., Otake, T., Morimoto, M., Mori, H., Ueba, N., Kinumaki, A., Komatsubara, S., & Kawashima, K. (1996). Boromycin, an anti-HIV antibiotic. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 60:1036-1037.
- Kucukkurt, I., Akbe, E., Karabağ, F., & Ince, S. (2013). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 31:255-260.
- Kurtoğlu, V., Kurtoğlu, F., & Akalin, P.P. (2018). The effects of various levels of boron supplementation on live weight, plasma lipid

- peroxidation, several biochemical and tissue antioxidant parameters of male mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 49:146-150.
- Kuru, R., & Yarat, A. (2017). Boron and a current overview of its effects on health. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(3):107-114.
- Larsen, B., Petrovic, M., & De Seta, F. (2018). Boric acid and commercial organoboron products as inhibitors of drug-resistant candida albicans. *Mycopathologia*, 183(2):349-357.
- Loenen, W.A.M. (2006). S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of every-thing? *Biochemical Society Transactions*, 34: 330–333
- Meacham, S.L., & Hunt, C.D. (1998). Dietary boron intakes of selected populations in the United States. *Biological Trace Element Research*, 66: 65-78.
- Miggiano G.A., & Gagliardi L. (2005). Diet, nutrition and health. *La Clinica Terapeutica*, 156: 47-56
- Miljkovic, D., Scorei, R.I., Cimpoiu, V.M., & Scorei, I.D. (2009). Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *Journal of Dietary Supplements*, 6:211–226.
- Murray, F.J. (1998). A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biological Trace Element Research*, 66: 331-341.
- Naghii, M.R.(1999). The significance of dietary boron, with particular reference to athletes. *Nutrition and Health*, 13(1):31-37.
- Naghii, M.R., & Samman, S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biological Trace Element Research*, 56: 273-86
- Naghii, M.R., Mofid, M., Asgari, A.R., Hedayati, M., & Daneshpour, M.S. (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25(1):54-58.
- Nejad S.A.G., & Etesami H. (2020). The importance of boron in plant nutrition Rupesh Deshmukh, Durgesh K. Tripathi, Gea Guerriero (Eds.), *Metalloids in Plants: Advances and Future Prospects* (first ed.), John Wiley & Sons Ltd.

- Nielsen, F., & Penland, J.(1999). Boron supplementation of peri menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 12: 251-261.
- Nielsen, F.H. & Stoecker, B.J. (2009). Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23(3): 195-203.
- Nielsen, F.H. (1997). Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil*, 193(1-2): 199-208.
- Nielsen, F.H. (2000). The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle. *Nutrition*. 16(7-8): 512-514.
- Nielsen, F.H. (2019). Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23: 204-213.
- Nielsen, F.H., & Penland, J.G. (2006). Boron deprivation alters rat behavior and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutritional Neuroscience*, 9:105-12.
- Nielsen, F.H., Hunt, C.D., Mullen, L.M., & Hunt, J.R. (1987). Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB Journal* 1(5):394-397.
- Pache, W., & Zahner, H. (1969). Metabolic products of microorganisms. 77. Studies on the mechanism of action of boromycin. *Archives of Microbiology*, 67:156-165.
- Park, M., Li, Q., Shcheynikov, N., Muallem, S., Zeng, W. (2005). Borate transport and cell growth and proliferation. Not only in plants. *Cell Cycle*, 4: 24-26.
- Penland, J.G. (1995). Quantitative analysis of EEG effects following experimental magnesium and boron deprivation. *Magnesium Research*, 8:341-58.
- Penland, J.G. (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biological Trace Element Research*, 66:299-317.
- Rainey, C., Nyquist, L., Christensen, R.E., Strong, P.L., Culver, B.D., & Coughlin, J.R. (1999). Daily boron intake from American diet. *Journal of The American Dietetic Association*, 99:335-340.

- Rainey, C.J., & Nyquist, L.A. (1998). Multicountry estimation of dietary boron intake. *Biological Trace Element Research*, 66: 79-86.
- Robbins, W.A., Wei, F., Elashoff, D.A., Wu, G., Xun, L., & Jia, J. (2008). Y:X sperm ratio in boron exposed men. *Journal of Andrology*, 8;29(1):115-21.
- Rowe, R.I., & Eckhert C.D. (1999). Boron is required for zebrafish embryogenesis. *Journal of Experimental Biology*, 202:1649-1654.
- Rudnick, R.L., & Gao, S. (2003). Composition of the continental crust. In: Holland, H.D., Turekian, K.K. (Eds.), *Treatise on Geochemistry*. Elsevier, Amsterdam.
- Sayli, B.S., Tüccar, E., & Elhan, A.H. (1998). An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. *Reproductive Toxicology*, 12(3): 297-304.
- Sutherland, B., Woodhouse, L.R., Strong, P., & King, J.C. (1999). Boron balance in humans. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 12: 271-284.
- Trumbo, P., Yates, A.A., Schlicker, S., & Poos, M. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics*, 101: 294-301.
- Turkez, H., Geyikoglu, F., Mokhtar, Y.I., & Togar, B. (2012). Eicosapentaenoic acid protects against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin- induced hepatic toxicity in cultured rat hepatocytes. *Cytotechnology*, 64:15-25.
- Turkez, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keles S., & Ozkan, A. (2007). Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences* 62:889-896
- Ulusik, I., Karakaya, H.C., & Koç, A. (2018). The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45:156-162.
- United States Environmental Protection Agency (EPA).(2004). Toxicological Review of Boron and Compounds (CAS No. 7440-42-8). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). *EPA 635/04/052*. 2004. p.131.

- Uysal, T., Ustidal, A., Sonmez, M.F., & Ozturk, F. (2009). Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *The Angle Orthodontist*, 79:984–90.
- Vanderpool, R.A., Hoff, D., & Johnson, P.E. (1994). Use of inductively coupled plasma-mass spectrometry in boron-10 stable isotope experiments with plants, rats and humans. *Environmental Health Perspectives*, 102(7): 13–20.
- World Health Organisation (WHO). (1996). Trace elements in human nutrition and health. *Boron*, 175-179.
- World Health Organization (WHO). (1998). Boron. Environmental health criteria. No. 204. A WHO monograph., 201 p., Geneva-Switzerland.
- Wu, C., Miron, R., Sculean, A., Kaskel, S., Doert, T., Schulze, R., & Zhang, Y. (2011). Proliferation, differentiation and gene expression of osteoblasts in boron-containing associated with dexamethasone delivery from mesoporous bioactive glass scaffolds. *Biomaterials*, 32:7068–7078.
- Xiao, K., Ansari, A.R., Rehman, Z.U., Khaliq, H., Song, H., Tang, J., & Peng, K.M. (2015). Effect of boric acid supplementation of ostrich water on the expression of Foxn1 in thymus. *Histology and Histopathology*, 30: 1367-1378.
- Xie, Z., Liu, X., Jia, W., Zhang, C., Huang, W., & Wang, S. (2009). Treatment of osteomyelitis and repair of bone defect by degradable bioactive borate glass releasing vancomycin. *Journal of Controlled Release*, 139:118–26.
- Yazici, Z., Kaya, Y., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., & Oztekin, E. (2008). The effects of boron administration on plasma leptin and lactate levels in ovariectomized rats which had acute swimming exercise. *Neuroendocrinology Letters*, 28: 811-814.
- Yeşilbaş D. (2008). The use of boron in animal nutrition. *Uludağ University Journal of The Faculty of Veterinary Medicine*, 27(1-2): 61-68.
- Yiğitbaşıoğlu, H. (2004). Türkiye için önemli bir maden: Bor. *Coğrafya Bilimler Dergisi*, 2(2): 13-25.
- Zieba, D.A., Amstalden, M., & Williams, G.L. (2005). Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. *Domestic Animal Endocrinology*, 29:166-185.

BÖLÜM 5

ÇİNKO

Doç. Dr. Ümit ŞENGÜL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431502>

¹ Giresun Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Bölümü
Giresun, Türkiye. usengul555@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1460-2603

1. GİRİŞ

Çinko mavimsi beyaz renkte, oldukça yumuşak bir metaldir. Periyodik tablodaki IIB grubu elementi olan çinkonun atom numarası 30, atom kütlesi 65,38 g/mol dür. Yoğunluğu 7,14 g/cm³tür olup, diğer IIB grubu elementlerinden Hg ve Cd dışında 419,6 °C' lik erime noktası ile en düşük erime noktasına sahip geçiş metalidir (Brugger, 2016). Çinko yeryüzünde en çok bulunan 23. elementtir. Çinkonun 64 Zn (%48,63), 66 Zn (%27,90), 67 Zn (%4,90), 68 Zn (%18,75) ve 70 Zn (%0,62) olmak üzere 5 izotopu bulunmaktadır. Çinko; halojenürler, sülfatlar, nitratlar, formatlar, asetatlar, tiosiyanatlar, perkloratlar, fluosilikatlar, siyanürler, alkali metal çinko asitleri ve Zn-amonyak tuzları dahil olmak üzere çok sayıda çözünür tuz; Zn-amonyum fosfat, Zn hidroksit ve Zn karbonat dahil olmak üzere az çözünen bileşikler ve bir dizi çözünür ve çözünmez organik kompleks oluşturur (Broadley ve ark., 2007).

Vücutta demirden sonra en bol bulunan ikinci element olan çinko hücre içinde en fazla bulunan metaldir (Kogan ve ark., 2017). Çinko ismi, kökeni bilinmeyen Alman zinkinden türemiş olup, ilk kullanımı tarih öncesi çağlarda, yaraları ve ağrılı gözleri iyileştirmek için kullanılmış ve pirinç alaşımı yapılmıştır. 1374 tarihinde çinko bir metal olarak kabul edilmiştir (NCBI, 2023). İlk olarak 1869'da *Aspergillus niger* mantarında çinkonun büyümedeki temel rolü keşfedilmiştir. 1920'li yıllarında insan dokularındaki varlığı bulunmuş ve bulunma nedeninin çevresel olumsuzluklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı tartışılmıştır. Daha sonra dokularındaki çinko derişimleri, 1926'da Boston'daki Harvard Halk Sağlığı Okulu'ndaki araştırmacılar tarafından ölçülmüş ve çinkonun endojen olarak mevcut olduğu ve biyolojik işlevlerde önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür (Maret, 2013). 1933'te yapılan fare deneyleri, çinkonun farelerin büyümesinde etkin olduğunu göstermiştir (Prasad, 2013). 1939'da karbondioksit ve suyun bikarbonat ve protonlara hızlı dönüşümünden sorumlu olan eritrosit karbonik anhidraz enziminin, enzimatik aktivite için çinkoya ihtiyaç duyduğunun keşfi, çinkonun biyokimyasal alanda önemli bir keşfidir. Bir başka dönüm noktası niteliğindeki keşif, proteinlerin nükleik asitlerle etkileşimine izin veren, yüksek oranda dönüştürülmüş bir dizi olan, proteinlerdeki “çinko parmak alanı”dır (Kogan ve ark., 2017).

Birinci sıradaki geçiş metalleri ve IIB grubu metalleri birçok enzim ve proteinin biyolojik süreçlerinde çeşitli rol oynarlar ve bu elementlerden biyolojide en yaygın kullanılanı çinkodur (Dhawan ve Chadha, 2010). Çinko tüm canlılar için gerekli bir mineraldir. Yaklaşık 300 enzimin fonksiyonu için gereklidir ve karbonik anhidraz, oksidoredüktaz, transferazlar, alkol dehidrojenaz ve alkalın fosfataz gibi çok sayıda metaloenzim üzerinde katalitik ve katalitik olmayan etkilere sahiptir (Muhammed ve Vadstrup, 2014). Protein ve DNA sentezinde, bağışıklık fonksiyonunun, yaraların iyileşmesinin, hücre sinyallemesinin ve bölünmesinin artırılmasında önemli etkiye sahiptir (Smolin ve Grosvenor, 2016). Çinko ayrıca hamilelik, bebeklik, çocukluk ve ergenlik döneminde sağlıklı büyüme ve gelişmeyi destekleyen (Castillo-Duran ve ark., 2003) ve tat alma duyusunda rol oynayan elzem bir elementtir (Mac Donald, 2000).

Vücuttaki toplam çinko miktarı kadınlarda yaklaşık 1,5 gram, erkeklerde ise 2,5 gramdır (Products Nutrition, 2014). Vücudun hemen hemen her yerinde bulunan çinkonun; %85'i kas ve kemiklerde, %11'i deri ve karaciğerde, geri kalanı ise diğer dokularda depolanır (Ullah ve ark., 2023). İnsan dokularındaki çinko içeriği Tablo 1'de sunulmuştur (Rutter ve ark., 2015).

Tablo.1 Çeşitli insan dokularındaki toplam çinko derişimleri

Doku	Çinko derişimi, doku başına ıslak ağırlık ($\mu\text{g/g}$)
Pankreas	140
Kemik	100
Karaciğer	58
Böbrek	55
Kas	51
Deri	32
Kalp	23
Beyin	11

Çinkonun en zengin besin kaynakları arasında istiridy ve et (örn. sığır eti, dana eti, domuz eti ve kuzu eti) yer alırken, balık, ayçiçeği çekirdeği ve

peynir gibi bazı yiyeceklerde de önemli düzeyde çinko bulunur (Cardiano ve ark., 2017). Tablo 2. de bazı gıdaların çinko içerikleri verilmiştir (Rasmussen ve Johnson, 2013).

Tablo 2. Bazı gıdalardaki çinko miktarları

Gıda	Ölçü	Miktarı (mg)
Kavrulmuş Badem	28 g	0,9
Fırınlanmış fasulye	1/2 bardak (127g)	0,9
Pişmiş sığır eti	85 g	1,0
Kaju	28 g	1,6
Pişmiş tahıllar	1 fincan (100 g)	0,6
Kaşar peyniri	28 g	0,9
Pişmiş tavuk	85 g	1,8
Leblebi	1/2 su bardağı (82 g)	1,3
Mısır gevreği	1 su bardağı (28 g)	0,3
Pişmiş yengeç	85 g	4,7
Süt	1 bardak (244 g)	1,2
Pişmiş istiridye,	3 orta boy (75 g)	24,9
Yer fıstığı	28 g	0,9
Pişmiş hindi	85 g	3,8
Yoğurt	1 bardak (227 g)	1,8
Yumurta	1 büyük yumurta	0,6

2. Çinko eksikliği

İnsanlarda çinko (Zn) eksikliği, dünya çapında yaklaşık iki milyar insanı etkileyen, küresel bir sağlık sorunudur. Bu durum daha çok, dünya

çapında Zn eksikliği olan tahıl ve sebzelerin yetersiz tüketiminden kaynaklanmaktadır (Hussain ve ark., 2022). Çinko eksikliği, daha çok gelişmekte olan bölgelerde yetersiz beslenmeye bağlı olarak yaygın olarak görülen bir durum olup, gelişmiş bölgelerde yaşlanma ve birçok kronik hastalıkla da ilişkilidir (Maxfield ve ark., 2023). Gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği, sağlık sorunlarında beşinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü çinkoyu ishal tedavisi için temel bir ilaç olarak kabul etmektedir. 2004 yılında çinko eksikliği nedeni ile Afrika'da 260.000 ve Asya'da 182.000'den fazla ölüm gerçekleşmiştir. 6 ay-5 yaş arasındaki çocukların sıtmadan ölümlerinin %10,4'ünün, ishalden ölümlerinin %14,4'ünün ve pnömoniden ölümlerinin %6,7'sinin nedeni çinko eksikliğidir (Rabinovich ve Smadi, 2023).

Çinko eksikliği görülen bireylerde; yeme bozukluğu, iştah kaybı, koku ve tat alma bozuklukları ve diğer semptomlar gözlenir ve bağışıklık sistemini etkileyerek damar sertliği ve anemiyi tetikler. Yara iyileşmesinde bozulma, saçkıran, ishal, büyüme geriliği, doğuştan anormallikler ve kanama bozuklukları ile bağışıklık ve sinir sisteminin işlev bozukluğu çinko eksikliğinde görülen hastalıklardır (Mammadova ve Braun, 2019). Aynı zamanda gastrointestinal bozukluklar, böbrek hastalıkları, orak hücreli anemi, alkolizm, bazı kanser türleri, AIDS, yanıklar, yaşlanma ve diğerleri gibi birçok hastalığa da eşlik etmektedir. Gebe kadınlarda çinko eksikliği fetal beyin hücrelerinin azalmasına neden olabilir ve gelişimlerini etkileyebilir. Çocuklarda görülen çinko eksikliği, fiziksel ve zihinsel gelişimi ve üreme sistemi sağlığını engelleyebilir. Yetişkin erkeklerde çinko eksikliği prostat büyümesine yol açarak üreme fonksiyonunu ve doğurganlığı etkileyebilir (Chasapis ve ark., 2012). Uzun süreli çinko eksikliğinin sık enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi, büyüme geriliği, yeme bozukluğu, anemi, fotofobi, cinsel hormonların yetersizliği, gecikmiş ergenlik ve zihinsel durum değişikliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Kumar ve ark., 2012). Bu semptomların çoğu, çinkonun çoğalma, farklılaşma, apoptoz, gen transkripsiyonu ve mitojenik sinyal yollarının düzenlenmesi de dahil olmak üzere sinyal verme üzerindeki etkisiyle açıklanmaktadır (Wessels ve ark., 2021).

2.1. Çinko eksikliğinin belirtileri

Hafif, orta ve şiddetli çinko eksikliği belirtileri birbirinden farklıdır. İnsanlarda hafif çinko eksikliğinin tetiklendiği çalışmalarda görülen semptomlar, kilo kaybı, sperm azlığı, S-testosteron seviyesinin azalması ve kandaki amonyum konsantrasyonunun artmasıdır. Gebe kadınlarda hafif çinko eksikliği, artan anne morbiditesi, anormal tat alma duyusu, etkisiz doğum ve artan kanama eğilimi ile ilişkilidir ve fetus etkilenebilir. Orta derecede çinko eksikliği büyüme geriliğine, cinsiyet hormonların yetersizliğine, pürüzlü cilde, uyuşukluğa, iştah azalmasına ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olabilir. Şiddetli çinko eksikliği püstüler dermatite (enteropatik akrodermatitli hastalarda da görülür), saç dökülmesine, ishale, kilo kaybına, zihinsel değişikliklere, nörosensör bozukluklara ve hipogonadizme neden olabilir. Ayrıca ciddi çinko eksikliği bağışıklık sistemini etkileyerek hem viral, bakteriyel hem de mantar enfeksiyonlarına yol açabilir (Muhamed ve Vadstrup, 2014).

2.2. Çinko eksikliğinin nedenleri

Organizmada çinko eksikliği metabolik işlev bozukluklarıyla sonuçlanan bir dizi farklı biyokimyasal değişikliğe neden olur. Vücuttaki çinko eksikliği esas olarak diyetten çinko alımının artan gereksinimleri, artan kayıpları, azalan emilimi veya azalan kullanımı karşılama yetersiz kalması durumunda ortaya çıkar ve fizyolojik, biyokimyasal ve immünolojik fonksiyonları olumsuz etkiler (Galetti, 2018). Çinko eksikliğinin nedenlerinden biri olan emiliminin azalması, bağırsak bütünlüğünün bozulduğu durumlarda ortaya çıkar ve yalnızca emilimi azaltmakla kalmaz, aynı zamanda endojen çinko kaybının artmasına da neden olur. Akut ishal sırasında çinkonun dışkıyla atılımı artar. İshal hastalıkları en çok az gelişmiş ülkelerde yaygındır (Roohani ve ark., 2013). Vücudun çinko alım ihtiyacında artış genellikle hamilelik ve emzirme döneminde ortaya çıkar. Bu zamanlarda çinko gereksinimi iki katına çıkar ve doğumdan sonra iki aya kadar sürer, günde 2 mg'a kadar kayıp meydana gelir. Erken doğmuş bebekler; yetersiz depolar, azalan bağırsak emilimi ve yüksek metabolizma hızı nedeniyle daha yüksek çinko seviyelerine ihtiyaç duyar (Maxfield, 2023). Akrodermatitis enteropatika (AE), çinko emilimindeki bir kusurdan kaynaklanan kalıtsal bir

çinko eksikliği şeklindedir. AE, çinko taşıyıcı gen SLC39A4'teki (çözünen taşıyıcı aile 39 üye A4) mutasyonlardan kaynaklanır ve bu da uygunsuz enteral çinko emilimine yol açar (Jagadeesan ve Kaliyadan, 2023).

3. Çinko fazlalığı

Çinko canlı organizmalar için neredeyse toksik değildir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, çinkonun toksik bir geçiş metali olmaktan çok, besin açısından temel, toksik olmayan bir iz element olduğunu göstermiştir. Çinko vücutta depolanmaz ve aşırı alım, emilimin azalmasına ve atılımın artmasına neden olur. Ancak birkaç akut Zn zehirlenmesi olaylarına dair raporlar görülmüştür (Dhawan ve Chadha, 2010). Genellikle çinko fazlalığı, çinko kaplı (galvanizli) kaplarda paketlenmiş asitli yiyecek veya içeceklerin tüketilmesinden ve endüstrilerde çinko oksit dumanlarının solunmasından kaynaklanabilir (Agnew ve Slesinger, 2023) Çinko içeren dumanın solunması genellikle galvanizleme gibi endüstriyel işlemlerden kaynaklanır ve bu işten öncelikle imalat işçileri etkilenir. Ayrıca, askeri sis bombalarında çinko oksit veya çinko klorür bulunur. Bundan dolayı, askerlerin çinko içeren dumanları soluduğu vakalar gözlenmiştir (Plum ve ark., 2010). Yetişkinler için önerilen günlük çinko alımı 15 mg'dır. Sindirim yaklaşık 1 ila 2 g çinko miktarını geçene kadar semptomlar genellikle belirgin değildir. Akut alımdan kaynaklanan çinko toksisitesinin klinik görünümü kusma, hematemez, mide bulantısı, kas krampları, sulu ishal ve yaygın karın ağrısını içerir. Öte yandan çinko oksidin solunması, genellikle mesleki durumlarda ortaya çıkan kaynak yapma, alaşım üretimi ve metal lehimleme gibi işler sırasında dumana maruz kalan işçilerde, muhtemelen çinkonun akciğer epiteli üzerindeki doğrudan etkilerinden dolayı öksürük ve nefes darlığının yanı sıra grip benzeri semptomlarla da ortaya çıkabilir (Agnew ve Slesinger, 2023).

Protez kremlerinin aşırı miktarda uygulanması sonucu çinko doz aşımı meydana gelir ve bakır eksikliğine de yol açabilir. Ayrıca, özellikle çinko katkılı makyaj malzemelerinin, güneş kreminin ve merhemlerin aşırı kullanımından kaynaklanan, dermal yoldan maruz kalma sonrasında çinko oksit toksisitesi meydana gelebilir (Agnew ve Slesinger, 2023)

4. Çinkonun fonksiyonları

Çinko insanlar için gerekli bir mikro besindir ve protein, lipid, nükleik asit metabolizması ve gen transkripsiyonunda geniş ölçüde rol oynar (Maxfield ve ark., 2023). Besinlerin sağlık ve beslenme açısından önemi tartışılmaz olup, bunlar arasında çinko, sağlık açısından önemi giderek daha fazla takdir edilen ve eksikliği hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilen önemli bir elementtir. Çinko, düzgün işleyişi sağlayan bir dizi enzim aracılığıyla insan vücudunda katalizör, yapısal ve düzenleyici iyon olmak üzere üç ana biyolojik rolü üstlenen, organizmadaki en önemli iz elementlerden bir tanesidir (Chasapis ve ark., 2012; Hussian ve ark., 2022). Çinko, hücre çoğalmasında, özellikle DNA, RNA ve protein sentezi gereken işlemlerde önemli rol oynar. Moleküler seviyede, hücresel sinyal yollarının enzimleri ve transkripsiyon faktörlerini de içeren çok sayıda proteinin yapısal bir bileşenidir (Beyersmann ve Haase, 2001).

Çinkonun bağışıklık sisteminde de önemli bir fonksiyonu vardır. Çinko hücre bölünmesinde, hücre büyümesinde, yara iyileşmesinde, karbonhidratların parçalanmasında, insülinin etkisinin artırılmasında görev alır ve koku ve tat alma duyusu için gereklidir. Hamilelik, bebeklik ve çocukluk döneminde sağlıklı büyüme ve gelişme için çinkoya ihtiyaç vardır (Rabinovich ve Smadi, 2023). Çinkonun bahsettiğimiz tüm bu fonksiyonları daha ayrıntılı olarak aşağıdaki başlıklar halinde incelenmiştir.

4.1. Enzim katalizörü olarak fonksiyonu

Çinko; DNA sentezi, normal büyüme, beyin gelişimi, davranışsal tepki, üreme, fetal gelişim, membran stabilitesi, kemik oluşumu ve yara iyileşmesi gibi birçok hücre sürecini kontrol eden enzimlerin katalizinde ve ortak katalizinde doğrudan rol oynar (Chasapis ve ark., 2012). Antioksidan, antiinflamatuvar, bağışıklık ve apoptotik süreçlerde rol oynayan metaloenzimlerin aktivitesini düzenlemek için yapısal bir bileşen veya katalizör görevi görebilir. Çinkonun az ya da fazla alınımı, enzim aktivitesinde farklılık oluşturur ve bu durum ilgili hastalıkların ortaya çıkmasına ve gelişmesine neden olur (Cheng ve Chen, 2021). Çinko, oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar, liyazlar, izomerazlar ve ligazlar olmak üzere altı enzim sınıfının tamamının kofaktörü olan tek metaldir. Bütün

çinko enzimlerinin işlevi çinkonun bağlanması ile bağlantılıdır ve çinko eksikliği görülme durumunda bile proteine bağlı çinkonun çoğu katalitik bölgede tutulur. Çinkonun hücre içindeki seviyesi eşik değerinin altına inerse, yapısal protein bağlama bölgelerinden veya katalitik bölgelerinden uzaklaştırılabilir. Bununla birlikte hücre, çinko eksikliğinin yüksek olduğu durumlarda apoptoz için zaten programlanmış olacaktır (Wessels ve ark., 2021). Proteinlerde bulunan çinko ya doğrudan kimyasal katalize katılabilir ya da protein yapısını ve kararlılığını korumak için gerekli olabilir (McCall ve ark., 2000).

4.2. Yapısal fonksiyonu

Çinko, fiziko-kimyasal özelliklerinden dolayı, DNA replikasyonu ve ters transkripsiyonda bulunan birçok proteinde yapısal ve fonksiyonel görevler yapar ve birçok metaloprotein işlevinde önemli rol oynar (Chasapis ve ark., 2012). Enzimlerde katalitik ve yapısal işlevi olan çinko, çinko parmak motiflerinde DNA veya diğer proteinlerle etkileşim için protein alt alanlarını organize eden bir yapı sağlar. Oksido-redüktaz, hidrolaz ligaz, liyaz ailesi üyelerini indükleyerek bir dizi metaloprotein işlevi için kritik öneme sahiptir ve süperoksit dismutaz veya fosfolipaz C'de bakır ile birlikte aktive edici işlevlere sahiptir. Çinko iyonunun redoks tepkimelerine katılmaması, onu biyolojik bir ortamda kararlı bir iyon haline getirir. Çinko iyonları hidrofildir ve hücre zarlarından pasif difüzyonla geçmezler. Genel olarak taşıma, ilgili Zn(II) konsantrasyonlarına bağlı olarak hem doyurulabilen hem de doyurulamayan bileşenlere sahip olarak tanımlanmıştır. Çinko iyonları esas olarak proteinler ve nükleik asitlerle kompleksler halinde bulunur ve ara metabolizmanın tüm yönlerine, genetik bilginin ekspresyonunun iletimine ve düzenlenmesine, peptid hormonlarının depolanmasına, sentezine ve etkisine ve kromatin ve biyomembranların yapısal bakımına katılır (Tapiero ve Tew, 2003). Ayrıca, vücuttaki proteinlerinin yaklaşık %10'u Zn'ye bağlanır. Bu nedenle Zn, gelişme, farklılaşma ve hücre büyümesi gibi birçok biyolojik aktivite ile ilişkilidir (Ogawa ve ark. 2018).

4.3. Düzenleyici fonksiyonu

Çinko, bir aktivatör veya inhibitör iyon olarak proteinlerin hem enzimatik aktivitesini hem de stabilitesini düzenler. Çinko homeostazisi,

hücrelerin ve organizmaların normal fizyolojik fonksiyonlarının sürdürülmesi için gereklidir. Çinko emilimi ve atılımı bağırsaklarda gerçekleşir; bağırsak mukozal bariyerinin yapısı ve işlevi açısından çinko ve çinko homeostazisi önemlidir (Wan ve Zhang, 2022). Zn'nin kullanılabilirliğini dinamik olarak düzenlemek için ökaryotlar ilk olarak Zn'yi bölümlere ayırmıştır ve aynı zamanda hücresel Zn'yi kontrol eden metalotiyonein/tiyonein çiftine sahiptirler. Çinkonun ayrıca hücresel sinyal iletim süreçlerini düzenlediği ve hatta ön beyindeki Zn içeren nöronlar varlığında sinaptik nörotransmisyonun modülatörü olarak rol oynadığı da saptanmıştır (Chasapis ve ark. 2012). Çinko biyolojik açıdan redoks-inert metal iyonları Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} serisinde bulunan önemli bir hücresel düzenleyici iyondur (Maret, 2017). Çinko taşıyıcıları, hücresel çinko dengesinin ve hücre içi çinko dağılımlarının düzenlenmesinden sorumludur (Kambe ve ark., 2021). Hücresel çinko, metabolizmayı ve hücre kaderini kontrol eden hemen hemen tüm yollarla etkileşime giren geniş bir spesifik protein ağı tarafından kontrol edilir. En son örneklerden biri, ZIP9'un G proteinlerine bağlanan ve androjenlere klasik olmayan yanıtlara aracılık eden bir androjen reseptörü olarak tanımlanmasıdır (Maret, 2017).

5. Çinkonun antioksidan etkileri

Çinko, hücresel süreçleri ve hücresel sinyal yollarını düzenleyen enzimleri içine alan çok sayıda makromolekülün yapısı ve işlevi için elzem bir elementtir. Antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olup, mineral bağışıklık tepkisini düzenler (Jarosz ve ark., 2017). Çinkonun oksidatif süreçleri geciktirme yeteneği uzun zamandır bilinmekte olup, antioksidasyon mekanizması akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kronik etki, organizmanın uzun süre çinkoya maruz kalması sonucu oluşur, bu da metalotiyoneinlerin ekspresyonunu uyararak oksidatif süreçlerini uzatır. Kronik çinko eksikliği, genellikle oksidatif strese karşı duyarlılığın artmasının nedenidir (Powell, 2000). Ayrıca çinko, antioksidan proteinlerin ve glutasyon ve katalaz gibi enzimlerin aktivasyonunu arttıran bir elementtir. Çinko, protein sülfhidrillerin oksidasyona karşı kararlılığı ve geçiş metali katalizli tepkimelerin antagonize edilmesi mekanizmaları ile antioksidan etkisini gösterir. Yapılan araştırmalar; çinkonun fizyolojik açıdan yeniden yapılandırılmasının bağışıklık sisteminin etkinliğini kısıtladığını, bununla

birlikte çinko eksikliğinin, ciddi enfeksiyon durumunda NF-κB aktivasyonunda sistemik bir artışa yol açtığını göstermiştir (Jarosz ve ark., 2017).

Çinko, antioksidan savunma sisteminin düzgün işleyişinde rol oynayan önemli enzimler için bir kofaktör görevi görür. Yapılan çalışmalar; çinkonun insanlarda glisemik indeks, yüksek tansiyon ve kolesterol için olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çinko, hücre zarlarına yapısal kararlılık sağlama özelliği ile hücreleri oksidatif hasara karşı korur, membranların stabilizasyonunda rol oynar ve bir prooksidan enzimi olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH-Oksidaz) enzimini inhibe eder. Bunlara ilaveten; tip 2 diyabet, obezite ve kanser gibi stresli durumlarda üretilen hidroksil radikallerini (OH) azaltmada ve reaktif oksijen türlerinin tutulmasında etkili proteinler olan metalotiyonein sentezini de indükler. Yapılan çalışmalar, çinkonun çeşitli hastalıklarda oksidatif strese karşı koruma rolü üstlendiğine ilişkin güçlü kanıtlar sunmaktadır (Faghfourı ve ark., 2021; Marreiro ve ark., 2017).

6. Bağışıklık sistemi ve çinko

Çinkonun bağışıklık sistemi üzerine olan güçlü etkisi bilinen bir gerçektir. Çinko eksikliği görülen bireylerin çeşitli patojenlere karşı savunma mekanizmaları zayıftır. Çinkonun enfeksiyona karşı artan duyarlılığını gösteren immünolojik mekanizmalar uzun zamanlardan beri araştırılmaktadır (Shankar ve Prasad, 1998). Genel olarak çinko, cildin patojenlere karşı ilk bariyer olarak canlı kalmasını sağlar. Doğal öldürücü hücrelerin ve nötrofillerin fonksiyonu ile doğuştan gelen bağışıklığa aracılık ederken, T-lenfosit aktivasyonu ve regülasyonu, Th1 sitokin üretimi, B-lenfosit fonksiyonu ve ardından gelen immünoglobulin G oluşumu ile antikor üretimi yoluyla kazanılmış bağışıklık sistemini etkiler. Makrofajlar çinkoyu fagositoz, hücre içi öldürme ve sitokin üretimi için kullanır (Maxfield ve ark., 2023). Enzimler, timik peptidler ve sitokinler gibi temel bağışıklık araçları üzerinde geniş bir etkiye sahip olduğu açıktır; bu durum, çinkonun lenfoid hücre aktivasyonu, çoğalması ve apoptozunun düzenlenmesi üzerindeki büyük önemini açıklamaktadır (Dardenne, 2002). Yaşamımızın yedinci dekatında bağışıklık sistemimiz, “bağışıklık yaşlanması” olarak adlandırılan yaşa bağlı

negatif durumlar oluşur. Bu durumla ilişkili olarak inflamatuvar hastalıkların, özellikle de kardiyovasküler hastalıkların insidansında artış görülürken, aşılara karşı immünolojik yanıt tipik olarak bozulur (Wessels ve ark., 2017). Çinkonun bir antioksidan olarak işlev görme ve membranları stabilize etme yeteneği, onun inflamatuvar süreçler sırasında serbest radikallerin neden olduğu hasarın önlenmesinde bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Prasad, 2008). Çinko, diğer görevlerinin yanı sıra, hormonal denge yoluyla vücudun bağışıklık sistemini de düzenler. Bağışıklık sisteminden sorumlu mekanizmalar arasında adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık yer alır (Hussain ve ark., 2022). Yaşlı bireylerde çinko eksikliği oldukça yaygın görülen bir durumdur. Bu nedenle, yaşlılarda bağışıklık fonksiyonundaki bozukluk ile çinko durumu arasında bir ilişki söz konusu olabilir. Çinko akışı, çinko dalgası ve homeostatik çinko sinyalleri, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın yeterli fonksiyonunu kontrol eder. Bu nedenle dengeli bir çinko homeostazisi, istilacı patojenlere karşı savunmak veya insan vücudunu otoimmün hastalıklara, kronik inflamasyona veya alerjiye neden olan aşırı tepkisel bağışıklık sistemine karşı korumak için çok önemlidir. Bu özellikleri ile çinko, bağışıklık sisteminin önemli bir koruyucusu olarak düşünülebilir, çünkü hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinin fonksiyonları büyük ölçüde çinkoya bağımlıdır (Wessels ve ark., 2017).

7. Çinkonun emilimi

Çinko homeostazisi esas olarak gastrointestinal sistem aracılığıyla ekzojen çinkonun emilmesi ve gastrointestinal sekresyon ve endojen çinkonun atılımı süreçleriyle sağlanır (Krebs N. F. (2000). Pankreas enzimleri, sindirim sırasında mide asidininde yardımcı ile ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi lümen bileşenlerinin zayıf hidrolizine neden olan durumlar bağırsaktan çinko emilimini olumsuz yönde etkiler. Çinko, sindirim sırasında serbest bir çözünen Zn^{+2} formunda ortaya çıktığında, diğer negatif yüklü makromoleküllere (örneğin fitat) bağlanarak çözünürlüğü düşer ve emilime uygun hale gelir. Emilim, ince bağırsak tarafından ince bağırsak kanalının tamamı boyunca sürer. En yüksek emilim oranı jejunumda olsa da çinko en en çok duodenumda emilir, çünkü yemekten sonra en yüksek çinko konsantrasyonu burada oluşur. Bağırsaktaki endojen çinko salgıları, yemekten sonra emilebilecek üst ince bağırsaktaki çinko miktarına katkıda bulunur

(King ve ark., 2015). Daha sonra kan dolaşımına girer ve çeşitli dokulara iletilir. Son olarak çinko dışkı, idrar ve epiderminin pul pul dökülmesiyle atılır. Çinkonun atılımı ince bağırsak yoluyla ve daha az oranda da böbrekler yoluyla gerçekleşir. Bağırsak yoluyla çinko atılımı, diyetin çinko içeriğindeki değişikliklerden hızla etkilenirken, çinko emilimi daha yavaş tepki verir. Böbrekler yoluyla çinko atılımının ayarlanması yalnızca çinko alımı aşırı düşük veya yüksek olduğunda gerçekleşir (Zou ve ark., 2023). Çinkonun bağırsaklara da salgılanması nedeniyle emilen çinkonun fraksiyonunu belirlemek zordur. Oruçlu kişilere sulu solüsyonlar halinde uygulanan çinko etkili bir şekilde emilir (%60-70), katı diyetlerden emilim ise daha az etkilidir ve çinko içeriğine ve diyet bileşimine bağlı olarak değişir. Genel olarak çinko emilimi olarak %33 ortalama kabul edilir. Çinko emilimi konsantrasyona bağlıdır ve diyetdeki çinkonun maksimum orana kadar artmasıyla birlikte artar. Ayrıca çinko durumu da çinko emilimini etkileyebilir. Çinkodan yoksun insanlar bu elementi daha yüksek bir verimlilikle emerlerken, yüksek çinko içeren bir diyet uygulayan insanlarda emilimin etkinliği azalmıştır (Roohani ve ark., 2013).

8. Çinkonun metabolizmadaki önemi

HücreSEL metabolizmanın düzenlenmesi, bağışıklık hücresi aktivasyonunda merkezi bir olaydır. Çinkonun metabolizmadaki rolüne ilişkin pek çok ipucu vardır. Örneğin çinko homeostazisindeki bozuklukların, diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Çeşitli çalışmaların meta-analizi, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette çinko takviyesinin (değişen formülasyonlarda 15 ila 660 mg/gün arasında değişen) glisemik kontrolü dengelediğini, bu da çinkonun glikoz metabolizmasındaki önemini ortaya çıkarmıştır (Wessels ve ark. 2021).

Bir dizi çalışma, çinkonun metabolik sendromun gelişiminde ve sitokin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını, inflamasyonu baskıladığını ve ayrıca reaktif oksijen türlerini temizleyen, oksidatif stresi azaltan antioksidan enzimleri aktive etmesi gerektiğini bildirmiştir. Çinko aynı zamanda lipid ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde, insülin direnci koşullarında etkindir. Yine çalışmalar çinko takviyesinin kan basıncını, glikozu ve LDL kolesterol serum seviyesini iyileştirdiği gösterir. Çinkonun

özellikleri ile ilgili fazla bilginin olması, metabolik sendromun tedavisinde yardımcı olabilir (Olechnowicz ve ark., 2018).

Diyetle çinko alımı ile kalp hastalığı, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi arasında güçlü bir negatif ilişki vardır. Bu ilişki birlikte değerlendirildiğinde, çinko farklı hücrel metabolizma seviyelerini etkilemekte, sistemik metabolitlere verilen tepkiyi, bunların seviyelerini ve modifikasyonlarını değiştirmektedir (Wessels ve ark., 2021).

8.1. Kanser hastalığında çinko

Kanser dünya çapında en fazla görülen ölüm nedenidir ve 2020'de yaklaşık 10 milyon ölüm, yani neredeyse altı ölümden biri kanser nedeniyledir. En fazla görülen kanser türleri; meme, akciğer, kolon ve rektum ile prostat kanserleridir (WHO, 2023). Çinko, özellikle apoptozda olmak üzere kötü huylu hücrelerin metabolizmasında ve etkileşiminde rol oynayan; karşı, DNA replikasyonu, DNA hasarı onarımı, hücre döngüsü ilerlemesi, oksidatif stres ve apoptoz gibi temel hücrel fonksiyonları düzenleyen birçok protein ve transkripsiyon faktörünün elzem bir elementidir (Dhawan ve Chadha, 2010). Günümüzde bazı yeni kanıtlar çinkonun karsinogenezdeki rolünü göstermektedir. Çinko takviyesi özofagus epitel hücrelerinde apoptozu indükleyerek, özofagus kanseri gelişimi için büyüme inhibisyonu oluşturmaktadır (Dani ve ark., 2007).

Lösemi hastalarında, hücrelerdeki çinko seviyesinin azaldığı görülmektedir ve çalışmalar çinko eksikliğinin nitrozo-metilbenzilaminin kanserojen etkilerini arttırdığını belirtmektedir. Ayrıca prostat kanserinde kötü huylu hücrelerdeki çinko seviyelerinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir; bu, kötü huylu hücrelerin çinko biriktirme yeteneğinin kaybolmasının, prostat kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olduğuna dair olumlu kanıtlar sağlar (Dani ve ark., 2007).

Kanser hastalığının tedavisinde tamamlayıcı tıp yöntemlerine başvurulmakta olup; içinde en kullanılanı eser elementlerin alımıdır. Bu elementlerin başında çinko gelmektedir. Çinko ile ilgili sağlıklı insanlar üzerinde yapılan, çinkonun soğuk algınlığını daha kısa sürede iyileştirdiği yönündeki çalışmalardır. Kanserle ilgili yapılan çeşitli in vitro ve in vivo

çalışmalar ise makrofajları aktive ederek bağışıklık sistemi yoluyla oluşturduğu olumlu sonuçlarına dikkat çekmektedir. Çinko oksidatif strese yanıt verir ve kanserin oluşmasına engel olabilir. Vaka raporlarında kemoterapinin etkilerinde bir iyileşme yaptığı belirtilmektedir (Hoppe ve ark., 2021). Düşük çinko seviyeleri ile kötü kanser sonuçları arasındaki korelasyona dayanan sonuçlara göre araştırmacılar, kansere yakalanma riskini azaltmak için çinko takviyesini önermiştir. Çinko takviyesi ayrıca çeşitli çalışmalarda kanser için potansiyel bir yardımcı tedavi olarak önerilmiştir. Birçok kanser hastalığı türünde yaygın olarak gözlenen çinko miktarındaki azalma, kanserin evrensel bir özelliği olarak değerlendirildiğinde, çinko seviyelerinin ölçülmesinin yakın gelecekte klinik ortamda hastalığın teşhisi için faydalı olabileceği olasılığını göstermektedir. Bu hala gelişmekte olan bir araştırma alanı olmasına rağmen, erken belirtiler çinko seviyesi ölçümünün potansiyel olarak kanseri teşhis etmek, kanser hastalarının sonuçlarını tahmin etmek ve hatta kanserli hastaları tedavi etmek için kullanılabilirliğini göstermektedir (Sugimoto ve ark., 2023).

8.2. Cilt hastalıklarında çinko

Cilt vücutta en fazla Zn içeren dokular arasında üçüncü sırada yer alır ve çinko eksikliği birçok cilt hastalığıyla ilişkilidir (Ogawa ve ark., 2016). Çinko, cildin fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmek için gerekli bir elementtir. Çinkonun cilt hastalıklarının tedavisinde kullanımı uzun bir tarihsel sürece dayanmaktadır. Özellikle çinko oksit, güneş ışığında uzun süre kalma sonucu oluşan cilt hastalıklarının önüne geçmek için güneş koruyucu görev yapar. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda; akne, viral siğiller ve kutanöz ülserler gibi çeşitli cilt bozukluklarını tedavi etmede çinko kullanılmaktadır. Siğil, hidradenitis suppurativa, kutanöz leishmaniasis, akne, egzama, sedef hastalığı, saç dökülmesi, nekrolitik gezici eritem vb. hastalarda serum çinko ve saç çinko tespiti sonuçlarının analizinde çinko seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir. Çinko eksikliği sonucu görülen Akrodermatit enteropatilerinde çinko takviyesini gereklidir. Ayrıca çinkonun viral siğiller, genital herpes, kutanöz leishmaniasis, ülserler ve yaraların tedavisindeki etkisi azımsanamaz ve randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler bunu kanıtlamaktadır (Zou ve ark., 2023).

9. Günlük çinko gereksinimi

Temel olarak yetişkinler, hamileler ve çocuklar için beslenme ve hastalık durumuna bakılmaksızın günlük çinko gereksinimini belirlemek doğru olmasa da sağlıklı bir birey için önerilen günlük diyet Zn gereksiniminin 15 mg olduğu tahmin edilmektedir ve tolere edilebilir üst sınır günde 25 mg'dır (Chasapis ve ark., 2012). Hamile bir kadın için önerilen günlük çinko alımı günde 20 mg'dır. Bebeklik döneminde günlük çinko dozajı yaklaşık 1 ila 5 mg arasında değişir. Hafif çinko eksikliğinin uygun diyetle veya ek çinko alımıyla iyileştirilebileceğine dikkat edilmelidir (Li ve ark., 2022).

10. Sonuç

Bu bölümde çinkonun elzem bir eser element olarak biyolojik süreçteki önemi ortaya konulmuştur. Özellikle çocuk, gebe ve yaşlılarda görülen çinko eksikliği, az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan sağlık sorunu olup, gelişmiş ülkelerde de görülmektedir. Ülkemiz yedi farklı coğrafi bölgeye sahip, her türlü ürünün yetiştiği zengin topraklara sahiptir. Ancak tahıla dayalı beslenmenin fazla olması ülkemizde de çinko eksikliği problemini ortaya çıkarmaktadır. Bu konuda halkın bilinçlenmesi önemlidir.

11. Kaynaklar

- Agnew UM, & Slesinger TL. (2023). Zinc Toxicity. [Updated 2022 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554548/>
- Beyersmann D, & Haase H. (2001). Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. *Biometals*, 14(3-4):331-41. doi: 10.1023/a:1012905406548. PMID: 11831463.
- Brugger, J. (2016). Zinc. In: White, W. (eds) Encyclopedia of Geochemistry. Encyclopedia of Earth Sciences Series. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39193-9_212-1.
- Broadley, M.R., White, P.J., Hammond, J.P., Zelko, I. & Lux, A. (2007), Zinc in plants. *New Phytologist*, 173: 677-702. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2007.01996.x>
- Cardiano, P., Crea, F., Foti, C., Giuffrè, O., & Sammartano, S. (2017). Potentiometric, UV and 1H NMR study on the interaction of Cu²⁺ with ampicillin and amoxicillin in aqueous solution. *Biophysical Chemistry*, 224, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2017.04.001>
- Castillo-Duran, C., & Gerardo W. (2003), Zinc Supplementation and Growth of the Fetus and Low Birth Weight Infant. *Journal of Nutrition*, 133(5): 1494-1497
- Chasapis, C. T., Loutsidou, A. C., Spiliopoulou, C. A., & Stefanidou, M. E. (2012). Zinc and human health: an update. *Archives Of Toxicology*, 86(4), 521–534. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1>
- Cheng, Y., & Chen, H. (2021). Aberrance of Zinc Metalloenzymes-Induced Human Diseases and Its Potential Mechanisms. *Nutrients*, 13(12), 4456. <https://doi.org/10.3390/nu13124456>
- Dani, V., Goel, A., Vaiphei, K., & Dhawan, D. K. (2007). Chemopreventive potential of zinc in experimentally induced colon carcinogenesis. *Toxicology letters*, 171(1-2), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.02.002>
- Dardenne M. (2002). Zinc and immune function. *European journal of clinical nutrition*, 56 Suppl 3, 20–23. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601479>

- Dhawan DK, & Chadha VD. (2010). Zinc: a promising agent in dietary chemoprevention of cancer. *Indian Journal of Medicinal Research*, 132(6):676-682.
- Galetti, V. (2018). Zinc Deficiency and Stunting. In: Preedy, V., Patel, V. (eds) *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40007-5_93-1
- Faghfour, A. H., Zarezadeh, M., Aghapour, B., Izadi, A., Rostamkhani, H., Majnoui, A., Abu-Zaid, A., Kord Varkaneh, H., Ghoreishi, Z., & Ostadrahimi, A. (2021). Clinical efficacy of zinc supplementation in improving antioxidant defense system: A comprehensive systematic review and time-response meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Pharmacology*, 907, 174243. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174243>
- Hoppe, C., Kutschan, S., Dörfler, J., Büntzel, J., Büntzel, J., & Huebner, J. (2021). Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review. *Clinical and Experimental Medicine*, 21(2): 297–313. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00677-6>
- Hussain, A., Jiang, W., Wang, X., Shahid, S., Saba, N., Ahmad, M., Dar, A., Masood, S. U., Imran, M., & Mustafa, A. (2022). Mechanistic Impact of Zinc Deficiency in Human Development. *Frontiers in Nutrition*, 9, 717064. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.717064>
- Jagadeesan S, Kaliyadan F. (2023). Acrodermatitis Enteropathica. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441835/>
- Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1): 11–24. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>
- Kambe, T., Taylor, K. M., & Fu, D. (2021). Zinc transporters and their functional integration in mammalian cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 296: 100320. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100320>
- King, J. C., Brown, K. H., Gibson, R. S., Krebs, N. F., Lowe, N. M., Siekmann, J. H., & Raiten, D. J. (2015). Biomarkers of Nutrition for

- Development (BOND)-Zinc Review. *The Journal of Nutrition*, 146(4): 858–885. <https://doi.org/10.3945/jn.115.220079>
- Kogan S, Sood A, & Garnick MS. (2017). Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds*, 29(4):102-106.
- Krebs N. F. (2000). Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl): 1374–1377. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1374S>
- Kumar, P., Lal, N. R, Mondal, A. K, Mondal, A., Gharami, R. C, & Maiti, A. (2012). Zinc and skin: A brief summary. *Dermatology Online Journal*, 18(3):
- Li, J., Cao, D., Huang, Y., Chen, B., Chen, Z., Wang, R., Dong, Q., Wei, Q., & Liu, L. (2022). Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 798078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.798078>
- Mac Donald RS. (2000). The role of zinc in growth and cell proliferation. *The Journal of Nutrition* 130 (5S Suppl): 1500-1508. doi: 10.1093/jn/130.5.1500S.
- Mammadova-Bach, E., & Braun, A. (2019). Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21): 5258. <https://doi.org/10.3390/ijms20215258>
- Maret W. (2013). Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Advances in Nutrition* (Bethesda, Md.), 4(1): 82–91. <https://doi.org/10.3945/an.112.003038>.
- Maret W. (2017). Zinc in Cellular Regulation: The Nature and Significance of "Zinc Signals". *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/ijms18112285>
- Marreiro, D. D., Cruz, K. J., Morais, J. B., Beserra, J. B., Severo, J. S., & de Oliveira, A. R. (2017). Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6(2): 24. <https://doi.org/10.3390/antiox6020024>
- Maxfield L, Shukla S, & Crane JS. (2023). Zinc Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/>

- McCall, K. A., Huang, C., & Fierke, C. A. (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl): 1437–1446. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1437S>
- Muhamed, P. K., & Vadstrup, S. (2014). Zink er vores vigtigste spormetal. *Ugeskr Laeger*, 176(5), 431–433
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 23994, Zinc. Retrieved December 7, 2023 from. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zinc>.
- Ogawa, Y., Kawamura, T., & Shimada, S. (2016). Zinc and skin biology. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 611: 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.06.003>.
- Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, & Kawamura T. (2018). Zinc and Skin Disorders. *Nutrients*, 10(2):199. doi: 10.3390/nu10020199.
- Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A., & Suliburska, J. (2018). Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences. JPS*, 68(1), 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>
- Plum, L. M., Rink, L., & Haase, H. (2010). The essential toxin: impact of zinc on human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(4), 1342–1365. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041342>
- Powell S. R. (2000). The antioxidant properties of zinc. *The Journal of nutrition*, 130(5S Suppl), 1447–54. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1447S>
- Prasad A. S. (2008). Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 14(5-6), 353–357. <https://doi.org/10.2119/2008-00033.Prasad>
- Prasad A. S. (2013). Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 4(2), 176–190. <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>
- Products, Nutrition. (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. *EFSA Journal*. 12. 10.2903/j.efsa.2014.3844
- Rabinovich D, & Smadi Y. (2023). Zinc. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547698/>

- Rasmussen, H. M., & Johnson, E. J. (2013). Nutrients for the aging eye. *Clinical Interventions in Aging*, 8: 741–748. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45399>
- Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of research in medical sciences. The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(2), 144–157.
- Rutter, Guy & Chabosseau, Pauline & Bellomo, Elisa & Maret, Wolfgang & Mitchell, Ryan & Hodson, David & Solomou, Antonia & Hu, Ming. (2015). Intracellular zinc in insulin secretion and action: a determinant of diabetes risk?. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 75: 1-12. 10.1017/S0029665115003237.
- Shankar, A. H., & Prasad, A. S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(2 Suppl), 447–463 <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.447S>
- Smolin, L.A., & Grosvenor, M.B. (2016). *Nutrition: Science and Applications*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, ISBN 978-1-119-08710-6.
- Sugimoto, R., Lee, L., Tanaka, Y., Morita, Y., Hijioka, M., Hisano, T., & Furukawa, M. (2023). Zinc Deficiency as a General Feature of Cancer: a Review of the Literature. *Biological Trace Element Research*, 10.1007/s12011-023-03818-6..
- Tapiero, H., & Tew, K. D. (2003). Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 57(9): 399–411. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00081-7](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00081-7)
- Ullah MI, Alameen AAM, Al-Oanzi ZH, Eltayeb LB, Atif M, Munir MU, & Ejaz H. (2023). Biological Role of Zinc in Liver Cirrhosis: An Updated Review. *Biomedicines*, 11(4):1094. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041094>
- Wan, Y., & Zhang, B. (2022). The Impact of Zinc and Zinc Homeostasis on the Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Diseases. *Biomolecules*, 12(7), 900. <https://doi.org/10.3390/biom12070900>
- World Health Organization (WHO)2023. Erişim: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>).

- Wessels, I., Maywald, M., & Rink, L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*, 9(12), 1286. <https://doi.org/10.3390/nu9121286>
- Wessels, I., Fischer, H. J., & Rink, L. (2021). Dietary and Physiological Effects of Zinc on the Immune System. *Annual Review of Nutrition*, 41, 133–175. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122019-120635>
- Zou, P., Du, Y., Yang, C., & Cao, Y. (2023). Trace element zinc and skin disorders. *Frontiers in medicine*, 9, 1093868. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1093868>

BÖLÜM 6

DEMİR

Prof. Dr. Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇCİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431513>

¹Bitlis Eren Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bitlis, Türkiye.
molekuler@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1832-7082

1. GİRİŞ

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir.

Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (FeIII) veya ferröz (FeII) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olurken, diğer taraftan, demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri özellikle de hidrosil radikal hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Heber-Weis reaksiyonları). Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferinle taşınır, ferritinde depolanır ve organizmada demir konsantrasyonu da çok sıkı bir denetim altındadır. Organizmada bulunan demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, % 10'u miyogloblin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır. Organizma demiri yararları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya programlanmıştır (Feder ve ark., 1996).

Bu yazıda; demir metabolizması, nanobiyoloji ve nanobiyoloji üzerindeki etkileri yeni görüşlerle açıklanmıştır.

1.1. Demir metabolizması

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmesine rağmen hücresel düzeyde moleküler kontrol, emilim, depolanma, organizmada demir döngüsünün moleküler yolları son yıllardaki yeni protein ve genlerin keşfi ile daha anlaşılır hale gelmiştir. Elektron alıp verme yeteneği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Demir vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir yandan olumluken öte yandan demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest

demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri ileri derecede zararlı ve toksiktir. Bu nedenle demir serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferrinle taşınır, ferritinde depolanır ve böylece organizmada demir konsantrasyonu çok sıkı bir denetim altında tutulmaya çalışılır. Organizma demiri yararları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya programlanmıştır. Fazlası toksik olan bu elementin vücuttaki miktarının devamlılığı intestinal emilimin ile düzenlenir (Thomas ve Gillham 1989).

2. Demir kaybının biyokimyasal etkileri

2.1. İskelet kasına etkisi

Demir eksikliğinde iskelet kasının enzimatik aktivitesinde bir çok değişiklik ve çalışma kapasitesinde de azalma olduğu gösterilmiştir. Yine iskelet kasının mitokondri içindeki alfa gliserofosfat oksidaz enzim aktivitesinin azalması glikolizi değişime uğratar ve sonuçta aşırı laktat oluşur. Laktatın aşırı artışı ise fiziksel aktiviyeti azaltabilir (Pearson 1987).

2.2. Kalp kasına etkisi

Demir eksikliği myokardın metabolic fonksiyonlarında değişikliğe yol açabilir. Özellikle şiddetli anemilerde myokard hipertrofisi gelişir. Yapılan çalışmalarda kardiyak sitokrom C oksidaz enzim aktivitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Hercberg ve Galan 1989).

2.3. Beyin dokusuna etkisi

Demir eksikliği olan sıçanların beyin hücrelerinde aldehid oksidaz aktivitesinin azaldığı, bir dizi enzimatik olaylardan sonra serotonin ve 5-hidroksindol bileşimlerinin arttığı, bunun sonucunda mentalitenin ve dikkatin azaldığı gösterilmiştir. Momoamino oksidaz, katekolaminlerin katabolizmasında önemli bir enzim olup demir eksikliği anemisinde, bu enzimin azalan aktivitesi mental fonksiyonların bozukluğuna yol açmaktadır (Alp ve ark., 1993).

2.4. Gastrointestinal sistem üzerine etkisi

Demir eksikliğinde asit sekresyonu ve bağırsak hücrelerinde sitokrom oksidaz enzim aktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Demir yetmezliğinde bağırsaktaki mukoza hücrelerinden demir emilimi artmakta, yetersizlik tedavi edildiğinde yetersizlik normal düzeye dönmektedir.

2.5. DNA sentezine etkisi

Demir eksikliği DNA sentezi üzerinde inhibitör etkisi yapar ve bu etki DNA sentezinde ribonükleotit redüktaz enziminin inhibisyonu ile açıklanır.

2.6. Diğer sistemler üzerine etkisi

Demir eksikliğinde kollojen biyosentezi bozulur. İmmün fonksiyon bozukluğu nedeniyle enfeksiyonlara direnç azalır. Hücrel immünite ve nötrofil fonksiyon bozukluğu gözlemlenir (Alp ve ark., 1993).

3. Nanobiyoteknoloji

Çağdaş bilim biyolojik yaşamı moleküler seviyede inceleyebilmek üzere, bilhassa çok süratli ve koşut ya da art arda süren biyolojik tepkimeleri anlamaya ve buradan alacakları bilgilerle esasında hayat kalitesini artıracak teknolojik gelişmeler elde etmeye gayret etmektedir. Kuşkusuz bunların doğru ve süratli olarak gerçekleştirmesi, pek çok bilinmeyen de çözülmesi anlamına gelir. “Nanobiyoteknoloji” tanımı, söz konusu araştırmalar esnasında beliren bir konunun gelişimiyle keşfedilmiştir. Nanoteknolojinin biyolojik ve biyokimyasal uygulamaları kapsayan alt alanına nanobiyoteknoloji ismi verilmektedir. Son 20 senede, moleküler biyolojiyle gen teknolojisi sahalarında kaydedilmiş olan önemli gelişmeler, nanobiyoteknolojideki süratli değişimlerle ilerleyişlerin itici kuvveti olmuştur ve bunlar, gittikçe daha fazla sayıda sanayiyle hizmet alanını kapsamakta ve etkilemektedir (Legget ve Jones 2005).

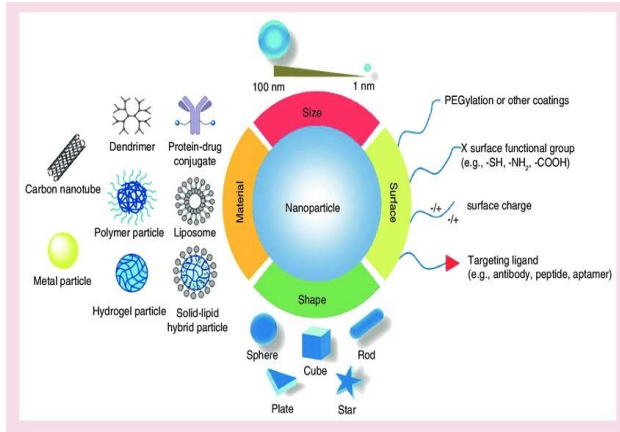
Nanobiyoteknoloji sentetik ve biyolojik nanoteknolojiyi birleştirip hibrid sistemlerin ortaya çıkmasını sağlamakta ve çalışmakta olan hazır hücre bileşenlerini sunmaktadır. İnsanların sağlığından tarımsal çalışmalara, kimya mühendisliğinden çevreyi korumaya, gıda imalatından enerji imalatına dek

hayatın birçok sahası söz konusu teknolojinin çerçevesine dahil olmuştur (Legget ve Jones 2005).

Nanobiyoteknoloji bitkisel ve hayvan ürünleri geliştirmek, niteliğini artırmak veya özel kullanımlara yönelik olarak mikroorganizmaları geliştirmek için canlı organizmaların tercih edildiği teknolojileri kapsayan multidisipliner bir bilimdir. Canlıların tedavi edilmesi veya endüstriyel kullanımıyla ilgili ürünlerin geliştirilmesiyle çağdaş teknolojinin doğa ve sağlık bilimlerine uygulanmasını içermektedir.

3.1. Nanopartiküller

“Nanomateriyal” sözcüğü boyutu minimum 1-100 nm aralığındaki materyalleri tanımlamak üzere kullanılır. Nanomateriyallerin içinde “nanopartiküller, nanofiberler, nanotüpler ve nanokompozitler bulunmaktadır (Borm ve ark., 2006). Nanomateriyallerin ciddi bir bölümünü teşkil eden nanopartiküllerse 0,1-100 nm büyüklüğünde olan parçacıklardır. İnsan saç telinin çapının hemen hemen 100.000 nm büyüklüğünde olduğu dikkate alınırsa ne denli küçük bir ölçekten söz edildiği daha net anlaşılır. Nanoteknoloji de bu çerçevede küçük ölçekli maddelerin teknolojisidir. Nanopartiküller değişik biçimlerde olabilir ve 1-100 atomdan veya molekülden oluşur (Buzea ve ark., 2007).



Şekil 1. Nano ve Mikro Boyutta Doğada Bulunan Yapılar

3.2. Mikroorganizmalardan nanopartikül üretim yöntemi

Son yıllarda, nanopartiküllerin yeşil yaklaşımla mikroorganizmalardan biyosentezi hem metal iyonlarının toksik etkisini azaltması hem de biyolojik organizmaların kültüründe kullanılan şartların optimizasyonu ile nanopartiküllerin farklı bir morfolojisi rahatça üretilmektedir. Farklı mikroorganizmalar nanopartikül üretiminde farklı mekanizmalar kullanır. Biyosentezde, biyoindirgeme sürecinde kullanılan ana biyomoleküller; peptitler, polisakkarit ve pigmentlerdir. Nanopartiküllerin stabilize edici ve kap UV-VIS spektrofotometre ayırıcı ajanları olarak da amino grupları, sistein kalıntıları ve proteinlerin sülfatlı polisakkaritleri görev alabilmektedir (Çalışkan 2020).

Yeşil sentezle ilgili 3 mühim ölçüt bulunmaktadır:

- 1) Ekolojik bakımdan devam ettirilebilir çözücü sistemlerin seçilmesi
- 2) Doğaya hassas indirgeme özelliği olan bir ajan
- 3) İyi huylu bir parçacık dengeleyici kapatma maddesi.

Yeşil sentezle ilgili olarak kullanılmakta olan biyolojik sistemler “bakteri, mantar, bitki, alg vd. bazı mikroorganizmaları (*Aquaspirillum magnetotacticum*, *Shewanella oneidensis*)” içermektedir (Arya ve ark., 2019).

Nanopartiküllerle ilgili yeşil sentez nanoteknoloji çerçevesinde geliştirilen bir metottur ve çağımızda yeşil nanomalzemeler nanoteknoloji çalışmalarının ana gayesidir. Nanopartiküllerin yeşil sentezi, malzeme bilimiyle biyoteknolojiyi bir araya getirmenin en iyi metodu olan biyo uyumlu nanopartikül sentezleme işleminde bir seçenek olarak kullanılabilir. Bundan dolayı, nanopartiküllerin genetik mühendislik metotları, moleküler klonlama, bitki özleriyle öteki biyolojik teknikleri kullanmakta olan kontrollü şekliyle büyüklüğü ve yeşil sentezle nanobiyoteknolojide önemli bir ilerleme olacağı düşünülmektedir (Hoseinpour ve Ghaemi 2018).

4. Nanopartiküllerin kullanım alanları

Son senelerde gerçekleştirilen çalışmalarda, metal NP, farklı uygulamalarda geniş bir biçimde sentezlenmiştir, büyüklükle biçim ayarlarının niteliklerine dayalı olarak “kimya, fizik, hayat ve malzeme bilimi,

tıp ve mühendislik vb.” farklı sahalarda çok büyük bir oranda kullanılmaktadır. NP kendisine has boyut ve biçim özellikleriyle benzersiz “optik, manyetik, elektronik ve katalitik” özellikler içermektedir (Umut 2012). İmplant uygulamaları amacıyla diş hekimliğinde karbon nanotüplerden titanyum implantların yüzeyini kaplama alanında yararlanılabilir (Perihan 2014). Protez taban materyalleri içinde gümüş nanopartikülleri kullanılarak yapılan çalışmada, gümüş nanopartiküllerinin antibakteriyel bir etki sağlandığı ortaya koyulmuştur. Ayrıca protez stomatitisini engellemek için potansiyel bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (Tee ve ark., 2007).

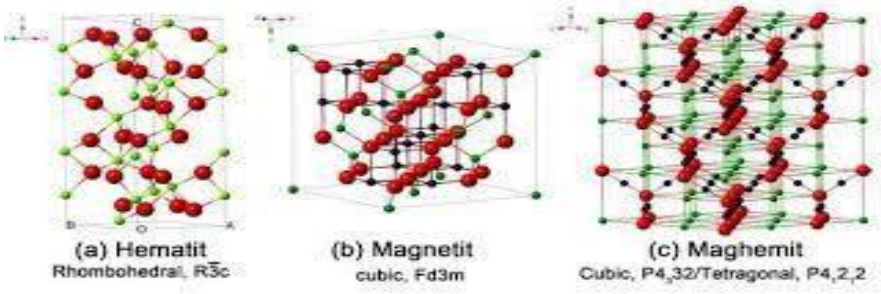
Nanoteknoloji yardımıyla, tümörlere erken dönemde tanı konulabilir. Nanoyapıların, tek bir tümör hücresine girebilmesi, bu konudaki görüntüleme tekniklerinin limitlerini arttırmaktadır. Örneğin mamografi ile meme kanserine klinik teşhisin konulabilmesi için 1.000.000 tümör hücresinin var olması gerekir. Nanoteknoloji yardımıyla 100’den az tümör hücresinin var olduğu durumda bile meme kanserinin tanısını koymak mümkündür (Singh 2005).

Zhou vd., çalışmalarında ratlarda LPS (lipopolisakkarit) ’le indüklenmiş immün stresin intestinal mukoza hücrelerindeki apoptozis üzerine visfatinin etkisini araştırmışlardır. Apoptozisi belirlemek amacı ile Western Blot ve Elisa yöntemleriyle pro-caspase-3 ve caspase-3 ifade edilmelerindeki farklılıkları araştırmış ve TUNEL metodu aracılığı ile de apoptotik hücre tayinini başarmışlardır. Çalışmanın sonunda, visfatinin LPS’le indüklenmiş intestinal mukoza hücrelerindeki artış gösteren apoptozisi azalttığı ve olumlu yönde etki ettiği belirlenmiştir (Tüylek 2017).

5. Fe₃O₄ nanopartikülü

Demir oksitler hem doğada mineral halinde bulunurlarhem de laboratuvar ortamında sentezlenebilirler. Yaklaşık 16 demir oksit türü mevcuttur: oksitler, hidroksitler ve oksit-hidroksitlerdir. Önemli demir oksitler arasında; götit, akaganeit, lepidokrosit, maghemit, manyetit ve hematit bulunmaktadır. Demir oksitler olağanüstü fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir (Sulak 2021). Demir oksit nanopartikülünün, parçacık boyutu 1-100 nm aralığındadır, 40 yılı aşkın bir süredir in-vitro çalışmalarda yer aldığı bilinmektedir. Maghemit (γ -Fe₂O₃) ve hematit (Fe₂O₃)

gibi manyetik özellikler açısından ufak farklılıklara sahip olan, demir oksit nanopartikülünün (NP) bilimsel çalışmalar içerisinde fazlaca rol almaktadır (Eskin ve Öztürk 2022).



Şekil 2. α -Fe₂O₃ (hematit), Fe₃O₄ (magnetit), γ -Fe₂O₃ (maghemit) kafes yapıları

5.1. Fe₃O₄'in Nanobiyolojide Kullanımı

Kanserde hipertermiyi tedavi etmek için yüksek manyetik ve radyo-frekans özelliklerine sahip olması sebebiyle demir oksit nanopartiküllerinden yararlanılmaktadır. Demir oksit NP'leri, dekstran gibi farklı polimerlerle kaplama, ligand bağlama ve PEG molekülüyle yüzey fonksiyonelleştirme yöntemiyle hedeflendirilir bu da stabilite ve yarılanma ömrünün uzamasını sağlar (Sharma 2018).

Gong vd. araştırmalarında, süper paramanyetik ve anti bakteriyel özellikleri bulunan 2 fonksiyonlu Fe₃O₄@Ag nanopartiküllerini imal etmek üzere misel metodunu kullanmıştır. Söz konusu misellerin nano ölçekli reaktörler şeklinde fonksiyon görebildiği ve tepkimenin misellerde kontrollü olarak oluşacağı, bu durumun da kontrollü özellikleri bulunan nanopartiküllerin oluşumu ile neticeleneceği bilindiğinden “ters misel tekniği” tercih edilmiştir. Nanopartikül çapları hemen hemen 60±20 nm civarındadır. Fe₃O₄Ag nanopartiküllerinin anti bakteriyel niteliklerini araştırmak üzere *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis* bakterileri tercih edilmiştir. Neticeler, Fe₃O₄Ag nanopartiküllerinin değişik bakteri çeşitlerine yönelik olarak geniş bakteriyel kapasitesinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Fe₃O₄Ag nanopartiküllerinin süper paramanyetizmasından dolayı,

bakterisidal tesir oluşmasının ardından suyun içinden kolay bir biçimde çıkarılmıştır. Ayrıca nanopartiküllerin geri dönüştürülerek yeniden kullanılabilmesi belirtilmiştir. Söz konusu neticeler, Fe_3O_4/Ag nanopartiküllerinin su dezenfektanları şeklinde uygulamaya sahip olabileceklerini ortaya koymuştur (Wang ve ark., 2017).

Yeşil çay kateşinini su çözeltilerinden adsorpsiyonuna yönelik olarak β -CD kaplı Fe_3O_4 /karbon nanokompozitler sentezlenmiştir ve karakterizasyon yapılmıştır. Araştırmada kullanılmış olan aktif karbon Akasya Arabika bitkisinin karbonizasyonu ile sağlanmıştır. Araştırmanın sonucunda adsorpsiyon pH'ya bağlı olduğu ve β -CD kaplı Fe_3O_4 /karbon nanokompozitinin uygun yüzey işlevsel polaritesinden dolayı en yüksek adsorpsiyon kapasitesini temin ettiği neticesine ulaşılmıştır (Gogoi ve ark., 2018).

Oleik asit (OA) ile fonksiyonelleştirilmiş Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıklarının (MN) kullanıldığı bir çalışmada; MN, OA ve sodyum karbonat arasındaki etkileşimler Fourier transform kızılötesi spektroskopisiyle (FT-IR) araştırılmıştır. MN-OA'nın hücre içi lokalizasyonu, fare fibrosarkom hücrelerinde (WEHI-164) prusya mavisi boyama ve floresan olarak da nil mavisi A kullanılarak konfokal lazer tarama mikroskopisiyle (CLSM) değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda, MN-OA'nın esas olarak hücre zarıyla etkileşime girdiği belirlenmiştir. Hipertermik öldürme yetenekleri, WEHI-164 hücrelerinde tripan mavisi yöntemi ile incelenmiştir. İndüksiyonla ısıtma ile kombinasyon halinde MN-OA ile tedavi edilen hücreler, ilgili indüksiyonla ısıtma kontrollerine kıyasla daha düşük canlılık göstermiştir. Bu sonuçlar, MN-OA'nın indüksiyonla ısıtma ile işlenmesinin ardından değişen hücre morfolojisiyle desteklenmiştir. Ek olarak indüksiyonla ısıtma ile kombinasyon halinde MN-OA ile tedavi edilen hücrelerde apoptoz büyüklüğünün, tedavi edilmeyen kontrole kıyasla ~5 kat yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar, hücre hipertermiyle tümör hücrelerinin apoptozisinde MN-OA'nın etkinliğini belirtmektedir (Sathe ve ark., 2006).

Silis küreler içine kuantum noktaları ve demir oksit nanokristalleri yerleştirilerek radyolojik görüntüleme için kullanılmıştır. Yapılar demir oksit nanokristalleri içerdiği için belirli hücrelere odaklanma, kuantum noktalardan dolayı ise yüksek görüntü kalitesi sağlanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkılarak

demir oksit nanokristalleri ve kuantum dotlardan oluşan bileşimin en iyi görüntüleme kalitesini elde etmede kullanılabileceği belirlenmiştir.

Fe_3O_4 nanopartiküllerinin antioksidan enzimlerini taklit eden aktiviteler gösterdiği keşfedilmiştir. Bu keşif, Fullerene C_6O , CeO_2 , Au, Mn_3O_4 ve Pt gibi diğer inorganik nanomateryallerin keşfedilmesine zemin hazırlamıştır (Demirel 2020).

6. Sonuç

Nanoteknolojiye ilginin artması ile nanoteknoloji gelişmeye devam etmektedir. Fe_3O_4 nanopartikülü sahip olduğu manyetik özelliklerinden dolayı anti-kanser ilaçlarının manyetik kontrollü taşınma işlemi, manyetik soğutma, manyetik hücre ayırımı ve manyetik kaplama gibi alanlarda kullanılır. Demir ağır metali, Fe_3O_4 nanopartikül halinin genel olarak organizmalarda oksidatif stresi azaltıcı, bir çok yağ asidinin ve vitaminin sentez düzeyini arttırıcı etkiler gösterdiği için organizmaların yararına bir partikül olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Fe_3O_4 nanopartiküllerinin canlı organizmalar üzerindeki biyokimyasal, fizyolojik ve moleküler etkilerinin daha kapsamlı anlaşılabilmesi için daha ileri düzey in vivo araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. Kaynaklar

- Alp, A., Altinkaynak, S., Bastem, A., Orbak, Z., & Selimoğlu, M. (1993). Demir metabolizması, emilimi ve depolanması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, 25(2), 247-255.
- Arya, A., Mishra, V., & Chundawat, T. S. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles from green algae (*Botryococcus braunii*) and its catalytic behavior for the synthesis of benzimidazoles. *Chemical Data Collections*, 20, 100190.
- Borm, P. J., et al. (2006). The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Particle and Fibre Toxicology*, 3(1), 1-35.
- Buzea, C., Pacheco, I. I., & Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), MR17-MR71.
- Çalışkan, G. (2020). Mikroalglerden biyojenik nanopartiküllerin sentezlenmesi ve kullanım potansiyelinin araştırılması (Doktora Tezi). Fen Bilimleri Enstitüsü, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye.
- Demirel, F. (2020). Bitki ve hayvan biyoteknolojisi; Hücresel tarım ve nanoteknoloji. *Journal of Agriculture*, 3(2), 1-9.
- Eskin, A. N., & Öztürk, Ş. (2022). Demir oksit nanopartiküllerinin *Galleria mellonella* (L.) (Lepidoptera: Pyralidae)'nın biyolojisine ve hemositlerine etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye.
- Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W., et al. (1996). A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*, 13, 399-408.
- Gogoi, A., Navgire, M., Sarma, K. C., & Gogoi, P. (2018). Synthesis and characterization of β -cyclodextrin coated Fe₃O₄/carbon nanocomposite for adsorption of tea catechin from aqueous solutions. *Indian Journal of Chemical Technology*, 24(5), 498-507.
- Hercberg, S., & Galan, P. (1989). Biochemical effects of iron deprivation. *Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement*, 361, 63-70.
- Hoseinpour, V., & Ghaemi, N. (2018). Green synthesis of manganese nanoparticles: Applications and future perspective—A review. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 189, 234-243.

- Leggett, G. J., & Jones, R. A. (2005). Bionanotechnology. *Nanoscale Science and Technology*, 419-445.
- Perihan, O. (2014). Diş hekimliğinde nanopartiküllerin kullanım alanları. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim. Fakültesi Dergisi*, 24(Supplement 8), 49-55.
- Pearson, H. A. (1987). Diseases of blood: Development of hematopoietic system the anemias. In: Nelson Textbook of Pediatrics (13th ed., pp. 1033-1044). Edited by Behrman RE, Vaughan VC. WB Saunders Company.
- Sathe, T. R., Agrawal, A., & Nie, S. (2006). Mesoporous silica beads embedded with semiconductor quantum dots and iron oxide nanocrystals: dual-function microcarriers for optical encoding and magnetic separation. *Analytical Chemistry*, 78(16), 5627-5632.
- Sharma, A., Goyal, A. K., & Rath, G. (2018). Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy. *Journal of Drug Targeting*, 26(8), 617-632.
- Singh, K. K. (2005). Nanotechnology in cancer detection and treatment. *Technology In Cancer Research & Treatment*, 4(6), 583-583.
- Sulak, M. (2021). Ege Bölgesinde Yetişen Antiviral M. parviflora L (Ebegümeçi) Bitkisi Kullanılarak Demir oksit (γ -Fe₂O₃) Nanopartiküllerin Sentezi ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi. *Journal of Institute of Science and Technology*, 11(4), 2937-2946.
- Tee, D., Mariatti, M., Azizan, A., See, C., & Chong, K. (2007). Effect of silane-based coupling agent on the properties of silver nanoparticles filled epoxy composites. *Composites Science and Technology*, 67(11-12), 2584-2591.
- Thomas, J. H., & Gillham, B. (1989). Blood iron and iron metabolism. In: Wills' Biochemical Basis of Medicine (2nd ed., pp. 331-343). London.
- Tüylek, Z. (2017). Biyosensörler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2), 71-80.
- Umut, E. (2012). Magnetik nanoparçacıkların magnetik özellikleri ve spin dinamiği (Doktora Tezi). Fen Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
- Wang, Y., Wang, W., Zhu, J., & Yu, D. (2017). Microwave absorption and electrical properties of coated polyester fabric with cobalt ferrite and

polyaniline. In International Conference on Energy Development and Environmental Protection (*EDEP 2017*).

BÖLÜM 7

FLOR

Doç. Dr. Semih YAŞAR ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431522>

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp MYO, Tıbbi Lab. Tekn. Bölümü Van, Türkiye.
yasarsemih@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-2754-6030

1. GİRİŞ

Canlılığı korumak ve normal fizyolojik işlevleri yerine getirmek için organizmanın çeşitli organik ve inorganik maddelere ihtiyacı vardır. Bu maddelerden organizmanın ihtiyacı kadar bulunmalıdır. Bu maddelerin vücudun ihtiyacından az ya da fazla olması durumunda istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir. Florür, vücuda dışarıdan sağlanması gereken bu tür maddelerden biridir. Flor, elektronegatifliği çok yüksek olduğu için doğada serbest yapıda olamayan, proton sayısı 9, atom kütlesi 18.99 olan ve periyodik tablonun 7A grubunda yer alan bir eser elementtir (Beyhan, 2003). Vücuda ihtiyaç duyulandan daha fazla florür girerse florozis adı verilen bir hastalık ortaya çıkar. Doğada çeşitli bileşikler halinde bulunan florürün yetersiz alınma olasılığı çok azdır. Florozis kendini iki şekilde gösterir. Bunlar akut ve kronik florozisdir. Kronik florozis, depreme eğilimli bölgelerde, volkanik alanlarda ve büyük miktarda florür içeren atıkların bulunduğu endüstriyel alanlarda (böcek ilacı fabrikaları, teflon fabrikaları vb.) görülür. Ülkemizde Isparta ve yöresi, Eskişehir-Kızılcacören, Ağrı ilinin Doğubeyazıt ilçesi ve köyleri, Van ilinin Muradiye ilçesi ve köylerinde kronik florür zehirlenmesi çok yaygındır. Bu bölgelerin çoğu volkanik yapıya sahip olduğundan, uzun yıllar önce meydana gelen volkanik patlamalar toprağı florür açısından zengin hale getirmiştir. Topraktaki yüksek miktarda florür, yeraltı ve yüzey sularına karışarak bu bölgelerdeki canlılar için tehlikeli seviyelere ulaşmıştır (Ergun ve ark., 1987). Farklı ülkelerden bilim insanları yıllar boyunca bu bölgelerde çeşitli çalışmalar yürütmüşlerdir. Bu çalışmalar sonucunda toprak, bitki, insan ve hayvanların çeşitli biyolojik materyallerinde florür seviyelerinin normal değerlerin çok üzerinde olduğunu rapor etmişlerdir (Huang ve ark., 2008).

2. Florun kimyasal özellikleri

Flor, periyodik tablonun 7A grubundaki ilk elementtir. Bu nedenle elektronegatifliği en yüksek elementtir. Yüksek elektronegatifliği nedeniyle inorganik ve organik maddelerle hızla bileşik oluşturabilir (Smith ve Ekstrand, 1996; Beyhan, 2003). Flor, 1886 yılında Henry Moysen tarafından HF(g) bileşiğinin elektrolizinden sarı renkli bir gaz olarak elde edilmiştir. Florun proton sayısı 9, kütle sayısı 18,99 ve değerliği 1'dir. Flor yerkabuğunda %0,027 oranında bulunur. Florun dış yörüngesinde 7 elektron

bulduğundan, sürekli olarak dış oktetini 8'e tamamlamak ister ve bu nedenle her zaman bir elektron kabul etmeye çalışır. Kabul ettiği elektron çekirdeğe güçlü bir şekilde çekilir, bu da elektronegatifliği gösterir. Flor elementinin kaynama noktası -120 oC, donma noktası ise -250 oC'dir. Doğada sadece ¹⁹F izotopu olarak bulunur, ancak 109,7 dakikalık yarı ömre sahip ¹⁸F izotopu da üretilmiştir (Vlasov ve Trifonov, 1999; Cotton ve Wilkinson, 1988). Flor elementi toprakta, atmosferde, bitki ve hayvan dokularında çeşitli oranlarda bulunmaktadır (Shupe ve ark., 1984).

Flor Latince'de "akış" anlamına gelir. Çok aktif olduğu için doğada serbest halde bulunmaz. Genellikle mineral yataklarında çeşitli oluşumlarla birlikte bulunur (Şanlı, 1986). Flor bileşikleri doğada kalsiyum florür (CaF_2), florapatit ($\text{CaF}_2 \cdot 3\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$) ve kriyolit (Na_3AlF_6) şeklinde bulunur. Ayrıca soygazlar genellikle elementlerle bileşik oluşturmamalarına rağmen flor ksenon ile XeF_4 (ksenontetraflorür) ve XeF_2 (ksenondiflorür) adı verilen bileşikleri oluşturabilmektedir (Özdemir, 1981).

Kimyasal olarak türetilen flor bileşikleri motorlarda soğutucu, birçok alette dayanıklı makine yağı, yapı malzemeleri ve izolatör olarak kullanılır. Ayrıca oksitleyici özelliğe sahip olduğu için roket yakıtında kullanılır. Freon (CClF_2) formunda teflon ve soğutucu gaz üretiminde de kullanılmaktadır (Özdemir, 1981). Bir diğer flor bileşiği olan NaF toksiktir ve fare kovucu ve böcek öldürücü olarak fluoroasetamid ve fluoroasetat içinde kullanılır (Beyhan, 2003). Florür, diş çürümesini önlemek için diş macunlarına eklenir. Florür miktarı yetersizse içme suyuna da florür eklenebilir (WHO, 1984).

Florür içeren bileşikler, kemik yapısının bozulması ve kemik hacminin azalmasıyla ortaya çıkan multipl miyelom ve osteoporoz gibi çeşitli kemik hastalıklarının tedavisinde günümüzde de kullanılmaktadır (Akdoğan ve ark., 2001; Çetin ve ark., 2004). Çeşitli çalışmalar florürün kemik oluşumunu uyararak kemik kütlesini artırdığını göstermiştir (Yıldız ve ark., 2003). Çeşitli florür bileşikleri halen tüm dünyada 40 yaş üstü postmenopozal hastalarda osteoporoz tedavisi için kullanılmaktadır (Yıldız ve ark., 2003; Tamer ve ark., 2007). Klinik çalışmalar, kalsiyum ile birlikte florür tuzlarının spinal osteoporozda kemik kütlesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Reginster ve ark., 1998; Boulétreau ve ark., 2006). Kalsiyum ile

birlikte florürün osteoblast aktivitesini artırdığı ve kemiği sertleştirdiği düşünülmektedir (Kaminsky ve ark., 1990). Florür kullanımının olumsuz etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bir pilot çalışmada florür alımının kemik üzerindeki etkileri incelenmiş ve florürün kemik kütlelerini artırdığı ancak kemik gücünü azalttığı bulunmuştur (Turner ve ark., 1997). Yüksek miktarda D vitamini almasına rağmen sodyum florür alan bir hastada osteomalazi gözlenmiştir (Compston ve ark., 1980). Osteoporoz tedavisi uygulanan vakalarda florür tedavisi kırık riskini azaltmamıştır (Yıldız ve ark., 2003; Boulétreau ve ark., 2006). Aksine, kırık riskinde artış ile ilişkili olduğu bile düşünülmüştür (Kurland ve ark., 2007).

Toprağın doğal florür içeriği hayvanlar ve bitkiler için tehlikeli değildir, ancak çeşitli durumlarda bu seviye kritik ve tehlikeli düzeylere yükselebilir. Örneğin, su ve hava ile giren emaye, cam, alüminyum fosfat gibi fabrika artıkları, yüksek düzeyde florür içeren endüstriyel veya jeotermal sular, endüstriyel alanlardan gelen yağmur suları topraktaki florür miktarını artırabilir (Ergun ve ark., 1987). Topraktaki doğal florür seviyesi genellikle 100 ppm'dir. Volkanik bölgelerde, fosfat taşıyan kayaların parçalanmasıyla oluşan toprağın florür içeriği 2000-4000 ppm'e ulaşabilir. (Şanlı ve Kaya, 1995). Canlı organizmalar için florür kaynakları bitki besinleri, su ve mineral takviyeleridir (Ammerman, 1980).

3. Flor metabolizması

Su, gıda veya takviyelerle alınan florürün yaklaşık %80'i (Ammerman, 1980) gastrointestinal sistemden basit difüzyon yoluyla kana geçer. Emilen florürün çoğu kemik dokusunda birikir ve bir kısmı da böbrekler tarafından atılır (Fisher ve ark., 1989). Florür emilimi Cu, Fe ve Mg gibi metal iyonları içeren gıdaların tüketilmesiyle azalır, çünkü florür ile az çözünen bileşikler oluştururlar (Heifetz ve Horowitz, 1984). Kalsiyum iyonları florür iyonları ile CaF bileşikleri oluşturarak florür emilimini engeller (Ergun ve ark., 1987) ve florür Fe'nin bağırsaktan emilimini artırır (Messer ve ark., 1973).

Florür ile tedavi edilen hastalarda kalsiyum emiliminin ve plazma kalsiyum seviyelerinin azaldığı ve kalsiyumun fekal atılımının arttığı bildirilmiştir (Spencer ve ark., 1969). Ayrıca, Al^{+3} gastrointestinal sistemden

florür emilimini inhibe etmiştir (Goodman ve Gilman, 1980). Gerçekten de, 4 koyundan oluşan 5 farklı gruba 33 ay boyunca Al ve F verilmiş ve alüminyum sülfat verilenler hariç farklı gruplarda kemik, kan, idrar ve dışkıdaki F seviyeleri artarken, Al verilen grupta doza bağlı olarak %45'lik bir düşüş tespit edilmiştir (Kessabi ve ark., 1988). İnsanlarda Al ve F birlikte uygulandığında, tükürükteki florür miktarı hızla artmıştır. Aynı fenomen hayvanlarda da bulunmuştur (Brudevold ve ark., 1973). Bu durum Al'ın F emilimini azalttığını ve atılımını artırdığını göstermektedir. Kan dolaşımındaki florürün %10'u biyolojik olarak aktif iyonize formdayken, %90'ı albümine bağlıdır (Fisher ve ark., 1989). İyonize formdaki florür önemli bir rol oynar: kemiklerdeki kalsiyum fosfat ile birleşerek florapatit oluşturur (Uslu ve Göğüş, 1981).

Florürün bir başka emilim yolu da akciğerlerdir ve bu yolla emilim gastrointestinal sistemden çok daha hızlıdır. Bu emilim, yoğun hava kirliliği olan bölgelerde soluma yoluyla gerçekleşir. Deri yoluyla emilim de rapor edilmiştir (Goodman ve Gilman, 1980).

4. Flor birikimi ve atılımı

Florür tüm doku ve organlarda bulunur, ancak vücutta bulunan toplam florür miktarının %95'i iskelet ve dişlerde inorganik mineral florapatit olarak depolanır. Vücut sıvılarında ve yumuşak dokularda düşük konsantrasyonlarda bulunur (Underwood, 1966). Florozisde en yüksek florür değerine sahip yumuşak doku böbrek dokusudur. Bunun nedeni florürün esas olarak böbrekler yoluyla atılması olabilir (Goodman ve Gilman, 1980; Underwood, 1966; Shupe, 1980).

Yaş, diyet, fiziksel aktivite, rakım, idrar pH'ı ve glomerüler filtrasyon hızı florür metabolizmasını değiştirebilir; idrarı asidik yapan faktörler vücutta florür tutulmasını artırırken, idrarı bazik yapan faktörler florür atılımını hızlandırır (Waterhouse ve ark., 1980; WHO, 1994; Kutlucan, 2007; Küçükşen ve Sönmez, 2008).

İdrarla atılan florür miktarı 0,4 mg/gündür. Gastrointestinal sistemden dışkı yoluyla daha az atılım (0,04 mg/gün) ve bunun yanında ter ve süt

yoluyla da atılım bildirilmiştir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Goodman ve Gilman, 1980; Walton, 1988).

Meme bezlerinden düşük seviyelerde florür atılımı, süt içmenin olumsuz etkilerini önler. Örneğin bir çalışmada, düşük ve yüksek florlu su içen annelerin sütündeki ortalama F miktarı 7-10,9 mg/ml olarak bulunmuştur (Esala ve Vuori, 1982).

5. Florürün çeşitli dokular üzerindeki etkisi

5.1. Florürün kemik dokusu üzerindeki etkisi

Ca²⁺ ve F⁻ az miktarda florüre uzun süre maruz kalmanın veya az miktarda florür içeren bir diyetin neden olduğu kronik florozda kemiklerde anormal miktarlarda biriktiği düşünülmektedir (Yari, 1982).

Florürün kemik üzerindeki etkisi yaşa, florür alımına ve kemik tipine bağlıdır (WHO, 1994; Heybeli ve ark., 2001). Bireyin yaşı ne kadar gençse ve kemik oluşumu ne kadar aktifse, florür alımı da o kadar yüksektir (WHO, 1994). Florürün kemik yoğunluğu üzerindeki etkisi kemik tipine bağlıdır. Genel olarak trabeküler kemik yoğunluğunda artış, kortikal kemik yoğunluğunda ise azalma görülmüştür (Patel ve ark., 1996; Tamer ve ark., 2007). İskelet yapısına, özellikle de trabeküler kemiğe bir kez dahil olan florür uzun süre orada kalır (Riggs ve ark., 1990; Yıldız ve ark., 2003; Kurland ve ark., 2007). Florürün süngerimsi kemikteki ana etkisi, trabeküllerde hipertrofiye yol açan kemik oluşumunun uyarılmasıdır (Heybeli ve ark., 2001).

Kemiklerde küçük lezyonlar oluşur ve iskelet bozuklukları her yaşta ortaya çıkabilir. Lezyonlar tek taraflı veya simetrik olabilir ve değişiklikler en sık periosteal yüzeyde bulunur. Kronik floroziste osteoskleroz, osteoporoz ve osteomalazi gibi çeşitli kemik deformiteleri bulunur (Milheud ve ark., 1987). Radyolojik olarak artmış kemik yoğunluğu saptanır ve periyodik uzuv ağrısı da görülmüştür. Belirtiler florür emilim ve birikim hızı ve miktarına göre artar, daha belirgin hale gelir ve vücut hareketlerini kısıtlar. Kan plazmasındaki iyon şeklindeki fizyolojik olarak aktif florür önemli bir rol oynar. Kalsiyum-hidroksi-apatit kemik mineralizasyonunun temelini

oluşturur. Plazma florür konsantrasyonu arttığında florür⁻ apatit kristalindeki OH iyonu ile yer değiştirerek kalsiyum florapatit oluşturur (Oktay, 1977). Floroziste, kalsiyum florapatit kristallerinden Ca mobilizasyonu düştüğünden serumda PTH aktivitesi artar (Faccini ve Teotia, 1974).

Florozis en aktif kemikleri etkiler. Çiğneme ve solunumla ilgili kemiklerde florür birikimi daha yüksektir. Kemik büyümesinin ve damarlanmanın olduğu bölgelerde birikim diğer bölgelere göre daha fazladır. Florür alımı azaltıldığında lezyonlar normalleşebilir. Ancak, floroziste ciddi kemik lezyonları ortaya çıkmışsa, genellikle ölüm meydana geldiği için normalleşme gözlenmez (Shupe, 1980; Burns ve Allcroft, 1964).

5.2. Florürün dişler üzerindeki etkisi

Florürün çürük kontrolü üzerindeki etkisi üzerine araştırmalar yapılmıştır. Florür plakta birikir ve mine-plak ara yüzeyindeki pH seviyesi düştüğünde salınır. Plaktaki florür, vücuda giren florür ile yenilenir ve daha sonra tükürükte salınır. Florürün demineralizasyonu engellediği ve remineralizasyonu teşvik ettiği, ayrıca antibakteriyel etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Kaminsky ve ark., 1990; Clarkson, 2000). Topikal florür uygulamasının, çürük yapıcı bakteri *Streptococcus mutans* seviyelerini ve dişlerin serbest yüzey enerjisini azaltarak dişleri diş çürüklerine karşı koruduğu bildirilmiştir (Kaminsky ve ark., 1990).

Yüksek florürlü bölgelerde yaşayan insanların dişlerindeki lekelerin içtikleri suyun florür içeriğiyle ilgili olduğu keşfedilmeden önce, bu insanlarda çok az diş çürüğü olduğu kaydedilmiştir. ABD, İtalya, Macaristan ve Japonya'da yapılan birçok istatistik de aynı sonuca varmıştır (Ata, 1982).

Hayvanlarda florozisin en tipik belirtisi, kalsifikasyonun başladığı büyüme döneminde dişlerin etkilenmesidir (WHO, 1984; Shupe, 1980; Shupe ve ark., 1987). Süt dişlerinde de florozis belirtileri görülmesine rağmen, bunlar çok nadirdir. Bunun plasentanın koruyucu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Florozisin şiddeti her diş grubunda farklılık gösterir. En sık premolar dişler, daha sonra ikinci molar dişler, ikinci molar dişler, üst kesici dişler, köpek dişleri, birinci molar dişler ve en az etkilenen ise alt kesici dişlerdir (Bayırlı ve Şirin, 1985).

Florozis, diş gelişimi tamamlanmadan ve kalsifikasyon oluşmadan önce etki gösterdiğinden, gençlerde daha belirgin lezyonlar görülür. Yaşlılıkta kalsifikasyon tamamlandığı için florürün etkileri daha azdır. Floroziste dişlerin tipik rengi kaybolur ve sarımsı-kahverengi hatta siyah lekeler ortaya çıkar. Dişe dayanıklılık veren mine tabakasında kayıp ve hipoplazi oluşur ve süt dişlerinin kaybindan sonra fazla florür gözenekli, lekeli bir diş yapısıyla sonuçlanır. Daimi dişlerin tamamı ve süt dişlerinin yüzde 50'si florozisin belirgin bir şekli olan lekelenme görülmektedir (McDowell, 1985).

Diş hekimliği için önemli olan iki florür bileşiği sodyum florür ve sodyum monoflorofosfattır. Vücut için eser element olarak kabul edilen florür iyonunun insan vücudundaki konsantrasyonu, alınan gıdalar, içme suyundaki florür iyonu miktarı, sistemik ve topikal florür uygulaması gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Genç yetişkinlerde, emilen florür konsantrasyonunun %50'si 24 saat içinde kalsifiye dokulara girer ve geri kalanı idrarla atılır. Gelişmekte olan dokular florür emilimine karşı daha hassastır. Bu nedenle, küçük çocuklarda emilen florür konsantrasyonunun çoğu kalsifiye dokulara girer. Florür konsantrasyonu, yutulduktan 30 dakika sonra tükürükte maksimum seviyeye ulaşır ve bu bir saat sonra normal seviyelere ulaşır. Tükürükte bulunan florid iyonu, diş minesindeki florid konsantrasyonunun sürekli kalmasını sağlar (WHO, 2004).

Florür iyonları, sürme öncesi dönemde optimal dozlarda sistemik olarak alındığında mine gelişimi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Optimal dozlarda alınan florür iyonları ameloblastlar tarafından salgılanan mine proteinlerinin salgılanmasını, kalsiyum ve fosfatın organik matrikse yapışmasını ve okta-kalsiyum fosfatın hidroksiapatite dönüşmesini hızlandırmaktadır (Küçükeşmen ve Sönmez, 2008). Uygulama öncesi dönemde sistemik olarak, uygulama sonrası ve yaşlanma sürecinde ise topikal olarak mine yapısına eklenen florür iyonu, minenin mineralizasyonu sırasında hidroksiapatit kristallerindeki hidroksil iyonlarının yerini alarak daha stabil bir kristal yapının oluşmasını sağlar (Bijella ve ark., 2005; De A Silva ve ark., 2004; Buchalla ve ark., 2002). Böylece çözünürlüğü azalan minenin kristal yapısı güçlenir ve mine yüzey tabakası asit saldırısına karşı daha dirençli hale gelir (De A Silva ve ark., 2004; Buchalla ve ark., 2002).

5.2.1. Florürün çürük oluşumunu önlemedeki etkisi

Çocuk diş hekimliğinde, çürüklerin erken evrede teşhis edilmesi, başlangıçtaki çürüğün kaviteye dönüşmesinin engellenmesi, diş dokusunun korunması ve maddi kaybın önlenmesi çok önemlidir. Florür iyonu üç yolla yeni çürük oluşumunu engeller ve başlangıçtaki çürüklerin remineralizasyonunu sağlar (Çapan ve Akyüz, 2016; Dean ve ark., 2011): 1. Demineralizasyonu önleyici etki 2. Remineralizasyonu artırıcı etki 3. Antibakteriyel etki Ağız boşluğunda pH 5,5'in altına düştüğünde Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları mine yapısından ayrışır ve diş demineralize olmaya başlar. Ortamın pH'ı düştüğünde, tükürükte ve dişin sert dokuları çevresinde sürekli olarak az miktarda bulunan florür iyonu, mine yüzeyinde birikerek minenin apatit yapısı ile birleşir ve minenin çözünürlüğünü azaltarak demineralizasyon oluşumunu engeller. Asit maruziyeti ortadan kalktığında, Ca^{+2} ve PO_4^{-3} mineralleri mine yapısıyla yeniden birleşir. Bu süreç remineralizasyon olarak adlandırılır. Remineralizasyon için katalizör, kalsifiye dokuların apatit yapısına afinitesi olan florür iyonudur (Dionysopoulou, 2014; Alexander ve Ripa, 2000). Bu nedenle florür, kalsiyum hidroksiapatitteki OH grubunun yerini kolaylıkla alabilir. Böylece çözülmeye karşı daha dirençli olan florapatit benzeri bir kristal yapı oluşur (Dionysopoulou, 2014; Alexander ve Ripa, 2000). Florapatit formu hidroksiapatitten çok daha karardır ve minenin çözünürlüğünü azaltarak onu demineralizasyona karşı daha dirençli hale getirir. Böylece minenin asit çözünmesine karşı direnci artar. Böylece başlangıçtaki çürüklerin remineralizasyonu sağlanır ve yeni çürük oluşumu engellenir (Dionysopoulou, 2014; Alexander ve Ripa, 2000). Florür, bakteriyel enzimleri inhibe ederek ve glikolitik yolla asit oluşturmalarını engelleyerek dental plağın pH'ını artırır. Florürün kalsiyuma olan yüksek afinitesi nedeniyle, fosfatların ve proteinlerin hidroksiapatite yapışması önlenir. Bu da plağın kolonize olmasını ve yapışmasını zorlaştırır. Yüksek konsantrasyonlarda florür bakterisidal etkiye sahiptir. Böylece çürük oluşumu engellenir (Dionysopoulou, 2014; Martı ve ark., 2012; Newbrun, 2001; Alexander ve Ripa, 2000).

Doğal olarak florlu bölgelerdeki çürük oranlarını araştıran bir çalışmada, nispeten düşük florür içerikli (0,6-1,5 ppm) su içen 9 yaşındaki 114 çocuğun dişleri incelenmiş ve %4- 5'inde çürük olmadığı görülmüştür.

Öte yandan, daha yüksek florür içeriğine sahip (0,7-2,5 ppm) su içen aynı yaştaki 122 çocuğun dişleri incelenmiş ve %22'sinde diş çürüğü olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar, florürlü sudaki minerallerin diş çürümesini önlemede önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, diş çürüklerinde en büyük azalmanın içme suyundaki florür miktarı 1 ppm florür olduğunda görüldüğünü ve bu florür miktarının estetik önemi olmayan en hafif florozise neden olduğunu belirtmişlerdir (Bayırlı ve Şirin, 1985; Ata, 1982).

5.3. Florürün diğer dokular üzerindeki etkileri

Vücut tarafından alınan gıda ve sudaki yüksek florür içeriği, dişler ve kemikler üzerindeki olumsuz etkilere ek olarak böbrekler, tiroid, akciğerler ve karaciğer gibi organlarda çeşitli bozukluklara yol açmaktadır (Heifetz ve Horowitz, 1984; Oktay, 1977).

Yüksek düzeyde florür toksisitesi tiroid değişiklikleri, büyüme geriliği, böbrek değişiklikleri ve ürolitiazis ile ilişkilidir (Dhar ve Bhatnagar, 2009). Guatrojen olarak bilinen florür, iyot emilimini engelleyici bir etkiye sahiptir. Çocuklarda tiroid büyümesi prevalansının yüksek floridasyonlu bölgelerde %30'a kadar çıktığı bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2009). Bununla birlikte, başka bir çalışmada düşük ve yüksek florlama alanlarındaki insidans karşılaştırılmış ve guatr insidansında ve diğer laboratuvar parametrelerinde (hemoglobin, kırmızı kan sayımı, hematokrit, sedimentasyon hızı, kalsiyum, asit fosfataz, ALP, şeker) bir fark bulunmamıştır (Leone ve ark., 1954). Buna karşılık, guatrın endemik olduğu bir bölgede yapılan bir çalışmada, içme suyunda yüksek düzeyde florüre maruz kalan 6-15 yaş arası çocuklarda yüksek florür düzeyleri ile guatr arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (Jooste ve ark., 1999).

DeneySEL olarak, aşırı florür alımının hayvanlarda guatra neden olduğu (Lhi-Lhong ve ark., 1988) ve bunun aksine, süt ineklerinde florozisin tiroid hormonu seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (Hillman ve ark., 1979). Florürün yumuşak dokular üzerinde zararlı bir etkiye sahip olması için yüksek düzeyde florür alımı gereklidir (Kessabi ve Hamliri, 1986).

Florürlü suya, diş macunlarına ve florür takviyelerine maruz kalmanın neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir (Feltman ve Kosel, 1961, Kaminsky ve ark., 1990).

6. Florozis

Büyük miktarlarda florür alımından kaynaklanan durum "florozis" olarak adlandırılır. Florozis derecesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunların başlıcaları; alınan florür miktarı, sindirim süresi, florür alımının zaman içindeki dalgalanması, alınan florürün çözünürlüğü, yaş, beslenme, stres ve bireysel farklılıklardır (Ergun ve ark., 1987). Florozis akut ve kronik florozis olarak sınıflandırılmaktadır (Heifetz ve Horowitz, 1984).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bir açıklamada, içme suyu için üst sınır olarak 1,5 ppm florür seviyesi belirlenmiş ve bu seviyenin aşılmasının florür zehirlenmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Brouwer ve ark., 1988). İçme suyundaki maksimum florür miktarı iklim koşullarına göre değişmektedir. Sıcak bölgelerde ortalama 0,7 ppm F, soğuk iklimlerde ise 1,2 ppm F bulunmuştur. Sıcak iklimlerde su talebi ve tüketimi fazla olduğundan, florozis az florür içeren suların aşırı tüketiminden de kaynaklanabilir (Sel ve Ergun, 1992).

Türkiye'de florozis ile ilgili ilk çalışma 1955 yılında Profesör Dr. Pertev Ata tarafından Isparta'da yapılmıştır. Bu bölgede suda normalin üzerinde (4.03 ppm) florür bulunmuştur. Daha yakın tarihli çalışmalar, Ağrı ilinin bazı sınır köyleri ile Van ilinin Muradiye ve Çaldıran ilçelerindeki suların florür içeriğinin 12.5 ppm olduğunu göstermiştir (Ergun ve ark., 1987; Oruç, 1977; Şendil ve Bayşu, 1973).

Ülkemizde Eskişehir'in Kızılkayören ilçesi ve çevre köylerinde, Isparta ilinde, Van ilinin Çaldıran ve Muradiye ilçelerinde (Tendürek Dağı çevresinde), Ağrı ilinin Doğubeyazıt ilçesine bağlı köylerde ve Edirne'nin Habiller köyünde florozis görülmektedir (Uslu, 1982; Şendil ve Bayşu, 1973).

6.1. Akut florozis

Akut florozis, tek bir seferde çok fazla florür alımından kaynaklanır. Midede hidroflik asit oluşumuna bağlı olarak gastrointestinal sistemin lokal

tahrişi sonucu bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, aşırı tükürük salgısı, göz yaşarması, sık idrara çıkma ve hipotermi meydana gelebilir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Shupe, 1980). Belirtiler florür alımından sonraki 30 dakika içinde ortaya çıkar ve 24 saat sürebilir (Heifetz ve Horowitz, 1984).

Bazı böcek ilaçları, pestisitler, antihelmintikler, sodyum florür tabletleri ve florür tuzları içeren rodentisitlerin aşırı kullanımı akut florozis nedeniyle olabilir. Florür bir enzim inhibitörü olarak hareket ettiğinden, aerobik glikoliz ve hücresel solunum bozulur, şok, koma, konvülsiyonlar ve aritmiler gelişir ve ölüm meydana gelir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Shupe, 1980). Bir insan için (yaklaşık 70 kg ağırlığında) öldürücü sodyum florür dozu 5-10 g'dır. Florür gazlarının solunması ciddi bronkospazm veya akciğer ödemine neden olabilir (Plucinsky ve ark., 1986).

Florür emilimini azaltmak için kusma indüklenebilir ve aşırı miktarda kalsiyum (kireçli su, süt) verilebilir. Alkali idrar florür emilimini engellediğinden, bu tür vakalarda alkalileştirici bir ajanla diürez yaparak idrar pH'ını ayarlayarak olumlu klinik sonuçlar elde edilebilir. Hızlı idrarla florür atılımı ile ilk 24 saati atılan bir hastanın prognozunun olumlu olduğu bildirilmiştir (Dhar ve Bhatnagar, 2009).

6.2. Kronik florozis

Kronik florozis, az miktarda florüre uzun süre maruz kalmanın neden olduğu bir durumdur. Zehirlenme çok yavaş gerçekleşir. Dolayısıyla lezyonların ve semptomların ortaya çıkması uzun bir süre sonra gözlenir. İdrar, serum, kemik ve dişlerdeki florür miktarı artarken, diş lekeleri, hipoplazi, aralıklı topallama, zeka geriliği, inatçı ishal ve saçlarda kabalaşma görülür (Ersoy ve Bayşu, 1986; Sansar, 1972).

Florozis dünya çapında bir sağlık sorunudur ve içme suyunda yüksek florür içeriği olan bölgelerde endemiktir (Choubisa, 2001; Li ve ark., 2001; Yang ve ark., 2003; Yıldız ve ark., 2003; Khandare ve ark., 2005; Huang ve ark., 2008; Whyte ve ark., 2008).

Florozis esas olarak içme suyu yoluyla aşırı florür alımından kaynaklansa da (Czarnowski ve ark., 1999; Urbańska ve ark., 2001; Gupta ve ark., 2009), insanlarda bir meslek hastalığı olarak da düşünülebilir

(Czarnowski ve ark., 1999; Urbańska ve ark., 2001; Çetin ve ark., 2004). İlk olarak kriyolit fabrikası işçilerinde detaylı olarak çalışılmıştır (Melsen ve ark., 1996). Kronik florür toksisitesinde dişler, kemikler, böbrekler, tiroid, hipofiz bezi, hipotalamus, testislerde anormallikler, enzim inhibisyonu ve hipokalsemi özellikle belirgindir (Akdoğan ve ark., 2001; Çetin ve ark., 2004).

Kronik florozisin en yaygın semptomları kilo kaybı, iştah azalması ve buna bağlı kaşeksi ve ısı retansiyonudur (Hillman ve ark., 1979). B12 ve folik asit vitaminlerinin rumende biyosentezi engellendiği için kan tablosunda anormallikler gelişir (Oruç, 1977). Florür fosfodiesteraz, enolaz, fosfoglukomutaz ve piruvat kinaz enzimlerini inhibe eder (Lehninger ve ark., 1993; Shahed ve ark., 1980).

6.3. Florozis teşhisi

Hastalığın epidemiyolojik çalışmaları, klinik muayenede kemik deformitelerinin ve tipik diş anormalliklerinin saptanması şüpheye dayalı tanı koydurabilir (Blood ve ark., 1983). Akut florür zehirlenmesinin tanısı için öykü büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hasta hayvanlardan alınan dışkı, idrar ve kan örnekleri florür içeriği açısından test edilmelidir (Şanlı ve Kaya, 1995).

6.4. Florozis tedavisi ve önlenmesi

Florozis için kesin bir tedavi yoktur. Diş lezyonları geri döndürülemez. Kemik lezyonları florür alımının azaltılmasıyla normalleştirilebilir (Shupe, 1980).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, alüminyum florürün gastrointestinal emiliminin, küçük miktarlarda emilen Al-F komplekslerinin oluşumuyla azaltılabileceği bildirilmiştir (Brudevold ve ark., 1973). Kronik florozisin önlenmesi için günde 30 g Al₂(SO₄)₃ kullanılabilirken, daha yüksek dozlar da tedavi için yararlıdır (Şanlı ve Kaya, 1995). Alüminyum klorür, kalsiyum alüminat, kalsiyum karbonat ve fosfat defluorinatın hayvanlarda florür toksisitesini azaltabildiği görülmüştür (Shupe ve Olson, 1971).

Fosfat bileşiklerinin hayvanlara mineral takviyesi olarak verilmeden önce florür içermemesi veya florür içeren fosfat bileşikleri kullanılacaksa bunların kısa süre içinde kesilecek hayvanlar için kullanılması tavsiye

edilmektedir. Yemlere eklenen Ca ve Mg gibi metal iyonları florür ile kompleks oluşturur ve gastrointestinal sistemde florür emilimini yüzde 90 oranında engeller (Heifetz ve Horowitz, 1984).

C ve D vitaminleri florozisin zararlı etkilerini hafifletebilir. C vitamini bunu florürün kolajen biyosentezi üzerindeki zararlı etkilerini azaltarak yapar (Oktay, 1977).

İçme suyunun defloridasyonu için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar iki şekilde verilebilir:

1- Florür suya kimyasallar eklenerek çöktürülebilir (Arceivala, 1977). Kimyasal ilavede kil, bentonit, diatomlu toprak, kireç, kalsiyum fosfat, magnezyum ve alüminyum tuzları suya tek başına veya yardımcı çöktürücülerle birlikte ilave edilir. İlaveden sonra çökeltme veya filtrasyon yoluyla sudan ayrılırlar (Arceivala, 1977; Blood ve Henderson, 1980). İçme suyuna 500-1000 ppm kireç ilavesi florürü önemli ölçüde azaltabilir (Blood ve Henderson, 1980).

2- Doğal veya sentetik trikalsiyum fosfat, hidroksiapatit, magnezyum, aktif alüminyum, aktif karbon ve iyon değiştiriciler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin kullanımını azaltan hususlar yüksek maliyet, düşük florür seçiciliği, düşük florür giderme kapasitesi ve ayırma problemidir (Arceivala, 1977).

7. Kaynaklar

- Akdoğan, M., Bilgili, A., Kaya, S., Yarsan, E., & Üstüner, E. (2001). Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanlarda toplam testosteron, kortizol, büyüme hormonu ve flor düzeyleri. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*; 25(4), 489-494.
- Alexander, S.A., & Ripa, L.W. (2000). Effects of Self-Applied Topical Floride Preparations in Orthodontic Patients. *Angle Orthodontist*, 70, 424-30.
- Ammerman, C.B. (1980). Introductory remarks for the symposium on fluoride toxicosis in cattle. *Journal of Animal Science*, 51(3), 744-745.
- Arceivala, S. (1977). Defluoridation methods for small communities, In Seminar on "Problems of high fluoride waters", 10 September, Erzurum.
- Ata, P. (1982). Konservatif Diş Tedavisi. İstanbul Ün. Diş Hekimliği Fak. Yayınları No: 54, 144-153.
- Bayırlı, G.Ş., & Şirin, Ş. (1985). Restoratif Tedavi. İstanbul Ün. Diş Hekimliği Yayınları No: 3347.
- Beyhan, M. (2003). Atık Çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması. Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.
- Bijella, M.F., Brighenti, F.L., Bijella, M.F., & Buzalof, M.A. (2005). Floride kinetics in saliva after the use of a floride-containing chewing gum. *Brazilian Oral Research*, 19, 1-9.
- Blood, D.C., & Henderson, J.A. (1980). *Veterinary Medicine*, 5th Ed, Ballie're Tindall, Cassell, London.
- Blood, D.C., Radostits, O.M., & Henderson, J.A. (1983). *Veterinary Medicine*, 6th Edition, London.
- Boulétreau, P.H., Bost, M., Fontanges, E., Lauverjat, M., Gutknecht, C., Ecochard, R., Delmas, P.D., & Chambrier, C. (2006). Fluoride exposure and bone status in patients with chronic intestinal failure who are receiving home parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 83(6), 1429-1437.

- Brouwer, I.D., Backerdırks, O., Debruin, A., & Hautuast, J.G. (1988). Unsuitability of World Health Organization Guidelines for Fluoride Concentrations in Drinking Water in Senegal. *Lancet*, 30, 223-225.
- Brudevold, F., Bakhos, Y., & Gron, P. (1973). Fluoride in human saliva after ingestion of aluminium chloride and sodium fluoride or sodium monofluorophosphate. *Archives Oral Biology*, 18, 699-706.
- Buchalla, W., Attin, T., Schulte-Monting, J., & Hellwig, E. (2002). Floride uptake, retention, and remineralization efficacy of a highly concentrated floride solution on enamel lesions in situ. *Journal of Dental Research*, 81(32), 329-333.
- Burns, K.N., & Allcroft, R. (1964). Fluorosis. *Veterinary Record*, 76(18), 507-509.
- Choubisa, S.L. (2001). Endemic fluorosis in southern rajasthan, India. *Fluoride*; 34(1), 61-70.
- Clarkson, J.J. (2000). International Collaborative Research On Fluoride. *Journal of Dental Research*, 79(4), 893-904.
- Compston, J.E., Chadha, S., & Merrett, A.L. (1980). Osteomalacia developing during treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamin D. *British Medical Journal*, 281(6245), 910-911.
- Cotton, F.A., & Wilkinson, G. (1988). *Advanced Inorganic Chemistry* 5nd, Walter J. Jhonson Inc.
- Czarnowski, W., Krechniak, J., Urbańska, B., Stolarska, K., Taraszewska-Czarnowska, M., & Muraszko-Klaudiel, A. (1999). The impact of water-borne fluoride on bone density. *Fluoride*, 32(2), 91-95.
- Çapan, B.Ş., & Akyüz, S. (2016). Current Floride-releasing Restorative Materials Used in Pediatric Dentistry. *Clinical Experimental Health Sciences*, 6(3), 129-134
- Çetin, N., Bilgili, A., Eraslan, G., & Koyu, A. (2004). Tavşanlarda Flor Uygulamasının Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 46-50.
- De A Silva, M.F., Giniger, M.S., Zhang, Y.P., & Devizio, W. (2004). The effect of a triclosan/copolymer/floride liquid dentrifice on interproximal enamel remineralization and floride uptake. *Journal of American Dental Association*, 135, 1023-1029.

- Dean, J.A., Avery, D.R., & McDonald, R.E. (2011). McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent. Ninth edit. Missouri, Mosby Elsevier Inc. pp, 192-201.
- Dhar, V., & Bhatnagar, M. (2009). Physiology and toxicity of fluoride. *Indian Journal of Dental Research*, 20(3), 350-355
- Dionysopoulou, D. (2014). The effect of fluoride-releasing restorative materials on inhibition of secondary caries formation. *Fluoride*, 47(3), 258-65.
- Ergun, H., Rüssel-Sinn, H.A., Bayşu, N., & Dündar, Y. (1987). Studies on the fluoride contents in water and soil, urine, bone and teeth of sheep, and urine of human from eastern and western parts of Turkey. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 94, 416-420.
- Ersoy, E., & Bayşu, N. (1986). Biyokimya. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. Ankara.
- Esala, B.S., & Vuori, E. (1982). Effects of maternal fluoride intake on breast milk fluorine content. *British Journal of Nutrition*, 48, 201-204.
- Faccini, J.M., & Teotia, S.P.S. (1974). Histopathological assessment of endemic skeletal fluorosis. *Calcified Tissue Research*, 16(1), 45-57.
- Feltman, R., & Kosel, G. (1961). Prenatal and postnatal ingestion of fluorides- fourteen years of investigation-final report. *Journal of Dental Medicine*, 16(4), 190-199.
- Fisher, R.L., Medcalf, T.W., & Henderson, M.C. (1989). Endemic fluorosis with spinal cord compression. *Archives of Internal Medicine*, 149, 697-700.
- Goodman, L.S., & Gilman, A. (1980). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Edition, Macmillan Publishing Co. Inc., P: 1546.
- Gupta, S.K., Gupta, R.C., & Gupta, A.B. (2009). Is There a Need of Extra Fluoride in Children? *Indian Pediatrics*, 46(9), 755-759.
- Heifetz, S.B., & Horowitz, H.S. (1984). The amounts of fluoride in current fluoride therapies, Safety considerations for children. *Journal of Dentistry For Children*, 51, 257-269.
- Heybeli, N., Varol, R., Eroğlu, E., & Mumcu, E.F. (2001). Gelişmekte Olan Sıçan Femurlarının Mekanik Özelliklerine Yüksek Doz Florürün Etkisi (Biyomekanik Çalışma). *Hacettepe Ortopedi Dergisi*, 11(1), 15-19.

- Hillman, D., Bolenbough, D.L., & Convey, E.M. (1979). Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle. *Journal of Dairy Sciences*, 62, 416-423.
- Huang, H., Ba, Y., Cui, L., Cheng, X., Zhu, J., Zhang, Y., Yan, P., Zhu, C., Kilfoy, B., & Zhang, Y. (2008). COL1A2 gene polymorphisms (Pvu II and Rsa I), serum calcitropic hormone levels, and dental fluorosis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 36(6), 517-522.
- Jooste, P.L., Weight, M.J., Kriek, J.A., & Louw, A.J. (1999). Endemic goitre in the absence of iodine deficiency in schoolchildren of the Northern Cape Province of South Africa. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(1), 8-12.
- Kaminsky, L.S., Mahony, M.C., Leach, J., Melius, J., & Miller, M.J. (1990). Fluoride: Benefits and risks of exposure. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1(4), 261-281.
- Kessabi, M., Hamlin, A., & Braun, J.P. (1988). Experimental fluorosis in sheep, Fluoride kinetics and alleviating effects of aluminium sulfate. *Fluoride*, 21(4), 193-200.
- Kessabi, M., & Hamliri, A. (1986). Experimental fluorosis in sheep alleviating effects of aluminum. *Veterinary and Human Toxicology*, 28(4), 300-304.
- Khandare, A.L., Harikumar, R., & Sivakumar, B. (2005). Severe bone deformities in young children from vitamin D deficiency and fluorosis in Bihar-India. *Calcified Tissue International*, 76(6), 412-418.
- Kurland, E.S., Schulman, R.C., Zerwekh, J.E., Reinus, W.R., Dempster, D.W., & Whyte, M.P. (2007). Recovery from skeletal fluorosis (an Enigmatic, American Case). *Journal of Bone and Mineral Research*; 22(1), 163-170.
- Kutlucan, A. (2007). Isparta'da okul çağı çocuklarda florozis ve iyot durumunun tiroid volümüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Uzmanlık tezi, Isparta.
- Küçükşen, Ç., & Sönmez, H. (2008). Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3), 43-53.
- Lehninger, A.L., Nelson, D.L., & Cox, M.M. (1993). Principles of Biochemistry. 2th Ed., Worth Publishers Inc., 198-239.

- Leone, N.C., Shimkin, M.B., Arnold, F.A., Stevenson, C.A., Zimmermann, E.R., Geiser, P.B., & Lieberman, J.E. (1954). Medical aspects of excessive fluoride in a water supply. *Public Health Reports*, 69(10), 925-936.
- Lhi-Lhong, G., Long-Jie, P.Y., & Sony, P. (1988). Synergistic action of iodine-deficiency and fluorine-intoxication on rat thyroid. *Chinese Medical Journal*, 101(9), 679-684.
- Li, Y., Liang, C., Slemenda, C.W., Ji, R., Sun, S., Cao, J., Emsley, C.L., Ma, F., Wu, Y., Ying, P., Zhang, Y., Gao, S., Zhang, W., Katz, B.P., Niu, S., Cao, S., & Johnston, C.C. (2001). Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(5), 932-939.
- Martı, Ö., Görgülü, A.S., & Altun, C. (2012). Diş çürüğüne karşı koruyucu flor uygulamaları. *Smyrna Tıp Dergisi*, 82.
- McDowell, L.R. (1985). Calcium, phosphorus and fluorine in nutrition of grazing ruminants in warm climates, Academic Pres. pp 205-212.
- Melsen, F., Eriksen, E.F., & Mosekilde, L. (1996). Clinical aspects of fluoride in bone. In: Fluoride in Dentistry. Fejerskov, O., Ekstrand, J., Burt, B.A., Eds. 2nd Ed., Copenhagen: Munksgaard, p. 96-111.
- Messer, H.H., Armstrong, W.D., & Singer, L. (1973). Influence of fluoride intake on reproduction in mice. *Journal of Nutrition*, 103, 1319-1326.
- Milheud, G.E., Borba, M.A., & Krishnaswamy, S. (1987). Effect of fluoride ingestion on dental fluorosis in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 48(5), 873-879.
- Newbrun, E. (2001). Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective. *Journal of Dental Education*, 65, 1078-1083.
- Oktay, C. (1977). Effect of high fluoride containing drinking water on skeleton and dental age in seminar on "problems of high fluoride waters", 6-10 September, Erzurum.
- Oruç, N. (1977). A. Preliminary study on the effect of water borne fluoride on the fluoride content of soils and plants. Alınmıştır. Seminar on problems of high fluoride waters, Cento Scientific Programme, Atatürk Üniversitesi Erzurum-Turkey.

- Özdemir, İ. (1981). Genel Anorganik ve Teknik Kimya Tüdev yayınları, 643-647.
- Patel, S., Chan, J.K., & Hosking, D.J. (1996). Fluoride pharmacokinetics and changes in lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone*, 19(6), 651-655.
- Plucinsky, M.C., Riley, W.M., Prorok, J.J., & Alhadeff, J.A. (1986). Total and lipid associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer*, 58, 2680-2685.
- Reginster, J.Y., Meurmans, L., Zegels, B., Rovati, L.C., Minne, H.W., Giacobelli, G., Taquet, A.N., Setnikar, I., Collette, J., & Gosset, C. (1998). The effect of Sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 129(1), 1-8.
- Riggs, B.L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M., Chao, E.Y., Wahner, H.W., Muhs, J.M., Cedel, S.L., & Melton, L.J. (1990). III. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 322(12), 802-809.
- Sansar, E. (1972). İsparta bölgesindeki okul çocuklarında DMF indeksinin tayini. *Diş Hekimliği Dergisi*, 3, 195-198.
- Sel, T., & Ergun, H. (1992). Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum spesifik karaciğer enzimleri (Glutamat oksalasetat, transaminaz, glutamat piruvat transaminaz, laktat dehidrogenaz) ve alkalin fosfataz düzeylerinin araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 39(1-2), 30-40.
- Shahed, A.R., Miller, A., & Alman, D.W. (1980). Effects of fluorine containing compounds on the activity of glycolytic enzymes in rat hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 94(3), 901-908.
- Shupe, J.L., Christofferson, P.V., Olson, A.E., Allred, E.S., & Hurst, R.L. (1987). Relationship of cheek tooth abrasion to fluoride-induced permanent incision lesion in livestock. *American Journal of Veteriner Research*, 48(10), 1498-1503.

- Shupe, J.L., Olson, A.E., Peterson, H.B., & Low, J.B. (1984). Fluoride toxicosis in wild ungulates. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 185(11), 1295-1300.
- Shupe, J.L., & Olson, A.E. (1971). Clinical aspects of fluorosis in horses. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 158(2), 167-174.
- Shupe, J.L. (1980). Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle. *Journal of Animal Sciences*, 51(3), 746-758.
- Smith, F.A., & Ekstrand, J. (1996). The occurrence and the chemistry of fluoride. In: Fluoride in Dentistry. Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, Eds. 2nd Ed., Copenhagen: Munksgaard, p. 17-26.
- Spencer, H., Lewin, I., Fowler, J., & Samachson, J. (1969). Effect of sodium fluoride on calcium absorption and balances in man. *American Journal of Clinical Nutrition*, 22(4), 381-390.
- Şanlı, Y., & Kaya, S. (1995). Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi Bölüm 2, 80-85.
- Şanlı, Y. (1986). Veteriner Toksikolojisi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara.
- Şendil, Ç., & Bayşu, N. (1973). İnsan ve Hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt İlçesi Köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunu Van İli Muradiye İlçesi Köylerinde de saptamamızla ilgili ilk tebliğ. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(4), 474-485.
- Tamer, M.N., Köroğlu, B.K., Arslan, Ç., Akdoğan, M., Köroğlu, M., Çam, H., & Yıldız, M. (2007). Osteosclerosis due to endemic fluorosis. *Science of The Total Environment*, 373 (1), 43-48.
- Turner, C.H., Garetto, L.P., Dunipace, A.J., Zhang, W., Wilson, M.E., Grynepas, M.D., Chachra, D., McClintock, R., Peacock, M., & Stookey, G.K. (1997). Fluoride treatment increased serum IGF-1, bone turnover, and bone mass, but not bone strength, in rabbits. *Calcified Tissue International*, 61(1), 77-83.
- Underwood, E.J. (1966). The Mineral Nutrition of Livestock, Printed in Great Britain by Central Press (Aberdeen) Ltd.
- Urbańska, B., Czarnowski, W., Krechniak, J., Inkielewicz, I., & Stolarska, K. (2001). Skeletal metabolism and bone mineral density in fluoride-exposed rats. *Fluoride*; 34(2), 95-102.

- Uslu, B., & Göğüş, T. (1981). Endemic fluorosis. *Hacettepe Bulletin of Medicine – Surgery*, 14(3-4), 45-54.
- Uslu, B. (1982). Endemik florozis. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21, 1019-1028.
- Vlasow, L., & Trifonov, D. (1999). 107 Kimya Öyküsü, Türdav Yayınları, 28-31.
- Walton, K.C. (1988). Enviromental fluoride and fluorosis in mammals. *Mammal Review*, 18, 77-90.
- Waterhouse, C., Taves, D., & Munzer, A. (1980). Serum inorganic fluoride: Changes related to previous fluoride intake renal function and bone resorption. *Clinical Science*, 58(2), 145-152.
- WHO. (1984). Prevention methods and programmes for oral diseases, Technical Report Series, No:713.
- WHO. (2004). Florides and oral health, WHO Technical Report series. No:846. Switzerland.
- WHO. (1994). Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use. Fluorides and Oral Health. WHO Technical Report Series No. 846. Geneva.
- Whyte, M.P., Totty, W.G., Lim, V.T., & Whitford, G.M. (2008). Skeletal Fluorosis From Instant Tea. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(5), 759-769.
- Yang, L., Peterson, P.J., Williams, W.P., Wang, W., Li, R., & Tan, J. (2003). Developing environmental health indicators as policy tools for endemic fluorosis management in the People's Republic of China. *Environmental Geochemistry and Health*, 25(3), 281-295.
- Yari, A.M. (1982). Effect of fluoride on phosphatidylserine mediated calcium transport. *Biochimica et Biophysica Acta*, (686), 1-6.
- Yıldız, M., Akdoğan, M., Tamer, N., & Oral, B. (2003). Bone Mineral Density of the Spine and Femur in Early Postmenopausal Turkish Women with Endemic Skeletal Fluorosis. *Calcified Tissue International*; 72 (6), 689- 693.

BÖLÜM 8

KADMİYUM

Dr. Öğr. Üyesi Dilara BAŞAT DERELİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431530>

¹ Bitlis Eren Üniversitesi, Tatvan Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Bitlis, Türkiye. dilarabasat@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1328-077X

1. GİRİŞ

Son zamanlarda ortaya çıkan küresel kaygılardan bazıları; bitkiler, hayvanlar ve insanlar da dahil olmak üzere çeşitli yaşam koşullarını etkileyen, ağır metal toksisitesi ve biyolojik birikimidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda sanayileşme, kentleşme, tarım yöntemleri vb. gibi kalkınma faaliyetleri toprağa ve çevreye ciddi zararlar vermiştir (Ma ve ark., 2023; Metin ve Yavuz, 2022; Jiang ve ark., 2022). Ağır metallerin kalıcı ve biyolojik olarak parçalanamayan doğası, gıda zincirinde farklı seviyelerde birikebilen temel bir sorun haline gelmiştir ve Birleşmiş Milletler'in gıda güvenliğiyle bağlantılı “Gündem 2030”ün ikinci sürdürülebilir kalkınma hedefi için tehdit oluşturmaktadır (United Nations, 2015; Saini ve Dhania, 2020; Maddela ve ark., 2020). Farklı ağır metaller arasında kadmiyum toksisitesi Çin, Bangladeş, Hindistan ve Pakistan gibi ülkelerde önemli bir sorun haline gelmiştir (Shahriar ve ark., 2020). Kadmiyum (Cd), Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Kurumu (ATSDR)'nin tehlikeli maddelerin öncelik sıralamasına göre yedinci sırada yer almaktadır (ASTDR, 2012).

Kadmiyumun bilinen herhangi bir biyolojik fonksiyonu bitkilerde veya hayvanlarda rapor edilmemesine rağmen doğadaki birçok biyolojik fonksiyona yardımcı olan diğer temel iki değerlikli metalleri taklit ettiği bilinmektedir (Saini ve Dhania, 2020). Kadmiyum bitkilerde, hayvanlarda ve insanlarda tüm biyolojik işleyişi olumsuz yönde etkileyen ekotoksik bir ağır metaldir. Kadmiyum, periyodik tablonun IIB grubuna ait inorganik bir toksik maddedir ve kokusuz, mavimsi beyaz, dövülebilir bir geçiş metalidir. Kadmiyumun atom numarası 48, atom ağırlığı 112.41 g/mol, iyon yarıçapı 1.03 Å, atom yarıçapı 1.56 Å, kaynama noktası 765° C, erime noktası 321° C, buhar basıncı 394°C'de 1 mm Hg'dir ve yoğunluk 25°C'de 8,65 g'dır. Kadmiyum yanıcıdır ve suda çözünmez; ancak toz halindeyken yanabilir. Kadmiyum havada yandığında kahverengi amorf kadmiyum oksit (CdO) oluşturur. Benzer şekilde kadmiyum, hidroklorik, sülfürik ve nitrik asitlerle çözüldüğünde sırasıyla kadmiyum klorür (CdCl₂), kadmiyum sülfat (CdSO₄) ve kadmiyum nitrat (Cd(NO₃)₂) oluşturur (ASTDR, 2012). Dolayısıyla kendine özgü fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle çeşitli elementleri taklit ederek ekosistemin farklı seviyelerinde bozulmaya ve değişikliğe neden

olmaktadır. Bu bölümde, kadmiyumun başlıca kaynaklarını ve bunun son zamanlardaki insan sağlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

2. Kadmiyum kaynakları

Kadmiyumun doğal ve insan faaliyetleri sonucu oluşan (antropojenik) başlıca iki kaynağı vardır.

2.1 Doğal kaynaklar

Kadmiyum, yer kabuğundaki doğal varlığı, endüstriyel ve tarımsal faaliyetlerde kullanımı nedeniyle toprak, su ve havada bulunabilen eser bir metal elementidir. Kadmiyum, doğal olarak her yerde bulunduğu için genellikle madencilik, eritme, nikel/Cd piller, metal kaplama, pigmentler, plastik stabilizatörler, kanalizasyon çamurunun imhası ve fosfatlı gübre ve gübre kullanımı gibi antropojenik süreçler yoluyla çevreye yayılır. (Nordberg ve ark., 2018; Schaefer ve ark., 2020).

Kadmiyum, yer kabuğunda yaklaşık 0,2 ppm konsantrasyonunda bulunur. Kadmiyum aynı zamanda okyanus suyunda da bulunur ancak büyük oranda (yaklaşık 500 ppm) fosforitlerde, deniz fosfatında ve tortul kayalarda bulunur (Kubier ve ark., 2019; OSPAR, 2008; Saini ve Dhania, 2020). Kadmiyum nadir bir elementtir ve esas olarak kadmiyum sülfür (CdS) olarak çinko yataklarında ve kadmiyum açısından zengin kayaların aşınmasında, volkanik faaliyetlerde ve orman yangınlarında oluşur. Volkanik patlamalar da yaklaşık 100 ila 500 ton kadmiyum açığa çıkarır. Ayrıca derin denizdeki volkanik hareketler su kütlelerindeki önemli bir doğal kadmiyum kaynağıdır (Casado ve ark., 2008; Tabelin ve ark., 2018).

2.2. Antropojenik kaynaklar

Kadmiyum, çinko ve kurşun madenciliğinde, çinko rafinasyon prosesi ve eritme gibi birçok endüstriyel proste yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında kadmiyum, lamba işlemede, borosilikat camların renklendirilmesinde, nikel-kadmiyum pillerin imalatında, PVC ürünlerde stabilizatör olarak, elektro kaplamada korozyon önleyici madde olarak kadmiyum oksit formunda, pillerde elektrot olarak, katalizör olarak, yarı iletken güneş panellerinde kadmiyum tellür formunda, kızılötesi optik

pencerelerde, seramik sırlarda, fosfatlı gübre üretiminde vb. alanlarda kullanılır. Kadmiyum ayrıca nükleer reaktörlerde nötron akışını kontrol eden nötron ağı görevi gören kontrol çubukları olarak fisyonda kullanılır (Genchi ve ark., 2020a; Genchi ve ark. 2020b). Fosil yakıt yakımının, çöp sahası sızıntısının ve fosfatlı gübrelerin aşırı dozda kullanılmasının kadmiyum kirliliğine önemli ölçüde katkıda bulunduğu saptanmıştır. (Srivastava ve ark., 2017).

3. Kadmiyumun insan sağlığı üzerine etkileri

Kadmiyumun şekli ve maruz kalma yolu, kadmiyumun çeşitli hedef bölgelere emilimini ve dağılımını ve dolayısıyla hedef bölgedeki konsantrasyonu ve gözlemlenen etkinin şiddetini büyük ölçüde etkileyebilir. Duman veya aerosol olarak solunan kadmiyum bileşikleri için kadmiyum partikülünün boyutu aynı zamanda emilimi ve dağıtımı da etkileyebilir. Oral maruziyetler için kadmiyum klorür, suda çözünürlüğünün yüksek olması ve bunun sonucunda hedef bölgelere yüksek konsantrasyonlarda kadmiyum geçişi nedeniyle hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılır. Kadmiyum-metallotiyonein komplekslerinin farklı toksik profillere sahip olabilmesi ve örneğin karaciğer ve böbrek gibi organlarda nispeten yüksek seviyelerde bulunması nedeniyle, metallotiyoneine bağlanan kadmiyum üzerine yapılan çalışmalar da ilgi çekicidir. Suda nispeten çözünmeyen ancak mide pH'ında çözünebilir kadmiyum oksit ve kadmiyum karbonatın emilimi ve toksisitesi çözünebilir kadmiyuma benzer görünmektedir. Kadmiyum sülfür ve kadmiyum sülfür gibi suda çözünmeyen formlar ve kapalı havada daha az çözünen bir form olan kadmiyum sülfat dahil olmak üzere diğer kadmiyum formları hakkında daha az çalışma mevcuttur (ASTDR, 2012; WHO, 2019; ANSES, 2019).

3.1.Solunum yoluyla maruziyet

İnsanlarda solunum yoluyla kadmiyuma maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin bu bölümdeki bazı bilgiler, eritme, pil imalatı, lehimleme ve pigment üretimi gibi endüstrilerde kadmiyum dumanına veya tozlarına maruz kalan işçiler üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilmiştir. İnsanların kadmiyuma maruz kalmasının olumsuz etkileri ilk olarak bir kadmiyum pil fabrikasındaki işçiler arasında tespit edilmiştir (Friberg, 1950;

OSHA, 1990; Asri ve ark., 2007; Metin ve Yavuz, 2022). İşçiler mesleki olarak kadmiyuma öncelikle duman ve tozun solunması yoluyla maruz kalmışlardır. Solunum yoluyla maruziyetlerde mukosilyer temizleme yoluyla tozun akciğerlerden uzaklaştırılması işlemi uygulanır ancak bu da bazı gastrointestinal sistem maruziyetine sebep olabilir (Navrot ve ark., 2010). Mesleki maruziyetlerde kadmiyumun farklı formları, solunum yoluyla benzer toksikolojik etkilere sahiptir, ancak az çözünen kadmiyum formları için farklı emilim ve dağılım özelliklerinden dolayı niceliksel bakımdan farklılıklar olabilir (Baloch ve ark., 2020; Haney, 2016). Kadmiyuma kronik maruz kalma, solunum yolu hasarına, anozmiye, solunum stresine, amfizeme, kronik rinit'e, kronik obstrüktif akciğer hastalığına, koku alma epitelinin tahribatına, itai-itai hastalığına, bronşit gelişimine ve bazen akciğer fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir (Mirkov ve ark., 2021; Unsal ve ark., 2020; WHO, 2019; Metin ve Yavuz, 2022).

Çok sayıda çalışma, kadmiyuma solunum yoluyla maruziyetinin insanlarda ve hayvanlarda ölüme neden olabileceğini göstermiştir. İnsanlarda, iş kazalarında birçok ölümcül inhalasyon maruziyeti meydana gelmiştir. Akut maruz kalma sırasında genel semptomlar nispeten hafiftir ancak maruziyetten sonraki birkaç gün içinde solunum yetmezliği nedeniyle ölüme yol açan şiddetli akciğer ödemi ve kimyasal pnömoni gelişir (Lucas ve ark. 1980; Armstrong ve Kazantzis, 1983).

3.1 Ağız yoluyla maruziyet

İnsanlarda ağız yoluyla kadmiyuma maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler esas olarak kadmiyumla kirlenmiş bölgelerde yaşayan insanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmektedir. Bu popülasyonlarda kadmiyum maruziyeti sıklıkla kan veya idrarda kadmiyum düzeylerine göre tahmin edilir. Bu vakalarda maruziyet öncelikle beslenme yoluyla meydana gelir, ancak bu gruplardaki sigara içenler aynı zamanda solunum yoluyla da kadmiyuma maruz kalırlar. Kadmiyum suda serbest iyonik formda daha kolay bulunurken, gıdalarda kadmiyum iyonu genellikle metalletiyonein gibi proteinler de dahil olmak üzere çeşitli ligandlarla kompleks halinde bulunur. Kadmiyum iyonunun toksikolojik özellikleri karşıyona bağlı gibi görünmese de emilimi protein komplekslerinden önemli

ölçüde etkilenebilir. (Schaefer ve ark., 2023; ASTDR, 2012; WHO, 2019; Suhani ve ark., 2021).

Kadmiyum insanlar için toksik olan aynı zamanda esansiyel olmayan bir ağır metaldir. Bitkiler kadmiyumu kökleri aracılığıyla kolayca alır ve daha sonra kadmiyum besin zincirine girebilir. Genel olarak insanlar bu besin zincirindeki gıdalar vasıtasıyla kadmiyuma maruz kalmaktadır (Nordberg ve ark., 2018; Schaefer ve ark., 2020; ASTDR, 2012; Suhani ve ark., 2021). Kadmiyumun biyolojik yarı ömrü insanlarda yaklaşık 10-33 yıldır ve gıdalardaki kadmiyuma kronik maruz kalma, böbrekte biyolojik birikime neden olur, bu da zamanla tübüler fonksiyon bozukluğuna ve böbrekte hasara neden olabilir. Böbrekte kadmiyum, metalloiyonein yoluyla bağlanarak böbrek dokusunda birikebilir (Mirkov ve ark., 2021). Böbrek lezyonu tübüler hasarın ilk belirtisidir ve düşük molekül ağırlıklı proteinler içeren idrarla atılımın artmasına neden olur. Bazı vakalarda konsantrasyon kapasitesinin azalması nedeniyle böbrek fonksiyonları hiperfosfatüri, aminoasidüri, glukozüri ile kendini gösterir ve sonuçta nefropatiye neden olur (WHO, 2019; Metin ve Yavuz, 2022; Genchi ve ark., 2020a).

Kadmiyuma yüksek düzeyde maruz kalma, düşük kemik kütleline, azalmış kemik yoğunluğuna, kemik kaybına, artmış kemik kırıklarına ve iskelet sistemi üzerinde toksik etkilere de neden olmaktadır (ANSES, 2019; EFSA, 2009; ASTDR, 2012; JECFA, 2011; Schaefer ve ark., 2023). Kemik üzerindeki etkileri ilk olarak Japonya'nın kadmiyumla kirlenmiş bir bölgesi olan Jinzu Nehri Havzası sakinlerinde ortaya çıkmıştır. İtai-İtai hastalığı olarak adlandırılan bu hastalık, proteinüri ile kemiklerde kırıklar, osteomalazi ve osteoporoza sebep olmuştur (Shigematsu, 1984). Kadmiyum magnezyum, çinko ve kalsiyum metabolizmasını engeller, D vitamininin normal işlevini azaltır ve kemiklerdeki fosfat alımını azaltır (Ünsal ve ark., 2020; Schaefer ve ark., 2023). D vitamini kalsiyumun emiliminde ve kemiğin kalsifikasyonunda önemli bir rol oynar. Bu durum kemiklerde yoğun ağrıya, osteoporoza, osteomalaziye, fosfatüriye, kemiklerin demineralizasyonuna ve diğer kemik bozukluklarına neden olur (Schaefer ve ark., 2023; Ma ve ark., 2021).

Karaciğer hasarı, ilk bakışta oral kadmiyum maruziyetiyle ilişkili değildir ancak insanlarda aşırı dozda kadmiyum belirgin karaciğer hasarına

neden olabilir (Buckler ve ark., 1986; WHO, 2019; Asri ve ark., 2007; Metin ve Yavuz, 2022). Beslenmeyle kadmiyuma maruz kalan bireyler arasında üre döngüsü amino asitlerinin serum konsantrasyonlarının arttığı ve bu seviyelerin böbrek hasarının yanı sıra karaciğer hasarını da yansıttığını bildirilmiştir (Nishino ve ark., 1988).

İnsan gelişiminin rahim ve erken çocukluk döneminde çevresel stres faktörlerine maruz kalmanın, yetişkinlikte olumsuz sağlık sonuçlarını artırdığı bilinmektedir. Metallerin yaygın üretimi ve kullanımı nedeniyle, metallerin plasenta ve/veya anne sütü yoluyla anneden bebeğe geçebileceği bilgisine paralel olarak, metallere doğum öncesi maruz kalma ve uzun vadeli olumsuz sağlık etkileri konusunda da endişeler artmıştır (Wang ve ark., 2014; Young ve ark., 2018). Doğum sırasında insan vücudunda kadmiyum bulunmamaktadır ancak yaş ilerledikçe birikerek insan vücudundaki kadmiyum konsantrasyonu artar. Kadmiyum vücutta çok düşük konsantrasyonlarda bile sağlık açısından daha büyük bir tehlike oluşturur. Kadmiyumun daha az toksik türlere metabolik olarak bozunması yoktur ve etkili şelatlayıcı ajanların eksikliğinden dolayı vücuttan atılımı çok zayıftır. Birçok çalışmada annedeki kadmiyum düzeyleri ile yenidoğanın büyüklüğü arasındaki olası ilişkiyi incelemiş ancak anne kanındaki kadmiyum düzeyleri ile yenidoğan vücut ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Mokhtar ve ark., 2002; Nishijo ve ark., 2004). Ancak son yapılan çalışmalarda çocuklarda kadmiyuma doğum öncesi ve sonrası maruz kalma, doğum ağırlığının azalması, fetal büyümenin bozulması, eser element eksiklikleri ve konjenital malformasyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Al-Saleh ve ark., 2014; Hudson ve ark., 2019; Young ve ark., 2020). Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan bu maruziyetlerin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalıkların gelişimi üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Sigara içen hamile kadınlar kendilerini ve plasentalarını, normalde maruz kalacaklarından çok daha yüksek kadmiyum konsantrasyonlarına maruz bırakırlar. Bazı çalışmalar sigara içen annelerin plasentalarında kadmiyum birikimi ile ilgili değişiklikleri bildirmiştir (Hattum ve ark., 1981; Van der Velde ve ark., 1983; Peereboom-Stegeman ve ark., 1983).

Kadmiyum annenin plasentasından ve anne sütünden geçerek fetüsü olumsuz yönde etkileyebilir, bazen plasental hasara neden olabilir (Honda ve ark., 2003; Çebi ve Şengül, 2022). Kadmiyum toksisitesi kısırlığa, doğum öncesi ölüme, anormal embriyonik gelişime ve bazen de erkek veya kadın üreme sisteminde yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olur. Erkeklerde kadmiyumun neden olduğu hasarlardan bazıları arasında sperm hareketliliğinde azalma, testis belirtilerinde hasar, organ dejenerasyonu ve fonksiyon bozukluğu, seminifer tübüllerde vakuolizasyon ve prostat kanseri yer almaktadır (WHO, 2019; Bhardwaj ve ark., 2021). Kısır erkeklerde kanda artan kadmiyum düzeyleri için yapılan çalışmada, anormal sperm morfolojisi ve azalmış sperm sayısı, azalmış sperm hareketliliği ve sperm canlılığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gözlenmiştir (Akinloye ve ark. 2006). Kadınlarda kadmiyum toksisitesi yumurtalıkların hormonal üretiminde değişikliklere, yumurtalıklarda hemorajik değişikliklere, kan damarlarında endotelial değişikliklere ve yumurtalık progesteron biyosentezinde değişikliklere neden olabilir (WHO, 2019; ASTDR, 2012).

Kadmiyum sırlı kaplarda, uygun olmayan şekilde saklanan asitli yiyecek veya içeceklerin tüketilmesi durumunda kadmiyum zehirlenmesi meydana gelmektedir. Yutulan kadmiyum dozları mide epitelinin tahriş olmasına neden olur ve tenesmus, kusma, bulantı, ağrı, karın krampları ve ishale neden olur. Merkezi sinir sistemine kadmiyum, inhalasyon süreci yoluyla kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirerek girer. Kadmiyum oksidatif strese neden olarak merkezi sinir sistemini etkiler ve asetilkolinesteraz aktivitesinde azalmaya neden olur. Kadmiyum toksisitesi antioksidanların, özellikle de süperoksit dismutaz ve glutatyonun etkilerini azaltarak nörotoksositeye ve davranış değişikliklerine yol açar (Cosić ve ark., 2020; Malin ve Wright, 2018). Kadmiyum iyonu (Cd^{2+})'na maruz kalma, K^+ ve Na^+ iyonlarının merkezi sinir sistemindeki hücrelere taşınmasından sorumlu olan Na^+ , K^+ , -ATPaz işlevinde bozukluklara yol açan lipid peroksidasyonuna katkıda bulunabilir. Kadmiyuma maruz kalma, nörotransmitter sinyallesinin bozulmasına yol açabilecek membran potansiyelini azaltır. Nörotransmitterlerin salınımı, bazen kadmiyum toksisitesi nedeniyle bloke edilen ve böylece kalsiyum iyonu (Ca^{2+})'nun hücre içine ve dışına geçişine müdahale ederek homeostaziyi bozan Ca^{2+} kanallarına bağlıdır

(Malin ve Wright, 2018; Forcella ve ark., 2020). Bu daha sonra hücre içi Ca^{2+} akışını veya hücre içi depolardan salınan hücre içi Ca^{2+} artışını azaltabilir. Hücre içi Ca^{2+} düzeyindeki sürekli artış hücre ölümüne neden olabilir. Erken gelişim aşamasında, kadmiyuma maruz kalma, spesifik nörotransmitter sistemlerinin aktivitesini değiştirir (Malin ve Wright, 2018; Cosić ve ark., 2020; Forcella ve ark., 2020). Kadmiyum, yapılan çalışmalardan da görüldüğü üzere insan vücudunun farklı yerlerinde çok sayıda zararlı etkiye neden olarak, tedavisi mümkün olmayan, hatta ölüme sonuçlanabilecek hastalıklara yol açmaktadır.

Kadmiyum toksisitesi oksidatif strese neden olarak antioksidan savunma sisteminin bozulmasına ve reaktif oksijen türlerinin oluşmasına yol açarak vücudun bağışıklık sistemini engeller. Reaktif oksijen türleri karbonhidratlara, enzimlere ve proteinlere saldırarak hücre zarlarında lipid peroksidasyonunun artmasına neden olur. Ayrıca DNA mutasyonuna ve DNA hasarına yol açarak karsinojenezle sonuçlanabilir (Ünsal ve ark., 2020; Singh ve ark., 2020; Mirkov ve ark., 2021).

Kadmiyum, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlar için kanserojen (grup I) olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2023). Kadmiyum ve bileşiklerinin akciğer, böbrek, prostat, pankreas, mesane ve meme gibi kanser türlerine neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Nawrot ve Staessen, 2008; Buha ve ark., 2017; Tounsi ve Chaffai, 2014; Van Maele-Fabry ve ark., 2016; Asri ve ark., 2007; Metin ve Yavuz, 2022).

Kadmiyuma oral maruziyetten sonra insanlarda kardiyovasküler etkilerle ilgili çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda öncelikle kan basıncı ile kan, idrar veya diğer dokulardaki kadmiyum seviyeleri gibi kadmiyum maruziyetinin biyolojik olarak arasındaki ilişkileri araştırılmıştır. Kadmiyumun kardiyovasküler etkisi hücre içi çalışmalarda ve deneysel hayvan modellerinde gözlemlenmiştir (Genchi ve ark., 2020a, Metin ve Yavuz, 2022). Kadmiyuma maruz kalma potansiyelinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayan kişilerin kardiyovasküler ölüm riskinin arttığı rapor edilmiştir (Menke ve ark., 2009). ABD-Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmaları (NHANES)'nin yaptığı bir incelemede, serum kadmiyum seviyeleri ile yüksek kan basıncı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Üstelik bu ilişki sigara içmeyenler arasında daha güçlü, eskiden sigara içenler arasında orta düzeyde ve halen sigara içenler arasında az ya da sıfıra yakın olarak bulunmuştur (Plaza ve ark., 2008). Ayrıca kadmiyum maruziyetine bağlı kardiyovasküler hastalığın, koroner kalp hastalığı, felç ve periferik arter hastalığına da sebep olabileceği bildirilmiştir. Farklı kadmiyum biyobelirteçleri, kadmiyuma maruziyetin zamanlaması ve kaynağı hakkında farklı bilgiler sağlayabilir. Genel olarak idrar, kadmiyuma uzun süreli maruziyetten kaynaklanan vücuttaki yükünü yansıtır ve serum kadmiyum seviyesinin yakın zamanda maruz kalınıp kalınmadığını temsil ettiği kabul edilir (Lin ve ark., 2021; Plaza ve ark., 2008).

Çok sayıda insan ve hayvan çalışması, yüksek konsantrasyonlardaki kadmiyum oral maruziyetinin gastrointestinal epitelde ciddi tahrişe neden olduğunu göstermiştir (Andersen ve ark., 1988). Yüksek konsantrasyonda kadmiyum içeren yiyecek veya içeceklerin tüketilmesinden sonra insanlarda görülen yaygın semptomlar arasında mide bulantısı, kusma, tükürük salgılanması, karın ağrısı, kramplar ve ishal yer alır (ASTDR, 2012; WHO, 2019).

Demir eksikliği, D vitamini eksikliği ve vücutta kalsiyumun az olması, uzun vadede ciddi sonuçları olan, sık görülen sağlık sorunlarıdır. Oral kadmiyum maruziyeti gastrointestinal demir alımını azaltır, bu da beslenmeyle demir alımının düşük olması durumunda anemiye neden olabilir. Beslenmeyle kadmiyuma kronik maruz kalan insanlarda bazı durumlarda anemi bulunmuştur (Djulejic ve ark., 2023; Fujiwara ve ark., 2020).

Birçok çalışma, toksik metaller de dahil olmak üzere tehlikeli kimyasallara oral maruz kalma ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. NHANES 1988–1994 verilerini kullanarak yapılan bir çalışmada, kadmiyuma maruz kalma ile bozulmuş açlık glikozu ve diyabet prevalansı arasındaki olası ilişkileri araştırılmıştır (Schwartz ve ark., 2003). Bu çalışma ile yaş, etnik köken, cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre ayarlama yapıldıktan sonra hem bozulmuş açlık glikozunda hem de diyabette doza bağlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda kadmiyuma maruz kalmanın obezite ve diyabet üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar da mevcuttur. Tinkov ve arkadaşları (2017), yaptıkları

çalışmayla kadmiyum maruziyetinin ve durumunun obezite ve diyabetin risk ve potansiyel etiyolojik mekanizmaları üzerindeki etkisini incelemiştir. Ayrıca, kadmiyum maruziyetinin diyabet ve insülin direnci üzerine etkisi çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda öne sürüldüğünden, diyabet prevalansı ve görülme sıklığını değerlendiren tüm çalışmaların meta-analizini de yapmışlardır. En yüksek ve en düşük kadmiyum maruziyet kategorisini idrarın kullanıldığı çalışmaları karşılaştırarak, yüksek bir diyabet insidansı riski bulmuşlardır. Tersine, kadmiyuma maruz kalma ile aşırı kilo veya obeziteyi ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çok daha az tutarlı ve hatta çelişkilidir; ayrıca maruz kalma seviyelerindeki farklılıklara ve maruz kalmanın spesifik belirteçlerine (kan, idrar, saç, tırnaklar) bağlıdır. Buna karşılık, laboratuvar çalışmaları kadmiyumun çeşitli mekanizmalar yoluyla yağ dokusu fizyopatolojisini olumsuz etkilediğini, dolayısıyla insülin direncinin artmasına ve diyabetin artmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (Tinkov ve ark., 2017). Bununla birlikte, kadmiyum maruziyetini obezite ve diyabetle ilişkilendiren özel biyolojik mekanizmalar hala yeterince araştırılmayı beklemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar ayrıca kadmiyum ile tip 2 ve gebelik diyabeti arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Guo ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada kadmiyum maruziyeti ile hem tip 2 diyabet hem de prediyabet riski arasında doz-yanıt ilişkisine bakılmış ve orta kesinlikte kanıtlarla pozitif bir ilişki bulmuşlardır. İdrar kadmiyum konsantrasyonlarının kullanıldığı çalışmalarda diyabet riski doğrusal olarak artarken, kan konsantrasyonları kullanılarak değerlendirildiğinde hastalık riski yalnızca en yüksek maruz kalma seviyelerinde artmıştır. Prediyabet analizi aynı zamanda düşük maruziyetten kaynaklanan riskte doğrusal bir artış olduğunu ve daha yüksek idrar kadmiyum konsantrasyonlarında sabit etkisi olduğunu göstermiştir (Filippini ve ark., 2022).

Kadmiyumun kasıtlı olarak yutulması intihar aracı olarak da kullanılmış, aşırı sıvı kaybı, ödem ve yaygın organ tahribatı nedeniyle ölüme neden olmuştur (Buckler ve ark., 1986). Yapılan bir çalışmada, bipolar ve majör depresif bozukluklarda gözlenen metal düzeylerindeki değişikliklerin, duygudurum bozukluğu olan hastalarda kortikal oksidatif dengeyi etkileyebileceğini öne sürülmektedir. Bu çalışmada, insanın ölüm sonrası

merkezi sinir sistemi dokularındaki ağır metal düzeylerini analiz edilmiştir. Majör depresif bozukluğu olan hastalarda kadmiyum düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu, kandaki spesifik biyometal seviyelerinin artan intihar riskini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Dean ve ark., 2019). Sistematik inceleme ile yapılan bir başka çalışmada kadmiyum ve kurşun düzeylerinin kaygı ve depresyonla bağlantılı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kadmiyum ve kurşunun depresyon ve anksiyetenin görülme sıklığı ve fenotipi üzerindeki etkisini değerlendiren gözlemsel araştırmaları belirlemek için sistematik bir literatür araştırması yapılmıştır. Ancak, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin katılımcılarda depresyon ve anksiyete ile bağlantılı olduğunu net bir şekilde ifade etmenin mümkün olmadığına karar vermişlerdir (Cybulska ve ark., 2021).

Sigara içenler kadmiyum ve diğer eser elementlere beslenme yoluyla direkt maruz kalırlar. Bu da sağlık açısından önemli bir risk oluşturur. Hiç sigara içmeyen, daha önce sigara içen ve halen sigara içen kişilerde kandaki kadmiyum ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hiç sigara içmeyen ve önceden sigara içmiş olan gruplarda kandaki kadmiyum konsantrasyonu ile HbA1c seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir (Gerfaux ve ark., 2019). Yapılan başka bir çalışmada, 20 yaş ve üzeri ABD'li yetişkinler arasında gözlemlenen kan kadmiyum, kurşun ve civa düzeylerinin, yalnızca sigara içenler, yalnızca e-sigara kullananlar ve hem sigara hem de e-sigarayı ikili kullananlar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Bununla birlikte, sigara kullanımına kıyasla e-sigara kullananların dolumlarındaki metal miktarındaki değişkenlik zaman içinde değişebileceğinden, e-sigara kullanımıyla ilişkili zarar hakkında kesin bir sonuca ulaşmanın zor olacağını belirtmişlerdir (Jain, 2019).

3.2 Cilt yoluyla maruziyet

Kurşun, arsenik, civa, kadmiyum ve nikel gibi toksik elementlerin hava, toprak ve su gibi doğal kaynaklar yoluyla sürekli maruz kalmanın insanlar üzerinde çok sayıda zararlı etkiye neden olabileceği literatürlerde verilmiştir (Kılıç ve ark., 2021; Akhtar ve ark., 2022). Ayrıca bu toksik elementler cilt emilimi yoluyla da insan vücuduna girebilirler. Örneğin tüketicinin dudağına

sürülen dudak parlaticısı, ruj gibi ürünler yemek yerken, içerken veya dudak yalarken yutulabilir. Aynı şekilde fondöten, göz makyajı, yüz kremleri gibi diğer yüz kozmetikleri de doğrudan cilde sürülür ve doğrudan temas yoluyla vücuda emilir. Yüz kozmetiklerinin temel bileşenleri çoğunlukla toksik metallerle kirlenmiş olabilecek yağlar, mumlar, nemlendiriciler ve pigmentlerdir (Defense, 2011; Philip ve ark., 2018). Cildin eşit tonunu vermek ve cilt kusurlarını gizlemek için kullanılan kapaticılar, fondötenler ve pudralar içeren yüz kozmetiklerinin çoğu, literatürde bildirildiği gibi toksik elementlerle kirlenmiştir (Al-Saleh ve Al-Enazi, 2011; Saadatzaheh ve ark., 2019; Chauhan ve ark., 2010). Bu nedenle, bu tür maddelerin uzun süre düzenli olarak uygulanmasının, toksik elementlerin varlığı nedeniyle ciddi cilt hasarlarına neden olabileceği açıktır (Chauhan ve ark., 2010; Philip ve ark., 2018). Kadınların ağız yoluyla maruz kalma ve diğer maruz kalma yollarının yanı sıra kanserojen maddelerin deriden emilimi nedeniyle kanser riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Abed ve ark., 2024; Akhtar ve ark., 2022).

Eser elementlerin baskı mürekkepleri ve toner bileşenleri içinde olduğu bilinmesine rağmen, baskı kağıdı ürünlerindeki eser elementlerin seviyeleri ve cilt yoluyla maruz kalındığında insan sağlığına etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu konu ile ilgili bir çalışmada bültenler, dergiler, özel etkinlik program kitapçıkları, el ilanları ve gazeteler olmak üzere 5 tür kağıt ürününde kadmiyumda dahil eser element konsantrasyonlarını araştırılmıştır. Kâğıt ürünlerindeki elementlerin seviyelerini düşük bulmuşlar ve ciltle temas potansiyeli olan diğer kişisel ve tüketici ürünlerinde bulunanlarla karşılaştırmışlardır. Bulunan sonuçlar, baskı kağıdı ürünlerinden eser elementlere cilt yoluyla maruz kalmanın düşük olduğunu ve insanlar üzerinde toksik (kanserojen olmayan) etkiler açısından önemli riskler oluşturmadığını göstermektedir (Adeyemi ve ark., 2023).

4. Sonuç

Mesleki kadmiyum maruziyetinin tehlikelerinin fark edildiği 1950'li yılların başlarından bu yana, kadmiyum maruziyetinin insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında toksik etkilerine ilişkin çok fazla araştırma yapılmıştır (WHO, 2019; Metin ve Yavuz, 2022; ANSES, 2019).

Kadmiyumun toksikolojik özellikleri, araştırılan çeşitli kadmiyum tuzları ve oksitleri için benzerdir, ancak emilim ve dağılımdaki farklılıklar farklı etki seviyelerine yol açmaktadır. Solunum yoluyla maruz kalma durumunda, sudaki çözünürlüğün aksine parçacık boyutu ve biyolojik sıvılardaki çözünürlük, toksikokinetiğin daha önemli belirleyicileri gibi görünmektedir. Oral maruziyet için çoğu deneysel çalışmada, başlangıçtaki tuzdan bağımsız olarak Cd^{+2} iyonu olarak bulunan çözünebilir kadmiyum kullanılmıştır. Birkaç spesifik gıda türü dışında, Cd^{+2} iyonu ve gıdalardaki proteinlerle kompleks oluşturan kadmiyumun emilimi benzer görünmektedir. Ayrıca, az çözünür kadmiyum pigmentleri, çözünür kadmiyum iyonuna göre daha az oranda emilmektedir (ASTDR, 2012; ANSES, 2019). Genel popülasyon için kadmiyuma beslenmeyle maruz kalma en olası maruz kalma yoludur. Çevresel olarak maruz kalan popülasyonlarda ve kadmiyuma maruz kalan işçilerde kadmiyumun toksisitesine ilişkin kapsamlı bir veri tabanı bulunmaktadır; ancak bu çalışmaların çoğu varsayılan hassas hedeflere odaklanmıştır. Kadmiyum toksisitesinin bu hassas hedefleri, oral maruziyet sonrasında öncelikle böbrek ile kemik üzerine, inhalasyon maruziyetini takiben çalışmalarda ise akciğer yer almaktadır. Kadmiyumun insanlar için kanserojen olduğunu gösteren çalışmalar da oldukça geniş bir şekilde araştırılmaktadır. İnsanlarda ve/veya hayvanlarda gözlemlenen diğer etkiler üreme toksisitesini, hepatik etkileri, hematolojik etkileri ve immünolojik etkileri içermektedir (WHO, 2019; Nordberg ve ark., 2018; JECFA, 2011; OSHA, 1990).

Kadmiyuma maruz kalındığında vücuttaki kadmiyum miktarı kanda, idrarda, saçta veya tırnaklarda ölçülebilmektedir. İdrardaki kadmiyumun vücuttaki kadmiyum miktarını, kandaki kadmiyum miktarı ise yakın zamanda kadmiyuma maruz kalındığını göstermektedir. İdrardaki kadmiyum miktarı hem yakın zamanda hem de geçmişte kadmiyuma maruz kalındığını göstermektedir. Saç veya tırnaklardaki kadmiyum miktarları, vücudun dışından gelen kadmiyumun saç veya tırnaklara yapışabilmesi sebebiyle ne zaman veya ne kadar kadmiyuma maruz kalındığına dair bir gösterge olarak çok da yararlı değildir. Karaciğer ve böbreklerdeki kadmiyum miktarını ölçmek için de ayrıca testler mevcuttur (ANSES, 2019; WHO, 2019, ASTDR, 2012).

Çevre Koruma Ajansı (EPA), Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA) ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), toksik maddelere yönelik düzenlemeler geliştiren bazı federal kurumlardır. Bu kurumların verdiği tavsiyeler halk sağlığını korumaya yönelik değerli yönergeler sağlar ancak kanunlarla uygulanamaz. Zehirli Maddeler ve Hastalık Kaydı Ajansı (ATSDR) ve Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH), toksik maddeler için öneriler geliştiren iki federal kuruluştur. Bu kuruluşların yaptıkları düzenleme ve tavsiyeler “aşılmaması gereken” seviyeler olarak ifade edilebilir. Bunlar, havada, suda, toprakta veya gıdada kritik bir değeri aşmayan toksik madde seviyeleridir. Bu kritik değer genellikle hayvanları etkileyen seviyelere dayanmaktadır; daha sonra insanları korumaya yardımcı olacak seviyelere ayarlanırlar. Bazen bu aşılmaması gereken seviyeler federal kuruluşlar arasında farklılık gösterir çünkü farklı maruz kalma süreleri, farklı hayvan çalışmaları veya diğer faktörler kullanılmaktadır (ASTDR, 2012; NIOSH; 2005; EPA, 2008).

En tehlikeli ağır metallere biri olan kadmiyum çevrede her yerde bulunması, bir çevresel ortamdan diğerine aktif olarak geçebilmesi ve besin zincirindeki biyolojik zenginleşme nedeniyle oluşan kadmiyum kirliliği, sağlığı tehdit eden ana unsurlardan biri haline gelmiştir. Bu nedenle gerek tüm popülasyonun sağlığını ve gerekse çevre sağlığını tehdit edebilecek uygulamaların önüne geçilebilmesi için gerekli hukuki düzenlemelerin yapılması veya kadmiyumla ilgili sınır değerlerin güncellenmesi, etkin kontrol mekanizmalarının oluşturulması ve maruz kalınan alanların öncelikli olarak belirlenmesi için araştırılmaların yapılması insanların bu konu ile ilgili farkındalıkların arttırılması gerekmektedir.

5. Kaynaklar

- Abed, M. S., Moosa, A. A., & Alzuhairi, M. A. (2024). Heavy metals in cosmetics and tattoos: a review of historical background, health impact, and regulatory limits. *Journal of Hazardous Materials Advances*, *13*, 100390.
- Adeyemi, J. A., Cruz, J. C., Ayo-Awe, T. V., Rocha, B. A., Adedire, C. O., Oliveira-Souza, V. C., Souza, M. C. O., Domingo, J. L., & Barbosa, F. (2023). Occurrence of trace elements in print paper products: Non-carcinogenic risk assessment through dermal exposure. *Environmental Research*, *237*(2), 116996.
- Akhtar, A., Kazi, T. G., Afridi, H. I., & Khan, M. (2022). Human exposure to toxic elements through facial cosmetic products: Dermal risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *131*, 105145.
- Akinloye, O., Arowojolu, A. O., & Shittu, O. B. (2006). Cadmium toxicity: A possible cause of male infertility in Nigeria. *Reproductive biology* *6*(1):17-30.
- Al-Saleh, I., & Al-Enazi, S. (2011). Trace metals in lipsticks. *Toxicological & Environmental Chemistry*, *93*(6), 1149-1165.
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., & Rabah, A., (2014). Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *International Journal of Hygiene Environmental Health*, *217*(2-3), 205-218.
- Andersen, O., Nielsen, J. B., & Svendsen, P. (1988). Oral cadmium chloride intoxication in mice: Effects of dose on tissue damage, intestinal absorption and relative organ distribution. *Toxicology*, *48*, 225-236.
- ANSES, 2019. (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.) On Exposure to cadmium (CAS no. 7440-43-9) – Proposals for toxicity reference values (TRVs) by ingestion, health reference values in biological media (blood, urine, etc.) and cadmium levels in fertilizers and growing media that would control pollution of agricultural soils and contamination of crop production. <https://anses.hal.science/anses-03106940/document>
- Armstrong, B., & Kazantzis, G. (1983). The Mortality of Cadmium Workers. *The Lancet*, *321*(8339), 1425-1427.

- Asri, F. Ö., Sönmez, S., & Çıtak, S. (2007). Kadmiyumun çevre ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Derim*, 24(1), 32-39.
- ATSDR, 2012. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological Profile for Cadmium. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
- Baloch, S., Kazi, T. G., Baig, J. A., Afridi, H. I., & Arain, M. B. (2020). Occupational exposure of lead and cadmium on adolescent and adult workers of battery recycling and welding workshops: Adverse impact on health. *Science of The Total Environment*, 720, 137549.
- Bhardwaj, J. K., Panchal, H., & Saraf P., (2021). Cadmium as a testicular toxicant: a Review. *Journal of Applied Toxicology*, 41, 105–117.
- Buckler, H. M., Smith, W. D., & Rees, W. D. (1986). Self poisoning with oral cadmium chloride. *British Medical Journal*, 292(6535), 1559-1560.
- Buha, A., Wallace, D., Matovic, V., Schweitzer, A., Oluic, B., Micic, D., & Djordjevic, V. (2017). Cadmium exposure as a putative risk factor for the development of pancreatic cancer: three different lines of evidence. *BioMed Research International*, 2, 1–8.
- Casado, M., Anawar, H. M., Garcia-Sanchez, A., & Santa Regina, I. (2008). Cadmium and zinc in polluted mining soils and uptake by plants. *International Journal of Environment and Pollution*, 33, 146–159.
- Chauhan, A. S., Bhadauria, R., Singh, A. K., Lodhi, S. S., Chaturvedi, D. K., & Tomar, V. S. (2010). Determination of lead and cadmium in cosmetic products. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(6), 92-97.
- Cosić, D. D., Baralić, K., Javorac, D., Djordjevic, A. B., & Bulat, Z. (2020). An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *Current Opinion Toxicology*, 19, 56–62.
- Cybulska, A. M., Grochans, S., Kamińska, M. S., Bosiacki, M., Żydecka, K. S., & Grochans, E. (2021). Are cadmium and lead levels linked to the development of anxiety and depression? - A systematic review of observational studies, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 216, 112211.

- Çebi, A., & Şengül, Ü. (2022). Toxic metal and trace element status in the breast milk of Turkish new-born mothers. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 74, 127066.
- Dean, B., Lam, L. Q., Scarr, E., & Duce, J. A. (2019). Cortical biometals: Changed levels in suicide and with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 243, 539-544.
- Defense, E. (2011). Heavy Metal Hazard: The health risks of hidden heavy metals in face makeup. *Environmental Defence*. <https://environmentaldefence.ca/wpcontent/uploads/2016/01/HeavyMetalHazard-FINAL.pdf>
- Djulejic, V., Petrovic, B., Jevtic, J., Vujacic, M., Clarke, B. L., Cirovic, A., & Cirovic, A. (2023). The role of cadmium in the pathogenesis of myeloid leukemia in individuals with anemia, deficiencies in vitamin D, zinc, and low calcium dietary intake. *Journal of Trace Elements in Medicine And Biology*, 79, 127263.
- EFSA, 2009. (European food safety authority). Scientific Opinion. Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-138). *EFSA Journal*. 980, 1–139. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.980>
- EPA. 2008. (Environmental Protection Agency) Acute exposure guideline levels (AEGLS). Second AEGL Chemical Priority List. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics. <https://www.epa.gov/aegl/chemical-priority-lists-acute-exposure-guideline-levels-aegls>
- Filippini, T., Wise, L. A., & Vinceti, M. (2022). Cadmium exposure and risk of diabetes and prediabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environment International*, 158, 106920.
- Forcella, M., Lau, P., Oldani, M., Melchiorretto, P., Bogni, A., Gribaldo, L., Fusi, P., & Urani, C. (2020). Neuronal specific and non-specific responses to cadmium possibly involved in neurodegeneration: a toxicogenomics study in a human neuronal cell model. *Neurotoxicology*, 76, 162–173.
- Friberg, L. (1950). Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Medica Scandinava*, 138(240), 1-124.

- Fujiwara, Y., Lee, J. Y., Banno, H., Imai, S., Tokumoto, M., Hasegawa, T., Seko, Y., Nagase, H., & Satoh, M. (2020). Cadmium induces iron deficiency anemia through the suppression of iron transport in the duodenum. *Toxicology Letters*, 332, 130-139.
- Genchi, G., Sinicropi M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020a) The effects of cadmium toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3782.
- Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., & Catalano, A. (2020b). Nickel: Human health and environmental toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 679.
- Gerfaux, P. T., Podglajen, E., Hulo, S., Richeval, C., Allorge, D., Garat, A., Matran, R., Amouyel, P., Meirhaeghe, A., & Dauchet, L. (2019). The association between blood cadmium and glycated haemoglobin among never-, former, and current smokers: A cross-sectional study in France, *Environmental Research*, 178, 108673.
- Guo, F. F., Hu, Z. Y., Li, B. Y., Qin, L. Q., Fu, C., Yu, H., & Zhang, Z. L. (2019). Evaluation of the association between urinary cadmium levels below threshold limits and the risk of diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26(19), 19272-19281.
- Haney, J. T. (2016). Development of an inhalation unit risk factor for cadmium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 77, 175-183.
- Hattum, B. V., Voogt, P. D., & Copius Peereboom, J. W. (1981). An analytical procedure for the determination of cadmium in human placenta. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 10(2), 121-133.
- Honda, R., Tawara, K., Nishijo, M., Nakagawa, H., Tanebe, K., & Saito, S. (2003). Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. *Toxicology*, 186, 255-259.
- Hudson, K. M., Belcher, S. M., & Cowley, M. (2019). Maternal cadmium exposure in the Mouse leads to increased heart weight at birth and programs susceptibility to hypertension in adulthood. *Scientific Reports*, 9(1), 3553.
- IARC, 2023. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards To Humans, List of classifications by cancer sites with sufficient or limited

- evidence in humans, IARC Monographs, Volumes 1–135. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
- Jain, R. B. (2019). Concentrations of cadmium, lead, and mercury in blood among US cigarettes, cigars, electronic cigarettes, and dual cigarette-e-cigarette users. *Environmental Pollution*, 251, 970-974.
- JECFA, 2011. (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) Safety Evaluation of Certain Food Additives and Conaminants Cadmium, *WHO Food Additive Series*; 64. 305-380.
- Jiang, X., Yang, Y., Wang, Q., Liu, N., & Li, M. (2022). Seasonal variations and feedback from microplastics and cadmium on soil organisms in agricultural fields. *Environment International*, 161, 107096.
- Kilic, S., Kilic, M., & Soylak, M. (2021). The Determination of Toxic Metals in some Traditional Cosmetic Products and Health Risk Assessment. *Biological Trace Element Research*, 199, 2272–2277.
- Kubier, A., Wilkin, R.T., & Pichler, T. (2019). Cadmium in soils and groundwater: A review. *Applied Geochemistry*. 108, 1–16.
- Lin, H. C., Hao, W. M., & Chu, P. H. (2021). Cadmium and cardiovascular disease: An overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Revista Portuguesa De Cardiologia*, 40(8), 611-617.
- Lucas, P. A., Jariwalla, A. G., Jones, J. H., Gough, J., & Vale, P. T. (1980). Fatal Cadmium Fume Inhalation. *The Lancet*, 316(8187), 205.
- Ma, B., Wang, J., & Zhang, L. (2023). Two cadmium-resistant strains of agricultural soil effective in remediating soil cadmium pollution. *Journal Of Environmental Chemical Engineering*, 11(6), 111189.
- Ma, Y., Ran, D., Shi, X., Zhao, H., & Liu, Z. (2021). Cadmium toxicity: a role in bone cell function and teeth development. *Science of The Total Environment*, 769, 144646.
- Maddela, N. R., Kakarla, D., García, L. C., Chakraborty, S., Venkateswarlu, K., & Megharaj M. (2020). Cocoa-laden cadmium threatens human health and cacao economy: a critical view. *Science of The Total Environment*, 720, 137645.
- Malin, A. J., & Wright, R.O. (2018). The developmental neurotoxicity of cadmium. In *Handbook of developmental neurotoxicology*. Elsevier; 407–412.

- Menke, A., Muntner, P., Silbergeld, E. K., Platz, E. A., & Guallar, E. (2009). Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environmental Health Perspectives*, 117(2), 190-196.
- Metin, Z. G., & Yavuz, C. I. (2022). Çevresel ve Mesleksel Kadmiyum Etkilenimi ve Sağlık Etkileri. *Sağlık ve Toplum*, 32(2), 26-37.
- Mirkov, I., Aleksandrov, A.P., Ninkov, M., Tucovic, D, Kulas, J., Zeljkovic, M., Popovic, D., & Kataranovski, M. (2021). Immunotoxicology of cadmium: Cells of the immune system as targets and effectors of cadmium toxicity. *Food And Chemical Toxicology*, 149, 112026.
- Mokhtar, G., Hossny, E., Awady, M., & Zekry, M. (2002). In utero exposure to cadmium pollution in Cairo and Giza governorates of Egypt. *East Mediterranean Health Journal*, 8(2-3), 254-260.
- Nawrot, T. S., & Staessen, J. A. (2008). Cancer and Cadmium. In: Schwab, M. (eds) Encyclopedia of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg. pp 464–465. https://doi.org/10.1007/978-3-540-47648-1_797
- Nawrot, T. S., Staessen, J. A., Roels, H. A., Munters, E., Cuypers, A., Richart, T., Ruttens, A., Smeets, K., Clijsters, H., & Vangronsveld, J. (2010). Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *Biometals*, 23(5), 769–782.
- NIOSH. 2005. (National Institute for Occupational Safety and Health) Cadmium. NIOSH pocket guide to chemical hazards. Atlanta, GA: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/>
- Nishijo, M., Satarug, S., Honda, R., Tsuritani, I., & Aoshima, K. (2004). The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 255(1-2), 87-92.
- Nishino, H., Shiroishi, K., Kagamimori, S., Naruse, Y., Watanabe, M. (1988). Studies on the increase in serum concentrations of urea cycle amino acids among subjects exposed to cadmium. *Bulletin Environmental Contamination and Toxicology* 40(4), 553-560.
- Nordberg, G.F., Bernard, A., Diamond, G.L., Duffus, J.H., Illing, P., Nordberg, M., & Skerfving, S. (2018). Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure Applied Chemistry*. 90(4), 755–808.

- OSHA. 1990. (Occupational Safety And Health Administration) Occupational exposure to cadmium; proposed rule. Occupational Safety and Health Administration. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910. <https://www.osha.gov/laws-regs/federalregister/1990-02-06>
- OSPAR, 2008. (Convention for the Protection of the Marine Environment of the North-East Atlantic) Atmospheric Deposition of Selected Heavy Metals and Persistent Organic Pollutants to the OSPAR Maritime Area (1990-2005). *OSPAR Commission*, London. <https://www.ospar.org/documents?v=7104>
- Peereboom-Stegeman, J. C., Van der Velde, W. J., & Dessing, J. W. M. (1983). Influence of cadmium on placental structure. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 7(1), 79-86.
- Philip, J., John, S., & Othman, O. (2018). Levels of heavy metals in selected facial cosmetics marketed in Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzania journal of science*, 44(2), 81-88.
- Plaza, T. M., Acien, N. A., Crainiceanu, C. M., & Guallar, E. (2008). Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environmental Health Perspectives*, 116(1), 51-56.
- Saadatzadeh, A., Afzalan, S., Zadehdabagh, R., Tishezan, L., Najafi, N., Seyedtabib, M., & Noori, S. M. A. (2019). Determination of heavy metals (lead, cadmium, arsenic, and mercury) in authorized and unauthorized cosmetics. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 38(3), 207-211.
- Saini, S., & Dhania, G. (2020). Cadmium as an Environmental Pollutant: Ecotoxicological Effects, Health Hazards, and Bioremediation Approaches for Its Detoxification from Contaminated Sites. In: Bharagava, R., Saxena, G. (eds) *Bioremediation of Industrial Waste for Environmental Safety*. Springer, Singapore. p. 357-387. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3426-9_15
- Schaefer, H. R., Dennis, S., & Fitzpatrick, S. (2020). Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary exposure. *Journal of Food Science*, 85(2), 260-267.
- Schaefer, H. R., Flannery, B. M., Crosby, L. M., Pouillot, R., Farakos, S. M. S., Doren, J. M. V., Dennis, S., Fitzpatrick, S., & Middleton K. (2023).

- Reassessment of the cadmium toxicological reference value for use in human health assessments of foods. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 144, 105487.
- Schwartz, G. G., Il'yasova, D., & Ivanova, A. (2003). Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, 26(2), 468-470.
- Shahriar, S., Rahman, M. M., & Naidu, R. (2020). Geographical variation of cadmium in commercial rice brands in Bangladesh: human health risk assessment. *Science of The Total Environment*, 716, 137049.
- Shigematsu, I. (1984). The epidemiological approach to cadmium pollution in Japan. *Ann acad med singapore*. 13, 231-236.
- Singh, P., Mitra, P., Goyal, T., Sharma, S., Sharma, P. (2020). Blood lead and cadmium levels in occupationally exposed workers and their effect on markers of DNA damage and repair. *Environmental Geochemistry and Health*, 43(1), 185-193.
- Srivastava, V., Sarkar, A., Singh, S., Singh, P., Araujo, A. S. F., & Singh, R. P. (2017). Agroecological responses of heavy metal pollution with special emphasis on soil health and plant performances. *Frontiers in Environmental Science*, 5(64).
- Suhani, I., Sahab, S., Srivastava V., & Singh, R.P. (2021). Impact of cadmium pollution on food safety and human health. *Current Opinion in Toxicology*, 27, 1-7.
- Tabelin, C. B., Igarashi, T., Tabelin, V. M., Park, I., Opiso, E. M., Ito, M., & Hiroyoshi, N. (2018). Arsenic, selenium, boron, lead, cadmium, copper, and zinc in naturally contaminated rocks: a review of their sources, modes of enrichment, mechanisms of release, and mitigation strategies. *Science Of The Total Environment*, 645, 1522-1553.
- Tinkov, A. A., Filippini, T., Ajsuvakova, O. P., Aaseth, Gluhcheva, Y. G., Ivanova, J. M., Bjørklund, G., Skalnaya, M. G., Gatiatulina, E. R., Popova, E. V., Nemereshina, O. N., Vinceti, M., & Skalny, A. V. (2017). The role of cadmium in obesity and diabetes. *Science of The Total Environment*, 601-602, 741-755.
- Tounsi, F. M., & Chaffai, H. A. (2014). Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. *Environmental Science Pollution Research International*, 21(18), 10561-10573.

- United Nations (2015). Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. A/RES/70/1. <https://sdgs.un.org/2030agenda>
- Ünsal, V., Dalkıran, T., Çiçek, M., & Kölükçü, E. (2020). The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2),184.
- Van der Velde, W. J., Peereboom-Stegeman, J. C., Treffers, P. E., & James, J. (1983). Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study. *Placenta*, 4(3), 231-240.
- Van Maele-Fabry, G., Lombaert, N., & Lison, D. (2016). Dietary exposure to cadmium and risk of breast cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Environment International*, 86, 1-3.
- Wang, G., Chen, Z., Bartell, T., & Wang, X., (2014). Early life origins of metabolic syndrome: the role of environmental toxicants. *Current Environmental Health Report*, 1(1), 78–89.
- WHO, 2019. (World Health Organization) Exposure to Cadmium: A Major Public Health Concern. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-EPE-19-4-3>
- Young, J. L., & Cai, L. (2020). Implications for prenatal cadmium exposure and adverse health outcomes in adulthood. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 403, 115161.
- Young, J. L., Cai, L., & States, J. C., (2018). Impact of prenatal arsenic exposure on chronic adult diseases. Systems biology in reproductive medicine. *System Biology Reproductive Medicine*, 64(6), 469–483.

BÖLÜM 9

KOBALT

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431537>

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE. gulyarim@omu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-4050-429X

1. GİRİŞ

Kobalt (Co), demir ve nikel benzer kimyasal özelliklere sahip manyetik bir elementtir (Valko ve ark., 1995; Barceloux, 1999; Blackman, 2006; Hapke ve Hilt, 2020). Kobaltın bilinen tek biyolojik işlevi, kobalamin olarak da adlandırılan B₁₂ vitamininin metal bileşeni olmasıdır. Kobalt, B₁₂ vitamininin bağırsak mikrobiyal sentezinin öncüsü olup karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması için gereklidir (Kräutler, 2005; Strachan, 2010, Chivers, 2014). B₁₂ vitamini, iki önemli enzim olan metilmalonil-CoA mutaz ve metiyonin sentazın kofaktörüdür (McDowell, 2012). Krebs döngüsünde metilmalonil-CoA'dan süksinil-CoA sentezini sağlayan metilmalonil-CoA mutaz karbonhidrat metabolizmasında rol alır. Metiyonin sentazın, bir karbonun folik asitten homosisteine aktarılmasıyla metiyonin sentezinde ve ayrıca temel bileşenleri olarak metil grubunu gerektiren nükleik asitlerin biyosentezinde rol oynar (Takahashi-İñiguez ve ark., 2012). B₁₂ vitamini eksikliği düşük kan hemoglobin düzeyine, megaloblastik anemiye, iştahsızlığa ve zayıf büyüme performansına neden olur (Lukaski, 2004; McDowell, 2012).

Kobalt, Tunç çağından bu yana, esas olarak cam ve seramiğe mavi renk kazandırmak için kullanılmaktadır. Kobalt 1735'te İsveçli kimyager George Brandt tarafından saf element olarak izole edilmiştir. Kobalta olan talep, 20. yüzyılın başlarına ve kobalt-krom alaşımlarının geliştirilmesine kadar oldukça azdır. Ancak II. dünya savaşından sonra yüksek saflıkta kobaltın jet motorlarında ve gaz türbinlerinde kullanılması nedeniyle kobalta olan talep önemli ölçüde artmıştır. Şarj edilebilir piller, süper alaşımlar ve katalizörler de dahil olmak üzere ileri teknoloji endüstrilerinde kullanılan malzemelerin temel bir bileşeni olarak kobaltın artan kullanımı sonucunda kobalta olan talep son 30 yılda hızlanmıştır. Kobalt da demir gibi mıknatıslanabilir ve mıknatıs yapımında kullanılır. Özellikle güçlü mıknatıslar üretmek için alüminyum ve nikel ile alaşımlanır. Kobalt alaşımlarının avantajları yüksek erime noktası, mukavemet ve oksidasyona karşı dirençtir. Kobalt alaşımları, molibden, krom, tungsten, tantal, niyobyum, zirkonyum ve hafniyum gibi metallerle yapılı ve çok sert kesme aletleri, metal protezler ile türbinler ve uzay araçları gibi ağır aşınmaya maruz kalan yüzeylerin üretiminde kullanılır. Kullanım alanları arasında radyoloji, kimya, petrol rafineri endüstrisindeki katalizörler, boyalar, elektrokaplama, gübre ve hayvan yemi katkı maddeleri yer alır (Nnorom ve

Osibanjo, 2009; Thyssen ve ark., 2010; Lim ve Schoenung, 2010; Kang ve ark., 2013; Paustenbach ve ark., 2013; Boonchai ve ark., 2015; Tvermoes ve ark., 2015; Melo ve ark., 2019). Deri ürünlerinin ön metalize boyanmasında kobalt kullanılır (Thyssen ve ark., 2013). Kobalt çekici görünümü, sertliği, oksidasyona ve korozyona karşı direnci nedeniyle elektrokaplama kullanılır. Kobalt tuzları yüzyıllardır boya, porselen, cam ve çömlerle parlak mavi renkler üretmek için kullanılmıştır. Kobalt, lityum iyon pillerde kullanılması nedeniyle temiz enerji için kritik bir metal olarak tanımlanan elementlerden biri özelliğindedir. Elektrikle çalışan her aracın kobalt gerektireceği öngörülmektedir. Kobaltın radyoaktif izotopu olan ^{60}Co kanser tedavisinde ve gıdaların ışınlanmasında da kullanılır (Crundwell ve ark., 2011). Gıda ışınlanmasında kullanılan ^{60}Co bakteri ve diğer patojenlerin üremesini engeller (Kawasaki ve ark., 2019; Li ve ark., 2020).

Kobalt insan ve hayvan vücudu için gerekli bir eser elementtir ve organik ve inorganik formlarda bulunabilir. Organik form, B₁₂ vitamininin gerekli bir bileşenidir ve sinir hücrelerinde amino asitlerin ve bazı proteinlerin oluşmasında ve organizmanın düzgün çalışması için vazgeçilmez olan nörotransmitterlerin oluşturulmasında çok önemli bir rol oynar. Kobalt, B₁₂ vitamininin metal bileşeni olarak biyolojik etkiler sergilemesiyle birlikte aşırı maruziyet hem insanların hem de hayvanların sağlığını tehdit eder. İnsanlar ve hayvanlar günlük hayatta çeşitli kobalt bileşiklerine sıklıkla maruz kalır. Maruziyet öncelikle ortam havasının solunması ve kobalt bileşiklerini içeren yiyecek ve içme suyunun tüketilmesi yoluyla olur. Kobalt maruziyetinin kaynakları başlıca mesleki, tıbbi, çevresel ve beslenme olarak sıralanabilir. Kobalt maruziyeti genotoksik ve karsinogenik etkilere neden olur (Parry ve ark., 2010; Smith ve ark., 2012; Christian ve ark., 2014). Kobalt, tüm hücrelerde tek iplikçik kırılmalarına ve DNA protein çapraz bağlarına neden olabilir. DNA kesisini ve polimerizasyonunu bloke eder ve diğer ajanların neden olduğu DNA hasarını artırır (Baldwin ve ark., 2004). Yüksek dozlarda kobalt anöploidiye neden olabilir (Figgitt ve ark., 2010). Kobalt maruziyeti organizmada solunum sistemi, sinir sistemi, hematopoetik sistem, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem ve deriyi etkiler (Prescott ve ark., 1992; Christensen ve ark., 1994; Linna ve ark., 2004; Oldenburg ve ark., 2009; Lee

ve Yang, 2010; Moreira ve ark., 2010; Pelclova ve ark., 2012; Gilbert ve ark., 2013; Thyssen ve ark., 2013; Fox ve ark., 2016).

2. Kobaltın kimyasal özellikleri

Kobalt (Co), periyodik tablodaki geçiş metalleri arasında yer alır. Kobaltın atom numarası 27, atom kütlesi 58.933195'tir. Kobaltın en yaygın oksidasyon durumları +3 ve +2 olup çeşitli organik ve inorganik tuzlar oluşturur ve tipik olarak çarpık oktahedral koordinasyon geometrilerine sahip komplekslerin oluşumunu sağlar. Davranış olarak Co (III) sert, Co (II) ise sınırdaki bir Lewis asididir. Co (II), su, klorür iyonu ve amonyak dahil olmak üzere birçok ligandla kararlı kompleksler oluşturur. Kobalt (III) kompleksleri stabilize edici bir yardımcı ligandın varlığında Co (II) tuzlarının oksidasyonu yoluyla hazırlanabilir (Valko ve ark., 1995; Hapke ve Hilt, 2020).

3. Kobaltın fiziksel özellikleri

Kobalt, demir ve nikel benzeyen sağlam, gri bir metaldir. Kobalt sünek olmasına rağmen aynı zamanda bir miktar dövülgen yapıya da sahiptir. Nikel ve demirin yanı sıra kobalt da doğal olarak oluşan üç manyetik metalden biridir. Kobalt bir alaşım yapmak için başka bir metalle birleştirildiğinde manyetik özellikleri, kobaltın tek başına metalinden daha güçlüdür. Kobaltın yoğunluğu 8,9 cm³/g olup erime noktası 1495 °C, kaynama noktası ise 2870 °C'dir (Blackman, 2006). Kobaltın kimyasal ve fiziksel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kobaltın kimyasal ve fiziksel özellikleri.

Atom numarası	27
Grup	9
Periyot	4
Atom ağırlığı	58,933195 g/mol
Yoğunluk	8,9 g.cm ⁻³
Erime noktası	1495 °C
Kaynama noktası	2870 °C
Elektronegatiflik	1,88
Özgül ısı	0,568 J/mol K
Atom Yarıçapı	1,67Å
Kovalent Yarıçap	1,16Å
Elektron konfigürasyonu	[Ar] 4s 3d ⁷
Ortak İyonlar	2 (en yaygın), 3

Kristal yapı	Altıgen
Füzyon ısısı	16,06 kJ/mol
Buharlaştırma ısısı	377 kJ/mol

(Valko ve ark., 1995; Blackman, 2006; Hapke ve Hilt, 2020).

4. Kobalt İzotopları

Kobaltın doğal olarak oluşan izotopu ^{59}Co olup kararlıdır. Kobaltın 10 adet radyoaktif izotopu da bulunur. Kobaltın 22 radyoizotopundan en kararlıları ^{60}Co (yarılanma ömrü 5.2714 yıl), ^{57}Co (yarılanma ömrü 271.79 gün), ^{56}Co (yarılanma ömrü 77.27 gün) ve ^{58}Co (yarılanma ömrü 70.86 gün)'dür. Bunlardan ^{60}Co en yaygın kullanılan radyoaktif izotoplardan biridir ve tıpta, vücudun B_{12} vitaminini etkili bir şekilde üretip kullanmadığını belirleyen Schilling testi de dahil olmak üzere belirli hastalıkların teşhisinde kullanılmıştır. ^{57}Co ve ^{58}Co de aynı amaçla kullanılır. ^{60}Co aynı zamanda kanser tedavisinde ve gıdaların ışınlanmasında kullanılır (Van Dyk ve ark., 2020; Barrett, ve ark., 2021).

5. Kobalt eksikliğinin insan sağlığına etkileri

Kobalt yaşamda önemli bir eser elementtir ve özellikle koenzim kobalaminin yapısında bulunarak biyokimyasal reaksiyonlarda önemli bir rol oynar. B_{12} vitamini olarak da adlandırılan kobalamin, insanların sağlığı, beslenmesi ve büyümesi için gereklidir (Chittaranjan, 2020; Guiland ve Aimone-Gastin, 2013). B_{12} vitamini sığır eti, kuzu eti, tavuk ve yumurta olmak üzere hayvansal gıdalarda bol miktarda bulunur (Simonsen ve ark., 2012). Kobalamin, siyano-, metil-, deoksiadenozil- ve hidroksi-kobalamin dahil olmak üzere çeşitli formlardan oluşur. Takviyelerde kullanılan siyano formu gıdalarda eser miktarda bulunur. Kobalaminin diğer formları, metiyonin sentaz ve L-metil-malonil-CoA mutaz için ortak faktörler olarak gerekli olan metil- veya 5-deoksiadenozil formlarına dönüştürülebilir. Metiyonin sentaz, pürin ve pirimidinlerin sentezi için gereklidir. Reaksiyon, kofaktör olarak metil kobalamine bağlıdır ve ayrıca metiltetrahidrofolatın metil grubunun metiyonin ve tetrahidrofolat oluşturmak üzere homosisteine aktarıldığı folata da bağlıdır. Suda çözünürlüğü yüksek olan B_{12} vitamini serbest haliyle yutulduğunda midede B_{12} vitamini bağlayıcı protein R'ye bağlanır. İnce bağırsağa geçen vitamin B_{12} -R protein kompleksi parçalanır ve serbest B_{12} vitamini parietal hücreler tarafından üretilen 50-kDa glikoprotein

(intrinsik faktör) ile etkileşime girer (Lieberman ve ark., 2009). B₁₂ vitamini, nörotransmitterlerin sentezinde, nöronların miyelin kılıfının oluşumunda ve sinir sisteminin normal işleyişinde rol oynar (Calderón-Ospina ve ark., 2020; Baltrusch, 2021). Kobalt tuzları, böbrekte üretilen ve kemik iliğinde eritrosit üretimini uyaran bir glikoprotein hormonu olan eritropoietin sentezinde rol oynar (Simonsen ve ark., 2011). B₁₂ vitamini, folik asitin katılımıyla metiyonin döngüsü içinde homosisteinin metiyonine metilasyonunda ve metiyoninin tekrar homosisteine dönüştürülmesinde önemli bir rol oynar. B₁₂ vitamini eksikliğinde bu reaksiyonun kesilmesi megaloblastik aneminin gelişmesine yol açar (Green, 2017). Metilmalonil CoA mutaz, metilmalonil CoA'yı süksinil CoA'ya dönüştürür ve kofaktör olarak 5-deoksi adenozil kobalamin gerekir. Bu reaksiyondaki bir kusurun ve ardından gelen metilmalonil CoA birikiminin B₁₂ vitamini eksikliğindeki nörolojik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (O'Leary ve Samman, 2010). B₁₂ vitamininin folat döngüsünde metiyonin sentaz için kofaktör görevi görmesi nedeniyle, düşük B₁₂ vitamini düzeyleri nöral tüp defekti için potansiyel bir risk faktörüdür (Reynolds, 2006; Li ve ark., 2009; Thompson ve ark., 2009). Bir meta-analiz, homosistein ile Alzheimer hastalığı arasında bir korelasyon olduğunu ve bu etkinin, daha düşük vitamin B₁₂ seviyelerinden kaynaklandığını ve B₁₂ vitamininin bilişsel gerilemenin önlenmesinde rol oynadığını öne sürmüştür (Van Dam ve Van Gool, 2009).

6. İnsanlarda kobalt maruziyetinin kaynakları

6.1. İnsanlarda diyetle kobalt maruziyeti

Tüm dünyada insan tüketimindeki gıda maddeleri değişen konsantrasyonlarda kobalt içerir. Kobalt, et, balık, kümes hayvanları, deniz ürünleri, süt, peynir ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde kobalamin (B₁₂ vitamini) formunda ve bitkilerde inorganik formda bulunur. Diyetle günlük kobalt alımı beslenme alışkanlıklarına göre değişir (Biego ve ark., 1998; Noel ve ark., 2003; Gál ve ark., 2008; Perrault ve ark., 2014; Rahal ve Shivay, 2016; Shalini ve ark., 2021; Watanabe ve ark., 2022). Veganlar ve omnivorlarla karşılaştırıldığında lakto-ovo-vejetaryen popülasyonda kobalt alımı daha azdır (Hokin ve ark., 2004). Arıtılmamış endüstriyel atık suların sulama amacıyla kullanıldığı bazı gelişmekte olan ülkelerde atık su ile sulanan

sebzelerdeki kobalt düzeyinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tavsiye edilen seviyeleri aştığı rapor edilmiştir (Aftab ve ark., 2023).

6.2. İnsanlarda mesleki kobalt maruziyeti

Kobalt, tungsten ve tungsten karbürler ile sert metal alaşımlarının ana bileşenleridir ve bu nedenle sert metallerin üretiminde ve işlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Dünya çapında sert metal endüstrisinde kullanılan kobalt mesleki maruziyetin ana kaynağını temsil eder Sert metal endüstrisinde bedensel kobalt alımı esas olarak sert metal tozunun solunmasından kaynaklanmakla birlikte deriden emilim de söz konusudur (Broding ve ark., 2009; Hutter ve ark., 2016; Klasson ve ark., 2016). Yapı sektöründe kullanılan kobalt maruziyeti, öncelikle deride tahrişe ve alerjik kontakt dermatite neden olur (Wang ve ark., 2011; Morrone ve ark., 2014). Elektrikli ve elektronik cihazlar önemli düzeyde kobalt yayılımına neden olur (Nnorom ve Osibanjo, 2009; Lim ve Schoenung, 2010; Kang ve ark., 2013). Elmas parlatıcılarında parlatma faaliyetleri sırasında kobalt tozuna maruz kalma sonucunda nefes darlığı, öksürük ve rinit gibi solunum bozukluklarının geliştiği görülür (Krakowiak ve ark., 2005). Boya veya mürekkeplerde kurutma işlemini kolaylaştırmak için kurutucu olarak kullanılan kobaltın deriyle teması ve boya dumanlarının ve tozlarının solunması birincil maruz kalma yollarıdır (Kanerva ve ark., 1996; Melo ve ark., 2019).

6.3. İnsanlarda çevresel kobalt maruziyeti

Kobalta çevresel maruziyet genellikle fabrikaların yakınındaki bölgelerde ve ağır sanayileşmiş bölgelerde yaşayan insanların havadan, sudan ve topraktan kobalta maruz kalmalarıyla gerçekleşir (Lim ve Schoenung, 2010; Gray ve Eppinger, 2012). Kongo'da metal madenciliği ve rafineri tesislerine yakın kentsel ve kırsal bölgelerde içme suyu, sebzeler, meyveler, balık ve pişmemiş et gibi gıda maddelerinde ve bu bölgelerde yaşayan bireylerin idrarında yüksek düzeyde kobalt belirlenmiştir. Bu çalışma, diyetteki kobaltın, kirliliğe maruz kalan bölgelerdeki kobalta maruz kalmanın ana kaynağı olduğunu ve kobaltın topraktan ve sudan insan besin zincirine önemli düzeyde aktarıldığını göstermiştir (Cheyns ve ark., 2014). Çevreye ömrünü tamamlamış mobil telefonların tükenmiş şarj edilebilir pillerinden ve elektronik cihazlardan kobalt salınımına dair kanıtlar vardır (Nnorom ve ark.,

2009; Lee ve Yang, 2010; Aquino ve ark., 2013; Kang ve ark., 2013). Değişen kobalt konsantrasyonlarına sahip kozmetik ürünler de insanlar için yaygın kobalt maruziyeti nedenidir (Chave ve Warin, 1999; Bruzzoniti ve ark., 2017; Guarneri ve ark., 2010; Kim ve ark., 2021; Symanzik ve ark., 2022; Wang ve ark., 2022). Pek çok mücevher ögesi kobalt içerdiğinden kullanıcılarında alerjik kontakt dermatite neden olabilir (Hindsén ve ark., 2005; Thyssen vd. 2010; Boonchai ve ark., 2015). Kobalt içeren deri ve tekstil ürünlerine uzun süre maruz kalmak kobalt duyarlılığına ve dermatite neden olur (Thyssen ve ark., 2013). Kobalt alerjisi ile mesleki olmayan deri eşyalara maruz kalmanın neden olduğu dermatit öyküsü arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu öne sürülmüştür (Bregnbak ve ark., 2015).

6.4. İnsanlarda tıbbi kobalt maruziyeti

1950'li ve 1960'lı yıllarda, aneminin tedavisinde hemoglobin ve eritrosit üretimi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle kobalt klorür kullanılmıştır (Gardner, 1953; Wolf ve Levy, 1954; Paustenbach ve ark., 2013). Ciddi olumsuz sağlık etkilerinin sıklıkla gelişmesi ve olumlu yanıtların az olması nedeniyle bu terapi günümüzde artık uygulanmamaktadır. Kalça protezli hasta popülasyonunun diyet dışı ve mesleki olmayan kaynaklardan en önemli kobalt maruziyetine maruz kaldığı düşünülmektedir (Tvermoes ve ark., 2015).

7. Kobalt maruziyetinin insan sağlığına etkileri

7.1. İnsanlarda kobalt maruziyetinin solunum sistemi üzerindeki etkileri

Mesleki metal maruziyeti ile solunum sistemi fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki ilk olarak Jobs (1940) tarafından, mesleki akciğer hastalığı için bir terim olan pnömokonyozu gösteren göğüs radyografilerindeki değişikliklere dayanılarak gösterilmiştir. Bech ve ark. (1962) kobalt içeren tozların solunmasından kaynaklanan solunum etkilerini tanımlamak için 'sert metal hastalığı' terimini kullandı ve daha sonra 'sert metal akciğer hastalığı' olarak uyarlandı. Elmas parlatma diski oluşturucu olarak çalışan bir bireyde kobalt içeren tozun solunması sonucunda astım ve interstisyel akciğer hastalığı dahil üzere çeşitli solunum yolu semptomları ortaya çıkmıştır (Krakowiak ve ark., 2005). Sert metal bileyici olarak çalışan genç bir erkek

hastada spontan iki taraflı pnömotoraks ile karakterize kuru öksürük ve ilerleyici nefes darlığı şikayetleri gelişmiştir (Moreira ve ark., 2010). Sert metal tozuyla kobalt partiküllerinin solunması mesleki astım, alerjik alveolit ve aşırı duyarlılık pnömonisine neden olur (Bezerra ve ark., 2009). Alerjik alveolit veya aşırı duyarlılık pnömonisi genellikle kobalt maruziyetin akut aşamasında fibrozisin erken inflamatuvar fazı olarak ortaya çıkar, ancak uzun süreli maruziyetten sonra kronik fibroza dönüşebilir (Gotway ve ark., 2002; Dunlop ve ark., 2005; Enriquez ve ark., 2007). Kobalt çoğunlukla tungsten gibi bileşenlerle alaşımlara dahil edilmesine rağmen, sert metal akciğer hastalığının gelişiminde kobaltın ana etiyolojik ajan olduğu konusunda bilim insanlarının fikir birliği bulunmaktadır (Lison, 2000; Gotway ve ark., 2002; Goldoni ve ark., 2004).

7.2. İnsanlarda kobalt maruziyetinin sinir sistemi üzerindeki etkileri

Kobaltla ilişkili nörotoksisite, merkezi ve periferik bozukluklara neden olabilir. Bu durum kobaltın kan-beyin bariyerini geçme ve beyinde birikme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (Höck ve ark., 1975). Kobalt maruziyetine bağlı olarak işitme ve denge ile ilgili çeşitli bozukluklara neden olur (Ikeda ve ark., 2010; Pelcova ve ark., 2012). Kobalt-krom alaşımlı protezle kalça artroplastisi sonrası bir kadın hastada yüksek serum kobalt düzeyi ile birlikte ilerleyen duyu bozukluğu ve işitme kaybı gelişmiş, sural sinir biyopsisi aksonopatiji işaret etmiştir (Ikeda ve ark., 2010). Bilateral kalça protezi nedeniyle serum kobalt düzeyleri yüksek olan bir kadın hastada optik koherens tomografide fotoreseptör-retinal pigment epiteli kompleksinde yama şeklinde dejenerasyona bağlı olarak bulanık görme şekillenmiştir (Ng ve ark., 2013). Tıbbi geçmişinde metalik kalça protezi bulunan bir hastada plazma kobalt seviyesinin önemli ölçüde artışıyla beraber motor aksonopati, perikardiyomiyopati ve bulber palsiyi içeren çoklu sistem hastalığı gelişmiştir (Apel ve ark., 2013).

7.3. İnsanlarda kobalt maruziyetinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

Sert metal üretimi endüstrisinde çalışan işçilerde çeşitli kardiyomiopati vakaları rapor edilmiştir (Kennedy ve ark., 1981; Vermel ve ark., 1991). Doppler ekokardiyografi ölçümlerini kullanarak kümülatif kobalt maruziyeti ile değişen diyastol arasında bir ilişki olduğu ve miyokarddaki kobalt birikiminin miyokardiyal fonksiyona zarar verebileceği rapor edilmiştir (Linna ve ark., 2004). Tekrarlanan total kalça artroplastisinde protez kullanımına bağlı ciddi kobalt intoksikasyonu nedeniyle ekokardiyografide sol ventriküler sistolik fonksiyonda azalma ve sol ventriküler ve atriyal hipertrofi görülmüştür (Oldenburg ve ark., 2009). Total kalça artroplastisinin seramik bileşenlerinin kırıldığı ve kobalt toksisitesinin kötüleştiği metalozu neden olan bir hastada ölümcül kobalt kaynaklı kardiyomiopati bildirilmiştir (Fox ve ark., 2016). İki taraflı kalça protezi takılan bir hastada kobalt maruziyetine bağlı olarak dilate kardiyomiopati ve perikardiyal efüzyon geliştiği belirlenmiştir (Gilbert ve ark., 2013).

7.4. İnsanlarda kobalt maruziyetinin deri üzerindeki etkileri

Kobaltın sert metallerle kısa ve tekrarlı temas sonucu deride biriktiği gösterilmiştir (Midander ve ark., 2014). Mesleki kontakt dermatitin başlıca nedenlerinden bir kobalt maruziyetidir (Athavale ve ark., 2007). Kobalt içeren tırnak jeli ile tırnak sanatı işlemi uygulanan bir kadının ellerinde aşırı kaşıntılı ve ekzematöz lezyonların geliştiği bir vaka bildirilmiştir (Guarneri ve ark., 2010). Kobalt içeren metal kolyeyi takan bir kadının boyun bölgesinde egzama gelişmiştir (Hindsén ve ark., 2005). Deri mobilyalardan salınan kobalta maruz kalmanın generalize kontakt dermatite neden olabileceği bildirilmiştir (Thyssen ve ark., 2013).

7.5. İnsanlarda kobalt maruziyetinin endokrin sistem üzerindeki etkileri

Kobalt maruziyetiyle birlikte kronik tiroidit, tiroid hormon metabolizmasında bozukluk (çoğunlukla hipotiroidizm) ve tiroid hacminde azalma görülmektedir. Kobaltın bu etkisi iyotun alımını ve organifikasyonunu engelleyerek tiroid bezini etkilediğine atfedilmektedir (Prescott ve ark., 1992;

Oldenburg ve ark., 2009). Kalça artroplastisi öyküsü olan bir hastada yüksek serum kobalt seviyeleri ile birlikte artmış tiroid stimulan hormon düzeyi ve bilgisayarlı tomografide tiroidit destrüksiyonu rapor edilmiştir (Yu, 2017). Kobalt-krom kalça protezlerinin korozyonunun sistemik kobaltizme neden olarak tiroid fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu ifade edilmiştir (Gessner ve ark., 2019). Kobaltın da içinde bulunduğu çoklu metal maruziyetinin tiroid parankimini ve hormonal fonksiyonunu bozduğu ve tiroid nodülü riskinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Li ve ark., 2023).

8. Kobaltın hayvan sağlığındaki önemi

Geviş getiren hayvanlarda kobalt, yaygın olarak kobalamin, siyanokobalamin olarak bilinen veya aynı zamanda pernisisyöz antianemi faktörü olarak da adlandırılan, B grubuna ait suda çözünen bir vitamin olan B₁₂ vitamininin mikrobiyal sentezi için gerekli bir elementtir (Smith ve ark., 2018; Rizzo ve Laganà, 2020). Her ne kadar B₁₂ vitamini siyanokobalamin anlamına gelse de hidroksikobalamin, metilkobalamin veya deoksiadenozilkobalamin gibi B₁₂ aktivitesine sahip olan ve B₁₂ vitamini olarak da bilinen bir grup bileşiği belirtmek amacıyla kullanılır (Smith ve ark., 2018; Rizzo ve Laganà, 2020). Geviş getiren hayvanlar, B₁₂ vitamini üreticileri olarak besin zincirinde hayati bir rol oynar. B₁₂ vitamini hayvanlarda metiyonin sentez ve metilmalonil-CoA mutaz fonksiyonu için gerekli bir kofaktördür (Banerjee ve Chowdhury, 1999; Matthews, 1999; Froese ve ark., 2019). Vitamin B₁₂ ayrıca hem geviş getiren hayvaların enerji metabolizması için hem de rumenlerindeki mikroorganizmaların enerji metabolizması için hayati öneme sahiptir. B₁₂ vitamini, rumen mikroorganizmaları tarafından propiyonat üretiminde ve geviş getirenlerin karaciğerinde propiyonatın glukoza dönüştürülmesinde gerekli olması nedeniyle et ve süt verimini etkiler (Lopez-Guisa ve Satter, 1992; Kincaid ve ark., 2003). Geviş getiren hayvanlarda ruminal flora, yani rumende bulunan mikroorganizmalar, ruminal sıvıdaki kobalt konsantrasyonunun 0,5 mg/ml'den yüksek olması koşuluyla B₁₂ vitamini sentezleyebilir. Bu seviyeye ulaşamadığı durumda B₁₂ vitamininin rumen sentezi baskılanacağından kana ve diğer dokulara katkısı azalır (Dubeski, (1992; Goff, 2000; Stemme, ve ark., 2008).

Kuru ağırlıkta 0,07 mg/kg kobalt içeren otlakların koyunlar için kobalt ihtiyaç sınırında olduğu tespit edilmiş ve günlük 0,07-0,08 mg kobalt alımının koyunların ihtiyaçlarını tam olarak karşılayacağı ve bu miktarın kuru ağırlığa göre 0,08-0,10 mg/kg kobalt içeren bir rasyonla sağlanabileceği bildirilmiştir (Smith ve Loosli, 1957). Kuzuların büyümesi için ihtiyaç duydukları günlük kobalt gereksiniminin diğer türler için belirtilen oral gereksinimden yaklaşık 10 kat fazla olan 200 µg olduğu rapor edilmiştir (McDowell, 2000). Koyunların rasyonundaki kobaltın % 3-13'ünün rumen mikroorganizmaları tarafından B₁₂ vitamininin sentezine dahil edildiği belirlenmiştir (Smith ve Marston, 1970). Geviş getirenlerin karaciğeri birkaç ay yetecek miktarda B₁₂ vitaminini depolayabilse de rasyonda kobalt eksikliği olması durumunda rumendeki B₁₂ vitamini üretimi birkaç gün içinde hızla düşerek hayvanın sindirim sağlığını ve verimini etkiler (Goff, 2000). Kobalt, bakır, çinko ve demir gibi diğer eser elementlerle birlikte parazitlere ve enfeksiyonlara karşı dirence katkıda bulunur. B₁₂ vitamini yaklaşık olarak % 4,3 kobalt içerir. B₁₂ vitaminine atfedilebilecek kobalt içeriğini hesaplamak ve bunu toplam kobaltdan çıkarmak, B₁₂ vitaminine dahil olmayan kobalt miktarını gösterir (FEEDAP, 2009). Farklı hayvansal gıdalarda ölçülen kobalt konsantrasyonlarının, aynı ürünlerdeki B₁₂ vitamini ile ilişkili hesaplanan kobalt içerikleriyle karşılaştırılması Tablo 2' de sunulmuştur.

Tablo 2. Farklı hayvansal gıdalarda ölçülen kobalt konsantrasyonlarının, aynı ürünlerdeki B₁₂ vitamini ile ilişkili hesaplanan kobalt içerikleriyle karşılaştırılması.

Gıda kategorisi	Kobalt (µg/kg)		Oran
	Total	B ₁₂ vitamini	Total kobalt/B ₁₂ vitaminindeki kobalt
SAKATAT			
Sığır karaciğeri	43	51	
Domuz karaciğeri	10	14	0,8
Sığır böbreği	8	10	0,7
Domuz böbreği	4	10	0,8
			0,4
ET			
Sığır	1	0,8	
Domuz	1	0,4	1,3
Kanatlı	2	0,4	2,5
			5,0

YUMURTA VE ÜRÜNLERİ	5	1,4	3,6
BALIK			
Arktik karakter	8	4	2,0
Baltık ringa balığı	5	5	1,0
Alabalık	4	3	1,3
Morina	2	0,4	5,0
Levrek	2	2	1,0
Atlantik uskumru	1	4	0,3
Turna balığı	1	6	0,2
KABUKLU ÜRÜNLER	3	12	0,3
SÜT ÜRÜNLERİ			
Süt	4	0,2	20
Peynir	18	0,6	30

(FEEDAP, 2009).

Karaciğer, böbrek, sığır eti ve balık eti dahil olmak üzere hayvansal kökenli gıdaların çoğunda B₁₂ vitamini ile ilgili kobalt toplam kobalt konsantrasyonları ile iyi bir uyum gösterir. Domuz eti ve kümes hayvanı etindeki farklı değerler rasyonla alınan kobaltın ette biriktiğinin göstergesi olarak kabul edilir. Süt ve ürünleri ile yumurta ve ürünleri 1 oranını önemli ölçüde aşmaktadır ki bu durum rasyonla alınan kobalt için önemli bir atılım yoluna işaret eder (FEEDAP, 2009).

8.1. Kobalt eksikliğinin hayvan sağlığındaki etkileri

Geviş getiren hayvanların rumenlerindeki mikroorganizmaların verimli çalışabilmesi için 0,07-0,11 mg kobalt/kg yeme ihtiyaç duydukları tahmin edilmektedir (Goff, 2000; Spears, 2002). Dünya çapında pek çok toprak ve mera kobalt bakımından yetersizdir ve bu meralarda otlayan geviş getirenlerde kobalt eksikliğine dair semptomlar ortaya çıkar. Rasyon kobalt bakımından yeterli olsa bile B₁₂ vitamini sentezinin hayvanın türü, yaşı mevsimsel değişiklikler, otlar da dahil olmak üzere yemdeki kobalt konsantrasyonları, otlatma alışkanlıkları, konsantre yem oranı, diyetdeki diğer çeşitli besin maddelerinin seviyeleri ve toprak kirliliği gibi bazı faktörlerin etkisiyle azalabileceği ileri sürülmüştür (McDowell, 2000; Kincaid ve ark., 2007). Rumende sentezlenen kobalamin miktarı, rasyonun bileşimi ve kuru

madde alımı dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (Stemme ve ark., 2008). Bununla birlikte, rumen bakterileri tarafından sentezlenen B₁₂ vitamini ve analoglarının üretimi için en önemli faktör rasyondaki kobalt miktarıdır (Stemme ve ark., 2008; Brito ve ark., 2015). Geviş getirenlerin yem ve yem maddelerinin çoğu hayvanın gereksinimlerini ve rumendeki mikroorganizmaların faaliyetini destekleyecek miktarda kobalt içermediğinden rasyonlarına ilave kobalt eklenmelidir. Kobalt bileşikleri olarak kobalt karbonat, kobalt sülfat, kobalt klorür ve kobalt glikoheptonat kullanılır (Henry, 1995; FEEDAP, 2012; Liu ve ark., 2022). Buzağılar ve kuzular 6-8 haftalık oluncaya kadar rumen tam olarak gelişmediğinden B₁₂ vitamini sentezleyemezler. Bu nedenle kolostrum, süt veya süt ikame takviyeleri gibi B₁₂ vitamini içeren gıda kaynağına ihtiyaç duyarlar (Stemme ve ark., 2006; 2008). Düvelerde rasyona kobalt-propiyonat ilavesiyle sağlanan kobaltın, kobalt karbonat ilavesinden sağlanana göre daha yüksek plazma glukozu ve ruminal propiyonat konsantrasyonlarını sağladığı rapor edilmiştir (Tiffany ve ark., 2003). Geviş getiren hayvanların rasyonlarındaki kobalt miktarı ruminal mikroflora tarafından B₁₂ vitamini sentezini sınırlayan ana faktördür (Stemme ve ark., 2003).

Geviş getiren hayvanlarda klinik kobalt eksikliğinin hem hafif hem de şiddetli formları dünyanın belirli bölgelerinde görülmektedir (McDowell, 2000; Herdt ve Hoff, 2011). Genellikle kumlu ve iyi drenajlı topraklardaki otlakların otlatılmasıyla ilişkilendirilir (Herdt ve Hoff, 2011). Geviş getiren hayvanlar arasında kobalt eksikliğine en duyarlı olanlar kuzular olup bunu yetişkin koyunlar ve buzağılar takip etmektedir (Kincaid, 1999; McDowell, 2000). Kobalt eksikliği koyunların ve buzağuların bağışıklık fonksiyonunu olumsuz etkiler, koyunlarda enfeksiyona karşı artan duyarlılığa yol açar ve özellikle yeni doğan kuzuların hayatta kalma oranını azaltır (MacPherson ve ark., 1998; Hamer ve ark., 2020). Kobalttan fakir bölgelerde otlayan veya 0,07-0,11 mg/kg kobalttan daha az kuru madde içeren rasyonla beslenen geviş getiren hayvanlarda, B₁₂ vitamini eksikliği olarak kendini gösteren kobalt eksikliği belirtileri görülür (Herdt ve Hoff, 2011). Kobalt eksikliğinin ilk belirtileri arasında gıda alımının azalması, büyümenin azalması ve kilo kaybı yer alır. Daha ciddi belirtiler arasında ishal, yağlı karaciğer dejenerasyonu, soluk mukoza zarlarına neden olan anemi, bağışıklık fonksiyonunun

bozulması sonucu enfeksiyona karşı direncin azalması, üreme fonksiyonunun bozulması ve ölüme kadar varan ağır bir tablo gelişebilir (Goff, 2000; Spears, 2002; Stemme ve ark., 2003; Rollin, ve Guyot, 2013; Silva ve ark., 2021). Metiyonin ve tetrahidrofolatın rejenerasyonundaki aksama nedeniyle metiltetrahidrofolat homosistein-metil transferaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak hepatik lipidoz, megaloblastik, normositik ve normokromik anemi şekillenir (Huemer ve Baumgartner, 2019; Zachary, 2021). Metiyonin sentezindeki azalma, kolin sentezinin azalmasına yol açarak hepatik lipidlerin ekstrahepatik dokulara taşınmasını engeller ve hepatositlerde yoğun lipid birikimi nedeniyle hepatik lipidoza yol açar (Radostits ve ark., 1994; Zachary, 2021). Geviş getiren hayvanlarda propiyonat glukoneogenezinde anahtar rol oynayan metilmalonil-CoA mutaz aktivitesinin azalması, kan glukozunda azalmaya, plazmada piruvatın ve idrarda metilmalonatın artmasına neden olur. Kanda piruvatın yükselmesi hipotalamustaki iştah kontrol merkezini baskılayarak iştahsızlığa ve aşırı zayıflamaya neden olur (Viglierchio, 2000).

Koyun ve sığırlarda kobalt eksikliğinin şiddetli formu dünyanın çeşitli ülkelerinde çalı hastalığı, kıyı hastalığı, zayıflatıcı hastalık, tuz hastalığı veya israf hastalığı gibi isimlerle ifade edilir (McDowell, 2000). Kuzuların süttten kesildikten sonra büyüme oranlarında azalma, zayıflama ve gözlerinde sulu bir akıntı bulunması kobalt eksikliğini akla getirmektedir (Vellema ve ark., 1997; Helmer ve ark., 2021). Süttten kesim sonrasında kobalt takviyesinin kuzu performansını arttırdığı ve otlatma mevsimi ilerledikçe takviyeye verilen yanıtın arttığı rapor edilmiştir (Keady ve ark., 2017; Hamer ve ark., 2020). Atlar, domuzlar, köpekler, kediler ve tavuklar gibi tek mideli hayvanlar, kobalta ihtiyaç duymazlar ancak vitamin B₁₂'yi sentezleyemediklerinden ekzojen almaları gerekir (Ruauux, 2013; Toresson ve ark., 2017; Stanley ve ark., 2019). B₁₂ vitamini eksikliği olan hayvanlarda, besin alımının azalması, büyümede gecikme, kas kaybı, kaba tüyler ve derinin kalınlaşması gibi spesifik olmayan klinik semptomlar görülür. Üreme bozuklukları ve süt veriminde azalma sıklıkla gözlenir (Herdt ve Hoff, 2011). Geviş getirenler hayvanlar, kobalt eksikliğine geviş getirmeyenlere göre daha duyarlıdır. Çünkü geviş getirenler hayvanlar doku glukoz ihtiyaçlarını karşılamak için glukoneogeneze bağımlıdır. Geviş getiren hayvanlarda metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüştürüldüğü reaksiyonda propiyonat

metabolizmasındaki bir aksaklık B₁₂ vitamini eksikliğinin dolayısıyla kobalt yetmezliğinin yol açtığı önemli bir sorundur (Goff, 2000).

8.2. Kobalt fazlalığının hayvan sağlığındaki etkileri

Hayvanlarda kobalt fazlalığına eksikliğinden daha az rastlanır. Kobalt fazlalığı genellikle kobalt eksikliğinin tedavi edilmesi amacıyla aşırı takviyenin sonucu olarak gelişir (Herdt ve Hoff, 2011; McDowell, 2013). Rasyondaki kobalt konsantrasyonu arttıkça B₁₂ vitamininin rumen sentezi artar (Kincaid ve ark., 2007). Rasyona eklenen kobalt 0,10 mg/kg'dan 1,0 mg/kg'a yükseltildiğinde serum B₁₂ vitamininde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (Tiffany ve ark., 2003; 2005; 2006). Sığırlarda önerilen kobalt takviyesinin 0,11-0,35 mg/kg aralığında olması gerektiği, maksimum değerinin 10 mg/kg olduğu ve 30 mg/kg'a ulaşıldığında toksikasyona neden olduğu rapor edilmiştir (Rollin, ve Guyot, 2013). Kobalt zehirlenmesi belirtileri arasında zayıflık, aşırı idrara çıkma, dışkılama ve tükürük salgılama, nefes darlığı, gıda emiliminin azalması, hafif polisitemi ve artmış hemoglobin düzeyleridir (Dickson ve Bond, 1974; Zachary, 2021).

Kobalt zehirlenmesinin mekanizması belirsizliğini korumakla birlikte kobaltın, mitokondriyal solunumada görevli enzimlerin inhibisyonuna neden olan sülfhidril gruplarına olan yüksek afinitesi ile ilişkilendirilmiştir (Barceloux ve Barceloux, 1999). Kobaltın hücre içi Ca⁺² bağlayıcı proteinler için Ca⁺² ile rekabete girdiği ve DNA ve proteinlerde oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açtığı rapor edilmiştir (Simonsen ve ark., 2012). Kobalt, eritropoietin transkripsiyonunu indüklemek için hipoksi ile indüklenebilir faktör yolunda gen modülasyonuna neden olabilen, hipoksi benzeri yanıtların köklü bir indükleyicisidir. Aerobik performansı arttırmak için çekici bir kan doping maddesi olduğundan kobaltın at sporlarında kötüye kullanıldığı bilinmektedir. Yarış günü veya yarışma içi numunelerde kobaltın kötüye kullanımının kontrolü için 75 ng/ml idrar eşiği ve 2 ng/ml plazma eşiği kabul edilmektedir (Ho ve ark., 2015).

Sonuç

Vitamin B₁₂' nin yapısına katılması nedeniyle insanlar ve hayvanlar için esansiyel bir element olan kobalt geviş getiren hayvanların rumenlerindeki mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. Bu nedenle geviş getiren hayvanlar vitamin B₁₂ sağlayıcıları olarak besin zincirinde önemli bir konumdadır. B₁₂ vitamini eksikliği düşük kan hemoglobin düzeyine, megaloblastik anemiye, iştahsızlığa ve zayıf büyüme performansına neden olur. Kobalt, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasının regülasyonuna katkıda bulunur. Kobaltın iki formundan biri olan organik formu B₁₂ vitamininin yapısında yer alarak sinir hücrelerinde nörotransmitterlerin biyosentezine katkı sağlar. Metilkobalamin, sinir sisteminin fonksiyonlarının sürdürülmesi için çok önemlidir. Nörotransmitterlerin üretiminde ve sinir hücrelerinin miyelin kılıfının oluşumunda rol oynar. Depresyondan demansa kadar birçok nörolojik bozukluğun B₁₂ vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. İnsanlarda yetersiz B₁₂ vitamini alımının ya da durumunun homosistein birikmesi, beyin dokusunun büzülmesi ve daha yüksek Alzheimer hastalığı riski ile karakterize olduğu bilinmektedir. B₁₂ vitamini takviyesinin kısmen belleğin bozulmasına karşı etkili olabileceğine dair artan kanıtların olması kobaltın hayati önemine işaret etmektedir. Kobalt, B₁₂ vitamini üzerinden insanların ve hayvanların sağlıklı yaşamalarında önemli etkiler sergilemesiyle birlikte aşırı maruziyetinden kaçınmak gereklidir. Endüstriyel atık sularla sulanan sebzelerle beslenen insanlar ve hayvanlar Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilen seviyelerin üzerinde kobalta maruz kalırlar. Sert metal endüstrisinde kullanılması nedeniyle kobaltın mesleki maruziyetine sıklıkla rastlanır. Mesleki kobalt maruziyeti solunum sistemi fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak etkilenen bireylerin yaşamı için büyük tehdit oluşturur. Ömrünü tamamlamış mobil telefonların tükenmiş şarj edilebilir pilleri ve elektronik cihazlar da birer çevresel kobalt kaynağıdır. Kozmetik ürünler de insanlarda kobalt maruziyetinin kaynakları arasında yer alır. Kobalt-krom kalça protezlerinin sistemik kobaltizme ve tiroid fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğu yol açtığı bilinmektedir. Kobalt kan-beyin bariyerini geçerek beyinde birikir ve nörotoksik etkiler sergiler. Geviş getirenler hayvanların rumenlerindeki mikroorganizmaların vitamin B₁₂ üretebilmeleri için kobalta gereksinimleri vardır. Geviş getiren hayvanlar

arasında kobalt yetmezliğine en duyarlı olanların başında kuzular gelir. Kobalt yetmezliği olan koyunlarda ve buzağılarda bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasıyla enfeksiyonlara karşı direnç azalır. Kobalt bu etkileri nedeniyle küçükbaş hayvan besiciliğinde önemli bir element konumundadır. Hayvanlarda kobalt toksikasyonu genellikle kobalt eksikliğinin tedavisinde yüksek dozda kobalt uygulanmasının sonucunda ortaya çıkar. Kobalt zehirlenmesi hayvanda canlı ağırlık düşüşüne, poliüriye, aşırı tükürük salgılamaya ve nefes darlığına neden olur. Eritropoetik özelliği ve aerobik performansı artırıcı etkisi nedeniyle yarış atlarında belirli limitlerin üzerinde kobalt kullanımı yasaklanmıştır.

9. Kaynaklar

- Aftab, K., Iqbal, S., Khan, M. R., Busquets, R., Noreen, R., Ahmad, N., & Ouladsmame, M. (2023). Wastewater-irrigated vegetables are a significant source of heavy metal contaminants: toxicity and health risks. *Molecules*, 28(3), 1371.
- Apel, W., Stark, D., Stark, A., O'Hagan, S., & Ling, J. (2013). Cobalt–chromium toxic retinopathy case study. *Documenta ophthalmologica*, 126, 69–78.
- Aquino, M., Mucci, T., Chong, M., Lorton, M. D., & Fonacier, L. (2013). Mobile phones: potential sources of nickel and cobalt exposure for metal allergic patients. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*, 26(4), 181–186.
- Athavale, P., Shum, K. W., Chen, Y., Agius, R., Cherry, N., Gawkrödger, D. J., & EPIDERM. (2007). Occupational dermatitis related to chromium and cobalt: experience of dermatologists (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) in the UK over an 11-year period (1993–2004). *British journal of dermatology*, 157(3), 518–522.
- Baldwin, E. L., Byl, J. A. W., & Osheroff, N. (2004). Cobalt enhances DNA cleavage mediated by human topoisomerase II α in vitro and in cultured cells. *Biochemistry*, 43(3), 728–735.
- Baltrusch, S. (2021). The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *BioMed research international*, 2021, 1–9.
- Banerjee, R., Chowdhury, S. (1999). Methylmalonyl-CoA Mutase. Pages 707-729 in *Chemistry and Biochemistry of B12*. R Banerjee, ed. John Wiley and Sons Inc., New York.
- Barceloux, D. G., & Barceloux, D. (1999). Cobalt. *Journal of Toxicology: Clinical toxicology*, 37(2), 201-216.
- Barrett, K. E., Houson, H. A., Lin, W., Lapi, S. E., & Engle, J. W. (2021). Production, purification, and applications of a potential theranostic pair: cobalt-55 and cobalt-58m. *Diagnostics*, 11(7), 1235.
- Bech, A. O., Kipling, M. D., & Heather, J. C. (1962). Hard metal disease. *Occupational and environmental medicine*, 19(4), 239–252.
- Bezerra, P. N., Vasconcelos, A. G. A., Cavalcante, L. L. A., Marques, V. B. D. V., Nogueira, T. N. A. G., & Holanda, M. A. (2009). Hard metal

- lung disease in an oil industry worker. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 35, 1254–1258.
- Biego, G. H., Joyeux, M., Hartemann, P., & Debry, G. (1998). Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Science of the total environment*, 217(1-2), 27–36.
- Blackman, A.G., 2006. Cobalt: inorganic & coordination chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Chichester: Wiley.
- Boonchai, W., Maneeprasopchoke, P., Suiwongsa, B., & Kasemsarn, P. (2015). Assessment of nickel and cobalt release from jewelry from a non-nickel directive country. *Dermatitis*, 26(1), 44–48.
- Bregnbak, D., Thyssen, J. P., Zachariae, C., Menné, T., & Johansen, J. D. (2015). Association between cobalt allergy and dermatitis caused by leather articles—a questionnaire study. *Contact dermatitis*, 72(2), 106–114.
- Brito, A., Chiquette, J., Stabler, S. P., Allen, R. H., & Girard, C. L. (2015). Supplementing lactating dairy cows with a vitamin B12 precursor, 5, 6-dimethylbenzimidazole, increases the apparent ruminal synthesis of vitamin B12. *Animal*, 9(1), 67-75.
- Broding, H. C., Michalke, B., Göen, T., & Drexler, H. (2009). Comparison between exhaled breath condensate analysis as a marker for cobalt and tungsten exposure and biomonitoring in workers of a hard metal alloy processing plant. *International archives of occupational and environmental health*, 82, 565–573.
- Bruzzoniti MC, Abollino O, Pazzi M, Rivoira L, Giacomino A, Vincenti M. Chromium, nickel, and cobalt in cosmetic matrices: an integrated bioanalytical characterization through total content, bioaccessibility, and Cr(III)/Cr(VI) speciation. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2017, 409(29):6831–6841.
- Calderón-Ospina, C. A., & Nava-Mesa, M. O. (2020). B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS neuroscience & therapeutics*, 26(1), 5–13.
- Chave, T. A., & Warin, A. P. (1999). Allergic contact dermatitis from cobalt in a beauty product. *Contact dermatitis*, 41(4).

- Cheyns, K., Nkulu, C. B. L., Ngombe, L. K., Asosa, J. N., Haufroid, V., De Putter, T., & Smolders, E. (2014). Pathways of human exposure to cobalt in Katanga, a mining area of the DR Congo. *Science of the total environment*, 490, 313–321.
- Chittaranjan, Y. (2020). Vitamin B12: An intergenerational story. *Global landscape of nutrition challenges in infants and children*, 93, 91–102.
- Chivers, P. T., 2014. Chapter 14 Cobalt and nickel. In Maret, W., and Wedd, A. (eds.), *Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells*. Cambridge, UK: *The royal society of chemistry*, pp. 381–428.
- Christensen JM, Poulsen OM. A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes. *Science of the total environment*, 1994 150(1-3):95–104.
- Christian, W. V., Oliver, L. D., Paustenbach, D. J., Kreider, M. L., & Finley, B. L. (2014). Toxicology-based cancer causation analysis of CoCr-containing hip implants: a quantitative assessment of genotoxicity and tumorigenicity studies. *Journal of applied toxicology*, 34(9), 939–967.
- Crundwell, F. K., Moats, M. S., Ramachandran, V., Robinson, T. G., Davenport, W. G., 2011. *Extractive Metallurgy of Nickel, Cobalt and Platinum Group Metals*. Amsterdam: Elsevier.
- Devlin JJ, Pomerleau AC, Brent J, Morgan BW, Deitchman S, Schwartz M. Clinical features, testing, and management of patients with suspected prosthetic hip-associated cobalt toxicity: a systematic review of cases. *Journal of medical toxicology*, 2013, 9(4):405–415.
- Dickson, J., & Bond, M. P. (1974). Cobalt toxicity in cattle. *Australian veterinary journal (australia)*, 50(5).
- Dubiski, P. L. (1992). *B-vitamins for cattle: Availability, plasma levels, and immunity*. Oklahoma State University.
- Dunlop, P., Müller, N. L., Wilson, J., Flint, J., & Churg, A. (2005). Hard metal lung disease: high resolution CT and histologic correlation of the initial findings and demonstration of interval improvement. *Journal of thoracic imaging*, 20(4), 301–304.
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). (2012). Scientific Opinion on safety and efficacy of cobalt

- compounds (E3) as feed additives for all animal species: Cobaltous acetate tetrahydrate, basic cobaltous carbonate monohydrate and cobaltous sulphate heptahydrate, based on a dossier submitted by TREAC EEIG. *EFSA journal*, 10(7), 2791.
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). (2009). Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. *EFSA journal*, 7(12), 1383.
- Enriquez, L. S., Mohammed, T. L. H., Johnson, G. L., Lefor, M. J., & Beasley, M. B. (2007). Hard metal pneumoconiosis: a case of giant-cell interstitial pneumonitis in a machinist. *Respiratory care*, 52(2), 196–199.
- Figgitt, M., Newson, R., Leslie, I. J., Fisher, J., Ingham, E., & Case, C. P. (2010). The genotoxicity of physiological concentrations of chromium (Cr (III) and Cr (VI)) and cobalt (Co (II)): an *in vitro* study. *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, 688(1-2), 53-61.
- Fox, K. A., Phillips, T. M., Yanta, J. H., & Abesamis, M. G. (2016). Fatal cobalt toxicity after total hip arthroplasty revision for fractured ceramic components. *Clinical toxicology*, 54(9), 874–877.
- Froese, D. S., Fowler, B., & Baumgartner, M. R. (2019). Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Journal of inherited metabolic disease*, 42(4), 673-685.
- Gál, J., Hursthouse, A., Tatner, P., Stewart, F., & Welton, R. (2008). Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: data review and research gaps to support risk assessment. *Environment international*, 34(6), 821-838.
- Gardner, F. H. (1953). The use of cobaltous chloride in the anemia associated with chronic renal disease. *The journal of laboratory and clinical medicine*, 41(1), 56-64.
- Gessner, B. D., Steck, T., Woelber, E., & Tower, S. S. (2019). A systematic review of systemic cobaltism after wear or corrosion of chrome-cobalt hip implants. *Journal of patient safety*, 15(2), 97.
- Gilbert, C. J., Cheung, A., Butany, J., Zywiell, M. G., Syed, K., McDonald, M., ... & Overgaard, C. (2013). Hip pain and heart failure: the missing link. *Canadian journal of cardiology*, 29(5), 639–e1.

- Goff, J. P. (2000). Determining the mineral requirement of dairy cattle. In Proceedings of the 11th Annual Florida Ruminant Nutrition Symposium, University of Florida, Gainesville, FL, USA.
- Goldoni, M., Catalani, S., De Palma, G., Manini, P., Acampa, O., Corradi, M., ... & Mutti, A. (2004). Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten. *Environmental health perspectives*, 112(13), 1293–1298.
- Gotway, M. B., Golden, J. A., Warnock, M., Koth, L. L., Webb, R., Reddy, G. P., & Balmes, J. R. (2002). Hard metal interstitial lung disease: high-resolution computed tomography appearance. *Journal of thoracic imaging*, 17(4), 314–318.
- Gotway, M. B., Golden, J. A., Warnock, M., Koth, L. L., Webb, R., Reddy, G. P., & Balmes, J. R. (2002). Hard metal interstitial lung disease: high-resolution computed tomography appearance. *Journal of thoracic imaging*, 17(4), 314–318.
- Gray, J. E., & Eppinger, R. G. (2012). Distribution of Cu, Co, As, and Fe in mine waste, sediment, soil, and water in and around mineral deposits and mines of the Idaho Cobalt Belt, USA. *Applied geochemistry*, 27(6), 1053–1062.
- Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood, the journal of the american society of hematology*, 129(19), 2603–2611.
- Guarneri, F., Guarneri, C., & Cannavò, S. P. (2010). Nail-art and cobalt allergy. *Contact dermatitis*, 5(62), 320–321.
- Guilland, J. C., & Aimone-Gastin, I. (2013). Vitamin B12 (cobalamin). *La revue du praticien*, 63(8), 1085–1087.
- Hamer, K., Mylin, H., Barrie, D., Busin, V., & Denholm, K. (2020). Effect of cobalt supplementation on lamb growth rates in the face of cobalt deficiency. *Veterinary record case reports*, 8(2), e001099.
- Hapke, M., & Hilt, G. (Eds.). (2020). Cobalt catalysis in organic synthesis: Methods and reactions. John Wiley & Sons.
- Helmer, C., Hannemann, R., Humann-Ziehank, E., Kleinschmidt, S., Koelln, M., Kamphues, J., & Ganter, M. (2021). A case of concurrent molybdenosis, secondary copper, cobalt and selenium deficiency in a small sheep herd in Northern Germany. *Animals*, 11(7), 1864.

- Henry, P.R., (1995). Cobalt bioavailability. Pages 119-126. Bioavailability of Nutrients for Animals. Clarence B. Ammerman, David H. Baker, and Dustin J. Lewis ed. Academic Press.
- Herd, T. H., & Hoff, B. (2011). The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock. *Veterinary clinics: food animal practice*, 27(2), 255-283.
- Hindsén, M., Persson, L., & Gruvberger, B. (2005). Allergic contact dermatitis from cobalt in jewellery. *Contact dermatitis*, 53(6), 350–351.
- Ho, E. N., Chan, G. H., Wan, T. S., Curl, P., Riggs, C. M., Hurley, M. J., & Sykes, D. (2015). Controlling the misuse of cobalt in horses. *Drug testing and analysis*, 7(1), 21-30.
- Höck, A., Demmel, U., Schicha, H., Kasperek, K., & Feinendegen, L. E. (1975). Trace element concentration in human brain. Activation analysis of cobalt, iron, rubidium, selenium, zinc, chromium, silver, cesium, antimony and scandium. *Brain: a journal of neurology*, 98(1), 49–64.
- Hokin, B., Adams, M., Ashton, J., & Louie, H. (2004). Comparison of the dietary cobalt intake in three different Australian diets. *Asia pacific journal of clinical nutrition*, 13(3).
- Huemer, M., & Baumgartner, M. R. (2019). The clinical presentation of cobalamin-related disorders: from acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *Journal of inherited metabolic disease*, 42(4), 686-705.
- Hutter, H. P., Wallner, P., Moshhammer, H., & Marsh, G. (2016). Dust and cobalt levels in the Austrian tungsten industry: workplace and human biomonitoring data. *International journal of environmental research and public health*, 13(9), 931.
- Ikeda, T., Takahashi, K., Kabata, T., Sakagoshi, D., Tomita, K., & Yamada, M. (2010). Polyneuropathy caused by cobalt–chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle & nerve*, 42(1), 140–143.
- Jobs, H. (1940). Powder metallurgy as a source of dust from the medical and technical standpoint. *Vertravenargt*, 5, 142–148.
- Kanerva, L., Jolanki, R., & Estlander, T. (1996). Offset printer's occupational allergic contact dermatitis caused by cobalt-2-ethylhexoate. *Contact dermatitis*, 34(1), 67–68.

- Kang, D. H. P., Chen, M., & Ogunseitan, O. A. (2013). Potential environmental and human health impacts of rechargeable lithium batteries in electronic waste. *Environmental science & technology*, 47(10), 5495–5503.
- Kang, D. H. P., Chen, M., Ogunseitan, O. A. (2013). Potential environmental and human health impacts of rechargeable lithium batteries in electronic waste. *Environmental science & technology*, 47(10), 5495–5503.
- Kawasaki, S., Saito, M., Mochida, M., Noviyanti, F., Seito, H., & Todoriki, S. (2019). Inactivation of Escherichia coli O157 and Salmonella Enteritidis in raw beef liver by gamma irradiation. *Food microbiology*, 78, 110-113.
- Keady, T. W. J., Hanrahan, J. P., & Fagan, S. P. (2017). Cobalt supplementation, alone or in combination with vitamin B12 and selenium: effects on lamb performance and mineral status. *Journal of animal science*, 95(1), 379-386.
- Kennedy, A., Dornan, J. D., & King, R. (1981). Fatal myocardial disease associated with industrial exposure to cobalt. *The lancet*, 317(8217), 412–414.
- Kim, S. H., Lee, J. H., Jung, K., Yang, J. Y., Shin, H. S., Lee, J. P., ... & Lee, J. K. (2021). Copper and cobalt ions released from metal oxide nanoparticles trigger skin sensitization. *Frontiers in pharmacology*, 12, 627781.
- Kincaid, R. L. (1999). Assessment of trace mineral status of ruminants: A review. In Proceedings of the American Society of Animal Science (Vol. 77, No. 1, pp. 1-10).
- Kincaid, R. L., & Socha, M. T. (2007). Effect of cobalt supplementation during late gestation and early lactation on milk and serum measures. *Journal of dairy science*, 90(4), 1880-1886.
- Kincaid, R. L., Lefebvre, L. E., Cronrath, J. D., Socha, M. T., & Johnson, A. B. (2003). Effect of dietary cobalt supplementation on cobalt metabolism and performance of dairy cattle. *Journal of dairy science*, 86(4), 1405–1414.
- Klasson, M., Bryngelsson, I. L., Pettersson, C., Husby, B., Arvidsson, H., & Westberg, H. (2016). Occupational exposure to cobalt and tungsten in

- the Swedish hard metal industry: air concentrations of particle mass, number, and surface area. *Annals of occupational hygiene*, 60(6), 684–699.
- Krakowiak, A., Dudek, W., Tarkowski, M., Swiderska Kielbik, S., Nieścierenko, E., & Pałczyński, C. (2005). Occupational asthma caused by cobalt chloride in a diamond polisher after cessation of occupational exposure: a case report. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 18(2), 151–158.
- Kräutler, B. (2005). Vitamin B12: chemistry and biochemistry. *Biochemical society transactions*, 33(4), 806–810.
- Kusaka, Y., Yokoyama, K., Sera, Y., Yamamoto, S., Sone, S., Kyono, H., ... & Goto, S. (1986). Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Occupational and environmental medicine*, 43(7), 474–485.
- Lee, D. Y., & Yang, J. M. (2010). Preauricular eczema: a sign of cellular phone dermatitis. *Clinical and experimental dermatology*, 35(2), 201–202.
- Leggett, R. W. (2008). The biokinetics of inorganic cobalt in the human body. *Science of the total environment*, 389(2-3), 259–269.
- Li, A., Zhou, Q., Mei, Y., Zhao, J., Zhao, M., Xu, J., ... & Xu, Q. (2023). Thyroid disrupting effects of multiple metals exposure: Comprehensive investigation from the thyroid parenchyma to hormonal function in a prospective cohort study. *Journal of hazardous materials*, 459, 132115.
- Li, F., Watkins, D., & Rosenblatt, D. S. (2009). Vitamin B12 and birth defects. *Molecular genetics and metabolism*, 98(1-2), 166–172.
- Li, H. L., Yu, Y. H., Xiong, G. Q., Liao, T., & Zu, X. Y. (2020). Cobalt-60 and electron beam irradiation-induced lipid oxidation in largemouth bass (*Micropterus salmoides*). *Journal of the science of food and agriculture*, 100(12), 4612–4617.
- Lieberman M, Marks AD. Tetrahydrofolate, Vitamin B12, and S-adenosylmethionine. Lieberman M, Marks AD. Eds. In: Mark's Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. 3rd Ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2009.

- Lim, S. R., & Schoenung, J. M. (2010). Human health and ecological toxicity potentials due to heavy metal content in waste electronic devices with flat panel displays. *Journal of hazardous materials*, 177(1-3), 251–259.
- Linna, A., Oksa, P., Groundstroem, K., Halkosaari, M., Palmroos, P., Huikko, S., & Uitti, J. (2004). Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occupational and environmental medicine*, 61(11), 877–885.
- Lison, D. (2000). Toxicity of cobalt-containing dusts. *Toxicology and applied pharmacology*, 168(2), 173-174.
- Liu, Y., Zhang, J., Wang, C., Liu, Q., Guo, G., Huo, W., & Zhang, S. (2022). Effects of folic acid and cobalt sulphate supplementation on growth performance, nutrient digestion, rumen fermentation and blood metabolites in Holstein calves. *British journal of nutrition*, 127(9), 1313-1319.
- Lopez-Guisa, J. M., & Satter, L. D. (1992). Effect of copper and cobalt addition on digestion and growth in heifers fed diets containing alfalfa silage or corn crop residues. *Journal of dairy science*, 75(1), 247-256.
- Lukaski HC (2004). Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*, 20:632–644.
- Machado, C., Appelbe, A., & Wood, R. (2012). Arthroprosthetic cobaltism and cardiomyopathy. *Heart, lung and circulation*, 21(11), 759–760.
- MacPherson, A.; Fisher, A.; Paterson, J.E. Trace elements in man and animals. In Trace Elements in Man and Animals 6; Rucker, R.B., Bo, L., Hurley, L.S., Keen, C.L., Eds.; Springer Science & Business Media: Pacific Grove, CA, USA, 1998; pp. 397–398.
- Matthews, R.G. (1999). Cobalamin Dependent Methionine synthase. Pages 681-706 in Chemistry and Biochemistry of B12. R. Banerjee ed. John Wiley and Sons, Inc., New York.
- McDowell, L. R. (2000). Vitamins in animal and human nutrition. John Wiley & Sons.
- McDowell, L. R. (2012). Vitamins in animal nutrition: comparative aspects to human nutrition. Elsevier.
- Melo, M. D. G. M., Villarinho, A. L. C. F., & Leite, I. D. C. (2019). Sociodemographic and clinical profile of patients with occupational

- contact dermatitis seen at a work-related dermatology service, 2000-2014. *Anais brasileiros de dermatologia*, 94, 147-156.
- Midander, K., Julander, A., Skare, L., & Lidén, C. (2014). Cobalt skin dose resulting from short and repetitive contact with hard metals. *Contact dermatitis*, 70(6), 361–368.
- Moreira, M. A. C., Cardoso, A. D. R. O., Silva, D. G. S. T., Queiroz, M. C. D. C. A. M. D., Oliveira, A. A., & Noleto, T. M. A. (2010). Hard metal pneumoconiosis with spontaneous bilateral pneumothorax. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 36, 148–151.
- Morrone, A., Bordignon, V., Barnabas, G. A., Dassoni, F., Latini, O., Padovese, V., ... & Cristaudo, A. (2014). Clinical-epidemiological features of contact dermatitis in rural and urban communities in northern E thiopia: correlation with environmental or occupational exposure. *International journal of dermatology*, 53(8), 975–980.
- Ng, S. K., Ebnetter, A., & Gilhotra, J. S. (2013). Hip-implant related chorio-retinal cobalt toxicity. *Indian journal of ophthalmology*, 61(1), 35.
- Nnorom, I. C., & Osibanjo, O. (2009). Heavy metal characterization of waste portable rechargeable batteries used in mobile phones. *International Journal of environmental science & technology*, 6, 641–650.
- Noel, L., Leblanc, J. C., & Guerin, T. (2003). Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food additives & contaminants*, 20(1), 44-56.
- O’Leary, F., & Samman, S. (2010). Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2(3), 299-316.
- Oldenburg, M., Wegner, R., & Baur, X. (2009). Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 24(5), 825–e15.
- Parry, M. C., Bhabra, G., Sood, A., Machado, F., Cartwright, L., Saunders, M., ... & Case, C. P. (2010). Thresholds for indirect DNA damage across cellular barriers for orthopaedic biomaterials. *Biomaterials*, 31(16), 4477–4483.

- Paustenbach, D. J., Tvermoes, B. E., Unice, K. M., Finley, B. L., & Kerger, B. D. (2013). A review of the health hazards posed by cobalt. *Critical reviews in toxicology*, 43(4), 316–362.
- Pelclova, D., Sklensky, M., Janicek, P., & Lach, K. (2012). Severe cobalt intoxication following hip replacement revision: clinical features and outcome. *Clinical toxicology*, 50(4), 262–265.
- Perrault, J. R., Buchweitz, J. P., & Lehner, A. F. (2014). Essential, trace and toxic element concentrations in the liver of the world's largest bony fish, the ocean sunfish (*Mola mola*). *Marine pollution bulletin*, 79(1-2), 348-353.
- Prescott, E., Netterstrøm, B., Faber, J., Hegedüs, L., Suadicani, P., & Christensen, J. M. (1992). Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 101-104.
- Radostits, O. M., Blood, D. C., & Gay, C. C. (1994). Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses (No. Ed. 8). Bailliere Tindall Ltd.
- Rahal, A., & Shivay, Y. S. (2016). Micronutrient deficiencies in humans and animals: strategies for their improvement. *Biofortification of food crops*, 217-228.
- Raveau, B., and Seikh, M.M., 2012. Cobalt Oxides: From crystal chemistry to physics. Weinheim: Wiley.
- Reynolds, E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The lancet neurology*, 5(11), 949–960.
- Rizzo, G., & Laganà, A. S. (2020). A review of vitamin B12. *Molecular nutrition*, 105-129.
- Rollin, F., & Guyot, H. (2013). Trace minerals management in cattle. In XVIII Congreso Internacional Anembe de Medicina Bovina. ANEMBE, Spain.
- Ruau, C. G. (2013). Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *The veterinary journal*, 196(2), 145-152.
- Shalini, R., Jeyasekaran, G., Shakila, R. J., Sundhar, S., Arisekar, U., Jawahar, P., ... & Surya, T. (2021). Dietary intake of trace elements from commercially important fish and shellfish of Thoothukudi along the

- southeast coast of India and implications for human health risk assessment. *Marine pollution bulletin*, 173, 113020.
- Silva, W. J., Guizelini, C. C., Franco, G. L., Veiga, R. C., Arruda, W. G., Nascimento, V. A., ... & Lemos, R. A. (2021). Cobalt deficiency in cattle and its impact on production. *Pesquisa veterinária brasileira*, 40, 837-841.
- Simonsen, L. O., Brown, A. M., Harbak, H., Kristensen, B. I., & Bennekou, P. (2011). Cobalt uptake and binding in human red blood cells. *Blood cells, molecules, and diseases*, 46(4), 266–276.
- Simonsen, L. O., Harbak, H., & Bennekou, P. (2012). Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Science of the total environment*, 432, 210-215.
- Simonsen, L. O., Harbak, H., and Bennekou, P., 2012. Cobalt metabolism and toxicology – a brief update. *The science of the total environment*, 432, 210–215.
- Smith, A. D., Warren, M. J., & Refsum, H. (2018). Vitamin B12. *Advances in food and nutrition research*, 83, 215-279.
- Smith, A. J., Dieppe, P., Porter, M., & Blom, A. W. (2012). Risk of cancer in first seven years after metal-on-metal hip replacement compared with other bearings and general population: linkage study between the National Joint Registry of England and Wales and hospital episode statistics. *Bmj*, 344.
- Smith, R. M., & Marston, L. H. (1970). Production, absorption, distribution and excretion of vitamin B12 in sheep. *British journal of nutrition*, 24(4), 857-877.
- Smith, S. E., & Loosli, J. K. (1957). Cobalt and vitamin 12 in ruminant nutrition: a review. *Journal of dairy science*, 40(10), 1215-1227.
- Spears, J. W. (2002). Overview of mineral nutrition in cattle: the dairy and beef NRC. In 13th Annual Florida Ruminant Nutrition Symposium (pp. 113-126).
- Stanley, E., Appleman, E., Schlag, A., & Siegel, A. (2019). Relationship between cobalamin and folate deficiencies and anemia in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(1), 106-113.
- Stemme, K., Lebzien, P., Flachowsky, G., & Scholz, H. (2008). The influence of an increased cobalt supply on ruminal parameters and microbial

- vitamin B12 synthesis in the rumen of dairy cows. *Archives of animal nutrition*, 62(3), 207-218.
- Stemme, K., Lebzien, P., Flachowsky, G., & Scholz, H. (2008). The influence of an increased cobalt supply on ruminal parameters and microbial vitamin B12 synthesis in the rumen of dairy cows. *Archives of animal nutrition*, 62(3), 207-218.
- Stemme, K., Meyer, U., Flachowsky, G., & Scholz, H. (2006). The influence of an increased cobalt supply to dairy cows on the vitamin B12 status of their calves. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 90(3-4), 173-176.
- Stemme, K., Meyer, U., Lebzien, P., Flachowsky, G., & Scholz, H. (2003). Cobalt and vitamin B12 requirement of dairy cows. *Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier*, 9, 24-25.
- Symanzik C, Uter W, Becker SM, Skudlik C, John SM. Nickel and cobalt release from beauty tools: A field study in the German cosmetics trade. *Contact dermatitis*. 2022, 87(2):162–169.
- Takahashi-Iñiguez, T., García-Hernandez, E., Arreguín-Espinosa, R., & Flores, M. E. (2012). Role of vitamin B 12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *Journal of zhejiang university science B*, 13, 423–437.
- Thompson, M. D., Cole, D. E., & Ray, J. G. (2009). Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *The american journal of clinical nutrition*, 89(2), 697S–701S.
- Thyssen, J. P., Jellesen, M. S., Menné, T., Lidén, C., Julander, A., Møller, P., & Johansen, J. D. (2010). Cobalt release from inexpensive jewellery: has the use of cobalt replaced nickel following regulatory intervention?. *Contact dermatitis*, 63(2), 70–76.
- Thyssen, J. P., Johansen, J. D., Jellesen, M. S., Møller, P., Sloth, J. J., Zachariae, C., & Menné, T. (2013). Consumer leather exposure: an unrecognized cause of cobalt sensitization. *Contact dermatitis*, 69(5), 276–279.
- Tiffany, M. E., & Spears, J. W. (2005). Differential responses to dietary cobalt in finishing steers fed corn-versus barley-based diets. *Journal of animal science*, 83(11), 2580-2589.
- Tiffany, M. E., Fellner, V., & Spears, J. W. (2006). Influence of cobalt concentration on vitamin B12 production and fermentation of mixed

- ruminal microorganisms grown in continuous culture flow-through fermentors. *Journal of animal science*, 84(3), 635-640.
- Tiffany, M. E., Spears, J. W., Xi, L., & Horton, J. (2003). Influence of dietary cobalt source and concentration on performance, vitamin B12 status, and ruminal and plasma metabolites in growing and finishing steers. *Journal of animal science*, 81(12), 3151-3159.
- Toresson, L., Steiner, J. M., Olmedal, G., Larsen, M., Suchodolski, J. S., & Spillmann, T. (2017). Oral cobalamin supplementation in cats with hypcobalaminaemia: a retrospective study. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(12), 1302-1306.
- Tvermoes, B. E., Paustenbach, D. J., Kerger, B. D., Finley, B. L., & Unice, K. M. (2015). Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: Implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients. *Critical reviews in toxicology*, 45(5), 367-387.
- Valko, M., Klement, R., Pelikan, P., Boca, R., Dlhán, L., Boettcher, A., ... & Mueller, L. (1995). Copper (II) and cobalt (II) complexes with derivatives of salen and tetrahydrosalen: an electron spin resonance, magnetic susceptibility, and quantum chemical study. *The journal of physical chemistry*, 99(1), 137-143.
- Van Dam, F., & Van Gool, W. A. (2009). Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 48(3), 425-430.
- Van Dyk, J., Battista, J. J., & Almond, P. R. (2020). A retrospective of Cobalt-60 radiation therapy: "The atom bomb that saves lives". *Medical physics international*, 4.
- Vellema, P., Moll, L., Barkema, H. W., & Schukken, Y. H. (1997). Effect of cobalt supplementation on serum vitamin B12 levels, weight gain and survival rate in lambs grazing cobalt-deficient pastures. *Veterinary quarterly*, 19(1), 1-5.
- Vermel, A. E., Nikitina, L. S., Barabanov, A. A., Dasaeva, L. A., Druzhinin, V. I., Ivanova, L. A., & Shatskaia, N. N. (1991). Cobalt-induced cardiomyopathy in workers engaged in the manufacture of hard alloys. *Terapevticheskii arkhiv*, 63(4), 101-104.
- Viglierchio, M. D. C. (2000). Aportes de la Bioquímica a la Interpretación del Metabolismo del Cobalto.

- Wang X, Hedberg YS, Odnevall I. Presence of impurities of nickel and cobalt in facial cosmetic pigments and their dissolution into artificial sweat. *Contact dermatitis*. 2022, 87(6):550–553.
- Wang, B. J., Wu, J. D., Sheu, S. C., Shih, T. S., Chang, H. Y., Guo, Y. L., & Chou, T. C. (2011). Occupational hand dermatitis among cement workers in Taiwan. *Journal of the formosan medical association*, 110(12), 775–779.
- Watanabe, T., Kataoka, Y., Hayashi, K., Matsuda, R., & Uneyama, C. (2022). Dietary exposure of the Japanese general population to elements: Total diet study 2013–2018. *Food safety*, 10(3), 83–101.
- Wolf, J., & Levy, I. J. (1954). Treatment of sickle-cell anemia with cobalt chloride. *AMA archives of internal medicine*, 93(3), 387–396.
- Yu, R. (2017). Cobalt toxicity, an overlooked cause of hypothyroidism. *Journal of endocrinology and thyroid research*, 1(3), 1-4.
- Zachary, J. F. (2021). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 7th Edition. Elsevier.

BÖLÜM 10

KROM

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431554>

¹ Bitlis Eren. Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Bitlis, Türkiye.
cozer@beu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3206-6288

1. GİRİŞ

Ağır metaller için yoğunluk, atom numarası, ağırlık veya toksisite gibi değişen özelliklere bağlı olarak yapılmış çeşitli tanımlamalarla karşılaşmak mümkündür. Örneğin yoğunluğu 5 g/cm^3 değerinden büyük olan, atom numarası 20'den büyük ya da 23'ün üzerinde atom kütlesi olan metaller ayrı özellikler ile ağır metal olarak nitelendirilebilmektedirler. Bu alternatif tanımlar yarattıkları çeşitlilik sebebi ile hataya açık olduğu kadar aynı zamanda da kafakarıştırıcıdır. Çünkü bu tanımların çizdiği geniş çerçeve bazı durumlarda metal olmayanları dahi içine alabilmektedir. Atomik kütle kriterine göre, "ağır metaller" olarak sınıflandırılan elementlerin sayısı 99'a kadar çıkmaktadır ki zaten evren için de toplam 118 çeşit yapı taşından bahsetmek mümkündür. Yoğunluk kriterine göre ise ağır metallerin periyodik tablonun 4'ten 6'ya kadar olan periyotlarında ve 3-16 arasındaki sütunlarında yer aldığını, geçiş metallerini ve geçiş sonrası metalleri kapsadığını görebilmekteyiz (Koller, 2018). Bu açıklamalardan anlaşıldığı üzere ağır metallerin kesin sayısını söyleyebilmek tamamen kullandığımız tanıma bağlıdır. Genel bir tanımlama ile ağır metaller, oldukça yüksek atom kütleleri ve yüksek yoğunlukları ile karakterize edilen doğal elementler hatta yer kabuğunun doğal bileşenleridir. Ancak gelişigüzel insan faaliyetleri bunların jeokimyasal döngülerini ve biyokimyasal dengesini büyük ölçüde değiştirmiştir (Singh ve ark., 2011).

Krom (Cr) da yer kabuğunda yaygın olarak bulunan bu doğal elementlerden biridir. Cr(0), Cr(III) ve Cr(VI) gibi farklı oksidasyon dereceleri bulunan bir metaldir. Bu farklılıklar arasında Cr(III) ve Cr(VI) türleri nispeten stabil ve büyük ölçüde baskındır. Kromun özelliği bulunduğu her ortamdaki davranışının değerlik durumuna bağlı olarak farklılık göstermesidir (Genchi ve ark., 2021).

Bu bölümde, krom farklı açılardan incelenecek, onu özellikle ilginç kılan ikili ve karşıt rolleri ortaya koyulacaktır. Cr(III)'ün insan sağlığı açısından rolünün yanı sıra civa, kadmiyum, arsenik, talyum, kurşun ve diğerleri gibi düşük konsantrasyonlarında dahi toksik etkiler gösteren ağır metallerden biri olan Cr(VI)'nın tehlikeliliğinin vurgulanması amaçlanmaktadır.

2. Kromun tarihi serüveni

Doğada iki mineralde yüksek miktarda krom bulunur. Kromit olarak adlandırılanı daha yaygın ve kolayca gözden kaçan koyu, donuk renkli bir taştır. İkincisi, krokoit adı verilen bir mineral olup görünüşü alışılmadık ama son derece nadirdir. Kurşun kromat olarak da bilinen krokoit, 1765 yılında Sibiry'a'nın Ekaterinburg yakınlarındaki Beresof madeninde bir jeolog tarafından keşfedilmiştir. Krom elementi ilk olarak 1797 yılında Fransız kimyager Louis Nicholas Vauquelin tarafından izole edilmiş ve ürettiği her krom bileşiği parlak bir renk olduğundan, elemente Yunanca renk sözcüğünden gelen “chroma” adını vermiştir. 1799'da Paris'te yaşayan bir Alman kimyager, kromit içerisinde kromu bulmuştur. Bu mineral krokoitten daha bol olduğu için bu durum kromun bulunabilirliğini dolayısıyla çeşitli endüstrilerde kullanılabilirliğini artırmıştır. Kısa sürede renkli krom kimyasalları tekstil endüstrisinde pratik uygulama bulmuş, 1820 gibi erken bir tarihte pamuk ve yün endüstrileri boyama işleminde potasyum bikromat gibi büyük miktarlarda krom bileşikleri kullanılır olmuştur. Krom bileşiklerinden geliştirilen kırmızı ve yeşil pigmentler de bu dönemde duvar kağıdı baskısında kullanılmıştır. Pigment endüstrilerinde krom kimyasalları hızla ticari önem kazanmışken, kromun diğer sektörlerde yer alması daha uzun sürmüştür. Bu alanlardan biri de metal imalat sanayisidir ki 1800'lerin ortalarından itibaren demir üreticileri çeliğe krom eklemenin daha sert, daha kullanışlı bir metal ortaya çıkarttığını keşfetmişlerdir (Barnhart, 1997; Jacobson, 2010; Roza, 2008). Günümüz endüstriyel proseslerinde oldukça büyük yeri olan krom serüvenine bu şekilde başlamıştır.

3. Kromun çevredeki kimyasal form ve özellikleri

Çevrede değişik oksidasyon derecelerinde bulunduğunu söylediğimiz kromun elementel formu (Cr(0)) diğerlerinin aksine doğada yer kabuğunda mevcut değildir ve fizyolojik olarak inerttir. Cr(0) inert metalik formunda ve yaklaşık %11 konsantrasyonunda neredeyse yalnızca paslanmaz çelik gibi demir alaşımlarının bir bileşeni olarak bulunmaktadır ve bu alaşıma %8 oranında nikel ilavesi korozyon direncini artırıcı etki yapmaktadır (Shekhawat ve ark., 2015). Kroma ait temel fiziksel ve kimyasal özelliklerin bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kromun fiziksel ve kimyasal özellikleri

Atom numarası	24
Atom ağırlığı	51.9961 u
Atom yarıçapı	130 pm
Erime noktası	1907 °C
Kaynama noktası	2672 °C
Buharlaştırma ısısı	342 KJ/mol
20 °C'de yoğunluk	7.18 g/cm ³

(Genchi ve ark.,2021)

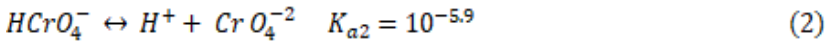
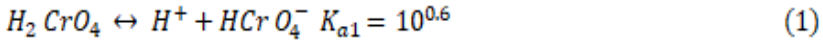
Kromun çevrede bulunduğu ortamlardaki türleri, bu türlerin davranış ve reaksiyonları suda, toprakta ve havada olmak üzere üç ayrı ortamda ele alınacaktır.

3.1. Suda

Çevrede kromun -2 ila +6 arasında değişen pek çok farklı oksidasyon dereceleri bulunmasına rağmen, yalnızca Cr(III) ve Cr(VI) türleri kararlı yapı sergilemektedir (Balali-Mood ve ark., 2021). Doğal sularda en yaygın formlar, çoğunlukla su iyonu olarak bulunan Cr(III) ve esas olarak kromat iyonu (CrO_2^{-4}) olan Cr(VI)'dir. Bu kararlı türlerin birbirine dönüşümü de krom türlerinden tutun oksitleyici veya indirgeyici maddelerin varlığı ve konsantrasyonlarına kadar birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Oksidasyon ve indirgeme reaksiyonlarının elektrokimyasal potansiyelleri, asit-baz reaksiyonları, kompleks yapıcı maddeler ve çökeltme reaksiyonları, ortam sıcaklığı, ışık ve hatta sorbentler, bu dönüşüm prosesinin etkilendiği kontrol faktörlerine dahildir (Kimbrough ve ark., 1999).

Belirli bir krom türü ile diğer kimyasal maddeler arasındaki redoks reaksiyonları, maddelerin elektron verme veya kabul etme kapasitesine göre yönetilir ve dolayısıyla oksijen kaynağı veya yutucu görevi görür. Kromun oksitlenmesi için oksijenden elektron alması gerekirken, indirgeme elektron bağışlayarak gerçekleştirilir. Bir anlamda yaygın olarak kullanılan altı değerlikli krom terimi yanlış bir kullanım olabilir, çünkü Cr(VI), Cr(III) gibi serbest katyon olarak mevcut değildir ve aslında tüm Cr(VI) türleri oksittir. Altı değerlikli bir katyondan ziyade iki değerlikli bir anyon gibi davranmaktadırlar (Rai ve ark., 1989).

Kromun oksidasyonu için çeşitli oksijen kaynakları bulunsa da ortamdaki kromun oksidasyonu için en önemli oksijen kaynağı sudur. Diğer oksijen kaynakları arasında ozon, hidrojen peroksit, kurşun dioksit ve manganez dioksit yer alır. Bununla birlikte, kromun yukarıdaki maddelerle oksidasyonunun da suyun varlığını gerektirdiği ve dolayısıyla krom oksidasyon durumlarının karşılıklı dönüşümüne aslında su kimyasının hâkim olduğu belirtilmelidir. Kromun redoks kimyasında suyun kritik rolü göz önüne alındığında, suyun pH'ının da çok önemli olması şaşırtıcı değildir (Kimbrough ve ark., 1999). Düşük pH'larda kromatlar, kromik asit (H_2CrO_4) ve hidrojen kromat ($HCrO_4$) halinde bulunur. CrO_4^{-2} konsantrasyonu yüksek olduğunda, kromatlar dimerleşerek dikromat türlerini ($H_2Cr_2O_7$ veya $HCr_2O_7^-$) oluşturur ki bu türler güçlü oksitleyicilerdir. Doğal pH ve redoks koşullarında saf sudaki kromun termodinamik olarak kararlı durumu Cr(VI)'dir.



Denklem (1) ve (2)'de sırasıyla, pH değerleri çok düşük (0'a yakın) olduğunda, H_2CrO_4 'ün, 0 ile 5,9 değerleri arasında ise $HCrO_4^-$ 'nin baskın tür olduğu gösterilmektedir (Losi ve ark., 1994; Nriagu ve Nieboer, 1988). pH 6 veya üzerinde olduğunda ise CrO_4^{-2} hâkimdir. Çevresel matrislerde genellikle $HCrO_4^-$ ve CrO_4^{-2} türlerinin görülmesi, doğal sistemlerde pH değerinin sıfıra yakın değerlerde olmamasındandır (Losi ve ark., 1994; N. Zhang, 2012). Ayrıca, 0.01 M'den daha yüksek konsantrasyonlarda, kromat iyonunun dimerizasyonu meydana gelmekte ve dikromat iyonu elde edilmektedir (Denklem 3) (Subramanian, 2002).

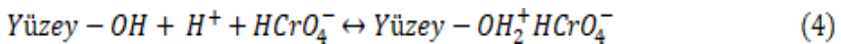


Yüzey sularında, Cr(III)'ün Cr(VI)'ya oranı büyük ölçüde değişir ve Cr(VI)'nın nispeten yüksek konsantrasyonları yerel olarak bulunabilir. Genel olarak Cr(VI) tuzları, Cr(III) tuzlarından daha fazla çözünür, bu da Cr(VI)'yı nispeten hareketli kılar. Daha düşük pH değerlerinde (5-7) ve kolayca indirgenebilen organik maddelerin varlığında, Cr(III) türleri yüzey sularında baskın krom formlarıdır.

Atık sularda bulunan çeşitli Cr formlarının doğası ve davranışı, çeşitli endüstriyel kaynaklardan gelen eluentlerin değişen fizikokimyasal koşulları nedeniyle doğal sularda bulunanlardan oldukça farklı olabilir. Deşarj edilen eluentlerdeki Cr formlarının varlığı ve konsantrasyonu esas olarak teknolojik proste kullanılan Cr bileşiklerine, pH'a ve beraberindeki organik veya inorganik atıklara bağlıdır (Kimbrough ve ark., 1999; Rakhunde ve ark., 2012).

Krom ayrıca çökeltme-çözünme reaksiyonlarına da girebilir. Bu reaksiyonlar, krom bileşiğinin çözünürlüğü ve çözünmenin kinetiği tarafından yönetilir. Hem Cr(III) hem de Cr(VI) türlerinin suda çözünürlükleri farklılık gösterir. Ancak suda çözünebilir Cr(III) türlerinin çoğu doğal olarak oluşmaz ve çevrede kararsızdır. Sudaki başlıca Cr(III) reaksiyonu, suda çözünürlükleri değişen krom hidroksitlerin oluşmasıdır ve hidroksilasyonun derecesi pH'a bağlıdır. Cr(III) nötr sulu çözeltilerde çökeltme eğilimindedir (Richard ve Bourg, 1991). Bu eğilim, eşit bir yapıya sahip olan karışık demir krom hidroksitin (Cr,Fe) (OH)₃ oluşumuyla güçlenmektedir. Cr(VI) için ise kromat ve dikromat formlarının tüm pH koşullarında son derece çözünür ve ancak iki değerlikli katyonlarla çökebilir oldukları söylenebilir (Oliveira, 2012; Sass ve Rai, 1987).

Emilim ve desorpsiyon süreçleri, kromun çevredeki akıbeti ve taşınımının anlaşılması için önemlidir. Adsorpsiyon, bir çözünenin çevresel bir matrisin sulu fazından bir katının yüzeyine çıkarılması anlamına gelir. Krom iyonları kendi yüksel özellikleri veya katının yüzeyindeki kimyasal ayrışma reaksiyonları nedeniyle net elektrik yüküne sahip yüzeylere çekilirler ki kromat iyonlarının, yüzeylerinde açıkta hidroksi grupları bulunan mineral katı yüzeylerine çekilmesi bu duruma örnektir (Akyuz ve ark., 2013; Ozer ve ark., 2016). Denklem 4 de bu yüzey tutunmasını ifade etmektedir (Kimbrough ve ark., 1999; Rai ve ark., 1989). Benzer şekilde Cr(III) iyonları da negatif yüklü silikatlara ve organik materyallere kolaylıkla adsorplanırlar (Shirkhanloo ve ark., 2015).



Redoks ve çökeltme reaksiyonlarında olduğu gibi, sorpsiyon reaksiyonları da belirli bir ortama özgü karmaşık çevre koşullarından oldukça

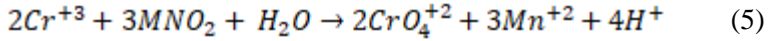
etkilenir; bu nedenle sorpsiyonla ilgili genelleştirilmiş varsayımlar yapmak mümkün değildir. Diğerlerinin yanı sıra pH, yüzey alanı ve aktif bölgelerin yoğunluğu gibi değişkenler sorpsiyon dengesini etkilemektedir (Kotas ve Stasicka, 2000).

3.2. Toprakta;

Su ortamında olduğu gibi Cr, toprakta veya çökeltide de oksidasyon, redüksiyon, soğurma, çökeltme ve çözünme gibi çeşitli işlemlerle dönüşümlere uğramaktadır. Topraklardaki Cr konsantrasyonu kayaların ve onları oluşturan çökeltilerin doğal bileşimine göre önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir (Olivera, 2012). Doğal olarak oluşan kromun yanı sıra toprağa eklenen çeşitli krom bileşiklerinin de topraktaki kimyası, bitki alımını, hayvan ve insan beslenmesini etkilediği için ayrıca önemlidir (Cary, 1982; Kožuh ve ark., 2000).

Topraktaki krom, minerallerden ayrıştığından çoğu başlangıçta üç değerlikli halde mevcut olmakta ve bunlar hidroksitler tarafından bağlanabilmektedir. Doğal olarak oluşan kromatlar nadirdir ve yalnızca yüksek derecede oksitleyici ortamlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, topraklarda ve çökeltelerde kromatın varlığının neredeyse her zaman insan faaliyetlerinin bir sonucu olduğunu rapor eden çalışmalarla karşılaşmak mümkündür (Kimbrough ve ark., 1999). İndirgenmiş Cr'nin toprakta kararlı form olduğu kabulü yapılmış olsa da üç değerlikli Cr'nin, eklendiği birçok tarla toprağında yaygın koşullar altında kolaylıkla altı değerlikli forma oksitlendiğini rapor eden çalışmalar da yapılmıştır (Bartlett ve James, 1979). Toprağa eklenen Cr(VI)'nın hızla azalıyor oluşu Cr(III)'ün topraktaki tek stabil krom formu olduğunu düşündürmüştür ancak sonrasında yapılan çalışmalar, aerobik ve asit olmayan nemli topraklarla, eklenen Cr(III)'ün oksidasyonunun bir miktar zaman aldığı ve Cr(VI)'nın Cr(III) ilavesinden en az bir yıl sonra toprak örneklerinden ekstrakte edilebilir olduğunu göstermiştir. Bu nedenledir ki toprakta her iki türün de toksisitesi ve hareketliliği dikkate alınmalıdır (Ross ve ark., 1981). Aynı ayrı değerlendirildiklerinde ise Cr(VI), Cr(III)'den daha toksik ve genellikle daha hareketlidir çünkü alkali ile hafif asidik koşullar altında Cr(VI) bileşikleri birçok toprak tarafından güçlü bir şekilde absorbe edilmezler. Aynı koşullar

altında Cr(III) iyonları ise Cr(OH)₃ halinde kolaylıkla çökerler. Topraklarda Cr(VI) humik olmayan organik maddelerle reaksiyonlar veya topraktaki humik maddelerle indirgeme yoluyla Cr(III)'e indirgenebildiği gibi, toprakta bulunan oksidanlar (örneğin çözülmüş oksijen ve MnO₂) da Cr(III)'ü Cr(VI)'ya oksitleyebilmektedir (Denklem 5) (Bartlett ve James, 1979; Losi ve ark., 1994).



Toprağın indirgeme kapasitesi aşıldığında, özellikle toprak kumluysa veya düşük düzeyde organik madde mevcutsa, Cr(VI) toprakta veya çökeltide yıllarca kalabilmektedir (Fendorf, 1995; James ve Bartlett, 1983).

3.3. Havada;

Havada deneysel olarak tespit edilebiliyor olmasına rağmen, kromun doğal olarak oluşan gaz halindeki formları rapor edilmemiştir. Jeokimyasal süreçler havada tespit edilen kromun partikül madde ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Örneğin 1977 yılında Güney Kutbu'nda, havadaki krom konsantrasyonunun standart metreküp başına 5.10⁻³ nanogram olarak tespit edildiğini rapor eden çalışmalarda yazarlar bu kromun yer kabuğu kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir (Cary, 1982). Karasal ortamlarda eser element tespiti yapılan diğer çalışmalarda da atmosferdeki kromun kaynağının yaygın endüstriyel kullanımı olduğu rapor edilmiştir (Adriano, 1986).

Havadaki kromun değerlendirilmesindeki diğer önemli konular da Cr(VI)-Cr(III) dengesinin kinetiği ve termodinamiğidir. Sheehan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada havadaki altı değerlikli kromun çevresel seviyelerinin belirlenmesine yönelik ilk saha değerlendirme çalışmalarında, Cr(III)'ün Cr(VI)'ya oksidasyonunun önemsiz oranda (%0,7) gerçekleştiği rapor edilmiştir (Sheehan ve ark., 1992). Farklı tekniklerin kullanıldığı daha yeni çalışmalarda ise Cr(III)'ün Cr(VI)'ya oksidasyonunun %2'den az olduğu, yanı sıra hava örneği matrisi içeren çözeltilerde ise bu dönüşüm oranının yaklaşık %13 olduğu bildirilmiştir (Tirez ve ark., 2011).

4. Kromun kaynakları ve kullanımı

4.1. Doğal kaynakları

Genel olarak krom, kayalarda, toprakta, bitkilerde, hayvanlarda ve volkanik toz ve gazlarda doğal olarak oluşan nispeten yaygın bir elementtir (Rakhunde ve ark., 2012). Yer kabuğundaki ortalama Cr konsantrasyonu yaklaşık 100 mg/g olup, bazaltik ve ultrabazik kayalarda ortalama konsantrasyon sırasıyla 200 ve 2400 mg/g'dır. En yaygın Cr içeren mineral kromittir (FeCr_2O_4), ki burada Cr(III) durumundadır (Nriagu ve Nieboer, 1988). Kromit, Zimbabve, Rusya ve Güney Afrika bölgesi ile Türkiye ve İran'da bulunmakta olup Dünya çapındaki krom kaynaklarının yaklaşık %95'i Güney Afrika'da yoğunlaşmıştır (Fan, 1999).

Antarktika gölleri gibi uzak bölgelerdeki kromun konsantrasyonu 0,6 ile 30 $\mu\text{g/L}$ arasında değişir ve konsantrasyonlar derinlikle birlikte artar. Yüzeysel su yaklaşık 0,5 ila 2,0 $\mu\text{g/L}$ arasında değişen toplam kroma sahiptir ve çözünmüş krom yaklaşık 0,02 ila 0,3 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir Yağmur suyundaki ortalama krom konsantrasyonu ise 0,2 ile 1,0 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir (Rakhunde ve ark., 2012; Xingzhen ve Xiuxia, 1987; Kleber ve Helz, 1992) Deniz suyundaki doğal krom toplam konsantrasyonları 0,04-0,5 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür örnek olarak Kuzey Denizi'nde ölçülen konsantrasyon 0,7 $\mu\text{g/L}$ 'dir (WHO, 2010). İçme suyu kaynağı olarak kullanılan su kütlelerinde toplam krom konsantrasyonu genellikle 2 $\mu\text{g/L}$ 'den az olmakla beraber konumlara göre farklılık gösteren konsantrasyonlar da rapor edilmiştir. Örneğin Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki içme suyu kaynaklarındaki ortalama Cr(VI) konsantrasyonları 0,2 ila 2 $\mu\text{g/L}$ arasında değişirken Hollanda'da toplam krom konsantrasyonunun içme suyu kaynaklarının %76'sında 1 $\mu\text{g/L}$ 'den, %98'inde ise 2 $\mu\text{g/L}$ 'den az olduğu rapor edilmiştir (Moffat ve ark., 2018; Crommentoujin ve ark., 1997). Kanada içme suyu kaynaklarına ilişkin bir araştırmada maksimum 18,9 $\mu\text{g/L}$ (yer altı suyu kaynağı) seviyesi ile toplam krom için genel ortalama seviyenin 2 $\mu\text{g/L}$ olduğu bildirilmiştir (Health Canada, 2016).

Atmosferdeki krom seviyeleri de büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Atmosferde kendiliğinden bulunmadığını daha önce de belirttiğimiz kromun havadaki kaynağının rüzgârla savrulan toz ve volkanik aktivite gibi doğal kaynaklar olduğu kabul edilmektedir. Çünkü çalışmalar

Antarktika, Grönland ve Norveç Arktik Bölgesi gibi sanayiden uzak bölgelerden alınan hava örneklerinde yapılmış 5.0×10^{-6} ila $1.2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ aralığında değişen konsantrasyonlarda krom tespit etmişlerdir (Losi ve ark., 1994).

4.2. Anropojenik kaynaklar ve kullanım alanları

Krom bileşikleri, kömür, metalurji (çelik, demir ve demir dışı alaşımlar), refrakter (krom ve krom-manyezit) ve kimyasal imalat (pigmentler, elektrokaplama, petrokimya dahil organik kimyasallar, inorganik kimyasallar ve diğerleri), deri tabaklama, kağıt hamuru üretimi, öğütme, madencilik (cevher rafinasyonu), enerji santralleri, gübreler dahil olmak üzere çeşitli endüstrilerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Adriano, 1986; Rakhunde ve ark., 2012; Stanin ve Malcolm, 2004). Fakat dünya çapında, çıkarılan kromun yaklaşık %80'i metalurjik uygulamalara gitmektedir. Bunun büyük kısmı paslanmaz çelik imalatı, yaklaşık %15'i krom kimyasalları imalatı, geri kalanı ise refrakter uygulamalarında kullanılmaktadır. Bu kullanımların hemen hemen hepsinde kimyasal özellikleri, etkinliği ve alaşımlara kazandırdığı fiziksel özellikler sebebi ile krom tercih edilmektedir (Adriano, 1986; Barnhart, 1997). Kromun birincil kullanım alanları ağırlıklı olarak Cr(III) bileşikleri formundadır (örn. deri tabaklama). Cr(VI) bileşiklerinin kullanımları ise elektrokaplama (krom kaplama), boya ve pigment imalatı, ahşap koruyucular, yüzey kaplamalar ve korozyon önleyiciler üzerinedir, ek olarak Cr(VI) soğutma kulelerinde pas ve korozyon önleyici olarak da kullanılmaktadır (IPCS, 2013).

Bu denli kullanım alanı olan krom antropojenik kaynaklardan, atmosferik birikim yoluyla dolaylı olarak topraklara ve çökeltilere salınabileceği gibi kendisini içeren sıvı veya kromat yan ürünleri, ferrokrom cürufu veya krom kaplama atıkları gibi katı atıkların doğrudan boşaltılmasından da kaynaklanabilmektedir. Bu tür atıklar, çeşitli çözünlülüklerde Cr(III) veya Cr(VI)'nın herhangi bir kombinasyonunu içerebilmekte ve taşınım yoluyla da toprak, su, hava ve sedimentlerde varlık gösterebilmektedir (Stanin ve Malcolm, 2004).

5. Kroma maruziyet ve etkileri

Kroma maruz kalmanın üç temel yolu vardır ki bunlar; deriden emilim, yutma ve soluma şeklinde sıralanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) insanların günlük krom alımının gıdalardan 200 µg, içme suyundan 0,8-16 µg ve ortam havasından 1 µg olduğunu tahmin etmektedir (Katz ve ark., 2005). Krom maruziyet sonrası temas ettiği yerde doğrudan etki gösterebildiği gibi insan dokuları tarafından absorbe edilebildiği için, dolaylı etki de gözlenebilmektedir. Tabii ki maruziyet ve etkilenme kromun türüne göre de değişiklik göstermektedir. Bu değişiklikler Cr(VI) ve Cr(III) türlerinin farklı özellikleri olmasındandır ki, etkiyi değiştiren kritik farklardan biri, birincisinin güçlü bir oksidan olabilmesi, ikincisinin olmamasıdır. İkinci önemli fark ise kromat iyonunun hücre zarlarından Cr(III) türlerine göre kat kat daha hızlı geçmesidir (Kimbrough ve ark., 1999; Vermulen ve ark., 1997).

Cr(III) bileşiklerinin dermatolojik herhangi bir etkisi olduğu görülmemiş olsa da Cr(VI) bileşikleri, ağrı ve kaşıntıyla birlikte ciltte ülserasyona neden olabilmektedir. Cr(VI), cilt yüzeyinde doğrudan oksidan etkisi yapabilmekte veya özellikle cilt yüzeyi hasar görmüşse cilt tarafından emilebilmektedir. Cr(VI)'ya maruz kalma sonucu ciltte ülserasyon (dermatoz) ve alerjik duyarlılık (dermatit) şeklinde ortaya çıkan cilt tahrişi, insan sağlığına en sık bildirilen etkidir (Baruthio, 1992; Pedersen, 1982). Cr(VI)'nın deri yoluyla kan sistemine emildiği rapor edilmiştir ancak rapor edilen sağlık etkilerinin nadir olması nedeniyle kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır (Kimbrough ve ark., 1999).

Maruz kalma yolu soluma olduğunda kromun türü yanında mağdurun veya deneğin soluduğu krom içeren malzemenin parçacık boyutu da önem kazanmaktadır (Katz ve ark., 2005). Yüksek duyarlılıklı kişiler için üst solunum yollarındaki akut tahriş edici etki eşiğinin 25 µg/m³ olduğu rapor edilmiştir. 1 µg kromik asit/m³'ün üzerindeki dozlara uzun süreli maruz kalmanın ise burun tahrişine, burun mukozasında atrofiye ve burun septumunda perforasyon ülserasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (Teklay, 2016; WHO, 1988). Krom bileşiklerinin inhalasyon yoluyla toksikolojik özelliklerine ilişkin araştırmalar büyük ölçüde Cr(IV) üzerine yoğunlaşmıştır. İnhalasyon yoluyla Cr(III) üzerine yapılan çalışmalar hem sayı hem de kapsam bakımından sınırlıdır (Henderson ve ark., 1979;

Johansson ve ark., 1986), Yine de Cr(III) bileşiklerinin toksisitesinin akciğerlerde bazı biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirdiği, ancak morfolojik değişikliklere ya çok az sebep olduğu ya da hiç sebep olmadığı ileri sürülmektedir (Derelanko ve ark., 1999). Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sıçanların 18 ay boyunca günde 22 saat, haftada 7 gün boyunca 0.1 mg Cr/m³ dozunda CrO₃ (heksavalent bir bileşik) ve Cr₂O₃ karışımına maruz bırakılmasının akciğerlerde interstisyel fibrozise sebep olduğu rapor edilmiştir (Glaser ve ark., 1986). Krom tozunun solunması sonrasında akciğerlerde tahriş edici etkilerin astım, kronik bronşit, farenjit, rinit, üst solunum yolu polipleri, trakeobronşit ve burun mukozasında ülserasyon gibi hastalıklara sebep olduğu bildirilmiştir (Gibb ve ark., 2000). Mesleki maruziyetler sıklıkla hem Cr(III) hem de Cr(VI)'ya karışık maruz kalmayı içermektedir. Mesleki maruziyetler uzun süreli ve tekrarlı olabildiği için sonunda hava yolu tahrişine, hava yolu tıkanıklığına ve hatta akciğer, burun veya sinüs kanserine neden olabildiği rapor edilmiştir (Dianyi Yu, 2008). Solunan Cr(VI)'nın bir kısmının, merkezi kan dolaşımına girdiği Cr biyoizleme çalışmalarındaki bulgularla kanıtlanmıştır (Lukanova ve ark., 1996; Miksche ve Lewalter, 1997). Solunmadan sonra akciğerlerden kan sistemine emilen kromun böbrekler ve karaciğer tarafından atıldığı, böbreğin, venal korteks yoluyla kandaki kromu emdiği ve idrara bıraktığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (Wedeen ve Qiant, 1991a).

Oral yol alımı ile ilgili olarak krom türlerinden bahsederken tam olarak birbirine zıt iki farklı etkiden söz etmek mümkündür. Cr(VI) farklı alımlarda bir zehir etkisi yapabilirken, Cr(III) insanlar için gerekli bir besin maddesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Besin olarak üç değerlikli kromun kaynakları arasında içme suyu ve yiyecekler yer almakta ve yetişkinler için üç değerlikli kromun önerilen günlük alım miktarı 50 ila 200 µg/kg/gün arasında değişmektedir (Derelanko ve ark., 1999). Cr(III), karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki ve nükleik asitlerin yapısal bütünlüğünün korunmasındaki önemli rolü dikkate alınarak farmakolojik olarak aktif bir element olarak tanımlanmaktadır (Genchi ve ark., 2021). Cr(III) aynı zamanda glukoz tolerans faktörünün (GTF) bir bileşenidir ve insülin artırıcı bir mekanizma ile glikozun kandan uzaklaştırılma hızını düzenleyen prostepte rol almaktadır. Cr(III) insüline bağlanarak insülinin etkisini yaklaşık üç kat artırdığından insülin aktivitesini artırır. Bu nedenle de krom eksiklikleri

karbonhidratlarla ve kilo kaybıyla ilişkili patolojilere yol açabilmektedir (Anderson, 1981). Üç değerlikli krom bileşiklerinin ağız yoluyla alınan toksisitesine ilişkin mevcut veriler, bu malzemelerin altı değerlikli bileşiklerden çok daha az toksik olduğunu ve toksisitenin suda çözünürlüğe göre değiştiğini göstermektedir (Ivankovic ve Preussmann, 1975). Gönüllüler üzerinde yapılan deneylerde hastalara eser dozlarda oral olarak Cr(VI) içeren bileşik uygulanmış, gözlemler mide asidinin altı değerlikli kromu üç değerlikli kroma indirgediğini göstermiştir (De Flora ve Boido, 1980; WHO, 1988). Bu durum eser alımlarda yutulan Cr(IV)'nın tehlike arz etmediği sonucuna vardırırsa da Cr(VI)'ya oral maruziyetten sonra gastrointestinal etki görülen çok ciddi vakalar da rapor edilmiştir. Örneğin 14 yaşında bir çocuk 7,5 mg Cr(VI)/kg potasyum dikromat aldıktan sonra ölmüş, ölmeye önce karın ağrısı ve kusma görülen çocuğun otopsi raporunda gastrointestinal ülserasyon ortaya çıkmıştır. Başka bir örnekte ise 44 yaşında bir erkek, kromik asit çözeltisi olarak 4,1 mg Cr(VI)/kg içeren ilacı aldıktan sonra mide-bağırsak kanamasından ölmüştür (Dianyi Yu, 2008; Mancuso, 1997).

6. Toksikite değerlendirmeleri

Bu başlık altında kromun temel maruziyet yolları ve bu yollardan alımın etkilerine ek olarak birikim özellikleri, sebep olduğu organ-doku hasarları (kalp-damar, karaciğer hasarı (hepatotoksisite), böbrek, sinir sistemi, üreme ve gelişim, gen yapısı üzerine etkileri) ile kanserojenliği üzerinde durulacaktır.

Hayvanlara yüksek seviyelerde olarak enjekte edildiğinde Cr' nin her iki oksidasyon durumunda da teratojenik (doku ve organ hasarı veren) olduğu fakat altı değerlikli formun, dokularda ve organlarda üç değerlikli formdan çok daha yüksek konsantrasyonlarda biriktiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra kana emilen kromun, hiçbir organda önemli konsantrasyonlarda birikmediği, metabolizma çalışmalarında enjekte edilen ve yutulan kromun esas olarak karaciğerde, böbreklerde ve kanda bulunduğu görülmüştür. Bunun biyolojik birikimin bir sonucu olması muhtemel görülmemekte, daha ziyade karaciğer ve böbreklerin kromun ana atılım yolları olduğu bilinmektedir (Kimbrough ve ark., 1999). Yapılan bir çalışmada kromun kandaki dolaşımının bir sonucu olarak saçta toplandığı rapor edilse de saçtaki gerçek emilimden, saç üzerinde

yüzey birikmesinin ayırt edilemediği sonucuna varılmıştır (Rosas ve ark., 1989).

Kromun kardiyovasküler etkilerinden bahsederken de bir türünün dost diğer türünün ise düşman olduğunu söylemek mümkündür. Cr(III) türü temel bir besin maddesidir ve eksikliği kardiyovasküler hastalıklarla bağdaştırılmaktadır (Dianyi Yu, 2008). Diğer yandan kalp kası üzerinde yapılan çalışmalarda belli dozlarda uygulanan Cr(VI)'ya temasın etkileri araştırılmış, sonuçlar kardiyovasküler fonksiyonun azaldığını göstermiştir (Chang ve ark., 2011). İşçiler üzerinde yapılan kapsamlı bir araştırma (ATSDR, 2012; Hossini ve ark., 2022) kromatlara maruz kalma ile kalp hastalığı veya kan basıncı arasında hiçbir bağlantı olmadığını ortaya koymuş olsa da hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada Cr(VI)'ya dermal maruziyetten kaynaklanan kalp hasarı veya dolaylı da olsa çeşitli kardiyovasküler hastalıklar görülmüştür (Cao ve ark., 2019; Li ve ark., 2019). Literatürde potasyum dikromat ile temas eden orta yaşlı işçilerin kalp fonksiyonlarında biyoelektrik değişiklikler gözlemlendiği (Rager ve ark., 2019), intihar amacıyla kasıtlı olarak alınan potasyum dikromatın etkisi ile kalp atım hızı ve kan basıncının kademeli olarak düştüğü ve sonunda kalp durması nedeniyle ölümün meydana geldiğinin rapor edildiği çalışmalar da mevcuttur (ATSDR, 2012).

Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, Cr(III) oksit ve/veya Cr(III) sülfata solunum yoluyla maruz kalma yoluyla karaciğer yan etkileri veya bozuklukları tespit edilmemiştir. Fakat krom kaplama endüstrisindeki beş işçi üzerinde yapılan bir araştırma, krom trioksite maruz kalmanın bir sonucu olarak ciddi karaciğer etkileri gözlenmiştir (Pascale ve ark., 1952). Öte yandan çeşitli miktarlarda potasyum dikromata maruz bırakılan sıçanlarda da karaciğer hasarı tespit edilmiştir (Margaret ve ark., 2019).

Böbrek sistemi etkisi de krom maruziyetinin bir diğer etkisidir. Böbrek hastalığından sıklıkla kromun olumsuz bir etkisi olarak bahsedilmektedir. Cr(III)'e mesleki olarak maruz kalmanın renal etkilerle ilişkili olduğu görülmemiş olsa da Cr(VI) bileşiklerine inhalasyon veya oral maruz kalma sonrasında olumsuz böbrek etkileri rapor edilmiştir (ATSDR, 2012; Wedeen ve Qiant, 1991b).

Kromun insan gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin yeterli veri bulunmamasına rağmen, birkaç çalışma mesleki olarak diğer metallerle birlikte kroma maruz kalmanın erkeklerde üreme sağlığı üzerindeki etkilerini bildirmiştir (Pizent ve ark., 2012). Bu çalışmaların birinde, mesleki olarak Cr(VI)'ya maruz kalan işçilerin sperm sayısında ve hareketliliğinde azalma tespit edilmiştir (Li ve ark., 2001) Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, Cr (VI)'nın oral maruziyet sonrasında sıçanlarda ve farelerde gelişimsel bir toksik madde olduğuna dair kanıt sağlamaktadır (Dianyi Yu, 2008; Mukherjee ve ark., 2022). Hayvanlardaki olumsuz gelişimsel etkiler arasında, fetal vücut ağırlığının azalması, kemikleşmenin azalması ve canlı fetüs sayısının azalması yer almaktadır. (ATSDR, 2012; Mukherjee ve ark., 2022) Başka bir çalışmada da, paslanmaz çelik kaynakçıların eşlerinin kendiliğinden düşük yapma riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (ATSDR, 2012; Teklay, 2016). Bir başka çalışmada da kemirgenler ve maymunların oral olarak orta süre boyunca Cr(VI) bileşiklerine maruz kalmasının, testis fonksiyon bozukluğuna, sperm hücrelerinin sayısında ve kalitesinde azalmaya ve cinsel davranışta değişikliğe neden olabildiği belirtilmiştir (Hossini ve ark., 2022).

1970'li yıllarda insanlarda Cr(VI) alımından sonra nörolojik etkilere ilişkin tek bilgi ise potasyum dikromat (7,5 mg Cr(VI)/kg) tüketiminden sonra yapılan otopsi sırasında beyinde büyüme ve beyin ödemi görülmüş olmasıydı (Kaufman ve ark., 1970). 2000'li yılların başlarında bile krom fabrikalarında çalışan işçilere ait baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik şikâyetlerine ilişkin raporlar bulunmasına rağmen, Cr(VI) bileşiklerine maruz kalma sonrasında ne insanlarda ne de hayvanlarda nörolojik etkilere ilişkin herhangi bir çalışmada kanıt niteliğinde bilgi bulunmamaktadır. Güncel çalışmalarda dahi Cr(VI) maruziyetinin nörolojik sağlık etkilerini anlama çalışmalarının henüz başlangıç aşamasında olduğu vurgulanmaktadır. Elbette bunun nedeni, önemli nörodejeneratif hastalıklarla (örn. Alzheimer veya Parkinson hastalıkları) bağlantılı mesleki Cr(VI) maruziyetine ilişkin kanıt eksikliğidir. Elimizde gerekli olmayan ağır metallere maruz kalmayla ilişkili önemli nörolojik sağlık risklerinin farkında olmamıza yetecek kadar veri olsa da, bu metallerin çoğu hakkında henüz anlaşılmayan çok şey olduğu da bir gerçektir. Özetle şu ana kadar Cr(VI) nörotoksitesinin mekanizmasını kesin olarak belirleyebilmiş bir çalışma yoktur (Wise ve ark., 2022). Fakat mitokondri sağlığının nöron sağlığı için kritik öneme sahip olduğu ve birçok nörodejeneratif hastalığın

bozulmuş mitokondriyal dinamikler sergilediği bulgularından söz eden çalışmalar yanında, Cr(VI)'nın mitokondriyal proteinlerin ifadesinde değişiklik, kalsiyum sinyalinde değişiklik ve mitokondriyal solunum ile ATP üretiminde bozulma rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Xiao ve ark., 2012; Yang ve ark., 2021; X. F. Zhang ve ark., 2021). Yani Cr(VI)'nın nörotoksik olduğu açıktır ancak daha keşfedilecek çok şey vardır.

Cr(VI)'nın, maruziyetleri olan insanlar için kanserojen olduğu birçok profesyonel grupta kesin olarak kanıtlanmıştır. Mesleki ortamlarda Cr(VI)'ya maruz kalmanın ana yolu solunumdur ve bu da daha yüksek solunum (akciğer ve burun) kanseri riskine yol açmaktadır. Çeşitli kromat üretim işçisi gruplarının epidemiyolojik çalışmaları, akciğer kanseri riskleri için dozla doğrusal bağımlı Cr(VI) kanserojenliğine ilişkin oldukça kapsamlı kanıtlar sağlamıştır (Gibb ve ark., 2000; Luippold ve ark., 2003). Kroma maruz kalınan işlerde çalışan işçiler arasında geçmişten günümüze birçok çalışma yapılmış ve Cr(VI) ile kanser ilişkisi ortaya koyulmuştur (Kishi ve ark., 1987; Wise ve Kondo, 2023). Cr(VI)'nın sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin endişeler başlangıçta endüstriyel faaliyetler nedeniyle suyun aşırı derecede kirlendiği durumlarla sınırlıydı, ancak artık içme suyundaki Cr(VI) kirliliğinin boyutunun, bir dizi kirli endüstriyel alandan çok daha fazla olduğu ve buna yol açan doğal jeolojik süreçleri içerdiği açıktır (Zhitkovich, 2011). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışma kapsamında içme suyu içeriğindeki Cr(VI)'nın iki yıllık kemirgen biyoanalizi, erkek ve dişi farelerin ince bağırsağında tümör oluşumuna sebep olduğunu kanıtlamıştır (Stout ve ark., 2009). İnsanlar üzerinde yapılan güncel çalışmalar da zararlı kroma maruz kalmanın, kanserojen ve kanserojen olmayan belirteçlerin tehlikesini ve her yaş grubunda, özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi hassas gruplarda kanser görülme sıklığını önemli ölçüde artırdığının altını çizmektedir (Georgaki ve ark., 2023).

Cr(VI)'nın genotoksik ve mutajenik olduğu bakteriyel, memeli ve diğer biyolojik sistemler üzerine uygulanan çeşitli standart testler ile kesin olarak kanıtlanmıştır (Krawic ve ark., 2023; Zhitkovich, 2011; De Flora ve ark., 1980). Cr(VI) tek başına DNA'ya karşı reaktif değildir ancak Cr(VI)'nın hücrel olarak Cr(III)'e indirgenmesinin bir sonucu olarak DNA hasarı ortaya çıkmaktadır. DNA bazlarına zarar verebilecek reaktif Cr formları yoluyla

genotoksik etkiler ortaya çıkmaktadır. Önemi giderek artan araştırma alanlarından biri de DNA dizilerindeki değişikliklerden bağımsız olarak gen ifadesinde somatik değişikliklere yol açan Cr(VI) kaynaklı epigenetik değişikliklerdir. Ayrıca Cr(VI) çok sayıda genin metilasyon düzenini değiştirerek yaygın DNA metilasyon anormalliklerine de neden olmaktadır (Iyer ve ark., 2023).

Cr(VI) bileşikleri yüksek mutajenik potansiyel gösterirken, Cr(III) bileşikleri genetik olarak aktif değildir. Krom ve bileşiklerinin biyobirikim kabiliyeti, krom dozlarının artması, mutajenik aktivitelerinin güçlenmesine yol açmaktadır. Örneğin erkek farelere düşük dozda potasyum dikromatın karın içine tek bir enjeksiyonu, kemik iliği hücrelerinde baskın ölümcül mutasyonlara ve kromozomal anormalliklere neden olmamıştır ancak aynı dozun uzun süreli(24 gün) uygulanması baskın ölümcül mutasyonların sayısında önemli bir artışa neden olmuştur. Benzer şekilde, potasyum dikromatın sıçanlara enjeksiyonu tek maruz kalmada mutajenik etkiye neden olmamış bir yıl boyunca maruz kalma, kromozomal anormalliklere, kemik iliği kromozomlarının kıvrılma derecesinde değişikliklere neden olmuştur (Mamyrbayev ve ark., 2015).

7. SONUÇ

Bu bölümde, kromun iki yönü, bir türü temel bir besin maddesi iken diğer türünün sağlık tehlikesi, vurgulanmıştır. Kroma maruziyet deriden ve ağız yoluyla gerçekleştiği örnekler olsada, bu ağır metale maruz kalma en sık solunma yoluyla olmaktadır. Maruziyet işyerinde veya endüstriyel kaynaklara yakın çevresel ortamlarda meydana gelebildiği gibi içme suyundan dahi krom alımı mümkün olabilmektedir. Spesifik olarak Cr(VI), küçük dozlarda bile zararlı kabul edilirken, Cr(III)'ün orta düzeyde alımı sağlık için gerekli kabul edilmektedir. Mikro besin maddesi olarak Cr(III) gerekli olup karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması için kullanılırken diğer yandan Cr(VI) ağırlıklı olarak mutajenik, kanserojenik ve teratojenik olarak değerlendirilmektedir.

Cr(VI), yaygın toksisitesi ve karaciğer, böbrek, solunum, üreme/gelişimsel ve diğer sistemik yan etkileri nedeniyle büyük ilgi gören baskın bir çevresel kirleticidir. Cr(VI), çözünürlüğü, hücre içinde iyi emilmesi ve hücre zarından daha kolay taşınabilmesi nedeniyle toksisitesi artmaktadır. Kromun hücre hasarına neden olduğu ana mekanizmalar arasında,

mitokondriyal hasar, lipit eklentisi, protein eklentisi, DNA eklentisi oluşumu, kromozom kırılması, genomik dengesizlik, epigenetik modifikasyon ve mutasyon yer almaktadır. Mevcut raporlara dayanarak, mutajenik, kanserojenik ve teratojenik olan Cr(VI)'nın geri dönüşü olmayan bağışıklık sistemi hastalıklarına neden olabileceği, doğurganlık veya doğum öncesi gelişimde anormal sonuçlara yol açabileceğini kesin olarak ifade etmek mümkün değilse de maruziyetin en aza indirilmesi tercih edilmelidir. Çünkü hücrelere giren herhangi bir miktardaki Cr(VI), insanlarda ve hayvanlarda potansiyel olarak toksik etkilere neden olabilmektedir.

8. Kaynaklar

- Adriano, D. C. (1986). Other trace elements. *Trace Elements in The Terrestrial Environment*, 470-501.
- Akyuz, E., Imamoglu, M., & Altundag, H. (2013). Selective determination of Cr (VI) by FAAS after solid phase extraction on bis (3-aminopropyl) amine-bonded silica gel. *Atomic Spectroscopy*, 34(4), 146-153.
- Anderson, R. A. (1981). Nutritional role of chromium. *Science of The Total Environment*, 17(1), 13-29.
- ATSDR. (2012). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile for Chromium. In *U.S. Department of Health & Human Services*.
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 1-19.
- Barnhart, J. (1997). Occurrences, Uses, and Properties of Chromium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26(1), 3-7.
- Bartlett, R., & James, B. (1979). Behavior of Chromium in Soils: III. Oxidation. *Journal of Environmental Quality*, 8(1), 31-35.
- Baruthio, F. (1992). Toxic effects of chromium and its compounds. *Biological Trace Element Research*, 32(1-3), 145-153.
- Cao, X., Wang, S., Bi, R., Tian, S., Huo, Y., & Liu, J. (2019). Toxic effects of Cr(VI) on the bovine hemoglobin and human vascularendothelial cells: Molecular interaction and cell damage. *Chemosphere*, 222, 355-363.
- Cary, E. E. (1982). Chromium in air, soil and natural waters. *Biological and Environmental Aspects of Chromium*, 49-64.
- Chang, H. R., Tsao, D. A., & Tseng, W. C. (2011). Hexavalent chromium inhibited the expression of RKIP of heart in vivo and in vitro. *Toxicology in Vitro*, 25(1), 1-6.
- Crommentuijn, T., & Polder, M. D. (1997). Maximum permissible concentrations and negligible concentrations for metals, taking background concentrations into account. *National institute of public health and the environment bilthoven, The Netherlands*.

- De Flora, S., & Boido, V. (1980). Effect of human gastric juice on the mutagenicity of chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 77(4), 307-315.
- Derelanko, M. J., Rinehart, W. E., Hilaski, R. J., Thompson, R. B., & Löser, E. (1999). Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicological Sciences*, 52(2), 278–288.
- Dianyi Yu, M. D. (2008). Chromium Toxicity. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM)*.
- Fan, A. M., Alexeeff, G. V. (1999). Public health goal for chromium in drinking water. *California: office of environmental health hazard assessment, california environmental protection agency*.
- Fendorf, S. E. (1995). Surface reactions of chromium in soils and waters. *Geoderma*, 67(1–2), 55–71.
- Genchi, G., Lauria, G., Catalano, A., Carocci, A., & Sinicropi, M. S. (2021). The double face of metals: The intriguing case of chromium. *Applied Sciences*, 11(2), 638.
- Georgaki, M. N., Charalambous, M., Kazakis, N., Talias, M. A., Georgakis, C., Papamitsou, T., & Mytigliaki, C. (2023). Chromium in Water and Carcinogenic Human Health Risk. *Environments - MDPI*, 10(2), 1–26.
- Gibb, H. J., Lees, P. S. J., Pinsky, P. F., & Rooney, B. C. (2000). Lung Cancer Among Workers in Chromium Chemical Production. *American Journal of Industrial Medicine*, 38, 115–126.
- Glaser, U., D., H., D., K., & Oldiges, H. (1986). Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology*, 42, 219 –232.
- Health Canada (2016). Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document Chromium. *Water and Air Quality Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch*, Health Canada, Ottawa, Ontario. (Catalogue No H144-36/2017E-PDF).
- Henderson, R. F., Rebar, A. H., Pickrell, J. A., & Newton, G. J. (1979). Early damage indicators in the lung. III. Biochemical and cytological response of the lung to inhaled metal salts. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 50(1), 123–136.

- Hossini, H., Shafie, B., Niri, A. D., Nazari, M., Esfahlan, A. J., Ahmadpour, M., Nazmara, Z., Ahmadimanesh, M., Makhdoumi, P., Mirzaei, N., & Hoseinzadeh, E. (2022). A comprehensive review on human health effects of chromium: insights on induced toxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(47), 70686–70705.
- International Programme on Chemical Safety, IPCS (2013). Inorganic chromium(VI) compounds. International Programme on Chemical Safety, World health organization, Geneva.
- Ivankovic, S., & Preussmann, R. (1975). Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 13(3), 347–351.
- Iyer, M., Anand, U., Thiruvenkataswamy, S., Babu, H. W. S., Narayanasamy, A., Prajapati, V. K., Tiwari, C. K., Gopalakrishnan, A. V., Bontempi, E., Sonne, C., Barceló, D., & Vellingiri, B. (2023). A review of chromium (Cr) epigenetic toxicity and health hazards. *Science of The Total Environment*, 882, 163483.
- Jacobson, E. (2010). *Chromium: A Thoroughly Modern Metal*. <https://sites.dartmouth.edu/toxmetal/more-metals/chromium-a-thoroughly-modern-metal/>
- James, B. R., & Bartlett, R. J. (1983). Behavior of Chromium in Soils. VI. Interactions Between Oxidation-Reduction and Organic Complexation. *Journal of Environmental Quality*, 12(2), 173–176.
- Johansson, A., Robertson, B., Curstedt, T., & Camner, P. (1986). Rabbit lung after inhalation of hexa- and trivalent chromium. *Environmental Research*, 41(1), 110–119.
- Katz, S. A., Ballantyne, B., & Salem, H. (2005). The Inhalation Toxicology of Chromium Compounds. *Inhalation Toxicology: Second Edition* (pp. 543–564). CRC Press.
- Kaufman, D. B., Dinicola, W., & McIntosh, R. (1970). Acute Potassium Dichromate Poisoning: Treated by Peritoneal Dialysis. *American Journal Of Diseases of Children*, 119(4), 374–376.
- Kimbrough, D. E., Cohen, Y., Winer, A. M., Creelman, L., & Kimbrough, D. E. (1999). A Critical Assessment of Chromium in the Environment.

- Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 29(1), 1–46.
- Kishi, R., Tarumi, T., Uchino, E., & Miyake, H. (1987). Chromium content of organs of chromate workers with lung cancer. *American Journal of Industrial Medicine*, 11(1), 67–74.
- Kleber, R. J., & Helz, G. R. (1992). Indirect Photoreduction of Aqueous Chromium(VI). *Environmental Science and Technology*, 26(2), 307–312.
- Kotas, J., & Stasicka, Z. (2000). Chromium occurrence in the environment and methods of its speciation. *Environmental Pollution*, 107(3), 263–283.
- Kožuh, N., Štupar, J., & Gorenc, B. (2000). Reduction and oxidation processes of chromium in soils. *Environmental Science and Technology*, 34(1), 112–119.
- Krawic, C., & Zhitkovich, A. (2023). Chemical mechanisms of DNA damage by carcinogenic chromium (VI). In *Advances in pharmacology*, 96, 25–46. Academic Press.
- Li, H., Chen, Q., Li, S., Yao, W., Li, L., Shi, X., Wang, L., Castranova, V., Vallyathan, V., Ernst, E., & Chen, C. (2001). Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: Human and animal studies. *Annals of Occupational Hygiene*, 45(7), 505–511.
- Li, J., Zheng, X., Ma, X., Xu, X., Du, Y., Lv, Q., & Zhang, Z. (2019). Melatonin protects against chromium (VI)-induced cardiac injury via activating the AMPK/Nrf2 pathway. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 197, 110698.
- Losi, M. E., Amrhein, C., & Frankenberger, W. T. (1994). Environmental biochemistry of chromium. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 136, 91–121.
- Luippold, R. S., Mundt, K. A., Austin, R. P., Liebig, E., Panko, J., Crump, C., Crump, K., & Proctor, D. (2003). Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(6), 451–457.
- Lukanova, A., Toniolo, P., Zhitkovich, A., Nikolova, V., Panev, T., Popov, T., Taioli, E., & Costa, M. (1996). Occupational exposure to Cr(VI): A comparison between chromium levels in lymphocytes, erythrocytes,

- and urine. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69(1), 39–44.
- Mamyrbaev, A. A., Dzharkenov, T. A., Imangazina, Z. A., & Satybaldieva, U. A. (2015). Mutagenic and carcinogenic actions of chromium and its compounds. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 20(3), 159-167.
- Mancuso, T. F. (1997). Chromium as an industrial carcinogen: Part II. Chromium in human tissues. *American Journal of Industrial Medicine*, 31(2), 140–147.
- Margaret, C., Momo, M., Ferdinand, N., Kenfack, N., Bebe, O., Ndekeng, M., Marquise, A., Augustave, K., Narcisse, V. B., Herve, T., & Joseph, T. (2019). Oxidative Effects of Potassium Dichromate on Biochemical, Hematological Characteristics, and Hormonal Levels in Rabbit Doe (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary sciences*, 6, 30.
- Koller, M., & Saleh, H. M. (2018). Introductory chapter: Introducing heavy metals. *Heavy Metals*, 1, 3-11.
- Miksche, L. W., & Lewalter, J. (1997). Health surveillance and biological effect monitoring for chromium-exposed workers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26(1), 94-99.
- Moffat, I., Martinova, N., Seidel, C., & Thompson, C. M. (2018). Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Journal of American Water Works Association*, 110(5), 22–35.
- Mukherjee, A. G., Wanjari, U. R., Renu, K., Vellingiri, B., & Gopalakrishnan, A. V. (2022). Heavy metal and metalloid-induced reproductive toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 92, 103859.
- Nriagu, J. O., & Nieboer, E. (1988). *Chromium in the natural and human environments*. John Wiley & Sons.
- Oliveira, H. (2012). Chromium as an Environmental Pollutant: Insights on Induced Plant Toxicity. *Journal of Botany*, 1-8.
- Ozer, C., Boysan, F., Imamoglu, M., & Yildiz, S. Z. (2016). Enhanced Adsorption of Hexavalent Chromium Ions on Polyamine Polyurea Polymer: Isotherm, Kinetic, Thermodynamic Studies and Batch Processing Design. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 37(6), 860-865.

- Pascale, L. R., Waldstein, S. S., Engbring, G., Dubin, A., & Szanto, P.B. (1952). Chromium Intoxication: With Special Reference to Hepatic Injury. *Journal of The American Medical Association*, 149(15), 1385–1389.
- Pedersen, N. B. (1982). The effects of chromium on the skin. In *Biological and Environmental Aspects of Chromium* 18(2), 250–275, Elsevier Biomedical Press.
- Pizent, A., Tariba, B., & Živković, T. (2012). Reproductive toxicity of metals in men. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 63(1), 35–46.
- Rager, J. E., Suh, M., Chappell, G. A., Thompson, C. M., & Proctor, D.M. (2019). Review of transcriptomic responses to hexavalent chromium exposure in lung cells supports a role of epigenetic mediators in carcinogenesis. *Toxicology Letters*, 305,40–50.
- Rai, D., Eary, L. E., & Zachara, J. M. (1989). Environmental chemistry of chromium. *Northeastern Geology*, 16(1), 14–17.
- Rakhunde, R., Deshpande, L., & Juneja, H. D. (2012). Chemical Speciation of Chromium in Water: A Review. *Critical Reviews in Environmental Science And Technology*, 42(7), 776–810.
- Richard, F. C., & Bourg, A. C. M. (1991). Aqueous geochemistry of chromium: A review. *Water Research*, 25(7), 807–816.
- Rosas, I., Belmont, R., & Baez, A. (1989). Some aspects of the environmental exposure to chromium residues in Mexico. *Waterair Soil Pollution*, 48, 463–475.
- Ross, D. S., Sjogren, R. E., & Bartlett, R. J. (1981). Behavior of Chromium in Soils: IV. Toxicity to Microorganisms. *Journal of Environment Quality*, 2, 145–148.
- Roza, G. (2008). *Chromium*. The Rosen Publishing Group, Inc.
- Sass, B. M., & Rai, D. (1987). Solubility of amorphous chromium(III)-iron(III) hydroxide solid solutions. *Inorganic Chemistry*, 26(14), 2228–2232.
- Sheehan, P., Ricks, R., Ripple, S., & Paustenhach, D. (1992). Field evaluation of a sampling and analytical method for environmental levels of airborne hexavalent chromium. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 53(1), 57–68.

- Shekhawat, K., Chatterjee, S., & Joshi, B. (2015). Chromium Toxicity and its Health Hazards. *International Journal of Advanced Research*, 3(7), 167–172.
- Shirkhanloo, H., Khaligh, A., Golbabaie, F., Sadeghi, Z., Vahid, A., & Rashidi, A. (2015). On-line micro column preconcentration system based on amino bimodal mesoporous silica nanoparticles as a novel adsorbent for removal and speciation of chromium (III, VI) in environmental samples. *Journal Of Environmental Health Science and Engineering*, 13, 1-12.
- Singh, R., Gautam, N., Mishra, A., & Gupta, R. (2011). Heavy metals and living systems: An overview. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(3), 246–253.
- Stanin, F. T., & Malcolm, P. (2004). The Transport and Fate of Cr(VI) in the Environment. *Cr (VI) Hand Book*. CRC Press LLC. 73(20), 161–212.
- Stout, M. D., Herbert, R. A., Kissling, G. E., Collins, B. J., Travios, G. S., Witt, K. L., Melnick, R. L., Abdo, K. M., Melarkey, D. E., & Hooth, M. J. (2009). Hexavalent chromium is carcinogenic to F344/N rats and B6C3F1 mice after chronic oral exposure. *Environmental Health Perspectives*, 117(5), 716–722.
- Subramanian, A. (2002). Long-term Tannery Waste Contamination: Effect on Chromium Chemistry. *Doctoral dissertation, University of Adelaide*, Department of Soil and Water.
- Teklay, A. (2016). Physiological Effect of Chromium Exposure: A Review. *International Journal of Food Science, Nutrition and Dietetics*, 04(1–11), 1–5.
- Tirez, K., Silversmit, G., Bleux, N., Adriaensens, E., Roekens, E., Servaes, K., Vanhoof, C., Vincze, L., & Berghmans, P. (2011). Determination of hexavalent chromium in ambient air: A story of method induced Cr(III) oxidation. *Atmospheric Environment*, 45(30), 5332–5341.
- Vermulen, E. K., May, L. M., Lurker, P. A., Merrill, E. A., & Oetr, A. L. (1997). Chromium Environmental Risk Assessment. *United States Air Force Research Laboratory*. Operational Technologies Corporation.
- Wedeen, R. R., & Qiant, L. (1991). Chromium-induced kidney disease. *Environmental Health Perspectives*, 92, 71–74.

- World Health Organization. (2020). Chromium in Drinking-water (No. WHO/HEP/ECH/WSH/2020.3). *World Health Organization*.
- WHO, World Health Organization Task Group on Environmental Health Criteria for Chromium. (1988). *United Nations Environment Programme*. International Program on Chemical Safety.
- Wise, J. P., Young, J. L., Cai, J., & Cai, L. (2022). Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives. *Environment International*, 158, 106877.
- Wise, J. T. F., & Kondo, K. (2023). Increased Lipogenesis Is Important for Hexavalent Chromium-Transformed Lung Cells and Xenograft Tumor Growth. *International Journal of Molecular Science*, Vi, 1–17.
- Xiao, F., Li, Y., Dai, L., Deng, Y., Zou, Y., Li, P., Yang, Y., & Zhong, C. (2012). Hexavalent chromium targets mitochondrial respiratory chain complex I to induce reactive oxygen species-dependent caspase-3 activation in L-02 hepatocytes. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(3), 629–635.
- Xingzhen, Q., & Xiuxia, L. (1987). Investigation on the natural background values and states of elements in natural water from the upper reaches of the Nenjiang river. *Kexue Tongbao* (14), 983-987.
- Yang, D., Yang, Q., Fu, N., Li, S., Han, B., Liu, Y., Tang, Y., Guo, X., Lv, Z., & Zhang, Z. (2021). Hexavalent chromium induced heart dysfunction via Sesn2-mediated impairment of mitochondrial function and energy supply. *Chemosphere*, 264, 128547.
- Zhang, N. (2012). Chromate Reduction by *Desulfovibrio Desulfuricans*. *Doctoral dissertation, Duquesne University*. Bayer School of Natural and Environmental Sciences.
- Zhang, X. F., Wang, Y. T., Chen, M., & Zeng, M. (2021). Hexavalent chromium-induced apoptosis in Hep3B cells is accompanied by calcium overload, mitochondrial damage, and AIF translocation. *Ecotoxicology and environmental safety*, 208, 111391.
- Zhitkovich, A. (2011). Chromium in Drinking Water: Sources, Metabolism, and Cancer Risks. *Chemical Research in Toxicology*, 24, 1617–1629.

BÖLÜM 11

KURŞUN

Doç. Dr. Duygu BALPETEK KÜLCÜ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431572>

¹ Giresun Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Giresun, Türkiye. duygu.balpetek@giresun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7108-2654

1. GİRİŞ

Doğal ve insan kaynaklı metal kirliliği ekosistemlerde sürekli olarak artmaktadır. Bu durum ağır metallerin birikimini önemli bir çevresel sorun haline getirmiştir. İnsanların ağır metallerle maruz kalma düzeyi, özellikle 20. yüzyıl endüstriyel faaliyetlerinin etkisiyle önemli ölçüde artmıştır. Cıva, arsenik, kurşun, krom, nikel, bakır ve kadmiyum yüksek toksisiteleri, kalıcı ve geri dönüşümsüz özellikleri nedeniyle genellikle topraktaki başlıca tehlikeli elementler olarak kabul edilmektedir. Bu metallerle temas, su, hava veya gıda yoluyla gerçekleşebilir ve zehirlenme durumları, maruziyetin akut veya kronik olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir (Abd Elnabi ve ark., 2023, Shi ve ark., 2023).

İnsan hücreleri, önemli sinyalleri ve metabolik fonksiyonları kontrol etmek için bakır, çinko ve demir gibi metalleri kullanır ve bu metaller yaşamsal öneme sahiptir. Ancak, bazı metaller (özellikle; kurşun, kadmiyum, cıva ve talyum gibi) potansiyel olarak toksik olabilirler. Kurşun özellikle görsel bozulma, merkezi ve periferik sinir sistemi bozuklukları, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilen bir nörotoksin olarak bilinmektedir (Tsai ve ark., 2017; Wang ve ark., 2019).

Ağır metallerin toksisiteleri; maruz kalma yolu ve süresi, konsantrasyon seviyesi, maruz kalan bireylerin yaş, cinsiyet, genetik yapı ve beslenme durumu gibi faktörlere bağlıdır (Planchart ve ark., 2018; Chang ve ark., 2018).

2. Ağır metallerin özellikleri ve bulaşma yolları

Ağır metal terimi, genellikle çevre kirliliği, toksisite ve canlı organizmalar üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkilendirilen metaller ve metaloidler için genel bir kavram olarak literatürde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu terim, çevre kimyası, ekotoksikoloji ve çevre tıbbı gibi alanlarda özellikle yaygın bir kullanım bulmuştur (Ali ve Khan, 2018; Deng ve ark., 2023).

Çevre kirliliği, modern toplumların önemli sorunlarından biridir. Ağır metallerin düşük konsantrasyonlarda bile insanlar ve çevre üzerindeki öngörülebilir istenmeyen olumsuz etkileri büyük bir tehdit olarak değerlendirilmektedir (Al-mahbashi ve ark., 2023).

Ağır metaller, doğal olarak çevrede bulunan elementler olup, hızlı kentleşme ve sanayileşme süreçleri bu metallerin düzeylerinde artışa neden olmuştur (Masindi ve Muedi, 2018). Bu metallerin çevresel mobilizasyon ve taşınma oranları, özellikle 1940'lı yıllardan itibaren belirgin bir artış göstermiştir (Khan ve ark., 2004). Gıda, su veya hava yoluyla insan vücuduna ulaşabilen ağır metaller, çeşitli doku ve organlarda birikerek uzun süreli etkiler oluşturma potansiyeline sahiptirler (Kloke ve ark., 1984; Koki ve ark., 2015).

Ağır metaller, toksisiteleri, çevrede kalıcılıkları ve biyobirikimleri nedeniyle bilinen çevre kirleticileridir. Doğal kaynakları arasında, metal içeren kayaların aşınması ve volkanik patlamalar bulunurken, antropojenik kaynaklar madencilik, çeşitli endüstriyel ve tarımsal faaliyetleri içermektedir. Madencilik ve endüstriyel işleme kaynakları, bu elementlerin çevrede hareket etmesine ve biyojeokimyasal döngülerinin bozulmasına neden olabilir (Ali ve ark., 2019; Zheng ve ark., 2023).

Geçtiğimiz yüzyılda hızla artan endüstriyel faaliyetler, insanların ağır metallere maruz kalma oranında önemli bir artışa neden olmuştur. Cıva, kurşun, krom, kadmiyum ve arsenik, bu faaliyetlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve insan zehirlenmelerine yol açan en yaygın ağır metallerdir (Al-Ghafari ve ark., 2019; Lim ve ark., 2019; Obasi ve Akudinobi, 2020). Su, hava ve gıda yoluyla maruziyetin ardından ortaya çıkan akut veya kronik zehirlenmeler, sağlık üzerinde ciddi sonuçlara yol açabilir. Ağır metallerin biyobirikimi, çeşitli vücut dokuları ve organları üzerinde farklı toksik etkilere neden olmaktadır. Bu metaller, büyüme, çoğalma, farklılaşma, hasar onarım süreçleri ve apoptoz gibi hücrel olayları olumsuz yönde etkileyerek biyolojik sistemleri bozmaktadır (Balali-Mood ve ark., 2021; Abdujabbarova ve ark., 2023).

Besinlerin ağır metallere kirlenmesi, hem insan hem de hayvan sağlığı için endişe verici bir durumdur. Bu bağlamda, su kaynakları, hava ve gıdalardaki ağır metal konsantrasyonları dikkatle değerlendirilmelidir (Luo ve ark., 2020).

3. Kurşunun bulunma ve bulaşma kaynakları/alanları

Ağır metaller, yani arsenik, kadmiyum, kurşun ve civa tüm canlılar ve çevre için en zehirli olanlardır. Ağır metallerin aşırı seviyeleri ciddi toksisiteye yol açabilir. Bazı ağır metaller, hayvanlar, bitkiler ve diğer organizmalar için esas olabilirken, tüm ağır metaller metabolik etkileşim ve mutajenez yoluyla toksik etkilerini gösterir. Kurşun ve civa özellikle ciddi toksisiteye neden olabilir. Balıklar, ağır metallerle yüksek derecede kirlenmiş olabilir ve bu durum ciddi sorunlara ve olumsuz etkilere yol açabilir. Ağır metallerin farklı organlar üzerinde toksik etkileri gözlemlenebilir. Bu metaller, drenaj, atmosfer, toprak erozyonu ve insan faaliyetleri gibi çeşitli yollarla sulara karışabilirler. Çevredeki ağır metal kirliliği arttıkça, bu elementler biyojeokimyasal döngüye dahil olarak balıklar dahil hayvanlarda toksisiteye neden olabilir (Pandey ve Madhuri, 2014).

Kurşun, insan sağlığı üzerinde çok düşük seviyelerde bile toksik etkilere neden olan bir ağır metaldir (Mahurpawar, 2015). Ayrıca çevresel ve mesleki maruziyet yoluyla akut, subakut veya kronik zehirlenmelere neden olabilen en toksik elementlerden biridir (Nivetha ve ark., 2013). Maruziyet genellikle toz parçacıklarının solunması, havanın kurşunla kirlenmiş olması, gıda, su ve tozun yutulması yoluyla gerçekleşmektedir. Kurşunla kirlenmiş ve/veya kurşun içeren yatakların yakıldığı alanlar, kurşun içeren yakıtların kullanıldığı bölgeler ve ikincil kurşun geri kazanım operasyonları gibi nokta kaynaklarına yakın yaşayanlar kurşuna maruz kalabilirler (Mahurpawar, 2015). Kurşun zehirlenmesinin yaygın kaynakları ise, otomobil aküsü endüstrisi, seramik imalat, sıhhi tesisat, birincil ve ikincil eritme işlemleri, kurşun içeren boya veya kirlenmiş gıda, su ve yakıttır (Kianoush ve ark., 2013).

Kurşun, fosil yakıtların yanması sonucu oluşabilir ayrıca otomobil lastiklerinin aşınması ve parçaların korozyonu gibi faktörlerle de kirlilik oluşabilir. Kurşun iyonlarının, hayvanlarda ve bitkilerde zararlı sonuçlara neden olma potansiyeli, keşfedilen en tehlikeli ağır metallerden biri olarak ortaya çıkmıştır. İçme suyu, kurşun iyonlarının besin zincirine girişinin temel yoludur ve sucul organizmalar biyolojik olarak bu iyonları biriktirmektedir (Ungureanu ve Mustatea, 2022).

Geleneksel ve yaygın bir ağır metal olan kurşun, benzinde, pillerde, camda, boyalarda, kaplamalarda, pestisitlerde ve sıhhi tesisat armatürlerinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Kurşunlu benzin ve boyaların yasaklanması gibi çevresel kurşun düzeylerini azaltma çabalarına rağmen, hala çevresel ortamlarda ve organizmalarda yoğun olarak bulunmaktadır (Liu ve ark., 2023).

4. Kurşunun sağlık üzerinde etkileri

Ağır metaller, özellikle sinir sistemi, karaciğer ve böbreklerde birikerek kronik dejeneratif değişikliklere yol açabilen kümülatif zararlı etkilere sahip oldukları için toksiktir. Ayrıca, bazı durumlarda teratojenik ve kanserojen etkilere de sahip olabilirler. Bazı ağır metallerin toksisite mekanizması hala tam olarak bilinmemekle birlikte, enzimatik inhibisyon, bozulmuş antioksidan metabolizması ve oksidatif stresin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ağır metallerin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin çoğu, serbest radikallerin oluşumu aracılığıyla gerçekleşir. Bu durum, DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna ve protein sülfhidrillerinin (örneğin, glutatyon) tükenmesine neden olabilir. Bu biyokimyasal olaylar, hücresel düzeyde çeşitli patolojik değişikliklere ve organ sistemlerinde fonksiyon bozukluklarına yol açabilir (Alissa ve Ferns, 2011).

Kurşun, birçok vücut organı üzerinde yüksek derecede toksik etkisi olan, zararlı bir çevre kirleticisidir. Kurşun, deriden emilebilmesine rağmen genellikle solunum ve sindirim sistemlerinden emilmektedir. Kurşuna maruz kalma durumu; bağışıklık modülasyonu, oksidatif ve inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla nörolojik, solunum, idrar ve kardiyovasküler bozuklukları tetikleyebilir. Ayrıca kurşun, oksidan-antioksidan sistemin dengesini bozabilir ve çeşitli organlarda inflamatuvar tepkileri başlatabilir. Kurşuna maruz kalmak, vücudun fizyolojik fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir ve birçok hastalıkla ilişkilendirilebilir (Kianoush ve ark., 2012; Yang ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023).

Nörolojik, kardiyovasküler, böbrek, mide-bağırsak, hematolojik ve üreme sistemleri üzerinde sistemik toksisiteye yol açan kurşun, birçok organda etkileşimde bulunabilir. Kurşun maruziyeti genellikle kan örnekleri aracılığıyla değerlendirilir. Kemiklerde depolanan kurşun, bireyin ilerleyen

yaşamında tekrar serbest bırakılabilir (Mahurpawar, 2015; Atlani ve ark., 2023).

Kurşun zehirlenmesi, birden fazla vücut organını etkiler. Nörolojik ve gastrointestinal belirtiler kurşun zehirlenmesinde baskındır. Yetişkinler arasında kurşuna kronik maruz kalma; kısa süreli hafıza kaybı, konsantrasyon olamama, artan uyarılabilirlik, depresif duyu durumu, ekstremitelerde parestezi, koordinasyon kaybı, genel karın ağrısı ve mide bulantısına neden olabilir. Hastalar ayrıca baş ağrısı, halsizlik ve miyalji gibi şikayetlerle karşılaşabilirler. Anemi, kurşun çizgisi (Burton çizgisi) ve derin tendon reflekslerinin anormal reaksiyon süresi, kronik kurşun zehirlenmesinde sık görülen belirtilerdir. Tam kandaki kurşunun %99'dan fazlası eritrosit ile ilişkilidir. Toplam kurşun temizlenmesinin neredeyse %70'i idrarda gerçekleşir, geri kalanı ise dışkı ve terle atılır ve saç ile tırnaklarda birikebilir. Kronik maruziyetin ardından kurşunun uzaklaştırılması genellikle çok bölmeli bir kinetik modeli izler, kanda ve yumuşak dokularda 1-2 aylık yarı ömre sahip hızlı bir bölme içerir (Kianoush ve ark., 2013; Nguyen ve Kim, 2023).

Kurşun, çeşitli biyolojik süreçlere zarar verebilir ve sinir sistemi, kalp, böbrekler ve mide-bağırsak sistemi üzerinde toksik etkilere yol açabilir; nörolojik sistem ise en savunmasız olanıdır. Ayrıca, kurşun çocuklarda bilişsel sorunlara neden olabilir ve beyin büyümesinde sorunlar ortaya çıkarabilir (Ungureanu ve Mustatea, 2022).

Önceki çalışmalar, kurşunun özellikle endokrin (tiroid hormonları ve seks hormonları), sinir (nörotransmitterler/nöropeptitler) ve bağışıklık sistemleri (inflamatuvar sitokinler) üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Yapılan araştırmalarda kurşuna maruz kalmanın, testosteron ve seks hormonu bağlayıcı globulin gibi seks hormonları ile pozitif bir ilişkisi olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca, çocuklarda kurşuna maruz kalmanın IQ, nörotransmitterler ve bilişsel-davranışlarda önemli değişikliklere neden olduğu ifade edilmiştir. Kurşuna maruz kalan çocuklarda inflamatuvar sitokin düzeylerinde belirgin değişiklikler görülmüştür. Yetişkin hastalarda kurşun zehirlenmesiyle ilgili çalışmalarda, tiroid fonksiyonlarında (özellikle TSH azalması ve T4 artışı) değişikliklerin olabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada işçilerin kanlarında kontrol grubuna göre daha yüksek kurşun düzeyleri

taşıdıkları ve hipertiroidizm riski altında oldukları gözlemlenmiştir. Bu nedenle, kurşunun endokrin sistemi üzerinde özellikle etkili olduğu ve birden fazla insan sistemi üzerinde zararlı etkilere neden olabileceği ifade edilmektedir (Liu ve ark., 2023).

Bazı akademik kuruluşlar, kan içindeki kurşun düzeyinin 5 µg/dL'nin kabul edilebilir olduğunu belirtmiş olsa da, bazı araştırma verileri insan vücudunda güvenli bir kurşun düzeyinin olmadığını öne sürmektedir. İnorganik kurşun ve organik kurşun, Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının (IARC) sınıflandırma listesine göre sırasıyla Grup 2 (insanlar için kanserojen olduğundan şüphelenilen) ve Grup 3 (insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılmayan) kanserojenlerdir. Ayrıca, endokrin bozucu özellik gösteren kurşun, çevrede parçalanamayan toksik bir madde olup, sağlığa verdiği zarar genellikle geri dönüşü olmayan etkilere yol açabilmektedir (Liu ve ark., 2023).

5. Hayvanlar üzerinde yapılan kurşun araştırmaları

Balıklarda ağır metallerin toksik etkisi genellikle fizyolojik fonksiyonları, bireysel büyümeyi ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Ağır metaller, bitki, hayvan ve insan dokularına hava soluma, beslenme ve elle taşıma yoluyla geçebilmektedir. Su kaynakları, yani yeraltı suyu, göller, akarsular ve nehirler, endüstriyel ve tüketici atıklarından sızan ağır metaller nedeniyle kirlenebilir. Yaygın olarak tüketilen üç farklı balık türündeki kurşun, kadmiyum ve nikel gibi ağır metal kirleticilerin varlığının araştırıldığı bir çalışmada balıkların karaciğer, solungaç, böbrek, gonad ve kaslarında biyolojik olarak biriken ağır metallerin konsantrasyonu belirlenmiş, FAO ve WHO tarafından önerilen maksimum izin verilen limitlerle karşılaştırarak incelenen balıkların dokularında insan tüketimi için potansiyel tehlike oluşturabilecek yüksek ağır metal konsantrasyonları değerlendirmiştir (Shovon ve ark., 2017).

Kurşun kaynaklı nefrotoksisitenin gazotransmitterlerin etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise; sıçanların uzun süreli kurşuna maruz kalması sonucunda böbreklerinde metal birikimi tesbit edilmiştir. Bu biriken metal, böbrek fonksiyonunu ve yapısını bozmuştur. Kurşun zehirlenmesi, böbrekte oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz ile sonuçlanmıştır. Ayrıca,

böbrekte nitrik oksitin aşırı üretimine, hidrojen sülfür düzeyinde ve oksijenaz konsantrasyonunda azalmaya neden olmuştur. Bu araştırma sonucuna göre; gazotransmitterlerin kurşun kaynaklı nefrotoksisitede önemli bir rol oynadığını ilk kez tesbit edilmiştir (Abdel-Zaher ve ark., 2019).

Hassaslaştırılmış ve kurşuna maruz kalmış kobayların kanındaki serum inflamatuvar düzeyleri ve beyaz kan hücreleri sayımlarının değerlendirildiği bir çalışmaya göre; serum toplam proteini ve toplam beyaz kan hücresi sayısının yanı sıra en yüksek kurşun konsantrasyonuna maruz kalan hayvanlarda eozinofil ve histamin düzeyleri artmıştır. Duyarlılaştırma sonrasında kurşuna maruz kalan duyarlılaştırılmış gruplarda ise IgE düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar; daha yüksek kurşun konsantrasyonuna maruz kalan hayvanlardaki lenfosit kurşun konsantrasyonlarını, maruz kalmayan duyarlılaştırılmış gruba göre daha düşük belirlemişlerdir (Farkhondeh ve ark., 2014).

Kontrol, duyarlılaştırılmış ve duyarlılaştırma sırasında olmak üzere üç duyarlı olmayan hayvan grubu ile üç kurşun konsantrasyonuna (her biri için $n=6$) maruz kalan duyarlılaştırma sonrası üç grup dahil olmak üzere toplamda on bir hayvan grubunun incelendiği bir çalışmada; serum inflamatuvar medyatör düzeyleri ve akciğerdeki patolojik değişiklikler değerlendirilmiştir. Kurşuna maruz kalma sonucunda (0,1-0,4 MPb), ovalbümine duyarlı ve duyarlı olmayan kobaylarda serum endotelin-1, serum nitrik oksit ve eozinofil peroksidaz düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, çevresel kurşuna maruz kalmanın, hem hastalığın gelişimi sırasında hem de hastalığın ortaya çıkmasından sonra astım şiddetinin artırabileceğini ifade etmişlerdir (Boskabady ve ark., 2016)

Kurşunun nörotoksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada, bu metalin özellikle yüksek organizmaların gelişim aşamalarında ciddi bir toksin olduğunu göstermiştir. Hamile Wistar dişi sıçanlara 2 hafta süreyle günlük olarak 15 mg/kg dozunda kurşun asetatın intraperitoneal yolla uygulanması, hipokampusta IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri artırarak, olgunlaşmamış sıçan beyninin ön bölgesinde ise IL-6 gibi sitokinleri tetiklemiştir. Araştırma sonucuna göre; kronik kurşun maruziyetinin, olgunlaşmamış sıçan beyninde merkezi sinir sisteminde glial hücrelerin

aktivasyonu aracılığıyla inflamatuvar ve nörodejeneratif etkilere neden olduğu ifade edilmiştir (Struzyńska ve ark., 2007).

Kurşun-kadmiyum kombinasyonuna maruz kalmanın toksisitesini ve bu duruma ilişkin mekanizmayı incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada farelere 35 gün boyunca deri altı intragastrik kurşun-kadmiyum (50:1) uygulamasıyla bir ağır metal maruz kalma modeli oluşturulmuştur. Araştırmacılar, kurşun-kadmiyum kombinasyonunun farelerde iştah azalmasına, ruh halinin bozulmasına, önemli ölçüde aktivite azalmasına, yavaş kilo alımına, saçların tahriş olmasına veya kurumasına neden olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca, kurşun-kadmiyum maruziyetinin karaciğer büyümesine yol açtığı, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz enzim aktivitelerinin belirgin şekilde arttığı ve karaciğerde patolojik değişikliklere sebep olduğu ifade edilmiştir. Uzun süreli kurşun-kadmiyum maruziyeti, trombosit hematokriti, beyaz kan hücresi, trombosit ve monosit sayımlarında belirgin artışa ve kırmızı kan hücresi, hemogloblin, hematokrit ve lenfosit sayılarında azalmaya neden olmuştur. Kurşun-kadmiyum, süperoksit dismutaz ve laktat dehidrojenaz aktivitesini artırarak oksidatif stresi tetiklemiş ve aynı zamanda linoleik asit, sfingolipid ve gliserolipid metabolizmasını düzenleyerek lipid metabolizması bozukluklarını ortaya çıkarmıştır. Araştırmacılar çalışma sonuçlarına göre kurşun-kadmiyum kombinasyonunun; birbiriyle etkileşerek çeşitli organ sistemlerinde toksik etkiler yarattığını ve biyokimyasal değişikliklere yol açtığını ifade etmiştir (Chen ve ark., 2023).

6. Ağır metallerin uzaklaştırılması ile ilgili çalışmalar

Ağır metalleri kirlenmiş sıvı atıklardan uzaklaştırmak için birçok strateji kullanılmıştır, bu stratejilerden biri de kimyasal çöktürmedir. Bu endüstriyel prosedür, suyun içilebilir olması için birden fazla aşamadan oluşmaktadır. Adsorpsiyon araştırmalarının çoğu genellikle toplu ortamlarda gerçekleştirilmektedir. Kurşunun atık sularından etkili ve ekonomik bir şekilde uzaklaştırılması amacıyla, düşük maliyetli adsorbanlar olarak kullanılan çeşitli malzemeler arasında; küspe özü, sülfürlenmiş aktif karbon, yüksek fırın çamuru, biyogaz artığı bulamacı, zeytin değirmeni ürünleri ve yer fıstığı

kabuğu karbonu gibi materyaller bulunmaktadır (Ungureanu ve Mustatea, 2022).

Kirli sulardaki ağır metallerin uzaklaştırılması için çeşitli modern ekipman ve doğal yöntemler mevcut olup, ağır metallerin uzaklaştırılması için mevcut yöntemler kimyasal çöktürme, iyon değişimi, ters ozmoz, membran filtrasyon, biyoabsorbsiyon ve fitoremediasyondur (Panneerselvam ve Priya, 2023).

Yapılan bir çalışmada nikel ağır metalini içeren atık sulu çözeltilerin adsorpsiyon işleminde adsorban olarak doğal zeolit ve toz aktif karbonun kullanılabileceği ifade edilmiştir (Altınay ve Levent, 2023).

Atıksulardan ağır metallerin (kurşun, nikel ve bakır) gideriminde klasik bir yöntem olan kimyasal çöktürme işleminde yeni bir çöktürücü ajanın kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, ticari çöktürücü ajan ve yenilikçi doğal bir madde olan kalsine midye kabuğu kullanılmıştır. Araştırma sonucunda, doğada bol miktarda bulunan kalsine midye kabuğu tozunun diğer çöktürücü ajanlara bir alternatif olabileceği belirlenmiştir (Özcan ve Gürel, 2023).

7. Kurşun ve gıda hijyeni

Kurşun, yeryüzündeki doğal elementler arasında yer aldığından, gıdalarda genellikle düşük düzeylerde bulunmaktadır (Tayar ve Kılıç., 2014.). Topraktaki kurşun kirliliğinin temel kaynağı, özellikle fosil yakıtların (örneğin, kömür), ağır petrol ve kurşun içeren benzinin yanması sonucunda ortaya çıkan maddelerin topraktan yayılmasıdır (Zhou ve ark., 2022).

Çevre kirliliği ve gıda endüstrisinde kullanılan kurşun içeren metal malzemeler gibi faktörler, kurşunun gıdalara geçişinde önemli rol oynamaktadır. İnsanların genellikle kurşuna maruz kalma yolları arasında atmosferdeki kurşunu soluma ve kurşun içeren gıda ve suların tüketimi bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar, vücuda alınan kurşunun büyük bir kısmının (%70-80) genellikle diyet yoluyla alındığını göstermektedir (Tayar ve Kılıç., 2014.).

Ağır metal birikimi ekosistemdeki elementlerin toplanması olarak tanımlanabilir. Bitki kökleri topraktan iletilen ağır metal iyonlarının temel temas noktasıdır. Ayrıca topraktaki kirleticileri stabilize etme ve bağlama eğilimindedirler, dolayısıyla biyoyararlanımlarını azaltırlar (Alengebawy, 2021).

Gıdalar çeşitli miktarlarda kurşun içerebilir; özellikle meyve, yapraklı sebzeler, tahıllar, böbrek, kabuklu deniz ürünleri ve içecekler (özellikle şarap), kurşunun ana kaynakları arasında yer almaktadır. Meyve, sebze ve tahılların başlıca kontaminasyon kaynağı genellikle, kurşunlu yakıtlardan kaynaklanan hava kirliliğidir. Ayrıca, gıda üretiminde kullanılan araçlar, ekipmanlar ve paketlenme malzemeleri de kurşun bulaşmasına neden olabilirler (Tayar ve Kılıç, 2014.).

Api ürünleri (bal arısından elde edilen ürünler) 'süper gıda' olarak kabul edilse de, uygun olmayan arıcılık uygulamaları nedeniyle toksik ağır metaller (arsenik, kadmiyum, cıva ve kurşun), patojenler, antibiyotikler ve pestisit kalıntıları gibi sağlığa zararlı maddeleri içerebilmektedir (Sharma ve ark., 2023).

İnsan vücudunda biriken ağır metaller, insan proteinlerinin ve enzimlerinin taşınmasına müdahale ederek fizyolojik toksisite oluşturmaktadır. Ağır metallerin tespiti, gıda güvenliğinin güvence altına alınması açısından önemlidir. Bu amaçla yüzey zenginleştirilmiş Raman spektroskopisi ile gıda ve tarım ürünlerinde ağır metal tespiti yapılabilmektedir (Guo ve ark., 2023).

Suda ve karasal ekosistemlerde bulunan toksik ağır metaller, halk sağlığını tehdit eden bir çevresel sorun oluşturur. Bu metaller, çevrede birikerek besin zincirlerini kirletebilir ve biyolojik birikimleri, özellikle balık, pirinç ve tütün gibi ürünlerde, tüketiciler için potansiyel bir sağlık tehdidi oluşturabilir (Ali ve ark., 2019; Velarde ve ark., 2023).

8. Sonuç

Ekosistemdeki doğal ve antropojenik metal kaynakları sürekli olarak artmakta ve ağır metal birikimi önemli bir çevresel sorun haline gelmektedir. Ağır metaller günlük yaşamda yaygın olarak bulunmaktadır ve çevre

kirliliğinin neden olduğu ağır metallere maruz kalmak dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 20. yüzyılın endüstriyel faaliyetleriyle insanların ağır metallere maruz kalması önemli ölçüde artış göstermiştir. Cıva, arsenik kurşun, krom ve kadmiyum gibi ağır metaller insan toksisitesine neden olan en yaygın ağır metaller arasındadır. Zehirlenmeler su, hava veya gıda yoluyla maruziyet sonrasında akut veya kronik olabilmektedir. Ağır metallerin biyobirikimi çeşitli doku ve organlarda çeşitli toksik etkilere neden olmaktadır.

Kurşun, endüstriyel ve ticari uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir ağır metaldir. Ancak, bu metalin insan sağlığı ve çevre üzerindeki olası zararları göz önüne alındığında, kontrollü kullanım ve azaltma çabaları önem kazanmaktadır. Sağlık açısından, kurşun zehirlenmesi, özellikle çocuklarda kalıcı etkiler bırakabilen ciddi bir sorundur. Bu nedenle, kurşuna maruziyetin sınırlanması ve çocukların bu metal ile temasının engellenmesi önemlidir. Sanayi ve üretim sektörlerinde, kurşun içeren ürünlerin yerine daha güvenli alternatiflerin benimsenmesi, çevresel ve sağlık riskleri açısından önemli bir adım olabilir. Çevresel etkiler konusunda, kurşunun toprak ve su kirliliğine neden olma potansiyeli, ekosistemlere uzun vadeli zararlar verebilir. Bu nedenle, kurşunun atılması ve salınımının kontrol edilmesi, çevresel sürdürülebilirlik açısından kritik bir öneme sahiptir. Sonuç olarak, kurşunun kontrollü kullanımı, geri dönüşümü ve alternatif malzemelerle değiştirilmesi, hem insan sağlığını korumak hem de çevresel dengeyi sürdürmek adına önemli adımlardır.

9. Kaynaklar

- Abd Elnabi, M. K., Elkaliny, N. E., Elyazied, M. M., Azab, S. H., Elkhalifa, S. A., Elmasry, S., ... & Mahmoud, Y. A. G. (2023). Toxicity of heavy metals and recent advances in their removal: A review. *Toxics*, 11(7), 580. <https://doi.org/10.3390/toxics11070580>
- Abdel-Zaher, A. O., Abd-Ellatief, R. B., Aboulhagag, N. A., Farghaly, H. S., & Al-Wasei, F. M. (2019). The interrelationship between gasotransmitters and lead-induced renal toxicity in rats. *Toxicology Letters*, 310, 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.04.012>
- Abdujabbarova, Z., qizi Ziyodabegim, M., & Karimov, A. A. (2023). Ways Of Human Body Damage By Heavy Metals. *Golden Bram*, 1(6), 63-65. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022045311>
- Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M. Q. (2021). Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. *Toxics*, 9(3), 42. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>
- Al-Ghafari, A., Elmorsy, E., Fikry, E., Alrowaili, M., & Carter, W. G. (2019). The heavy metals lead and cadmium are cytotoxic to human bone osteoblasts via induction of redox stress. *PLoS One*, 14(11), e0225341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225341>
- Al-mahbashi, N. M. Y., Kutty, S. R. M., Jagaba, A. H., Al-nini, A., Sholagberu, A. T., Aldhawi, B. N., & Rathnayake, U. (2023). Sustainable sewage sludge biosorbent activated carbon for remediation of heavy metals: Optimization by response surface methodology. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*, 8, 100437. <https://doi.org/10.1016/j.csee.2023.100437>
- Ali, H., & Khan, E. (2018). What are heavy metals? Long-standing controversy over the scientific use of the term ‘heavy metals’—proposal of a comprehensive definition. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 100(1), 6-19. <https://doi.org/10.1080/02772248.2017.1413652>
- Ali, H., Khan, E., & Ilahi, I. (2019). Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: environmental persistence,

- toxicity, and bioaccumulation. *Journal of chemistry*, vol 2019. 1-14. <https://doi.org/10.1155/2019/6730305>
- Alissa, E. M., & Ferns, G. A. (2011). Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *Journal of toxicology*, vol 2011. 1-21. <https://doi.org/10.1155/2011/870125>
- Altınay, G., & Levent, M. (2023). Endüstriyel Atıksulardan Adsorpsiyon Yöntemi ile Ni (II) Giderimi ve Seçilen Adsorbanların Karakterizasyonu. *Uşak Üniversitesi Fen ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.47137/usufedbid.1229733>
- Atlani, M., Kumar, A., Ahirwar, R., Meenu, M. N., Goel, S. K., Kumari, R., ... & Reddy, V. S. T. (2023). Heavy metal association with chronic kidney disease of unknown cause in central India-results from a case control study. *Research Square*. 1-19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2874345/v1>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in pharmacology*, 227. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
- Boskabady, M. H., Tabatabai, S. A., & Farkhondeh, T. (2016). Inhaled lead affects lung pathology and inflammation in sensitized and control guinea pigs. *Environmental toxicology*, 31(4), 452-460. <https://doi.org/10.1002/tox.22058>
- Chang, L., Shen, S., Zhang, Z., Song, X., & Jiang, Q. (2018). Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of translational medicine*, 6(16). <https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.09>
- Chen, H., Zhu, C., & Zhou, X. (2023). Effects of lead and cadmium combined heavy metals on liver function and lipid metabolism in mice. *Biological Trace Element Research*, 201(6), 2864-2876. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03390-5>
- Deng, W., Wang, F., & Liu, W. (2023). Identification of factors controlling heavy metals/metalloid distribution in agricultural soils using multi-source data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 253, 114689. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114689>

- Farkhondeh, T., Boskabady, M. H., Kohi, M. K., Sadeghi-Hashjin, G., & Moin, M. (2014). Lead exposure affects inflammatory mediators, total and differential white blood cells in sensitized guinea pigs during and after sensitization. *Drug and chemical toxicology*, 37(3), 329-335. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.866133>
- Khan, F.U., Rahman, A.U., Jan, A & Riaz, M.(2004). Toxic and trace metals (Pb, Cd, Zn, Cu, Mn, Ni, Co and Cr) in dust, dustfall/soil. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, vol. 26, no. 4, pp. 453–456. <https://jcsp.org.pk/ArticleUpload/1374-6173-1-RV.pdf>
- Guo, Z., Chen, P., Yosri, N., Chen, Q., Elseedi, H. R., Zou, X., & Yang, H. (2023). Detection of heavy metals in food and agricultural products by surface-enhanced Raman spectroscopy. *Food Reviews International*, 39(3), 1440-1461. <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1934005>
- Kianoush, S., Balali-Mood, M., Mousavi, S. R., Moradi, V., Sadeghi, M., Dadpour, B., ... & Shakeri, M. T. (2012). Comparison of therapeutic effects of garlic and d-Penicillamine in patients with chronic occupational lead poisoning. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 110(5), 476-481. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00841.x>
- Kianoush, S., Balali-Mood, M., Mousavi, S. R., Shakeri, M. T., Dadpour, B., Moradi, V., & Sadeghi, M. (2013). Clinical, toxicological, biochemical, and hematologic parameters in lead exposed workers of a car battery industry. *Iranian journal of medical sciences*, 38(1), 30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645955/>
- Kloke, A., Sauerbeck, D. R., & Vetter, H. (1984). The contamination of plants and soils with heavy metals and the transport of metals in terrestrial food chains. In *Changing Metal Cycles and Human Health: Report of the Dahlem Workshop on Changing Metal Cycles and Human Health*, Berlin 1983, March 20–25 (pp. 113-141). Springer Berlin Heidelberg.
- Koki, I. B., Bayero, A. S., Umar, A., & Yusuf, S. (2015). Health risk assessment of heavy metals in water, air, soil and fish. *African journal of pure and applied chemistry*, 9(11), 204-210. <https://doi.org/10.5897/AJPAC2015.0654>
- Lim, L. B., Priyantha, N., Lu, Y., & Zaidi, N. A. H. M. (2019). Adsorption of heavy metal lead using *Citrus grandis* (Pomelo) leaves as low-cost

- adsorbent. *Desalin. Water Treat*, 166, 44-52.
<https://doi.org/10.5004/dwt.2019.24620>
- Liu, D., Shi, Q., Liu, C., Sun, Q., & Zeng, X. (2023). Effects of endocrine-disrupting heavy metals on human health. *Toxics*, 11(4), 322.
<https://doi.org/10.3390/toxics11040322>
- Luo, L., Wang, B., Jiang, J., Huang, Q., Yu, Z., Li, H., et al. (2020). Heavy metal contaminations in herbal medicines: determination. comprehensive risk assessments. *Front. Pharmacol.* 11, 595335.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595335>
- Mahurpawar, M. (2015). Effects of heavy metals on human health. *Int J Res Granthaalayah*, 530(516), 1-7.
<https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v3.i9SE.2015.3282>
- Masindi, V., & Muedi, K. L. (2018). Environmental contamination by heavy metals. *Heavy metals*, 10, 115-132.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.76082>
- Nguyen, H. D., & Kim, M. S. (2023). Interactions between cadmium, lead, mercury, and arsenic and depression: A molecular mechanism involved. *Journal of Affective Disorders*, 327, 315-329.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.013>
- Nivetha, N., Srivarshine, B., Sowmya, B., Rajendiran, M., Saravanan, P., Rajeshkannan, R., ... & Dragoi, E. N. (2023). A comprehensive review on bio-stimulation and bio-enhancement towards remediation of heavy metals degeneration. *Chemosphere*, 312, 137099.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137099>
- Obasi, P. N., & Akudinobi, B. B. (2020). Potential health risk and levels of heavy metals in water resources of lead–zinc mining communities of Abakaliki, southeast Nigeria. *Applied Water Science*, 10(7), 1-23.
<https://doi.org/10.1007/s13201-020-01233-z>
- Özcan, A. C., & Gürel, L. (2023). Lead, nickel, and copper removal by chemical precipitation using calcined Black Sea mussel shells. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, 38(2), 743-752. <https://doi.org/10.17341/gazimmfd.995896>
- Pandey, G., & Madhuri, S. (2014). Heavy metals causing toxicity in animals and fishes. *Research Journal of Animal, Veterinary and Fishery Sciences*, 2(2), 17-23.

- <https://www.isca.me/AVFS/Archive/v2/i2/4.ISCA-RJAVFS-2014-002.pdf>
- Panneerselvam, B., & Priya K, S. (2023). Phytoremediation potential of water hyacinth in heavy metal removal in chromium and lead contaminated water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 103(13), 3081-3096. <https://doi.org/10.1080/03067319.2021.1901896>
- Planchart, A., Green, A., Hoyo, C., & Mattingly, C. J. (2018). Heavy metal exposure and metabolic syndrome: evidence from human and model system studies. *Current environmental health reports*, 5, 110-124. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0182-3>
- Sharma, A., Pant, K., Brar, D. S., Thakur, A., & Nanda, V. (2023). A review on Api-products: Current scenario of potential contaminants and their food safety concerns. *Food Control*, 145, 109499. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109499>
- Shi, J., Zhao, D., Ren, F., & Huang, L. (2023). Spatiotemporal variation of soil heavy metals in China: The pollution status and risk assessment. *Science of The Total Environment*, 871, 161768. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161768>
- Shovon, M. N. H., Majumdar, B. C., & Rahman, Z. (2017). Heavy metals (lead, cadmium and nickel) concentration in different organs of three commonly consumed fishes in Bangladesh. *Fisheries and Aquaculture Journal*, 8(3), 1-6. <https://doi.org/10.4172/2150-3508.1000207>
- Strużyńska, L., Dąbrowska-Bouta, B., Koza, K., & Sulkowski, G. (2007). Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicological sciences*, 95(1), 156-162. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl134>
- Tayar M. Ve Kılıç V. (2014). *Gıda Endüstrisinde Hijyen ve Sanitasyon*. Dora Yayıncılık. 1. Baskı. Bursa. ISBN: 978-605-4798-88-9
- Tsai, T. L., Kuo, C. C., Pan, W. H., Chung, Y. T., Chen, C. Y., Wu, T. N., & Wang, S. L. (2017). The decline in kidney function with chromium exposure is exacerbated with co-exposure to lead and cadmium. *Kidney international*, 92(3), 710-720. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020282>
- Ungureanu, E. L., & Mustatea, G. (2022). Toxicity of heavy metals. *Environmental Impact and Remediation of Heavy Metals*. Edited by

- Hosam M. Saleh and Amal I. Hassan. Published in London, United Kingdom ISBN 978-1-80355-526-3 p: 7-8.
<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97895>
- Velarde, L., Nabavi, M. S., Escalera, E., Antti, M. L., & Akhtar, F. (2023). Adsorption of heavy metals on natural zeolites: A review. *Chemosphere*, 138508.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138508>
- Wang, K., Mao, Y., Liu, Z., Li, Y., Li, Z., Sun, Y., ... & Zhang, J. (2023). Association of Blood Heavy Metal Exposure with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Among White Adults: Evidence from NHANES 1999–2018. *Biological Trace Element Research*, 201(9), 4321-4333. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03537-4>
- Wang, X., Mukherjee, B., & Park, S. K. (2019). Does information on blood heavy metals improve cardiovascular mortality prediction? *Journal of the American Heart Association*, 8(21), e013571.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013571>
- Yang, A. M., Lo, K., Zheng, T. Z., Yang, J. L., Bai, Y. N., Feng, Y. Q., ... & Liu, S. M. (2020). Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction. *Chronic diseases and translational medicine*, 6(04), 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.02.005>
- Zheng, F., Guo, X., Tang, M., Zhu, D., Wang, H., Yang, X., & Chen, B. (2023). Variation in pollution status, sources, and risks of soil heavy metals in regions with different levels of urbanization. *Science of The Total Environment*, 866, 161355.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.161355>
- Zhou, X., Sun, J., Tian, Y., Yao, K., & Xu, M. (2022). Detection of heavy metal lead in lettuce leaves based on fluorescence hyperspectral technology combined with deep learning algorithm. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 266, 120460.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120460>

BÖLÜM 12

MANGAN

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431578>

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE. gulyarim@omu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-4050-429X

1. GİRİŞ

Mangan (Mn) yer kabuğunda en çok bulunan elementlerden biridir. Atmosferin partikül maddesinde ve suda çeşitli kimyasal ve fiziksel formlarda bulunur. Mangan hem inorganik hem de organik bileşikler halinde bulunur ki inorganik form en yaygın olanıdır (Avila ve ark., 2013). Mangan insanlar, hayvanlar ve bitkiler için esansiyel bir elementtir (Wood, 2009; Nielsen ve ark., 2012; Buchman ve ark., 2014). Hayvansal kaynaklı gıdalar ile tahıl, baklagil, meyve, sebze, kuruyemiş, çay gibi bitkisel kaynaklı gıdalar zengin mangan kaynaklarıdır. Günlük olarak yeterli miktarda mangan tüketmek, mitokondride mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) yoluyla oksidatif strese karşı savunma, gelişim, sindirim, bağışıklık tepkisi gibi vücutta çeşitli fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için önemlidir (Aschner ve Aschner, 2005; Haase, 2018). Karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasında görevli birçok enzimin kofaktörü olması manganın organizmanın sağlığının sürdürülmesinde hayati öneme sahip olduğunun göstergesidir. Mangan sinir sistemi fonksiyonunda, bağışıklık yanıtlarında, kemik sağlığında, cinsiyet hormonlarının ve bağ dokunun oluşumunda görev alır (Horning ve ark., 2015 (Zota ve ark., 2009; Erikson, ve Aschner, 2019).

Mangan, glukoneojenik enzimler olan piruvat karboksilaz ve izositrat dehidrojenaz ile mukopolisakkarit sentezinde görevli glikozil transferazın aktivatörüdür. Mn^{+2} , bazı metalloenzimlerin bileşenidir ve birçok metal-enzim kompleksinin aktivatörüdür. Bu enzimleri, proteini doğrudan bağlayarak veya konformasyonel bir değişiklik başlatarak ATP gibi bir substrat ile ara etkileşim yoluyla etki ederek aktive eder. Mn^{+3} , her ikisi de reaktif katalitik merkezlerinde Mn^{+3} ü kullanarak oksidanları parçalayan katalaz ve MnSOD gibi antioksidan enzimlerin yapısında yer alır. Mangan, Mn^{+2}/Mn^{+3} döngüsü yoluyla süperoksiti hidrojen peroksite katalize eden ve böylece oksidatif stresi önlemek için mitokondrideki serbest radikalleri detoksifiye eden MnSOD için bir kofaktör görevi görür. Öte yandan Mn^{+2}/Mn^{+3} döngüsü, mangan kaynaklı nörotoksisite için bildirilen mekanizmalardan biri olan dopamin oto-oksidasyonunu tetikleyebilir (Peres ve ark., 2016). Katalaz, hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olur. MnSOD, mangan kaynaklı dopaminerjik nörodejenerasyonda da önemli olan oksidatif stresi azaltmak için mitokondride süperoksitin dismutasyonunda rol

oynar (Karki, ve Aschner, 2013; Martinez-Finley ve ark., 2013). Bu nedenle mangan redoks döngüsü hem beslenme metabolizmasına hem de biyolojik fonksiyon üzerindeki toksik etkilere katkıda bulunur (Ye, ve ark., 2017). Mangan transferazların, hidrolazların ve liyazların kofaktörüdür. Manganın kofaktörü olduğu enzimatik süreçlerin çeşitliliği dikkate alındığında, günlük yetersiz mangan alımı büyüme bozukluğuna, doğum kusurlarına, infertiliteye ve kemik oluşumunda bozukluklara yol açar (Rondanelli ve ark., 2021; Studer ve ark., 2022). İnsanlarda mangan eksikliğinde, dermatit, saç ve tırnakların büyümesinde yavaşlama, hipokolesterolemi, pıhtılaşma proteinlerinde azalma, serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ile alkalemi fosfataz aktivitesinde artış ve kemik demineralizasyonu gibi bozukluklar gelişir (Avila ve ark., 2013).

Mangan çok yönlü kimyasal özellikleri nedeniyle demir ve çelik, kuru pil, hidrokinon, potasyum permanganat gibi kimyasallar, cam, seramik, boya, kibrit, havai fişek, kaynak çubuklarının ve yapıştırıcı üretiminde, tekstil ağartmada ve derinin tabaklanmasında kullanılır. İnsanlarda nörolojik fonksiyon bozukluğuna neden olan mangan zehirlenmesi başlıca madende, izabe tesislerinde, kaynakçılarda ve kuru pil fabrikalarında çalışan işçilerde olduğu gibi mesleki maruziyetten kaynaklanır (Ono ve ark., 2002; Myers ve ark., 2003; Bowler ve ark., 2006; Jiang ve ark., 2006). Endüstriyel işçiler üzerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, yüksek çevresel mangan maruziyetinin Parkinson hastalığı benzeri semptomlara neden olduğunu ortaya koymuştur (Rybicki; 1993; Gorell ve ark., 1997). Merkezi sinir sisteminde aşırı mangan birikimi, manganizm olarak bilinen, klinik özellikleri bakımından idiyopatik Parkinson hastalığına benzeyen nörolojik etkilere neden olabilir (Dobson, ve ark., 2004).

2. Manganın kimyasal özellikleri

Mangan (Mn), geçiş metalleri arasında yer alır. Periyodik tablonun 7-B grubunda yer alan bir metaldir. Manganın atom numarası 25, atom kütlesi 54,93'tür. Kristal yapısı, hacim merkezli kübik kafeslidir. Manganın dış elektron kabuğu 7' ye kadar elektron verebildiğinden, -3' ten +7' ye kadar değişen 11 farklı oksidasyon durumunda meydana gelebilir. Canlı dokuda Mn, Mn^{+2} , Mn^{+3} ve Mn^{+4} olarak bulunurken, biyolojik materyallerde Mn^{+5} ,

Mn^{+6} , Mn^{+7} ve düşük oksidasyon durumlarında diğer Mn kompleksleri bulunmaz (Haynes, 2014). Manganın kimyasal ve fiziksel özellikleri Tablo1'de sunulmuştur.

3. Manganın fiziksel özellikleri

Mangan gümüş grisi renge bir metal olup sert ve kırılımandır. Erimesi zordur fakat oksitlenmesi kolaydır. Mangan kolayca oksitlenebilir. Mangan saf olduğunda reaktiftir, toz halindeyken oksijende yanar, suyla reaksiyona girer ve seyreltik asitlerde çözünür. Mangan metali ve ortak iyonları paramanyetiktir (Lide ve ark., 2004).

Tablo 1. Manganın kimyasal ve fiziksel özellikleri.

Atom numarası	25
Grup	7
Periyot	4
Atom ağırlığı	54.9380 g/mol
Yoğunluk	7,43 g.cm ⁻³ (20°C'de)
Erime noktası	1247 °C
Kaynama noktası	2061 °C
Elektronegatiflik	1,55
Özgül ısı	J/mol K
Elektron konfigürasyonu	[Ar]3d ⁵ 4s ² [Ar] 4s 3d ⁷
Füzyon ısısı	12,91 kJ/mol
Ortak Oksidasyon Durumları	+2, +3, +4, +7
Buharlaştırma ısısı	221 kJ/mol

(Haynes, 2014; Lide ve ark., 2004).

4. Mangan eksikliğinin insan sağlığına etkileri

Çok sayıda diyet kaynağı nedeniyle mangan eksikliği son derece nadirdir. Yetersiz mangan alımı, büyümenin bozulmasına, zayıf kemik oluşumuna, iskelet kusurlarına, anormal glikoz toleransına, karbonhidrat ve lipit metabolizmasının bozulmasına neden olur (Horning ve ark., 2015). Bol miktarda manganoprotein glutamin sentetaz, ağırlıklı olarak astrositlerde ekspres edilir ve glutamatin glutamine dönüştürülmesi yoluyla glutamini sentezler. Mangan, glutamin sentetaz aktivitesini düzenlediğinden düşük mangan seviyeleri beyindeki glutamin sentetaz aktivitesini azaltır. Sonuç olarak, artan glutamat trafiği ve glutamaterjik sinyalleme, sinapsta aşırı miktarda glutamat yoluyla eksitotoksisiteye neden olur (Lewerenz ve Maher,

2015). Manganın potansiyel olarak Alzheimer hastalığının ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalarında mangan metabolizmasının düzensiz olduğu ve senil plakların oluşumuyla ilişkili MnSOD temizleme sisteminde bir işlev bozukluğu olduğu rapor edilmiştir. Nöropatolojiyle doğrulanan Alzheimer hastalarının beyinde mitokondriyal MnSOD aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Du ve diğerleri, 2017).

5. Mangan fazlalığının insan sağlığına etkileri

Yüksek diyet mangan alımından kaynaklanan mangan toksisitesini gösteren hiçbir kanıt yoktur (Finley ve ark., 2003). Bununla birlikte, kaynakçılık ve madencilik gibi mesleklerde çalışan ve mangan tozunun kronik solunmasından dolayı yüksek miktarda mangana maruz kalan bireylerde mangan toksisitesi şekillenir. Limitin üzerinde mangan içeren su tüketen kişilerde mangan toksisitesi geliştiği rapor edilmiştir (Kondakis ve ark., 1989). Yüksek düzeyde mangan, merkezi sinir sistemi için toksiktir. Çevresel kaynaklardan aşırı maruz kalma, Parkinson hastalığına benzer semptomatolojiye sahip manganizm olarak bilinen bir tabloya neden olur. Manganizm, nörodejeneratif bir süreçten kaynaklanan motor ve bilişsel eksikliklerle ortaya çıkan ekstrapiramidal, Parkinson tipi bir hareket bozukluğudur (Chen ve ark., 2015). Mangan kaynaklı parkinsonizm ve Parkinson hastalığı patolojik ve klinik olarak farklı olmasına rağmen, her iki bozukluk genel bradikinezi ve yaygın sertliğin yanı sıra oksidatif stres, protein agregasyonu, bozulmuş proteazomal ve otofaji fonksiyonları, eksitotoksisite, anormal sinyal iletimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi genel olarak benzer patofizyolojik mekanizmalara sahiptir (Ye ve ark., 2017).

6. Mangan eksikliğinin hayvan sağlığındaki etkileri

Mangan eksikliği başlıca kanatlıların sağlığı bakımından önemli bir sorun olmasına rağmen (Li ve ark., 2011; Noetzold ve ark., 2020), mangan eksikliğinin klinik semptomları ruminantlarda da görülür (Radwinska ve Zarczynska, 2014; Vigh ve ark., 2023). Hızlı büyüyen piliçlerde uzun süreli düşük mangan alımının kümes hayvanlarında tibial diskondroplaziye neden olduğu, hasarlı kemiklerin ağırlığı desteklemediği ve hareketi sürdürmediğinden hayvanın sağlığını etkilediği bilinmektedir (Huang, 2018). Rasyonda düşük mangan düzeyleri piliçlerin üreme performansını düşürür ve

morbiditesini artırır. Mangane eksikliği, kondrosit çoğalmasını ve farklılaşmasını engelleyerek kanatlılarda tibial diskondroplazisine neden olur (Wang ve ark., 2021). Düşük mangane rasyonu ile beslenen civcivlerde sinirsel semptomlar gelişir. Damızlık ve yumurtacı tavukların mangandan eksik beslenmesi yumurta ve kuluçka veriminde azalmaya, ince kabuklu hatta kabuksuz yumurta oluşumuna neden olur (Attia ve ark., 2010; Noetzold ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020; Mondal ve ark., 2021). Ruminantlarda mangane eksikliğiyle ilişkili bozukluklar dilin titremesi, genel ataksi ve kas titremeleridir (Karatzias ve ark., 1995; Binev, 2022). Mangane eksikliği genç hayvanlarda büyüme ve üremede bozulmaya, düzensiz östrus döngülerine, düşük gebelik oranına, abortlara ve iskelet anormalliklerine neden olur (Brown ve Casillas, 1986; Bhalakiya ve ark., 2019).

Mangane, kemiğin organik matrisinin mukopolisakkaritinin üretimi için gereklidir. Mangane yetmezliği hayvanların iskelet gelişimini olumsuz etkiler. Rasyonlarında düşük düzeyde mangane bulunan hayvanlarda gelişme geriliği, kısa kemik ve malforme kemik oluşumu şekillenir. Mangane ruminantların büyüme ve üreme performansı için gereklidir (Hansen ve ark., 2006; Singh ve ark., 2019; Verma ve ark., 2020). Hayvanlarda mangane eksikliği, büyüme değişiklikleri, iskelet anormallikleri, üreme bozuklukları, ataksi, lipit ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları gibi çeşitli olumsuz etkilere yol açabilir (Christianson ve ark., 1989; Hansen ve ark., 2006; Radwinska ve Zarczynska, K. 2014; Shahapure ve Kekan, 2014; Spears, 2019).

7. Mangane fazlalığının hayvan sağlığındaki etkileri

Ağızdan tüketildiğinde mangane hayvanlardaki en az toksik minerallerden biridir. Bunun nedeni, bağırsaktan emilim oranının düşük olması ve karaciğerin safra yoluyla mangane dışarı atma kapasitesinin yüksek olmasıdır (Spears, 2019). Mangane bakımından zengin toprakların olduğu bölgelerde otlayan genç sığır ve koyunlarda spesifik bir enzootik jeofaji formu gelişir. Tedavi edilmeyen vakalarda şiddetli subakut / kronik kolanjiyohepatit ve sarılık görülür ve yüksek ölüm oranıyla sonuçlanır (Neser ve ark., 1997). Mangane fazlalığı hayvanlarda yem alımının azalmasına, iştahın azalmasına, büyümenin yavaşlamasına, anemiye, uyuşukluğa ve aborta neden olur (Symonds ve Hall, 1983; Black ve ark., 1985; Hansen ve ark., 2008). Aşırı

mangan uygulamasının tavuk serebrumunda ve embriyonik nörositlerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Yüksek düzeyde manganla beslenen keçilerin hepatositlerinde nekroz şekillendiği ve beyin dokularında apoptozun aktive olduğu saptanmıştır (Xiang ve ark., 2022). Mangan maruziyetinin, antioksidan savunma enzim sistemlerini, lipit peroksidasyonunu ve apoptozu değiştirerek kanatlıların bağışıklık sisteminde oksidatif hasara yol açtığı gözlenmiştir (Liu ve ark., 2013). Beagle köpeklerinin mangan klorür ile akut tedavisinin ciddi hepatotoksisiteye ve taşikardi ile birlikte hipotansiyona neden olduğu ve bu köpeklerin manganın toksik etkilerine karşı çok duyarlı oldukları bildirilmiştir (Khan ve ark., 1997). Mangan zehirlenmesinin horozlarda doza bağımlı olarak miyoid hücrelere, spermatozidlere ve sertoli hücrelerine zarar verdiği rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2023). Güncel bir çalışmada, iki köpekte mangan içeren eklem takviyesini kazara yutmaları sonucunda manganez toksikozuna bağlı olarak akut karaciğer hasarı geliştiği rapor edilmiştir (Wolf ve ark., 2023).

8. Sonuç

Mangan, insanların ve hayvanların sağlıklı beslenmelerinde, büyümelerinde, gelişmelerinde, üretkenliklerinde ve sağlıklarının korunmasında önemli görevler üstlenen bir elementtir. Yer kabuğunda yaygın olarak bulunan mangan insanlar, hayvanlar ve bitkiler için esansiyeldir. Mangan hayvansal gıdalarda, tahıl, baklagil, meyve, sebze, kuruyemiş, çay gibi bitkisel ürünlerde bol miktarda bulunur. Organizmada gerçekleşen birçok biyokimyasal reaksiyonu katalizleyen enzimlerin kofaktörü olması manganın yaşamsal önemini gösterir. Mangan, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının sürdürülmesine, kan glukozunun regülasyonuna, hücrel enerjinin üretimine, kemik gelişimine, sindirim faaliyetlerine ve üreme fonksiyonlarına katkılar sunar. Mangan, hayvansal organizmada hücrel süreçlerde üretilen süperoksit radikalini, daha az zararlı hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürücü etkisiyle organizmayı oksidanların zararlı etkisinden koruyan mangan süperoksit dismutazın yapısında bulunması nedeniyle hayati öneme sahiptir. Mangan, organizmanın enerji dengesinin sağlanmasında temel rol oynayan karbonhidrat ve lipit metabolizmasında, kalsiyum emiliminde görev alır. Biyokimyasal etkileri nedeniyle düzenli ekzojen mangan alımı hayvansal organizma için kaçınılmazdır. Organizma tarafından ihtiyaç duyulan düzeyde

mangan alınmaması insanlarda karbonhidrat ve lipit metabolizmasının işleyişinin bozulmasına yol açar. Mangan eksikliğinin iskelet ve sinir sistemi bozuklukları, infertilite ve nöropatoloji ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Manganın eksikliği kadar fazlalığı da insanların sağlığını tehdit eder. Çocukluk çağında çevresel mangan maruziyeti nörogelişimsel bozukluklarla seyredir. Okul çağındaki çocuklarda yüksek mangan düzeylerinin bilişsel performansta azalmaya neden olduğu saptanmıştır. İnsanların yüksek düzeyde mangana maruziyetlerinin başlıca nedeni mesleki faaliyetlerdir. Aşırı düzeyde mangan içeren içme sularının tüketilmesi de mangan maruziyeti bozukluklarına zemin hazırlar. Mangana bağlı gelişen parkinsonizm tablosu olan manganizm yüksek çevresel mangan maruziyetinin oluşturduğu Parkinson hastalığı benzeri semptomlarla karakterizedir. Manganizm erken dönemde reverzibl iken geç dönemde irreverzibldir.

Hayvanlar da insanlar gibi günlük olarak mangana ihtiyaç duyarlar. Hayvanların büyümesinde, gelişmesinde, verimliliğinde ve enfeksiyonlara karşı direncinde mangan önemli bir rol oynar. Mangan yetersizliğinden en fazla etkilenen hayvan türü kanatlılardır. Kanatlılarda mangan yetmezliği tibial diskondroplaziye neden olarak yürüme güçlüğüne, yemliğe ve suluğa ulaşmada zorluğa, yem alımının azalmasına ve buna bağlı olarak canlı ağırlık kaybı sonucunda kanatlı sektörü için ekonomik kayıplara yol açar. Yumurtacı tavuklarda kuluçka veriminde ve yumurta kalitesinde azalma da mangan eksikliği sonucunda gelişen bozukluklardır. Kanatlılar mangan yetmezliğine en duyarlı tür olsa da diğer hayvan türleri de mangan yetmezliğinden etkilenir. Mangan yetmezliği olan genç hayvanlarda iskelet sistemi bozuklukları gelişerek büyüme yavaşlar. Yetişkin hayvanlarda mangan yetmezliği üreme sorunları ve abortlar ile karakterizedir. Tüm bu etkileri nedeniyle mangan hayvansal üretim için önemli bir elementtir. Mangan yetmezliği kadar aşırı mangan alımı da hayvanların sağlığı üzerinde olumsuz etkiler sergiler. Hayvanlarda mangan toksikasyonu nadir görülmekle birlikte ciddi hayati olumsuzluklara yol açar. İmmun sistem ve sinir sistemi bozuklukları başta olmak üzere karaciğer hasarı mangan maruziyetinin neden olduğu olumsuzluklardır. Mangan hayvanların sağlığının sürdürülmesinde yeterli ve dengeli alınması gereken bir elementtir.

8. KAYNAKLAR

- Aschner, J. L., & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular aspects of medicine*, 26(4-5), 353-362.
- Attia, Y. A., Qota, E. M., Bovera, F., Tag El-Din, A. E., & Mansour, S. A. (2010). Effect of amount and source of manganese and/or phytase supplementation on productive and reproductive performance and some physiological traits of dual purpose cross-bred hens in the tropics. *British poultry science*, 51(2), 235-245.
- Avila, D. S., Puntel, R. L., & Aschner, M. (2013). Manganese in health and disease. *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, 199-227.
- Bhalakiya, N., Haque, N., Patel, P., & Joshi, P. (2019). Role of trace minerals in animal production and reproduction. *International journal of livestock research*, 9(9), 1-12.
- Binev, R. (2022). Tongue rolling stereotypy in cattle-etiological, epidemiological and clinical investigations. *Bulgarian journal of veterinary medicine*, 25(1).
- Black, J. R., Ammerman, C. B., & Henry, P. R. (1985). Effects of high dietary manganese as manganese oxide or manganese carbonate in sheep. *Journal of animal science*, 60(3), 861-866.
- Bowler, R. M., Gysens, S., Diamond, E., Nakagawa, S., Drezgic, M., & Roels, H. A. (2006). Manganese exposure: neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders. *Neurotoxicology*, 27(3), 315-326.
- Brown, M. A., & Casillas, E. R. (1986). Manganese and manganese-ATP interactions with bovine sperm adenylate cyclase. *Archives of biochemistry and biophysics*, 244(2), 719-726.
- Buchman AR. Manganese. In: A. Catharine Ross BC, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, Thomas R. Ziegler ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:238-44.
- Chen, D., Liang, J., Jiang, C., Wu, D., Huang, B., Teng, X., & Tang, Y. (2023). Mitochondrion participated in effect mechanism of manganese

- poisoning on heat shock protein and ultrastructure of testes in chickens. *Biological trace element research*, 201(3), 1432–1441.
- Chen, P., Chakraborty, S., Mukhopadhyay, S., Lee, E., Paoliello, M. M., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2015). Manganese homeostasis in the nervous system. *Journal of neurochemistry*, 134(4), 601–610.
- Christianson, S. L., Peo Jr, E. R., & Lewis, A. J. (1989). Effects of dietary manganese levels on reproductive performance of sows. *Journal of animal science*, 67(Suppl 1), 251–252.
- Dobson, A. W., Erikson, K. M., & Aschner, M. (2004). Manganese neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1012(1), 115–128.
- Du, K., Liu, M., Pan, Y., Zhong, X., & Wei, M. (2017). Association of serum manganese levels with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 9(3), 231.
- Erikson, K. M., & Aschner, M. (2019). Manganese: its role in disease and health. *Essential Metals in Medicine: Therapeutic use and toxicity of metal ions in the clinic*, 19, 253–266.
- Finley, J. W., Penland, J. G., Pettit, R. E., & Davis, C. D. (2003). Dietary manganese intake and type of lipid do not affect clinical or neuropsychological measures in healthy young women. *The Journal of nutrition*, 133(9), 2849–2856.
- Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson, E. L., Kortsha, G. X., Brown, G. G., & Richardson, R. J. (1997). Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 48(3), 650–658.
- Haase, H. (2018). Innate immune cells speak manganese. *Immunity*, 48(4), 616–618.
- Hansen, S. L., Ashwell, M. S., Legleiter, L. R., Fry, R. S., Lloyd, K. E., & Spears, J. W. (2008). The addition of high manganese to a copper-deficient diet further depresses copper status and growth of cattle. *British journal of nutrition*, 101(7), 1068–1078.
- Hansen, S. L., Spears, J. W., Lloyd, K. E., & Whisnant, C. S. (2006). Feeding a low manganese diet to heifers during gestation impairs fetal growth and development. *Journal of dairy science*, 89(11), 4305–4311.

- Haynes, W. M. (Ed.). (2014). CRC handbook of chemistry and physics. CRC press.
- Horning, K. J., Caito, S. W., Tipps, K. G., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2015). Manganese is essential for neuronal health. *Annual review of nutrition*, 35, 71-108.
- Jiang, Y. M., Mo, X. A., Du, F. Q., Fu, X., Zhu, X. Y., Gao, H. Y., ... & Zheng, W. (2006). Effective treatment of manganese-induced occupational Parkinsonism with p-aminosalicylic acid: a case of 17-year follow-up study. *Journal of occupational and environmental medicine/american college of occupational and environmental medicine*, 48(6), 644.
- Karatzias, H., N. Roubies, Z. Polizopoulo & A. Papasteriades, 1995. Tongue play and manganese deficiency in dairy cattle. *Deutsche tierärztliche wochenschrift*, 102, 352–353.
- Karki, P., Lee, E., & Aschner, M. (2013). Manganese neurotoxicity: a focus on glutamate transporters. *Annals of occupational and environmental medicine*, 25(1), 1-5.
- Khan, K. N., Andress, J. M., & Smith, P. F. (1997). Toxicity of subacute intravenous manganese chloride administration in beagle dogs. *Toxicologic pathology*, 25(4), 344-350.
- Kondakis, X. G., Makris, N., Leotsinidis, M., Prinou, M., & Papapetropoulos, T. (1989). Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Archives of environmental health: an international journal*, 44(3), 175-178.
- Lewerenz, J., & Maher, P. (2015). Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence?. *Frontiers in neuroscience*, 9, 469.
- Li, S., Lin, Y., Lu, L., Xi, L., Wang, Z., Hao, S., & Luo, X. (2011). An estimation of the manganese requirement for broilers from 1 to 21 days of age. *Biological trace element research*, 143, 939–948.
- Lide, D. R. (Ed.). (2004). CRC handbook of chemistry and physics (Vol. 85). CRC press.
- Liu, X. F., Li, Z. P., Tie, F., Liu, N., Zhang, Z. W., & Xu, S. W. (2013). Effects of manganese-toxicity on immune-related organs of cocks. *Chemosphere*, 90(7), 2085–2100.

- Martinez-Finley, E. J., Gavin, C. E., Aschner, M., & Gunter, T. E. (2013). Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *free radical biology and medicine*, 62, 65-75.
- Mondal, S., Roy, B., Biswas, P., Rana, T., Kar, I., & Das, S. (2021). Influence of dietary zinc and manganese chelate on productive and reproductive performance of layer chicken. *Indian journal of animal health*, 2.
- Myers, J. E., Thompson, M. L., Ramushu, S., Young, T., Jeebhay, M. F., London, L., & Rees, D. J. (2003). The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology*, 24(6), 885-894.
- Neser, J. A., De Vries, M. A., De Vries, M., Van der Merwe, A. J., Looock, A. H., Smith, H. J. C., & Elsenbroek, J. H. (1997). The possible role of manganese poisoning in enzootic geophagia and hepatitis of calves and lambs: To the editor. *Journal of the South African Veterinary Association*, 68(1), 4-6.
- Nielsen FH. Manganese, Molybdenum, Boron, Chromium, and Other Trace Elements. In: John W. Erdman Jr. IAM, Steven H. Zeisel, ed. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: Wiley-Blackwell; 2012:586-607.
- Noetzold, T. L., Vieira, S. L., Favero, A., Horn, R. M., Silva, C. M., & Martins, G. B. (2020). Manganese requirements of broiler breeder hens. *Poultry science*, 99(11), 5814-5826.
- NRC. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. Washington: National Academy Press; 2001.
- Ono, K., Komai, K., & Yamada, M. (2002). Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *Journal of the neurological sciences*, 199(1-2), 93-96.
- Peres, T. V., Schettinger, M. R. C., Chen, P., Carvalho, F., Avila, D. S., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2016). Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC pharmacology and toxicology*, 17, 1-20.
- Radwinska, J., & Zarczynska, K. (2014). Effects of mineral deficiency on the health of young ruminants. *Journal of elementology*, 19(3).
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Peroni, G., Infantino, V., Gasparri, C., Iannello, G., & Tartara, A. (2021). Essentiality of manganese for bone

- health: An overview and update. *Natural product communications*, 16(5), 1934578X211016649.
- Rybicki, B. A., Johnson, C. C., Uman, J., & Gorell, J. M. (1993). Parkinson's disease mortality and the industrial use of heavy metals in Michigan. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 8(1), 87–92.
- Shahapure, S. N., & Kekan, P. M. (2014). Status of trace elements during oestrus cycle in regular and repeat breeding red kandhari cows. *Indian journal of field veterinarians (The)*, 9(4), 43-45.
- Singh, H., Singhal, S., Phogat, J. B., Jan, M. H., Singh, N., & Singh, P. (2019). Dynamics of selected trace minerals during estrus induction in anestrus Sahiwal cattle. *Journal of animal research*, 9(6), 843-848.
- Spears, J. W. (2019). Boron, chromium, manganese, and nickel in agricultural animal production. *Biological trace element research*, 188(1), 35–44.
- Studer, J. M., Schweer, W. P., Gabler, N. K., & Ross, J. W. (2022). Functions of manganese in reproduction. *Animal reproduction science*, 238, 106924.
- Symonds, H. W., & Hall, E. D. (1983). Acute manganese toxicity and the absorption and biliary excretion of manganese in cattle. *Research in veterinary science*, 35(1), 5-13.
- Underwood EJ, Suttle NF. *The Mineral Nutrition of Livestock*, 3rd edition ed. Wallingford: CABI; 1999.
- Verma, R., Biswal, J., Kennady, V., & Rahman, H. (2020). Impacts of Vitamins and Minerals in Animal Reproduction. *Current trends in veterinary and dairy research*, 1(1).
- Vigh, A., Criste, A. D., Corcionivoschi, N., & Gerard, C. (2023). Ruminant Trace Minerals Deficiency and the Potential Link Between the Source and Rumen Interaction. A Review.
- Wang, C. Y., Xia, W. H., Wang, L., & Wang, Z. Y. (2021). Manganese deficiency induces avian tibial dyschondroplasia by inhibiting chondrocyte proliferation and differentiation. *Research in veterinary science*, 140, 164-170.
- Wolf, J., Hoffman, L., & Southern, C. (2023). Successful Management of Severe Manganese Toxicosis in Two Dogs. *Journal of the american animal hospital association*, 59(3), 152-157.

- Wood, R. J. (2009). Manganese and birth outcome. *Nutrition reviews*, 67(7), 416-420.
- Xiang, Y., Wang, L., Wei, Y., Zhang, H., & Emu, Q. (2022). Excessive manganese alters serum biochemical indices, induces histopathological alterations, and activates apoptosis in liver and cerebrum of Jianzhou Da'er goat (*Capra hircus*). *Comparative biochemistry and physiology part c: toxicology & pharmacology*, 252, 109241.
- Ye, Q., Park, J. E., Gugnani, K., Betharia, S., Pino-Figueroa, A., & Kim, J. (2017). Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. *Metallomics*, 9(8), 1028-1046.
- Zhang, K., Zhu, Y., Wang, X., Zhao, X., Li, S., & Teng, X. (2017). Excess manganese-induced apoptosis in chicken cerebrums and embryonic neurocytes. *Biological trace element research*, 180, 297–305.
- Zhang, Y. N., Wang, S., Huang, X. B., Li, K. C., Chen, W., Ruan, D., & Zheng, C. T. (2020). Estimation of dietary manganese requirement for laying duck breeders: effects on productive and reproductive performance, egg quality, tibial characteristics, and serum biochemical and antioxidant indices. *Poultry science*, 99(11), 5752-5762.
- Zota, A. R., Ettinger, A. S., Bouchard, M., Amarasiriwardena, C. J., Schwartz, J., Hu, H., & Wright, R. O. (2009). Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 20(3), 367.

BÖLÜM 13

NİKEL

Öğr. Gör. Dr. Elif APAYDIN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431582>

¹Giresun Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Giresun, Türkiye.
elif.apaydin@giresun.edu.tr_Orcid ID: 0000-0001-6102-7571

1. GİRİŞ

Nikel 1751 yılında İsveçli kimyager Baron Axel Fredrik Cronstedt tarafından keşfedilmiştir, 73 sene sonra kullanılmaya başlanmış ve ilk metalürjik tesis 1824'de Avusturyan Gersdorff tarafından kurulmuştur. Ancak, nikel endüstrisinin gelişmesi ve nikelin diğer metaller arasındaki yerini alabilmesi 1865' de Garnier tarafından Yeni Kaledonyada'ki önemli yatakların bulunmasından sonra olmuş ve bugün nikel bütün endüstri sahalarında demirden sonra en çok kullanılan metal haline gelmiştir.

Nikel atom numarası 28, atom ağırlığı 58.6934 g/mol olup [Ar] 3d⁸ 4s² elektron dizilimine sahip bir geçiş metali olup, periyodik tabloda demir, kobalt, paladyum, platin ve diğer beş element ile birlikte VIII B grubunda yer alır. Ergime noktası 1455 °C, Kaynama noktası 2913 °C' dir. Nikel her yerde mevcut olmasına rağmen birçok organizmanın işlevi için hayati önem taşır, Nikel, beslenme açısından gerekli bir eser elementtir. Nikel ve nikel bileşikleri birçok endüstriyel ve ticari kullanım ve ilerleme sanayileşme, ekosistemlere kirlenici emisyonlarının artmasına neden olmuştur (Scott-Fordsmann, 1997; Haber ve ark. 2000).

Nikel, dünyada en çok bulunan 24. elementken, ağırlık olarak en bol bulunan 5. elementtir. Yerkabuğunun bileşiminin yaklaşık %3' ünü oluşturur. Yeryüzünde; demir, oksijen, magnezyum ve silikondan sonra gelir. Nikel, çeşitli mineral formlarında bulunabilen ve doğal olarak oluşan bir elementtir. Geçiş metali serisinin bir üyesi olarak dirençlidir, hava, su ve alkali korozyonuna karşı dayanıklıdır ancak seyreltik oksitleyici asitler içinde kolayca çözünür. Doğal nikel beş kararlı izotop karışımıdır; diğer on dokuz kararsız izotop bilinmemektedir. Birkaç farklı oksidasyon durumlarında bulunabilmesine rağmen, çevresel koşullar altında yaygın oksidasyon durumu Ni(II), yani +2 değerlik durumundaki nikelidir, daha az sıklıkla diğer değerliklere (-1, +1, +3 ve +4) de rastlanır (Clayton ve Clayton, 1994; Kitaura ve ark., 2003; Cavani, 2005; ve ark., 1989).

2.1. Nikelin kullanım alanları

Nikel ve nikel bileşiklerin birçok endüstriyel ve ticari kullanım alanları vardır. Nikelin çoğu, yüksek korozyon ve sıcaklık direncine sahip paslanmaz

çelik ve diğer nikel alaşımlarının üretiminde kullanılır. Nikel metal ve alaşımları metalürji, özellikle katalizör ve pigmentler şeklinde kimya ve gıda endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. En büyük ticari öneme sahip nikel tuzları; nikel klorür, nikel sülfat, nikel nitrat, nikel karbonat, nikel hidroksit, nikel asetat ve oksitir (Grandjean, 1984; Clarkson, 1988). Havada, suda, toprakta ve biyolojik materyalde bulunur. Atmosferik nikel seviyelerinin doğal kaynakları arasında kayaların ve toprakların ayrışmasından kaynaklanan rüzgarla savrulan tozlar, volkanik emisyonlar, orman yangınları ve bitki örtüsü yer almaktadır. Nikel, kömür, mazot ve fuel oilin yanması, atık ve kanalizasyonun yakılması ve çeşitli kaynaklar sonucunda havaya karışır (Clayton ve Clayton, 1994; Grandjean, 1984; Clarkson, 1988; Environmental Health Criteria 108, 1991; Vonburg, 1997; Mielke, 2000).

Günümüzde nikel; kara, hava, deniz ulaşım alanında, inşaat ve mimari uygulamalarda, çeşitli tıbbi cihaz ve sistemlerde, metal para imalatında ve bunlar gibi yaklaşık 300 bin ürün çeşitinde yer almaktadır. Bilgisayar ve cep telefonunda, elektronik ürünlerde, CD ve DVD'lerde, nikel-kadmiyum pillerinin yapımında, batarya ve yakıt hücrelerinde, atık su arıtma tesislerinde, mutfak eşyalarında, sıvı yağların ve sabunun katılaştırılmasında, su armatürlerinde, seramik malzemelerde emaye ile demir arasında bağlayıcı olarak, top- mermi gibi teçhizatlarda, deniz suyu taşıma boru ve sistemlerinde, hava alanları terminal gibi birçok yerde hayatı kolaylaştıran ürünlerde önemli bir bileşendir. Hurda ürünlerden geri dönüşüm yöntemleri ile de nikel üretimi yapılmaktadır. 2016 yılında ABD'de tüketilen nikelin % 43'ü (90.000 ton) hurda nikelden geri kazanım yöntemi ile elde edilmiştir. Rüzgâr ve güneş enerjisi gibi yenilenebilir santrallerinde, atık gazların filtre edilmesinde, nükleer enerji gibi ileri teknoloji ürünü enerji çözümlerinde de kullanılan önemli bir elementtir. Türkiye 'de en büyük nikel yatakları Manisa-Turgutlu-Çaldağ, Manisa-Gördes ve Eskişehir- Mihaliççik-Yunus Emre bölgelerinde yer alır. Buralarda tesisler kurulu olup, çalışmalar devam etmektedir (Çağatay ve ark., 1981).

Nikelin insanlar için faydalı olduğu bir diğer alan da sağlıktır. Kalp-damar hastalıklarında stent yapımında kullanılmaktadır. Akıllı metaller olarak adlandırılan ve deformasyona uğrasa dahi eski haline kolayca dönebilen bu

alaşımların önemli özellikleri nikel ile bağlıdır. Diş veya ortopedik implantlar nikelin kullanıldığı önemli alanlardandır.

2.2. Nikel kaynakları

Nikelin kaynaklarına göre bulunma yerleri ve miktarı araştırılmıştır. Bu araştırmalara göre nikel ile ilgili havada bulunuşu şöyledir; Ortam havasındaki nikel konsantrasyonları değişiklik gösterir ve sanayileşmiş alanlarda en yüksek değerlerdedir. Havadaki nikelin tipik ortalama seviyeleri şöyledir: $0,00001-0,003 \mu\text{g}/\text{m}^3$, metalürji endüstrisi olmayan kentsel alanlarda $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ değerlerindedir. İşçilerin maruz kaldığı nikel formu, nikelin kullanıldığı çeşitli endüstrilerde farklılık gösterir ve inhalasyon veya dermal temas yoluyla gerçekleşir (inhalasyon birincil maruziyet yoludur), endüstriyel hijyen uygulamalarının zayıf olduğu yerlerde ise yutma ile olur (Clayton ve Clayton, 1994; Chang, 1996). Risk altındaki çeşitli işyerlerinde (döküm, kaynak, pil üretimi vb.) yapılan birçok ölçüm, mesleki konsantrasyonların m^3 hava başına mikrogramdan miligram nikel kadar geniş bir aralıkta değişebileceğini ortaya koymuştur (Bencko, 1983).

Suda; İçme suyu genellikle $10 \mu\text{g}/\text{L}$ 'den daha az konsantrasyonlarda nikel içerir. Günlük $5-10 \mu\text{g Ni}/\text{L}$ seviyesi varsayılan $1,5$ litre su alımında, yetişkinler için sudan günlük ortalama nikel alımı $7,5$ ila $15,0 \mu\text{g}$ arasında olacaktır. ABD'de kayda geçen verilerde, test edilen 2053 içme suyu örneğinin % 97'sinde nikel bulunmuş ve örneklerin % 80' inin $10 \mu\text{g}/\text{L}$ 'den daha az olmakla beraber tüm içme suyu örneklerinde nikel konsantrasyonlarının $20 \mu\text{g}/\text{L}$ 'nin altında olduğu ortaya konulmuştur. İstisna olarak sadece nikel cevheri madenciliği yapılan bölgelerde $200 \mu\text{g}/\text{L}$ 'ye kadar yüksek değerler kaydedilmiştir. Polonya'da sanayiden etkilenen bir bölgeden toplanan (Stalowa Wola bölgesi) içme suyundan alınan 80 örnekte ortalama Ni içeriği $17 \mu\text{g}/\text{L}$ ve çoğu analiz edilen su numuneleri izin verilen $20 \mu\text{g}/\text{L}$ 'dir (Bennett, 1982). Soğuk ve sıcak sudaki Ni konsantrasyonu boruların kalitesine bağlıdır. Metal borular söz konusu olduğunda, sıcak sudaki Ni seviyesi soğuk suya göre daha düşüktür. Ancak, PVC borular kullanıldığında konsantrasyonlar bunun tam tersi olur (Rudzki, 2000). Nikel biyotada, özellikle de su kirliliğinin hassas biyo göstergeleri olan fitoplanktonlarda veya diğer su bitkilerinde kolayca birikir (Nriagu ve Pacyna, 1988; Barańkiewicz ve

Siepak, 1999). Yağış seviyeleri uzun süre izlendiğinde ve yıl boyunca ortalama 0,9 mg/m²/yıl olarak kayda geçtiğinde Ni' in tatlı su havzalarındaki biyolojik sistemler için tehlikeli olabileceği rapor edilmiştir (Kashulin ve ark., 2001). Genel olarak, deniz suyunda nikel 0,1-0,5 µg/L konsantrasyonları arasında bulunur (Vonburg, 1997; Bencko, 1983, Szefer, 2002).

Toprakta; nikel genel olarak toprak profilinde diğer metallerle eşit dağılım sergilerken endüstriyel ve tarımsal faaliyetlerden kaynaklı yüzeylerde birikim olur. Nikel, şehirlerin yakınındaki arazilerde, endüstriyel alanlarda ve hatta kanalizasyon çamuru gibi atık alan tarım arazilerinde büyük bir sorun teşkil edebilir. Topraktaki içeriği 3-1000 mg/kg gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (Vonburg, 1997). Nikel toprakta çeşitli şekillerde bulunabilir: inorganik kristal mineraller veya çökelti halinde, organik katyon yüzeylerinde veya inorganik katyon değişim yüzeylerinde; kompleksleşmiş veya adsorbe edilmiş halde ve sulu toprak çözeltilerde çözülmüş haldedir (Bennett, 1982; Scott-Fordsmand, 1997).

Yiyeceklerde; Gıda maddelerindeki nikel seviyeleri genellikle 0,1 mg/kg'dan az olmakla birlikte 0,1-0,5 mg/kg arasında değişmektedir. Birkaç gıdada nikel üretim sürecinde elde edilmiş olabilir, ancak çoğunda doğal olarak oluştuğu görülmektedir (Solomon ve ark., 1982). Paslanmaz çelikten yapılmış gıda işleme ekipmanlarındaki nikel içeren alaşımlardan sızma, unun öğütülmesi, katı ve sıvı yağların nikel katalizörleriyle hidrojenlenmesi gibi gıda işleme yöntemleri gıda maddelerinde nikel seviyesine etki etmektedir. (Clarkson, 1988; Vonburg, 1997). Zengin nikel kaynakları arasında yulaf ezmesi, kuru fasulye ve bezelye, fındık, bitter çikolata ve soya ürünleri yer almaktadır ve bu ürünlerin daha fazla miktarda tüketilmesi nikel alımını 900 µg/kişi/gün veya daha fazlasına çıkarabilir (Flyvholm ve ark., 1984). Dağınık çalışmalar nikelin diyetle alımının oldukça değişken olduğunu göstermektedir, ancak bu metalin gıdalardan tipik günlük alımı çoğu ülkede 100-300 µg/gün arasında değişmektedir (Collery ve ark., 1996). Bazı sebze ve meyvelerdeki nikel seviyeleri, bazı kahvelerde ve çekirdeklerinde, çay yapraklarında, bal ve şekerleme ürünlerinde standart limitler dahilindedir (Bulińsk ve Błoniarz, 1998).

3. Nikelin İnsan Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi

3.1. Emilimi

Takviye gıda olarak alımı, mide boşalması ve bağırsak peristaltizmi nikelin biyoyararlanımı açısından büyük önem taşımaktadır, çünkü alınan nikelin emilimi gıda veya suyla birlikte yiyecek olarak alındığında daha düşüktür. Midede gıda bulunması nikel tuzlarının biyoyararlanımını önemli ölçüde değiştirir. Nikelin emilimi; gıda miktarından, bağırsağın asiditesinden, nikeli bağlayabilen (suda çözünen ve aç karnına alınan nikele kıyasla çok daha az kullanılabilir hale getiren diyet bileşenlerinden muhtemelen fosfat, fitat, lifler ve benzer bağlayıcı metal iyonu) bileşenlerin varlığından etkilenir. Özellikle demir, magnezyum, çinko ve kalsiyum gibi diğer minerallerin seviyeleri bağırsaktan nikel emilimini değiştirebilir. Nikelin gıda bileşenlerine bağlanması pH' ya bağlı olabilir ve dolayısıyla gıda alımı ile nikel alımı arasındaki zaman aralığı da emilimi etkileyen faktörlerdendir (Nielsen ve ark., 1999; Sunderman, 1989).

Gıda alımı, mide boşalması ve bağırsak peristaltizmi nikelin biyoyararlanımı açısından büyük önem taşımaktadır, çünkü alınan nikelin emilimi gıda veya suyla birlikte yemekle birlikte verildiğinde daha düşüktür. Midede gıda bulunması nikel tuzlarının biyoyararlanımını önemli ölçüde değiştirir (Leszczyńsk ve Gambuś, 2000; Marzec, 1998). Emilim, gıda miktarından, bağırsağın asiditesinden ve nikeli bağlayabilen ve suda çözülmüş ve aç karnına alınan nikele göre emilim için çok daha az kullanılabilir hale getiren diyet bileşenlerinin, muhtemelen fosfat, fitat, lifler ve benzer metal iyonu bağlayıcı bileşenlerin varlığından etkilenir. Nikelin gıda bileşenlerine bağlanması da pH'a bağlı olabilir ve dolayısıyla gıda alımı ile nikel alımı arasındaki zaman aralığına bağlı olabilir.

3.2. Maruziyet ve Toksikitesi

Nikel metabolizması çeşitli kimyasal formlara dönüşümü ve çeşitli ligandlara bağlanmayı içerir. Nikelin organ dağılımı birçok araştırmacı tarafından belgelenmiştir. Maruziyet yolu, nikel bileşiklerinin çözünlüğü ve dağılımda farklılıklar meydana gelse de, nikel kaynaklı sistemik toksisite için birincil hedef organlardır, inhalasyon maruziyeti için akciğerler ve üst

solunum yoludur ve oral maruziyet için hedef organ böbrektir. Diğer hedef organlar arasında kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi ve kan bulunmaktadır (Nielsen ve ark., 1999). Nikelin toksik işlevleri muhtemelen öncelikle enzimler ve proteinlerdeki diğer metal iyonlarının yerini alma veya enzimler ve nükleik asitler gibi O-, S- ve N atomları içeren hücresel bileşiklere bağlanma yeteneğinden kaynaklanır ve bunlar daha sonra inhibe edilir. Nikel maruziyetinde mesleki olmayan kaynak olarak, tütün kullanımı da göz ardı edilemeyecek bir faktördür. Solunan her bir sigaranın nikel gaz fazında 1,1 ila 3,1 µg miktarında ve yaklaşık %10-20 oranında nikel içerdiği tahmin edilmektedir. Nikelin immünotoksik olduğu, immünolojik yanıtta yer alan tüm spesifik tiplerin aktivitesini değiştirerek kontakt dermatit veya astıma neden olduğu gösterilmiştir (Jensen ve ark., 2003).

Sağlık alanında nikelin; alerjik deri reaksiyonlarının en yaygın nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (Gawkrodger, 2000). Polonyada' ki bir araştırmada genel nüfus içinde kadınların yaklaşık %8-10' u ve erkeklerin %1-2' si nikel karşı duyarlılık göstermektedir 58-59. Kadınlarda %10-30 erkeklerde %1-3 nikel hassasiyet reaksiyonları bildirilmiştir (Jensen ve ark., 2003). Nikel, Fisher tarafından kadınlarda alerjik kontak dermatitin sebeplerinden biri olarak gösterilmiştir (Fisher, 1983). 1889' da Goldman nikel bileşiklerine hassasiyetle karakterize ilk nikel dermatit vakasını rapor etmiştir (Goldman, 1933). Ni alerjisinin ağız içi klinik bulguları ve semptomları; yanma hissi, dişeti büyümesi, ortodontik alerjik reaksiyonlardan dudakta deskuamasyon, eritema multiforme, periodontitis, hafiften şiddetli eriteme uzanan stomatit, papüller ağız çevresi döküntüleri, tat kaybı veya metalik tat hissi, dilde uyuşukluk, ağrı olabilir (Shelley, 1981; Lamster ve ark., 1987; Starkjaer ve Menne, 1990; Bruce ve Hall, 1995; Lindsten ve Kuroi, 1997; Cohen ve Cohen, 1998; Janson ve ark., 1998). Nikel dermatiti ellerde ve cildin nikel ile temas eden diğer bölgelerinde döküntü, egzama ve likenleşmeye neden olur. Araştırmalara göre, nikelin temas ile tahrişe neden olduğu kabul edilmekle birlikte, birçok çalışma yutulmuş nikelin de hassas insanlarda dermal etkilere neden olduğunu göstermiştir (Gawkrodger ve ark., 2000). Oral nikel maruziyetine bağlı klinik olarak anlamlı sistemik reaksiyonların, özellikle de günlük diyetteki nikel ile bağlı sistemik reaksiyonların varlığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, nikel ile oral yolla maruz

kalmanın nikel duyarlı bireylerde egzamanın patlamasına veya kötüleşmesine neden olabileceğini göstermiştir; ancak doz-yanıt ilişkisi kurmak zordur. Bu çalışmaların çoğunda, kullanılan nikel maruziyet dozu, normal günlük diyetteki nikel içeriğinden oldukça yüksektir (Jensen ve ark., 2003). Aşırı nikel duyarlılığında; astım, konjonktivit, nikel içeren protez ve implantlara karşı enflamatuar reaksiyonlar, nikel bulaşmış sıvı ve ilaçların parenteral olarak verilmesinden sonra sistemik reaksiyonlar görülebilmektedir. Nikele karşı hassasiyet, içme suyundaki nikel içeriğinin izlenmesi gerektiğini ve nikel alerjisi olan kişilerin aç karnına su içerken artan emilimin farkında olmaları gerektiğini vurgulamaktadır (Nielsen ve ark., 1999).

3.3. Karsinojenik Etkisi

Epidemiyolojik araştırmalar ve deneysel çalışmalar, nikel metal tuzlarının ve bazı nikel bileşiklerinin solunduktan sonra son derece güçlü karsinojenler olduğunu, ancak karsinojenik riskin mesleki maruziyet koşullarıyla sınırlı olduğunu göstermiştir (Haber ve ark., 2000; Chang, 1996). Bunların altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır (Chang, 1996; Sunderman ve ark., 1990). Tüm nikel bileşikleri eşit derecede kanserojen değildir, çünkü kanserojen potansiyelleri doğrudan hücrelere girme yetenekleriyle ilgilidir. Bazı suda çözünmeyen nikel bileşikleri güçlü kanserojen aktivite sergilerken, yüksek oranda suda çözünen nikel bileşikleri daha az etki gösterir. Suda çözünmeyen nikel bileşiklerinin yüksek karsinojenik etkisinin nedeni, nikel iyonlarının fagositik süreçler yoluyla hücrelere girebilmesi ve biyoyararlanımları ile ilgilidir (Costa ve Klein, 1999; Dunnick ve ark., 1995, Leszczyńsk ve Gambus, 2000). Sıçanlar nikel zehirlenmesi etkilerine fare, hamster veya tavşanlardan daha duyarlıdır. Bu farklılıkların nedenleri; fagositlerin nikel içeren partikülleri alma ve metabolize etme konusundaki farklı yetenekleri, hayvan vücudunda nikel alımının, taşınmasının, dağılımının ve tutulmasının farklı mekanizma ile işlemesi ve farklı tür ve hayvanlar arasındaki antioksidan sistemlerin kapasitesindeki farklılıklar olabilmektedir (Ragsdale, 2008).

Suda çözünen nikel tuzları hücrelere kolayca girmez. Bu nedenle, bu bileşikler genellikle hayvanlarda kanserojen değildir ve büyük ölçüde güçlü

insan kanserojenleri olarak kabul edilmemiştir, ancak son çalışmalar suda çözünür nikel tuzlarına maruz kalmanın meydana geldiği nikel rafineri alanlarında kanserde bir artış olduğunu öne sürmüştür (Haber ve ark., 2000; Kasprzak ve ark., 2003). Ni^{2+} , muhtemelen mutajenez, kromozom hasarı, Z-DNA oluşumu, DNA eksizyon onarımının inhibisyonu veya epigenetik mekanizmalar yoluyla karsinogenezi başlatabilir (Sunderman ve ark., 1989). Nikel karsinogenezine ilişkin giderek artan literatürün önerdiği gibi, çevresel olarak indüklenen kanserlerdeki ilk olaylar, kanser hücresi seçimine yol açan epigenetik DNA metilasyonu ile gen indüksiyonu ve gen susturmanın bir kombinasyonu olabilir (Sunderman, 1989; Costa ve Klein, 1999). Nikel kaynaklı lipid peroksidasyonu (LPO) gibi oksidatif reaksiyonlar, nikelin hücre ölümüne veya hasarına neden olduğu reaksiyonlardandır. Son zamanlarda yapılan bir dizi çalışma karaciğer, böbrek, akciğer, kemik iliği ve serumda lipid peroksidasyonunun arttığını göstermiş ve bazı organlarda lipid peroksidasyonu için doz-etki ilişkileri gözlemlenmiştir. Lipid peroksidasyonu, Ni-indüklü doku oksidatif stresine katkıda bulunan bir faktör olabilir. Muhtemelen nikel kaynaklı demir birikimi, reaktif oksijen türlerinin oluşumundan ve ardından lipid peroksidasyonunun artmasından doğrudan sorumlu olabilir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, nikel aracılı lipid peroksidasyonu artışının; Haber-Weiss ve Fenton kimyasını (reaksiyonlarını) içeren hidroksil radikalleri tarafından peroksidatif hasarı tetiklediği görülen demir seviyesindeki artışla birlikte hepatik glutatyon peroksidaz seviyesindeki azalmanın bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir (Chen ve ark., 1999; Athar ve ark., 1987). Bunu destekleyen bir çalışma olan Çebi ve Şengül yeni doğum yapmış Türk annelerinin anne sütünde eser elementleri araştırmış olup, anne sütündeki Ni derişimini WHO değerlerine oranla düşük bulmakla beraber ($[Ni]=0,25-4,05$ ng/g), anne sütündeki Fe ve Ni arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuşlardır. Nikel, demir metabolizmasında hayati bir rol oynamaktadır. Artan Ni ve Fe seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, Ni'nin Fe'nin bağırsaktan emilimini kolaylaştıran bir kofaktör olarak hareket etmesinden kaynaklanıyor olabilirken Ni eksikliği hemoglobin ve hematokrit gibi parametrelerde azalma ile ilişkilidir (Forrest ve ark., 1984; Çebi ve Şengül, 2022).

4. Sonuç

Nikelin birçok modern teknolojide ve ortak kullanım nesnelerinde yaygın olarak kullanılması, nikel salınımını-birikimini ve insanların bu metalle temas etme olasılığını arttırmaktadır. Madeni paralar gibi nikel içeren nesnelere, dünya çapında insanları ciddi anlamda etkileyen, göz ardı edilemeyen mesleki sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Nikelin çift yüzlü araştırmalara devam etmeyi gerektirmektedir. Yani insan sağlığı için hem toksik hem de faydalı bir element olarak hareket etmesi, 1900'lerin başında önerilmiştir. Nikelin enzimlerin aktif bölgelerinde bir kofaktör olarak gerekliliği 1975 yılında kabul edilmiş ve o zamandan beri nikelin yüksek organizmalar da dahil olmak üzere tüm yaşam formları üzerindeki etkilerinin moleküler mekanizmalarını tanımlamayı amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte nikel homeostazına yol açan metal iyonuna bağlı gen düzenlemesi ve protein etkileşimlerini içeren olaylar dizisi henüz büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu nedenle, nikelin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin moleküler yönlerinin tam olarak anlaşılması, insan nüfusu için önemli bir etkiye sahip olma potansiyeli, biyoinorganik kimya için önemli bir araştırma alanıdır.

5. Kaynaklar

- Athar, M., Hasan, S. K., Srivastava, R. C. (1987). Evidence for the involvement of hydroxyl radicals in nickel mediated enhancement of lipid peroxidation: implications for nickel carcinogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 147 (3): 1276.
- Baralkiewicz, D., Siepak, J. (1999). Chromium, nickel and cobalt in environmental samples and existing legal norms. *Polish Journal Environmental Studies*, 8 (4): 201.
- Bencko, V. (1983). Nickel: A review of its occupational and environmental toxicology. *Journal of Hygiene Epidemiology Microbiology and Immunology*. 27: 237.
- Bennett, B. G. (1982). Exposure of man to environmental nickel: an exposure commitment assessment. *Science of the Total Environment*, 22 (3): 203.
- Bruce, G. J., Hall, H. B. (1995). Nickel hypersensitivity-related periodontitis. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 12:180-4.
- Buliński, I. R., Wyszogrodzka-Koma, L., Marzec, Z. (1995). Determination of metal levels in cocktails, grape and fruit wine. *Bromatology and Toxicological Chemistry*, 28 (3): 253.
- Buliński I. R., Błoniarczyk J. (1998). Studies on some trace element content (lead, chromium, zinc, manganese, copper, nickel and iron) of instant coffee. *Bromatology and Toxicological Chemistry*, 31 (3), 219.
- Cavani, A. (2005). Breaking tolerance to nickel. *Toxicology*, 209(2): 119.
- Chang L.W. (1996). *Toxicology of Metals*; Lewis Publishers: New York, pp 245-246.
- Chen, C. H. Y., Sheu, J. Y., Lin, T. H. (1999). Oxidative effects of nickel on bone marrow and blood of rats. *Journal of Toxicology Environment Health A.*, 58 (8): 475.
- Clarkson, T. W. (1988). *Biological Monitoring of Toxic Metals*; Plenum Press: New York, pp 265-282.
- Clayton, G. D. & Clayton, F. E. (1994). *Patty's Industrial Hygiene Toxicology*, 4th ed.; A Wiley-Interscience Publication: New York, pp 2157-2173. Colloidal Minerals: Nickel. (1992). Web site: http://www.eagle-min.com/faq/faq_101.htm

- Cohen, L. M., Cohen, J. L. (1998). Erythema multiform associated with contact dermatitis to poison ivy. *Three Cases and Review of Literature Cutis*; 62:139-142.
- Collery, P. H., Corbella J., Domingo J. L., Etienne J.C., Uobet, J. (1996). Metal Ions in Biology and Medicine, vol 4; *John Libbey Eurotext*: Paris, pp 172-174.
- Coogan, T. P., Latta, D. M., Snow, E. T., & Costa, M. (1989). Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 19 (4): 341
- Costa, M., Klein, C. B. (1999). Nickel carcinogenesis, mutation, epigenetics, or selection. *Environmental Health Perspectives*, 107 (9): 438.
- Çağatay, A., Altun, Y., & Arman, B. (1981). Çaldağ (Manisa-Turgutlu) Lateritik Demir, Nikel-Kobalt Yatağının Mineralojisi. *Bulletin of the Mineral Research and Exploration*, 95-96: 1-13.
- Çebi, A., Şengül, Ü. (2022). Toxic metal and trace element status in the breast milk of Turkish new-born mothers. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 74: p. 127066.
- Dunnick, J. K., Elwell M. R., Radovsky A. E., Benson J. M., Hahn F. F., Nikula K. J., Barr E. B., Hobbs C. H. (1995). Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Research*, 55 (22): 5251.
- Environmental Health Criteria 108. (1991). Nickel. WHO, Geneva.
- Fisher, A. A. (1983). Contact Dermatitis. 2 ed. Philadelphia, Lea and Febiger: p.197-224.
- Flyvholm, M. A., Nielsen, G. D., & Andersen, A. (1984). Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 179 (6): 427-431.
- Forrest, H. N., Terrence, R. S., Thomas, G. M., & Thomas, J. Z. (1984). Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic and toxicologic mechanisms in the rat, *Journal of Nutrition*. 114 (7) 1280–1288.
- Gawkrodger, D. J., Lewis, F. M., Shah, M. (2000). Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 43 (1): 31.
- Goldman, L. (1933). Nickel Eczema. *Arch Dermatol Syphilol*, 28: 688-696.

- Grandjean, P. (1984). Human exposure to nickel. *IARC Science Publication*, 53: 469.
- Haber, L. T., Erdreich, L., Diamond, G. L., Maier, A. M., Ratney, R., Zhao, Q., & Dourson, M. L. (2000). Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 31: 210.
- Janson, G. R. P., Dainesi, E. A., Consolaro, A, Woodside, D. G., Freitas, M. R. (1998). Nickel hypersensitivity reaction before, during, and after orthodontic therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*;113:655-60.
- Jensen, C. S., Menne, T., Lisby, S., Kristiansen, J., Veien, N. K. (2003). Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis*, 49 (3): 124.
- Kashulin, N. A., Ratkin, N. E., Dauvalter, V. A., & Lukin, A. A. (2001). Impact of airborne pollution on the drainage area of subarctic lakes and fish. *Chemosphere* 42 (1): 51.
- Kasprzak, K. S., Sunderman, F. W., Salnikow, K. (2003). Nickel carcinogenesis. *Mutation Research*, 533 (1-2): 67.
- Kitaura, H., Nakao, N., Yoshida, N., & Yamada T. (2003). Induced sensitization to nickel in guinea pigs immunized with mycobacteria by injection of purified protein derivative with nickel. *New Microbiologica*, 26(1): 101.
- Lamster, I. B., Kalfus, D. I., Steigerwald, P. J., Chasens, A. I. (1987). Rapid loss of alveolar bone association with nonprecious alloy crowns in two patients with nickel hypersensitivity. *Journal of Periodontol*, 58: 486-492.
- Leszczyński, A. T., Gambuś, F. A. (2000). Study on iron, zinc, copper and nickel intake with food rations of the inhabitants of the buffer zone around steel works in Cracow. *Bromatology and Toxicological Chemistry*. 33 (4): 325.
- Lindsten, R., Kurol, J. (1997). Orthodontic appliances in relation to nickel hypersensitivity: a review. *The Journal of Orofacial Orthopedics*, 58:100-108.

- Marzec, Z. (1998). Evaluation of chromium, nickel and selenium intakes with daily food rations. *Bromatology and Toxicological Chemistry*. 31 (2): 129.
- Mielke, H.W., Gonzales, C.R., Smith, M.K., Mielke, P.W. (2000). Quantities and associations of lead, zinc, cadmium, manganese, chromium, nickel, vanadium, and copper in fresh Mississippi delta alluvium and New Orleans alluvial soils. *Science of the Total Environment*. 246, (2-3): 249.
- Nielsen, G. D., Soderberg, U., Jorgensen, P. J., Templeton, D.M., Rasmussen S. N., Andersen K. E., & Grandjean P. (1999). Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 154: 67.
- Nriagu, J. O., Pacyna, J. M. (1988). Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature*, 333, 134-199.
- Ragsdale, S. W. (2008). Nickel and Its Surprising Impact in Nature. Metal Ions in Life Science, Bd. 2. Herausgegeben von Astrid Sigel, Helmut Sigel und Roland K. O. Sigel. *Angewandte Chemie*, 120(5): 836–837.
- Rudzki, E. (2000). Interpretation of the patch samples. Part I: Metals, rubber and plastic materials. *Alergia*, 3/6, 1 (in Polish).
- Scott-Fordsmand J. J. (1997). Toxicity of nickel to soil organisms in Denmark. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 148: 1.
- Shelley, B. W. (1981). Gingival hyperplasia from dental braces. *Cutis*, 28:149-50.
- Solomons, N.W., Viteri, F., Shuler, T.R., Nielsen F.H. (1982). Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *The Journal of Nutrition*, 112 (1): 39.
- Starkjaer, L., Menné, T. (1990). Nickel allergy and orthodontic treatment. *European Journal of Orthodontics*, 12:284-289.
- Sunderman F. W., Hopfer S. M., Sweeney K. R., Marcus A. H., Most B. M., Creason, J. (1989). Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 191: 5.

- Sunderman, F. W. (1989). Mechanisms of nickel carcinogenesis. *Scand. Journal of Work Environmental Health*, 15 (1): 1.
- Sunderman, F. W. Jr., Hopfer, S. M., Plowman, M. C., Knight, J. A. (1990). Carcinogenesis bioassays of nickel oxides and nickel-copper oxides by intramuscular administration to Fischer-344 rats. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 70 (1): 103.
- Szefer, P. (2002). Trace Metals in the Environment 5. Metals, Metalloids and Radionuclides in the Baltic Sea Ecosystem; *Elsevier: London*, 699-703.
- Vonburg, R. (1997). Toxicology update. *Journal Application Toxicology*, 17: 425.

BÖLÜM 14

SELENYUM

Doç. Dr. Oğuz Ayhan KİREÇCİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10431586>

¹ Bitlis Eren Üniversitesi, Hizan Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü Bitlis, Türkiye. kireccioguzayhan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-2205-4758

1.GİRİŞ

Ağır metaller; düşük konsantrasyonlarda bile toksik veya zehirleyici olabilen yüksek yoğunluklu metallerdir. Ağır metaller parçalanabilir olmadıkları için yaygın çevre kirleticileridir. Bu metaller çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır ve dolayısıyla atıklarını çevreye vermektedir (Zouboulis ve ark., 2004). Bazı ağır metaller temel iz elementler olmalarına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda bitkiler, hayvanlar ve mikroplar için toksiktir. Selenyum, sembolü Se ve atom numarası 34 olan bir kimyasal elementtir. Periyodik tablodaki yerine göre, kükürt ve tellür arasında yer alan nonmetaldır (daha nadiren metaloid olarak kabul edilir). Selenyum, elemental formu Se (0), selenit (Se⁻²), selenit (SeO₃⁻²) ve selenat (SeO₂⁻⁴) şeklinde dört oksidasyon durumunda doğal bir iz elementidir.

2. Selenyumun özellikleri

Selenyum, nadir minerallerin bir bileşenidir ve bu mineraller arasında korokesit [Cu₇(Tl, Ag)Se₄], berzelianit (Cu₂Se), tiemannit (HgSe) ve antimonelite (Sb₂Se₃) bulunur (Fordy, 2013; Barone ve ark., 2017). Selenyum, bakırın elektrolitik rafinasyonu sırasında elde edilir. 1817 yılında J.J. Berzelius tarafından keşfedilen selenyum, sülfürik asit ile çalışırken dikkatini çeken kırmızı bir çökelti olarak belirlemiştir (Elrashidi ve ark., 1989; Bauer 1997; Etteieb ve ark., 2021). Selenyum, farklı alotroplara (gri, kırmızı ve siyah) sahiptir ve sıcaklık değişikliklerine ve sıcaklık değişiminin hızına bağlı olarak birbirine dönüşebilir. Kimyasal bir reaksiyonla hazırlandığında, selenyum amorf tuğla kırmızısı bir toz olarak bulunur; hızla eritildiğinde siyah cam benzeri boncuklar oluşturur. Siyah selenyum kırılğan ve parlak bir katıdır. Siyah selenyumun yapısı düzensizdir ve polimerik halkalar içerir, her bir halkada 1000'den fazla atom bulunur. Isıtıldığında yumuşar ve yaklaşık 180°C'de griye dönüşür. Gri selenyum, en kararlı ve yoğun formdur ve helikal bir polimerik zincir içeren bir kiral altıgen kristal örgüsü olarak davranır ve anlamlı bir fotoiletkenlik gösterir (Fordyce, 2007). Selenyum doğada hem kristalin hem de amorf formlarda bulunabilir. Selenyum, selenit (SeIV) ve selenat (SeVI) gibi inorganik formlarıyla özellikle bitkilerde bulunur (Li ve ark., 2020; Schiavon ve Pilon-Smits, 2017). Selenyum, kükürtü andıran bir özelliğe sahip olduğundan, bitkiler içinde kükürtü asimile eden yol

ve sülfat taşıyıcıları aracılığıyla alınır (Gupta ve Gupta, 2017). Enzimlerde göreceli olarak az bir rol oynamasına rağmen, selenyum sadece sınırlı sayıda metabolite metabolize edilir ve omik sürecinin her katmanında önemli bir etkiye sahiptir (Fernandes ve ark., 2018). Tarım uygulamalarıyla selenyum biyo-zenginleştirilmesi, besin alımı açığını azaltmak için kritik bir taktır (Yang ve ark., 2022).

Doğal selenyum, anlamlı miktarlarda bulunan altı doğal izotop içerir. Bunlar arasında ^{74}Se , ^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se ve ^{80}Se bulunurken, izotop ^{79}Se ise izotop ^{79}Br 'yi oluşturan nükleer fisyon ürünü olarak uranyum cevherlerinde çok az miktarda bulunur. Bu beş izotop karardır. Ayrıca, ^{82}Se uzun bir yarı ömre sahiptir (9.2×10^{19} yıl) ve çift beta parçacıkları yayarak ^{82}Kr 'yi oluşturur. Se, dünya kabuğunda oldukça nadir bulunan bir elementtir ve aslında dünya kabuğundaki en yaygın 59. elementtir. Avrupa'da selenyumun ana üreticileri Finlandiya, Belçika, Almanya ve İngiltere'dir (Winkel ve ark., 2015). Se ve inorganik bileşikleri, litosfer, hidrosfer, atmosfer ve biyosfer gibi çeşitli coğrafi bölgelerde bulunabilir. Selenyum, tüm canlı organizmalarda (insanlar, hayvanlar ve bitkiler) inorganik ve organik bileşikler olarak bulunur (Fordyce, 2007). İnorganik formlar arasında elementer selenit (Se^{-2}), selenit (SeO_3^{-2}) ve selenat (SeO_4^{-2}) bulunurken, ana organik bileşikler selenometiyonin, selenosistein, metilselenosistein ve selenosistationin'dir. Bitkiler inorganik ve organik Se formlarını emebilir ve dönüştürebilir (Sharma ve ark., 2015). Bağırsakta Se'nin emilim mekanizmaları, kimyasal formuna bağlı olarak farklıdır. Selenit basit difüzyonla emilirken, selenat bir koteransport sodyum/selenat, OH^- antipor ile taşınır. Bazı elementler (kükürt, kurşun, arsenik, kalsiyum ve demir), selenyumun alımını azaltır (Minich, 2022). Aslında, Fe^{+3} , Se'yi emilemeyen bir kompleks formuna dönüştürür. Kükürt ise selenyumun emilimini sterik rekabetle azaltır (Genchi ve ark., 2023). Selenyum, bazı antioksidan enzimlere entegre edilebilir (Kieliszek, 2019).

3. Selenyumun canlılar üzerindeki etkileri

Selenyum (Se), yaygın olarak çevrede bulunan iz mineraldir ve insan sağlığı için temel öneme sahiptir. Önceleri toksik bir element olarak kabul edilse de, vücutta temel bir element olarak görev yaptığı selenyumun

keşfinden 150 yıl sonra, 1957’de Klaus Schwartz ve Calvin Foltz tarafından belirtilir. Araştırmacılar selenyumun farelerde ve tavuklarda karaciğer, damarlar ve kaslarda meydana gelen lezyonları önlediğini belirlemiştir (Kieliszek, 2019; Schwarz ve Foltz, 1957). Selenyumun eksikliği veya fazlalığı ile hastalık oluşumu arasındaki bağ önemlidir. Selenyum, insanlarda çok düşük seviyede bulunmasına rağmen, iz elementler arasında benzersiz ve önemli bir role sahiptir. Selenyum, proteinlere genetik olarak kodlanan tek element olarak, 21. amino asit olan selenosistein’in bir bileşeni olarak vücutta bulunur. Selenosistein formunda, Se bağımlı enzimlerin (glutasyon peroksidazları, tiyoredoksin redüktazları ve iodothironin deiyodinazları) aktif merkezlerinde bulunur (Kuršvietien’e ve ark., 2020). Se’nin fizyolojik olarak etkili olduğu sistemler bulunmaktadır. Erkek üreme sistemi, endokrin sistem, kas fonksiyonu, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve bağışıklık sistemi bunlardandır (Roman ve ark., 2014). İnsanda meydana gelecek olan uzun süreli Se eksikliği ciddi hastalıklara yol açar. Bu eksiklik, kardiyovasküler sistemin işlevini olumsuz etkiler ve doğrudan miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Se eksikliği tarafından tetiklenen en bilinen endemik hastalıklar, “jeokimyasal hastalıklar” olarak da bilinen Keshan ve Kashin-Beck hastalıklarıdır (Shahid ve ark., 2018). Vücuttaki düşük Se seviyeleri, fetal gelişimde bozukluklara, erkeklerde kısırlığa ve antioksidan savunmanın azalması ve glutasyon peroksidaz (Gpx) aktivitesinin düşmesi nedeniyle astım riskinin artmasına yol açar (Mistry ve ark., 2012; Fitzpatrick ve ark., 2012). Ayrıca, Se eksikliğinin bağışıklık sistemini zayıflattığı ve sinir sisteminin düzgün işleyişini etkilediğine dair kanıtlar da vardır (Ellwanger ve ark., 2016; Avery ve Hoffmann, 2018). Se’nin ana doğal kaynağı, inorganik (selenat veya selenit gibi) ve organik formlarda (selenometiyonin, SeMet ve selenosistein, SeC) var olabilen gıdalardır (Lobinski ve ark., 2000). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartlarına göre, yetişkinler için önerilen Se dozu 55 µg/gün iken, yan etkiler olmadan alınabilecek maksimum yetişkin dozu 400 µg/gün olarak belirlenmiştir (Institute of Medicine, 2000). Son zamanlarda, Se alımı için referans değerleri, plazmadaki selenoprotein P (SePP) doygunluğu kullanılarak türetilen kriterlere göre revize edilmiştir (Kipp ve ark., 2015). Selenyum açısından zengin gıdaların diyetimize entegre edilmesi, eksikliği önlemek için anlamlı bir önlemdir. Ancak, selenoproteinlerin tam ifadesi için gereken miktarın ötesinde takviye alımı, potansiyel olarak sağlık

risklerini artırabilir ve bu nedenle önerilmez. Aşırı takviye veya yüksek Se içeriğine sahip ürünlerle zengin bir diyet, zehirlenmeye yol açabilir. Venezuela’da, büyük miktarda Se biriken *Lecythis ollaria* türünün meyvesinin (kuru madde başına 7–12 g Se/kg) tüketilmesi, saç dökülmesi, ishal ve kusma gibi akut Se zehirlenmesine neden olmuştur (Fordyce, 2007). Se toksisitesi; kimyasal formuna, alınan doza, diğer besin bileşenleriyle etkileşime ve vücudun fizyolojik durumuna bağlıdır. İnorganik Se, organik formlardan daha yüksek toksisite gösterir. İnorganik Se, tioller üzerinde prooksidan etkiye sahiptir ve serbest oksijen radikalleri (ROS) üretirken, organik formlar daha kolay atılır (Misra ve ark., 2015). Akut Se zehirlenmesi, semptomları oldukça spesifik olmadığı için teşhisi zordur. Bu semptomlar arasında hipotansiyon, taşikardi ve tremor gibi nörolojik bozukluklar yer alır (MacFarquhar ve ark., 2010). Selenozis olarak da bilinen kronik Se toksisitesi, saç dökülmesi, tırnaklarda değişiklik ve kırılabilirlik, cilt döküntüsü, eklem ağrısı, diş çürüğü ve uçucu bileşik dimetil selenidin varlığı nedeniyle soluk nefeste belirgin bir sarımsak kokusu ile karakterizedir (Kieliszek ve ark., 2016). Öte yandan, sodyum selenit kullanımı, probiyotiklerle (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium longum*) bir araya getirildiğinde, Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonu ve bazı metabolik profilleri iyileştirdiği bildirilmiştir (Tamtaji ve ark., 2019).

İnsanlar ve hayvanlar, enzimlerin aktif bölgelerinde bulunan selenosistein adlı amino asidin bir bileşeni olan Se’ye iz düzeylerde ihtiyaç duyarlar. Yüksek konsantrasyonlardaki Se, enzimlerde sülfürün yerini alarak toksik hale gelir. Se, insan ve hayvan vücutlarında birçok metabolik süreçte yer alır. Bağışıklık sisteminde, Se, yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve doğal katil (NK) hücrelerinin aktivitesini uyarır (Razaghi ve ark., 2021). İnsan vücudunda selenyum eksikliği, Keshan ve Kashin-Beck hastalıkları gibi hastalıklara neden olabilir veya bunları tetikleyebilir (Fairweather-Tait ve ark., 2011). Ayrıca Se eksikliği, kas nekrozu, hipotiroidizm, kardiyovasküler hastalık, erkek infertilitesi, çeşitli kanserlerin artan insidansı ve gelişmiş bir bağışıklık sistemi ile ilişkilendirilir (Rayman, 2012). Se eksikliği, aynı zamanda koronavirüs hastalığı (COVID-19) ve edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) gibi enfeksiyonlarla da ilişkilendirilmiş olabilir (Zhang ve ark., 2020). Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Enstitüsü (2000)

yetişkin insanlar için önerilen günlük selenyum alımını 55–75 µg/gün olarak önermiştir. Ne yazık ki, yaklaşık bir milyar insanın diyeti iyi sağlık için yeterli Se içermemektedir (Stoffaneller ve ark., 2011). İnsanların diyetindeki selenyumun büyük bir kısmı bitkilerden ve sebzelerden doğrudan ve dolaylı olarak gelir. Topraktaki Se seviyeleri genellikle gıdada bulunmasını yansıtır; bu nedenle, bu elementin insan tüketiminde eksikliği genellikle düşük selenyum içeriğine sahip coğrafi alanlarda ürün üretimine ve yenilebilir bitkilerin bu topraktan çıkarabileceği miktara atfedilir (Fairweather-Tait ve ark., 2011; Fordyce ve ark., 2013; Joy ve ark., 2015). Son yıllarda, metabolik hastalıkların karmaşık patogeneğinde reaktif oksijen türlerinin fazlasının temel rolü ortaya çıkarılmıştır (Carrier, 2017). Ayrıca, serum Se durumunun metabolik hastalık riski ile ilişkili olduğunu bildiren birkaç çalışma yapılmıştır. Bu nedenle, düşük Se seviyelerine sahip hastalarda Se takviyesinin umut verici bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir (Yin ve ark., 2022). Ayrıca, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet mellitusu (T2DM) ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi kronik metabolik hastalıklarda Se'nin kritik rolü rapor edilmiştir (Kohler ve ark., 2018; Xu ve ark., 2022). Birçok prospektif araştırma, Se seviyesi ile koroner kalp hastalığı riski ve sonuçları arasındaki ilişkiyi açıklamıştır. Bu çalışmalar, Se plazma seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermekte ve orta düzeyde Se takviyesinin koroner kalp hastalığı riskini önlemede faydalı olabileceğini önermektedir. Ancak, hayvan modellerinde yapılan çalışmaların ön sonuçları, Se takviyesinin koroner kalp hastalığını önleme veya tedavi etme etkinliğini tam olarak yansıtmayabilir (Zhang ve ark., 2016). Antioksidan bir madde olarak Se, redoks düzenlemesi ve hücrel homeostaz ile metabolizmanın sürdürülmesi konusunda büyük potansiyele sahiptir (Wang ve ark., 2017). Selenyum, glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Son çalışmalar, yüksek Se seviyelerinin insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. 8198 kırsal Çinli bireyin büyük çaplı kesitsel bir çalışmasında, serum Se seviyelerinin toplam kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ile pozitif korele olduğu ve yükselmiş serum Se seviyelerinin dislipidemi riskini artırdığı bildirilmiştir (Ju ve ark., 2018). Öte yandan, 4339 katılımcının kesitsel analizinde, Se seviyelerinin insülin direnci ve kan şekeri ile pozitif ilişkili olduğu; aslında, Se'deki 10 µg/L'lik bir

artışın insülinde %1.5 artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (Cardoso ve ark., 2021). Glukoz metabolizması ve antioksidan savunmadaki rolüne dayanarak, Se'nin tip 2 diyabet mellitusu (T2DM) patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışma, yüksek Se maruziyetinin T2DM için bir risk faktörü olduğu konusunda bir uzlaşıya varmıştır, ancak gözlemsel çalışmalarda doz ve etki arasındaki ilişki ve spesifik rolü ve mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Cardoso ve ark., 2021; Huang ve ark., 2020; Vinceti ve ark., 2021; Steinbrenner ve ark., 2022). NAFLD, dünya genelinde en yaygın karaciğer hastalığı nedenidir ve birçok mekanizma tarafından modüle edilen karmaşık bir hastalıktır, bunlar arasında metabolik faktörler de bulunmaktadır. Oksidatif stres gibi bazı zararlı süreçler karaciğer hasarına katkıda bulunur. Lipid metabolizması ve antioksidan savunmadaki Se'nin rolü nedeniyle, geniş bir kanıt, Se'nin NAFLD gelişimine katkıda bulunabileceğini önermiştir. Birkaç hayvan çalışması, Se maruziyetinin artmış serum karaciğer enzimi seviyelerini, Kupffer hücrelerinin aktivasyonunu ve hayvanlarda daha yüksek hepatik insülin direnci ve trigliserit seviyelerini indükleyebileceğini göstermiştir, bu da Se maruziyetinin NAFLD gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Yang ve ark., 2016). Buna karşılık, serum Se seviyeleri ile ileri karaciğer fibrozis riski arasında ters bir ilişki olduğu da bildirilmişlerdir. Bu da Se'nin karaciğer fibrozisinin önlenmesi için faydalı olabileceğini göstermektedir (Reja ve ark., 2020). Bu nedenle, selenyum seviyelerinin insanlarda NAFLD riski ile pozitif veya negatif olarak ilişkili olup olmadığı hala belirsizdir ve NAFLD'deki selenyumun koruyucu etkisi konusundaki araştırma görüşleri tutarsızdır. Son zamanlarda, selenyumun besinsel takviyesinin antioksidan rolünü inceleyen bazı araştırmaarda hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi gibi önemli kronik metabolik bozuklukların yönetiminde Se'nin karmaşık fizyolojik bir rolü üzerinde de durulmaktadır (Huang ve ark., 2022; Hu ve ark., 2021). Bu iz elementin faydalı aktivitesini veren kimyasal özellikleri nedeniyle, inorganik selenyum türleri (selenat veya selenit) genotoksik etkiler üretebilirken, organik selenyum bileşikleri insanlar için daha güvenli ve daha iyi emilebilir. Bu organik formlar genellikle seleno-amin asitleri olarak bulunur: selenosistein (SeCys), selenometiyonin (SeMet) ve metilselenosistein (MeSeCys). Ayrıca, SeMet ve MeSeCys veya metilseleninik asit endojen olarak metilselenol'e dönüştürülebilir, bu da kanser karşıtı ifade için

gereklidir (Sanmartin ve ark., 2008). Se, yani Selenyum, dayanıklılığı ve iyileşmeyi artırarak kas fonksiyonuna yardımcı olduğu gibi yaşlanma sürecini de yavaşlattığı bildirilmiştir (Mehdi ve ark., 2013). Özellikle anensefali ve rahis olmak üzere, bekleyen kadınların kanındaki düşük Se seviyeleri ile nöral tüp anomalileri arasında önemli bir bağlantı olduğu belirlenmiştir (Cengiz ve ark., 2004). Bu nedenle, dişi üreme sistemindeki azalma genellikle Se miktarının vücut doygunluğunun yetersizliği ile ilişkilidir (Ruder ve ark., 2008; Ruder ve ark., 2009). Ancak, bu döngüde Se'nin rolü belirsizdir. Viral enfeksiyonların tedavisinde, günde 200 µg selenyum, HIV hastalarının hastane yatışlarını ve enfeksiyonla ilgili yatışlarını azaltmıştır (Burbano ve ark., 2002).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, insanlar için gerekli doz 55 µg/gün olmasına rağmen, insanlar için esansiyel konsantrasyonlar (55 µg/gün) ile toksisite (> 400 µg/gün) arasındaki aralık geniştir (Schomburg, 2020). Aşırı selenyum alımı insan sağlığına riskler ve zararlar getirebilir. İnsanlarda selenozis belirtileri sarımsak kokulu nefes, dermatit, saç ve tırnak kaybı, akut solunum sıkıntısı, miyokard enfarktüsü ve böbrek yetmezliğini içerir (Fairweather-Tait ve ark., 2011; Rayman ve ark., 2021). Selenyum, yüksek bir diyetle günlük 2000 µg/gün alındığında Enshi (Çin) halkında insan saç ve tırnak kaybı gözlemlenmiştir (Huang ve ark., 2013; Qin ve ark., 2013).

Selenyumun metabolik hastalıklardaki rolü hala belirsiz olsa da, hastalıkların patogeneğinde selenyumun antioksidan aktivitesi göz ardı edilemez ve bu paradoksal etkilerin moleküler mekanizmaları daha fazla araştırılmalıdır. Bu nedenle, özellikle metabolik hastalıklarda selenyum durumu ile çeşitli sağlık sonuçları arasındaki ilişki yakından takip edilmelidir (Genchi ve ark., 2023).

Se'nin antioksidan yetenekleri, immünolojik koruma, karsinojen detoksifikasyonu, hücre proliferasyon modülasyonu ve kanser hücrelerinin invazyonu ve anjiyogenezini baskılama yeteneklerini gösterir (Tan ve ark., 2016; Klein ve ark., 2012).

Selenyum, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda, inflamasyon belirteçlerinin artışıyla ilişkili kardiyovasküler riski azaltmada kullanılabilir (Abdelhaffez ve ark., 2017). Tiroid bezinin işlevi için yeterli selenyum alımı

önemlidir, çünkü bu iz element eksikliği tiroid hastalığı riskini artırır (Wu ve ark., 2015; Schomburg, 2020). Ayrıca, selenyum alımı, glutatyon peroksidaz ve diğer selenoproteinlerin antioksidan kapasitesi nedeniyle insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olabilir (Stone ve ark., 2010; Hadadi ve ark., 2020).

Son çalışmalar, selenyumun SARSCoV-2 enfeksiyonu olasılığını ve CoVID-19 tarafından edinilen şiddetli semptomların gelişimini, bağışıklık sistemini aktive ederek azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir (Kieliszek ve Lipinski, 2020).

Bitkiler, Se'yi yapraklarda ve köklerde emebilir, asimile edebilir ve birlikte tutabilir. Bitkilerin büyük miktarda Se alabilme yeteneği, kirlenmiş alanlardan fazla Se'yi çıkarmak için kullanılıyor ve bu süreç "fitoremediasyon" olarak biliniyor. Se ile kirlenmiş toprakların fitoremediasyonu, aşırı sulama veya yağmur suyu ile topraktan sızabilecek Se'nin yeraltı sularını, yüzey sularını veya drenaj sularını kirlenmesini önlemek için çevre dostu ve maliyet etkin bir yöntem olabilir (Dhillon ve ark., 2017). Selenyum (Se), bitkileri oksidatif hasarlardan koruyarak antioksidatif aktiviteleri artırır. Ayrıca, bitkilere stres ve yaşlanmaya karşı direnme konusunda yardımcı olan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesini artırır. Dahası, Se, bitkilerin stres koşullarında saldırdığı büyük miktardaki serbest radikalleri azaltarak bitkilerin abiyotik stresle başa çıkmasına da yardımcı olabilir. Se ilavesi, amino asit formları aracılığıyla doğrudan etkileyerek protein sentezini artırabilir ve bitkilerde porfirinlerin biyosentezini kontrol ederek klorofil sentezini de uyarabilir. Porphyrinlerin klorofil sentezinde bir rolü olduğu bildirilmiştir (Lidon ve ark., 2018; Yang ve ark., 2022; Zhao ve ark., 2022). Se seviyesi güvenlik eşliğini aştığında, Se kaynaklı süperoksit radikal (O_2^-) birikimi hücre zarlarını zarar verebilir veya spesifik olmayan selenoproteinler oluşturabilir. Yaprak solması ve sürgün gelişiminin durması, Se fitotoksitesinin iki göstergesidir (Schiavon ve ark., 2012). Se, bitkilerde besin alımının azalması da dahil olmak üzere daha yüksek konsantrasyonlarda bitkilere tehlikeli sonuçlar doğurur. Bu, biyofilmlerde belirli iyonların geçirgenlik katsayısındaki değişikliklerden kaynaklanabilir (Nawaz ve ark., 2015). Ayrıca, Se dokulardaki minerallerle etkileşime girerek bitkilerde mineral dengesini bozabilir. Özellikle Se konsantrasyonu çok yüksek

olduğunda, antioksidan etki pro-oksidana dönüşür. Yüksek Se konsantrasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine ve sonrasında oksidatif stresin oluşmasına neden olabilir, bu da fotosentez sürecinde işlev bozukluğuna neden olabilir. Buna ek olarak, yüksek Se konsantrasyonu bitki fotosistem reaksiyon merkezlerinin kapanmasına neden olabilir ve fotosentez oranlarını düşürebilir (Zhang ve ark., 2014; Gupta and Gupta, 2017). Çalışmalar, bitkilerde Se direncinin gelişiminde savunma ile ilgili fitohormonların rolünü belirtmiştir (Szöllösi ve ark., 2022). Selenat tedavisi ile bir transkriptom araştırmasında, birkaç etilen ve/veya jasmonik asit (JA) duyarlı genin ifadesi arttırılmıştır ve selenat duyarlı genler bulmak için yapılan bu araştırmada. Selenit tedavisi gören bitkiler de aynı etilen ve/veya JA-duyarlı genlerin birçoğunun indüksiyonunu göstermiştir. Selenit uygulaması, etilen ve JA yolları eşzamanlı olarak aktive edildiğinde indüklenen bir bitki savunması kodlayan PDF1.2 genini uyarır. Bu genlerin Se tarafından düzenlendiği kanıtı olarak, transgenik AOS promotör GUS ve PDF1.2 promotör GUS bitkileri selenit tedavisi gören bitkilerin yapraklarında GUS aktivitesi gösterirken, tedavi edilmemiş bitkilerin yapraklarında GUS aktivitesi göstermemiştir (Tamaoki ve ark., 2008).

Bitkilerin fizyolojik yanıtlarında Se'nin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Bu rolün bir parçası olarak, antioksidan enzimler aktive edilir, klorofil seviyeleri yükselir, mineraller dengelenir ve bitki çeşitli streslere daha dirençli hale gelir. Hamilton (2004), Se'nin biyolojik aktivitesinin üç seviyesini belirtmiştir. Bunlardan ilki, geliştirilmiş bitki büyümesi ve gelişimi için düşük bir Se dozu önermektedir. Üçüncüsü, zararlı sonuçlar için yüksek bir Se dozu önerirken, ikincisi homeostatik süreçleri sürdürmek için orta derecede bir Se dozu önermektedir. Se, bitkilerde hücre yapısı ve işlevi koruyan fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Sürgün ve kök büyümesini teşvik eder, yüksek bitkilerde su durumunu iyileştirir, azot asimilasyonunu artırır ve bitkileri zararlılardan ve hastalıklardan korur (Raina ve ark., 2021). Se, bitkilerde birçok fizyolojik süreci etkileyerek, onlara büyük fayda sağlar.

4. Selenyumun kullanım alanları ve uygulamaları

Selenyumun, birçok sağlık malzemesinde kullanıldığı bildirilmektedir. Çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermeden lokalize bir bölgede kemik kanserini baskılar, bu da yeni kemik kanseri tedavi seçenekleri için muazzam bir potansiyel gösterir. Kullanılan Se türüne bağlı olarak, kemik kanserinin tedavisi için sık kullanılan teknik, seramik substratlara dahil etmektir (Hu ve ark., 2020). Ayrıca, Se, meme, akciğer ve prostat uygulamalarında bir antikanser malzemesi olarak kullanılmıştır. Selenyum (Se) ilavesi, metal kaynaklı toksisiteyi hafifletmek için kullanılan çevre dostu bir yaklaşımdır (Trevisan ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2021). Se, insanlar ve hayvanlar için de esansiyel bir elementtir ve insanlarda Se eksikliği 40'tan fazla hastalığa neden olabilir (Tapiro ve ark., 2003). Deniz suyundaki Se seviyesi genellikle düşüktür ancak birincil üreticilerde biyo-konsantre olabilir, aktarılabilir ve sucul gıda zinciri boyunca büyütülebilir. Bu nedenle, Se kullanımını, hem metal yaralanmalarını hafifletmek hem de insanlar veya hayvanlar tarafından yenilebilen bitki veya alglerde Se zenginleştirmek açısından çift faydalı etkiler üretebilir. Önceki çalışmalar, metal stresi koşullarında Se'nin reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini ve söndürülmesini düzenleyebileceğini, biyomakromoleküllerin ve organellerin yapısını ve işlevini geri yükleyebileceğini, ağır metallerin biyo-yararlılığını, alımını ve taşınmasını azaltabileceğini göstermiştir (Feng ve ark., 2021). Ancak, Se'nin metal toksisitesini etkileyen tam mekanizmaları henüz aydınlatılmamıştır, öncelikle bunlar metaller ve organizmalara özgüdür.

Selenyum doğada bakır, kurşun, nikel, altın ve gümüşün sülfür cevherlerinde bulunur. Se, bakır, nikel ve kurşunun birçok sülfür cevherinde selenitten yaygın olarak üretilir. Ayrıca, bakır elektrolitik rafinerilerinin anot çamurundan %5 ila %25 oranında yan ürün olarak elde edilir. Se, külle kavurma veya sülfürik asit işlemi ile çamurdan çıkarılabilir. Selenyumun en büyük ticari kullanım alanı (%50 civarında), cam üretimidir. Selenit (SeO_3^{-2}) ve selenat (SeO_4^{-2}) sodyum bileşikleri, cam üretiminde camlara pembe veya kırmızı bir renk vermek ve demir kirliliği varlığında ortaya çıkan yeşil tonunu gizlemek için kullanılır (Langner, 2000).

Se aynı zamanda seramik ve plastikler için pigment olarak da kullanılır. Ayrıca, Se, fotokürelerde, güneş pillerinde ve fotokopilerde kullanılır. Lityum-selenyum pil, elektrikli araçlarda enerji depolama için en umut verici sistemlerden biridir. Bu, yüksek elektriksel iletkenlik avantajına sahip lityum-sülfür pillerine bir alternatiftir ve daha iyi elektrokimyasal performans sunar (Eftekhari, 2017) Se'nin gübre olarak kullanılmasının marulda kurşun ve kadmiyum birikimini sıfırladığı bulunmuştur. Düşük dozlarda Se, bitkilerin kuraklık, UVB, toprak tuzluluğu ve yüksek sıcaklıklar gibi çeşitli çevresel streslere karşı direncini artırıcı olumlu bir etki göstermiştir Feng ve ark., 2013). Ayrıca Se, camdaki güneş ışığının iletimini azaltmak amacıyla bronz bir renk vermek için kullanılabilir. Se ışığı elektriğe dönüştürür (fotovoltaik etki) ve fotoiletken bir etkiye sahiptir (aydınlatma arttıkça elektrik direnci azalır). Organoselenyum bileşikler, selenosiklizasyon, oksiselenenilasyon, oksidasyon ve indirgeme gibi bazı kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılır (Singh ve Wirth, 2019). Katalizör olarak kullanılması, hafif koşullar, düşük maliyet ve geri dönüştürülebilir olma avantajlarına sahiptir. Metalurjide, metallerin korozyona ve oksidasyona karşı dayanıklılığını sağlamak için alaşımlar hazırlamak için kullanılır Hayward ve Currie, 2006).

5. Nanoselenyum

Selenyum araştırmalarındaki ilerlemeler, selenyumun yalnızca inorganik veya organik selenyumun uygulanmasından daha büyük bir faydası olduğunu iddia eden selenyum nanopartiküllerinin (NPSe) varlığını göstermektedir (Menon ve Shanmugam, 2020). İlk yapılan çalışma, NPSe'nin antioksidan özelliklerini ve azaltılmış selenyum toksisitesi riskini rapor etmiştir (Wang ve ark., 2007). Araştırmadaki ilerlemelerle birlikte, SeNP, insan sağlığına çeşitli faydalar sağladığı görülmüştür.

Selenyum içeren nanomalzemeler (SeNP), hücre apoptozunu indükleyerek kanser karşıtı aktivite gösterirken, tümör büyümesini engellemeyi ve hücrel sitotoksiteyi tetikleyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) intrasellüler üretimini gerçekleştirir (Li, 2020). SeNP'ler, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve tümör ilişkili makrofajların baskılanmış işlevini indüklemek için kullanılırken, Dalton lenfomasının proliferasyonunu inhibe eder (Gautam ve ark., 2017). Ayrıca, selenyum nanopartiküllerinin yüzeyine

konjuge edilmiş quercetin (Qu) ve asetilkolin (Ach) ile sinerjik nanobileşikler (Qu - Ach @ SeNP), patojen bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu aktivite, bakteriyel zarlarda geri dönüşümsüz hasara neden olarak sitoplazma sızıntısına yol açar ve nanobileşiklerin bakteriyel hücreye girişine ve DNA hasarına yol açabilir (Huang ve ark., 2016; Filipović ve ark., 2021). SeNP'nin başka bir olumlu sonucu, As (III) tarafından indüklenen hasara karşı koruyucu etkisidir (Prasad ve Selvaraj, 2014). Selenyum nanopartikülleri, elementel selenyumdan daha avantajlıdır. SeNP, toplu selenyumdan daha biyoaktiftir ve artırılmış çözünürlüğe sahiptir (Zahedi ve ark., 2019). SeNP, stres modülatörü ve tarımsal ürünlerde gübre olarak uygulama için kararlı bir nano formu olarak tanıtılmıştır (Djanaguiraman ve ark., 2018). NP'lerin uygulanması, bitki büyümesini kontrol eden ROS'a bağımlı sinyal yollarını değiştirerek antioksidan aktiviteyi ve kloroplast işlevselliğini artırarak bitki büyümesini artırır (Mittler, 2017). Dahası, SeNP'nin uygulanması, meyvelerin besin değerini artırdığı bildirilmiştir (Mittler, 2017). SeNP'nin diğer faydaları arasında, azalmış toksisite, daha yüksek glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz aktivitesi ve mükemmel katalitik verimlilik yer alır (Wang ve ark., 2007). Raporlara göre, SeNP'nin biyolojik aktivitesi ve antioksidatif özellikleri, parçacık boyutu ve yüzey alanı hacim oranı oranı ile ters ve doğru orantılıdır (Nandini ve ark., 2017; Djanaguiraman ve ark., 2018). Shahverdi ve ark. (2010), SeNP'nin antifungal özellikleri üzerine çalışma yapmıştır. Ayrıca, elementel Se'nin selenat veya selenit'ten daha düşük konsantrasyonlarda bitkilere daha az zararlı olduğunu, ancak fizyolojik olarak inert ve redoks durumu sıfırda su içinde çözünmez olduğunu belirtmişlerdir (Wang ve ark., 2007). Domokos-Szabolcsy ve ark. (2012), tütün (*Nicotiana tabacum*) üzerinde yapılan bir deneyde, SeNP ve selenat uygulamasının kök büyümesini teşvik ettiğini keşfettiler. Ayrıca, tütün organogenezisi arttı; ancak Se'nin daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanması süreçleri engelledi. Bununla birlikte, SeNP aynı konsantrasyonda Se kadar zararlı etkiler göstermedi. NP'nin en önemli özelliği, toplu formuna kıyasla daha az uygulama ile daha fazla sonuç üretebilmesidir. SeNP, tarımın daha sürdürülebilir, karlı ve çevre dostu bir şekilde büyümesine yol açacağı tahmin edilmektedir (Ali ve ark., 2020; Ahmad ve ark., 2016). Ancak bitkilerin faydası için SeNP'nin kullanımı

henüz bebeklik aşamasındadır ve bu potansiyeli tamamen kullanmak için ek araştırmalar gerekmektedir.

6. Sonuç

Önceleri toksik bir element olarak kabul edilse de, vücutta temel bir element olarak görev yaptığı belirlenen Selenyum elementinin hem canlılar hem de diğeri alanlarda etkili ve faydalı etkileri bulunmaktadır. Sağlık alanında çok ciddi hastalıklarda düzenleyici, önleyici ve tedaviye katkı sunucu etkileri vardır. Vücutun normal işlevlerini yerine getirmesi için beslenme düzeninde bulunması gerekmektedir. Sadece insanlar değıl, aynı zamanda hayvan ve bitki yaşamında da önemlidir. Bunun yanında Selenyum ile üretilen birçok malzeme bulunmaktadır ve ekonomik yönden değıerlidir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda; Selenyum önemli bir element olarak ön plana çıkmaktadır. Bu element ile alakalı çalışmalara devam edilmeli ve ortaya çıkarılamamış olumlu etkilerine ulaşılmalıdır.

7. Kaynaklar

- Abedelhafiez, A. S., Abd El-Aziz, E. A., Aziz, M. A. A., & Ahmed, A. M. (2017). Lung Injury Induced by Bisphenol A: A Food Contaminant, Is Ameliorated by Selenium Supplementation. *Pathophysiology*, *24*(2), 81–89.
- Ahmad, P., Abd Allah, E. F., Hashem, A., Sarwat, M., & Gucl, S. (2016). Exogenous application of selenium mitigates cadmium toxicity in *Brassica juncea* L. (Czern & Cross) by up-regulating antioxidative system and secondary metabolites. *Jorunal of Plant Growth and Regulation*, *35*, 936–950.
- Ali, H. F., El-Sayed, N. M., Ahmed, A. A., Hanna, P. A., & Moustafa, Y. M. (2020). Nano selenium ameliorates oxidative stress and inflammatory response associated with cypermethrin-induced neurotoxicity in rats. *Ecotoxicolg and Environmental Safety*, *195*, 110479.
- Avery, J. C., & Hoffmann, P. R. (2018). Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, *10*, 1203.
- Burbano, X., Miguez-Burbano, M. J., McCollister, K., Zhang, G., Rodriguez, A., Ruiz, P., & Shor-Posner, G. (2002). Impact of a Selenium Chemoprevention Clinical Trial on Hospital Admissions of HIV-Infected Participants. *HIV Clinic Trials*, *3*, 483–491.
- Cardoso, B. R., Braat, S., & Graham, R. M. (2021). Selenium Status Is Associated with Insulin Resistance Markers in Adults: Findings from the 2013 to 2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Frontiers in Nutrition*, *8*, 365.
- Carrier, A. (2017). Metabolic syndrome and oxidative stress: A complex relationship. *Antioxidants & Redox Signaling*, *26*, 429–431.
- Cengiz, B., Söylemez, F., Öztürk, E., & Çavdar, A. O. (2004). Serum Zinc, Selenium, Copper, and Lead Levels in Women with Second-Trimester Induced Abortion Resulting from Neural Tube Defects: A Preliminary Study. *Biological Trace Element Reserarch*, *97*, 225–235.
- Dhillon, K. S., & Bañuelos, G. S. (2017). Overview and Prospects of Selenium Phytoremediation Approaches. In *Selenium in Plants. Plant Ecophysiology*; Pilon-Smits, E., Winkel, L., Lin, Z. Q., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, Volume 11.

- Djanaguiraman, M., Belliraj, N., Bossmann, S. H., & Prasad, P. V. (2018). High-temperature stress alleviation by selenium nanoparticle treatment in grain sorghum. *ACS Omega*, *3*, 2479–2491.
- Domokos-Szabolcsy, E., Marton, L., Sztrik, A., Babka, B., Prokisch, J., & Fari, M. (2012). Accumulation of red elemental selenium nanoparticles and their biological effects in *Nicotinia tabacum*. *Plant Growth and Regulation*, *68*, 525–531.
- Eftekhari, A. (2017). The Rise of Lithium–Selenium Batteries. *Sustain. Energy Fuels*, *1*, 14–29.
- Ellwanger, J. H., Franke, S. I., Bordin, D. L., Prá, D., & Henriques, J. A. (2016). Biological Functions of Selenium and Its Potential Influence on Parkinson's Disease. *Anais Da Academia Brasileira De Ciências*, *88*, 1655–1674.
- Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J. E., & Hurst, R. (2011). Selenium in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, *14*, 1337–1383.
- Feng, R. W., Zhao, P. P., Zhu, Y. M., Yang, J. G., Wei, X. Q., Yang, L., Ding, Y. Z. (2021). Application of inorganic selenium to reduce accumulation and toxicity of metals (metalloids) in plants: the main mechanisms, concerns, and risks. *Science of The Total Environment*, *771*, 144776.
- Feng, R., Wei, C., & Tu, S. (2013). The Roles of Selenium in Protecting Plants Against Abiotic Stresses, *Environmental and Experimental Botany*, *87*, 58–68.
- Filipović, N., Ušjak, D., Milenković, M. T., Zheng, K., Liverani, L., Boccaccini, A. R., & Stevanović, M. M. (2021). Comparative Study of the Antimicrobial Activity of Selenium Nanoparticles with Different Surface Chemistry and Structure. *Frontiers in Bioengineering And Biotechnology*, *2021*(8), 1591.
- Fitzpatrick, A. M., Jones, D. P., & Brown, L. A. (2012). Glutathione Redox Control of Asthma: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling*, *17*, 375–408.
- Fordyce, F. (2007). Selenium Geochemistry and Health. *Ambio*, *36*, 94–97.
- Fordyce, F. M. (2013). Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. In *Essentials of Medical Geology*; Springer: Dordrecht, The Netherlands; pp. 375–416.

- Gautam, P. K., Kumar, S., Tomar, M. S., Singh, R. K., Acharya, A., & Ram, B. (2017). Selenium Nanoparticles Induce Suppressed Function of Tumor-Associated Macrophages and Inhibit Dalton's Lymphoma Proliferation. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *12*, 172–184
- Genchi, G., Lauria, G., Catalano, A., Sinicropi, M. S., & Carocci, A. (2023). Biological Activity of Selenium and Its Impact on Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(3), 2633.
- Gupta, M., & Gupta, S. (2017). An overview of selenium uptake, metabolism, and toxicity in plants. *Frontiers in Plant Science*, *7*, 2074.
- Hadadi, A., Ostovar, A., Edalat Noor, B., Rasoolinejad, M., Haji Abdolbaghi, M., Yousefi, S., Khalili, H., Manshoori, G., Khashayar, P., & Alipour, Z., et al. (2020). The Effect of Selenium and Zinc on CD4 (+) Count and Opportunistic Infections in HIV/AIDS Patients: A Randomized Double Blind Trial. *Acta Clinica Belgica*, *753*, 170-176.
- Hamilton, S. J. (2004). Review of selenium toxicity in the aquatic food chain. *Science of The Total Environment*, *326*, 1-31.
- Hayward, P., & Currie, D. (2006). Radiography of Welds Using Selenium 75, IR 192, and X-rays. In Proceedings of the 12th A-PCNDT 2006—Asia-Pacific Conference on NDT, Auckland, New Zealand, 5–10 November 2006.
- Hu, M., Fang, J., Zhang, Y., Wang, X., Zhong, W., & Zhou, Z. (2020). Design and Evaluation of a Kind of Functional Biomaterial for Bone Tissue Engineering: Selenium/Mesoporous Bioactive Glass Nanospheres. *Journal of Colloid Interface Science*, *579*, 654–666.
- Hu, W., Zhao, C., Hu, H., & Yin, S. (2021). Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases. *Nutrients*, *13*, 1739.
- Huang, J., Xie, L., Song, A., & Zhang, C. (2022). Selenium Status and Its Antioxidant Role in Metabolic Diseases. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, *2022*, 7009863.
- Huang, X., Chen, X., Chen, Q., Yu, Q., Sun, D., & Liu, J. (2016). Investigation of Functional Selenium Nanoparticles as Potent Antimicrobial Agents Against Superbugs. *Acta Biomaterialia*, *30*, 397–407.

- Huang, Y., Wang, Q., Gao, J., Lin, Z., Banuelos, G. S., Yuan, L., & Yin, X. (2013). Daily Dietary Selenium Intake in a High Selenium Area of Enshi, China. *Nutrients*, *5*, 700–710.
- Huang, Y.-Q., Shen, G., Lo, K., Huang, J.-Y., Liu, L., Chen, C.-L., Yu, Y.-L., Sun, S., Zhang, B., & Feng, Y.-Q. (2020). Association of Circulating Selenium Concentration with Dyslipidemia: Results from the NHANES. *Journal Of Trace Elements in Medicine and Biology*, *58*, 126438.
- Institute of Medicine. (2000). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. The National Academies Press: Washington, DC, USA, p. 528.
- Joy, E. J., Broadley, M. R., Young, S. D., Black, C. R., Chilimba, A. D., Ander, E. L., Barlow, T. S., & Watts, M. J. (2015). Soil Type Influences Crop Mineral Composition in Malawi. *Science of The Total Environment*, *505*, 587–595.
- Ju, W., Ji, M., Li, X., Li, Z., Wu, G., Fu, X., Yang, X., & Gao, X. (2018). Relationship between Higher Serum Selenium Level and Adverse Blood Lipid Profile. *Clinical Nutrition*, *37*, 1512–1517.
- Kieliszek, M. (2019). Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*, *24*, 1298.
- Kieliszek, M., & Lipinski, B. (2020). Selenium Supplementation in the Prevention of Coronavirus Infections (COVID-19). *Medical Hypotheses*, *143*, 109878.
- Kipp, A. P., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A. E., Leschik-Bonnet, E., Hesecker, H., & German Nutrition Society (DGE). (2015). Revised Reference Values for Selenium Intake. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *32*, 195–199.
- Klein, E. A., Thompson, I., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Goodman, P., Minasian, L. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Gaziano, J. M., Karp, D. D., & et al. (2012). Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: Updated Results of the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Journal of Clinical Oncology*, *30*, 7.
- Kohler, L. N., Florea, A., Kelley, C. P., Chow, S., Hsu, P., Batai, K., Saboda, K., Lance, P., Jacobs, E. T. (2018). Higher Plasma Selenium

- Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes. *Journal of Nutrition*, 148, 1333–1340.
- Kuršvietienė, L., Mongirdienė, A., Bernatoniene, J., Šulinskiene, J., & Stanevičienė, I. (2020). Selenium Anticancer Properties and Impact on Cellular Redox Status. *Antioxidants*, 9, 80.
- Langner, B. E. (2000). Selenium and Selenium compounds. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, USA.
- Li, T., & Xie, Y. H. (2020). Selenium-Containing Nanomaterials for Cancer Treatment. *Cell Reports Physical Science*, 1, 100111.
- Lidon, F. C., Oliveira, K., Ribeiro, M. M., Pelica, J., Pataco, I., Ramalho, J. C., Pais, I. P. (2018). Selenium biofortification of rice grains and implications on macronutrients quality. *Journal of Cereal Science*, 81, 22–29.
- Lobinski, R., Edmonds, J., Suzuki, K., & Uden, P. (2000). Species-Selective Determination of Selenium Compounds in Biological Materials. *Pure Applied Chemistry*, 72, 447–461.
- MacFarquhar, J. K., Broussard, D. L., Melstrom, P., Hutchinson, R., Wolkin, A., Martin, C. B., Burk, R. F., Dunn, J. R., Green, A. L., Hammond, R., & et al. (2010). Acute Selenium Toxicity Associated with a Dietary Supplement. *Archives of International Medicine*, 170, 256–261.
- Mehdi, Y., Hornick, J.-L., Istasse, L., & Dufrasne, I. (2013). Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules*, 18, 3292–3311.
- Minich, W. B. (2022). Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochemistry*, 87, S168–S177.
- Misra, S., Boylan, M., Selvam, A., Spallholz, J. E., & Bjornstedt, M. (2015). Redox-Active Selenium Compounds—From Toxicity and Cell Death to Cancer Treatment. *Nutrients*, 7, 3536–3556
- Mistry, H. D., Broughton Pipkin, F., Redman, C. W., & Poston, L. (2012). Selenium in Reproductive Health. *American Journal Of Obstetrics & Gynecology*, 206, 21–30.
- Naderi, M., Puar, P., Zonouzi-Marand, M., Chivers, D. P., Niyogi, S., & Kwong, R. W. (2021). A Comprehensive Review on the

- Neuropathophysiology of Selenium. *Science of the Total Environment*, 767, 144329.
- Nandini, B., Hariprasad, P., Prakash, H. S., Shetty, H. S., & Geetha, N. (2017). Trichogenic-selenium nanoparticles enhance disease suppressive ability of Trichoderma against downy mildew disease caused by *Sclerospora graminicola* in pearl millet. *Scientific Reports*, 7, 1–1.
- Nawaz, F., Ahmad, R., Ashraf, M. Y., Waraich, E. A., & Khan, S. Z. (2015). Effect of selenium foliar spray on physiological and biochemical processes and chemical constituents of wheat under drought stress. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 113, 191–200.
- Pan, K., & Wang, W. X. (2009). Biodynamics to explain the difference of copper body concentrations in five marine bivalve species. *Environmental Science & Technology*, 43(6), 2137–2143.
- Prasad, K. S., & Selvaraj, K. (2014). Biogenic Synthesis of Selenium Nanoparticles and Their Effect on As (III)-Induced Toxicity on Human Lymphocytes. *Biological Trace Element Research*, 1573, 275–283.
- Qin, H. B., Zhu, J. M., Liang, L., Wang, M. S., & Su, H. (2013). The Bioavailability of Selenium and Risk Assessment for Human Selenium Poisoning in High-Se Areas China. *Environment International*, 52, 66–74.
- Raina, M., Sharma, A., Nazir, M., Kumari, P., Rustagi, A., Hami, A., & Kumar, D. (2021). Exploring the new dimensions of selenium research to understand the underlying mechanism of its uptake, translocation, and accumulation. *Physiologia Plantarum*, 171, 882–895.
- Rayman, M. P. (2012). Selenium and Human Health. *Lancet*, 379, 1256–1268.
- Razaghi, A., Poorebrahim, M., Sarhan, D., & Björnstedt, M. (2021). Selenium Stimulates the Antitumour Immunity: Insights to Future Research. *European Journal of Cancer*, 155, 256–267.
- Reja, M., Makar, M., Visaria, A., Marino, D., & Rustgi, V. (2020). Increased Serum Selenium Levels Are Associated with Reduced Risk of Advanced Liver Fibrosis and All-Cause Mortality in NAFLD Patients: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Annals of Hepatology*, 19, 635–640.

- Roman, M., Jitaru, P., & Barbante, C. (2014). Selenium Biochemistry and Its Role for Human Health. *Metallomics*, 6, 25–54.
- Ruder, E.H., Hartman, T.J., Blumberg, J., & Goldman, M.B. (2008). Oxidative stress and antioxidants: Exposure and impact on female fertility. *Human Reproduction Update*, 14, 345–357.
- Ruder, E.H., Hartman, T.J., & Goldman, M.B. (2009). Impact of oxidative stress on female fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 21, 219–222.
- Sanmartin, C., Plano, D., & Palop, J. A. (2008). Selenium Compounds and Apoptotic Modulation: A New Perspective in Cancer Therapy. *Mini-Rev. Medicinal Chemistry*, 8(10), 1020–1031.
- Schiavon, M., Moro, I., Pilon-Smits, E. A., Matozzo, V., Malagoli, M., & Dalla Vecchia, F. (2012). Accumulation of selenium in *Ulva* sp. and effects on morphology, ultrastructure and antioxidant enzymes and metabolites. *Aquatic Toxicology*, 122, 222–231.
- Schomburg, L. (2020). The Other View: The Trace Element Selenium as a Micronutrient in Thyroid Disease, Diabetes, and Beyond. *Hormones*, 19(1), 15–24.
- Schwarz, K., & Foltz, C. M. (1957). Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrosis Liver Degeneration. *Journal of The American Chemical Society*, 79, 3292–3293.
- Shahid, M., Niazi, N. K., Khalid, S., Murtaza, B., Bibi, I., & Rashid, M. I. (2018). A Critical Review of Selenium Biogeochemical Behavior in Soil-Plant System with an Inference to Human Health. *Environmental Pollution*, 234, 915–934.
- Shahverdi, A. R., Fakhimi, A., Mosavat, G., Jafari-Fesharaki, P., Rezaie, S., & Rezaayat, S. M. (2010). Antifungal activity of biogenic selenium nanoparticles. *World Applied Sciences Journal*, 10, 918-922.
- Sharma, V. K., McDonald, T. J., Sohn, M., Anquandah, G. A. K., Pettine, M., & Zboril, R. (2015). Biogeochemistry of Selenium: A Review. *Environmental Chemistry Letters*, 13, 49-58.
- Singh, F. V., & Wirth, T. (2019). Selenium Reagents as Catalysts. *Catalysis Science & Technology*, 9, 1073-1091.

- Steinbrenner, H., Duntas, L. H., & Rayman, M. P. (2022). The Role of Selenium in Type-2 Diabetes Mellitus and Its Metabolic Comorbidities. *Redox Biology*, *50*, 102236.
- Stoffaneller, R., & Morse, N. L. (Year not provided). A Review of Dietary Selenium Intake and Selenium Status in Europe and the Middle East. *Nutrients*, *27*; 7(3): 1494-537
- Stone, C. A., Kawai, K., Kupka, R., & Fawzi, W. W. (2010). Role of Selenium in HIV Infection. *Nutrition Reviews*, *68*(11), 671–681.
- Szöllösi, R., Molnar, A., Olah, D., Kondak, S., & Kolbert, Z. (2022). Selenium toxicity and tolerance in plants: recent progress and future perspectives. In *Selenium and nano-selenium in environmental stress management and crop quality improvement* (pp. 311–24).
- Tamaoki, M., Freeman, J. L., & Pilon-Smits, E. A. H. (2008). Cooperative ethylene and jasmonic acid signaling regulates selenite resistance in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Physiology*, *146*, 1219–1230.
- Tamtaji, O. R., Heidari-Soureshjani, R., Mirhosseini, N., Kouchaki, E., Bahmani, F., Aghadavod, E., Tajabadi-Ebrahimi, M., & Asemi, Z. (2019). Probiotic and Selenium Co-supplementation, and the Effects on Clinical, Metabolic and Genetic Status in Alzheimer’s Disease: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial. *Clinical Nutrition*, *38*(6), 2569–2575.
- Tan, X., Liao, L., Wan, Y.-P., Li, M.-X., Chen, S.-H., Mo, W.-J., Zhao, Q.-L., Huang, L.-F., & Zeng, G.-Q. (2016). Downregulation of Selenium-Binding Protein 1 Is Associated with Poor Prognosis in Lung Squamous Cell Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, *14*, 1–8.
- Tapiero, H., Townsend, D. M., & Tew, K. D. (2003). The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *57*(3-4), 134-144.
- Trevisan, R., Mello, D. F., Fisher, A. S., Schuwerack, P. M., Dafre, A. L., & Moody, A. J. (2011). Selenium in water enhances antioxidant defenses and protects against copper-induced DNA damage in the blue mussel *Mytilus edulis*. *Aquatic Toxicology*, *101*(1), 64–71.
- Vinceti, M., Bonaccio, M., Filippini, T., Costanzo, S., Wise, L. A., Di Castelnuovo, A., Ruggiero, E., Persichillo, M., Cerletti, C., Donati, &

- M. B., et al. (2021). Dietary Selenium Intake and Risk of Hospitalization for Type 2 Diabetes in the Moli-sani Study Cohort. *Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases*, 31, 1738–1746.
- Wang, N., Tan, H. Y., Li, S., Xu, Y., Guo, W., & Feng, Y. (2017). Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 7478523
- Wang, H., Zhang, J., & Yu, H. (2007). Elemental Selenium at Nano Size Possesses Lower Toxicity without Compromising the Fundamental Effect on Selenoenzymes: Comparison with Selenomethionine in Mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(10), 1524–1533.
- Wikel, L. H., Vriens, B., Jones, G. D., Schneider, L. S., Pilon-Smits, E., & Bañuelos, G. S. (2015). Selenium Cycling Across Soil-Plant-Atmosphere Interfaces: A Critical Review. *Nutrients*, 7, 4199–4239.
- Wu, Q., Rayman, M. P., Lv, H., Schomburg, L., Cui, B., Gao, C., Chen, P., Zhuang, G., Zhang, Z., & Peng, X., et al. (2015). Low Population Selenium Status Is Associated with Increased Prevalence of Thyroid Disease *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4037–4047.
- Xu, L., Lu, Y., Wang, N., & Feng, Y. (2022). The Role and Mechanisms of Selenium Supplementation on Fatty Liver-Associated Disorder. *Antioxidants*, 11, 922.
- Yang, Z., Yan, C., Liu, G., Niu, Y., Zhang, W., Lu, S., & Fan, J. (2016). Plasma selenium levels and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults: A cross-sectional analysis, *Scientific Reports*, 6, 37288.
- Yang, H., Yang, X., Ning, Z., Kwon, S. Y., Li, M. L., Tack, F. M., & Yin, R. (2022). The beneficial and hazardous effects of selenium on the health of the soil-plant-human system: an overview. *Journal of Hazardous Materials*, 422, 126876.
- Yin, T., Zhu, X., Xu, D., Lin, H., Lu, X., Tang, Y., Shi, M., Yao, W., Zhou, Y., & Zhang, H., et al. (2022). The Association between Dietary Antioxidant Micronutrients and Cardiovascular Disease in Adults in the United States: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Nutrition*, 8, 1256.
- Zahedi, S. M., Abdelrahman, M., Hosseini, M. S., Hoveizeh, N. F., & Tran, L. S. (2019). Alleviation of the effect of salinity on growth and yield of

- strawberry by foliar spray of selenium-nanoparticles. *Environmental Pollution*, 253, 246–258.
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between Regional Selenium Status and Reported Outcome of COVID-19 Cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111, 1297–1299.
- Zhang, L., Hu, B., Li, W., Che, R., Deng, K., Li, H., & Chu, C. (2014). OsPT2, a phosphate transporter, is involved in the active uptake of selenite in rice. *New Phytologist*, 201, 1183–1191.
- Zhang, X., Liu, C., Guo, J., & Song, Y. (2016). Selenium Status and Cardiovascular Diseases: Meta-Analysis of Prospective Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70, 162–169.
- Zhao, Y., Xu, W., Wang, L., Han, S., Zhang, Y., Liu, Q., & Zhao, X. (2022). A maize necrotic leaf mutant caused by defect of coproporphyrinogen III oxidase in the porphyrin pathway. *Genes*, 13, 272.
- Zhou, J., Zhang, C., Du, B., Cui, H., Fan, X., Zhou, D., & Zhou, J. (2021). Soil and foliar applications of silicon and selenium effects on cadmium accumulation and plant growth by modulation of antioxidant system and Cd translocation: comparison of soft vs. durum wheat varieties. *Journal of Hazardous Materials*, 402, 123546.
- Zouboulis, A. I., Loukidou, M. X., & Matis, K. A. (2004). Biosorption of toxic metals from aqueous solutions by bacteria strains isolated from metal-polluted soils. *Process Biochemistry*, 39, 909-916.



IKSAD
Publishing House



ISBN: 978-625-367-529-5